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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 10 月 8 日　第 23 卷　第 28 期　(Volume 23 Number 28)



28/2015

ISSN 1009-3079
28>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年十月八日 第二十三卷 第二十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省26位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授

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

消化感染病学

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年10月8日 第23卷 第28期 (总第504期)

述评

4457 结直肠CT仿真内窥镜的应用现状

张宗明, 温智勇, 康枫

4464 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望

刘芳芳

4473 肠促胰素研究的新视野

张露, 高凌, 毕会民

基础研究

4482 慢病毒-HBx表达载体的构建及其在人正常肝细胞系Chang liver的稳定表达

鲁琰, 朱明月, 张雪儿, 李伟, 董栩, 陈栎, 林波, 郭峻莉, 李孟森

4490 AFAP-1L2通过PI3K/Akt通路影响胰腺癌细胞增殖及凋亡

刘博, 戚诚, 刘学臣, 赵晓东

临床研究

4499 分化抑制因子在肝癌化疗疗效检验中的应用

禹梅, 马玉梅, 陈花莲, 刘婕, 方晓蕾

4507 一种检测肝螺杆菌套式PCR方法的建立及临床应用

秦和平, 毕丽红, 韦碧柳, 潘信义, 叶安丽, 易平

文献综述

4515 反流性食管炎大鼠模型造模方法简述

程正义, 张娇, 王凤云, 唐旭东, 李保双

4522 骨髓间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展

王磊, 李宗帅, 张海蓉

4529 急性胰腺炎并发门静脉系统血栓形成的研究进展

李爽, 张桂信, 尚东

4536 正加速度暴露对大鼠肠道屏障影响的研究进展

邱杰, 唐合兰, 颜伟, 葛淑静, 杨春敏

研究快报

4542 小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响

钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣

临床经验

4548 磁共振扩散加权成像应用于食管癌的最佳b值选择及放疗疗效评价

刘辉, 时高峰, 许茜, 李如讯, 贾丽涛, 邵娴

4553 IL-12诱导的CIK细胞联合化疗治疗食管癌的疗效及对患者免疫功能的影响

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云

4558 急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗的应用

杜绍山, 孙树申, 宋燕峰, 郝术安

4563 残胃癌再次手术根治性的相关因素

陈长义, 余培东

4568 中药直肠滴入联合西药对婴儿肝炎综合征患儿血生化指标的影响

李宁, 张博

4574 LTCBDE手术治疗继发性肝外胆管结石的临床效果

程利民, 刘洋, 孙志德, 刘淑敏, 张学军

4579 一种中药五类新药对肠易激综合征的疗效

陈国雁, 刘琦

4585 内镜下治疗结肠息肉的安全性及有效性

雍和礼, 张丽

4589 不同疗程伴同疗法与含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效

杨雷, 郝玮玮, 李娅, 徐峰

4595 肥胖性2型糖尿病患者的微创袖状胃切除手术效果

秦凤

病例报告

4602 食管颗粒细胞瘤ESD切除1例并国内文献回顾

王龙, 曹杰, 代海萍, 辛毅

4606 非直接侵犯性胃转移癌的多层螺旋CT特征: 5例病例报告并文献复习

杨丽, 时高峰, 周涛, 王光大, 李扬

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

4472 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4489 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4514 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4528 《世界华人消化杂志》栏目设置
4535 《世界华人消化杂志》修回稿须知
4562 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4573 《世界华人消化杂志》正文要求
4594 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》主编, 张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 首都医科大学北京电力医院普外科. 从事普通外科工作30年, 对普外科各种疾病的诊断和治疗具有丰富经验, 专长于肝胆胰脾外科. 在美国科学院院报(*PNAS*)、中华医学杂志英文版(*CMJ*)、世界华人消化杂志等期刊发表学术论文130多篇. 参编全国高等医学院校五、七、八年制《外科学》教材、《黄家驷外科学》等专著14部. 主持完成国家自然科学基金、教育部《跨世纪优秀人才培养计划》、首都医学发展科研基金等10多项科研基金. 兼任教育部科学技术委员会生物与医学学部、中华医学会外科学分会胆道外科学组、北京医学会外科学分会、广东医学会肝胆胰外科学分会等18个学术组织的委员, 《中华消化外科杂志》等12种期刊编委.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-10-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 28 October 8, 2015

EDITORIAL

4457 Application of CT virtual endoscopy in diagnosis of colorectal diseases

Zhang ZM, Wen ZY, Kang F

4464 Colorectal cancer immunotherapy: Current clinical studies and prospect of clinical application

Liu FF

4473 New perspectives of incretin research

Zhang L, Gao L, Bi HM

BASIC RESEARCH

4482 Construction of a lentiviral expression vector of HBx and its stable expression in human Chang liver cell line

Lu Y, Zhu MY, Zhang XE, Li W, Dong X, Chen Y, Lin B, Guo JL, Li MS

4490 AFAP-1L2 influences proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells *via* PI3K/Akt pathway

Liu B, Qi C, Liu XC, Zhao XD

CLINICAL RESEARCH

4499 Application of inhibitors of differentiation 2 and 3 for evaluation of chemotherapy efficacy in liver cancer

Yu M, Ma YM, Chen HL, Liu J, Fang XL

4507 Development and clinical application of a nested-PCR assay for *Helicobacter hepaticus* detection

Qin HP, Bi LH, Wei BL, Pan XY, Ye AL, Yi P

REVIEW

4515 Rat models of reflux esophagitis

Cheng ZY, Zhang J, Wang FY, Tang XD, Li BS

4522 Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of liver cirrhosis

Wang L, Li ZS, Zhang HR

4529 Portal venous system thrombosis complicating acute pancreatitis

Li S, Zhang GX, Shang D

4536 Effect of positive acceleration exposure on gut barrier in rats

Qiu J, Tang HL, Yan W, Ge SJ, Yang CM

RAPID COMMUNICATION

4542 Effect of Xiaochaihu decoction on expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency

Zhong H, Yu BS, Zou XF, Dai W, Liu WA, Ge JY, Liu M, Chang XR

CLINICAL PRACTICE

4548 Optimization of b-value in diffusion-weighted imaging for evaluation of radiotherapy efficacy in esophageal cancer

Liu H, Shi GF, Xu Q, Li RX, Jia LT, Shao X

4553 IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal carcinoma

Qu WF, Zhang WM, Ding XY

4558 Efficacy of emergency endoscopy in treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Du SS, Sun SS, Song YF, Hao SA

4563 Risk factors for radical reoperation in patients with remnant gastric cancer

Chen CY, Yu PD

4568 Effect of Chinese medicine rectal instillation therapy combined with Western medicine on blood biochemical parameters in patients with cholestatic infant hepatitis syndrome

Li N, Zhang B

4574 Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration *vs* laparoscopic common bile duct exploration plus T-tube drainage in treatment of secondary extrahepatic bile duct stones

Cheng LM, Liu Y, Sun ZD, Liu SM, Zhang XJ

4579 Clinical effects of Dingguiyou capsule in irritable bowel syndrome

Chen GY, Liu Q

4585 Safety and effectiveness of endoscopic therapy in patients with colonic polyps

Yong HL, Zhang L

4589 Efficacy of different courses of concomitant therapy and bismuth containing quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*

Yang L, Hao WW, Li Y, Xu F

4595 Clinical effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in obese patients with type 2 diabetes mellitus

Qin F

CASE REPORT

4602 Endoscopic submucosal dissection excision for esophageal granular cell tumor: A case report and literature review

Wang L, Cao J, Dai HP, Xin Y

4606 Gastric metastases not resulting from direct invasion: Report of 5 cases and review of the literature

Yang L, Shi GF, Zhou T, Wang GD, Li Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 28 October 8, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Jia 1, Taipingqiaoxili, Fengtai District, Beijing 100073, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4457

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4457-4463
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

结直肠CT仿真内窥镜的应用现状

张宗明, 温智勇, 康 枫

张宗明, 首都医科大学北京电力医院普外科 北京市 100073
温智勇, 康枫, 首都医科大学北京电力医院放射科 北京市 100073
张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆胰外科疾病的临床和基础研究.
国家电网公司科技基金资助项目, No. SGHB0000AJJS1400182
作者贡献分布: 本文由张宗明、温智勇及康枫撰写; 选题、设计和审校由张宗明完成.
通讯作者: 张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 首都医科大学北京电力医院普外科. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn
电话: 010-63503046
收稿日期: 2015-04-28 修回日期: 2015-05-19
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-10-08

Application of CT virtual endoscopy in diagnosis of colorectal diseases

Zong-Ming Zhang, Zhi-Yong Wen, Feng Kang

Zong-Ming Zhang, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China
Zhi-Yong Wen, Feng Kang, Department of Radiology, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China
Supported by: The Science and Technology Project of State Grid Corporation of China, No. SGHB0000AJJS1400182
Correspondence to: Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Jia 1, Taipingqiaoxili, Fengtai District, Beijing 100073, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn
Received: 2015-04-28 Revised: 2015-05-19
Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-10-08

Abstract

Colorectal diseases are a group of common diseases. In recent years, extensive attention has been paid to the application of computed tomography virtual endoscopy (CTVE) in the diagnosis of colorectal diseases. Through the literature search, combined with the author's experience, we explore the technical principle, bowel preparation and inspection method of CTVE, making a summary of the value of CTVE in the diagnosis of colorectal diseases. CTVE can fully observe morphological characteristics of colorectal cancer, polyps, and inflammatory disease. CTVE can not only determine the lesion location, shape, and size, but also confirm the extent of invasion into the colorectal wall, surrounding tissue and distant metastasis. However, the main limitation is that the detected lesion cannot be biopsied or treated during CTVE. Therefore, CTVE is a new, rapid, convenient, safe, non-invasive, and effective method for colorectal examination, which can be used for screening of colorectal diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal diseases; CT virtual endoscopy; Conventional colonoscopy

Zhang ZM, Wen ZY, Kang F. Application of CT virtual endoscopy in diagnosis of colorectal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4457-4463 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4457.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4457

摘要

结直肠疾病是一种常见疾病, CT仿真内窥镜(computed tomography virtual endoscopy, CTVE)在结直肠疾病诊断中的应用近年受到广泛重视. 本文通过文献检索, 结合作者

背景资料
传统的纤维结肠镜作为目前诊断结直肠疾病的主要侵入性检查方法, 因无法观察结直肠腔外结构、不能了解远处转移情况、有一定的痛苦和结肠穿孔风险而受限. CT仿真内窥镜(computed tomography virtual endoscopy, CTVE)不仅可以模拟纤维结肠镜的检查方式, 而且可以观察结直肠病变的大小、浸润范围、周边组织关系及远处转移情况, 因此作为诊断结直肠疾病的一种非侵入性影像学检查新技术、新方法, 近年受到广泛重视.

同行评议者
李革, 副教授, 延边大学附属医院

研发前沿
CTVE在结直肠疾病诊断中的应用近年受到广泛重视, 通过文献检索, 结合作者的应用经验和体会, 探讨CTVE的技术原理、检查方法, 总结CTVE对结直肠疾病的诊断价值.

的应用经验和体会, 探讨CTVE的技术原理、肠道准备和检查方法, 总结CTVE对结直肠疾病的诊断价值, 结果发现CTVE可以全面观察结直肠肿瘤、息肉、炎症等病变的形态特征, 不仅可以显示结直肠病变的部位、形态、大小, 而且可以明确结直肠癌的肠壁受侵范围、周边组织关系及远处转移情况, 但也存在着发现病变后不能活检或治疗的局限性. 因此, CTVE被认为是一种快速、方便、安全、无创、有效的结直肠检查新方法, 可作为结、直肠疾病的筛查手段和普查方法加以推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠疾病; CT仿真内窥镜; 纤维结肠镜

核心提示: CT仿真内窥镜(computed tomography virtual endoscopy)作为诊断结直肠疾病的一种非侵入性影像学检查新技术、新方法, 不仅可以显示结直肠病变的部位、形态、大小, 而且可以明确结直肠癌的肠壁受侵范围、周边组织关系及远处转移情况, 可作为结、直肠疾病的筛查手段和普查方法加以推广应用.

张宗明, 温智勇, 康枫. 结直肠CT仿真内窥镜的应用现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4457-4463 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4457.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4457

0 引言

结直肠癌是一种常见恶性肿瘤, 是男性第三、女性第二高发的癌症, 新近报道2012年全球估计有超过140万新发和69.39万死亡的结直肠癌病例[1]. 传统的纤维结肠镜作为目前诊断结直肠疾病的主要检查方法, 不仅是一种侵入性检查方法, 而且无法观察结直肠腔外结构、不能了解远处转移情况, 并且有一定的痛苦、漏诊、甚至结肠穿孔风险[2-5]. CT仿真内窥镜(computed tomography virtual endoscopy, CTVE), 自1994年由美国放射学专家Vining等[6]首次报道以来, 作为诊断结直肠疾病的一种非侵入性影像学检查新技术、新方法, 迅速受到广泛重视. 近年来, 国内外有关报道[7-16]逐渐增多. 本文对CTVE在结直肠疾病诊断中的应用现状做一述评, 以期进一步提高其诊断效果.

1 CTVE技术

1.1 技术原理 CTVE是将先进的计算机虚拟现实技术与CT影像学结合而产生的一种无创检查新技术, 是通过CT对患者腹盆腔进行连续扫描后, 利用计算机软件对扫描图像进行下述4种图像后处理[17-20], 从而非常逼真地重建出类似传统纤维结肠镜所见的结直肠腔内结构及病变图像. 该技术不仅可以模拟纤维结肠镜的检查方式, 而且可以观察结直肠病变的大小、浸润范围、周边组织关系及远处转移情况.

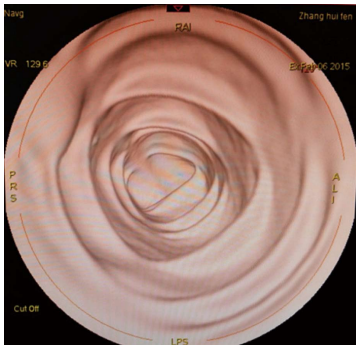


图 1 CT仿真内窥镜显示结肠腔内表面. CT: 计算机断层扫描.

1.1.1 CT仿真结肠镜(computed tomography virtual colonoscopy, CTVC): 应用Navigator软件, 调整Navigator观察光标至所需检查的肠管, 并旋转方向光标获得所需观察方向, 沿管腔轴向观察以发现病变. 从直肠至盲肠、从盲肠到直肠对可疑病变进行双向观察, 可获得类似纤维结肠镜观察的三维图像(图1), 显示病变的近侧面、远侧面、正面和斜面, 有利于病变的综合分析.

1.1.2 多平面重建(multiplanar reformation, MPR): 应用Navigator软件, 以病变肠段为中心, 逐层进行冠状、矢状及任意角度的二维图像重建, 可显示病变段肠腔内、外及肠壁的结构(图2), 有助于CTVE病变的精确定位. MPR图像不仅可以清楚显示病变肠段的肠壁浸润增厚程度以及附壁小粪块、黏液囊肿等病变的密度差, 有利于病变与非病变的鉴别, 而且可以清楚显示病变肠段的肠壁周围侵犯范围和程度.

1.1.3 表面遮盖显示(shaded surface display, SSD): 应用Surface软件对结直肠分布的全部区域行SSD图像重建, 获得病变肠段的图像, 再行局部放大和多角度旋转, 可以充分显示病灶. 应用SSD图像切割软件将病变对侧肠壁切除, 自肠管内观察病变, 所见类似纤维结肠镜下表现, 可直观反映病变肠段的狭窄情况(图3A).

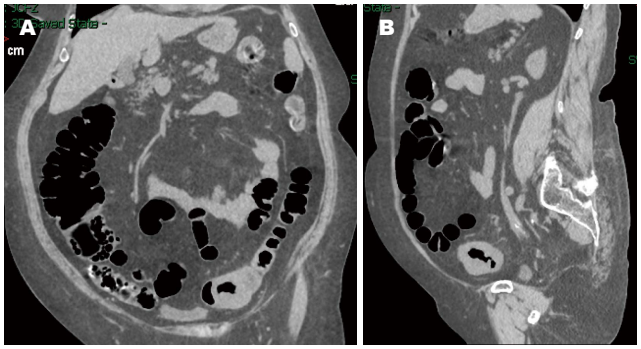


图 2 多平面重建. A: 冠状面重建; B: 矢状面重建.

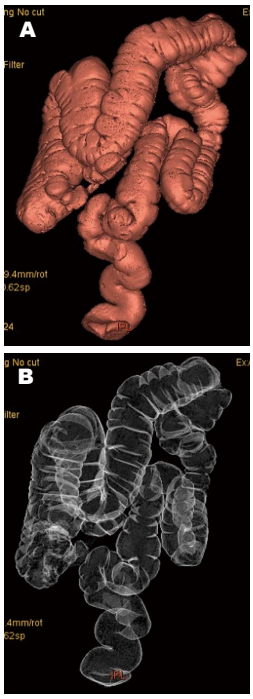


图 3 全结肠图像. A: 表面遮盖重建; B: 透明重建.

1.1.4 透明显示(Ray Sum): 在SSD图像基础上, 应用Ray Sum软件, 进一步获得病变肠段的Ray Sum图像, 使肠腔透明, 以观察病变肠段的腔内和肠壁情况(图3B), 对病变肠段肿瘤隆起或凹陷的轮廓, 以及肿瘤生长范围、病灶两端肠腔形态显示较佳.

1.2 检查方法

1.2.1 肠道准备: CTVE检查前2 d无渣饮食, 检查前1 d流汁饮食, 检查前12 h、4 h分别口服复方聚乙二醇电解质散溶液1000 mL或磷酸钠盐45 mL(加水至800 mL)[21-24], 检查当天空腹. CTVE检查成功与否与肠道准备密切相关.

1.2.2 肠道低张: 肠蠕动会产生运动伪影, 为了抑制肠蠕动, 降低肠管壁张力, 如无禁忌证, 应使用低张药物. 通常在扫描前10 min肌注东莨菪碱10 mg, 以充分扩张肠管, 减少肠蠕动造成的干扰.

1.2.3 检查体位: 患者仰卧, 经肛门注入适量的气体1000-2000 mL(根据患者的耐受程度而定), 通过CT扫描先获取定位像观察肠腔内充气是否满意, 若充气不满意, 可追加气体. 多选用空气或CO_2, CO_2可减少肠痉挛的发生率, 但二者的图像无明显差别. 现主张采用仰卧位与俯卧位相结合的方法进行检查, 并根据对比剂和病变所在部位的不同, 选择适当的体位进行扫描[25].

1.2.4 扫描技术: 以目前常用的DISCOVERY HD750 64层螺旋CT为例, 采用管电压140 kV, 管电流800 mA, 层厚0.625 mm, 重建间隔0.625 mm, 高图像质量扫描模式, 螺距0.984, 矩阵512×512, 对腹盆腔进行连续扫描.

2 CTVE应用

2.1 结直肠肿瘤

2.1.1 结直肠肿瘤诊断: CTVE对结直肠肿瘤诊断有较高的敏感性, 良性病变的形态规则、表面光滑, 恶性病变则形态不规则、表面凹凸不平[10-12,26].

CTVE在显示结直肠病变的部位、形态和范围方面有着独特作用, 不仅可以显示肠腔不规则狭窄、单发或多发结节样隆起及菜花样病变, 还可多视角、整体观察病变, 结合CT扫描后的MPR、SSD和Ray Sum图像, 可了解有无肠壁增厚、淋巴结肿大、肠旁脂肪间隙或盆壁侵犯等外侵征象. 诸多报道[19,27,28]指出CTVE对结直肠癌的检出率为100%、定位准确率100%; MPR能直观反映癌肿处肠壁及肠周受侵状况, 对癌肿肠周受浸判断正确率达100%; SSD有助于鉴别假阳性; Ray Sum在显示癌肿的长度上占优势, 判断正确率达100%. 因此可根据CTVE显示的结直肠病变的形态(图4)、浸润范围、周围淋巴结肿大、腹腔内脏器转移等恶性肿瘤的间接征象, 作出结直肠

相关报道

CTVE自1994年由美国放射学专家Vining等首次报道以来, 作为诊断结直肠疾病的一种非侵入性影像学检查新技术、新方法, 近年来国内外有关报道逐渐增多. 本文对CTVE在结直肠疾病诊断中的应用现状做一述评, 以期进一步提高其诊断效果.

创新盘点
本文通过文献检索, 结合作者的应用经验和体会, 全面总结了CTVE的技术原理、肠道准备、检查方法、诊断价值、主要优点和不足, 有利于指导临床推广应用.

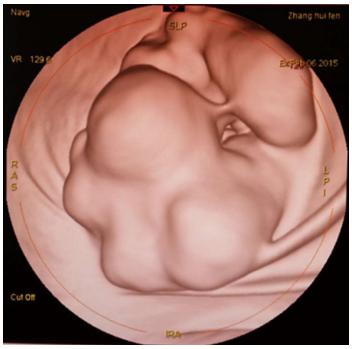


图 4 CT仿真内窥镜显示结肠癌. CT: 计算机断层扫描.

癌的诊断.

CTVE作为结直肠肿瘤诊断的一种新检查手段, 与传统的纤维结肠镜、钡灌肠相比, 其优势在于: (1)适用范围广泛, 尤其适用于高龄体弱、心肺功能不全、脑血管病变后遗症行动不便的患者, 以及急性肠梗阻或其他原因不能耐受传统检查的患者; (2)提供肿瘤的大小、浸润范围、周边组织关系及远处转移情况资料; (3)无创伤. 其不足在于: (1)不能显示病变真实颜色、质地; (2)不能直接接触病变获取病理资料; (3)扁平病变不容易检出.

2.1.2 结直肠癌的TNM分期: CTVE可清晰显示结直肠癌的原发灶、局部淋巴结和远处转移, 因此可对结直肠癌进行比较准确的术前肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期, 其判断标准是: (1)T1-2期: 肠壁增厚>0.5 cm, 癌灶局限于肠壁内层且明显强化, 外缘光整, 外周脂肪可清晰显示, 肠腔没有明显的狭窄; T3期: 肠壁增厚>0.5 cm, 癌灶侵犯到肠壁外层, 可见肠壁外缘不光滑, 且可见到肠腔狭窄、凹凸不平或呈结节状向外突; T4期: 癌灶侵犯范围为突出到肠壁外层, 可见到肠壁增厚变形明显或肠腔狭窄, 外周脂肪密度增高, 可见到条索状高密度影, 且侵犯到邻近的组织、器官; (2)N0: 可视区域的淋巴结不可见, 或可见到淋巴结肿大但强化不明显; N1: 可视区域淋巴结(直径≥8 mm), 呈现明显强化; (3)远处转移: M0: 未发现有远处转移; M1: 有远处转移的证据, 如发现有转移到肝、肺或盆腹腔等转移灶. 有报道[29]多层螺旋CT及其CTVE对结肠癌T、N、M及TNM分期的准确率分别为91.23%、84.21%、98.25%和70.17%. 另有报道[16]CTVE对结直肠癌的T、N、M分期的准确率分别为96.9%、79.3%、100%.

CTVE作为结直肠癌术前TNM分期的一种新手段, 与传统的纤维结肠镜、钡灌肠相比, 尽管纤维结肠镜、钡灌肠对结直肠癌的诊断很有帮助, 但因其只能观察肠腔情况, 不能判断肿瘤浸润程度, 不能了解肠腔外及其周围情况, 因此不能准确地进行结直肠癌分期; 与传统的CT扫描图像直肠癌分期[30](Ⅰ期: 肠腔内息肉样肿块, 肠壁不增厚; Ⅱ期: 肠壁增厚>0.5 cm, 肿瘤未侵及周围组织; ⅢA期: 肿瘤侵及周围组织, 未扩展至盆腔侧壁; ⅢB期: 肿瘤扩展至盆腔侧壁; Ⅳ期: 盆腔肿瘤和远处转移)相比, CTVE可提供与国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的病理学TNM分期基本一致的术前TNM分期[29], 且术前TNM分期对于判断手术指征、制订手术方案及术后综合治疗措施均具有指导价值.

2.1.3 结直肠肿瘤性梗阻: 传统纤维结肠镜检查被认为是诊断结肠癌的金标准, 但纤维结肠镜无法通过高度狭窄的肠腔, 如果结直肠肿瘤造成肠道梗阻, 纤维结肠镜就无能为力了. CTVE是利用气体成像, 可显示气体能够通过的任何部位, 既不受肠腔梗阻或狭窄的严格限制, 又能观察结直肠肿瘤的近、远端, 同时也能观察全结肠腔内、腔外及其周围病变, 因此对梗阻性结直肠肿瘤的检测和定位也是CTVC的一大优势. 早在2000年就有报道[31], 对因梗阻性病变无法进行结肠镜检查的病例, CTVC可清晰显示病灶的形态、范围及其远端情况. 新近有报道[19]指出约10%的结直肠癌为多发癌, 而梗阻性结直肠癌有1.5%-9.0%同时合并第2处结肠癌肿, 27%-55%同时合并多发息肉, 应用CTVC全面评估整个结肠情况就显得更加重要了.

2.2 结直肠息肉 结直肠息肉是一种常见的结、直肠疾病, 可单发或多发, 息肉的恶变几率与息肉的大小、位置、数量及是否有蒂等因素密切相关. 息肉越大, 数目越多, 恶变的几率就越大. CTVE检查时, 一方面, 结直肠充气扩张, 肠壁充分舒展, 皱襞平坦, 并有气体形成的强烈对比, 使小息肉易于暴露(图5); 另一方面, CTVE能以任意切入点、任意视角观察和显示息肉的形态, 且能同时观察肠壁、肠外结构以及发现肠外病变. 有报道[32]指出CTVE对≥10 mm的结直肠息肉的敏感性为100%, 6-9 mm的为83.3%, ≤5 mm的为51.3%. 由于结肠息肉直径>10 mm有潜在恶变的可能(恶变率约10%),

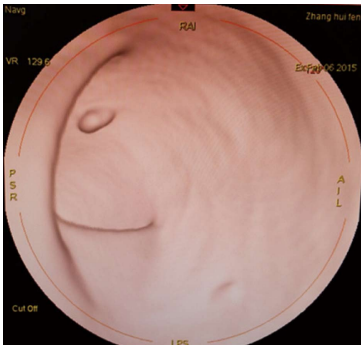


图 5　CT仿真内窥镜显示结肠息肉. CT: 计算机断层扫描.

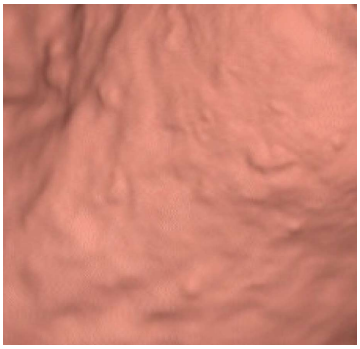


图 6　CT仿真内窥镜显示结肠黏膜不光滑、呈颗粒状. CT: 计算机断层扫描.

而直径<5 mm的结肠息肉恶变率不到0.1%, 所以CTVE为结直肠癌高危人群的普查提供一种有效的新途径[33-35].

相比之下, 尽管纤维结肠镜可直接观察结直肠黏膜或上皮病变, 但由于易受肠黏膜皱襞的遮挡和视角限制, 且不能观察肠壁和肠外结构, 因此其对结直肠的完整观察和肠壁侵犯情况的确定受到限制.

2.3 *炎症性肠病* 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性、反复发作性肠道非特异炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 临床诊断主要依靠纤维结肠镜检查, 但因部分患者不能耐受、肠腔重度狭窄等原因不能完成检查, 且随着检查次数增多, 出现穿孔等并发症的几率逐渐增加.

CTVE检查时, 结直肠充气扩张, 肠壁充分舒展, 皱襞平坦, 对于观察和判断结直肠黏膜形态、肠壁厚度、肠壁僵硬度、结肠袋情况很有帮助. CTVE可通过显示结直肠壁的增厚、强化来诊断结直肠炎症, 有报道[36]指出结肠壁增厚超过5 mm提示结肠炎性疾病存在. 另有报道[37]提示肠壁黏膜强化、肠壁强化与IBD病变活动有一定关系, 肠壁黏膜强化、肠壁不均匀强化提示IBD处于活动期, 而肠壁黏膜无强化、肠壁均匀强化则意味着IBD处于非活动期.

与腹部增强CT相比, CTVE对IBD具有更高的检出率, 结肠壁增厚伴强化是诊断IBD的最敏感征象. 诊断IBD的最特异征象是同时具备结肠黏膜不光滑、呈颗粒状和结肠袋消失. 有报道[38]指出以肠壁增厚和强化诊断IBD的敏感度高达80.62%; 以结肠黏膜不光滑、呈颗粒状征象(图6)为指标诊断IBD的特异度为94.40%, 以结肠袋消失为指标的特异度为91.74%, 二者结合的特异度为97.20%. 但CTVE不能显示IBD病变的早期表现, 也不能显示黏膜的真实颜色、充血、水肿、微小溃疡及黏膜下血管情况等, 因而对IBD检测存在一定的局限性.

应用要点
CTVE作为传统纤维结肠镜检查的一种有效补充手段和潜在替代技术, 具有十分重要的临床应用价值和广阔的发展前景.

3 CTVE应用前景

3.1 *CTVE的优点* CTVE将CT影像和软件技术结合, 不仅可以模拟传统纤维结肠镜的检查方式, 而且可以观察结直肠肿瘤的大小、浸润范围、周边组织关系及远处转移情况, 尤其是当结直肠癌发生梗阻致使纤维结肠镜通过困难或不能通过时, 或患者年老体弱不能耐受纤维结肠镜检查时, CTVE就显得更加至关重要. 除此之外, 由于CTVE检查时结直肠充气扩张, 肠壁充分舒展, 皱襞平坦, 因此可作为非侵入性手段, 用于结直肠息肉、炎症的动态观察和诊断, 并且在敏感性、特异性、安全性和患者可接受性等多方面具有一定的优势[39-41].

3.2 *CTVE的不足* CTVE不能显示结直肠病变的真实颜色, 不能发现充血、水肿等炎性早期改变; 扁平病变不容易检出; 发现结直肠病变后不能进行活检或息肉切除治疗; 结直肠肠腔内的粪块、未完全张开的肠皱襞时, 可产生假阳性结果; 结直肠小息肉被肠液覆盖时, 可产生假阴性结果. 由于CT空间分辨率与密度分辨率的局限性, CTVE尚难以诊断T2期以下的结直肠肿瘤, 目前还不能替代传统纤维结肠镜检查[42-45].

3.3 *CTVE展望* CTVE作为诊断结直肠疾病的一种非侵入性影像学检查新技术、新方法, 自1994年问世以来, 经过二十多年的发展, 尤其是近几年的快速发展, 已经展现出显著的技术优势, 并为广大结直肠疾病患者带来无痛、安

名词解释

CT仿真内窥镜(CTVE): 是将先进的计算机虚拟现实技术与CT影像学结合而产生的一种无创检查新技术, 是通过CT对患者腹盆腔进行连续扫描后, 利用计算机软件对扫描图像进行后处理, 从而非常逼真地重建出类似传统纤维内窥镜所见的结直肠腔内结构及病变图像.

全、易接受的良好社会效益. 随着CTVE扫描前准备、扫描技术及诊断水平的进一步提高, CTVE技术的不足有望逐步解决. 因此, CTVE作为传统纤维结肠镜检查的一种有效补充手段和潜在替代技术, 具有十分重要的临床应用价值和广阔的发展前景[46-50].

4 结论

CTVE不仅可以显示结直肠病变的部位、形态、大小, 而且可以明确结直肠癌的肠壁受侵范围、周边组织关系及远处转移情况, 是一种快速、方便、安全、无创、有效的结直肠检查新方法, 可作为结、直肠疾病的筛查手段和普查方法加以推广应用.

5 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Barret M, Boustiere C, Canard JM, Arpurt JP, Bernardini D, Bulois P, Chaussade S, Heresbach D, Joly I, Lapuelle J, Laugier R, Lesur G, Pienkowski P, Ponchon T, Pujol B, Richard-Molard B, Robaszkiewicz M, Systchenko R, Abbas F, Schott-Pethelaz AM, Cellier C. Factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide survey. *PLoS One* 2013; 8: e68947 [PMID: 23874822 DOI: 10.1371/journal.pone.0068947]

3 Young PE, Womeldorph CM. Colonoscopy for colorectal cancer screening. *J Cancer* 2013; 4: 217-226 [PMID: 23459594 DOI: 10.7150/jca.5829]

4 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072 DOI: 10.1056/NEJM199312303292701]

5 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]

6 Vining DJ, Gelfand DW. Non-invasive colonoscopy using helical CT scanning. 3D reconstruction and virtual reality. Syllabus of the 23rd Annual Meeting Society of gastrointestinal Radiologists, Maui, Hawaii, February 13-18, 1994

7 高玲, 张武彪, 唐菁菁, 沈广澍. 螺旋CT仿真内窥镜对梗阻性结肠占位诊断的临床意义. 中国医学前沿杂志(电子版) 2015; 7: 109-111

8 赵亚波, 王波, 刘卫军. 低剂量扫描在CT仿真内窥镜中的应用进展. 实用医技杂志 2015; 22: 392-394

9 He Q, Rao T, Guan YS. Virtual gastrointestinal colonoscopy in combination with large bowel endoscopy: clinical application. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13820-13832 [PMID: 25320519 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13820]

10 郑柏军, 王轶博. 64层螺旋CT仿真内窥镜检查结、直肠病变的临床价值分析. 医学影像学杂志 2014; 24: 667-670

11 李静秋, 艾松涛. 多层螺旋CT仿真肠镜与结肠镜检查技术在发现结肠肿瘤的应用价值对比. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 86-88

12 骆全湘. 64排螺旋CT低剂量扫描对结肠癌诊断及分期的价值. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 75-78

13 Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A, Hohmann J. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8502-8514 [PMID: 24379567 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8502]

14 张凤全, 郑新, 韩雪. 螺旋CT仿真结肠内窥镜检查前的准备与操作方法. 中国医学装备 2013; 10: 78-80

15 刘英峰, 李忠国, 刘长春, 蔡成仕, 赵瑞华. 多层螺旋CT仿真肠镜在结直肠癌诊断中的临床应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 6129-6130

16 曾令延, 魏文洲. 64层螺旋CT仿真内镜在结直肠癌的检测和术前分期中的作用. 医学影像学杂志 2013; 23: 268-271

17 李琼华, 王波, 曾文彦, 赵亚波, 刘卫军. 128层螺旋CT重建技术在结肠肿瘤中的诊断价值. 基层医学论坛 2014; 18: 1307-1308

18 张淑倩, 叶玉芳, 李东辉, 周汝明, 王连庆, 刘蓉辉, 孙吉林. CT结肠造影二维和三维图像评价结肠病变的优势与不足. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 679-682

19 阮建萍, 田净丽. 多层螺旋CT仿真肠镜在结肠病变中的应用. 中国伤残医学 2011; 19: 94-96

20 郭青, 徐香玖, 黄刚. 多层螺旋CT后处理技术在结直肠癌诊断中的应用研究. 甘肃医药 2009; 28: 251-253

21 黄榕, 彭阳, 周桂芳, 肖敏. 复方聚乙二醇电解质散在内镜检查肠道准备中的应用价值. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 47-49

22 许欣欣, 赵清平, 徐巧莲. 磷酸钠盐用于老年患者结肠镜检查前肠道准备的研究. 临床合理用药 2013; 6: 23-24

23 苏茜, 尚炳英, 赵彦铭, 王山山. 不同肠道清洁方法在炫速双源CT仿真结肠内窥镜患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 100-101

24 刘咸英, 冯春琴, 沈维红, 陈晶. 3种不同肠道准备方法在64层螺旋CT仿真结肠镜中的应用与护理. 安徽医学 2011; 32: 1185-1187

25 袁会军, 赵娅莉, 余建国, 闫立民. 不同体位下的(CTVE)检查对结、直肠疾病诊断结果影响的研究分析. 现代医用影像学 2011; 20: 340-343

26 方明, 冯磊, 王学淳. 16层螺旋CT仿真结肠镜的临床应用价值探讨. 医学影像学杂志 2009; 19: 435-437

27 庄晓泉, 林惠岚, 李玉民. 大肠癌术前CT仿真结肠镜检查的意义. 中国普通外科杂志 2011; 20: 1047-1049

28 胡达海, 孙君翔, 张园. 多层螺旋CT多模式图像重建对结肠、直肠癌的诊断价值. 中国医药指南 2014; 12: 116-117

29 王金屏. 螺旋CT在结肠癌术前诊断和分期中的价值分析. 中国医药导报 2012; 9: 117-119

30 王克有, 李杰, 蒋宏传, 游凯涛. CT仿真肠镜在大肠癌诊断中的应用29例报告. 中华普通外科杂志 1999; 14: 305-306

31 Miao YM, Amin Z, Healy J, Burn P, Murugan N, Westaby D, Allen-Mersh TG. A prospective

single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000; 47: 832-837 [PMID: 11076883 DOI: 10.1136/gut.47.6.832]
32 Oto A. Virtual endoscopy. *Eur J Radiol* 2002; 42: 231-239 [PMID: 12044701 DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00032-3]
33 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Brink JA, Mangiapane F, Trenna S, Piacentini F, Passariello R. Detection of colorectal lesions: lower-dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy. *Radiology* 2003; 229: 775-781 [PMID: 14657315 DOI: 10.1148/radiol.2293021399]
34 张立卫, 王刚. CT仿真内镜技术在胃肠道疾病诊断中的应用进展. 中国微创外科杂志 2008; 8: 1090-1092
35 宋超, 王世平, 赵敏, 刘再强, 张明标, 杨芳. 多层螺旋CT对结、直肠息肉检查的临床应用. 昆明医学院学报 2012; 33: 70-73
36 Röttgen R, Schröder RJ, Lorenz M, Herbel A, Fischbach F, Herzog H, Lopez-Häninnen E, Gutberlet M, Hoffmann K, Helmig K, Felix R. [CT-colonography with the 16-slice CT for the diagnostic evaluation of colorectal neoplasms and inflammatory colon diseases]. *Rofo* 2003; 175: 1384-1391 [PMID: 14556108]
37 Choi D, Jin Lee S, Ah Cho Y, Lim HK, Hoon Kim S, Jae Lee W, Hoon Lim J, Park H, Rae Lee Y. Bowel wall thickening in patients with Crohn's disease: CT patterns and correlation with inflammatory activity. *Clin Radiol* 2003; 58: 68-74 [PMID: 12565208 DOI: 10.1053/crad.2002.1068]
38 朱雪娥, 王继琛, 汪洋. CT仿真结肠镜与腹部增强CT对炎症性肠病的对照研究. 中国医学影像技术 2011; 27: 1850-1854
39 刘林祥, 刘玉金, 陈克敏. CT、MR仿真结肠镜研究进展. 泰山医学院学报 2005; 26: 71-74
40 Pickhardt PJ, Kim DH, Meiners RJ, Wyatt KS, Hanson ME, Barlow DS, Cullen PA, Remtulla RA, Cash BD. Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. *Radiology* 2010; 255: 83-88 [PMID: 20308446 DOI: 10.1148/radiol.09090939]
41 Sabanli M, Balasingam A, Bailey W, Eglinton T, Hider P, Frizelle FA. Computed tomographic colonography in the diagnosis of colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1291-1294 [PMID: 20602504 DOI: 10.1002/bjs.7098]
42 唐文, 钱铭辉. CT仿真结肠镜的图像特点、存在的问题和处理方法. 国外医学临床放射学分册 2002; 25: 319-320
43 包佳琪, 赵磊, 白智刚. CT结肠造影评价结直肠癌: 技术特征的描述与比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4878-4883
44 Thoufeeq M. Virtual colonoscopy is unlikely to reduce the need for optical colonoscopy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 109 [PMID: 23539401]
45 Benson M, Pier J, Kraft S, Kim D, Pickhardt P, Weiss J, Gopal D, Reichelderfer M, Pfau P. Optical colonoscopy and virtual colonoscopy numbers after initiation of a CT colonography program: long term data. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 391-395 [PMID: 23256122]
46 Martín-López JE, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, Molina-López T. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: O82-O89 [PMID: 24299052 DOI: 10.1111/codi.12506]
47 Plumb AA, Halligan S, Pendsé DA, Taylor SA, Mallett S. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1049-1058 [PMID: 24519111 DOI: 10.1007/s00330-014-3106-0]
48 Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259: 393-405 [PMID: 21415247 DOI: 10.1148/radiol.11101887]
49 Laghi A. Computed tomography colonography in 2014: an update on technique and indications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16858-16867 [PMID: 25492999 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16858]
50 Kierszenbaum ML, von Atzingen AC, Tiferes DA, Alvim MV, Lopes Filho Gde J, Matos D, D'Ippolito G. CT colonography: the value of this method in the view of specialists. *Radiol Bras* 2014; 47: 135-140 [PMID: 25741069 DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1837]

同行评价

本文选题具有很好的现实意义，有一定的科学性和先进性，对临床有重要指导意义，是一篇具有可读性的好文章.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4464

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4464-4472
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望

刘芳芳

背景资料
结直肠癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一. 患者术后5年总体存活率不高. 常规手术切除加术后放、化疗很难达到彻底清除残留肿瘤细胞的目的. 近年, 肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗方式. 本文主要介绍了免疫治疗在结直肠癌中的研究和应用.

刘芳芳, 北京大学人民医院病理科 北京市 100044
刘芳芳, 副主任医师, 主要从事消化系统炎症性与肿瘤性疾病的基础及临床研究.
北京市自然科学基金资助项目, No. 7122195
作者贡献分布: 本文由刘芳芳独立完成.
通讯作者: 刘芳芳, 副主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院病理科.
liufangfang@pkuph.edu.cn
电话: 010-88325547
收稿日期: 2015-05-12 修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-06-19 在线出版日期: 2015-10-08

Colorectal cancer immunotherapy: Current clinical studies and prospect of clinical application

Fang-Fang Liu

Fang-Fang Liu, Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China
Supported by: Natural Science Foundation of Beijing, No. 7122195
Correspondence to: Fang-Fang Liu, Associate Chief Physician, Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China. liufangfang@pkuph.edu.cn
Received: 2015-05-12 Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-06-19 Published online: 2015-10-08

Abstract

Colorectal cancer is a type of malignant gastrointestinal cancer with a high incidence rate. Current treatments, mostly surgery and chemotherapy, have not improved the 5-year survival rate of the patients significantly. About one-third of patients died of metastatic colorectal cancer eventually. Cancer immunotherapy has received more and more attention in recent years and become a hot research topic. Immunotherapy includes a variety of methods with an aim at improving the patient's own immune system and anti-tumor ability to control and kill tumor cells by the use of modern bio-technology. It has become the fourth form of cancer treatment after surgery, radiotherapy and chemotherapy. This paper expounds the types of tumor immunotherapy, their applications in colorectal cancer, and the advantages and disadvantages of different methods of immunotherapy. In particular, we discuss the relationship between inflammation microenvironment and immunotherapy, and the relationship between chemotherapy, radiation and immunotherapy in colorectal cancer. Immunotherapy may become an important component of individualized treatment for colorectal cancer in the near future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immunotherapy; Colorectal cancer; Inflammation; Chemoradiotherapy; Progress

Liu FF. Colorectal cancer immunotherapy: Current clinical studies and prospect of clinical application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4464-4472
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4464.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4464

摘要

结直肠癌是发病率高的消化系恶性肿瘤. 手术加放化疗, 一直以来未能显著提高患者术后5年生存率, 约1/3的患者最终死于结直肠癌远处转移. 肿瘤免疫治疗近年来越来越受到广泛关注, 已成为研究热点. 免疫治疗运用现代生物高科技技术, 主要通过提高患者自身机体免疫系统的抗肿瘤能力来控制和

同行评议者
王良静, 副主任医师, 研究员, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科

杀伤肿瘤细胞, 成为继手术、放疗和化疗之后的第4种肿瘤治疗模式. 本文系统阐述了肿瘤免疫治疗的类型及不同类型在结直肠癌中的应用进展情况, 指出不同免疫治疗方法的优势和缺点, 特别讨论了结直肠癌炎症微环境、放疗和化疗与免疫治疗的关系. 免疫治疗在不久的将来有可能成为结直肠癌个体化治疗的重要方式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 免疫治疗; 结直肠癌; 炎症; 放化疗; 进展

核心提示: 本文系统阐述了肿瘤免疫治疗的类型及不同类型在结直肠癌中的研究、应用进展情况, 指出不同免疫治疗方法的优势和缺点以及与免疫治疗效果相关的问题. 免疫治疗在不久的将来有可能成为结直肠癌个体化治疗的重要方式.

刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4464-4472 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4464.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4464

0 引言

结直肠癌是临床上最常见的消化系恶性肿瘤之一. 近20-30年来, 结直肠癌的发病率和死亡率是在世界多数国家和地区上升最快的肿瘤之一, 已成为全球第3位最常见的癌症, 患者术后5年总体存活率不高: 北美61%、日本57%及中国32%[1]. 手术切除虽然是结直肠癌最主要的治疗手段, 但约有30%的患者术后2-3年后因发生远处转移而死亡, 显然, 常规手术切除方法难以治愈结直肠癌, 术后放、化疗也很难达到彻底清除残留肿瘤细胞的目的, 据报道[2,3], 化疗对于结直肠癌远处转移疗效甚微或无疗效. 另外, 反复的手术+放、化疗不仅严重影响患者的生活质量, 也易引起肿瘤耐药.

免疫治疗是近年来临床研究关注的热点, 特别是在美国食品药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)2010年通过Provenge自体细胞免疫疗法治疗转移性去势难治性前列腺癌以后, 这是首个获批准的治疗性肿瘤疫苗. 2011-03-26 FDA再次批准ipilimumab上市, 用于治疗晚期的黑色素瘤[4,5]. 美国《科学》(*Science*)杂志将肿瘤免疫疗法作为2013年值得关注的六大科学领域之一. 免疫治疗是以增强肿瘤细胞免疫原性及机体对肿瘤抗原的识别和递呈能力, 从而提高机体抗肿瘤免疫能力的疗法. 该治疗方法帮助清除患者体内残存的肿瘤细胞, 可作为预防肿瘤复发与转移的策略, 也可在术前用于减瘤, 或在每一疗程化疗的间歇期实施, 帮助消除化疗耐药肿瘤细胞, 提高生存期, 改善患者的生存质量和预后, 为结直肠癌的临床治疗开辟了新的有效途径. 肿瘤的免疫治疗根据是否主动促进机体抗肿瘤免疫应答分为两种机制: 主动免疫治疗和被动免疫治疗.

研发前沿
免疫治疗是近年来临床研究关注的热点. 美国《科学》(*Science*)杂志将肿瘤免疫疗法作为2013年值得关注的六大科学领域之一. 2010年后, 我国一些单位已开始将免疫治疗应用于临床. 但免疫疗法的方式较多, 在应用过程中仍有一些亟待研究和解决的问题.

1 被动免疫治疗

被动免疫治疗不是刺激患者自身免疫系统主动对疾病发生反应, 而是指通过给机体输注外源的免疫效应物质, 如外源性抗体、致敏淋巴细胞或其产物来获得特异性的免疫能力, 发挥治疗肿瘤的作用. 其优点是效应快, 一经输入, 可立即获得免疫力; 缺点是维持时间短. 被动免疫治疗主要包括输注抗体、杀伤性细胞和细胞因子等.

1.1 抗体的导向治疗 主要是利用高度特异性的抗体作为载体, 将具有细胞毒作用的杀伤因子集中运到肿瘤病灶, 杀伤肿瘤细胞. 常用杀伤因子有: 放射性核素(^{131}I)、抗肿瘤药物(氨甲蝶呤、阿霉素)、毒素(蓖麻毒素、白喉毒素、绿脓杆菌外毒素等). 其中放射性核素标记方便, 易显像和定位定量检测, 应用较多.

目前制备的单抗多是针对肿瘤相关抗原的, 而不同个体或同一个体不同组织来源的某些类型肿瘤相关抗原存在质和量的差异. 此外, 由于多为鼠源单抗, 应用于人体后会产生抗鼠源单抗的抗体, 不仅影响其疗效发挥也可能发生超敏反应. 基因工程抗体特异性较高、且穿透力强, 在未来有可能发挥更大的作用. 在结直肠癌中未见有效应用报道.

1.2 过继性细胞免疫治疗 肿瘤过继免疫疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)是将自身或异体的抗肿瘤效应细胞的前体细胞, 在体外采用白介素-2(interleukin-2, IL-2)、抗CD3单抗, 特异性多肽等激活剂进行诱导、活化和扩增, 恢复患者自身T细胞溶解细胞的抗肿瘤活力, 然后转输给肿瘤患者, 使其在患者体内发挥抗肿瘤作用. 这种策略是充分利用T细胞高度特异性靶向性的优点. 常见的免疫效应细胞有: 细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte,

相关报道 美国食品药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)2010年通过Provenge自体细胞免疫疗法治疗转移性去势难治性前列腺癌, 这是首个获批准的治疗性肿瘤疫苗. 2011-03-26 FDA再次批准ipilimumab上市, 用于治疗晚期的黑色素瘤. 免疫治疗已进入了一个崭新的时代. 免疫治疗必将在结直肠癌综合治疗中发挥越来越大的作用, 也必将带来生命科学领域的巨大飞跃, 对提高患者生存质量具有实际意义.

CTL)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、巨噬细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)和肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)等. LAK细胞不需抗原致敏且无主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性. ACT疗法的淋巴细胞主要来源于自体肿瘤细胞, 即TIL. TIL是从实体肿瘤组织中分离得到的, 经体外IL-2培养后可获得比LAK细胞具有更强杀伤活性的细胞. CTL是TIL细胞的主要成分[6]. 这些细胞早在十年前就被认识到是肿瘤特异性细胞, 但一直被肿瘤微环境所抑制[7,8]. ACT疗法通过选择高反应性T细胞群并激活他们, 克服了抑制T细胞活性的自身耐受机制[9]. 这种方法在转移性黑色素瘤中已经显示出早期的显著的成功[8,10]. 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种$CD3^+CD56^+$的淋巴细胞. 对癌细胞具有一定的杀伤作用. 近年来国内将CIK细胞治疗视作肿瘤过继细胞免疫治疗的首选方案, 被中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会列为第三类医疗技术. 国外早在1999年曾有临床实验显示CIK对于结直肠癌的治疗是一种安全、有前途的治疗方式[11]. 实际上除了中国外, 国际上大多数国家都还没正式开展在结直肠癌临床上使用CIK进行治疗. 其效果还有待大宗数据进一步证实. 但是, ACT疗法也有一些缺点, 包括高成本, 潜在免疫记忆的缺乏. 这是因为转输过程仅活化了效应细胞, 活化的效应细胞只能在患者体内短暂存活. 1-4 mo后常需要再扩增细胞. 此外, 从几个早期试验数据显示, ACT疗法也存在严重的不良事件的潜在风险. 结直肠癌中的TILs数量少, 最近的多数试验都集中在使用设计的T细胞. Parkhurst等[12]在结肠癌进行了Ⅰ期临床试验, 采用改良的人类T细胞表达一种高亲和力癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)-特异性鼠TCR, 3例转移性结肠癌患者采用这些设计的T细胞进行治疗后血清CEA水平降低, 观察到其中一个患者客观的临床反应. 然而, 所有的患者都发生了严重的短暂的结肠炎. 因此, ACT疗法尚未能证明在结直肠癌患者治疗上的安全性和有效性, 今后的研究需将有选择性地消灭癌细胞, 保留正常组织不受影响.

1.3 细胞因子疗法 细胞因子是由免疫细胞及其相关细胞产生的一类调节细胞功能的高活性、多功能的小分子蛋白质的总称, 其抗肿瘤作用表现为直接干扰肿瘤细胞生长, 通过激活机体免疫系统杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞转移. 对胃肠道恶性肿瘤确有抑制或杀伤作用的细胞因子包括IL(IL-2、IL-4、IL-12等)、干扰素(interferon, IFN)(IFN-γ、IFN-α等)及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等. 在胃肠道肿瘤的治疗中各种细胞因子与化疗联合, 甚至与基因工程结合都已得到研究和应用.

1.4 基因疗法 多数情况下, 基因治疗是通过病毒或非病毒介导的方法输送基因, 包括引入外源性DNA导入宿主细胞. 其原理是克隆某些可用于肿瘤治疗的目的基因, 将目的基因在体外转染受体细胞, 然后回输体内, 或直接将目的基因体内注射, 使其在体内表达. 输送的基因可编码直接针对特定致癌蛋白的抗体. 该领域目前的努力方向在于基因靶向传输, 使基因仅在机体目标区域被激活. 端粒酶是负责永生化细胞的酶, 对癌细胞特异, 具有很好的潜能来瞄准靶细胞[13]. 目前发展的疫苗倾向于使机体免疫系统攻击表达端粒酶的癌细胞. 常用的抗肿瘤基因治疗目的基因有: 细胞因子基因、肿瘤抗原基因、*MHC*基因、协同刺激分子基因、肿瘤自杀基因、肿瘤抑癌基因等. 肿瘤基因疗法正从实验进入临床阶段, 目前还没有结直肠癌基因治疗的临床试验报道.

2 主动免疫治疗

主动免疫治疗是利用抗原刺激, 使机体自身产生抗体的方法, 可通过疾病病原体本身或通过免疫接种(使用已杀死的或弱化的疫苗或类毒素)产生. 免疫力须经一定的潜伏期才会出现, 但可长久甚至终生保持. 研究关注的肿瘤疫苗(全肿瘤细胞疫苗、蛋白和多肽疫苗以及核酸疫苗等), 是通过提取肿瘤抗原进行免疫接种, 促进机体产生抗肿瘤特异性免疫应答. 主动免疫治疗包括非特异性主动免疫治疗和特异性主动免疫治疗.

2.1 非特异性主动免疫治疗 非特异性主动免疫治疗是指应用一些免疫调节剂通过非特异性地增强机体的免疫功能, 激活机体的抗肿瘤免疫应答, 以达到治疗肿瘤的目的. 在非特异性主动免疫治疗中, 常用各种细菌菌苗, 包括卡

介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)、短小棒状杆菌菌苗等; 另外还有免疫因子, 如转移因子、免疫核糖核酸等.

2.2 特异性主动免疫治疗 特异性主动免疫治疗是指给机体输入具有抗原性的肿瘤疫苗, 刺激机体产生自身的抗肿瘤免疫机制, 以达到治疗肿瘤、预防肿瘤转移和复发的目的. 肿瘤抗原疫苗主要分为细胞疫苗(肿瘤细胞或细胞裂解物、树突状细胞疫苗等)、分子疫苗(肿瘤抗原多肽、DNA疫苗等)、载体疫苗(编码肿瘤抗原的重组病毒载体等)、单抗疫苗、抗独特型抗体疫苗、基因修饰疫苗等. 目前全肿瘤细胞疫苗、抗原多肽疫苗、树突状细胞疫苗及基因疫苗都已在实验室取得了一定的成功.

2.2.1 细胞疫苗: (1)全肿瘤细胞疫苗: 是指将自身或异体同种肿瘤细胞, 经过物理因素(照射、高温)、化学因素(酶解)以及生物因素(病毒感染、基因转移等)的处理, 改变或消除其致瘤性, 保留其免疫原性, 常与佐剂(卡介苗等)联合应用, 对肿瘤治疗有一定疗效. 全肿瘤细胞疫苗是以肿瘤细胞为基础的早期细胞疫苗的一种形式. 最早用作癌症疫苗来诱导细胞毒性抗肿瘤免疫反应. 优点是疫苗的材料容易获得, 不需要在治疗前进行肿瘤抗原鉴定并可以保证相关抗原被包含在疫苗中. 然而迄今为止, 证实其疗效有限. 在结直肠癌, 自体肿瘤细胞加卡介苗疫苗随机III期临床试验在412例II期和III期患者中进行, 以确定手术切除加疫苗是否比单纯手术切除更有效, 但研究显示, 没有显著的生存或无病生存获益[14]. 使用全肿瘤疫苗的另一个问题是, 在自体全肿瘤疫苗内只有一小部分的蛋白质是针对癌细胞特异的, 大多数主要的抗原都是与正常细胞共享的, 从而稀释了全肿瘤疫苗的抗原量, 同时供给刺激自体免疫反应的抗原. 此外, 全肿瘤疫苗通常免疫原性差. 因此, 临床试验证明通过全肿瘤疫苗产生的免疫应答常常不足以使患者获益[15]; (2)树突状细胞疫苗: 树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前发现的功能最强大的抗原提呈细胞, 能激活静息T细胞, 使其增殖, 产生抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞, 从而发挥抗肿瘤免疫效应. DC疫苗主要可分为肿瘤抗原负载的DC疫苗和基因修饰的DC疫苗2大类. 许多抗原致敏DC的临床试验已经完成不同类型肿瘤的试验, 未发现明确的不良反应, 最近的试验已初见成效[16]. 美国FDA批准DC疫苗Sipuleucel-T, 提示DC疫苗在结直肠癌也可有进一步的研究行为. 肿瘤抗原负载的DC疫苗包括肿瘤抗原多肽、肿瘤抗原蛋白和肿瘤细胞裂解产物等, 在临床研究中用于治疗结直肠癌[17-20]. CEA是被多数结直肠癌表达的肿瘤相关抗原, 有利用DC负载CEA肽疫苗[21], 或CEA表达载体的研究[18], 在这些Ⅰ期临床试验中, 大多数接种的结直肠癌患者证明了具有CEA特异性T细胞应答的诱导发生[22]. 但目前尚没有DC疫苗提高生存率的报道. 本研究组目前正在进行DC负载PLAC1/CP1多肽疫苗的结直肠癌动物模型免疫治疗效果的研究工作[23].

2.2.2 分子疫苗: (1)肽疫苗: 是由一个或多个短的或长的氨基酸序列作为肿瘤抗原, 也能结合某些疫苗佐剂. 肽疫苗具有易合成, 安全性好, 可操作性强, 能有效地诱导T细胞反应等优点. 肽疫苗是全蛋白或是从肿瘤特异性蛋白产生的蛋白质的片段. 肽疫苗通过使用由肿瘤细胞表达的抗原而具有更特异的抗肿瘤反应的潜力. 在结直肠癌, 多个肿瘤相关抗原已被鉴定应用于疫苗并获得了不同程度的成功. 通常所用的肽是MHC Ⅰ类限制性, 是可由$CD8^+$细胞毒性T细胞识别的MHC. 例如, 在一个Ⅱ期临床试验, β-hCG肽疫苗在77例结直肠癌患者中诱导56例患者产生抗血β-hCG抗体[24]. 重要的是, 抗β-hCG抗体诱导与较长的总体存活相关. 然而, 大多数的试验都未能证明此相关性. 由于下调某些抗原和MHC Ⅰ类分子, 肽疫苗有其限制性, 包括有缺陷的$CD8^+$ CTL[25], 晚期癌症患者受损的DC功能[26], 和抑制性肿瘤微环境, 其中有免疫抑制细胞如调节性T细胞和活化的巨噬细胞存在[27]. 已有的肽疫苗功效较低, 目前试图提高应对肽疫苗反应的策略都集中在增加对肽疫苗反应的T细胞的数目方面. 其中一个策略是使用较大的肽以增加肽表位的数目, 可以提高对给定的抗原作出反应的T细胞数量. 在Ⅰ/Ⅱ期试验中, 10例结直肠癌患者接种两次一组由10个重叠的P53合成的长肽(synthetic long peptide, P53-SLP)[28]. P53特异性$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答中10例患者观察到9例有反应, 6例测试患者保持P53的特异性T细胞反应至少6 mo. 新试验的尝试也集中在提供更有效的辅助剂方面, 如细胞因子. 随访P53-特异性疫苗联合α干扰素的Ⅰ/Ⅱ期试验中发现

创新盘点

尽管免疫治疗是近年研究的热点, 但免疫治疗包括的方法、方式较多, 名词概念较多. 本文对免疫治疗不同类型的相关概念及其作用分别论述. 同时指出每种疗法的优点和不足, 特别关注了他们在结直肠癌中的应用情况. 此外, 与其他免疫治疗综述不同, 本文还倾力介绍了与免疫治疗密切相关的炎症性病变和调节性T细胞的作用以及放化疗与免疫治疗的关系. 提示读者, 仅仅了解免疫治疗是不够的, 还要关注影响免疫治疗的相关问题.

应用要点
本文便于读者了解免疫治疗的概念，分类及在结直肠癌中的研究应用状况. 对于在结直肠癌中选择应用不同方式的免疫治疗具有指导意义. 文中对影响免疫治疗的相关问题做了说明和分析，帮助读者更好的找到运用免疫治疗的最佳途径. 对于提高治疗效果，提高结直肠癌患者生存质量具有实际意义.

结直肠癌患者血液循环中有提高的γ-干扰素产生的细胞数量[29]. 可利用的肿瘤特异性抗原少也限制了结直肠癌的肽疫苗的应用. 已知的大多数肿瘤睾丸(cancer-testis, CT)抗原在结直肠癌肿瘤组织中表达较低[30], 在结直肠癌患者临床试验中涉及的抗原, 如MUC1、CEA、上皮细胞黏附分子等, 虽然诱导的免疫应答与临床预后指标相关, 但是总体的客观临床反应率不到1%[31]. 并且, 由于这些基因在正常组织中也有相当程度的表达, 其安全性还有待验证. 因此, 鉴定出在大肠癌中高表达的肿瘤抗原, 是进行免疫治疗的关键. 本研究组已于2008年在国际上首次鉴定和报告了新的结直肠癌肿瘤特异性抗原PLAC1/CP1[32], 前期体外研究证明该抗原可诱导大癌患者外周血特异性免疫应答反应, 杀伤结直肠癌肿瘤细胞, 与结直肠癌患者生存率的提高相关, 是结直肠癌较理想的免疫治疗靶基因, 已经鉴定了四段PLAC1/CP1 HLA-A*0201限制性$CD8^+$ T淋巴细胞多肽表位, 解决了单一多肽靶点进行免疫治疗效果不佳的问题, 进一步的动物研究实验正在进行中; (2)DNA疫苗: 是指人工克隆一段编码肿瘤特异性抗原的DNA, 并通过质粒等方式注入机体, 使其在体内细胞中有效表达蛋白而成为肿瘤特异性抗原. 这种抗原模仿了病毒蛋白等内源性抗原的递呈方式, 质粒载体没有免疫原性. 可以反复使用. 具有安全、易生产和储存, 可诱导机体产生体液和细胞免疫的优点. DNA疫苗也有不足之处, 即较低的转染效率和较弱的免疫原性. 仅有很少的结直肠癌临床Ⅰ期试验研究, 没有监测到客观的临床获益情况[33].

2.2.3 病毒载体疫苗: 以病毒为载体与其他肿瘤抗原或多肽组成的重组病毒疫苗(如重组痘苗病毒)正在研制和Ⅰ期临床试验中. 病毒载体疫苗是一种增强免疫激活更有前途的方法, 是在病毒载体内用疫苗结合肿瘤抗原加共刺激分子, 常用的有扁豆病毒和腺病毒. 一组研究发表了Ⅱ期临床试验治疗转移性结直肠癌, 检测了联合疫苗和化疗的有效性, 使用表达CEA的非复制金丝雀痘病毒(canary-pox virus, ALVAC)和T细胞共刺激分子B7.1(ALVAC-CEA/B7.1). 在50%接受化疗和加强疫苗的患者中观察到抗CEA特异性T细胞应答, 观察到有40%的患者呈现客观的临床反应[34,35], 目前的试验正在进行中, 试图通过用破伤风类毒素传递该病毒来进一步增强反应, 未来的Ⅱ期和Ⅲ期临床研究将进一步鉴定对于结直肠癌治疗的有效性.

2.2.4 单克隆与多克隆抗体治疗: 单克隆抗体简称单抗(mAb), 指由一个识别单一抗原表位的B细胞克隆所分泌的特异性抗体, 与抗原高亲和力、高特异性的相互作用可抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、改变免疫系统功能等. 事实上, 早期单靶点的靶向药物在应用一段时间后, 肿瘤细胞通过突变等途径极易出现耐药, 这使得多靶点多克隆抗体药物的研制在近年成为热点. 最近的研究显示, KRAS野生型结直肠癌患者从抗EGFR、Cetuximab和Panitumumab免疫治疗中有所获益[36].

3 炎症对结直肠癌免疫治疗的影响

一些仔细的病理医生在进行诊断工作时, 于HE切片中会观察到结直肠癌癌组织周边常常伴有炎症细胞的浸润, 但多数医生对于炎症反应的意义却未加关注. 据研究, 炎症在肿瘤发生、发展、进展和转移的各个阶段都发挥着主导作用[37]. 肿瘤相关的炎症会引起免疫功能下降和使肿瘤免疫监视和免疫治疗失效[38]. 了解炎症的免疫调节机制并平衡之有利于提高肿瘤免疫. 成功的免疫效应取决于先天的和获得性免疫的平衡. 除了能提供一种效应反应外, 同源的获得性免疫细胞也介导组织特异性的趋化因子. 该趋化因子可促进募集先天的免疫细胞到达癌症地点或其他伴有病理性损害的病变部位, 控制并产生其效应反应. 这种潜在的信号机制的鉴定解释了先天性细胞和不同的静息细胞群, 感受器, 调节性T细胞以及B细胞之间的串扰, 有助于破译新的免疫调节网络, 将揭示新的适用于癌症治疗和预防的干预靶点[39-41].

4 调节性T细胞与肿瘤免疫

一直以来, 很多研究证明, 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)抑制机体免疫系统的抗肿瘤能力. Maeda等[42]的研究显示. 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFOX)和伊立替康加5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFIRI)通过抑制Treg可增强抗肿瘤免疫. 但近年一些研究[43-45]包括在结直肠癌中的研究发现, 接受系统的化疗之前的结肠癌患者具有较高的肿瘤浸润Treg, 其整

体生存率、无进展生存率以及治疗相关的生存率均有意义的高于那些具有较少Foxp3$^+$Treg浸润的患者. 对这种矛盾研究结果的解释是, Treg有两种: nTreg和iTreg. 两者具有不同的生物学特性. iTreg具有强大的免疫抑制功能, 抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤的发生发展; 而nTreg的功能主要是维持外周免疫耐受, 抑制肿瘤相关的炎症反应. 因此, iTreg是肿瘤免疫调控中发挥关键作用的免疫抑制细胞, 选择性去除iTreg是肿瘤免疫治疗的方向. 幸运的是, 他们具有明显的表型和功能特征[46,47]. 本研究组正在进行Treg在结直肠癌抗PLAC1/CP1肿瘤免疫应答中的作用研究.

5 免疫治疗与化疗、放疗

化疗剂具有免疫调节活性, 可增强肿瘤细胞疫苗的效力, 有利于过继性回输的肿瘤特异性T细胞的活性. 单克隆抗体和化疗或肽疫苗之间的协同作用是基于诱导内源性细胞和体液免疫应答[48]. 化疗对肿瘤或宿主环境的直接影响, 如诱导肿瘤细胞死亡, 消除调节性T细胞, 和/或增强由CTL裂解的肿瘤细胞的敏感性, 解释了化疗可能增强免疫治疗的原因. 另一方面, 免疫治疗可以直接调节肿瘤对化疗的敏感性. 抗肿瘤单克隆抗体能提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 化疗后进行免疫治疗的患者比单纯化疗的患者已经收到较高的临床缓解率. 从本质上说, 主动的特异性免疫治疗或被动的单克隆抗体或淋巴细胞免疫治疗与化疗联合应用对于癌症患者的治疗具有更大的潜力, 这需要在更大的控制和随机III期临床试验中确认[49]. 放疗可增效免疫治疗, 增强或拓宽肿瘤免疫反应. 因为放疗诱导的肿瘤细胞可变表位, 使其对免疫介导的杀伤更为敏感[50]. 尽管确定的结论尚未得出, 但在结直肠癌, 放疗联合病毒的治疗研究中显示, 患者对免疫治疗具有敏感性[51]. 但也有学者认为, 免疫治疗应该在疾病的早期应用, 在患者的免疫系统遭到放疗、化疗和手术治疗干扰或破坏之前应用为宜. 有研究显示, 特异性主动免疫治疗对晚期术后结直肠癌患者无明显疗效. 本文认为, 免疫系统本身就存在个体差异. 一般来讲, 具有较弱的免疫系统的机体更易患肿瘤, 但在有些病例中发现, 具有正常免疫系统的机体也患了癌症, 因为他们的免疫系统没有把癌细胞作为一种外源性物质来识别, 或者这些癌细胞没有表达出他们不同于正常细胞的抗原. 也有的时候, 免疫系统的确监测到了癌细胞的存在, 但由于免疫反应不够强而无法诱导这些细胞发生凋亡. 癌细胞本身也可以释放免疫抑制物质来抑制免疫监视. 作为放化疗的结果, 肿瘤细胞可以发生突变, 那么, 针对肿瘤细胞表面的靶点抗原的治疗方案也应随之改变, 否则治疗可能是无效的. 因此, 未来的癌症治疗要求综合的免疫学方法来预示免疫信号网络的详情, 设计出直接适用的新颖的抗癌策略. 在结直肠癌中进行放化疗结合免疫治疗的尝试是今后研究的方向.

6 结论

结直肠癌的发病率与死亡率正在逐年上升, 免疫治疗显示了一定的治疗效果, 有效地改善了结直肠癌的预后. 但是目前取得突破性进展的肿瘤疫苗不多, 如何深入实现免疫治疗的个体化应用研究, 如何降低免疫抑制、改善免疫治疗联合方案, 筛选特异性强的肿瘤抗原作为靶点, 以及免疫治疗疗效的预测评估等这些问题仍然亟待解决. 随着基础机制研究的不断深入以及临床试验的不断总结, 免疫治疗必将在结直肠癌综合治疗中发挥越来越大的作用, 必将带来生命科学领域的巨大飞跃, 对提高患者生存质量具有实际意义.

同行评价

免疫治疗作为结直肠癌继手术、化疗和放疗之后的第4种治疗的选择, 是目前重要的研究方向之一. 文章综述了该领域的最新研究进展, 具有一定的指导意义.

7 参考文献

1 Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet* 2012; 380: 1840-1850 [PMID: 23079588 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2]

2 Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237-248 [PMID: 20523084 DOI: 10.1159/000315730]

3 Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 956-963 [PMID: 18798075 DOI: 10.1080/07357900802132550]

4 Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond. *Clin Dermatol* 2013; 31: 191-199 [PMID: 23438382 DOI: 10.1016/j.clindermatol]

5 DeFrancesco L. Landmark approval for Dendreon's cancer vaccine. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 531-532 [PMID: 20531312 DOI: 10.1038/nbt0610-531]

6 Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for

cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity* 2013; 39: 49-60 [PMID: 23890063 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.002]
7 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322 [PMID: 22439926 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022]
8 Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hubicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Duray P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, White DE, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850-854 [PMID: 12242449]
9 Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 269-281 [PMID: 22437939 DOI: 10.1038/nri3191]
10 Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550-4557 [PMID: 21498393 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116]
11 Schmidt-Wolf IG, Finke S, Trojaneck B, Denkena A, Lefterova P, Schwella N, Heuft HG, Prange G, Korte M, Takeya M, Dorbic T, Neubauer A, Wittig B, Huhn D. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer* 1999; 81: 1009-1016 [PMID: 10576658]
12 Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC, Dudley ME, Nathan DA, Feldman SA, Davis JL, Morgan RA, Merino MJ, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, Phan GQ, Lim RM, Wank SA, Restifo NP, Robbins PF, Laurencot CM, Rosenberg SA. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther* 2011; 19: 620-626 [PMID: 21157437 DOI: 10.1038/mt.2010.272]
13 Mishra J, Drummond J, Quazi SH, Karanki SS, Shaw JJ, Chen B, Kumar N. Prospective of colon cancer treatments and scope for combinatorial approach to enhanced cancer cell apoptosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 232-250 [PMID: 23098684 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.014]
14 Harris JE, Ryan L, Hoover HC, Stuart RK, Oken MM, Benson AB, Mansour E, Haller DG, Manola J, Hanna MG. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol* 2000; 18: 148-157 [PMID: 10623705]
15 Klebanoff CA, Acquavella N, Yu Z, Restifo NP. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol Rev* 2011; 239: 27-44 [PMID: 21198663 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00979.x]
16 Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, Uhl L, Munshi NC, Katz T, Dey BR, Somaiya P, Mills H, Campigotto F, Weller E, Joyce R, Levine JD, Tzachanis D, Richardson P, Laubach J, Raje N, Boussiotis V, Yuan YE, Bisharat L, Held V, Rowe J, Anderson K, Kufe D, Avigan D. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3640-3648 [PMID: 23685836 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0282]
17 Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Aarntzen EA, de Boer A, Scharenborg NM, van de Rakt M, van Spronsen DJ, Preijers FW, Figdor CG, Adema GJ, Punt CJ. A pilot study on the immunogenicity of dendritic cell vaccination during adjuvant oxaliplatin/capecitabine chemotherapy in colon cancer patients. *Br J Cancer* 2010; 103: 1415-1421 [PMID: 20924373 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605935]
18 Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL, Garrett C, Chang DZ, Aklilu M, Crocenzi TS, Cole DJ, Dessureault S, Hobeika AC, Osada T, Onaitis M, Clary BM, Hsu D, Devi GR, Bulusu A, Annechiarico RP, Chadaram V, Clay TM, Lyerly HK. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 879-886 [PMID: 23657083 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318292919e]
19 Barth RJ, Fisher DA, Wallace PK, Channon JY, Noelle RJ, Gui J, Ernstoff MS. A randomized trial of ex vivo CD40L activation of a dendritic cell vaccine in colorectal cancer patients: tumor-specific immune responses are associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5548-5556 [PMID: 20884622 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2138]
20 Burgdorf SK, Fischer A, Myschetzky PS, Munksgaard SB, Zocca MB, Claesson MH, Rosenberg J. Clinical responses in patients with advanced colorectal cancer to a dendritic cell based vaccine. *Oncol Rep* 2008; 20: 1305-1311 [PMID: 19020707]
21 Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Schuurhuis DH, Boullart AC, Jacobs JF, de Boer AJ, Scharenborg NM, Brouwer HM, van de Rakt MW, Figdor CG, Ruers TJ, Adema GJ, Punt CJ. Vaccination of colorectal cancer patients with CEA-loaded dendritic cells: antigen-specific T cell responses in DTH skin tests. *Ann Oncol* 2006; 17: 974-980 [PMID: 16600979]
22 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422 [PMID: 20818862 DOI: 10.1056/NEJMoa1001294]
23 Liu F, Zhang H, Shen D, Wang S, Ye Y, Chen H, Pang X, Song Q, He P. Identification of two new HLA-A*0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes from colorectal carcinoma-associated antigen PLAC1/CP1. *J Gastroenterol* 2014; 49: 419-426 [PMID: 23604623 DOI: 10.1007/s00535-013-0811-4]
24 Moulton HM, Yoshihara PH, Mason DH, Iversen PL, Triozzi PL. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin

peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2044-2051 [PMID: 12114402]
25 Buhrman JD, Slansky JE. Improving T cell responses to modified peptides in tumor vaccines. *Immunol Res* 2013; 55: 34-47 [PMID: 22936035 DOI: 10.1007/s12026-012-8348-9]
26 Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013; 14: 1014-1022 [PMID: 24048123 DOI: 10.1038/ni.2703]
27 Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM. Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 2011; 25: 2559-2572 [PMID: 22190457]
28 Speetjens FM, Kuppen PJ, Welters MJ, Essahsah F, Voet van den Brink AM, Lantrua MG, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathers LM, Nijman HW, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Melief CJ, van der Burg SH. Induction of p53-specific immunity by a p53 synthetic long peptide vaccine in patients treated for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1086-1095 [PMID: 19188184 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2227]
29 Zeestraten EC, Speetjens FM, Welters MJ, Saadatmand S, Stynenbosch LF, Jongen R, Kapiteijn E, Gelderblom H, Nijman HW, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathers LM, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Kuppen PJ, van der Burg SH, Melief CJ. Addition of interferon-α to the p53-SLP® vaccine results in increased production of interferon-γ in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 1581-1591 [PMID: 22948952 DOI: 10.1002/ijc.27819]
30 Scanlan MJ, Simpson AJ, Old LJ. The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immun* 2004; 4: 1 [PMID: 14738373]
31 Nagorsen D, Thiel E. Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3064-3069 [PMID: 16707603]
32 Liu FF, Dong XY, Pang XW, Xing Q, Wang HC, Zhang HG, Li Y, Yin YH, Fant M, Ye YJ, Shen DH, Zhang Y, Wang S, Chen WF. The specific immune response to tumor antigen CP1 and its correlation with improved survival in colon cancer patients. *Gastroenterology* 2008; 134: 998-1006 [PMID: 18395081 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.029]
33 Conry RM, Curiel DT, Strong TV, Moore SE, Allen KO, Barlow DL, Shaw DR, LoBuglio AF. Safety and immunogenicity of a DNA vaccine encoding carcinoembryonic antigen and hepatitis B surface antigen in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2782-2787 [PMID: 12231517]
34 Kaufman HL, Lenz HJ, Marshall J, Singh D, Garett C, Cripps C, Moore M, von Mehren M, Dalfen R, Heim WJ, Conry RM, Urba WJ, Benson AB, Yu M, Caterini J, Kim-Schulze S, Debenedette M, Salha D, Vogel T, Elias I, Berinstein NL. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4843-4849 [PMID: 18676757 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0276]
35 Hörig H, Lee DS, Conkright W, Divito J, Hasson H, LaMare M, Rivera A, Park D, Tine J, Guito K, Tsang KW, Schlom J, Kaufman HL. Phase I clinical trial of a recombinant canarypoxvirus (ALVAC) vaccine expressing human carcinoembryonic antigen and the B7.1 co-stimulatory molecule. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 49: 504-514 [PMID: 11092617]
36 Jiang Z, Li C, Li F, Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2013; 8: e56205 [PMID: 23441167 DOI: 10.1371/journal.pone.0056205]
37 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
38 Soudja SM, Wehbe M, Mas A, Chasson L, de Tenbossche CP, Huijbers I, Van den Eynde B, Schmitt-Verhulst AM. Tumor-initiated inflammation overrides protective adaptive immunity in an induced melanoma model in mice. *Cancer Res* 2010; 70: 3515-3525 [PMID: 20406967 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4354]
39 Shanker A, Marincola FM. Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1061-1074 [PMID: 21656157 DOI: 10.1007/s00262-011-1053-z]
40 Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811 [PMID: 10837075]
41 Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, Mignot G, Maiuri MC, Ullrich E, Saulnier P, Yang H, Amigorena S, Ryffel B, Barrat FJ, Saftig P, Levi F, Lidereau R, Nogues C, Mira JP, Chompret A, Joulin V, Clavel-Chapelon F, Bourhis J, André F, Delaloge S, Tursz T, Kroemer G, Zitvogel L. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13: 1050-1059 [PMID: 17704786]
42 Maeda K, Hazama S, Tokuno K, Kan S, Maeda Y, Watanabe Y, Kamei R, Shindo Y, Maeda N, Yoshimura K, Yoshino S, Oka M. Impact of chemotherapy for colorectal cancer on regulatory T-cells and tumor immunity. *Anticancer Res* 2011; 31: 4569-4574 [PMID: 22199332]
43 Vlad C, Kubelac P, Fetica B, Vlad D, Irimie A, Achimas-Cadariu P. The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer. *J BUON* 2015; 20: 114-119 [PMID: 25778305]
44 Nakagawa K, Tanaka K, Homma Y, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. Low infiltration of peritumoral regulatory T cells predicts worse outcome following resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 180-186 [PMID: 25120248 DOI: 10.1245/s10434-014-3974-1]
45 Ladoire S, Martin F, Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 909-918 [PMID: 21644034 DOI: 10.1007/s00262-011-1046-y]
46 Bergmann C, Strauss L, Wang Y, Szczepanski MJ, Lang S, Johnson JT, Whiteside TL. T regulatory type 1 cells in squamous cell carcinoma of the head and neck: mechanisms of suppression

and expansion in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3706-3715 [PMID: 18559587 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5126]
47 Lan Q, Fan H, Quesniaux V, Ryffel B, Liu Z, Zheng SG. Induced Foxp3(+) regulatory T cells: a potential new weapon to treat autoimmune and inflammatory diseases? *J Mol Cell Biol* 2012; 4: 22-28 [PMID: 22107826 DOI: 10.1093/jmcb/mjr039]
48 Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Combinatorial treatments including vaccines, chemotherapy and monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 317-324 [PMID: 18704409 DOI: 10.1007/s00262-008-0576-4]
49 Zhang T, Herlyn D. Combination of active specific immunotherapy or adoptive antibody or lymphocyte immunotherapy with chemotherapy in the treatment of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 475-492 [PMID: 18925393 DOI: 10.1007/s00262-008-0598-y]
50 Ferrara TA, Hodge JW, Gulley JL. Combining radiation and immunotherapy for synergistic antitumor therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11: 37-42 [PMID: 19169958]
51 Kiewe P, Wojtke S, Thiel E, Nagorsen D. Antiviral cellular immunity in colorectal cancer patients. *Hum Immunol* 2009; 70: 85-88 [PMID: 19133306 DOI: 10.1016/j.humimm.2008.12.004]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4473

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4473-4481
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肠促胰素研究的新视野

张 露, 高 凌, 毕会民

张露, 高凌, 毕会民, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省 武汉市 430060
高凌, 副教授, 副主任医师, 主要从事肠道激素和2型糖尿病、肥胖发病机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81170767
中华医学会糖尿病研究基金资助项目, No. 13060906481
作者贡献分布: 本文由高凌构思设计; 张露撰写; 毕会民提出修改建议; 高凌审校.
通讯作者: 高凌, 副教授, 副主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科.
ling.gao@whu.edu.cn
电话: 027-88041911 传真: 027-88042292
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-06-19 在线出版日期: 2015-10-08

New perspectives of incretin research

Lu Zhang, Ling Gao, Hui-Min Bi

Lu Zhang, Ling Gao, Hui-Min Bi, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170767; Diabetes Research Fund of Chinese Medical Society, No. 13060906481
Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn
Received: 2015-04-27 **Revised:** 2015-06-12
Accepted: 2015-06-19 **Published online:** 2015-10-08

Abstract

Incretins are a group of hormones released into the blood stream by gastrointestinal cells after food stimulation, including glucagon like peptide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), which can promote insulin secretion and regulate blood sugar. GLP-1 is secreted by intestinal L cells, and fulfills its function through the specific GLP-1 receptor (GLP-1R). GLP-1R is widely distributed in the pancreas and non-pancreatic tissues such as central nervous system, gastrointestinal tract, cardiovascular system, lungs, and kidneys. In recent years, GLP-1 drugs have been used for the treatment of diabetes, but it has attracted more interest because of its beneficiary effects on β cell function, weight reduction, endothelial function, and Alzheimer's disease. This article will review the recent progress in research of GLP-1 with regards to its synthesis and secretion, its effects on taste and Alzheimer's disease, and its relationship with other gastrointestinal hormones, with an aim to illuminate the future clinical use and research of GLP-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Incretin; Gustatory; Appetite; Adipose factor; Obesity; Alzheimer's disease

Zhang L, Gao L, Bi HM. New perspectives of incretin research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4473-4481 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4473.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4473

摘要

肠促胰素是肠道细胞受食物刺激分泌并释放入血, 包括胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide)等, 能促进胰岛素分泌并调节血糖. GLP-1为小肠L细胞分泌, 并通过特异性的GLP-1受体(glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R)介导发挥生物学作用. 而

背景资料
肠促胰素目前已应用于临床2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗. 近来大量研究证实胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)与心血管系统、中枢神经系统神经元的保护和再生、学习记忆和骨吸收等生理功能均相关, 尤其是其对体质量、味觉、中枢神经系统等影响将是未来研究新方向.

同行评议者
徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

研发前沿
在口腔及胃肠道都存在味觉受体, 味觉受体可介导GLP-1的分泌. 实验证明GLP-1可改变小鼠味觉敏感性, 从而影响食物摄入. 这可能是解决肥胖及相关代谢疾病新的切入点. GLP-1在中枢神经系统作用及其与其他激素相关性, 都使其具有广泛的研究价值和临床应用前景.

GLP-1R广泛分布于胰腺及胰腺外组织中包括中枢神经系统、胃肠道系统、心血管系统、肺、肾等组织器官. 近年来, GLP-1类药物除了用于糖尿病患者的降糖治疗, 因其在保护β细胞, 降低体质量, 改善内皮细胞功能, 预防老年性痴呆均有一定的作用, 而备受关注. 本文将从GLP-1的合成分泌、对味觉、阿茨海默病的影响、与其他胃肠道激素关系对其进行阐述, 为GLP-1更广泛的用于临床和未来的研发提供参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠促胰素; 味觉; 食欲; 脂肪因子; 肥胖; 阿茨海默病

核心提示: 胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)是由肠道分泌的一种激素, 其受体广泛分布于胰腺及胰腺外组织. 近年来GLP-1类药物已应用于糖尿病的降糖治疗, 本文系统的阐述了GLP-1的合成分泌、对味觉、阿茨海默病的影响以及与其他胃肠道激素的关系.

张露, 高凌, 毕会民. 肠促胰素研究的新视野. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4473-4481 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4473.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4473

0 引言

20世纪初, 人们发现营养物质可以刺激肠道分泌一种促进胰岛素分泌降低血糖的激素, 后将其命名为“肠促胰素”. 1964年, Elrick等[1]就发现, 在血糖变化水平相同的情况下, 口服葡萄糖比静脉葡萄糖可引起更多的胰岛素分泌, 这种现象即为“肠促胰素效应”. 人体内主要有两种肠促胰素: 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)和胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1). GIP作为一个葡萄糖依赖性的胰岛素释放肽, 是最先被发现的肠促胰素, 由十二指肠和空肠近端的K细胞分泌. 因其在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者体内水平正常或者升高, 且对胰腺α、β细胞作用有限而限制了其临床运用. 而肠道L细胞分泌的GLP-1, 在T2DM患者中水平下降. 由于其对胰岛细胞有双重调节(促进β细胞胰岛素分泌和抑制α细胞分泌胰高血糖素分泌), 并具有保护β细胞功能、抑制食欲等独特作用, 目前已应用于临床T2DM特别是肥胖的糖尿病患者的治疗. 另外, 由于GLP-1R分布广泛, GLP-1对胃肠道、心血管、肝脏、中枢等胰外的组织和器官也有靶向作用. 除了促进胰岛素分泌, 调节血糖水平以外, 还与调节食欲、减轻体质量、中枢神经系统神经元的保护和再生、学习记忆和骨吸收等多种生理功能相关[2]. 近来, GLP-1的神经保护作用以及对味觉变化的影响等新的研究方向成为大家关注的热点. 国内外大量流行病学研究表明T2DM是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的危险因素之一, AD脑内存在胰岛素抵抗状态或者胰岛素信号传导异常, 故而有人认为AD是一种中枢性的糖尿病[3]. 已有研究[4]证实, 在中枢神经系统, GLP-1可通过增加中枢胰岛素敏感性而发挥神经保护作用改善学习记忆能力. 另外实验研究[5,6]证明, GLP-1和GLP-1R可在口腔生产表达, 可能通过与G蛋白偶联受体120(G protein coupled receptor 120, GPR120)、CD36等一系列因子作用改变味觉敏感性从而影响食物偏好和体质量.

1 GLP-1及其受体特点

1.1 GLP-1及其受体 在营养物质的刺激下回肠和结肠的肠上皮L细胞分泌GLP-1, GLP-1由人的2号常染色体长臂胰高血糖素原基因编码再经修饰加工而成, 由30个氨基酸多肽组成. GLP-1半衰期极短, 从肠道分泌入血后在1-2 min内即可被二肽基肽酶Ⅳ降解. 早期研究已证实, GLP-1存在于肠道远端小肠和全结肠的L细胞中. 在小鼠的胃小凹和胃壁细胞都有GLP-1R的表达[2]. GLP-1R是由463个氨基酸组成的G蛋白偶联受体, 广泛存在于各器官组织中, 除了胃肠道、胰腺组织外, 还包括大脑、心脏、血管、肾、肺、外周神经系统等. 另有实验证明GLP-1R也存在于小鼠和人类口腔中[5,6]. GLP-1通过与广泛分布于全身各器官组织的GLP-1R作用来发挥各胰腺内或胰腺外作用.

1.2 GLP-1及其受体在中枢神经系统的分布 国内外大量文献报道, 在中枢神经系统也可以分泌GLP-1. GLP-1通过与中枢GLP-1R结合发挥一系列生理作用. GLP-1及其受体在大脑各部位浓度不同, GLP-1与GLP-1R结合后发挥的作用也不尽相同. 目前已知, 位于第四脑室边缘的孤束核尾部神经细胞是中枢神经系统内唯一

能产生GLP-1的细胞. 这些细胞纤维发射至前脑, 通过免疫组织化学技术显示GLP-1免疫阳性细胞主要分布在下丘脑室旁核和背侧核[7,8]. 对啮齿类动物实验研究发现, GLP-1在脑干和下丘脑高度表达, 在额叶、颞叶等部位呈低表达. 另外在下丘脑孤束核、脑干以及一些小的神经核团上发现有表达GLP-1前体的细胞, 且其翻译后加工处理过程与肠道GLP-1类似[9]. 研究[7]表明, GLP-l R主要表达于脑干、穹隆下器官、下丘脑、大脑脚间核、下橄榄体和孤束核等区域的神经细胞. 在下丘脑GLP-1R主要分布于孤束核、最后区、弓状核、室旁核、背内侧核和视上核等部位. 应用免疫组织化学技术标记发现, 下丘脑GLP-1受体免疫阳性的神经纤维束主要来源于孤束核神经细胞的胞体, 其传出神经主要受下丘脑室旁核和背侧核支配[8]. GLP-1R在孤束核及弓状核表达, 说明GLP-1在中枢可能参与调节摄食行为[10,11]. 尽管其具体机制尚未完全阐明, 但大量研究证实中枢GLP-1对血糖、食欲甚至心血管系统均可发挥调节作用.

2 GLP-1与味觉的关系

2.1 GLP-1与味觉受体通路 在营养物质的刺激下肠道内的肠上皮分泌GLP-1. 作为开放性内分泌细胞, 肠道L细胞分泌GLP-1的机制除了受肠道系统神经调节[12]以外, 还涉及如SGLT1、GPRs、cAMP、Ca^{2+}等多种信号通路[13-17]. 除口腔外, 胃肠道、胰腺细胞也存在味觉受体系统, 胃肠道的味觉感受机制可能与葡萄糖依赖的GLP-1的分泌有关[18-22]. 味觉是生物最基本的生理感觉之一. 人和动物利用味觉来识别食物性质、影响食物的摄入和偏好、控制食欲. 通常我们所说的味觉由酸、甜、苦、咸、鲜5种基本味觉组成. 各种味觉物质通过与味觉细胞受体作用, 再经细胞内信号转导、神经传递等将味觉信号传至大脑进行整合分析, 最终产生味觉. 在哺乳动物目前已知的有两大味觉受体基因家族: 味觉受体第一家族(taste receptor family 1 member, T1Rs)和T2Rs[23,24]. 其中T1Rs家族可分为T1R1、T1R2、T1R3三个基因子集, 都属于G蛋白偶联受体超家族, 且分别以异源二聚体的形式结合, T1R1和T1R3结合共表达成为鲜味受体, T1R2和T1R3结合形成甜味受体. T2Rs则属于苦味受体. 味觉受体不仅仅存在于口腔, 也存在于肠道系统[18-21]. Jang等[19]从mRNA和蛋白质水平证明小鼠小肠黏膜上存在T1R2和T1R3的二聚体所表达的甜味受体. Wu等[20]在实验中用苯甲地那铵和苯基硫脲(苦味剂)刺激STC-1细胞时, 胞内Ca^{2+}浓度迅速上升, 证明苦味受体T2Rs在肠道内可选择性表达. Bezençon等[21]还证实了T1R1/T1R3共表达的鲜味受体相关因子在肠道内的表达. 另外在肠道内还发现了与苦、甜、鲜味受体转导途径相关的信号分子如: α-味导素(α-gustducin)、磷脂酶C-β2(phospholipase C-β2, PLC-β2)和瞬时受体势离子通道M5(transient receptor potential cation channel subfamily M member 5, TRPM5)等[22]. 胃肠道内味觉受体及其下游信号分子的存在提示了进食后味觉物质对肠道内味觉受体的激活可能与肠道内激素分泌相关. 研究[19]表明, 在T1R3和α-gustducin缺陷的小鼠, 其葡萄糖依赖的GLP-1的释放也有缺陷. 甜味受体和苦味受体激动剂可刺激在体外培养的肠道内分泌细胞分泌GLP-1, 且甜味受体阻断剂可阻断这一作用. 尽管近来实验表明在人类和动物, 肠道内内分泌细胞对GLP-2的释放依赖于甜味受体[25,26], 但体内研究[27,28]显示, 人工甜味剂并不增加小鼠或人体内GLP-1的分泌. 因此, 在胃肠道中葡萄糖刺激L细胞分泌GLP-1与味觉受体通道的具体关系尚不明确.

2.2 GLP-1在口腔味蕾的表达 GLP-1由胰升血糖素原在肠道L细胞加工而来. 胰升血糖素原经翻译后在由激素原转化酶1/3(prohor-mone convertase1/3, PC1/3)或PC2介导加工. 在肠道细胞中主要表达酶PC1/3, 胰升血糖素原在肠道经加工后产物是GLP-1、GLP-2和胃酸分泌调节肽; 而在胰腺α细胞中主要含酶PC2, 故胰升血糖素原在胰腺α细胞主要产物为胰升血糖素[29]. 由于胃肠道与口腔中存在GLP-1与味觉受体TIR3、α-gustducin等相似的分子结构基础, 因此有人推测GLP-1在口腔可能也有类似的分泌机制. Shin等[5]、Feng等[30]通过免疫组织化学、生化等方法检测到GLP-1存在于哺乳动物的味蕾上. 在小鼠轮廓乳头, 可观察到免疫阳性GLP-1存在两种类型的味觉受体细胞系: T1R3和α-gustducin. 在肠道TIR3可介导甜味依赖的肠道L细胞GLP-1的释放, 而在小鼠味蕾细胞中免疫阳性GLP-1与T1R3的共表达

相关报道

Shin等通过对比观察*GLP-1R*基因敲除小鼠与正常小鼠对不同浓度的各种促味剂的反应, 得出GLP-1可保持和增加小鼠对甜味的敏感性, 并可降低对鲜味的敏感性. 口腔GLP-1信号通路可能通过影响CD36等影响膳食脂质的摄入. GLP-1可以通过改善胰岛素抵抗、降低星形胶质细胞和小胶质细胞的数量以及减少β淀粉样蛋白斑块干预阿尔茨海默病的发展.

创新盘点

本文将重点放在肠促胰素降糖以外的作用上, 有益于更全面系统的了解肠促胰素的作用. 详述GLP-1影响味觉食欲、改善中枢胰岛素抵抗等方面的作用.

提示GLP-1在甜味和鲜味的识别功能中发挥着一定的作用. 同样, 在GLP-1免疫阳性的细胞中可观察到生产GLP-1所需的酶PC1/3的存在. 另外, 在GLP-1阳性的口腔味蕾细胞紧邻的味蕾传入神经纤维中, 也发现了GLP-1R的存在[5]. 这一系列发现说明了GLP-1通路在口腔对味觉的传导系统及味觉功能可能发挥着一定的作用. GLP-1在肠道分泌入血后半衰期极短, 立刻被二肽基肽酶Ⅳ降解, 在口腔味蕾细胞的实验观察中并未检测到二肽基肽酶Ⅳ的存在[5]. 这些结果均提示了GLP-1在口腔通过与其受体作用而影响味觉的可能性.

2.3 GLP-1对味觉敏感性的作用 GLP-1作为一抑食肽, 可通过作用于中枢, 经过各种信号分子通路抑制食欲. 另外抑制胃排空等作用也可间接影响食欲. 但是GLP-1有否通过影响味觉来改变食欲尚不清楚. Shin等[5]通过对比观察*GLP-1R*基因敲除小鼠与正常小鼠对不同浓度的各种促味剂的反应, 得出GLP-1可保持和增加小鼠对甜味的敏感性, 并可降低对鲜味的敏感性. 并由此可推测, GLP-1通过不同的方式作用于甜味和鲜味的味觉传导. GLP-1对其他味觉是否存在影响仍然需要进一步研究证实. 不过, 最近已有研究[31]证明, 口腔GLP-1信号通路可能通过影响CD36等影响膳食脂质的摄入, GLP-1R(-/-)小鼠较正常小鼠不能品尝出较低浓度的脂肪酸, 这说明了GLP-1对脂质敏感性的作用. 过度摄入膳食脂肪与肥胖等疾病息息相关. 而饮食中的脂肪往往容易上瘾, 动物对脂质的偏爱非常常见. Smith等[32]通过对13株小鼠进行研究测试证明了大鼠和小鼠对脂质的偏好, 另外也证明了嗅觉和口腔的躯体感觉并非导致脂质偏好的主要因素. 研究[33]表明, 舌感受脂类可能与GPR120、糖蛋白样受体CD36有关. GPR120属于GPR家族, 为多不饱和脂肪酸受体, 在小鼠和人类的小肠和结肠的内分泌细胞中大量表达, 其与脂肪酸诱导肠道GLP-1的释放有关. 长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFAs)可与GPR120结合使胞内Ca^{2+}增加, 是GPR120可参与食物脂质识别的证据之一[33]. 研究[6,31]发现GPR120 mRNA及蛋白表达于大鼠和小鼠轮廓乳头和菌状乳头味蕾细胞中, 在非味觉感受区上皮无表达. Hirasawa等[33]研究发现LCFAs可以增加野生小鼠的甜味敏感性, 而对*GLP-1R*基因敲除小鼠则没有影响, 且通过免疫标记发现GPR120和GLP-1共表达于大量味蕾细胞中. 这提示脂质可能通过与长链脂肪酸受体GPR120结合进而增加GLP-1的释放从而影响甜味敏感性.

Ozdener等[6]发现在高脂饮食喂养的肥胖小鼠口腔, 灰叶酸(GPR120配体)可刺激口腔GLP-1释放增加, 而亚油酸(CD36配体)则不引起GLP-1水平变化. 这进一步证明了GPR120可影响口腔GLP-1的释放. CD36被认为是脂质味觉受体. CD36存在于味蕾的一些神经感受细胞的顶端; 在轮廓乳头中有特别高的表达[34]. *CD36*基因完全失活的小鼠对长链脂肪酸的自发偏爱也消失[34]. 已有研究[35]报道, 在小鼠的口腔舌轮廓乳头上, CD36作为对脂质敏感的受体, 在进食过程中其水平会下降, 而这可能是导致小鼠在摄食过程中对脂含量丰富食物饱腹感增加食欲逐渐下降的原因. 为探讨口腔CD36与GLP-1在影响脂质摄入中的关联, 通过蛋白免疫印迹的方法检测小鼠禁食整夜后再进食时轮廓乳头CD36的水平, 发现GLP-1R(-/-)小鼠CD36水平并无变化, 而正常小鼠CD36水平下降[31]. 这说明口腔GLP-1信号通路影响CD36水平的变化. 但实验对比研究CD36(-/-)小鼠与正常小鼠, 发现口腔GLP-1水平并不受CD36的影响[31]. 通过以上阐述, 我们可以推测在口腔中, 脂肪物质可通过与GPR120结合进而影响GLP-1的释放, 而GLP-1信号通路又可以通过影响脂质传感器CD36的水平影响口腔脂质敏感性, 从而影响机体对甜食及脂含量高的食物的偏好和摄入.

3 GLP-1与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以认知障碍、记忆受损、人格改变、情感障碍等为特征的慢性进行性中枢神经系统退行性疾病. AD的主要病理改变包括神经细胞间β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)沉积构成的老年斑、过度磷酸化的Tau和神经丝蛋白形成的神经纤维缠结(neurofibril tangle, NET)、神经元丢失等[36]. AD的具体发病机制并不明确, 但大量流行病学研究[37]显示, T2DM作为危险因素可使AD和血管性痴呆病风险增加2-5倍. GLP-1作为糖尿病的治疗药物, 同样也被大量应用于神经退行性疾病的研究中. GLP-1可通过与中枢内GLP-1R结合, 发挥神经保护作用, 改善

认知功能. 胰岛素抵抗是T2DM发生的主要原因之一, 而AD患者脑内也有胰岛素抵抗的情况. 在中枢神经系统, 胰岛素受体广泛分布于脑组织神经元及神经胶质细胞, 最主要集中在主导学习记忆和认知功能的嗅球、下丘脑、海马、大脑皮层、小脑. 与外周胰岛素相比中枢胰岛素作用更为丰富, 包括调节神经细胞的能量代谢平衡、维持神经增殖发育、调节神经递质的释放等[38]. AD患者脑内存在胰岛素和胰岛素样生长因子利用障碍, 导致胰岛素受体对胰岛素的敏感性降低以及胰岛素信号异常, 最终影响大脑对葡萄糖的利用, 往下发展则可能发展为神经退行性疾病. de la Monte等[39]研究证实, AD患者Aβ沉积和神经细胞骨架损伤与脑内胰岛素及胰岛素样生长因子调控基因异常密切相关. 另外, 因为葡萄糖利用障碍最终影响能量代谢, 可致使氧化应激的异常发生, 产生过量活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)导致炎症、DNA损伤、线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡的发生[40]. GLP-1可以通过改善胰岛素抵抗、降低星形胶质细胞和小胶质细胞的数量以及减少Aβ斑块干预AD的发展[41]. Tau蛋白过度磷酸化, 导致神经纤维缠结是AD的病理改变之一, GLP-1还可通过改善胰岛素信号通路中蛋白激酶Akt、糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)等激酶的活性影响Tau蛋白磷酸化. 研究[42]证明GLP-1及其类似物可降低脑内 Tau蛋白的过度磷酸化, 提高AD模型的学习记忆能力. 另有报道, GLP-1可通过PI3K-AKT途径调节GLUT的转位, GLUT作为胰岛素敏感分子对中枢内葡萄糖的转运至关重要[43], GLP-1可通过调节GLUT影响脑内葡萄糖从神经细胞外转运入神经元内, 从而维持脑内血糖水平. 糖尿病与AD的相关性及GLP-1一系列直接或间接的神经保护作用使其成为治疗神经退行性疾病的研究热点.

4 GLP-1与胃肠道激素

4.1 GLP-1在胃肠道的分泌 肠道L细胞分泌GLP-1是一种电生理活动, 其释放有赖于营养物质的刺激, 还可能受肠道菌群的影响. 体外研究证实, 肠道葡萄糖转运可诱导动作电位产生及钙离子内流, 最终促进GLP-1的释放. 激活小肠上部刷状缘的钠-葡萄糖协同转运蛋白1(sodium-glucose co-transporter 1, SGLT1)可引起钠离子内流、细胞膜去极化、钙离子通道开放, 最终导致钙离子在细胞内的聚集, 促使GLP-1和GIP的分泌[13]. 体外实验中, 应用SGLT1抑制剂可抑制葡萄糖介导的GLP-1和GIP的分泌[44]. Powell等[45]研究发现, 给*SGLT1*基因敲除小鼠喂糖, 发现血浆GLP-1水平升高. 这可能是由于SGLT1缺乏, 小肠上部对葡萄糖吸收作用减弱, 葡萄糖来到小肠末端, 通过其他信号通路刺激小肠末端L细胞分泌GLP-1增多. 另外如前所诉, 葡萄糖介导GLP-1的释放也可能是通过味觉受体通路的介导. 脂类物质可通过多种机制促进肠促胰素的分泌, 大量研究表明, 小肠内分泌细胞上表达有多种脂肪酸受体, 如GPR家族, 包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR120等. GPR120在人和小鼠肠道内分泌细胞及STC-1细胞系均表达, 激活GPR120可促进GLP-1的分泌. 缺乏GPR43的小鼠在短链脂肪酸的刺激下, 血浆GLP-1水平无明显变化[46]. 此外已大量证实, 给予高脂饮食的小鼠其肠道脂肪酸受体表达水平会发生变化, 而相关肠促胰素水平也发生变化. 以上可说明, 肠道GLP-1的分泌释放与脂类物质有关. 相对于葡萄糖和脂类而言, 蛋白质促进肠促胰素分泌的作用较弱. 研究发现, *L*-谷氨酰胺能刺激GLP-1释放. 这可能是因为*L*-谷氨酰胺能利用介导氨基酸吸收过程中的产电效应, 使细胞膜去极化, 另外还可能通过GPR提高胞内cAMP浓度. 除外营养物质外, 一些非营养物质也可以介导GLP-1的分泌.

4.2 GLP-1与各胃肠激素的关系 胃肠道激素种类繁多, 生理作用也互有交叉, 正因为他们散在分布于肠道各部位由不同细胞产生和分泌, 理清胃肠各激素之间的关系一直以来都是难以攻克的难题. 随着实验检测技术的不断成熟, 相关的研究和报告也越来越多. 同属肠促胰素的GIP, 他的发现早于GLP-1. GIP的主要生理功能是促进β细胞分泌胰岛素, 抑制胃排空. GIP在T2DM患者体内过度分泌, 但其促胰岛素分泌的作用却显著降低, 这也是T2DM发病机制的重要因素之一. GIP由哺乳动物十二指肠和空肠黏膜的K细胞分泌, 分泌入血后立即被二肽基肽酶Ⅳ降解. 已知GLP-1由肠道L细胞分泌, 在小肠中段L细胞和K细胞存在约30%的重叠[47], 而研究[48]发现, 在β细胞内GLP-1与

应用要点
本文详述GLP-1及其受体分布特点及相关作用功能, 对未来肠促胰素的研究提供了方向, 对攻克肥胖及相关代谢疾病、阿茨海默病等临床无法解决的难题提供了一定的思路及理论根据.

同行评价
文章总体描述了GLP-1及其受体的特点, 及其与味觉, 疾病方面的关系, 大致描述了GLP-1的作用机制和特点, 较好的概括了目前GLP-1在这一类领域的研究前沿.

GIP共用相同的信号转导通路, 由此推测L细胞和K细胞之间存在类似旁分泌的作用. GIP可剂量依赖刺激GLP-1的分泌, 其作用机制可能与蛋白激酶A的介导有关[49]. GLP-1的释放除了依赖于肠道营养物质的刺激外, 还受神经系统的影响. 进食后, 在营养物质刺激下分泌的GIP通过迷走神经传入神经刺激中枢下丘脑, 再由迷走神经传出神经刺激肠神经元细胞释放胃泌素释放肽和乙酰胆碱, 最终引起GLP-1的释放增加. 肠-脑轴在食欲调节中发挥着重要作用, 胃肠道激素可通过肠-脑轴产生厌食或促食作用. GLP-1作为一种厌食肽, 有抑制食欲的作用. 在胃肠道激素中, 抑食欲肽还包括胃泌酸调节素(oxyntomodulin, OXM)和肽YY(peptide-YY, PYY). 同样由胃肠道L细胞分泌的PYY和OXM也具有减少摄食的作用. PYY在摄食后分泌, 其作用主要是调节下一餐进食的时间和分量. 大量实验发现, 长期给予PYY可减少食欲降低体质量, 而缺乏PYY的小鼠则多有不同程度的肥胖. OXM与GLP-1起源相同, 为同种基因不同片段的翻译产物, 且具有同一受体, 但其对GLP-1受体亲和力远低于GLP-1. OXM在摄食过程中释放入血, 与摄入食物热卡成正比, 通过降低循环中Ghrelin来降低体质量[50]. Ghrelin由胃底和胃体黏膜的X/A细胞合成的, 是目前所知唯一的促食欲肽. Ghrelin是人体内生长激素促分泌素受体的配体, 可通过与受体结合促进生长激素的释放[51]. 啮齿类动物的研究[52]发现Ghrelin在餐前升高餐后降低, 注射Ghrelin可刺激动物快速进食, 长期注射能导致肥胖. 在神经系统的摄食中枢, Ghrelin能减弱瘦素(Leptin)对NPY、AgRP神经元的抑制效应, 促进促食欲神经肽NPY、AgRP的表达和产生, 从而促进摄食[53]. 近来一系列研究[54,55]表明, Ghrelin可通过调节信号转导通路抑制胰岛素的分泌. GLP-1可能通过刺激胰岛素分泌抑制Ghrelin水平. 经过胃旁路手术治疗后的肥胖患者, 其循环中各脑肠肽激素水平的变化与体质量的变化相关, 术后抑食欲肽PYY、GLP-1、OXM升高, 而促食欲肽Ghrelin降低, 这可能是减质量成功的机制之一[56]. 另外, nesfatin-1作为一种新发现的抑制食欲因子, 他与GLP-1的关系也是大家关注的焦点. 在T2DM患者, nesfatin-1水平显著低于正常人及1型患者[57]. 在小鼠和大鼠的β细胞中, nesfatin-1前体与胰岛素共存. 肥胖T2DM患者应用艾塞那肽后, nesfatin-1水平会上升. GLP-1与nesfatin-1在抑制食欲及调节血糖作用中具体关系目前仍不明确. 研究GLP-1与各脑肠肽在对食欲体质量的作用及机制上的关系对治疗肥胖等相关疾病意义重大.

5 结论

GLP-1作为肠促胰素治疗糖尿病的作用已被世界认可. 其对于胃肠道、肝脏、心血管、中枢神经系统、学习记忆认知等方面的作用也是近年来大家研究的热点. 除了应用于糖尿病的治疗外, 同样令人期待的就是将其用于肥胖症治疗的潜力. 肥胖是临床诸多疾病的危险因素. GLP-1在口腔通过一系列机制和信号通路影响小鼠对甜味及脂质的偏好, 这可能是造成肥胖及其他食源性疾病的原因之一. 因此, 探讨GLP-1对味觉和食物摄入的影响及机制至关重要, 这可能成为GLP-1治疗肥胖等代谢疾病的切入点. 其次, AD作为一种机制并不明确的神经退行性疾病, 迫切的需要有效治疗药物的出现. 鉴于T2DM与AD的相关性, GLP-1通过改善脑内胰岛素抵抗、胰岛素信号及糖代谢影响神经元及神经细胞的增殖、修复、再生、分化及凋亡发挥神经保护作用, 使其对AD同样具有一定的临床应用价值.

此外, 各种动物实验及体内体外研究仍在致力于挖掘GLP-1新的作用和价值, 比如GLP-1受体激动剂艾塞那肽通过调节葡萄糖转运蛋白改善肝脂肪变性及纤维化; 通过抑制酶的激活延缓前列腺癌细胞的生长; GLP-1可改善肺阻塞疾病的肺功能; GLP-1对成骨细胞及脂肪细胞的调节; GLP-1与肠道SGLT1的相互关系等. 虽然目前GLP-1非糖尿病应用的诸多数据并不明确, 但大量的动物实验结果说明其潜力不容忽视. 总之, GLP-1作为脑肠肽、胃肠肽以及一种神经递质, 在各个系统各器官组织均有研究价值, 关于这些方面的研究也将有力的推进GLP-1及其类似物和受体激动剂的临床应用进程.

6 参考文献

1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082 [PMID: 14228531 DOI: 10.1210/jcem-24-10-1076]
2 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1

and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157 [PMID: 17498508 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054]
3 de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1101-1113 [PMID: 19885299]
4 Porter DW, Kerr BD, Flatt PR, Holscher C, Gault VA. Four weeks administration of Liraglutide improves memory and learning as well as glycaemic control in mice with high fat dietary-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 891-899 [PMID: 20920042 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01259.x]
5 Shin YK, Martin B, Golden E, Dotson CD, Maudsley S, Kim W, Jang HJ, Mattson MP, Drucker DJ, Egan JM, Munger SD. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. *J Neurochem* 2008; 106: 455-463 [PMID: 18397368 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x]
6 Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S, Sery O, Hashimoto T, Asakawa Y, Besnard P, Abumrad NA, Khan NA. CD36- and GPR120-mediated Ca2+ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 995-1005 [PMID: 24412488 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.006]
7 Vrang N, Hansen M, Larsen PJ, Tang-Christensen M. Characterization of brainstem preproglucagon projections to the paraventricular and dorsomedial hypothalamic nuclei. *Brain Res* 2007; 1149: 118-126 [PMID: 17433266 DOI: 10.1016/j.brainres.2007.02.043]
8 Tauchi M, Zhang R, D'Alessio DA, Stern JE, Herman JP. Distribution of glucagon-like peptide-1 immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *J Chem Neuroanat* 2008; 36: 144-149 [PMID: 18773953 DOI: 10.1016/j.jchemneu.2008.07.009]
9 Llewellyn-Smith IJ, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain. *Neuroscience* 2011; 180: 111-121 [PMID: 21329743 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.023]
10 Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes* 2008; 57: 2046-2054 [PMID: 18487451 DOI: 10.2337/db07-1824]
11 Scott MM, Williams KW, Rossi J, Lee CE, Elmquist JK. Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 2413-2421 [PMID: 21606595 DOI: 10.1172/JCI43703]
12 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439 [PMID: 17928588 DOI: 10.1152/physrev.00034.2006]
13 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]
14 Lan H, Vassileva G, Corona A, Liu L, Baker H, Golovko A, Abbondanzo SJ, Hu W, Yang S, Ning Y, Del Vecchio RA, Poulet F, Laverty M, Gustafson EL, Hedrick JA, Kowalski TJ. GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis. *J Endocrinol* 2009; 201: 219-230 [PMID: 19282326 DOI: 10.1677/JOE-08-0453]
15 Tanaka T, Yano T, Adachi T, Koshimizu TA, Hirasawa A, Tsujimoto G. Cloning and characterization of the rat free fatty acid receptor GPR120: in vivo effect of the natural ligand on GLP-1 secretion and proliferation of pancreatic beta cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377: 515-522 [PMID: 18320172 DOI: 10.1007/s00210-007-0250-y]
16 Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 2008; 57: 2280-2287 [PMID: 18519800 DOI: 10.2337/db08-0307]
17 Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca2+ and cAMP. *Endocrinology* 2011; 152: 405-413 [PMID: 21209017 DOI: 10.1210/en.2010-0956]
18 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305 [PMID: 15667333 DOI: 10.1042/BST0330302]
19 Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074 [PMID: 17724330 DOI: 10.1073/pnas.0706890104]
20 Wu SV, Chen MC, Rozengurt E. Genomic organization, expression, and function of bitter taste receptors (T2R) in mouse and rat. *Physiol Genomics* 2005; 22: 139-149 [PMID: 15886333 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00030.2005]
21 Bezençon C, le Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses* 2007; 32: 41-49 [PMID: 17030556 DOI: 10.1093/chemse/bjl034]
22 Young RL. Sensing via intestinal sweet taste pathways. *Front Neurosci* 2011; 5: 23 [PMID: 21519398 DOI: 10.3389/fnins.2011.00023]
23 Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 389-414 [PMID: 17444812 DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329]
24 Suzuki T. Cellular mechanisms in taste buds. *Bull Tokyo Dent Coll* 2007; 48: 151-161 [PMID: 18360101]
25 Daly K, Al-Rammahi M, Arora DK, Moran AW, Proudman CJ, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet receptor components in equine small intestine: relevance to intestinal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R199-R208 [PMID: 22552794 DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2012]
26 Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A,

Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G708-G714 [PMID: 23370677 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2012]
27 Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E473-E479 [PMID: 19106249 DOI: 10.1152/ajpendo.90636.2008]
28 Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G735-G739 [PMID: 19221011 DOI: 10.1152/ajpgi.90708.2008]
29 Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 442-462 [PMID: 20638440 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.07.003]
30 Feng XH, Liu XM, Zhou LH, Wang J, Liu GD. Expression of glucagon-like peptide-1 in the taste buds of rat circumvallate papillae. *Acta Histochem* 2008; 110: 151-154 [PMID: 18054375 DOI: 10.1016/j.acthis.2007.10.005]
31 Martin C, Passilly-Degrace P, Chevrot M, Ancel D, Sparks SM, Drucker DJ, Besnard P. Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *J Lipid Res* 2012; 53: 2256-2265 [PMID: 22904345 DOI: 10.1194/jlr.M025874]
32 Smith JC. Orosensory factors in fat detection. In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. Fat detection: Taste, texture, and post ingestive effects. Boca Raton (FL), 2010
33 Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005; 11: 90-94 [PMID: 15619630 DOI: 10.1038/nm1168]
34 Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3177-3184 [PMID: 16276419 DOI: 10.1172/JCI25299]
35 Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One* 2011; 6: e24014 [PMID: 21901153 DOI: 10.1371/journal.pone.0024014]
36 Takata K, Kitamura Y, Taniguchi T. [Pathological changes induced by amyloid-β in Alzheimer's disease]. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131: 3-11 [PMID: 21212607]
37 Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1031-1039 [PMID: 19280172 DOI: 10.1007/s00125-009-1323-x]
38 Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-178 [PMID: 14980532 DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00681-7]
39 de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 35-66 [PMID: 22329651]
40 Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2010; 469: 6-10 [PMID: 19914330 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.11.033]
41 Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, Coakley MF, O'Halloran DJ, Holscher C, O'Neill C. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid-β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2013; 15: 102-114 [PMID: 23011726 DOI: 10.1007/s12017-012-8199-5]
42 Li L, Zhang ZF, Holscher C, Gao C, Jiang YH, Liu YZ. (Val8) glucagon-like peptide-1 prevents tau hyperphosphorylation, impairment of spatial learning and ultra-structural cellular damage induced by streptozotocin in rat brains. *Eur J Pharmacol* 2012; 674: 280-286 [PMID: 22115895 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.11.005]
43 Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 495-501 [PMID: 20128800 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00486.x]
44 Parker HE, Adriaenssens A, Rogers G, Richards P, Koepsell H, Reimann F, Gribble FM. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia* 2012; 55: 2445-2455 [PMID: 22638549 DOI: 10.1007/s00125-012-2585-2]
45 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]
46 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
47 Damholt AB, Kofod H, Buchan AM. Immunocytochemical evidence for a paracrine interaction between GIP and GLP-1-producing cells in canine small intestine. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 287-293 [PMID: 10571117]
48 Gallwitz B, Witt M, Morys-Wortmann C, Fölsch UR, Schmidt WE. GLP-1/GIP chimeric peptides define the structural requirements for specific ligand-receptor interaction of GLP-1. *Regul Pept* 1996; 63: 17-22 [PMID: 8795084]

49 Damholt AB, Buchan AM, Kofod H. Glucagon-like-peptide-1 secretion from canine L-cells is increased by glucose-dependent-insulinotropic peptide but unaffected by glucose. *Endocrinology* 1998; 139: 2085-2091 [PMID: 9528997 DOI: 10.1210/endo.139.4.5921]

50 Patterson M, Murphy KG, Patel SR, Patel NA, Greenwood HC, Cooke JH, Campbell D, Bewick GA, Ghatei MA, Bloom SR. Hypothalamic injection of oxyntomodulin suppresses circulating ghrelin-like immunoreactivity. *Endocrinology* 2009; 150: 3513-3520 [PMID: 19359390 DOI: 10.1210/en.2008-0796]

51 Beiras-Fernandez A, Kreth S, Weis F, Ledderose C, Pöttinger T, Dieguez C, Beiras A, Reichart B. Altered myocardial expression of ghrelin and its receptor (GHSR-1a) in patients with severe heart failure. *Peptides* 2010; 31: 2222-2228 [PMID: 20804798 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.08.019]

52 Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913 [PMID: 11057670 DOI: 10.1038/35038090]

53 Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137-154 [PMID: 15082874]

54 Wang Y, Nishi M, Doi A, Shono T, Furukawa Y, Shimada T, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 1503-1508 [PMID: 20206170 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.02.069]

55 Dezaki K, Damdindorj B, Sone H, Dyachok O, Tengholm A, Gylfe E, Kurashina T, Yoshida M, Kakei M, Yada T. Ghrelin attenuates cAMP-PKA signaling to evoke insulinostatic cascade in islet β-cells. *Diabetes* 2011; 60: 2315-2324 [PMID: 21788571 DOI: 10.2337/db11-0368]

56 Furnes MW, Tømmerås K, Arum CJ, Zhao CM, Chen D. Gastric bypass surgery causes body weight loss without reducing food intake in rats. *Obes Surg* 2008; 18: 415-422 [PMID: 18247101 DOI: 10.1007/s11695-007-9392-8]

57 Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77 [PMID: 19896982 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.11.003]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4482

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4482-4489
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

慢病毒-HBx表达载体的构建及其在人正常肝细胞系Chang liver的稳定表达

鲁 琰, 朱明月, 张雪儿, 李 伟, 董 栩, 陈 杉, 林 波, 郭峻莉, 李孟森

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致肝癌发生的重要原因, HBV主要通过乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus x, HBx)发挥促进肝细胞恶性转化的作用. 但是HBx如何诱导肝细胞恶性转化, 目前并不完全清楚. 所以建立携带表达HBx的载体的正常细胞系, 是研究HBx诱导肝细胞恶性转化的有利工具. 正常肝细胞转染表达HBx的载体后, 不仅能观察对肝细胞恶性相关基因的表达, 而且也能研究HBx诱导肝细胞恶性转化过程中的基因表达的时序性, 对预警HBV相关肝癌的发生具有重要的学术价值.

同行评议者
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院

鲁琰, 朱明月, 李伟, 董栩, 陈杉, 林波, 郭峻莉, 李孟森, 海南医学院分子生物学重点实验室 海南省肿瘤发生与干预重点实验室 海南省海口市 571199
张雪儿, 海南医学院2013级临床医学本科班 海南省海口市 571199
李孟森, 海南医学院肿瘤研究所 海南省海口市 570102
鲁琰, 研究实习员, 主要从事肿瘤分子生物学方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81560450, 81360307, 81260306, 81160261, 31060164
海南省社会发展专项基金资助项目, No. 2015SF03
海南省重点科技基金资助项目, No. DZXM20110038
海南医学院培育基金资助项目, No. HY2013-19
海南医学院大学生创新计划基金资助项目, No. HYCX2014031
作者贡献分布: 鲁琰与朱明月负责慢病毒-HBx表达载体的构建、蛋白表达的检测, 研究数据的分析及论文撰写; 张雪儿负责细胞的培养和蛋白质提取; 李伟、董栩及陈杉负责表达载体转染和表达的检测; 林波负责测序与分析; 郭峻莉与李孟森负责研究内容的设计、研究数据的分析以及论文的撰写与审校.
通讯作者: 李孟森, 研究员, 571199, 海南省海口市学院路3号, 海南医学院, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室.
mengsenli@163.com
收稿日期: 2015-06-27 修回日期: 2015-08-18
接受日期: 2015-08-31 在线出版日期: 2015-10-08

Construction of a lentiviral expression vector of HBx and its stable expression in human Chang liver cell line

Yan Lu, Ming-Yue Zhu, Xue-Er Zhang, Wei Li, Xu Dong, Yi Chen, Bo Lin, Jun-Li Guo, Meng-Sen Li

Yan Lu, Ming-Yue Zhu, Wei Li, Xu Dong, Yi Chen, Bo Lin, Jun-Li Guo, Meng-Sen Li, Hainan Medical College Key Laboratory of Molecular Biology; Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Haikou 571199, Hainan Province, China
Xue-Er Zhang, Undergraduate School of Clinical Medicine, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China
Meng-Sen Li, Institute of Tumor Research, Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81560450, 81360307, 81260306, 81160261 and 31060164; Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZXM20110038; the Fund of Hainan Provincial Society Development, No. 2015SF03; the Incubation Foundation of Hainan Medical College, No. HY2013-19; the Undergraduate Student Innovation Project of Hainan Medical College, No. HYCX2014031
Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Longhua District, Haikou 571199, Hainan Province, China. mengsenli@163.com
Received: 2015-06-27 Revised: 2015-08-18
Accepted: 2015-08-31 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To construct a lentiviral expression vector carrying the hepatitis B virus x (*HBx*) gene and to test its expression in the human Chang liver cell line.

METHODS: The *HBx* gene was amplified from plasmid pcDNA3.1-HBx by PCR. The purified *HBx* gene fragment was inserted into the pEB-3xflag-GP-Puro lentiviral vector, and the inserted fragment was identified by PCR, restriction endonuclease digestion and DNA sequencing. The recombinant vector was then transfected into Chang liver cells. Puromycin was applied to screen stable cell clones, and the expression of HBx in Chang liver cells was examined by immunofluorescence and Western blot.

RESULTS: Restriction enzyme digestion and DNA sequencing showed that the *HBx* gene had been successfully subcloned into the pEB-3xflag-GP-Puro vector. The titer of purified recombinant lentivirus was 1×10^8 TU/mL.

HBx was produced after transfection with the recombinant lentivirus vector and screening with puromycin. Stable expression of HBx protein was present in Chang liver-HBx cells.

CONCLUSION: The Chang liver-HBx cell line that can stably express the *HBx* gene has been successfully generated; this model cell may be applied to study the role of HBx in the malignant transformation of liver cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus X protein; Chang liver cell; Lentiviral vector

Lu Y, Zhu MY, Zhang XE, Li W, Dong X, Chen Y, Lin B, Guo JL, Li MS. Construction of a lentiviral expression vector of HBx and its stable expression in human Chang liver cell line. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4482-4489 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4482.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4482

摘要

目的: 构建乙型肝炎病毒X基因(hepatitis B virus x, *HBx*)慢病毒表达载体, 建立稳定表达HBx蛋白的人正常肝细胞系Chang liver-HBx.

方法: 应用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)方法从质粒中扩增*HBx*基因, 并克隆到慢病毒pEB-3xflag-GP-Puro载体上, 经PCR、酶切和测序鉴定正确后经慢病毒包装感染人肝细胞Chang liver, 再用嘌呤霉素筛选出稳定表达HBx蛋白的细胞株, 最后用免疫荧光和Western blot技术检测HBx蛋白的表达.

结果: 酶切鉴定和基因测序证实*HBx*基因成功克隆到慢病毒表达载体上, 重组慢病毒经包装纯化后获得滴度为1×10^8 TU/mL, 用包装好的重组慢病毒感染人肝细胞Chang liver, 经嘌呤霉素筛选获得单克隆细胞株Chang liver-HBx, 利用免疫荧光和Western blot技术检测发现细胞株Chang liver-HBx可稳定表达HBx蛋白.

结论: 成功构建了HBx的重组慢病毒表达载体, 获得了稳定表达HBx的Chang liver细胞系Chang liver-HBx, 为进一步研究HBx诱导正常肝细胞恶性转化提供细胞模型.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒X蛋白; Chang liver细胞; 慢病毒载体

核心提示: 乙型肝炎病毒X(hepatitis B virus x, HBx)是诱导肝细胞恶性转化的关键分子. 研究发现HBx能激活生长信号, 或抑制P53的转录调节功能, 促进肝细胞的恶性转化. 本研究成功构建pEB-GFP-HBx载体, 并成功转染Chang Liver细胞, 为研究HBx诱导肝细胞恶性转化建立了细胞模型.

鲁琰, 朱明月, 张雪儿, 李伟, 董栩, 陈栘, 林波, 郭峻莉, 李孟森. 慢病毒-HBx表达载体的构建及其在人正常肝细胞系Chang liver的稳定表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4482-4489 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4482.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4482

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的慢性感染是促进原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)形成的主要诱因, 其相关性高达80%[1]. HBV是嗜肝DNA病毒科中正类嗜肝DNA病毒属的一员, 基因组全长约3.2 kb, 有4个开放阅读框架, 即包膜(S)、核心(C)、多聚酶(P)、X基因区[2]. 由X基因编码的HBx蛋白由154个氨基酸残基组成, 分子量约为17.5 kDa. 目前, 大部分研究[3]表明HBx蛋白可以在慢性肝炎患者体内产生, HBx本身不能直接与双链DNA结合, 而是通过蛋白质与蛋白质之间的相互作用来行使功能[4,5]. 肝癌的基本特征是肝细胞的调节紊乱, 造成调节细胞生长因子和诱导细胞死亡因素之间的失衡. 近年来, 越来越多的证据表明HBx可以与肝细胞核内外的大量蛋白质分子发生作用[6,7], 来调节肝细胞的增殖和凋亡, 造成肝细胞的调节紊乱和增殖异常, 最终导致肝细胞的恶性转化和浸润转移. 但是, HBx蛋白的生物学特性与原发性肝癌发生的具体关系目前尚不清楚. 所以构建稳定表达HBx蛋白的细胞模型显得非常必要, 本研究尝试构建HBx的慢病毒表达载体, 并将载体转染到人正常肝细胞Chang liver中筛选出稳定表达HBx的细胞株, 这将为进一步研究HBx的生物学功能和致病机制提供细胞模型.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝细胞Chang liver购自中国科学院上海细胞库; 限制性内切酶、DNA连接酶、

研发前沿
研究HBx诱导肝癌发生的机制是防治肝癌的热点和重点问题. 尽管研究已经发现HBV通过HBx的作用促进肝细胞恶性转化, 但是HBx通过怎样的机制促进肝细胞恶性转化, 目前并不清楚, 如何预警HBV相关肝癌发生是亟待解决的问题.

相关报道

大量研究已经证明HBx是HBV感染后促进肝癌发生的关键因子, HBx通过优先诱导甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)表达激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B)信号途径诱导肝细胞恶性转化, HBx也能通过抑制p53的转化活性促进AFP的表达, 导致肝细胞的恶性生长. 这些研究结果提示, HBx诱导肝细胞恶性转化可能通过激活*AFP*基因的表达, 显示HBx诱导AFP表达在肝细胞的恶性转化过程中发挥重要的作用.

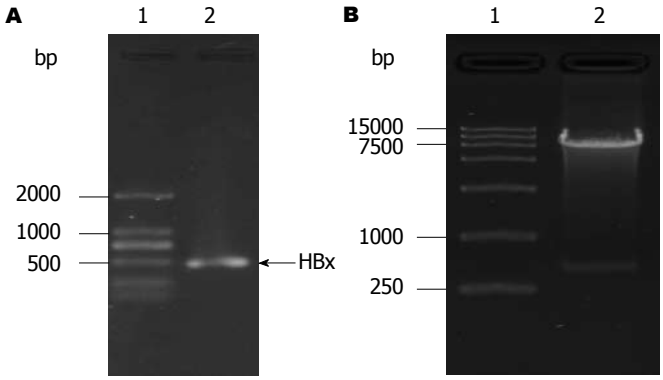


图 1　从pcDNA3.1–HBx质粒中用PCR扩增得到的*HBx*基因和酶切鉴定. A: 从质粒pcDNA3.1−HBx中扩增*HBx*基因. 1: Marker DL2000; 2: HBx的PCR产物(箭头显示HBx的PCR产物的DNA位置). B:重组慢病毒载体的酶切鉴定. 1: Marker DL15000; 2: 酶切产物. *HBx*基因: 乙型肝炎病毒X基因.

DNA marker均购自Takara公司; PCR产物纯化试剂盒、质粒抽提试剂盒购自上海生工生物技术有限公司; 慢病毒表达系统由广州辉骏生物技术有限公司提供; DMEM培养基、胰酶消化液购自Gibico公司; 胎牛血清购自北京四季青生物技术有限公司; 嘌呤霉素购自Sigma公司; 特异性鼠抗人HBx抗体购自美国Abcam公司; β-actin抗体和马抗小鼠的IgG抗体购自美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 *HBx*基因的获取: 从质粒pcDNA3.1-HBx(本实验室保存)中扩增*HBx*基因, 上游引物为5'-GATTCTAGAATGGCTGCTAGGCTGTGCTG-3', 内含*Xba* Ⅰ酶切位点; 下游引物为5'-GAGGAATTCGGCAGAGGTGAAAAAGTTGCATGG-3', 内含*EcoR* Ⅰ酶切位点.

1.2.2 重组质粒的构建和鉴定: 上述PCR扩增的目的基因片段和慢病毒载体pEB-3xflag-GP-Puro经限制性内切酶*Xba* Ⅰ、*EcoR* Ⅰ双酶切过夜后, 用T4连接酶16 ℃连接过夜, 连接产物转化到感受态细胞大肠杆菌*XL1- BLUE*, 用含有氨苄青霉素的LB平板筛选出阳性克隆, 扩大培养后提取质粒, 进行PCR扩增和酶切鉴定, 将上述两种方法鉴定正确的质粒送中美泰和生物技术有限公司(中国广州)测序.

1.2.3 慢病毒包装和滴度测定: 预先准备生长汇合度为70%-80%的293T细胞, 次日将连接载体pEB-GFP-HBx与转染试剂Fitran混合, 转染293T细胞, 并用DMEM培养基培养. 在转染后48 h和72 h分别收集上清, 3000 r/min 4 ℃离心10 min, 取上清用0.45 μm微孔滤器过滤. 并用5×PEG8000溶液浓缩慢病毒颗粒.

以每孔1×10^{4}个细胞的浓度将293T细胞铺入96孔板, 24 h后将浓缩后的慢病毒按梯度稀释, 依次加入细胞培养孔中. 培养96 h后观察荧光表达情况, 数出最大稀释倍数孔中含有荧光细胞的个数; 病毒原液的滴度值(TU/mL) = 荧光细胞个数/稀释后的病毒实际体积.

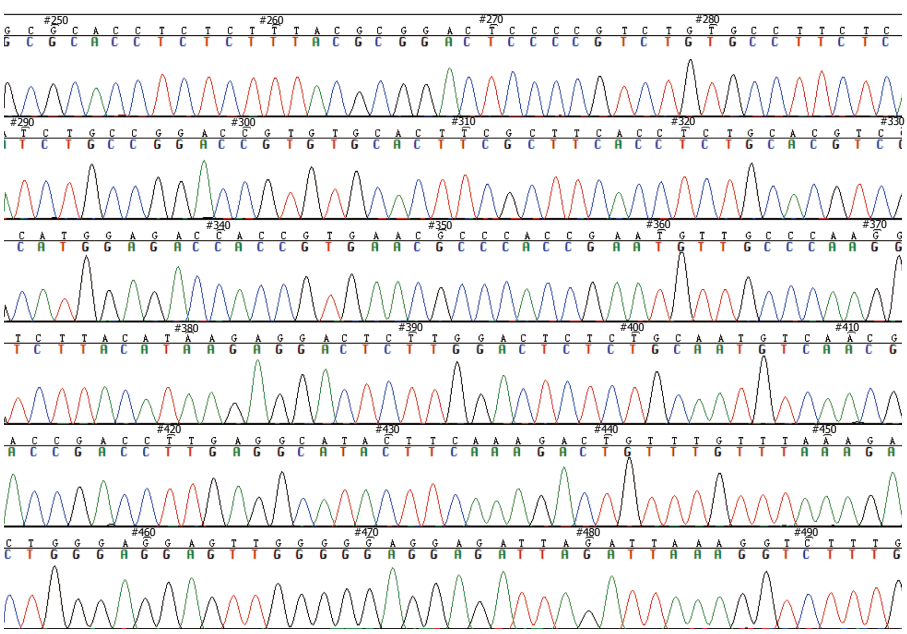
1.2.4 重组慢病毒转染正常人肝脏Chang liver细胞系并筛选稳定表达株: 按照常规方法培养正常人肝脏Chang liver细胞, 并在转染前用胰酶消化液处理细胞重新传入细胞培养瓶中; 24 h后向细胞中加入200 μL重组慢病毒颗粒. 感染4 h后更换培养液, 并用不含目的基因的空载体作为对照.

在感染96 h后在荧光显微镜下观察到绿色荧光, 加入终浓度为10 μg/mL的嘌呤霉素, 筛选稳定表达的细胞株. 挑取嘌呤霉素抗性的单细胞克隆于96孔板、24孔板、6孔板逐级扩大培养, 经过14 d后建立稳定表达HBx的Chang liver细胞系.

1.2.5 免疫荧光检测*HBx*基因的表达: 盖玻片经清洗灭菌后放置于6孔板中, 将稳定转染*HBx*基因的Chang liver细胞株(命名为Chang liver-HBx细胞)加入6孔板中, 每孔2×10^{4}个细胞. 24 h后用4%的多聚甲醛固定细胞30 min, PBS清洗3次后加入5%的BSA封闭液封闭1 h, 在盖玻片上滴加HBx抗体(1∶200稀释, Abcam, USA)4 ℃过夜. 次日, 将盖玻片在PBS中清洗3次, 将其放在载玻片上滴加Alexa Fluor-594标记的荧光二抗(1∶200稀释, Abcam, USA), 37 ℃避光杂交1 h. 用PBS清洗3次后封片. 用激光共聚焦显微镜观察标记结果并拍照.

1.2.6 Western blot技术检测HBx蛋白: 分别收集

A



B

```
Query    97   ATGGCTGCTAGGCTGTGCTGCCAACTGGATCCTGCGCGGGACGTCCTTTGTTTACGTCCC  156
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1374   ATGGCTGCTAGGCTGTGCTGCCAACTGGATCCTGCGCGGGACGTCCTTTGTTTACGTCCC  1466

Query   157   GTCGGCGCTGAATCCTGCGGACGACCCTTCTCGGGGTCGCTTGGGACTCTCTCGTCCCCT  216
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1434   GTCGGCGCTGAATCCTGCGGACGACCCTTCTCGGGGTCGCTTGGGACTCTCTCGTCCCCT  1493

Query   217   TCTCCGTCTGCCGTTCCGACCGACCACGGGGCGCACCTCTCTTTACGCGGACTCCCCGTC  276
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1494   TCTCCGTCTGCCGTTCCGACCGACCACGGGGCGCACCTCTCTTTACGCGGACTCCCCGTC  1553

Query   277   TGTGCCTTCTCATCTGCCGGACCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGTCGCATGGAG  336
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1554   TGTGCCTTCTCATCTGCCGGACCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGTCGCATGGAG  1613

Query   337   ACCACCGTGAACGCCCACCGAATGTTGCCCAAGGTCTTACATAAGAGGACTCTTGGACTC  396
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1614   ACCACCGTGAACGCCCACCGAATGTTGCCCAAGGTCTTACATAAGAGGACTCTTGGACTC  1673

Query   397   TCTGCAATGTCAACGACCGACCTTGAGGCATACTTCAAAGACTGTTTGTTTAAAGACTGG  456
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1674   TCTGCAATGTCAACGACCGACCTTGAGGCATACTTCAAAGACTGTTTGTTTAAAGACTGG  1733

Query   457   GAGGAGTTGGGGGAGGAGATTAGATTAAAGGTCTTTGTACTAGGAGGCTGTAGGCATAAA  516
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct  1734   GAGGAGTTGGGGGAGGAGATTAGATTAAAGGTCTTTGTACTAGGAGGCTGTAGGCATAAA  1793

Query   517   TTGGTCTGCGCACCAGCACCATGCAACTTTTTCACCTCTGCCGAAT  562
             ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||| |||
Sbjct  1794   TTGGTCTGCGCACCAGCACCATGCAACTTTTTCACCTCTGCCTAAT  1839
```

图 2　重组载体部分测序图及BLAST比对结果. A: 重组载体的HBx测序图(部分); B: 基因库中的HBx序列与测序结果进行BLAST比对. HBx: 乙型肝炎病毒X.

稳定转染*HBx*基因的Chang liver-HBx细胞、转染空载体的Chang liver-EGFP细胞以及野生型细胞Chang liver, 提取细胞总蛋白并用Bradford法进行蛋白定量. 根据蛋白浓度每孔上样50 μg蛋白, 用15%的SDS-PAGE凝胶电泳, 转膜, 加入特异性鼠抗人HBx抗体(1∶1000稀释, Abcam, USA)和β-actin抗体(1∶1000稀释, Santa Cruz, USA)一抗4 ℃杂交过夜. 再用辣根过氧化物酶标记的二抗37 ℃杂交2 h. 应用发光显影法检测HBx和内参β-actin的表达.

2 结果

2.1 *HBx*基因的获得、重组质粒的构建和鉴定　设计引物从质粒pcDNA3.1-HBx中扩增*HBx*基因, PCR扩增产物经琼脂糖凝胶电泳可见特异性扩增条带, 大小490 bp, 与预期的*HBx*基因长度相符, 如箭头所示(图1A). PCR扩增的*HBx*基因连接到慢病毒载体后转化感受态细胞, 经抗

■创新盘点

本文对成功构建慢病毒-HBx表达载体及其在人正常肝细胞系Chang Liver的表达做了详细的阐述, 从载体构建、转染效果、序列测定以及载体的表达等系统观察pEB-GFP-HBx载体构建的准确性, 表达的稳定性等, 有利于后续研究HBx诱导肝细胞恶性转化的机制.

应用要点

本文成功构建能在人正常肝细胞表达的HBx载体, 不仅能建立在正常肝细胞表达HBx分子的细胞模型, 而且也能为进一步研究HBx促进肝细胞恶性转化的机制打下坚实的基础.

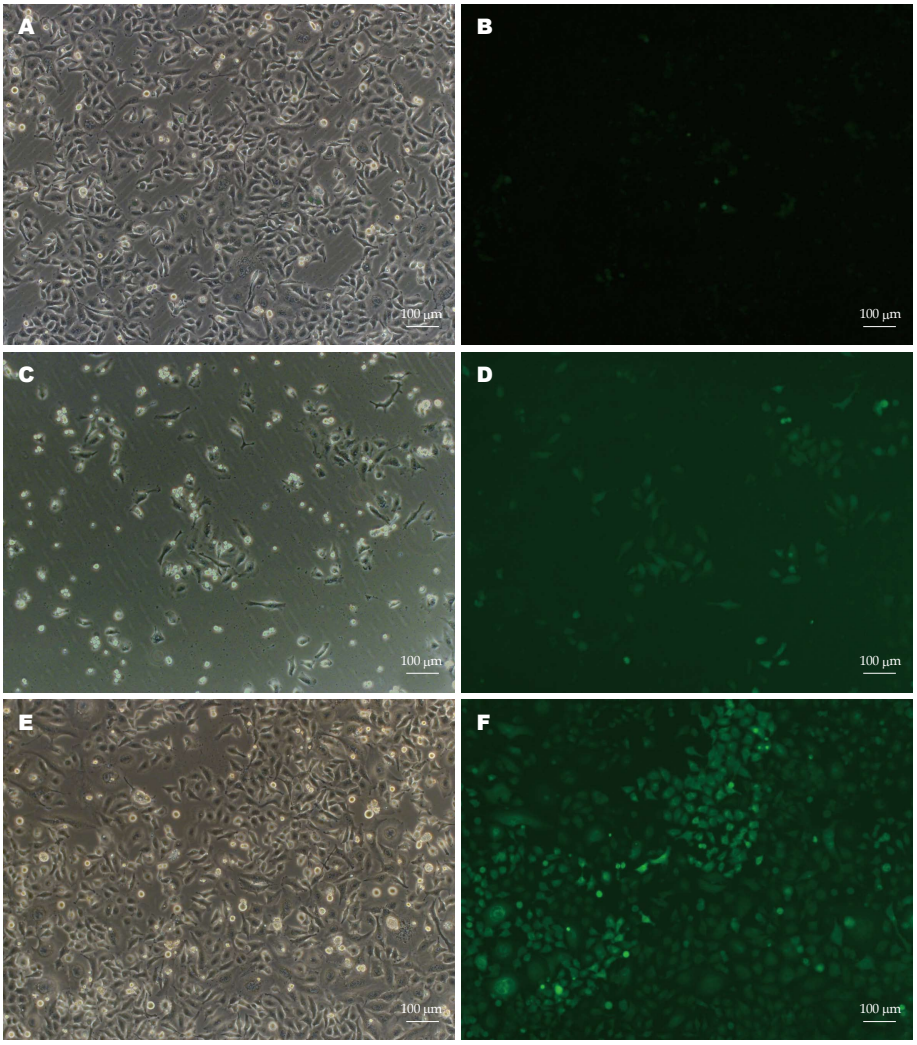


图 3 慢病毒感染的Chang liver细胞. A: 感染慢病毒96 h可见光下观察细胞; B: 感染慢病毒96 h荧光下观察细胞(×200); C: 加入嘌呤霉素24 h可见光下观察细胞; D: 加入嘌呤霉素24 h荧光下观察细胞(×200); E: 嘌呤霉素筛选的第14 d可见光下观察细胞; F: 嘌呤霉素筛选的第14 d荧光下观察细胞(×200).

生素筛选得到的单克隆菌落并进行扩大培养. 运用质粒提取试剂盒提取质粒后进行双酶切鉴定, 结果在预期位置观察到特异性条带(图1B). 阳性克隆通过测序, GenBank数据库比对, 与目标序列一致(图2). 证明慢病毒载体pEB-GFP-HBx构建成功, 大量包装后得到慢病毒滴度为1×10^8 T U/mL.

2.2 重组慢病毒转染细胞与筛选 将构建的慢病毒载体pEB-GFP-HBx和阴性对照载体pEB-GFP转染Chang liver细胞, 在转染后的96 h在倒置荧光显微镜下观察到部分细胞中有绿色荧光蛋白表达(图3A, B). 加入嘌呤霉素24 h后部分细胞开始死亡(图3C, D). 筛选14 d后单克隆细胞株中几乎每个细胞都表达绿色荧光(图3E, F).

2.3 免疫荧光和Western blot技术检测HBx蛋白的表达 运用免疫荧光技术在共聚焦显微镜下观察, 发现稳定转染了慢病毒载体的细胞株呈现HBx阳性, 同时HBx蛋白主要位于胞浆, 红色所显示的是HBx的表达和在细胞存在的位置(图4). 野生型Chang liver细胞和转染了空载体的细胞株未见HBx表达. Western blot的实验结果同样证实HBx稳转细胞株中有HBx表达(图5).

3 讨论

肝癌是世界上常见的五大恶性肿瘤之一, 在癌症死亡率中居第3位, 目前肝癌的发病率在全球范围内呈上升趋势[8,9]. 据统计, 每年死于肝病的人为30万左右, 其中约有11万人死于肝癌[10]. 肝癌具有多血管、恶性程度高、生长速度快、转移范围广和复发率高等特点, 给临床

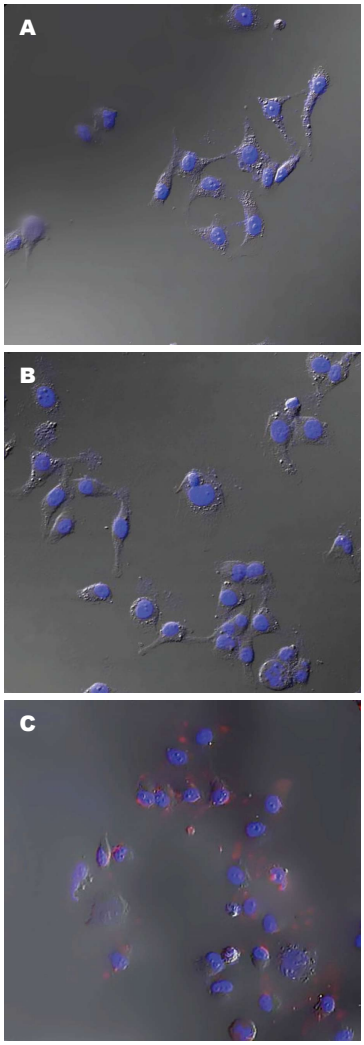


图 4　免疫荧光法鉴定细胞株Chang liver-HBx中HBx的表达. A: 野生型Chang liver细胞; B: 转染空载体的Chang liver细胞; C: Chang liver-HBx细胞. HBx: 乙型肝炎病毒X.

治疗带来了非常大的困难.

慢性HBV感染是肝癌发病的主要原因[11,12], 尽管肝癌发生的确切机制尚不清楚, 但已有证据表明HBx蛋白在肝癌的发病过程中发挥了重要作用[13-15]. *HBx*基因是HBV基因组中的一个多功能反式激活因子, 是HBV重要的功能基因, 他在肝癌细胞中的整合率高达70%左右[16,17]. *HBx*基因是HBV感染、复制、发病和可能致癌的重要基因, 其表达的蛋白质是一种具有多种功能的病毒调节因子, 在慢性HBV感染的过程中起到举足轻重的作用. HBx蛋白可作为反式作用因子激活多种信号转到途径, 如磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3 kinase)、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensinsystem)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)、肉瘤基因

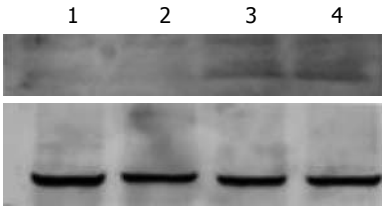


图 5　Western blot鉴定细胞株Chang liver-HBx中HBx蛋白的表达. 1:野生型Chang liver细胞总蛋白; 2: 细胞Chang liver-EGFP筛选后培养2 mo后的总蛋白; 3: Chang liver-HBx细胞筛选第14天的总蛋白; 4: Chang liver-HBx细胞筛选后培养2 mo后的总蛋白. HBx蛋白: 乙型肝炎病毒X蛋白.

(sarcoma gene, *src*)、核因子-κB(nuclear factor-κB)[18-22]等, HBx还能通过抑制p53的转录活性促进甲胎蛋白(alpha fetoprotein)的表达[23,24], 从而影响细胞增殖、凋亡和周期、参与肝细胞的恶性转化和癌变. 但是, 对于其具体的作用机制目前还不十分明确. 因此, 进一步研究HBx的功能及在肝癌细胞中的作用, 将有助于理解HBV影响肝癌发生发展的机制, 为HBV相关性肝癌的预防和治疗提供线索.

随着分子生物学的发展, 应用基因转导技术研究HBx对肝细胞的恶性生物学行为的影响成为可能. 在既往研究报道中[25,26], 已有许多成功建立长期稳定表达HBx的肝癌细胞株但这些研究大都利用脂质体转染的方法, 然后进行稳定表达株的细胞筛选. 这种方法虽然操作简单, 但是筛选时阳性率较低, 难以获得长期稳定表达的细胞株. 在本研究中我们首先构建HBx的慢病毒表达载体, 然后利用慢病毒载体稳定转染Chang liver细胞, 构建HBx的稳转细胞系Chang liver-HBx. 经检测发现在转染慢病毒载体后, 在筛选的第14天便可筛选获得稳定表达株, 效率远高于脂质体筛选的方法. 筛选出的稳定表达株在2 mo后均有较高的表达水平, 说明我们获得了稳定表达HBx的肝细胞系Chang liver-HBx. 实现HBx分子在正常肝细胞Chang liver中的稳定性表达, 为后续研究HBx在细胞增殖、凋亡、肿瘤细胞恶性转化、肿瘤细胞耐药等方面提供一个细胞模型, 同时慢病毒表达系统是目前基因治疗的主要手段[27], 本研究利用慢病毒载体在正常肝细胞Chang liver中稳定表达HBx的方法, 能够建立稳定表达HBx的模型细胞, 为研究HBx在肝细胞内发挥的作用打下基础, 同时该技术的建立或许能够为将

名词解释

嘌呤霉素筛选: 构建的慢病毒表达HBx的载体中, 含有抗嘌呤霉素作用的靶基因, 用嘌呤霉素作用于细胞后, 含有表达载体的细胞能存活下来, 而没有转染表达载体的细胞会凋亡, 通过筛选可获得稳定表达HBx的细胞系.

同行评价

本研究通过构建HBx的慢病毒表达载体并转染Chang liver细胞, 采用免疫荧光和Western blot技术验证HBx蛋白表达, 最终获得稳定表达HBx的Chang liver细胞系, 为进一步研究HBx诱导正常肝细胞恶性转化提供了一个较好的研究工具或模型, 具有一定的研究价值.

来研究肝癌的基因治疗提供借鉴和指导.

4 参考文献

1 Jain S, Singhal S, Lee P, Xu R. Molecular genetics of hepatocellular neoplasia. *Am J Transl Res* 2010; 2: 105-118 [PMID: 20182587]

2 Lee YI, Hwang JM, Im JH, Lee YI, Kim NS, Kim DG, Yu DY, Moon HB, Park SK. Human hepatitis B virus-X protein alters mitochondrial function and physiology in human liver cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 15460-15471 [PMID: 14724286 DOI: 10.1074/jbc.M309280200]

3 Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, King IA. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. *J Gen Virol* 2001; 82: 871-882 [PMID: 11257193]

4 Deroubaix A, Osseman Q, Cassany A, Bégu D, Ragues J, Kassab S, Lainé S, Kann M. Expression of viral polymerase and phosphorylation of core protein determine core and capsid localization of the human hepatitis B virus. *J Gen Virol* 2015; 96: 183-195 [PMID: 25274856 DOI: 10.1099/vir.0.064816-0]

5 Yano M, Ohkoshi S, Aoki YH, Takahashi H, Kurita S, Yamazaki K, Suzuki K, Yamagiwa S, Sanpei A, Fujimaki S, Wakai T, Kudo SE, Matsuda Y, Aoyagi Y. Hepatitis B virus X induces cell proliferation in the hepatocarcinogenesis via up-regulation of cytoplasmic p21 expression. *Liver Int* 2013; 33: 1218-1229 [PMID: 23590292 DOI: 10.1111/liv.12176]

6 Zhang Z, Torii N, Furusaka A, Malayaman N, Hu Z, Liang TJ. Structural and functional characterization of interaction between hepatitis B virus X protein and the proteasome complex. *J Biol Chem* 2000; 275: 15157-15165 [PMID: 10748218 DOI: 10.1074/jbc.M910378199]

7 Huang WC, Chen WS, Chen YJ, Wang LY, Hsu SC, Chen CC, Hung MC. Hepatitis B virus X protein induces IKKα nuclear translocation via Akt-dependent phosphorylation to promote the motility of hepatocarcinoma cells. *J Cell Physiol* 2012; 227: 1446-1454 [PMID: 21618535 DOI: 10.1002/jcp.22860]

8 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16 [PMID: 20175029 DOI: 10.1016/j.cld.2005.03.001]

9 Yu SJ, Kim YJ. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12039-12044 [PMID: 25232241 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12039]

10 Lee JH, Han KH, Lee JM, Park JH, Kim HS. Impact of hepatitis B virus (HBV) x gene mutations on hepatocellular carcinoma development in chronic HBV infection. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 914-921 [PMID: 21490166 DOI: 10.1128/CVI.00474-10]

11 Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2010; 52: 594-604 [PMID: 20185200 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.033]

12 Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 141-145 [PMID: 17475593 DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70346-6]

13 Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med* 2006; 147: 58-66 [PMID: 16459163 DOI: 10.1016/j.lab.2005.10.003]

14 Sun Q, Wang Y, Zhang Y, Liu F, Cheng X, Hou N, Zhao X, Yang X. Expression profiling reveals dysregulation of cellular cytoskeletal genes in HBx-induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 668-674 [PMID: 17873514 DOI: 10.4161/cbt.6.5.3955]

15 Yang SL, Pan XL, Xiong ZF, Wei B, Yao HY. The influence of hepatitis Bvirus X protein on the clock genes in liver cells and its significance. *Chinese-German J Clin Oncol* 2011, 10: 468-471 [DOI: 10.1007/s10330-011-0826-3]

16 Feitelson MA, Lee J. Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2007; 252: 157-170 [PMID: 17188425 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.11.010]

17 Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5093-5107 [PMID: 12910247 DOI: 10.1038/sj.onc.1206557]

18 Arbuthnot P, Capovilla A, Kew M. Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: effects on apoptosis, DNA repair, mitogen-activated protein kinase and JAK/STAT pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 357-368 [PMID: 10824878 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02069.x]

19 Zhu M, Guo J, Li W, Lu Y, Fu S, Xie X, Xia H, Dong X, Chen Y, Quan M, Zheng S, Xie K, Li M. Hepatitis B virus X protein induces expression of alpha-fetoprotein and activates PI3K/mTOR signaling pathway in liver cells. *Oncotarget* 2015; 6: 12196-12208 [PMID: 25682869]

20 Li M, Zhu M, Li W, Lu Y, Xie X, Wu Y, Zheng S. Alpha-fetoprotein receptor as an early indicator of HBx-driven hepatocarcinogenesis and its applications in tracing cancer cell metastasis. *Cancer Lett* 2013; 330: 170-180 [PMID: 23211536 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.042]

21 Ye H, Zhang C, Wang BJ, Tan XH, Zhang WP, Teng Y, Yang X. Synergistic function of Kras mutation and HBx in initiation and progression of hepatocellular carcinoma in mice. *Oncogene* 2014; 33: 5133-5138 [PMID: 24213574 DOI: 10.1038/onc.2013.468]

22 Zhu M, Guo J, Li W, Xia H, Lu Y, Dong X, Chen Y, Xie X, Fu S, Li M. HBx induced AFP receptor expressed to activate PI3K/AKT signal to promote expression of Src in liver cells and hepatoma cells. *BMC Cancer* 2015; 15: 362 [PMID: 25943101 DOI: 10.1186/s12885-015-1384-9]

23 Ogden SK, Lee KC, Barton MC. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of alpha-fetoprotein gene expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 27806-27814 [PMID: 10842185 DOI: 10.1074/jbc.M004449200]

24 Arima T, Nakao K, Nakata K, Ishikawa H, Ichikawa T, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Transactivation of human alpha-fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Int J Mol Med* 2002; 9: 397-400 [PMID: 11891535]

25 Fiedler N, Quant E, Fink L, Sun J, Schuster R, Gerlich WH, Schaefer S. Differential effects on apoptosis induction in hepatocyte lines by stable expression of hepatitis B virus X protein. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4673-4682 [PMID: 16937438 DOI: 10.3748/wjg.v12.i29.4673]
26 Misra KP, Mukherji A, Kumar V. The conserved amino-terminal region (amino acids 1-20) of the hepatitis B virus X protein shows a transrepression function. *Virus Res* 2004; 105: 157-165 [PMID: 15351489]
27 Liu KC, Lin BS, Gao AD, Ma HY, Zhao M, Zhang R, Yan HH, Yi XF, Lin SJ, Que JW, Lan XP. Integrase-deficient lentivirus: opportunities and challenges for human gene therapy. *Curr Gene Ther* 2014; 14: 352-364 [PMID: 25174579]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4490

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4490-4498
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

AFAP-1L2通过PI3K/Akt通路影响胰腺癌细胞增殖及凋亡

刘 博, 戚 诚, 刘学臣, 赵晓东

刘博, 戚诚, 赵晓东, 河北医科大学第二医院肿瘤外科 河北省石家庄市 050000
刘学臣, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
刘博, 主治医师, 主要从事消化系恶性肿瘤的基础与临床研究.
作者贡献分布: 刘博与戚诚对此文所作贡献均等; 此课题由刘博、刘学臣、戚诚及赵晓东设计; 研究过程由刘博、刘学臣及戚诚操作完成; 数据分析由刘博、刘学臣及赵晓东完成; 本论文写作由刘博与刘学臣完成.
通讯作者: 赵晓东, 教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院肿瘤外科. larrygh@aliyun.com
电话: 0311-66003919
收稿日期: 2015-08-14 修回日期: 2015-09-03
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

背景资料
胰腺癌恶性程度高, 以发展快、浸润及转移发生早为特点, 手术、放疗、化疗及靶向治疗均不能达到满意生存率. 肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白(actin filament-associated protein 1-like 2, AFAP-1L2)是一种新型的接头蛋白, 有研究认为其在胰腺导管腺癌中为高表达, 但在胰腺癌细胞中的表达情况、对胰腺癌细胞增殖及凋亡等恶性行为的调控机制的研究并不深入, 本研究对AFAP-1L2对胰腺癌离体细胞增殖及凋亡进行了检测, 并探讨可能的作用机制.

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

AFAP-1L2 influences proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells *via* PI3K/Akt pathway

Bo Liu, Cheng Qi, Xue-Chen Liu, Xiao-Dong Zhao

Bo Liu, Cheng Qi, Xiao-Dong Zhao, Department of Oncological Surgery, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Xue-Chen Liu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xiao-Dong Zhao, Professor, Department of Oncological Surgery, the Second Hospital, Hebei Medical University, 215 Heping Western Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. larrygh@aliyun.com
Received: 2015-08-14 Revised: 2015-09-03
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of actin filament-associated protein 1-like 2 (AFAP-1L2) in different pancreatic cancer cell lines, the effect of AFAP-1L2 on cell proliferation, cell cycle and apoptosis, and the possible mechanism.

METHODS: Western blot and real-time quantitative PCR (qRT-PCR) were used to detect the AFAP-1L2 protein and mRNA expression in PANC-1, MiaPaCa-2, Colo-357, BXPC-3, SW1990 and CFPAC-1 cell lines (having different differentiation degrees). siAFAP-1L2 plasmid was constructed and transfected into MiaPaCa-2 cell to downregulate the expression of AFAP-1L2. Proteins of the phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) pathway were detected by Western blot and qRT-PCR after siAFAP-1L2 transfection. Proliferation was detected by MTT assay. Cell cycle and apoptosis were detected by flow cytometry.

RESULTS: Western blot and qRT-PCR analyses showed that AFAP-1L2 was correlated with differentiation degree, and the expression was higher in cell lines with low differentiation than in those with moderate or high differentiation. PI3KCA protein expression in the siAFAP-1L2 group was lower than that in the MOCK and siRNA control groups (F = 20.16, P = 0.0022). α-Akt mRNA expression in the siAFAP-1L2 group was higher than that in the MOCK and siRNA control groups (F = 7.719, P = 0.0219); α-pAkt protein expression in the siAFAP-1L2 group was lower than that in MOCK and siRNA control groups (F = 5.507, P = 0.0439). PI3KCA mRNA expression in the siAFAP-1L2 group was lower than that in the AFAP-1L2 and siRNA control groups (F = 20.16, P = 0.0022). α-Akt mRNA expression in the siAFAP-1L2 group was higher than that in the MOCK and siRNA control groups (F = 6.068, P = 0.0362); α-pAkt mRNA expression in the siAFAP-1L2 group was lower than that in the MOCK and siRNA control groups (F = 10.33, P = 0.0114).

MTT assay showed that the proliferation of MiaPaCa-2 cells at 48 h, 72 h, and 96 h was inhibited after siAFAP-1L2 transfection (F = 3.924, P < 0.05; F = 6.812, P < 0.01; F = 7.003, P < 0.01). Flow cytometry showed that cells in G1 phase were increased, but those in G2 and S phases were decreased (F = 4.87, 5.26, 4.94, P < 0.05 for all). The apoptosis rate of MiaPaCa-2 cell was increased after siAFAP-1L2 transfection (F = 7.231, P < 0.01).

CONCLUSION: AFAP-1L2 expression is associated with cell differentiation. AFAP-1L2 modulates cell proliferation, cell cycle and apoptosis *via* the PI3K/Akt pathway. AFAP-1L2 is a target candidate for pancreatic cancer therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cell differentiation; Actin filament-associated protein 1-like 2; Pancreatic cancer; Proliferation; Apoptosis

Liu B, Qi C, Liu XC, Zhao XD. AFAP-1L2 influences proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells *via* PI3K/Akt pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4490-4498 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4490.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4490

摘要

目的: 检测肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白(actin filament-associated protein 1-like 2, AFAP-1L2)在不同分化程度胰腺癌细胞株中的表达, 并观察其对下游磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路调控作用及对胰腺癌细胞的增殖、周期及凋亡的影响.

方法: 以Western blot及实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法对不同分化程度胰腺癌细胞系PANC-1、MiaPaCa-2、Colo-357、BXPC-3、SW1990及CFPAC-1中AFAP-1L2表达进行检测; 构建靶向AFAP-1L2的干扰质粒siAFAP-1L2, 转染MiaPaCa-2细胞, 以Western blot及qRT-PCR法检测AFAP-1L2下调后PI3K/Akt通路蛋白及mRNA变化; 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)法检测转染后MiaPaCa-2细胞增殖; 流式细胞术检测细胞周期及凋亡.

结果: Western blot及qRT-PCR法显示, AFAP-1L2蛋白及mRNA表达水平在低分化胰腺癌细胞系中表达水平高于中分化及高分化细胞系. siAFAP-1L2转染后磷脂酰肌醇3激酶α亚单位(PI3KCA)蛋白在siAFAP-1L2组的表达量明显低于AFAP-1L2组及小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA) control组(F = 9.280, P = 0.0139), α蛋白激酶(α-Akt)在siAFAP-1L2细胞的表达量高于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 7.719, P = 0.0219), 磷酸化α蛋白激酶(α-pAkt)在siAFAP-1L2细胞的表达量低于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 5.507, P = 0.0439). PI3KCAmRNA在siAFAP-1L2组的表达量明显低于AFAP-1L2组及siRNA control组(F = 20.16, P = 0.0022), α-Akt mRNA在siAFAP-1L2细胞的表达量高于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 6.068, P = 0.0362), α-pAkt mRNA在siAFAP-1L2细胞的表达量低于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 10.33, P = 0.0114). MTT检测显示, 在48、72及96 h siAFAP-1L2干扰后MiaPaCa-2细胞增殖能力下降(F = 3.924, P<0.05; F = 6.812, P<0.01; F = 7.003, P<0.01). 流式细胞检测显示, siAFAP-1L2干扰后G_1期细胞比例增高, G_2及S期比例减少(F = 4.87, F = 5.26, F = 4.94, 均P<0.05), siAFAP-1L2干扰后MiaPaCa-2细胞凋亡率增高(F = 7.231, P<0.01).

结论: 在分化程度低的胰腺癌细胞中AFAP-1L2表达较高, AFAP-1L2通过PI3K/Akt通路影响胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡, 可作为胰腺癌治疗新的靶向候选基因.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 细胞分化; 肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白2; 胰腺癌; 增殖; 凋亡

核心提示: 本研究在分子生物学水平研究不同分化程度胰腺癌细胞系中肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白(actin filament-associated protein 1-like 2, AFAP-1L2)表达, 并采用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰AFAP-1L2表达, 检测AFAP-1L2对下游磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase)通路的调控作用, 从而影响胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡, 探讨其机制.

刘博, 戚诚, 刘学臣, 赵晓东. AFAP-1L2通过PI3K/Akt通路影响胰腺癌细胞增殖及凋亡. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4490-4498 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4490.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4490

研发前沿

对胰腺癌预后评估的靶基因的检测及治疗靶点的探索是胰腺癌靶向治疗的研究热点, 深入探讨靶基因对胰腺癌细胞的调控机制是目前研究的重点, 对治疗靶点的筛查手段及应用于临床的有效性和意义是亟待解决的问题.

相关报道

在对手术切除的胰腺导管腺癌标本及癌旁组织中AFAP-1L2表达的检测显示, AFAP-1L2在胰腺导管腺癌组织中表达明显高于癌旁组织, 并与胰腺癌TNM分期、直径、淋巴结转移及分化程度具有相关性, AFAP-1L2表达上调提示胰腺癌不良预后, 可以作为胰腺癌预后的独立预测因素. AFAP-1L2可能通过调控下游磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路对胃癌、结肠癌及肺癌等恶性肿瘤细胞增殖及凋亡等恶性行为产生作用, AFAP-1L2的直接作用机制可能是通过调控α-Akt磷酸化影响PI3K/Akt通路活性.

0 引言

胰腺癌发病率与病死率在世界范围内呈现明显上升趋势, 作为预后最差的消化系统恶性肿瘤之一, 对胰腺癌发病机制研究深入展开, 对有效的治疗方法寻求也是各研究中心目标[1,2]. 靶基因筛选和治疗靶点选择是研究热点, 也可能成为未来胰腺癌治疗提高生存率的方法[3]. 肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白(actin filament-associated protein 1-like 2, AFAP-1L2)是一种接头蛋白, 有研究显示其在甲状腺癌、胃癌、肺癌等恶性肿瘤中表达升高, 与这些肿瘤的恶性行为具有相关性[4-6]. 有研究[7]显示, AFAP-1L2在胰腺导管腺癌组织中为高表达并与临床病理指标具有相关性, AFAP-1L2高表达提示胰腺导管腺癌的不良预后, 可以作为评价胰腺癌预后的独立预测因素. 本研究在分子生物学水平进一步研究不同分化程度胰腺癌细胞系中AFAP-1L2表达, 并采用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)干扰AFAP-1L2表达, 检测AFAP-1L2对下游磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路的调控作用及对, 胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响, 并探讨其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞系PANC-1、MiaPaCa-2、Colo-357、BXPC-3、SW1990及CFPAC-1均购自中科院上海细胞库, 采用1640培养基条件下的贴壁细胞培养法. AFAP-1L2山羊多克隆抗体(sc-138089), α-Akt鼠单克隆抗体(sc-377457)、α-pAkt鼠单克隆抗体(sc52940)购自美国Santa Cruz公司. PI3KCA兔单克隆抗体(SAB5500163)购自美国SIGMA公司. DAB显色试剂盒购自大连宝生物公司, BCA定量及ECL发光试剂盒购自南京凯基生物公司. TRIzol、逆转录及扩增试剂盒购自日本Takara公司. miRNA提取分离试剂盒、Lipofectamine^{TM}2000、RPIM 1640、TRIzol购自美国Sigma公司. 引物由北京生工生物工程有限公司进行设计并合成(表1). MTT试剂盒购自美国Invitrogen公司, All-in-One^{TM}qPCR Mix试剂盒、Annexin V-FITC/PI试剂盒购自美国GeneCopoeia公司. siAFAP-1L2及siRNA control质粒购自美国Addgene公司.

1.2 方法

1.2.1 Western blot: 对各个细胞系细胞应用PBS洗涤3次, 离心后弃去上清液, 加入细胞裂解液提取各细胞株总蛋白的提取, 进行BCA法蛋白定量, 取60 μg蛋白加上样缓冲剂进行上样, 采用12%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺进行凝胶电泳分离, 转移至PVDF膜. 用含有5%脱脂奶粉的TBST缓冲液室温条件下封闭1.5 h, 加入一抗, 4 ℃条件下孵育过夜. TBST溶液洗膜3次后加入二抗, 37 ℃孵育1 h, TBST溶液清洗3次, 采用化学发光(ECL)凝胶显像仪进行显像, 软件应用QuantityOne进行灰度值分析.

1.2.2 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR): 按照RNA分离试剂盒和TRIzol试剂盒说明书的要求步骤进行细胞株RNA的提取及纯化, 按照逆转录和扩增试剂盒说明书要求步骤进行逆转录及扩增. DEPC水调零, 取1.5 μL样品RNA采用全波长紫外/可见光扫描分光光度计进行总RNA纯度检测, 在$A_{260/280}$为1.8-2.0, 纯度较高, 无DNA及蛋白质等污染. 取RNA样品1 μL采用1%琼脂凝胶电泳20 min, EB染色15 min, 凝胶成像系统下观察显示5、18及28s RNA条带均完整, 总RNA抽取完整. 以各组细胞cDNA作为模板, 每组均设立3个复孔, 反应体系: 2×All-in-One qPCR Mix 10 μL, 45×Syber Green 2 μL, Primer F 1 μL, Primer R 1 μL, cDNA 2 μL, ddH_2O 4 μL. 反应条件: 95 ℃ 2 min; 95 ℃ 2 min; 95 ℃ 20 s; 60 ℃30 s; 75 ℃30 s(45个循环), 采用△△Ct法比较不同组别基因表达差异.

1.2.3 siAFAP-1L2及siRNA control转染MiaPaCa-2细胞: 选取AFAP-1L2表达量相对较高的MiaPaCa-2细胞系分为3组: 无干预组即MOCK组、siAFAP-1L2转染组即siAFAP-1L2组及空载对照组即siRNA control组. 选取对数期生长并且24 h内融合达75%-95%的细胞按照Lipofectamine^{TM}2000说明书步骤进行转染, 转染48 h后采用Western blot及qRT-PCR法对AFAP-1L2蛋白及mRNA表达水平进行检测, 评价转染效率.

1.2.4 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT): 取各组对数期生长MiaPaCa-2细胞制成单细胞悬液, 依

表 1 qRT-PCR引物序列

qRT-PCR引物	序列
AFAP-1L2	5'-CCGGACGTAACGACTGCATCCG-3'
	5'-GCCCAGTTCGUUCGUGCCACG-3'
GADPH	5'-GCCGATCCGTAACGCTACGGCGC-3'
	5'-CCGGACGTTCGACGGCTCCG-3'
siAFAP-1L2	5'-CGGCCGACTTCCTAGGCCTCCG-3'
	5'-GGCCACGTCCACGGTCCACGC-3'
siRNA control	5'-CGTTACCGCTCCGCAACCCGCC-3'
	5'-CGGGCCTTCCGACTTGCCGCCG-3'
PI3KCA	5'-CCCGGACCGTCGAACGTTCCGG-3'
	5'-ACGGTCCTTGCCCGACCCGG-3′
α-Akt	5'- GGCTACCGTACTCCGTCACC-3'
	5'-GCCCATGCGTGCACGGCGCGG-3'
α-pAkt	5'-GCTCCACTGGCCGGAACCTCGG-3'
	5'-CGGACTCGGGCTACCGGCCGC-3'

创新盘点

对于调控胰腺癌恶性行为靶基因的筛查一直以来是研究的热点, 但对于AFAP-1L2的研究只停留在组织学水平, 本研究第一次对AFAP-1L2在胰腺癌中细胞水平及分子生物学水平进行了检测, 并观察了其对胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡的作用, 下调AFAP-1L2表达后对PI3K/Akt信号通路的影响, 探讨了其机制.

照MTT试剂盒操作说明书, 以1×10^{4}细胞/孔密度接种到96孔细胞培养板, 并设3个复孔, 进行常规步骤培养24、48、72、96 h后, 每孔内加入5 mg/mL浓度MTT液5 μL, 37 ℃继续进行温育4 h, 弃上清后每孔加入DMSO液150 μL, 水平振荡溶解结晶, 酶联免疫检测仪比色设定为490 nm波长, 测定各孔吸光度, 实验重复3次取平均值, 进行生长曲线绘制.

1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期及凋亡: 取转染48 h后的MiaPaCa-2细胞转移至EP管进行消化, 1 mL预冷的PBS液洗涤3次后加入1 mL预冷70%乙醇在4 ℃条件下进行固定12 h. 1000 *g*离心5 min后弃上清, 1 mL预冷PBS液洗涤3次. 样品采用PBS重悬, 加入0.5%PI染色液25 μL及10 mg/mL RNase A10 μL, 4 ℃避光温浴30 min后用迈瑞BriCyte E6流式细胞仪检测细胞周期. 取转染48 h后的MiaPaCa-2细胞消化为单细胞悬液, 按照Annexin V-FITC/PI试剂盒操作说明步骤进行凋亡检测, 每个样本采集为10000事件, 计算凋亡细胞百分比, 重复3次试验取平均值.

统计学处理 采用GraphPad Prism6.0软件进行统计分析及作图, 计量资料采用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 率的比较采用χ^2检验, 多组间比较采用单因素方差分析, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同分化程度胰腺癌细胞株中AFAP-1L2蛋白及mRNA表达 Western blot显示, AFAP-1L2蛋白在PANC-1、MiaPaCa-2、Colo-357、BXPC-3、SW1990及CFPAC-1六株不同分化程度的胰腺癌细胞株[8-10]中表达水平不同(F = 5.193, P = 0.021), 在低分化胰腺癌细胞株(PANC-1、MiaPaCa-2)中表达水平高于中分化(Colo-357、BXPC-3)及高分化(SW1990、CFPAC-1)细胞株. 在中分化胰腺癌细胞株(Colo-357、BXPC-3)AFAP-1L2蛋白表达高于高分化(SW1990、CFPAC-1)细胞株(表2, 图1A, B).

qRT-PCR显示AFAP-1L2 mRNA在PANC-1、MiaPaCa-2、Colo-357、BXPC-3、SW1990及CFPAC-1六株不同分化程度胰腺癌细胞株表达水平不同(F = 6.314, P = 0.017), 在低分化胰腺癌细胞株(PANC-1、MiaPaCa-2)中表达水平高于中分化(Colo-357、BXPC-3)及高分化(SW1990、CFPAC-1)细胞株; 在中分化胰腺癌细胞株(Colo-357、BXPC-3)AFAP-1L2蛋白表达高于高分化(SW1990、CFPAC-1)细胞株(表2, 图1C).

2.2 转染效率检测 Western blot显示siAFAP-1L2转染MiaPaCa-2细胞AFAP-1L2表达条带明显淡于siRNA control组及AFAP-1L2组, 差异有显著性(F = 5.837, P<0.05)(图1D, E).

qRT-PCR显示, siAFAP-1L2转染后AFAP-1L2组AFAP-1L2 mRNA表达明显低于siRNA control组及AFAP-1L2组, 差异有显著性(F = 7.188, P<0.05), 沉默效率约为60%-70%(图1F).

2.3 siAFAP-1L2转染后PI3K/Akt通路在蛋

应用要点

在本实验基础上通过在体动物实验观察AFAP-1L2对胰腺癌恶性行为的作用，并进一步明确其作用机制及是否有其他信号通路参与其作用，为胰腺癌的预测、预后判断及靶向治疗提供候选基因.

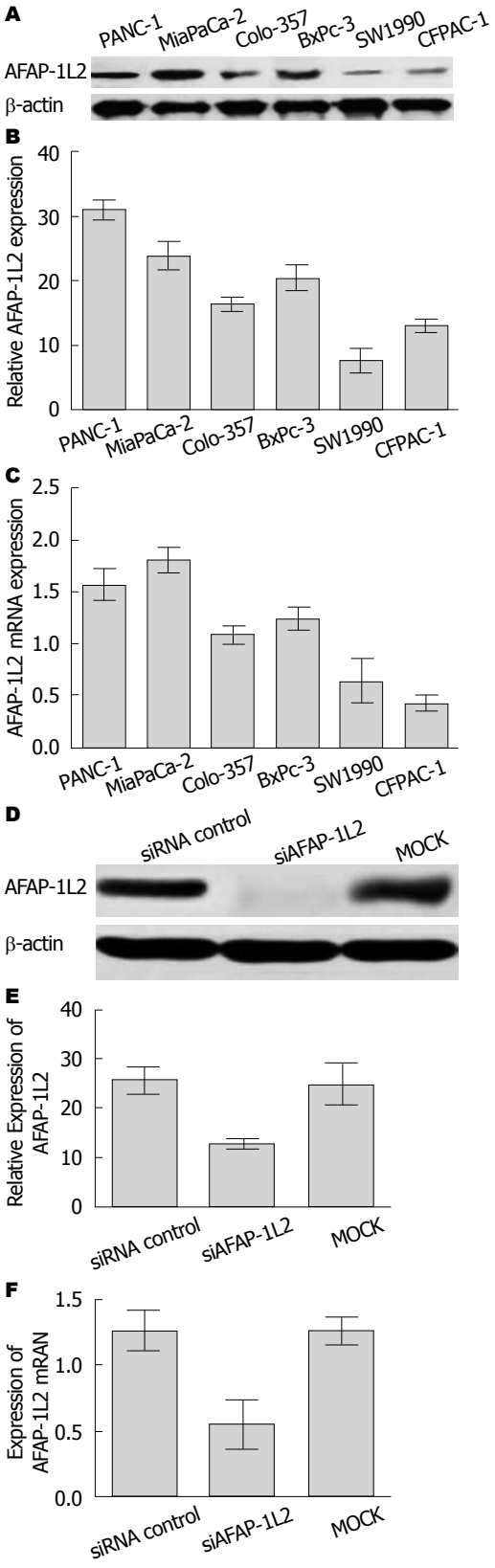


图 1　AFAP-1L2在各胰腺癌细胞株中的表达及转染效率检测. A: Western blot检测AFAP-1L2蛋白在不同胰腺癌细胞株中表达; B: AFAP-1L2蛋白在不同胰腺癌细胞株中表达的灰度值; C: qRT-PCR检测AFAP-1L2 mRNA在不同胰腺癌细胞株中表达; D: Western blot检测转染后AFAP-1L2蛋白在MiaPaCa-2细胞中表达; E: AFAP-1L2蛋白在MiaPaCa-2细胞中表达的灰度值; F: qRT-PCR检测转染后AFAP-1L2 mRNA在MiaPaCa-2细胞中表达.

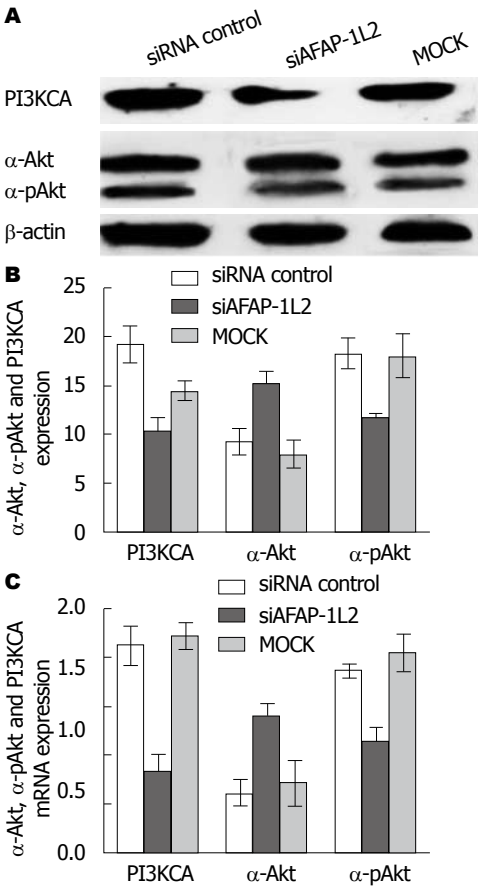


图 2　siAFAP-1L2转染后PI3KCA、α-Akt及在蛋白水平及mRNA水平的表达. A: Western blot图; B: Western blot对应蛋白表达的灰度值; C: qRT-PCR检测mRNA表达. AFAP-1L2: 肌动蛋白丝相关蛋白1相似蛋白.

白水平及mRNA水平的表达 Western blot显示, PI3KCA蛋白在siAFAP-1L2组的表达量明显低于AFAP-1L2组及siRNA control组(F = 9.280, P = 0.0139), α-Akt在siAFAP-1L2细胞的表达量高于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 7.719, P = 0.0219), α-pAkt在siAFAP-1L2细胞的表达量低于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 5.507, P = 0.0439)(图2A, B); qRT-PCR结果显示, PI3KCAmRNA在siAFAP-1L2组的表达量明显低于AFAP-1L2组及siRNA control组(F = 20.16, P =0.0022), α-Akt在siAFAP-1L2细胞的表达量高于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 6.068, P = 0.0362), α-pAkt在siAFAP-1L2细胞的表达量低于MOCK细胞及siRNA control细胞(F = 10.33, P = 0.0114)(图2C).

2.4 MTT检测细胞增殖 MTT检测显示, siAFAP-1L2组细胞增殖率在48 h(37.31%±11.62% *vs* 47.70%±7.48%, 47.32%±10.64%), 72 h(50.34%±0.61% *vs* 73.72%±

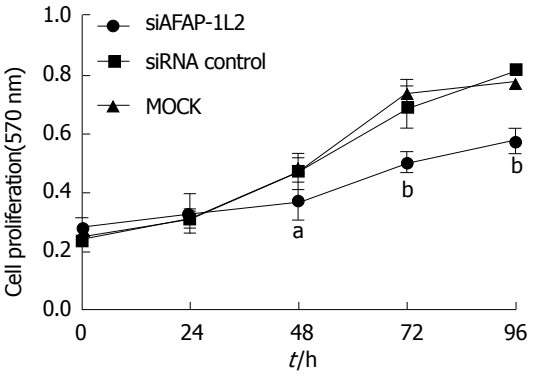


图 3　MTT检测转染后MiaPaCa-2细胞增殖. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* siRNA control组及MOCK组.

8.17%, 69.27.43%±12.53%)和96 h(57.73%±7.62% *vs* 78.01%±3.26%, 81.77%±0.65%)均低于MOCK组及siRNA control组, MiaPaCa-2细胞增殖能力下降, 差异均具有显著性(F = 3.924, P<0.05; F = 6.812, P<0.01; F = 7.003, P<0.01)(图3).

2.5 流式细胞术检测细胞周期 流式细胞检测显示, 转染siAFAP-1L2后G_1期细胞比例增高, G_2及S期比例减少, 与siRNA control组及MOCK组相比, 差异具有显著性(F = 4.87, F = 5.26, F = 4.94, 均P<0.05)(表3).

2.6 流式细胞术检测细胞凋亡 siRNA control、siAFAP-1L2及MOCK各组凋亡率分别为5.67%、38.16%及7.32%, siAFAP-1L2干扰后MiaPaCa-2细胞凋亡率增高, 差异具有显著性(F = 7.231, P<0.01)(图4).

3 讨论

胰腺癌恶性程度高, 以发现晚, 发展快, 浸润及转移发生早为特点[11], 以手术为主导, 联合放疗、化疗及靶向治疗的现有治疗方式对患者生存期及生存率的改善难和提高以令人满意[12,13]. AFAP-1L2结构与肌动蛋白丝相关蛋白(AFAP)相似, 是一种新型的接头蛋白, 也被称为XB130[14]. AFAP-1L2在甲状腺癌、食道癌及胃癌等恶性肿瘤中具有促进肿瘤生长及转移等作用[15,16]. Zhang等[7]研究发现, AFAP-1L2在胰腺导管腺癌腺癌组织中为高表达, 预示着胰腺癌的不良预后, 可作为胰腺导管腺癌预后的独立预测因素. 本研究在分子生物学水平进一步对AFAP-1L2表达及对胰腺癌细胞分化、增殖、周期及凋亡等功能的影响进行了检测, 并探讨其可能机制.

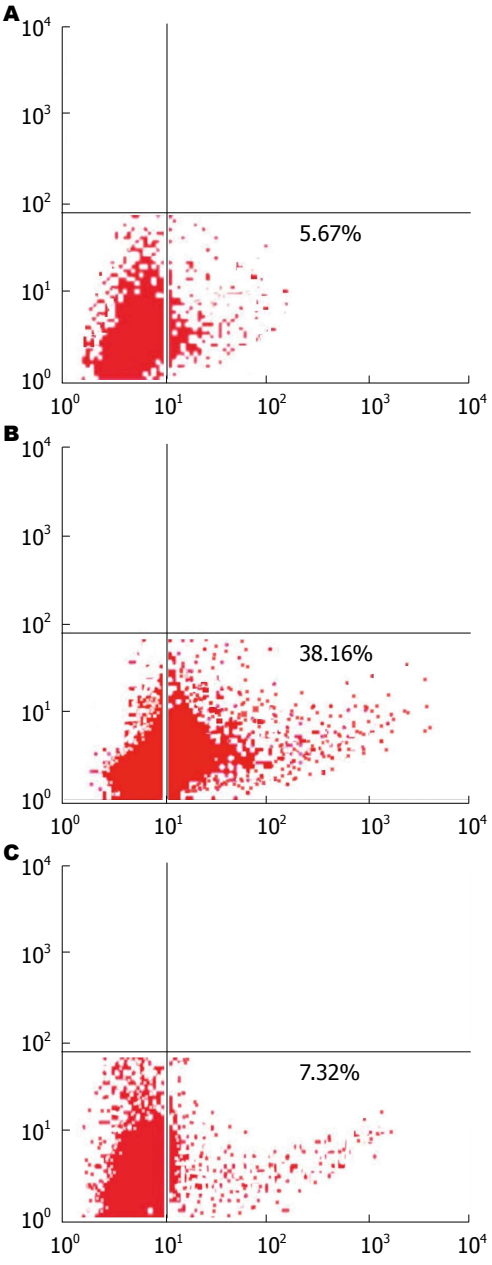


图 4　流式细胞术检测siAFAP-1L2转染后MiaPaCa-2细胞凋亡. A: siRNA control细胞凋亡; B: siAFAP-1L2细胞凋亡; C: MOCK细胞凋亡.

PI3K/Akt信号通路在肝癌、乳腺癌及肺癌等恶性肿瘤的发生发展中起重要作用, 对恶性肿瘤细胞的增殖、转移及浸润等生物学行为具有促进作用[17,18], 对恶性肿瘤细胞凋亡有抑制作用[19]. PI3KCA及α-Akt是PI3K/Akt信号通路中的重要蛋白, α-Akt磷酸化为α-pAkt后PI3K/Akt通路被激活, 从而发挥促癌活性[20]. Lodyga等[21]研究显示, PI3K/Akt信号通路是AFAP-1L2下游的靶基因, 通过对α-Akt磷酸化调控调节PI3K/Akt通路活性.

本研究显示, AFAP-1L2蛋白及mRNA在

名词解释

肿瘤细胞分化程度: 指肿瘤细胞接近于正常细胞的程度. 高分化指肿瘤细胞分化接近相应的正常发源组织, 恶性程度相对较低; 而低分化或未分化指细胞分化程度与相应的正常发源组织区别极大, 肿瘤恶性程度相对较大. 二者之间为“中分化”. 肿瘤分化程度, 分为3个病理等级, 级别越高表示细胞分化程度越差. G_1, 即高分化, 细胞分化程度较好. G_2, 即中分化, 细胞分化程度居中. G_3, 即低分化, 细胞分化程度较差.

同行评价

本研究检测了不同分化程度胰腺癌细胞株中AFAP-1L2的表达, 观察了AFAP-1L2下调后胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡变化, 并对AFAP-1L2下调后PI3K/Akt信号通路相关蛋白变化进行了检测, 得出AFAP-1L2可能通过PI3K/Akt通路调控胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡的结论. 实验设计合理, 结果切实可靠, 对胰腺癌预测及治疗靶基因的筛查有一定价值.

表 2　不同分化程度胰腺癌细胞株中AFAP-1L2蛋白及mRNA表达

不同癌细胞株	Colo-357		BXPC-3		SW1990		CFPAC-1	
	*t*值	*P*值	*t*值	*P*值	*t*值	*P*值	*t*值	*P*值
蛋白表达								
PANC-1	3.182	0.0335	1.208	0.2934	5.689	0.0047	4.638	0.0098
MiaPaCa-2	7.910	0.0014	4.283	0.0128	9.627	0.0070	9.909	0.0006
Colo-357					3.999	0.0161	2.317	0.0814
BXPC-3					4.727	0.0091	3.443	0.0262
mRNA表达								
PANC-1	2.698	0.0542	1.727	0.1592	3.507	0.0025	6.567	0.0028
MiaPaCa-2	4.671	0.0095	3.365	0.0282	4.683	0.0094	9.259	0.0008
Colo-357					1.918	0.1276	5.434	0.0056
BXPC-3					2.447	0.0706	5.761	0.0045

表 3　siAFAP-1L2干扰前后细胞周期对比 (mean ± SD, %)

分组	G_1期	G_2期	S期
MOCK	75.36 ± 1.48	8.27 ± 1.07	14.11 ± 1.31
siAFAP-1L2	82.06 ± 2.14	7.19 ± 1.28	8.52 ± 1.13
siRNA Control	73.19 ± 2.02	8.86 ± 1.51	156.00 ± 2.21
*F*值	4.870	5.260	4.940
*P*值	0.041	0.021	0.032

不同分化程度的六株胰腺癌细胞中均有表达, AFAP-1L2在低分化胰腺癌细胞中表达水平高于中分化及高分化细胞系. AFAP-1L2可能参与胰腺癌细胞的分化过程, 从而影响胰腺癌的恶性程度, 有研究[6,16]显示, 在胃癌中, AFAP-1L2对参与胃癌细胞的分化过程, 并调控其增殖及浸润等恶性行为, 预示着胃癌的不良预后. Snyder等[22]研究发现, AFAP家族另一成员AFAP1L1通过与非受体酪氨酸激酶N端的SH3区域结合对皮层肌动蛋白功能进行调控, 从而使细胞转移及侵袭能力增强, AFAP-1L2可能与其有相同的作用机制. 对AFAP-1L2表达进行干扰下调后, PI3K/Akt信号通路中主要的基因*PI3KCA*在蛋白水平及mRNA水平均下降, α-Akt升高, 而α-pAkt下降. AFAP-1L2对PI3K/Akt信号通路具有调控作用, 通过促进α-Akt的磷酸化而激活该信号通路, 影响胰腺癌的恶性行为. Shiozaki等[23]研究认为, AFAP-1L2对下游信号通路PI3K/Akt的调控促进α-Akt的磷酸化, 从而该通路进一步磷酸化下游酪氨酸及色氨酸残基, 对细胞周期、恶性增殖及侵袭等恶性行为产生影响. 本研究显示, AFAP-1L2下调后MiaPaCa-2细胞增殖能力下降, G_1期细胞比例增高, G_2及S期比例减少, 细胞凋亡率增高. 对AFAP-1L2表达进行干扰降低了胰腺癌细胞的增殖能力并促进其停留在G_1期细胞增多, 凋亡率升高, 这说明促癌信号通路PI3K/Akt可能受到抑制, 磷酸化的α-Akt降低, 从而胰腺癌细胞的增殖能力减弱, 凋亡数量增加. Zheng等[24]研究也认为PI3K/Akt信号通路被抑制后, 胰腺癌细胞的增殖能力减弱, 凋亡数量增加并增加了肿瘤细胞对厄洛替尼化疗的敏感性. Won等[25]认为, 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路与PI3K信号通路之间存在交叉调节效应, 但AFAP-1L2是否对ERK信号通路具有调控作用, 尚不明确. Zhong等[26]认为, PI3K与丝裂原细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal regulated kinase, MEK)信号通路在胰腺癌恶性行为中具有协同效应, 增强了胰腺癌浸润及转移能力. 胰腺癌的发生及发展过程是多基因的作用结果, AFAP-1L2对SRE/AP-1和CXCR4-SDF-1α等多条信号通路也可能具有调控作用, 需进一步深入研究[27,28]. 通过对靶基因的筛查, 早期发现肿瘤病灶并进行手术切除是治愈胰腺癌的最主要手段[29,30],

而对于不能手术切除的胰腺癌及姑息治疗病例, 针对靶基因的靶向治疗可能是未来提高胰腺癌生存率的治疗策略[31]. AFAP-1L2作为一种新发现的接头蛋白在胰腺癌转移及浸润等恶性行为中的作用需进一步实验检测.

总之, AFAP-1L2通过对PI3K/Akt通路的调控作用从而影响胰腺癌细胞的增殖及凋亡等恶性行为, AFAP-1L2可能成为胰腺癌治疗的靶基因.

4 参考文献

1 Wada K, Takaori K, Traverso LW. Screening for Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1041-1052 [PMID: 26315522 DOI: 10.1016/j.suc.2015.05.010]

2 Liu SX, Xia ZS, Zhong YQ. Gene therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13343-13368 [PMID: 25309069 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13343]

3 Tanase CP, Neagu AI, Necula LG, Mambet C, Enciu AM, Calenic B, Cruceru ML, Albulescu R. Cancer stem cells: involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10790-10801 [PMID: 25152582 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10790]

4 Takeshita H, Shiozaki A, Bai XH, Iitaka D, Kim H, Yang BB, Keshavjee S, Liu M. XB130, a new adaptor protein, regulates expression of tumor suppressive microRNAs in cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e59057 [PMID: 23527086 DOI: 10.1371/journal.pone.0059057]

5 Shiozaki A, Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, Fujiwara H, Okamoto K, Iitaka D, Nakashima S, Shimizu H, Ishimoto T, Kitagawa M, Nakou Y, Kishimoto M, Liu M, Otsuji E. XB130 as an independent prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3140-3150 [PMID: 22805860 DOI: 10.1245/s10434-012-2474-4]

6 Shi M, Zheng D, Sun L, Wang L, Lin L, Wu Y, Zhou M, Liao W, Liao Y, Zuo Q, Liao W. XB130 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells. *J Transl Med* 2014; 12: 1 [PMID: 24387290 DOI: 10.1186/1479-5876-12-1]

7 Zhang J, Jiang X, Zhang J. Prognostic significance of XB130 expression in surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 49 [PMID: 24581082 DOI: 10.1186/1477-7819-12-49]

8 Sheng W, Dong M, Zhou J, Li X, Liu Q, Dong Q, Li F. Cooperation among Numb, MDM2 and p53 in the development and progression of pancreatic cancer. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 521-532 [PMID: 23881403 DOI: 10.1007/s00441-013-1679-6]

9 Ji H, Lu HW, Li YM, Lu L, Wang JL, Zhang YF, Shang H. Twist promotes invasion and cisplatin resistance in pancreatic cancer cells through growth differentiation factor 15. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3841-3848 [PMID: 26018318 DOI: 10.3892/mmr.2015.3867]

10 Kiss K, Baghy K, Spisák S, Szanyi S, Tulassay Z, Zalatnai A, Löhr JM, Jesenofsky R, Kovalszky I, Firneisz G. Chronic hyperglycemia induces trans-differentiation of human pancreatic stellate cells and enhances the malignant molecular communication with human pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2015; 10: e0128059 [PMID: 26010611 DOI: 10.1371/journal.pone.0128059]

11 Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, Batra SK. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 44-64 [PMID: 20888394 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.09.002]

12 Frakes JM, Strom T, Springett GM, Hoffe SE, Balducci L, Hodul P, Malafa MP, Shridhar R. Resected pancreatic cancer outcomes in the elderly. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 127-132 [PMID: 25555451 DOI: 10.1016/j.jgo.2014.11.005]

13 Sole CV, Calvo FA, Atahualpa F, Berlin A, Herranz R, Gonzalez-Bayon L, García-Sabrido JL. Role of radiotherapy in the chemotherapy-containing multidisciplinary management of patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 17-25 [PMID: 25293727 DOI: 10.1007/s00066-014-0759-1]

14 Shiozaki A, Liu M. Roles of XB130, a novel adaptor protein, in cancer. *J Clin Bioinforma* 2011; 1: 10 [PMID: 21884627 DOI: 10.1186/2043-9113-1-10]

15 Shiozaki A, Lodyga M, Bai XH, Nadesalingam J, Oyaizu T, Winer D, Asa SL, Keshavjee S, Liu M. XB130, a novel adaptor protein, promotes thyroid tumor growth. *Am J Pathol* 2011; 178: 391-401 [PMID: 21224076 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.024]

16 Shi M, Huang W, Lin L, Zheng D, Zuo Q, Wang L, Wang N, Wu Y, Liao Y, Liao W. Silencing of XB130 is associated with both the prognosis and chemosensitivity of gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e41660 [PMID: 22927913 DOI: 10.1371/journal.pone.0041660]

17 Chiang KC, Chen HY, Hsu SY, Pang JH, Wang SY, Hsu JT, Yeh TS, Chen LW, Kuo SF, Sun CC, Lee JM, Yeh CN, Juang HH. PTEN insufficiency modulates ER+ breast cancer cell cycle progression and increases cell growth in vitro and in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4631-4638 [PMID: 26316702 DOI: 10.2147/DDDT.S86184]

18 Feng R, Ye J, Zhou C, Qi L, Fu Z, Yan B, Liang Z, Li R, Zhai W. Calreticulin down-regulation inhibits the cell growth, invasion and cell cycle progression of human hepatocellular carcinoma cells. *Diagn Pathol* 2015; 10: 149 [PMID: 26307067 DOI: 10.1186/s13000-015-0382-1]

19 Bai XH, Cho HR, Moodley S, Liu M. XB130-A Novel Adaptor Protein: Gene, Function, and Roles in Tumorigenesis. *Scientifica* (Cairo) 2014; 2014: 903014 [PMID: 24995146 DOI: 10.1155/2014/903014]

20 Fang Y, Yi J, Lizhi L, Qiucheng C. Rho GDP dissociation inhibitor beta promotes cell proliferation and invasion by modulating the AKT pathway in hepatocellular carcinoma. *DNA Cell Biol* 2014; 33: 781-786 [PMID: 25180836 DOI: 10.1089/dna.2014.2545]

21 Lodyga M, De Falco V, Bai XH, Kapus A, Melillo RM, Santoro M, Liu M. XB130, a tissue-specific

adaptor protein that couples the RET/PTC oncogenic kinase to PI 3-kinase pathway. *Oncogene* 2009; 28: 937-949 [PMID: 19060924 DOI: 10.1038/onc.2008.447]

22 Snyder BN, Cho Y, Qian Y, Coad JE, Flynn DC, Cunnick JM. AFAP1L1 is a novel adaptor protein of the AFAP family that interacts with cortactin and localizes to invadosomes. *Eur J Cell Biol* 2011; 90: 376-389 [PMID: 21333378 DOI: 10.1016/j.ejcb.2010.11.016]

23 Shiozaki A, Shen-Tu G, Bai X, Iitaka D, De Falco V, Santoro M, Keshavjee S, Liu M. XB130 mediates cancer cell proliferation and survival through multiple signaling events downstream of Akt. *PLoS One* 2012; 7: e43646 [PMID: 22928011 DOI: 10.1371/journal.pone.0043646]

24 Zheng YT, Yang HY, Li T, Zhao B, Shao TF, Xiang XQ, Cai WM. Amiloride sensitizes human pancreatic cancer cells to erlotinib in vitro through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 614-626 [PMID: 25864651 DOI: 10.1038/aps.2015.4]

25 Won JK, Yang HW, Shin SY, Lee JH, Heo WD, Cho KH. The crossregulation between ERK and PI3K signaling pathways determines the tumoricidal efficacy of MEK inhibitor. *J Mol Cell Biol* 2012; 4: 153-163 [PMID: 22561840 DOI: 10.1093/jmcb/mjs021]

26 Zhong H, Sanchez C, Spitrzer D, Plambeck-Suess S, Gibbs J, Hawkins WG, Denardo D, Gao F, Pufahl RA, Lockhart AC, Xu M, Linehan D, Weber J, Wang-Gillam A. Correction: Synergistic Effects of Concurrent Blockade of PI3K and MEK Pathways in Pancreatic Cancer Preclinical Models. *PLoS One* 2015; 10: e0127365 [PMID: 25915396 DOI: 10.1371/journal.pone.0127365]

27 Beloribi-Djefaflia S, Siret C, Lombardo D. Exosomal lipids induce human pancreatic tumoral MiaPaCa-2 cells resistance through the CXCR4-SDF-1α signaling axis. *Oncoscience* 2015; 2: 15-30 [PMID: 25821841]

28 Han B, Xiao H, Xu J, Lodyga M, Bai XH, Jin T, Liu M. Actin filament associated protein mediates c-Src related SRE/AP-1 transcriptional activation. *FEBS Lett* 2011; 585: 471-477 [PMID: 21236256 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.014]

29 Okano K, Suzuki Y. Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11230-11240 [PMID: 25170207 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11230]

30 Kong X, Li L, Li Z, Xie K. Targeted destruction of the orchestration of the pancreatic stroma and tumor cells in pancreatic cancer cases: molecular basis for therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012; 23: 343-356 [PMID: 22749856 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.06.006]

31 Tang SC, Chen YC. Novel therapeutic targets for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10825-10844 [PMID: 25152585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10825]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4499

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4499-4506
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

分化抑制因子在肝癌化疗疗效检验中的应用

禹 梅, 马玉梅, 陈花莲, 刘 婕, 方晓蕾

禹梅, 刘婕, 方晓蕾, 安康市中心医院输血科 陕西省安康市 725000
马玉梅, 西安市北方医院检验科 陕西省西安市 710043
陈花莲, 渭南市妇幼保健院检验科 陕西省渭南市 714000
禹梅, 副主任检验师, 主要从事临床输血的研究.
作者贡献分布: 禹梅、马玉梅、陈花莲及刘婕参与本研究设计和检验; 禹梅参与本研究基础实验研究; 方晓蕾提供实验研究经费和实验设计.
通讯作者: 方晓蕾, 主管检验师, 725000, 陕西省安康市汉滨区金洲南路85号, 安康市中心医院输血科.
yf15274807936@163.com
电话: 0915-3284074
收稿日期: 2015-05-20 修回日期: 2015-07-25
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-08

Application of inhibitors of differentiation 2 and 3 for evaluation of chemotherapy efficacy in liver cancer

Mei Yu, Yu-Mei Ma, Hua-Lian Chen, Jie Liu, Xiao-Lei Fang

Mei Yu, Jie Liu, Xiao-Lei Fang, Department of Blood Transfusion, Center Hospital of Ankang City, Ankang 725000, Shaanxi Province, China
Yu-Mei Ma, Department of Clinical Laboratory, Xi'an North Hospital, Xi'an 710043, Shaanxi Province, China
Hua-Lian Chen, Department of Clinical Laboratory, Weinan Maternity and Child Care, Weinan 714000, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Xiao-Lei Fang, Senior Lab Technician, Department of Blood Transfusion, Center Hospital of Ankang City, 85 Jinzhou South Road, Hanbin District, Ankang 725000, Shaanxi Province, China. yf15274807936@163.com
Received: 2015-05-20 Revised: 2015-07-25
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To explore the influence of surgery alone and in combination with postoperative adjuvant chemotherapy on tumor markers, inhibitor of differentiation 2 (ID2), ID3 and survival time in patients with liver cancer, analyze the influence of ID2 and ID3 on the invasion and metastasis of liver cancer, and explore the feasibility of detection of ID2 and ID3 expression in evaluating efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy.

METHODS: This was a 1:1 matched case-control study. ELISA was used to detect the levels of tumor markers, ID2 and ID3 in the serum of patients. Western blot was used to detect the protein expression levels of ID2 and ID3 in tumor tissues and adjacent tissues. Transwell assay was used to detect the invasion and metastasis of liver cancer cells. The correlation between the content of AFP and the expression levels of ID2 and ID3 was statistically analyzed.

RESULTS: The tumor markers CEA, CA50, AFP, and CA242 as well as ID2 and ID3 in the serum decreased significantly and the survival time was longer in patients receiving surgery with postoperative adjuvant chemotherapy when compared with patients receiving surgery alone ($P < 0.05$). The protein expression levels of ID2 and ID3 were decreased in the adjacent normal tissues compared with the liver cancer tissues ($P < 0.05$). Transwell analysis indicated that ID2 and ID3 knockdown inhibited the invasion and metastasis ability of HepG2 cells while overexpression of ID2 and ID3 promoted the invasion and metastasis of HepG2 cells ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the content of AFP and the expression levels of ID2 and ID3 ($r_{ID2} = 0.881$, $r_{ID3} = 0.928$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: ID2 and ID3 have similar effects

背景资料
分化抑制因子又称DNA结合抑制因子, 是一类广泛表达的转录调控因子, 属于螺旋-环-螺旋转录因子家族成员之一, 细胞分化抑制因子(differentiation inhibitory factor, ID)在细胞周期调控中发挥重要作用, 其细胞表达模式及其调控机制具有多样性和复杂性. 一般认为, *ID*基因家族成员的行为与致癌基因相似.

同行评议者
邓安梅, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院实验诊断科

研发前沿

肝癌可分为原发性和继发性两大类. 原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏的上皮或间叶组织, 是我国高发的, 危害极大的恶性肿瘤. 对于癌症早期的检验诊断学的研究对于患者生存率和生活质量的提高具有重要作用, 目前研究主要是集中在肝癌血清标志物的检测, 例如: 血清甲胎蛋白; γ-谷氨酰转肽酶及其同功酶、异常凝血酶原、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶同功酶等水平的检测. 有报道提示, 分化抑制因子与肿瘤有密切相关, 因此, 本文的研究从分化抑制因子和肿瘤的相关性入手.

to liver tumor markers, and the increased expression of ID2 and ID3 indicates greater invasion and metastasis ability of HepG2 cells and shorter survival time in patients with liver cancer. ID2 and ID3 expression might be used for clinical evaluation of efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inhibitor of differentiation 2; Inhibitor of differentiation 3; Liver cancer; Postoperative adjuvant chemotherapy; Tumor markers; mRNA expression level; Invasion and metastasis; Correlation

Yu M, Ma YM, Chen HL, Liu J, Fang XL. Application of inhibitors of differentiation 2 and 3 for evaluation of chemotherapy efficacy in liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4499-4506 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4499.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4499

摘要

目的: 通过探究肝癌单纯手术和手术后辅助化疗对于患者血清肿瘤标志物、细胞分化抑制因子2(differentiation inhibitory factor 2, ID2)、ID3、生存时间的影响, 分析ID2、ID3表达与肝癌患者血清中重要肿瘤标志物甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的相关性以及ID2、ID3对肝癌侵袭转移力的影响, 从而阐明分化抑制因子表达水平检测在评价肝癌术后辅助化疗效果的可行性.

方法: 采用1∶1病例对照研究方法, 采用ELISA方法检测患者血清中肿瘤标志物、ID2、ID3含量; 采用Western blot方法检测ID2、ID3的蛋白表达水平; 采用Transwell法检测ID2、ID3对肿瘤侵袭转移力的影响; 采用SPSS软件分析ID2、ID3表达量与血清中肿瘤标志物AFP含量的相关性.

结果: 术后给予辅助化疗的患者血清中肿瘤标志物癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原50(carbohydrate antigen 50, CA50)、AFP、CA242含量明显低于单纯手术组患者(P<0.05), 生存时间明显长于单纯手术患者(P<0.05), 血清中ID2、ID3的表达水平均低于单纯手术患者(P<0.05), 肿瘤组织中ID2、ID3的蛋白表达水平高于癌旁组织(P<0.05), 血清肿瘤标志物AFP的与*ID2*、*ID3*基因表达量呈正相关(r_{ID2} = 0.881, r_{ID3} = 0.928, P<0.05). 在细胞水平沉默ID2、ID3可以削弱肿瘤的侵袭转移能力, 过表达ID2、ID3可以增强肿瘤的侵袭转移能力(P<0.05).

结论: ID2、ID3与肝癌肿瘤标志物有类似作用, 其表达上调提示肿瘤的侵袭转移能力增强, 患者生存时间缩短, 这可为临床上评价肝癌术后辅助化疗效果提供新的参考依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 分化抑制因子2; 分化抑制因子3; 肝癌; 辅助化疗; 肿瘤标志物; 信使RNA水平; 侵袭和转移; 相关性

核心提示: 细胞分化抑制因子2(differentiation inhibitory factor 2, ID2)、ID3表达的上调或下调提示肿瘤的侵袭转移能力以及患者生存时间的改变, 对于预测肿瘤细胞的浸润转移有重要意义.

禹梅, 马玉梅, 陈花莲, 刘婕, 方晓蕾. 分化抑制因子在肝癌化疗疗效检验中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4499-4506 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4499.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4499

0 引言

肝癌可分为原发性和继发性两大类. 原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏的上皮或间叶组织, 是我国高发的, 危害极大的恶性肿瘤; 继发性或称转移性肝癌系指全身多个器官起源的恶性肿瘤侵犯至肝脏. 一般多见于胃、胆道、胰腺、结直肠、卵巢、子宫、肺、乳腺等器官恶性肿瘤的肝转移, 与原发性肝癌相比较较为少见[1-3]. 流行病学及实验研究[4-6]资料表明, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、黄曲霉素、饮水污染、酒精、肝硬化、性激素、亚硝胺类物质、微量元素等都与肝癌发病相关. 继发性肝癌(转移性肝癌)可通过不同途径, 如随血液、淋巴液转移或直接浸润肝脏而形成疾病.

原发性肝癌的实验室检验项目一般有肝癌血清标志物的检测, 例如: 血清甲胎蛋白; γ-谷氨酰转肽酶及其同功酶、异常凝血酶原、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶同功酶等水平的检测; 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)高有助于肝转移癌的诊断[7-10]. 手术是治疗肝癌

的首选, 也是最有效的方法. 手术方法有根治性肝切除, 姑息性肝切除等. 患者手术后属于术后康复期. 在康复期的治疗上也是尤为重要的. 因为存在的复发和转移几率是很高的, 术后残余的癌细胞会不定时的向各部位转移. 所以术后要加强巩固以防止他的复发和转移, 所以化疗是术后较为有效的治疗办法[11-13]. 化疗疗效的评价也是肝癌患者临床一项重要的监测指标.

分化抑制因子又称DNA结合抑制因子, 是一类广泛表达的转录调控因子, 属于螺旋-环-螺旋转录因子家族成员之一, 细胞分化抑制因子(differentiation inhibitory factor, ID)在细胞周期调控中发挥重要作用, 其细胞表达模式及其调控机制具有多样性和复杂性. 一般认为, *ID*基因家族成员的行为与致癌基因相似[14]. 某些*ID*基因的过度表达可延迟细胞衰老, 与肿瘤的发生及其严重程度有关联[15].

本研究通过探究肝癌单纯手术和手术后辅助化疗对于患者血清肿瘤标志物、ID2、ID3、生存时间的影响, 并检测肿瘤组织以及癌旁组织分化抑制因子ID2、ID3的mRNA表达水平, 分析ID2、ID3表达与肝癌患者血清中重要肿瘤标志物AFP的相关性以及ID2、ID3对肝癌侵袭转移力的影响, 从而阐明分化抑制因子ID2、ID3表达水平检测在评价肝癌术后辅助化疗效果的参考价值.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)随机选取2008-01-01/2009-01-01西安市北方医院、安康市中心医院、渭南市妇幼保健院收治的进行单纯手术治疗的早期肝癌患者30例(平均年龄45.25岁±3.75岁), 以及2008-01-01/2009-01-01安康市中心医院收治的进行手术治疗并在术后接受辅助化疗的患者30例(平均年龄46.38岁±2.24岁); (2)根据医学论理学原则, 研究前应对研究对象及其家属进行告知和讲解, 确保所有研究对象充分了解相关信息, 并签署知情同意书; (3)对于病例进行随访, 随访时间为10年, 每年1次. ELISA检测试剂盒, 上海邦奕生物科技有限公司; ID2、ID3抗体, Anti-Rabbit二抗抗体, 人肝癌细胞株HepG2、HDMEM培养基、胎牛血清, 上海拜力生物科技有限公司; BD Matrigel基质胶, 上海慧颖生物科技有限公司; 结晶紫染色试剂, 上海研生生化试剂有限公司; CULTEX® LTC全自动Transwell细胞培养系统, 北京佰乐良成科技有限公司; Simon Western blot自动分析仪, 北京佰乐良成科技有限公司; ID2、ID3干扰腺病毒、过表达病毒载体构建, 上海生博生物医药科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存: 所有实验对象在手术后化疗4个疗程(一个疗程2 d)后的清晨10:00点抽取空腹肘静脉血5 mL(实验前10 h禁食), 装于有肝素抗凝的离心管中, 混匀, 离心(5000 r/min×10 min), 收集上层血清, 一部分用于ELISA检测肿瘤标志物; 另一部分用于血清中ID2、ID3的水平检测. 在手术中, 分别钳取距癌灶2 cm的肿瘤组织以及癌旁组织, 经常规处理后, 一部分进行病理组织学观察, 一部分冻存于-80 ℃保存待用.

1.2.2 ELISA检测术前、术后血清中肿瘤标志物CEA、糖链抗原50(carbohydrate antigen 50, CA50)、AFP、CA242以及分化抑制因子ID2、ID3的含量: 将不同浓度的标准品各0.1 mL依次加入一排7孔中, 加入稀释的待检测样品0.1 mL, 置于37 ℃孵育90 min, 甩去酶标板中的液体. 将准备好的抗体工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 ℃孵育60 min 用PBS洗涤3次, 每次浸泡1 min左右; 将准备好的ABC工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 ℃孵育30 min, 用PBS洗涤, 5次; 按每孔90 μL依次加入TMB显色液, 置于37 ℃避光反应15-20 min; 按每孔100 μL依次加入TMB终止液, 此时蓝色立刻转为黄色, 用酶标仪在450 nm处测定吸光度[16].

1.2.3 组织中分化抑制因子ID2、ID3的蛋白水平检测: 测定组织中待测蛋白样品的浓度, 为确保每个蛋白样品上样体积的一致, 采用碧云天生产的BCA工作液对样品中的蛋白进行定量. 在样品中加入适量碧云天生产的5×SDS-PAGE蛋白上样缓冲液. 沸水浴中3 min后上样, 电泳(80 V电压30 min, 100 V电压60 min), 电转膜仪转膜(200 mA 90 min), 用5%脱脂牛奶封闭, 随后于摇床上孵育一抗1 h, 4 ℃冰箱过夜, 第2天继续孵育一抗1 h, 洗膜, 3次, 5 min/次, 孵育二抗, 2 h, 洗膜3次, 10 min/次. 用自动显影仪显影, 并分析条带灰度[17].

1.2.4 病毒转染: 将50 MOI的ID2、ID3干扰腺病毒加入含2%胎牛血清、无双抗的培养皿中(细胞密度2.5×10^5个/mL), 转染6 h后, 换含

相关报道
ID分子在细胞周期调控中发挥重要作用, 其细胞表达模式及其调控机制具有多样性和复杂性. 一般认为, *ID*基因家族成员的行为与致癌基因相似, 某些*ID*基因的过度表达可延迟细胞衰老, 与肿瘤的发生及其严重程度有关联.

创新盘点

本研究通过采用相关性分析, Western blot半定量分析以及肿瘤侵袭转移能力分析等方法学, 证明分化抑制因子ID2、ID3与肝癌肿瘤标志物有类似作用, 其表达上调提示肿瘤的侵袭转移能力增强, 患者生存时间缩短, 在预测肿瘤细胞的浸润转移方面有重要意义, 为临床提供了新的肿瘤预测点.

表 1 两组患者术前、术后血清中肿瘤标志物、ID2、ID3含量的比较 (mean ± SD)

检测项目	单纯手术组		术后化疗组		
	手术前	手术后	手术前	手术后	化疗后
CEA(ng/mL)	26.37 ± 2.17	6.25 ± 1.14a	23.26 ± 1.99	6.32 ± 1.79[c]	3.34 ± 1.08[e]
CA50(U/mL)	116.76 ± 20.92	87.96 ± 25.42[a]	122.83 ± 21.65	85.24 ± 24.21[c]	65.62 ± 22.77[e]
AFP(ng/mL)	50.37 ± 1.55	18.24 ± 2.56[a]	57.79 ± 2.24	19.61 ± 1.04[c]	13.74 ± 3.38[e]
CA242(U/mL)	107.36 ± 21.55	80.25 ± 20.14[a]	96.25 ± 14.87	83.09 ± 17.75[c]	46.76 ± 19.49[e]
ID2(pg/mL)	880.44 ± 32.16	520.23 ± 19.86[a]	859.21 ± 29.88	525.11 ± 31.78[c]	470.26 ± 30.57[e]
ID3(pg/mL)	677.27 ± 23.25	495.76 ± 25.44[a]	653.21 ± 25.42	500.09 ± 27.34[c]	420.22 ± 31.25[e]

[a]*P*<0.05 *vs* 单纯手术组手术前; [c]*P*<0.05 *vs* 术后化疗组手术前; [e]*P*<0.05 *vs* 术后化疗组手术后. ID: 细胞分化抑制因子; CEA: 癌胚抗原; CA: 糖链抗原; AFP: 甲胎蛋白.

10%胎牛血清和1 mL双抗的培养基培养48 h; 将100 MOI ID2、ID3过表达腺病毒加入含2%胎牛血清、无双抗的培养皿中(细胞密度2.5×10^5个/mL), 转染6 h后, 换含10%胎牛血清和1 mL双抗的培养基培养48 h[18].

1.2.5 Transwell检测分化抑制因子ID2、ID3对肝癌细胞(HepG2)侵袭转移力的影响: 构建ID2、ID3干扰腺病毒(ID2、ID3 sh-RNA), 以及ID2、ID3的过表达腺病毒(Ad-ID2、ID3), 采用肝癌细胞株HepG2进行实验. 将实验分为3个组别, 分别为: GFP组、ID2 sh-RNA组、Ad- ID2组; GFP组、ID3 sh-RNA组、Ad-ID3组. 转染病毒48 h后, 进行Transwel实验. Matrigel胶预冷为液态, 在冰上将无血清培养基与Matrigel胶1∶8混合稀释, 混匀后按每孔加入Transwell小室中. 在室温条件下风干5 h. 每孔加入100 μL无血清培养基水化基底膜, 在37 ℃温箱中放置30 min. 调整细胞密度为2.5×10^5个/mL, 取200 μL加入小室内, 底部培养室内加入500 μL含20%FBS的高糖完全培养基. 在37 ℃、 50 mL/L CO_2条件培养36 h. 弃去小室内液体, 用棉棒擦掉小室底部内面细胞, 将小室侵入950 mL/L乙醇固定5 min, 加入4 g/L结晶紫200 μL染色10 min. 计算每个视野细胞平均数[19].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件分析, 计量数据以mean±SD示, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料采用*t*检验. 以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床一般资料的分析 对两组患者临床一般资料的分析结果显示, 单纯手术组30例, 男女比例为2.78∶1, 术前病程为3.58 mo±0.66 mo; 手术后辅助化疗组30例, 男女比例为2.62∶1, 术前病程为3.25 mo±0.71 mo; 两组患者在男女比例、平均年龄、术前病程方面差异均无明显的统计学意义(*P*>0.05).

2.2 两组患者术前术后、术后化疗组患者化疗前后血清中肿瘤标志物、分化抑制因子ID2、ID3的含量以及患者生存时间比较 由ELISA结果可知, 两组患者术前和术后CEA、CA50、AFP、CA242、ID2、ID3含量无明显统计学差异(*P*>0.05); 与单纯手术治疗组相比, 术后辅助化疗组血清中肿瘤标志物CEA、CA50、AFP、CA242含量明显降低(*P*<0.05), 血清中分化抑制因子ID2、ID3的含量明显降低(*P*<0.05), 术后未化疗组患者平均生存时间为4.41年±2.86年, 术后化疗组患者平均生存时间明显延长, 为6.62年±1.23年(*P*<0.05)(表1).

2.3 血清中分化抑制因子ID2、ID3的表达与肿瘤标志物AFP含量的相关性分析 ELISA结果显示, 血清中分化抑制因子ID2与ID3的表达与肿瘤标志物AFP含量呈正相关(r_{ID2} = 0.881, *P*<0.05; r_{ID3} = 0.928, *P*<0.05)(图1).

2.4 患者肝癌组织以及癌旁组织中分化抑制因子ID2、ID3的蛋白水平检测 Western blot结果显示, 肿瘤组织中ID2、ID3蛋白表达的灰度密度明显高于癌旁组织, 提示肿瘤组织中ID2、ID3蛋白表达水平高于癌旁组(*P*<0.05)(图2).

2.5 Transwell检测分化抑制因子ID2、ID3对肝癌细胞(HepG2)侵袭转移力的影响 实验结果表明, GPF组细胞穿膜数为45.2个/mL±3.4个/mL, 干扰ID2组细胞穿膜数为33.7个/mL±1.3个/mL、干扰*ID3*基因表达组细胞穿膜数为37.4个/mL±0.9个/mL, 说明干扰ID2、ID3后,

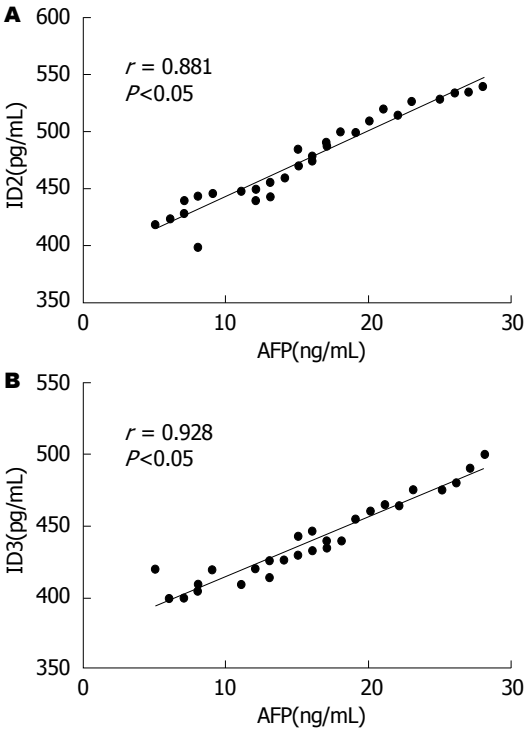


图 1　血清中分化抑制因子ID2、ID3的表达与肿瘤标志物AFP含量的相关性分析. A: 血清中分化抑制因子ID2的表达与肿瘤标志物AFP含量的相关性; B: 血清中分化抑制因子ID3的表达与肿瘤标志物AFP含量的相关性. AFP: 甲胎蛋白; ID: 细胞分化抑制因子.

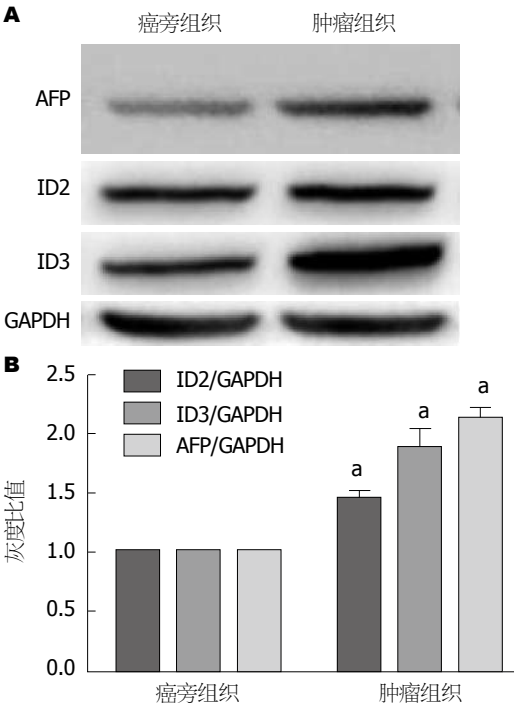


图 2　患者肝癌组织以及癌旁组织中AFP、分化抑制因子ID2、ID3的蛋白水平检测. A: Western blot检测患者肝癌组织和癌旁组织中分化抑制因子ID2、ID3及AFP的蛋白水平; B: 蛋白的相对表达量. $^{a}P<0.05$ *vs* 癌旁组织. AFP: 甲胎蛋白; ID: 细胞分化抑制因子.

应用要点

在预测肿瘤细胞的浸润转移方面有重要意义, 这可为临床上评价肝癌术后辅助化疗效果提供新的参考依据.

胃癌细胞的侵袭、转移能力减弱($P<0.05$); 过表达GFP组细胞穿膜数为42.6个/mL±3.3个/mL, 过表达ID2组细胞穿膜数为50.4个/mL±1.2个/mL、过表达*ID3*基因表达组细胞穿膜数为49.8个/mL±1.5个/mL(图3).

3 讨论

早期肝癌常症状无特异性, 中晚期肝癌的症状则较多, 常见的临床表现有肝区疼痛、腹胀、纳差、乏力、消瘦, 进行性肝大或上腹部包块等; 部分患者有低热、黄疸、腹泻、上消化道出血; 肝癌破裂后出现急腹症表现等. 也有症状不明显或仅表现为转移灶的症状[20-22].

原发性肝癌的实验室检测指标主要有肝癌血清标志物的检测、血液酶学、超声检查、CT检查、MRI检查、选择性腹腔动脉或肝动脉造影检查、肝穿刺行针吸细胞学检查等[23-25]. 大多数继发性肝癌患者肿瘤标志物在正常范围内, 但少数来自胃、食管、胰腺及卵巢的肝转移癌则可有AFP的升高. 有症状者多伴有ALP、GGT升高. 癌胚抗原CEA升高有助于肝转移癌的诊断[26-29]. 由此可见, 对肝癌血清标志物的检测是确诊、复查的一个重要的指标[30,31].

本研究探究肝癌单纯手术和手术后辅助化疗对于患者血清肿瘤标志物、ID2、ID3、生存时间的影响, 并检测肿瘤组织以及癌旁组织分化抑制因子ID2、ID3的mRNA表达水平, 分析ID2、ID3表达与肝癌患者血清中重要肿瘤标志物AFP的相关性以及ID2、ID3对肝癌侵袭转移力的影响, 为评价肝癌术后辅助化疗效果提供一个重要的标志物.

研究结果显示, 术后给予辅助化疗的患者血清中肿瘤标志物CEA、CA50、AFP、CA242含量明显低于单纯手术组患者($P<0.05$); 术后辅助化疗患者的生存时间明显长于单纯手术患者($P<0.05$); 术后辅助化疗患者血清中ID2、ID3的表达水平均低于单纯手术患者($P<0.05$); 肿瘤组织中ID2、ID3的蛋白表达水平高于癌旁组织($P<0.05$); 患者血清肿瘤标志物AFP的与*ID2*、*ID3*基因表达量呈正相关($r_{ID2}=0.881$, $r_{ID3}=0.928$, $P<0.05$); 在细胞水平沉默ID2、ID3可以削弱肿瘤的侵袭转移能力, 过表达ID2、ID3可以增强肿瘤的侵袭转移能力($P<0.05$). 过去有报道称*ID*基因家族成员的行

名词解释

分化抑制因子: DNA结合抑制因子, 是一类广泛表达的转录调控因子, 属于螺旋-环-螺旋转录因子家族成员之一, ID分子在细胞周期调控中发挥重要作用.

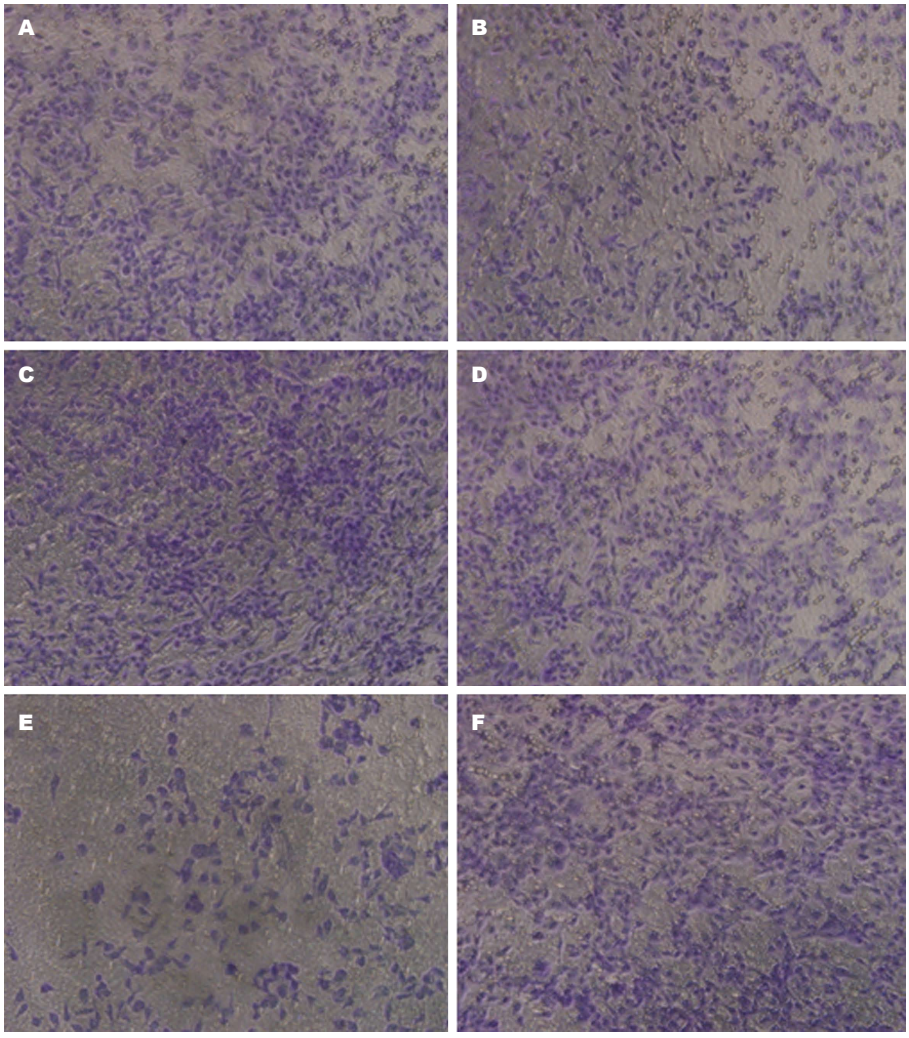


图 3 Transwell检测分化抑制因子ID2、ID3对肝癌细胞(HepG2)侵袭转移力的影响(结晶紫染色 × 200). A, D: 转染GFP阴性对照对肝癌细胞侵袭转移的影响; B: 转染ID2干扰病毒对肝癌细胞侵袭转移的影响; C: 转染ID2过表达病毒对肝癌细胞侵袭转移的影响; E: 转染ID3干扰病毒对肝癌细胞侵袭转移的影响; F: 转染ID2过表达病毒对肝癌细胞侵袭转移的影响. ID: 细胞分化抑制因子.

为与致癌基因相似[14,31]. 某些*ID*基因的过度表达可延迟细胞衰老, 与肿瘤的发生及其严重程度有关联, 而我们的研究结果证实, 分化抑制因子ID2、ID3与肝癌肿瘤标志物有类似作用, ID2、ID3的升高说明肿瘤细胞的侵袭转移能力提高, ID2、ID3水平的下降说明肿瘤细胞侵袭转移能力的下降.

本研究在预测肿瘤细胞的浸润转移方面有重要意义, 这可为临床上评价肝癌术后辅助化疗效果提供了新的参考依据.

4 参考文献

1 Tsang CM, Cheung KC, Cheung YC, Man K, Lui VW, Tsao SW, Feng Y. Berberine suppresses Id-1 expression and inhibits the growth and development of lung metastases in hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 541-551 [PMID: 25496992 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.004]

2 Nittka S, Krueger MA, Shively JE, Boll H, Brockmann MA, Doyon F, Pichler BJ, Neumaier M. Radioimmunoimaging of liver metastases with PET using a 64Cu-labeled CEA antibody in transgenic mice. *PLoS One* 2014; 9: e106921 [PMID: 25226518 DOI: 10.1371/journal.pone.0106921]

3 Vandewynckel YP, Laukens D, Bogaerts E, Paridaens A, Van den Bussche A, Verhelst X, Van Steenkiste C, Descamps B, Vanhove C, Libbrecht L, De Rycke R, Lambrecht BN, Geerts A, Janssens S, Van Vlierberghe H. Modulation of the unfolded protein response impedes tumor cell adaptation to proteotoxic stress: a PERK for hepatocellular carcinoma therapy. *Hepatol Int* 2015; 9: 93-104 [PMID: 25598862 DOI: 10.1007/s12072-014-9582-0]

4 Sham JG, Kievit FM, Grierson JR, Chiarelli PA, Miyaoka RS, Zhang M, Yeung RS, Minoshima S, Park JO. Glypican-3-targeting F(ab')2 for 89Zr PET of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2014; 55: 2032-2037 [PMID: 25359880 DOI: 10.2967/jnumed.114.145102]

5 Zhao ZM, Jin Y, Gan Y, Zhu Y, Chen TY, Wang JB, Sun Y, Cao ZG, Qian GS, Tu H. Novel approach to identifying the hepatitis B virus pre-S deletions associated with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13573-13581 [PMID: 25309088 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13573]

6 Vandewynckel YP, Laukens D, Geerts A, Vanhove C, Descamps B, Colle I, Devisscher L, Bogaerts E, Paridaens A, Verhelst X, Van Steenkiste C, Libbrecht L, Lambrecht BN, Janssens S, Van Vlierberghe H. Therapeutic effects of artesunate in hepatocellular carcinoma: repurposing an ancient antimalarial agent. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 861-870 [PMID: 24987823 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000066]

7 Wang G, Zhuo Z, Xia H, Zhang Y, He Y, Tan W, Gao Y. Investigation into the impact of diagnostic ultrasound with microbubbles on the capillary permeability of rat hepatomas. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 628-637 [PMID: 23415284 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.11.004]

8 Knoop K, Schwenk N, Dolp P, Willhauck MJ, Zischek C, Zach C, Hacker M, Göke B, Wagner E, Nelson PJ, Spitzweg C. Stromal targeting of sodium iodide symporter using mesenchymal stem cells allows enhanced imaging and therapy of hepatocellular carcinoma. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 306-316 [PMID: 23402366 DOI: 10.1089/hum.2012.104]

9 Grünwald GK, Klutz K, Willhauck MJ, Schwenk N, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Zach C, Göke B, Holm PS, Spitzweg C. Sodium iodide symporter (NIS)-mediated radiovirotherapy of hepatocellular cancer using a conditionally replicating adenovirus. *Gene Ther* 2013; 20: 625-633 [PMID: 23038026 DOI: 10.1038/gt.2012.79]

10 Lesmana LA, Gani RA, Hasan I, Waspodo A, Boedi P, Luwia MS, Ganggaiswari A. Influence of the sorafenib patients assistance program on treatment compliance and overall survival of unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Acta Med Indones* 2012; 44: 228-232 [PMID: 22983078]

11 Zhang H, Cai H, Lu X, Muzik O, Peng F. Positron emission tomography of human hepatocellular carcinoma xenografts in mice using copper (II)-64 chloride as a tracer with copper (II)-64 chloride. *Acad Radiol* 2011; 18: 1561-1568 [PMID: 22055798 DOI: 10.1016/j.acra.2011.08.006]

12 Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 992-999 [PMID: 21694582 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822518be]

13 Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO, Bruns C, Jungnickel H, Schreiber S, Grabenbauer GG, Meyer T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 7-16 [PMID: 25252602 DOI: 10.1007/s00066-014-0737-7]

14 Kanda M, Fujii T, Suenaga M, Takami H, Inokawa Y, Yamada S, Kobayashi D, Tanaka C, Sugimoto H, Nomoto S, Fujiwara M, Kodera Y. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection is feasible and potentially beneficial for elderly patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2014; 43: 951-958 [PMID: 24717827 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000136]

15 Bachellier P, Rosso E, Fuchshuber P, Addeo P, David P, Oussoultzoglou E, Lucescu I. Use of a temporary intraoperative mesentericoportal shunt for pancreatic resection for locally advanced pancreatic cancer with portal vein occlusion and portal hypertension. *Surgery* 2014; 155: 449-456 [PMID: 24462078 DOI: 10.1016/j.surg.2013.09.003]

16 Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthoney A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 504-512 [PMID: 24419109 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7657]

17 Ishida J, Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Tanaka M, Yamashita H, Kido M, Ajiki T, Fukumoto T, Ku Y. [A case of metachronous pancreatic cancer that developed 4 years after initial pancreatectomy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1893-1896 [PMID: 24393957]

18 Murakami S, Ajiki T, Shinozaki K, Yoshida Y, Ohtsubo I, Okazaki T, Goto T, Asari S, Shinzeki M, Kido M, Matsumoto I, Fukumoto T, Ku Y. [A case of initially unresectable gallbladder cancer with surgical resection after chemotherapy with gemcitabine]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1744-1746 [PMID: 24393908]

19 Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, Ko CY, Bentrem DJ. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 372-377 [PMID: 24374509 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000378]

20 Gangl O, Sahora K, Kornprat P, Margreiter C, Primavesi F, Bareck E, Schindl M, Längle F, Öfner D, Mischinger HJ, Pratschke J, Gnant M, Függer R. Preparing for prospective clinical trials: a national initiative of an excellence registry for consecutive pancreatic cancer resections. *World J Surg* 2014; 38: 456-462 [PMID: 24121365]

21 Hotz B, Erben U, Arndt M, Buhr HJ, Hotz HG. Taurolidine induces epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of the transcription factor Snail in human pancreatic cancer cell lines. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1339-1348 [PMID: 25179425 DOI: 10.1007/s00384-014-1998-4]

22 Knab LM, Ebine K, Chow CR, Raza SS, Sahai V, Patel AP, Kumar K, Bentrem DJ, Grippo PJ, Munshi HG. Snail cooperates with Kras G12D in vivo to increase stem cell factor and enhance mast cell infiltration. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1440-1448 [PMID: 24944064 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0111]

23 Chen J, Xu H, Zou X, Wang J, Zhu Y, Chen H, Shen B,

同行评价

本文利用ELISA、Western blot以及Transwell技术检测了术后化疗与单纯手术疗法对肝患者血清中癌多种指标的影响、分析了ID2、ID3表达与肝癌标志物AFP之间的相关性以及ID2、ID3对肝癌侵袭转移力的影响, 揭示了分化抑制因子ID2、ID3在评价肝癌术后辅助化疗效果方面有一定的参考价值.

Deng X, Zhou A, Chin YE, Rauscher FJ, Peng C, Hou Z. Snail recruits Ring1B to mediate transcriptional repression and cell migration in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 4353-4363 [PMID: 24903147 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0181]

24 Cheng ZX, Wang DW, Liu T, Liu WX, Xia WB, Xu J, Zhang YH, Qu YK, Guo LQ, Ding L, Hou J, Zhong ZH. Effects of the HIF-1α and NF-κB loop on epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance induced by hypoxia in pancreatic cancer cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 1891-1898 [PMID: 24535079 DOI: 10.3892/or.2014.3022]

25 Li Y, Wang H, Sun T, Chen J, Guo L, Shen H, Du Z, Zhou Y. Biological characteristics of a new human glioma cell line transformed into A2B5(+) stem cells. *Mol Cancer* 2015; 14: 75 [PMID: 25879429 DOI: 10.1186/s12943-015-0343-z]

26 Shi QY, Zhang SJ, Liu L, Chen QS, Yu LN, Zhang FJ, Yan M. Sevoflurane promotes the expansion of glioma stem cells through activation of hypoxia-inducible factors in vitro. *Br J Anaesth* 2015; 114: 825-830 [PMID: 25492570 DOI: 10.1093/bja/aeu402]

27 Zhang S, Xie R, Zhao T, Yang X, Han L, Ye F, Lei T, Wan F. Neural stem cells preferentially migrate to glioma stem cells and reduce their stemness phenotypes. *Int J Oncol* 2014; 45: 1989-1996 [PMID: 25176161 DOI: 10.3892/ijo.2014.2629]

28 Li Q, Qiao G, Ma J, Li Y. Downregulation of VEGF expression attenuates malignant biological behavior of C6 glioma stem cells. *Int J Oncol* 2014; 44: 1581-1588 [PMID: 24627040 DOI: 10.3892/ijo.2014.2331]

29 Liu Z, Jiang Z, Huang J, Huang S, Li Y, Sheng F, Yu S, Yu S, Liu X. Mesenchymal stem cells show little tropism for the resting and differentiated cancer stem cell-like glioma cells. *Int J Oncol* 2014; 44: 1223-1232 [PMID: 24481670 DOI: 10.3892/ijo.2014.2284]

30 Yang X, Cui W, Yu S, Xu C, Chen G, Gu A, Li T, Cui Y, Zhang X, Bian X. A synthetic dl-nordihydroguaiaretic acid (Nordy), inhibits angiogenesis, invasion and proliferation of glioma stem cells within a zebrafish xenotransplantation model. *PLoS One* 2014; 9: e85759 [PMID: 24454929 DOI: 10.1371/journal.pone.0085759]

31 Shin JH, Lee YS, Hong YK, Kang CS. Correlation between the prognostic value and the expression of the stem cell marker CD133 and isocitrate dehydrogenase1 in glioblastomas. *J Neurooncol* 2013; 115: 333-341 [PMID: 24129546 DOI: 10.1007/s11060-013-1234-z]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4507

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4507-4514
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

一种检测肝螺杆菌套式PCR方法的建立及临床应用

秦和平, 毕丽红, 韦碧柳, 潘信义, 叶安丽, 易 平

秦和平, 韦碧柳, 潘信义, 叶安丽, 柳州市人民医院医疗保健部 广西壮族自治区柳州市 545006
毕丽红, 南方医科大学附属南方医院消化内科 广东省广州市 510515
易平, 柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006
秦和平, 主治医师, 主要从事螺杆菌的研究.
广西省卫生厅基金资助项目, No. Z2013651
作者贡献分布: 本文由易平设计; 秦和平负责引物的设计、实验操作、数据分析及论文撰写; 毕丽红负责部分实验操作及数据分析; 韦碧柳、潘信义及叶安丽负责部分文献查找与论文写作.
通讯作者: 易平, 主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院消化内科. yipinglz@126.com
电话: 0772-2663532
收稿日期: 2015-07-16 修回日期: 2015-09-04
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Development and clinical application of a nested-PCR assay for *Helicobacter hepaticus* detection

He-Ping Qin, Li-Hong Bi, Bi-Liu Wei, Xin-Yi Pan, An-Li Ye, Ping Yi

He-Ping Qin, Bi-Liu Wei, Xin-Yi Pan, An-Li Ye, Department of Health Care, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China
Li-Hong Bi, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Ping Yi, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China
Supported by: Fund of Health Department of Guangxi Province, No. Z2013651
Correspondence to: Ping Yi, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China. yipinglz@126.com
Received: 2015-07-16 Revised: 2015-09-04
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To develop a nested-PCR assay for the detection of *Helicobacter hepaticus* (*H. hepaticus*) with a high sensitivity and specificity and to analyze its clinical application.

METHODS: The nested primers were designed based on the sequences of 16S rRNA gene of nine subtypes of *H. hepaticus*. After optimizing reaction condition, the sensitivity and specificity of the assay were examined using simulated feces and bile samples, related bacteria, mouse infection model and clinical inpatients samples.

RESULTS: The detection limit for *H. hepaticus* strain in simulated feces and bile samples was 10^2 CFU/mL. No specific PCR product was detected with DNA from *Helicobacter pylori*, *Helicobacter bilis*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *H. hepaticus* was successfully detected in the liver, caecum and feces of experimentally infected mice. Moreover, *H. hepaticus* was successfully detected in the gallbladder bile, gallbladder mucosa and fecal samples from two of ten patients with cholelithiasis. PCR methods, medical intervention, sample type and management may all influence the detection.

CONCLUSION: Due to the high sensitivity and specificity of the PCR assay, it may be used to detect *H. hepaticus* infection. *H. hepaticus* may be associated with the pathogenesis of human cholelithiasis. PCR methods, medical intervention, sample type and management may all influence the detection of clinical samples.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
目前, 国内关于肝螺杆菌的临床研究比较少, 原因在于缺乏有效的检测方法及临床应用的研究.

同行评议者
吴军, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

研发前沿
目前国内外关于肝螺杆菌的研究处于低谷期. 研究的方向大致分为两方面: (1)动物及动物模型的研究; (2)关于人类致病性的研究(主要是细胞系基础上的研究, 临床标本比较少, 多为个例)及流行病学调查研究.

Key Words: *Helicobacter hepaticus*; Nested PCR assay; 16S rRNA; Clinical application

Qin HP, Bi LH, Wei BL, Pan XY, Ye AL, Yi P. Development and clinical application of a nested-PCR assay for *Helicobacter hepaticus* detection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4507-4514 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4507

摘要

目的: 建立一种敏感性高、特异性强的检测肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*)的套式PCR方法并对其临床应用进行探讨.

方法: 本研究基于9种*H. hepaticus*亚种的*16S rRNA*基因设计筛选出1套套式引物(2条内引物、2条外引物), 优化反应条件后, 通过模拟粪便和胆汁标本、相关细菌、动物模型标本和临床标本的检测对该套式PCR方法的敏感性、特异性进行评估.

结果: 在模拟粪便和胆汁标本中, 该方法检测*H. hepaticus*的最低检出浓度达到10^2 CFU/mL. 幽门螺杆菌、胆螺杆菌、空肠弯曲菌、大肠埃希菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌检测结果均为阴性. 本研究建立了3例感染肝螺杆菌的SPF级Balb/c小鼠模型. 该方法在3例模型的粪便和盲肠标本及2例模型的肝脏标本中检测出*H. hepaticus*. 10例胆石病患者中, 该法在2例患者的胆囊胆汁、胆囊黏膜和粪便标本中检测出有*H. hepaticus* 临床标本的检测中, PCR检测方法、医疗干预和标本的类型及处理可能都会影响检测的结果.

结论: 本研究建立的套式PCR方法, 敏感性高、特异性强, 可以用于小鼠和人的*H. hepaticus*感染. *H. hepaticus*感染可能和人胆石病有关. PCR检测方法、医疗干预和标本的类型及处理可能都会影响临床标本的检测结果.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝螺杆菌; 套式PCR; 16S rRNA; 临床应用

核心提示: 本文的创新有3点: (1)建立了一条不断建立PCR新方法的途径(综合利用RDP数据库、DNAMAN8.0、Primer Primier 6.0和OLIGOU7.0软件设计引物、动物模型及临床标本检测该方法); (2)建立了一种新的检测肝螺杆菌的套式PCR方法; (3)对该法的临床应用进行了初步研究.

秦和平, 毕丽红, 韦碧柳, 潘信义, 叶安丽, 易平. 一种检测肝螺杆菌套式PCR方法的建立及临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4507-4514 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4507

0 引言

1994年, Fox等[1]在有慢性活动性肝炎的SCID/NCr小鼠肝组织中发现并鉴定了一种肠肝螺杆菌-肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*). 此后, 在大鼠、豚鼠、兔及犬中也检测出了*H. hepaticus*[2,3]. 他的感染会因影响动物实验的结果. 1998年以后Fox等[4-8]的研究发现, *H. hepaticus*和人类的胆石病、慢性胆囊炎、肝病可能相关, 可能是一种重要的人兽共患病病原菌. 但是, *H. hepaticus*是苛养菌, 难于从人体标本分离培养. 目前, PCR检测及测序因其简便和可靠, 是公认的检测*H. hepaticus*的金标准[1]. 2009年, Poynter等[9]把含有*H. hepaticus*不同拷贝数的9份阳性标本和1份阴性标本分别送去全世界6个实验室, 结果有3个实验室检测全部为阴性, 分析原因可能和引物有关. 国内也有专家也对*H. hepaticus*的PCR检测方法进行了许多的研究[10,11], 但我们应用到临床标本的检测中不是很理想. 目前, 核糖体数据库RDP(http://rdp.cme.msu.edu/)提供了9种*H. hepaticus*亚种的16S rRNA. 本研究基于此建立一种检测*H. hepaticus*高敏感性和特异性的套式PCR方法, 并探讨其在临床标本检测中的应用.

1 材料和方法

1.1 材料 *H. hepaticus*(ATCC51448)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)ATCC43504、胆螺旋杆菌(*Helicobacter bilis*, *H. bilis*)ATCC43879、空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, *C. jejuni*)、大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*, *E. faecalis*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)来自南方医院消化内科.

动物试验: 我们选取3只SPF级的Balb/c小鼠经胃灌入200 μL含有*H. hepaticus*的磷酸

表 1　9种肝螺旋杆菌亚种的16SrRNA

Strain	RDP No.	16S rRNA index No.
Helicobacter hepaticus; ATCC51449	S000628343	AE017125
Helicobacter hepaticus; *ATCC51448*	S000390965	AF302103
Helicobacter hepaticus; *FRED1*	S000435927	L39122
Helicobacter hepaticus; *Hh–1*	S000334524	U07573
Helicobacter hepaticus (T); *Hh–2*	S000334525	U07574
Helicobacter hepaticus; *Hh–3*	S000334526	U07575
Helicobacter hepaticus; *MIT 96–284*	S000573920	AY631952
Helicobacter hepaticus; *MIT 96–1809*	S000573919	AY631950
Helicobacter hepaticus	S000089425	AJ007931

表 2　引物序列及反应条件

Primer	Sequences(5'→3')	Product size(bp)	Reaction condition		
			Denaturation	Annealing	Extension
Outer forward	ATCAGCCTATGTCCTATCAG	935	94.0 ℃ 30 s	57.0 ℃ 30 s	72.0 ℃ 5 min
Ouer reverse	CTCACCTTCCTCCTCCTT				
Inner forward	AGCGTTACTCGGAATCAC	300	94.0 ℃ 30 s	56.0 ℃ 30 s	72.0 ℃ 3 min
Inner reverse	GACAAGCAAGGCAACAAC				

相关报道

Fox是肝螺杆菌的发现和命名者, 从上世纪90年代开始20余年间陆续发表了一系列的文章, 反映了肝螺杆菌的发展历程.

盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)液(10^7-10^9 CFU/只), 建立感染*H. hepaticus*的动物模型后处死(1-6 wk), 取其肝脏、盲肠及粪便标本[12]. 造模前, 我们提前收集Balb/c小鼠粪便标本, 用文献[4,13]中检测方法(C97-C05、C97-C98)明确没有*H. hepaticus*的感染. 整个过程经过了南方医科大学动物管理及使用委员会的同意.

本研究纳入10例因胆石症拟行胆囊切除术的患者, 患者近4 wk未服用以下药物: H2组胺受体阻断剂、抗生素、质子泵抑制剂、铋剂. 术前留取粪便标本, 术后取胆囊胆汁、胆囊黏膜标本, 均保存于-80 ℃冰箱内. 用于胆汁模拟标本检测的胆汁检测*H. hepaticus*为阴性. -80 ℃保存1位健康人粪便标本用于模拟粪便标本. 健康人指无胆石病、胆囊炎、胆囊癌、肝炎及肝癌, 检测粪便标本*H. hepaticus*阴性.

1.2 *方法* 用DNAMAN8.0序列分析比对9种*H. hepaticus*亚种的16S rRNA(表1), 确定保守区和可变区. Primer Primier6.0(引物设计软件)设计引物, OLIGOU7.0分析、评估, 选取最优引物. *H. hepaticus*、*H. bilis*和*C. jejuni*菌株密集划线接种在空肠弯曲菌选择性琼脂培养基, 添加5%-10%冻融脱纤维羊血, 微需氧条件下(50 mL/L O_2、850 mL/L N_2和100 mL/L CO_2)37 ℃培养3-7 d.*H. pylori*菌株进行密集划线接种在布氏琼脂培养基上, 微需氧条件下(50 mL/L O_2、850 mL/L N_2和100 mL/L CO_2)37 ℃培养3-7 d. 其余细菌在哥伦比亚培养基中37 ℃过夜培养.

细菌基因组DNA的提取使用Qiagen RNA/DNA Mini Kit(Qiagen Inc.), 粪便、胆汁及组织DNA的提取使用QIAamp DNA Stool Mini Kit(Qiagen Inc.). PCR扩增引物(如表2所示)由华大基因公司合成. 两轮反应的预变性条件均为94 ℃ 3 min, 终止反应条件均为72 ℃ 7 min. 第一轮反应: PCR反应体系为50 μL, 2×Premix Taq 25 μL, 上、下游引物各1 μL(0.2 mmol/L), 模板5 μL, 无菌去离子水补足至50 μL, 30个循环; 第二轮反应: PCR反应体系为50 μL, 2×Premix Taq 25 μL, 上、下游引物各1 μL(0.2 mmol/L), 第一步PCR产物稀释100倍后取1 μL作为模板, 无菌去离子水补足至50 μL, 30个循环, 最后PCR产物琼脂糖凝胶电泳. PCR产物测序由华大基因公司负责(美国ABI的3730XL测序分析仪, Bigdye V3.1 Mix kit, POP7测序胶, PCR产物原液经柱纯化后单向测序). 为避免假阳性和假阴性条带, 我们从提取DNA到PCR扩增都设置阳性对照(*H. hepaticus*)和阴性对照(双蒸水).

创新盘点

国内高正琴教授关于肝螺杆菌检测方法的研究有2篇文章, 主要是基于对动物的检疫检验为目的. 本研究不同于高正琴教授研究成果的地方在于: (1)建立了一种系统设计肝螺杆菌PCR检测方法的途径; (2)临床应用的研究.

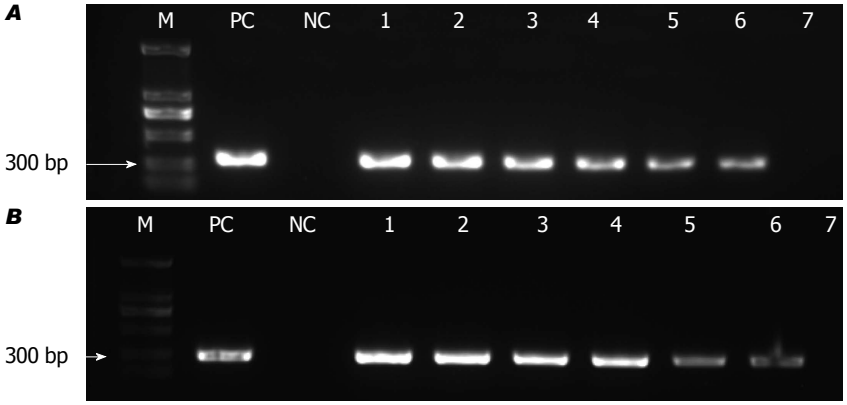


图 1 粪便和胆汁模拟标本检测. A: 粪便模拟标本中套式PCR法最低检出浓度的检测; B: 胆汁模拟标本中套式PCR法最低检出浓度的检测. M: Omega Marker DL 2000; 1-7: 分别代表菌液浓度为10^7、10^6、10^5、10^4、10^3、10^2、10 CFU/mL. PC: 阳性对照; NC: 阴性对照. 两者最低检出浓度相同, 都为10^2 CFU/mL.

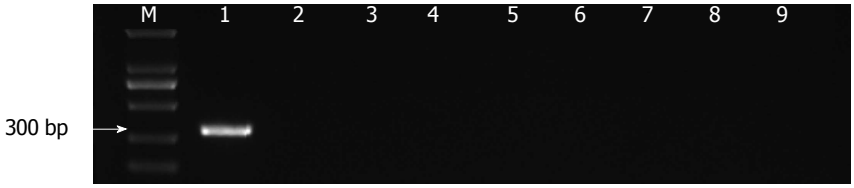


图 2 特异性检测. M: Omega Marker DL 2000; 1: 肝螺杆菌; 2: 幽门螺杆菌; 3: 胆螺旋杆菌; 4: 空肠弯曲菌; 5: 大肠杆菌; 6: 粪肠球菌; 7: 铜绿假单胞菌; 8: 金黄色葡萄球菌; 9: 阴性对照.

模拟粪便和胆汁标本的最低检出浓度检测使用比浊仪调整菌液至0.5麦氏单位, 约相当于1.5×10^8 CFU/mL, 用无菌PBS进行稀释, 称取健康人粪便0.2 g/管或胆汁200 mL/管, 加入0.7 mL PBS, 加入各稀释度的菌液0.1 mL混匀, 制备成一定的菌悬液模拟标本, 最终菌液浓度分别为10^7、10^6、10^5、10^4、10^3、10^2、10 CFU/mL, 上述的各稀释度与粪便或胆囊胆汁标本混匀1000 r/min离心10 min(有些胆汁标本里有泥沙样结石也需离心去除), 把上清液转入另一个离心管中, 12000 r/min离心10 min, 离心后弃上清, 用试剂盒提取DNA, 用建立好的套式PCR方法检测各稀释度的标本.

2 结果

2.1 最低检出浓度检测和特异性检测 以10倍梯度稀释制备的粪便模拟标本, 提取DNA后用套式引物PCR扩增, 可以检测的最低菌液浓度为10^2 CFU/mL(图1A). 为了检测不同人体标本是否影响PCR扩增, 同时以10倍梯度稀释制备的胆汁模拟标本, 提取DNA后进行PCR扩增, 可以检测的最低菌液浓度也为10^2 CFU/mL(图1B). 特异性检测中, 含有*H. hepaticus* DNA的反应管可见阳性条带, 其他含有*H. pylori*、*H. bilis*、空肠弯曲菌、大肠埃希菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌DNA的反应管以及阴性对照管均为阴性(图2).

2.2 动物模型检测 3只SPF级Balb/c小鼠造模前粪便标本用3种PCR方法(C97/C05PCR法、C97-C98PCR法和套式PCR法)均未检测到特异条带(图3A-C), 造模后3只小鼠粪便用套式引物均检测到约300 bp的特异条带, 测序后比对为*H. hepaticus*的16S rDNA部分片段(图3C). 3只SPF级Balb/c小鼠造模后, 2例肝脏标本和3例盲肠标本用套式引物检测到约300 bp的特异条带, PCR产物测序后比对为*H. hepaticus*的16S rDNA部分片段(图3D).

2.3 临床标本检测 本研究中用套式PCR法检测了10例胆石病患者的标本. 术前留取的粪便标本中有2例患者检测到了特异条带(图4C), 同时在这2例患者的手术标本胆囊胆汁(图4A)和胆囊黏膜(图4B)中也检测到了特异条带, PCR产物测序后比对为*H. hepaticus*的16S rDNA部分片段.

3 讨论

早在1992年, Ward等[14]就在美国国立癌症研究中心实验室的小鼠肝脏内发现了*H. hepaticus*.

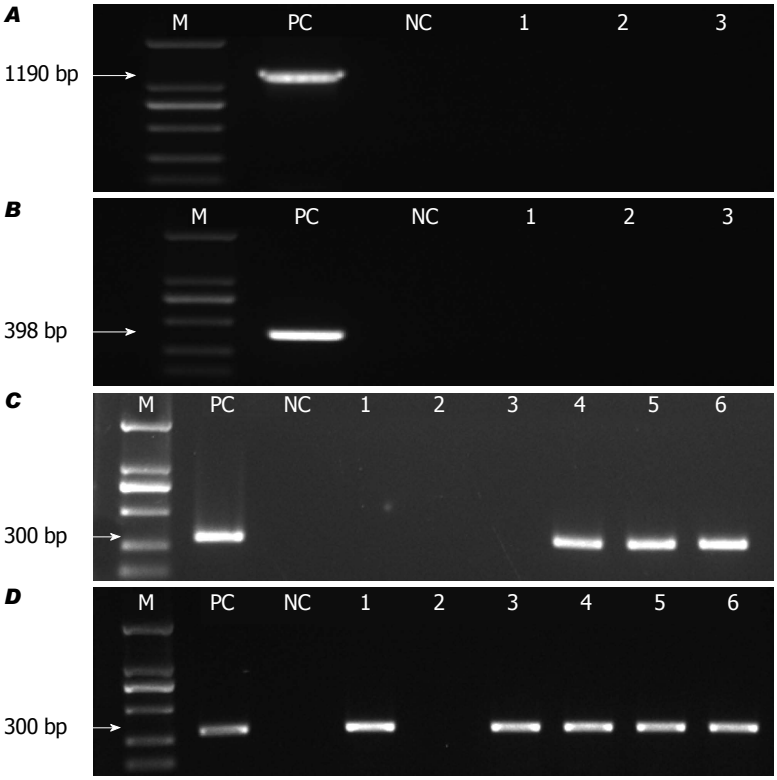


图 3　Balb/c小鼠模型建立前后标本的检测. A: 1-3为造模前用C97/C05引物检测3只SPF级的Balb/c小鼠的粪便, 皆为阴性; B: 1-3为造模前用C97-C98检测3只SPF级的Balb/c小鼠的粪便, 皆为阴性; C: 1-3为3只Balb/c小鼠造模前粪便标本套式引物检测结果, 4-6为造模后3只小鼠粪便套式引物检测结果; D: 1-3为3只Balb/c小鼠造模后肝脏标本套式PCR检测结果, 4-6为造模后3只小鼠盲肠标本套式PCR检测结果. M: Omega Marker DL 2000; PC: 阳性对照; NC: 阴性对照.

应用要点

本文为*H. hepaticus*的临床研究提供了一个很好的平台并且总结了一些宝贵检测经验.

1994年, FOX等[1]发表文章正式确认这是一种新的螺杆菌. 经过20年的研究, 目前发现*H. hepaticus*有9个亚种. 他们可引起免疫功能健全的多种品系的小鼠发生胆石病、慢性活动性肝炎、原发性肝癌[15-18], 也可以诱导免疫功能缺陷品系小鼠的发生炎症性肠病[19-23]. 因此, *H. hepaticus*的感染对于动物实验的质量控制和一些动物实验模型的建立具有重要意义. 而且, 多项研究[5,24-26]发现在人体的胆汁、肝脏和肠道内也存在*H. hepaticus*. 基于原代肝癌细胞系的研究[8]也提示他能引起细胞系的炎症反应. 因此, *H. hepaticus*和人胆囊炎、肝癌、肠炎的发生可能相关, 可能让我们对这些疾病的发生有新的认识.

*H. hepaticus*是苛养菌, 培养条件和设备要求高, 培养法敏感性差. 血清学检查要在培养法基础上取得抗原, 而且多是基于多克隆抗体, 假阳性率高. PCR扩增及测序是目前检测*H. hepaticus*的金标准. 16S rDNA因其序列高度保守, 长度适宜, 被大多数研究人员作为首选靶序列[27]. 23S rDNA也是重要的靶序列. 此外, *H. hepaticus*的一些毒力基因, 如cdtB也是常见的靶序列, 可用于致病性研究和辅助的鉴定检测[28]. 组织或体液标本提取的模板混有其他细菌和人类DNA, PCR检测的特异性和敏感性受到影响. 我们也曾经使用高正琴等设计的引物来检测*H. hepaticus*. 小鼠、大鼠各种标本的检测结果和文献中[10,11]一致, 但在应用于人临床标本中的*H. hepaticus*检测时, 结果不是很理想. 国内黄燕等[29,30]用PCR方法检测肝癌或其他肝肿瘤切片或新鲜标本中是否有*H. hepaticus*, 结果都为阴性. 我们也曾经收集过10余例肝癌手术切除的肝脏标本进行PCR检测和螺杆菌的培养, 不管是肿瘤组织, 还是癌旁组织, 都未检测出*H. hepaticus*, 和国内专家的研究结果一致. 我们在人体中检测到的第一例*H. hepaticus*是在胆石病患者的胆囊胆汁中, 随后在胆石病患者的胆囊黏膜中也检测出了*H. hepaticus*, 但在胆石中未检测出*H. hepaticus*. 高正琴等[11]也曾在一例肝硬化患者的腹水中检测到*H. hepaticus*和胆汁都是体液标本, 这提示我们体液标本更容易检测到*H. hepaticus*. 但粪便标本的检测始终是阴性的, 直到我们应用套式PCR法.

名词解释

16S rRNA: 本文从RDP数据库中得到的序列是16S rRNA, 是含有稀有碱基的, 设计的引物中最好不要含有稀有碱基; 16S rDNA: 是16S rRNA的编码序列, 也是PCR检测的靶序列. 因为是细菌, 不含有内含子, 所以16S rRNA和16S rDNA大小是一样的.

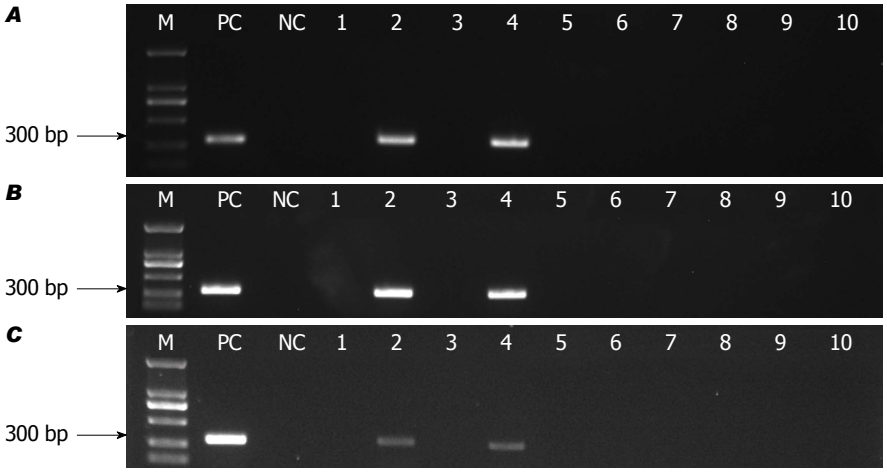


图 4　胆石病患者3种临床标本检测. A: 10例患者胆囊胆汁标本检测结果; B: 10例患者胆囊黏膜标本检测结果; C: 10例患者粪便标本检测结果. M: Omega Marker DL 2000; PC: 阳性对照; NC: 阴性对照.

套式PCR由于进行两重特异性的PCR扩增, 特异性更强, 敏感性更高, 受到越来越多研究者的重视. 本文根据最新的数据库, 设计了一套新的套式PCR引物. 该引物不仅与同属同科的幽门螺旋杆菌、胆螺旋杆菌、空肠弯曲菌, 而且与常见的肠道定植菌大肠埃希菌、粪肠球菌和肠道致病菌铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌均无交叉反应, 特异性强. 模拟粪便标本的检测是在富含肠道细菌和少量人体DNA的复杂环境下, 最低检测浓度可达到10^2 CFU/mL. 另外, 在感染*H. hepaticus*的3例SPF级的Balb/c小鼠模型中, 我们用套式PCR法在小鼠肝脏标本、盲肠及粪便标本中也能检测出*H. hepaticus*. Balb/c小鼠是*H. hepaticus*的自然宿主, 因此, 建立*H. hepaticus*模型的关键就是明确建模前小鼠未被感染*H. hepaticus*. 我们用了3种不同的PCR方法来检测备选小鼠的粪便标本, 以确定小鼠建模前未感染*H. hepaticus*. 图1结果提示对于套式PCR法来说, 不论粪便模拟标本, 还是胆汁模拟标本, 最低检测浓度都是10^2CFU/mL. 也就是说, 两种标本的复杂成分并没有影响该方法检测*H. hepaticus*的敏感性. 前期的实验中, 我们曾用普通PCR法检测过约30例胆石病患者的粪便标本, 没有检测到一例*H. hepaticus*感染. 因此, 我们推测PCR检测方法对不同标本的敏感性不一样.

我们用这种方法检测了10例胆石病患者的手术标本. 2例患者的胆囊胆汁、胆囊黏膜及粪便中检测出了*H. hepaticus*的存在, 提示*H. hepaticus*感染可能和胆石病有关. 另外, 结合一些前期的预实验, 我们还发现, 胆汁、胆囊黏膜及粪便中检测*H. hepaticus*的难度不同: 胆汁标本最容易检出*H. hepaticus*; 粪便标本的检测更容易受到医疗干预因素和PCR方法的影响; 胆囊黏膜标本的检测难度居中. 胆汁中容易检测到*H. hepaticus*可能是因为胆汁的环境可能更利于*H. hepaticus*生长, 即使使用抗生素或其他药物, *H. hepaticus*仍能继续生存. 肠道有微生态系统, 不适于*H. hepaticus*生长, 一旦使用抗生素或其他药物, *H. hepaticus*可能就会被杀灭. 因此, 标本的类型会影响检测的结果. 在选择患者时, 我们设定了严格的纳入标准, 减少抗生素、质子泵抑制剂等对结果的影响. 小鼠等动物的各种标本之所以更容易检测到*H. hepaticus*, 和没有各种医疗因素的干预有很大关系. 关于免疫缺陷人群或长期使用免疫抑制剂的患者是否更容易感染*H. hepaticus*这个问题上, 我们也不能把免疫缺陷小鼠模型的结论简单推到人身上. 免疫力低下的患者不仅有利于*H. hepaticus*增殖, 也有利于其他细菌和微生物的增殖, 他们之间可能形成竞争, 除非在不利其他细菌而有利于*H. hepaticus*生长环境, 如胆汁才可能出现*H. hepaticus*的优势增殖. 临床标本的处理也非常重要, 胆囊黏膜标本在冻融两次以上后*H. hepaticus*就很难检出了, 因此我们尽量选择第一时间提取DNA模板. 通过以上研究, 我们认为, 套式PCR检测方法在人临床标本的检测中, 尤其是粪便标本的检测中可能更有优势. 另外, 医疗干预、标本的类型及处理都会影响到临床检测的结果. 我们希望通过我们的研究, 为*H. hepaticus*研究者提供一些有益的经验和方法. 也许, *H. hepaticus*和人疾病

的关系比我们现在看到的更为密切.

4 参考文献

1 Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan L, Taylor NS, Collins MJ, Gorelick PL, Ward JM. Helicobacter hepaticus sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1238-1245 [PMID: 8051250]

2 Ge Z, Feng Y, Woods SE, Fox JG. Spatial and temporal colonization dynamics of segmented filamentous bacteria is influenced by gender, age and experimental infection with Helicobacter hepaticus in Swiss Webster mice. *Microbes Infect* 2015; 17: 16-22 [PMID: 25448636 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.005]

3 Goto K, Ohashi H, Takakura A, Itoh T. Current status of Helicobacter contamination of laboratory mice, rats, gerbils, and house musk shrews in Japan. *Curr Microbiol* 2000; 41: 161-166 [PMID: 10915200 DOI: 10.1007/s002840010111]

4 Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, Ericson RL, Lau CN, Correa P, Araya JC, Roa I. Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 755-763 [PMID: 9516396 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70589-X]

5 Ananieva O, Nilsson I, Vorobjova T, Uibo R, Wadström T. Immune responses to bile-tolerant helicobacter species in patients with chronic liver diseases, a randomized population group, and healthy blood donors. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1160-1164 [PMID: 12414744 DOI: 10.1128/cdli.9.6.1160-1164.2002]

6 Nilsson I, Kornilovs'ka I, Lindgren S, Ljungh A, Wadström T. Increased prevalence of seropositivity for non-gastric Helicobacter species in patients with autoimmune liver disease. *J Med Microbiol* 2003; 52: 949-953 [PMID: 14532338 DOI: 10.1099/jmm.0.05344-0]

7 Yang J, Ji S, Zhang Y, Wang J. Helicobacter hepaticus infection in primary hepatocellular carcinoma tissue. *Singapore Med J* 2013; 54: 451-457 [PMID: 24005452 DOI: 10.11622/smedj.2013153]

8 Kleine M, Worbs T, Schrem H, Vondran FW, Kaltenborn A, Klempnauer J, Förster R, Josenhans C, Suerbaum S, Bektas H. Helicobacter hepaticus induces an inflammatory response in primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014; 9: e99713 [PMID: 24932686 DOI: 10.1371/journal.pone.0099713]

9 Poynter S, Phipps JD, Naranjo-Pino A, Sanchez-Morgado JM. Difficulties in the molecular diagnosis of Helicobacter rodent infections. *Vet Microbiol* 2009; 134: 272-278 [PMID: 18834679 DOI: 10.1016/j.vetmic.2008.08.009]

10 高正琴, 张强, 贺争鸣, 邢进, 岳秉飞, 冯育芳. 肝螺杆菌多重PCR检测方法的建立及应用. 中国人兽共患病学报 2008; 891-895

11 高正琴, 邢进, 冯育芳, 岳秉飞, 贺争鸣. 肝螺杆菌TaqMan MGB探针实时荧光定量PCR快速检测方法的建立及应用研究. 中华微生物学和免疫学杂志 2011; 31: 833-838

12 Jeong ES, Lee KS, Heo SH, Seo JH, Choi YK. Triplex PCR for the simultaneous detection of Pseudomonas aeruginosa, Helicobacter hepaticus, and Salmonella typhimurium. *Exp Anim* 2011; 60: 65-70 [PMID: 21325753 DOI: 10.1538/expanim.60.65]

13 Rocha M, Avenaud P, Ménard A, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P, de Magalhães Queiroz DM, Mégraud F. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005; 54: 396-401 [PMID: 15710989 DOI: 10.1136/gut.2004.042168]

14 Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by Helicobacter hepaticus. *Am J Pathol* 1994; 145: 959-968 [PMID: 7943185]

15 Fox JG, Li X, Yan L, Cahill RJ, Hurley R, Lewis R, Murphy JC. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent Helicobacter hepaticus infection: a model of helicobacter-induced carcinogenesis. *Infect Immun* 1996; 64: 1548-1558 [PMID: 8613359]

16 Fox JG, Yan L, Shames B, Campbell J, Murphy JC, Li X. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with Helicobacter hepaticus. *Infect Immun* 1996; 64: 3673-3681 [PMID: 8751916]

17 Maurer KJ, Ihrig MM, Rogers AB, Ng V, Bouchard G, Leonard MR, Carey MC, Fox JG. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2005; 128: 1023-1033 [PMID: 15825083 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.008]

18 Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ, Gorelick PL, Nagashima K, Gonda MA, Gilden RV. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel Helicobacter species. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1222-1227 [PMID: 8040890]

19 Zhang L, Danon SJ, Grehan M, Chan V, Lee A, Mitchell H. Natural colonization with Helicobacter species and the development of inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Helicobacter* 2005; 10: 223-230 [PMID: 15904480 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00314.x]

20 Nagalingam NA, Robinson CJ, Bergin IL, Eaton KA, Huffnagle GB, Young VB. The effects of intestinal microbial community structure on disease manifestation in IL-10-/- mice infected with Helicobacter hepaticus. *Microbiome* 2013; 1: 15 [PMID: 24450737 DOI: 10.1186/2049-2618-1-15]

21 Cook LC, Hillhouse AE, Myles MH, Lubahn DB, Bryda EC, Davis JW, Franklin CL. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a Helicobacter hepaticus model. *PLoS One* 2014; 9: e94209 [PMID: 24709804 DOI: 10.1371/journal.pone.0094209]

22 Swennes AG, Sheh A, Parry NM, Muthupalani S, Lertpiriyapong K, García A, Fox JG. Helicobacter hepaticus infection promotes hepatitis and preneoplastic foci in farnesoid X receptor (FXR) deficient mice. *PLoS One* 2014; 9: e106764 [PMID: 25184625 DOI: 10.1371/journal.pone.0106764]

23 Morrison PJ, Bending D, Fouser LA, Wright

同行评价

该研究建立了一种嵌套PCR检测*H. hepaticus*的方法, 并对方法的特异性、灵敏度等进行了研究. 研究结果可为该菌的检测和感染研究提供方法.

JF, Stockinger B, Cooke A, Kullberg MC. Th17-cell plasticity in Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 1143-1156 [PMID: 23462910 DOI: 10.1038/mi.2013.11]
24 蒋旗, 黄衍强, 黄赞松. 肝螺杆菌感染与原发性肝癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1959-1965
25 Laharie D, Asencio C, Asselineau J, Bulois P, Bourreille A, Moreau J, Bonjean P, Lamarque D, Pariente A, Soulé JC, Charachon A, Coffin B, Perez P, Mégraud F, Zerbib F. Association between entero-hepatic Helicobacter species and Crohn's disease: a prospective cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 283-293 [PMID: 19438427 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04034.x]
26 Hamada T, Yokota K, Ayada K, Hirai K, Kamada T, Haruma K, Chayama K, Oguma K. Detection of Helicobacter hepaticus in human bile samples of patients with biliary disease. *Helicobacter* 2009; 14: 545-551 [PMID: 19889072 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00729.x]
27 Battles JK, Williamson JC, Pike KM, Gorelick PL, Ward JM, Gonda MA. Diagnostic assay for Helicobacter hepaticus based on nucleotide sequence of its 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1344-1347 [PMID: 7542270]
28 Moyaert H, Pasmans F, Ducatelle R, Haesebrouck F, Baele M. Evaluation of 16S rRNA gene-based PCR assays for genus-level identification of Helicobacter species. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1867-1869 [PMID: 18337392 DOI: 10.1128/JCM.00139-08]
29 黄燕, 范学工, 陈永平, 李宁, 汤立军. 肝癌组织中螺杆菌16S rRNA基因的检测. 世界华人消化杂志 2002; 10: 877-882
30 黄燕, 范学工, 周建华, 李宁, 汤立军. 肝癌患者肝组织中螺杆菌感染的研究. 中国人兽共患病杂志 2003; 19: 55-58, 74

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4515

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4515-4521
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

反流性食管炎大鼠模型造模方法简述

程正义, 张 娇, 王凤云, 唐旭东, 李保双

程正义, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700
张娇, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029
王凤云, 唐旭东, 李保双, 中国中医科学院西苑医院消化科 北京市 100091
程正义, 主要从事消化系统疾病中医药防治的研究.
北京市科委科研基金资助项目, No. Z141100002214012
作者贡献分布: 论文写作由程正义与张娇共同完成; 王凤云修改; 唐旭东与李保双指导.
通讯作者: 唐旭东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院消化科.
txdly@sina.com
电话: 010-62835001
收稿日期: 2015-04-21 修回日期: 2015-08-03
接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-08

Rat models of reflux esophagitis

Zheng-Yi Cheng, Jiao Zhang, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Bao-Shuang Li

Zheng-Yi Cheng, Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
Jiao Zhang, Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Bao-Shuang Li, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
Supported by: the Scientific Research Foundation of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z141100002214012
Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com
Received: 2015-04-21 Revised: 2015-08-03
Accepted: 2015-08-10 Published online: 2015-10-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) refers to the reflux of gastric contents into the esophagus, which causes discomfort symptoms and (or) a group of complications. GERD is a functional gastrointestinal disorder, which is clinically common and easy to recur. Reflux esophagitis (RE) is an important type of GERD. During the study of pathological and physiological changes of GERD and the development of drugs, animal models were used frequently. Due to the existence of organic changes in RE, it is easy to develop animal models of RE to study its pathogenesis, therefore there are more reports of animal models of RE in the study of GERD. Currently, there are two kinds of methods to develop animal models of RE; one is acute esophageal perfusion, and the other is surgical operation to cause the reflux of gastric contents. The surgical procedures to cause reflux of gastric contents into the esophagus in rats were divided into three types, namely, simple acid reflux, pure alkaline reflux and mixed-type reflux.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Rats; Animal model

Cheng ZY, Zhang J, Wang FY, Tang XD, Li BS. Rat models of reflux esophagitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4515-4521 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4515

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管而引起不适症状和/或并发症的一组疾病. GERD是一种临床常见的、容易复发的功能

背景资料
胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种临床常见的、容易复发的功能性胃肠病, 有关GERD的研究逐年增多. 作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段, 需要较多的用到实验动物模型. 反流性食管炎(reflux diseases, RE)[或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)]因其存在器质性病变, 易于通过动物模型研究其发病机制, 故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数. 目前研究GERD也多从RE入手.

同行评议者
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 郑培永, 研究员, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

研发前沿
2003年新加坡共识中, 与会专家同意非酸反流在RE的发病中起到重要作用, 目前有关RE的研究逐渐侧重到混合反流引起的发病机制上来. 目前亟待解决的问题之一是研究胆汁、肠液、胰液等反流物引起发病的比例.

性胃肠病. 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是GERD的一个重要的分型. 作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段, 需要较多的用到实验动物模型. RE因其存在器质性病变, 易于通过动物模型研究其发病机制, 故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数. RE动物模型的制备主要分为两种, 一种是急性离体或在体食管灌注试验研究, 另一种是慢性实验, 通过胃肠道手术建立反流动物模型. RE大鼠模型制备主要包括单纯酸性反流、单纯碱性反流和酸碱混合反流3种术式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃食管反流病; 反流性食管炎; 大鼠; 模型

核心提示: 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)的一种重要分型, 因其存在器质性病变, 易于通过动物模型研究其发病机制, 动物实验较多的用到大鼠. 本文结合作者实际造模经验对以手术方法制备大鼠RE模型的3种不同方法做一陈述.

程正义, 张娇, 王凤云, 唐旭东, 李保双. 反流性食管炎大鼠模型造模方法简述. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4515-4521
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4515.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4515

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管而引起不适症状和/或并发症的一组疾病, 包括食管内和食管外两类综合征. 其出现的典型症状主要有烧心、反流(含酸味或仅酸水称反酸)等, 可伴发食管外症状, 如咳嗽、哮喘等. 部分患者可无症状, 但有反流性食管炎(reflux diseases, RE)[或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)]和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)[1]. 临床上GERD可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、RE和BE等3种类型[2,3]. RE是指内镜下可见食管远段黏膜破损. 是GERD的一种重要分型.

GERD是一种临床常见的、容易复发的功能性胃肠病. GERD的发病机制目前尚不十分明确, 依GERD2003年新加坡共识[4], 与会专家同意动力和感觉异常以及非酸反流在反流疾病中发挥致病作用, 而幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与否与GERD的发病之间并无必然联系. 动力异常是指消化系动力障碍, 在诸多引起消化系动力障碍的原因中, 一过性食管下括约肌松弛(transient esophageal sphincter relaxation, TLESR)被认为是引起胃食管反流的主要原因[5]. 感觉异常则指的是神经精神异常可以通过影响食管运动、食管内脏敏感性、胃酸分泌以及其他行为特征引发或加重GERD. 因此GERD的产生和发展被认为是一个涉及物理、化学、精神和神经等多方面因素的过程[5].

近年来关于GERD的研究逐渐增多. 作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段之一, 实验动物模型也较多用于GERD的研究中. 作为GERD的重要分型之一, RE因其存在器质性病变, 易于通过动物模型研究其发病机制, 故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数.

目前RE动物模型的制备中, 实验动物的选取主要是大鼠(包括SD大鼠和Wistar大鼠)、长耳大白兔及狗等. 实验类型主要有两种, 一种是离体或在体食管灌注试验研究, 属急性实验, 主要明确食管内反流液中的损伤因子及其作用机制, 此类方法操作相对简单, 动物成活率高, 但由于灌注物与复杂的体内反流物不同, 无法准确模拟疾病形成的自然病理过程; 另一种是通过胃肠道手术建立反流动物模型的研究, 属慢性实验, 主要明确长期食管内反流的病理结局及其发病机制. 胃肠道手术制备模型手术过程复杂, 创伤较大且手术时间长, 动物病死率较高, 需熟练的手术操作技能和选择能耐受手术的动物, 且某些模型术式需行全胃切除或胃旷置使消化系结构及生理功能严重受损, 影响动物术后营养状态及生存质量[6]. 但是相比较在体或离体灌注, 手术制备反流性疾病模型更加贴近反流疾病的自然病理过程. 实验证实酸性反流、酸碱混合反流和单纯碱性反流均可引起食管炎的发生[7,8]. 本文试对以手术方法制备大鼠RE模型作一综述.

1 单纯酸性反流大鼠RE动物模型制备

1.1 破坏食管下括约肌 在引起消化系动力障碍的诸多因素中, 一过性食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛被认为是引起

胃食管反流的主要原因. LES是食管下段近贲门处的特异性环形括约肌, 通过手术破坏LES, 可以导致食管下段压力降低, 从而导致食管下段功能失调, 引起胃内容物反流. 故而在以手术方式制备单纯胃酸反流大鼠模型时, 学者们常采取以贲门肌切开术式建立反流模型.

1.1.1 LES切除: 1970年科学家通过行食管胃吻合术, 切除胃食管括约肌, 建立滑脱型食管裂孔疝, 制备了第1个GERD动物模型. 这是当时应用最多的模型, 应用于大型动物狗的身上, 给了大鼠反流性疾病模型以启发[5].

1.1.2 植入支架扩张LES: 唐旭东等[9]在实验的基础上探索建立一种新的实验性RE的动物模型, 提出贲门钢圈置入固定术, 即在大鼠胃底部胃大弯侧取一横向切口, 放入预先制作的钢丝圈(内径0.35 cm, 长0.5-0.6 cm)于大鼠贲门处, 用无创缝合线缝合固定. 使用此种方法成功得到大鼠RE模型, 经病理切片观察, 食管黏膜出现炎症表现, 但病变程度较轻.

采用破坏LES或者胃食管结合部及其周围解剖组织的方法造成胃食管反流, 可以较好的研究单纯酸性反流引起GERD的机制, 也有利于评价抗反流手术方式.

1.2 幽门结扎术 幽门结扎术式出发点在于限制胃内容物的排空, 胃内压力增高, 从而使胃内容物反流入食管而引起食管病变, 有完全幽门结扎和不完全幽门结扎两种.

1.2.1 完全幽门结扎术: 制备单纯酸性反流大鼠RE模型可采取幽门结扎, 完全幽门结扎术法适用于短期RE的研究. 如Wetscher等[10]采取完全幽门结扎的方法制成RE模型, 造成了理想的酸性反流的RE模型, 此种方法反映的是急性的食管损害, 由于实验动物存活时间短、观察时间短, 并不能很好地反映食管长期的慢性损害的发展过程. 许树长等[11]参考Wetscher的方法, 复制了单纯胃酸反流的大鼠RE模型, 此种方法的造模大鼠难以持续喂养, 多在术后很快死亡的不足, 故学者多采用部分幽门结扎术建立慢性酸性RE动物模型.

1.2.2 部分幽门结扎术: Omura等[12]通过在大鼠幽门部位放置一个18 Fr的Nelaton环, 并以丝线结扎前胃, 通过模拟胃排空障碍伴幽门狭窄, 从而导致胃酸反流入食管, 成功得到大鼠RE模型. Nahata等[13]也采取上述前胃结扎和部分幽门结扎的方法, 成功复制了上述大鼠RE模型. 郑朝旭等[14]在前胃结扎和部分幽门结扎的方法上做了探索, 并比较了不同管径的部分幽门结扎法对大鼠RE发病率、存活率等的影响. 通过内支架支撑幽门并部分幽门及前胃结扎的方法, 即在距幽门1 cm处胃壁切开小孔, 置入内支架, 结扎幽门环, 将结扎线缝合固定于浆肌层, 抽出内支架后缝合胃切开处, 并且将前胃排空, 用丝线完全结扎前胃建立单纯胃酸反流的大鼠RE模型, 并且在此基础上比较不同管径(3.7 mm和2.9 mm), 在行前胃结扎、减少胃容量的基础上, 用大于大鼠幽门管径(3.7 mm)及小于幽门管径(2.9 mm)的两种内支架支撑行幽门结扎, 探讨幽门结扎内径大小对RE模型的存活率、食管炎发生率及营养状况的影响, 以便选择采用合适的结扎内径行幽门结扎建立大鼠RE模型. 两组食管炎发生率差异无显著性意义, 但3.7 mm内支架组存活率高, 说明了应用3.7 mm管径内支架比2.9 mm管径结扎建立大鼠RE模型更安全, 而诱导RE的效果基本一致. 实验结果提示, 选择合适的幽门结扎管径, 才能提高前胃结扎+部分幽门结扎法的大鼠RE炎症发生率和存活率.

邹方明[15]也采取了不同幽门管径限制幽门舒张并在此基础上合并了结扎前胃以限制胃容量的方法制作了单纯酸性反流的RE模型. 采用自制的分别为3.9、4.2和4.5内径的幽门夹, 将幽门夹置入大鼠幽门部位后, 将固定线另一端结扎2/3的胃底, 一方面可以限制幽门夹脱落和移位, 另一方面减小了胃容量. 在比较了不同内径造成RE模型的效果后, 得出以4.2 mm直径幽门夹形成幽门不全梗阻、同时结扎2/3胃底形成的大鼠模型有较高的长期存活率及高RE发生率的结论, 这种术式创伤较小, 没有对消化管腔进行切开缝合, 操作比较简单.

总之, 我们认为部分幽门结扎术RE模型的造模方法, 可以成功的得到大鼠RE模型, 但是存在着幽门管径限制没有统一标准, 具体操作时有待于更细致的模型评价, 并且建议部分幽门结扎联合贲门肌切开或前胃部分结扎的方法, 以期更成功的得到RE模型.

1.2.3 部分幽门结扎+贲门肌切开术: 许树长等[16]在研究了国外关于完全幽门结扎法制备RE模型后, 提出采取半幽门结扎+贲门肌切开术制备大鼠RE模型, 在与完全幽门结扎+贲门肌切开术比较后, 显示术后24、48、72 h大鼠

相关报道

王瑞华和李兆申等分别采取了不同的造模方法制成了单纯酸性反流或酸碱混合性反流, 并且针对不同反流原因引起的疾病轻重及其发病机制进行了探索.

创新盘点

本文以反流物的性质: 单纯胃酸、单纯碱性物、酸碱混合反流将不同的手术方法进行了分类, 方便研究者根据所要研究的不同方向选取不同的手术方法以制成不同性质反流物引起的不同病因的RE模型, 以进行更深一步的研究.

食管下段pH值两组之间无明显差异, 而半幽门结扎组的继续喂养的大鼠食管炎的病理表现继续存在, 提示可能得到大鼠的RE模型. 于强等[17]针对许树长的半幽门结扎法做出了改进, 采取了改良的方法固定了结扎幽门的管径, 即采取固定值限定了幽门舒缩活动的范围, 但是此实验方法仅仅观察了术后48 h大鼠的状态, 作者提出在病理、生理上符合RE的疾病标准. 唐艳萍等[18]又继续改进, 采取了从幽门外部放置金属棒的方法进行结扎, 减少了从胃部穿刺入幽门的创伤.

针对上述造模方法持续不断改进, 目前我们看到国内许多学者[19-25]在研究药物干预单纯酸性反流的食管炎时, 很多都采用上述造模方法, 目前来说, 部分幽门结扎法联合贲门肌切开是单纯胃酸反流的大鼠RE模型较常用的方法.

1.3 食管胃底吻合术 张亚肖[26]、王仁峰[27]在制作单纯酸性反流的大鼠RE模型时, 采用了新的设计, 采取将大鼠食管下段距胃食管交接部位0.5 cm处与胃大弯侧和胃底近食管下段处做切口行侧侧吻合, 得到了单酸性反流的大鼠RE模型, 但是在与酸碱混合反流术式比较时, 食管黏膜上皮凋亡的改变不如混合反流术式明显.

1.4 单纯胆汁反流 肝胆汁是一种弱碱性物质, 而经过胆囊内贮存后的胆汁呈现出弱酸性. 由于手术制备大鼠RE模型是有创手术, 大鼠易出现术后感染, 成活率不高, 且考虑到单纯造成胆汁反流入食管的手术难度较大, 所以单纯胆汁反流的大鼠RE模型制备方法的文献较少见. 但有往兔子食管内灌注胆汁、酸等物质以破坏食管黏膜的报道[28].

2 单纯碱性反流大鼠RE动物模型制备

在认识到十二指肠内容物反流对食管黏膜损伤的重要性之后, 有学者探讨建立单纯碱性反流模型, 研究十二指肠内容物对食管黏膜的作用.

2.1 单纯十二指肠液碱性反流 食管十二指肠吻合术通过将胃切除, 食管与十二指肠进行端侧吻合, 使十二指肠内容物直接进入食管, 从而得到单纯碱性反流物进入食管, 导致食管炎. Katada等[29]通过食管十二指肠端侧吻合术建立十二指肠食管反流模型. 通过术后观察, 显示十二指肠食管反流可引起伴有增生的食管损害. 王瑞华等[30]采取全胃切除+食管空肠吻合的方法, 即切除胃, 封闭十二指肠近端, 显露Treitz韧带以下4 cm空肠, 将食管端侧缝合于空肠上, 得到单纯小肠液反流入食管的大鼠RE模型, 在与其他两组(保留胃部将食管与空肠吻合组以及保留胃部将食管与十二指肠吻合组)比较后得出结论显示十二指肠及小肠液体可造成食管黏膜损害, 但酸与胆汁共同反流对大鼠食管黏膜造成的损害更严重. 而王雯等[31]采用全胃切除+食管十二指肠吻合术, 在得到RE大鼠模型并与贲门成形+幽门结扎+胃空肠Roux-en-Y吻合术组和食管十二指肠端侧吻合术组比较之后, 得到的实验结果显示单纯十二指肠内容物反流较胃十二指肠混合反流对食管损伤更重.

2.2 单纯胰液碱性反流 近年来的研究结果越来越倾向于GERD, 尤其在RE的发病过程中, 非酸反流是一个非常重要的致病因素. 多数学者认为胆汁是引起RE较为重要的原因, 因此有研究[32]认为胰液反流对食管损伤的作用被忽视和低估, 有必要建立合理的动物模型研究单纯胰液反流对食管的损伤作用.

李达周等[32]专门研究了单纯胰液反流对食管黏膜的损伤作用, 采用大鼠行全胃切除术+食管十二指肠端侧吻合术+胆管空肠吻合术的方法. 作者在以往的全胃切除+食管十二指肠端侧吻合术式动物模型的基础上, 再把胆汁引向回肠, 使单纯胰液反流成为食管炎的主要致病因素. 实验组均出现RE, 提示十二指肠内容物反流所致RE中胰液占据着重要的作用, 可能与胰液中含有大量的消化酶有关. Pera等[33]通过不同术式建立模型, 发现单纯胆汁反流、单纯胰液反流及胆汁胰液混合反流的动物诱发食管癌模型中, 食管癌只出现于胰液反流组和胰液胆汁混合反流组, 而单纯胆汁反流组未出现, 他们认为对RE患者消除胰液和胆汁的反流可以抑制其从不典型增生向腺癌的发展, 这一点也说明胰液在RE的发生发展中起着重要作用[34].

3 酸碱混合反流大鼠RE动物模型制备

因食管、胃及肠道的病生理特性, 目前尚无十分肯定的证据证实GERD的发生就是单纯酸性反流或是单纯碱性反流造成, 所以酸碱混合反流的发病机制仍然是RE研究的重要方面. 目前大鼠RE模型制备方式酸碱混合反流手术方式(术式)有如下几种.

3.1 食管空肠吻合术和/或食管十二指肠吻合术 酸碱混合反流手术方法采取保留胃, 通过使胃酸和肠液都能反流入食管从而得到混合反流的模型. 食管空肠吻合术与食管十二指肠吻合术这两种不同术式的区别主要在于反流吻合口距离胆管和胰腺开口的远近.

王瑞华等[30]比较了两种术式, 第一种即食管空肠吻合, 将食管下端侧面吻合于Treitz氏韧带以下4 cm处, 以使胃酸与小肠液充分混合再反流入食管下段; 第二种即食管十二指肠吻合, 将食管下端端侧吻合于十二指肠胆管开口附近, 使胃酸和胆汁可反流入食管下段; 作者于术中保留了迷走神经和幽门, 避免了十二指肠液反流入胃引发胃炎而影响胃酸分泌, 保证了胃酸的持久分泌. 经过病理组织切片评估实验结果, 在与全胃切除食管空肠吻合的单纯碱性反流模型比较之后, 发现糜烂溃疡、鳞状上皮异型增生、RE和食管腺癌的发生方面, 保留全胃食管空肠吻合和保留全胃食管十二指肠吻合所导致的胃空肠食管反流、胃十二指肠食管反流高于后者, 提示酸碱混合反流对大鼠的黏膜损伤更严重. 王雯等[34]通过断开大鼠食管下端将食管下端与十二指肠进行端侧吻合术制成大鼠RE模型, 通过与单纯胃液反流、单纯十二指肠内容物反流比较后, 得出胃液及十二指肠内容物反流无论单独或混合存在均能造成明显食管黏膜损伤, 且随时间延长而加重, 其中十二指肠内容物的作用更为强烈, 可能在GERD及其并发症的发生中具有重要意义的结论. 程艳梅等[35]、冯云霞等[36]、时昭红等[37,38]、崔含[39]、陈杰等[40] 、于凤海等[41] 、李兆申等[42]在相关研究中, 都成功的复制了食管十二指肠混合反流的模型, 这种模型在有关RE的混合反流的机制研究中较为常用.

汪涛等[43]对胃十二指肠混合反流模型的手术方式进行了探索, 在将食管贲门处与胃断开, 将胃旷置, 食管下段吻合于十二指肠距幽门1 cm处侧壁的基础上, 针对端侧吻合手法分别采取了全层间断缝合组、全层间断+浆肌层包埋缝合组、全层间断密集缝合组3种手术方法, 比较RE的发生率及组织学改变, 3组均无显著性差异, 但是在比较主要死亡原因如吻合口瘘、梗阻、肺部及腹腔感染等原因时, 全层间断密集缝合组要优于另外两组, 得出结论提示全层间断密集缝合是模型最佳的吻合方式. 曹丽霞等[44]、梁新生等[45]在汪涛建立方法的基础上, 又做了进一步的改进, 采取了“四壁四针”的全层间断吻合法, 缩短了手术时间, 降低了死亡率.

3.2 半或全结扎空肠法 借鉴结扎幽门的方法, Tugay等[46]通过结扎Treitz韧带远端1 cm的空肠, 建立混合性反流模型, 但是因为术后24 h得到观察指标后就处死大鼠, 所以模型的成功与否仍有待商榷. 王志勇等[47]采取了半结扎Treitz韧带远端1 cm的空肠肠管的方法, 又联合了贲门肌切开术制备混合反流的RE模型, 并进行了药物干预的探索. 程艳梅等[48]、马淑颖等[49]在相关研究中, 采取十二指肠半结扎术合并食管贲门肌切开术建立混合性RE大鼠模型, 并且将其用于RE的病理机制研究.

3.3 十二指肠胃食管混合反流+胆管结扎法 无胆汁的十二指肠液合并胃酸反流 关于RE的研究, 十二指肠胃食管反流(duodeno gastro esophageal reflux, DGER)的研究也是一个重要的方面. DGER与酸的关系上有两种观点, 一种认为反流物酸性降低可能加强未结合胆酸及胰蛋白酶的食管损伤作用, 另一观点却认为反流物pH升高时, 因无酸的协同, 十二指肠内容物对食管黏膜的损伤作用较轻, 单纯DGER可引起症状但常不会发生食管炎[50]. 张茹等[51]针对上述观点设计了DGER+胆管结扎造成无胆汁的十二指肠胃食管反流, 在于其他实验组比较之后, 得出不含胆汁的DGER所致食管损伤最轻的结论, 作者认为胆汁在造成食管黏膜损伤中起着较大的作用, 并且胆汁、胰液和胃液三者之间有着协同增强作用.

4 结论

GERD的病因目前尚不十分明确, 有关反流物的认识经历了一个从单纯胃酸、胃内容物到胃酸和十二指肠液酸碱混合的过程, 虽然非酸反流是引起GERD一个重要原因已经达成共识[4], 但结合胃食管反流的病生理和临床表现, 以及采取抑酸治疗能够使部分胃食管反流患者症状得到改善来看, 酸碱混合反流仍然是GERD的重要发病机制.

以我们采取上述学者的食管十二指肠侧侧吻合术式和食管空肠侧侧吻合术式以造得大鼠RE模型的模型摸索经验来看, 在同批次同一个时间点取食管下段组织, 食管空肠侧侧吻

名词解释

食管十二指肠(或空肠)端侧吻合: 将食管从贲门处剪断, 将食管的断端吻合于十二指肠(或空肠)的侧壁上, 此时可以选择将胃从幽门处切断将胃拿掉, 或者胃上口进行荷包包埋, 只是将胃旷置; 食管十二指肠侧侧吻合术: 不剪断食管和十二指肠的连接, 只是将十二指肠提到食管位置, 将食管和十二指肠侧壁剪开小口, 然后将两口吻合; Fr: 导管的单位, 原本是测量周长的单位, 是一位法国医生发明的, 为英文French的简写. 3 F = 3 mm周长, 又因周长 = 3.14×直径, 所以直径1 F≈0.33 mm.

同行评价

本文研究问题具有一定的实用性, 阐述的论点明确, 观点新颖, 对“反流性食管炎大鼠模型造模”研究的国内外现状基本清楚, 论据充分.

合术式(即将大鼠食管下段侧面吻合于距幽门约4-6 cm的空肠侧面)的食管黏膜肉眼观察出现了黏膜的破损和溃疡面, 食管皱襞增粗且不连续, 食管黏膜发白发绀或发红, 毛细血管增粗肉眼可见, 而食管十二指肠侧侧吻合术式的食管黏膜肉眼观察上述改变不明显, 仅有少数食管下段发红. 行病理切片观察, 两种术式都可见食管下黏膜炎症改变, 即淋巴细胞和中性粒细胞等炎症细胞浸润. 食管空肠侧侧吻合术式有较明显上皮缺损, 黏膜下组织水肿以及毛细血管扩张的表现. 食管空肠侧侧吻合术式RE改变约出现在第3周, 第4周时黏膜破损溃疡改变明显; 食管十二指肠侧侧吻合术式约于第4周出现明显的炎症改变, 两种术式食管炎症均随时间延长而加重.

由模型探索经验食管空肠侧侧吻合术式炎症改变较重, 可推断酸碱混合反流是造成RE的重要原因, 其中反流物中的碱性物质胆汁、胰液的因素可能要重于胃酸和肠液, 这再一次证实新加坡共识非酸反流在反流性疾病中发挥重要的致病作用, 也是临床上抑酸治疗效果不好的RE患者的重要发病机制, 是RE发病机制的重要研究方向.

5 参考文献

1 李岩, 陈治水, 危北海. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010). 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1550-1553
2 中华医学会主编. 临床诊疗指南: 消化系统疾病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 21-22
3 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
4 张澍田, 于中麟. 亚太地区关于胃食管反流病的共识. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 63-65
5 陈莹, 王锋, 许树长. 胃食管反流病动物模型的研究现状. 胃肠病学 2006; 11: 568-570
6 杨路亭. 慢性胃食管反流病动物模型制备与HO-1在食管和肺组织中的表达及作用机制研究. 石家庄: 河北医科大学, 2006
7 Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699-704 [PMID: 7778033 DOI: 10.1016/S0039-6060(95)80015-8]
8 Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-314 [PMID: 11232668]
9 唐旭东, 吴红梅, 王志斌, 邵燕, 胡宇驰. 大鼠实验性胃食管反流病RE模型的建立与探讨. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 79-80
10 Wetscher GJ, Perdikis G, Kretchmar DH, Stinson RG, Bagchi D, Redmond EJ, Adrian TE, Hinder RA. Esophagitis in Sprague-Dawley rats is mediated by free radicals. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1297-1305 [PMID: 7781451 DOI: 10.1007/BF02065542]
11 许树长, 胡运彪, 莫剑忠. 大鼠十二指肠胃食管反流性食管炎. 第四军医大学学报 2002; 23: 155-157
12 Omura N, Kashiwagi H, Chen G, Yano F, Suzuki Y, Aoki T. Effects of ecabet sodium on experimentally induced reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 504-509 [PMID: 10905357 DOI: 10.1007/s005350070072 DOI: 10.1007/s005350070072]
13 Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G42-G53 [PMID: 22517773 DOI: 10.1152/ajpgi.00462.2011]
14 郑朝旭, 林伟斌, 余俊峰, 陈流华. 反流性食管炎大鼠模型的制备: 不同管径内支架支撑幽门及前胃结扎. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 3705-3708
15 邹方明. 慢性反流性食管炎大鼠模型的建立及5-羟色胺4受体激动剂的抗食管黏膜炎症作用. 福州: 福建医科大学, 2012
16 许树长, 戴军, 胡运彪, 莫剑忠, 施尧, 陈锡美, 萧树东. 实验性酸性反流性食管炎动物模型制备的研究. 中华消化杂志 1999; 19: 63-64
17 于强, 袁红霞, 崔乃强. 酸性反流性食管炎大鼠模型的改良制备. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 74-75, 78
18 唐艳萍, 弓艳霞, 李淑红, 王瑞, 刘思邈, 李方儒, 魏玮. 复方白及糊对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜的影响. 中医杂志 2011; 52: 1312-1315, 1321
19 赵艳, 霍永利, 冯玉彦. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 182-185
20 李春婷, 沈水杰, 杜斌, 滑永志, 蒋凤荣, 印勇. 健脾疏肝方对反流性食管炎大鼠模型食管组织病理及PCNA的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 733-736
21 查安生, 曹静. 健胃冲剂对反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素和胃动素分泌的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 442-444
22 祁永福, 赵健雄, 王学习, 徐中, 许馨文, 王海林. 疏肝和胃降逆颗粒对反流性食管炎大鼠食管黏膜增生的影响. 时珍国医国药 2011; 22: 429-431
23 赵艳, 霍永利, 李博林. 化浊解毒方对反流性食管炎大鼠一氧化氮、血管活性肠肽及P物质的影响. 中医杂志 2015; 56: 607-610
24 向绍杰, 刘冉, 孟莉, 乔敏, 乔菊久, 李淼. 盐酸伊托必利临床常用剂量对大鼠酸性反流性食管炎模型的影响. 实验动物科学 2011; 28: 15-17
25 段飞, 魏明, 王小晓, 邵明义, 刘娟, 冯小艳, 连学雷. 奥瑞凝胶对反流性食管炎模型大鼠NOS及VIP表达的影响. 中药新药与临床药理 2013; 24: 544-547
26 张亚肖. 反流性食管炎和抗胃食管反流手术动物模型的建立与实验研究. 石家庄: 河北医科大学, 2006
27 王仁峰. 反流对食管黏膜细胞凋亡相关因子作用的实验研究. 石家庄: 河北医科大学, 2009
28 Johnson LF, Harmon JW. Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 Suppl 1: 26-44 [PMID: 3090135 DOI: 10.1097/00004836-198606001-00006]
29 Katada K, Yoshida N, Isozaki Y, Tomatsuri N, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T.

Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S97-S103 [PMID: 16184428 DOI: 10.1007/s10620-005-2813-4]
30 王瑞华, 欧阳钦, 陈曦, 李国栋, 向军英. 建立三种大鼠反流性食管炎模型的方法. 浙江大学学报(医学版) 2009; 38: 297-304
31 王雯, 李兆申, 许国铭, 王烈, 邹多武. 不同方式建成3种反流性食管炎模型. 解放军医学杂志 2000; 25: 171-173
32 李达周, 王雯, 张志坚, 王蓉, 卢嘉臻. 单纯胰液反流对食管黏膜损伤的实验研究. 实验动物科学 2011; 28: 13-14, 17, 74
33 Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Fernandez PL, Cardesa A, Mohr U, Pairolero PC. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1386-1392; discussion 1392-1393 [PMID: 8512386]
34 王雯, 许国铭, 李兆申, 邹多武, 朱爱勇, 于凤海. 胃及十二指肠液对食管黏膜损伤的实验研究. 中华消化杂志 2000; 20: 20-22
35 程艳梅, 朱生樑, 马淑颖, 王晓素, 方盛泉, 孙永顺, 张文静. 通降和胃方对大鼠混合反流性食管炎食管上皮的影响. 山西中医 2005; 21: 46-48
36 冯云霞, 时昭红, 张介眉, 郝建军, 陈洲, 张书. 调中颗粒对混合反流性食管炎大鼠食管黏膜3种胃肠激素的影响. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 369-372
37 时昭红, 张介眉, 郝建军, 冯云霞, 陈洲. 调中颗粒对混合反流性食管炎大鼠的疗效. 世界华人消化杂志 2008; 16: 695-700
38 时昭红, 苏文, 张介眉, 郝建军, 冯云霞, 陈洲. 调中颗粒对大鼠混合反流性食管炎的治疗作用及其机制. 中西医结合学报 2008; 64: 366-371
39 崔含. 基于气机升降理论研究旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠血清FT_4、TSH浓度影响. 天津: 天津医科大学, 2014
40 陈杰, 王进海, 龚均, 汪涛, 程鹏. 药物干预治疗大鼠混合反流性食管炎的实验研究. 基础医学与临床 2003; 23(Z1): 43-44
41 于凤海, 王雯, 李兆申, 许国铭, 邹多武, 倪灿荣, 屠振兴, 龚燕芳. 一氧化氮及血管活性肠肽在实验性反流性食管炎发病机制中的作用. 第二军医大学学报 2001; 22: 219-221
42 李兆申, 王雯, 许国铭, 宛新建, 邹多武, 朱爱勇, 于凤海. 胃及十二指肠食管反流对致癌剂诱发大鼠食管肿瘤的影响. 第二军医大学学报 2000; 21: 65-67, F004
43 汪涛, 陈杰, 刘斌, 龚均. 反流性食管炎大鼠模型的建立. 陕西医学杂志 2004; 33: 677-679
44 曹丽霞, 袁红霞, 杨幼新, 代二庆, 赵强. 十二指肠胃食管反流动物模型的改进和完善. 天津中医药 2009; 26: 134-136
45 梁新生, 宋晨光, 袁红霞. 十二指肠胃食管反流动物模型的构建. 天津中医药 2012; 29: 69-71
46 Tugay M, Yildiz F, Utkan T, Müezzinoğlu B, Erden F, Gacar N, Ulak G. Esophagitis impairs esophageal smooth muscle reactivity in the rat model: an in vitro study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2147-2152 [PMID: 14705820 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000004518.98825.6c]
47 王志勇, 许树长, 孔炫. 奥美拉唑联合超氧化物歧化酶治疗反流性食管炎的实验研究. 同济大学学报(医学版) 2009; 30: 22-26, 57
48 程艳梅, 刘春芳, 曹会杰, 张秀莲, 王高峰, 孙曼平, 朱生樑. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠IL-8及其受体的影响. 上海中医药杂志 2012; 46: 77-80
49 马淑颖, 朱生梁, 程艳梅, 孙永顺, 张文静, 孙曼萍, 黄雨稼. 疏肝和胃方对混合反流性食管炎大鼠一氧化氮合酶和血管活性肠肽的影响. 山西中医 2006; 22: 48-50
50 王雯, 李兆申, 许国铭. 十二指肠胃食管反流的临床意义和检测. 国外医学: 内科学分册 1999; 26: 347-349, 353
51 张茹, 龚均, 史冉庚, 王涛, 王莉. 胆汁反流对大鼠食管黏膜炎症损伤和凋亡的作用. 四川大学学报(医学版) 2006; 37: 750-753

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4522

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4522-4528
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 *REVIEW*

骨髓间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展

王 磊, 李宗帅, 张海蓉

背景资料
肝炎、肝硬化是消化科的常见病、多发病，其病情反复迁延，治疗效果不理想，患者承受巨大痛苦及经济负担. 肝移植是目前最有效的治疗手段，但临床广泛应用存在困难. 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有多向分化潜能、易分离，且易于取材，未涉及伦理问题，遗传背景相对稳定，可在体外大量扩增，体内植入反应较弱，避免了移植的排斥反应. 有望通过替代作用、免疫调节、旁分泌等作用来治疗肝硬化，成为肝病治疗的新希望.

同行评议者
吴江锋, 教授, 三峡大学医学院形态学部

王磊, 李宗帅, 张海蓉, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
王磊, 在读硕士, 主要从事肝病、肝硬化的研究.
作者贡献分布: 本文综述由王磊与李宗帅完成; 张海蓉审校.
通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. zhr919@sina.com
电话: 0871-65316883
收稿日期: 2015-08-14 修回日期: 2015-09-03
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of liver cirrhosis

Lei Wang, Zong-Shuai Li, Hai-Rong Zhang

Lei Wang, Zong-Shuai Li, Hai-Rong Zhang, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com
Received: 2015-08-14 Revised: 2015-09-03
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract
Liver disease is a frequently occurring disease worldwide. In China, the incidence of hepatitis and liver cirrhosis is high, and has increased year by year. The progression of chronic liver disease can lead to upper gastrointestinal bleeding, liver cancer and other malignant diseases, posing a serious threat to the health and quality of life of patients. Before progression to liver cirrhosis, choosing an effective treatment method can reverse the disease, improve the prognosis and reduce mortality. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are the most popular seed cells in the development of new methods for treating cirrhosis. They can not only differentiate into hepatocytes *in vivo*, but also reduce the inflammatory response, inhibit cell apoptosis, improve liver function and so on. BMSCs are expected to be a new strategy for the treatment of liver cirrhosis and liver failure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatic cirrhosis; Cell transplantation

Wang L, Li ZS, Zhang HR. Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4522-4528 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4522.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4522

摘要
肝病是全球范围内的多发病. 中国是肝炎、肝硬化疾病高发国家，并有逐年增加的趋势. 随着慢性肝脏疾病病情进展，可诱发上消化道出血、肝癌等恶性疾患，对患者健康及生存质量造成严重威胁. 故在病程转入肝硬化前，选择一种有效的治疗方法，可逆转病情、改善预后、降低病死率. 近年来探索了多种治疗肝硬化的新方法，并取得了显著的效果，其中骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells)是目前研究最热门的种子细胞. 他既能在体内微环境作用下分化为肝细胞，又能在受损肝组织内分泌细胞

因子减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、改善肝功能等, 有望成为治疗肝硬化、肝衰竭的新策略.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 骨髓间充质干细胞; 肝硬化; 细胞移植

核心提示: 大量实验表明骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在未来肝硬化临床应用中拥有广阔的前景, 目前对BMSCs在肝硬化的治疗方面仍停留在基础研究, 但他既能在体内微环境作用下分化为肝细胞, 又能在受损肝组织内分泌细胞因子减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、改善肝功能等, 有望成为治疗肝硬化、肝衰竭的新策略.

王磊, 李宗帅, 张海蓉. 骨髓间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4522-4528
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4522.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4522

0 引言

肝硬化是一种长期、慢性、反复、治疗效果欠佳的慢性疾病, 可引起多种机体的损害[1], 给患者造成巨大痛苦和经济负担. 传统治疗手段难以从根本上修复肝脏的不可逆变化, 生物人工肝仅作为一种肝移植过渡手段[2]. 肝脏原位移植至今仍是治疗各种终末期肝病的最有效方法, 但是由于供体来源不足、操作复杂、移植后免疫排斥、治疗费用昂贵等问题, 限制了临床肝移植的发展[3]. 随着细胞移植技术的成熟, 干细胞移植有望从根本上治疗肝脏疾病, 为治疗慢性肝脏疾病带来希望. 其中骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)易分离, 遗传背景相对稳定, 可在体外大量扩增, 体内植入反应较弱, 避免了移植的排斥反应, 并且由于骨髓来源的间充质干细胞易于取材, 未涉及伦理, 而被广泛应用于实验研究[4], 为临床等待接受肝移植的患者搭建很好的桥梁. 本文就BMSCs在肝硬化治疗中的最新临床进展做如下综述.

1 BMSCs治疗肝硬化的研究现状

BMSCs由Friedenstein在19世纪60年代首先报道[5]. BMSCs是骨髓基质中主要的干细胞, 定居在骨髓及其他组织, 参与基质微环境的组成和造血功能的调控, 其表面抗原具有非专一性, 可表达间质细胞、内皮细胞和表皮细胞的标志分子, 其特性稳定, 连续传代培养和冷冻保存后仍具有多向分化潜能, 体外扩增容易. 另外, BMSCs还可以通过分泌多种细胞因子调节机体的免疫功能, 这些特性可能使其最先在细胞移植治疗中得以应用[6-8]. Lin等[9]证明骨髓源性BMSCs在体外可直接诱导分化成肝细胞, 并表达肝细胞相关的标志分子, 如内源性甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)、白蛋白(albumin, ALB)、细胞角蛋白18(cytokeratin, CK18)等, 还可产生尿素和贮存糖原. 随着人们对BMSCs的认识不断加深, 发现BMSCs是成骨细胞, 软骨细胞、 脂肪细胞、 骨骼肌和心肌细胞祖细胞的潜在来源. 还能够分化成外胚层和内胚层细胞, 如神经元细胞、神经胶质细胞、角质形成细胞和肝细胞[10]. BMSCs既有强大的自我更新和多向分化潜能, 又有取材方便、来源广泛和低免疫原性的特点, 因此, BMSCs移植在肝脏疾病治疗领域显示出良好的应用价值.

目前国内外大量临床试验均证实了BMSCs治疗肝硬化确切疗效. 王振常等[11]对120例失代偿期肝硬化患者实施纯化自体BMSCs移植, 发现术后临床症状评分、血清ALB含量、Child A、B级患者手术后PTA均较术前明显改善. 苏毅等[12]在BMSCs移植治疗乙型肝炎肝硬化的近期疗效中发现, 36例乙型肝炎肝硬化患者在内科治疗基础上, 采用自体BMSCs移植. 术后定期检测肝功能、肝脏超声及CT检查. 结果表明BMSCs移植后腹水消退, 肝功能明显改善. Yuan等[13]在研究BMSCs移植对急性肝功能衰竭的影响时发现与未经治疗的对照组相比, BMSCs在移植后120、168 h, 试验组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(alanine aminotransferase, AST)、半胱天冬酶-1(Caspase1)和白介素18(interleukin-18, IL-18)和mRNA水平均显著低于对照组, 表明BMSCs移植可改善肝功能, 抑制肝细胞凋亡及促进肝衰竭模型大鼠肝细胞增殖. 另外Abdel aziz等[14]通过流式细胞仪检测BMSCs与肝癌细胞共培养后, 发现BMSCs可以增加肝癌细胞的凋亡率, 提示BMSCs还可能用于肝脏肿瘤的防治.

2 BMSCs治疗肝硬化可能的机制

2.1 替代作用 BMSCs可在肝脏受损时定向归

研发前沿

目前BMSCs研究热点多集中于移植后BMSCs的追踪及其在体内发挥作用的分子及细胞机制, 以及对肝硬化的治疗作用. BMSCs的体外分离、培养、鉴定等技术的标准化, 移植方式、部位、最佳时机的选择以及移植细胞的最佳数量尚无确切定论, 治疗的安全性仍是目前亟待解决的问题, 急需更为深入的基础及临床研究作为技术支撑.

相关报道
Kassis等报道了BMSCs可通过各种免疫调节机制来下调T淋巴细胞抑制免疫反应和旁分泌可溶性细胞因子来调节减轻肝纤维化.

巢到已经受损的肝脏组织, 并在肝脏内定植, 转化为肝细胞. Cho等[15]报道, 在正常小鼠肝、脾、肺中BMSCs分布无明显差异, 但经四氯化碳处理后的肝脏归巢率是未处理对照组的2倍多, 明显高于脾、肺归巢率, 同时BMSCs可分化为成熟肝细胞和胆管细胞从而发挥部分肝细胞的功能. 其中所涉及的机制有转分化和细胞融合. 转分化即一种类型的分化细胞转变成另一种类型的分化细胞的现象. Quintana-Bustamante等[16]利用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记的BMSCs进行雌雄小鼠交叉移植, 在受体肝脏内鉴定出双核/Y染色体$^+$/GFP$^+$功能性肝细胞. 细胞融合即BMSCs与受损肝细胞发生融合形成过渡状态的嵌合细胞, 随之发生减数分裂转化为含有正常数目染色体的肝实质细胞, 但这方面的报道较少.

2.2 免疫调节 BMSCs不仅可以转化为肝脏细胞, 并能够分泌多种免疫调节物质. 我们知道肝硬化是肝脏对于各种急慢性刺激损伤的修复反应, 这些刺激因素包括酒精、病毒感染, 药物、毒物、胆汁淤积、寄生虫病和代谢性疾病. 肝纤维化是肝脏损伤与慢性炎症进展的必然结果, 是发展至肝硬化的必经阶段. 任何病因所致的肝脏炎症均以炎性细胞的浸润为特征, 浸润或迁移至肝内的免疫细胞除肝脏固有细胞如: 枯否细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)[17]外, 还有单核细胞、巨噬细胞、和淋巴细胞[包括自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞、NKT淋巴细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞]. 这些细胞与肝实质细胞或肝非实质细胞相互作用, 共同参与肝脏的炎症和纤维化形成与调节. Kassis等[18]发现BMSCs可通过各种机制来下调T淋巴细胞和B淋巴细胞、自然杀伤细胞和抗原呈递细胞, 并通过细胞-细胞相互作用和分泌可溶性因子来抑制免疫反应, 减轻肝纤维化. 张阳等[19]进行了BMSCs的T淋巴细胞抑制试验, 计算得T淋巴细胞增殖抑制率约为45%, 提示BMSCs可抑制淋巴细胞免疫反应, 降低移植物抗宿主反应. Guo等[20]研究发现肝硬化患者BMSCs移植可抑制外周血T淋巴细胞的增殖, 上调CD4、CD25表达CD127等调节性T细胞(Treg)表达, 并改善Treg/Th17失衡. Roord等[21]发现BMSCs可上调CD4$^+$、CD25$^+$、FoxD3$^+$细胞来抑制T细胞增殖, 减轻炎症反应. Liu等[22]也发现在肝纤维化时, 肝内CD4$^+$、CD25$^+$、FoxD3等调节性T细胞增加, 而NK细胞减少. CD4$^+$、CD25$^+$、Foxp3$^+$细胞是近年来公认的调节性T细胞亚群, 是外周免疫耐受的维护者, 他还可通过细胞间接触抑制或释放IL-10、TGF-β等细胞因子来抑制效应T细胞增殖, 防止机体免疫失控. *IL-10*基因敲除小鼠较野生型小鼠肝纤维化程度明显加重, 也提示IL-10对肝纤维化起抑制作用[23]. 最近研究[24]指出: BMSCs可以直接分泌或者促进肝细胞生长因子、表皮生长因子、基质细胞衍生因子、细胞内皮细胞生长因子、IL-1、IL-10等多种因子分泌而促进受损肝脏的修复, 这说明输注的BMSCs可能通过分泌或上调IL-10等细胞因子来参与受者免疫紊乱的调整. 杜静杰等[25]研究发现BMSCs可以抑制T淋巴细胞活化, 并通过减少炎症因子TNF-α的释放抑制免疫应答. 另外, BMSCs可通过自分泌及诱导T调节细胞产生并分泌免疫抑制因子IL-10、TGF-β下调免疫反应, 产生免疫耐受. 白海等[26]发现BMSCs及其上清液能抑制T淋巴细胞增殖反应, 他可抑制T淋巴细胞γ-干扰素的分泌, 而对IL-4的分泌有一定的促进作用. 已知γ-干扰素是免疫正向调节因子, 而IL-4则相反. 通过改变T细胞自身分泌细胞因子的种类和含量来影响T细胞的增殖, 这可能是BMSCs抑制T细胞增殖的机制.

2.3 旁分泌调节 肝硬化发生的中心环节是肝星状细胞(hepaticstellate cells, HSCs)的激活并向肌成纤维样细胞(myofibroblasts, MFs)转化, 表达α-平滑肌动蛋白(α-smooth muscleactin, α-SMA). 激活HSCs内多条分子信号通路从基因水平上就可以导致HSCs分子生物学特点发生改变从而诱导肝纤维化发生[27,28]. 抑制HSCs增殖或促进其凋亡、促进细胞外基质降解, 是治愈肝纤维化的关键[29]. BMSCs可有效对抗肝纤维化, 因为他能抑制HSCs激活和/或促进其凋亡, 减少细胞外基质的产生, 调节宿主的免疫应答和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitor, TIMPs)的体内平衡. 这可能代表了BMSCs治疗肝脏疾病的一种分子机制. Chen等[30]研究提示与单一HSCs培养及BMSCs、HSCs间接共培养相比, 在BMSCs与HSCs直接共培养体系中, S期HSCs的数量明显降低, α-SMA的表达减少. 这

表明BMSCs是通过细胞间的直接接触来影响HSCs的活化及增殖功能. Lin等[31]建立BMSCs和HSCs体外共培养模型, 表明BMSCs分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF), 后者通过旁分泌途径调节HSCs凋亡. 林楠等[32]研究发现BMSCs在体内可诱导HSCs的凋亡, 也与BMSCs旁分泌的NGF等有关. 史立君等[33]发现BMSCs能够分泌NGF, 而活化的HSCs能够表达NGF受体p75, NGF与p75结合后促进了HSCs的凋亡, 从而起到抗肝脏纤维化的目的, 此可能为BMSCs抑制肝硬化的机制. BMSCs与HSCs共培养后, BMSCs旁分泌产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝细胞生长因子激活酶(hepatocyte growth factor activated enzyme, HGFA), HGFA可使无活性的HGF转化为活性的HGF, 有活性的HGF可能通过抑制Rho信号通路从而抑制HSCs, 达到抗肝纤维化的目的[34,35]. Pan等[36]在最近提出Dlk-1是通过促进HSCs激活而造成肝纤维化的关键靶点. 在肝损伤发生后HSCs激活Dlk-1表达上调, 而BMSCs可以通过下调Dlk-1蛋白表达而抑制肝纤维化的发生. 众所周知Notch在介导的细胞内信号通路在调控多种细胞的生存、增殖和分化方面都起到关键作用. 最近研究[29]发现BMSCs和HSCs在体外共培养时显著抑制了HSCs的增殖, 其内在分子机制是BMSCs可通过诱导HSCs表达Notch-1继而通过与PI3K/AKT信号通路对话, 下调AKT磷酸化而抑制HSCs增殖. 而Dlk-1对Notch信号通路有直接抑制作用[37]. 当BMSCs作用于HSCs诱导Dlk-1下调, 而Dlk-1下调诱发Notch-1信号通路激活、表达增加从而抑制HSCs的增殖, 逆转肝纤维化的发生. 同时BMSCs分泌的TGF-β、VEGF具有促进HSCs活化及凋亡的功能[38,39], IL-10也能够抑制HSCs增殖, 促进HSCs凋亡[40]. Wei等[41]给诱导肝硬化大鼠施用的BMSCs后显示具有过表达的MMP-1, 且大鼠体质量、肝质量和血浆白蛋白较前增加, 而血浆丙氨酸转氨酶、总胆红素、透明质酸、层黏连蛋白和前胶原III的水平较前均有显著减少, 提示了BMSCs对肝纤维化的修复能力可以通过表达MMP-1而得到增强. Chang等[42]研究表明移植的BMSCs高表达MMP-2、MMP-9, MMP-2能降解明胶和Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ型胶原, 积极参与肝硬化细胞外基质溶解, 控制肝纤维化的进展.

3 目前面临的问题

Peng等[43]对527例由乙型肝炎引起的肝功能衰竭患者进行相同内科治疗, 其中53例进行自体BMSCs移植, 105例作为对照. BMSCs移植后2-3 wk内, 与对照组相比, 白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及MELD评分得到明显改善, 且无不良反应. 然而, 对BMSCs移植后192 wk的随访发现, 两组患者肝癌患病率或病死率无明显差别, 同时肝硬化患者行BMSCs移植后与无肝硬化患者肝癌患病率或病死率亦无明显差别. 而Baertschiger等[3]曾将BMSCs移植到损伤的SD老鼠中发现BMSCs分化为肌成纤维细胞, 能够表达弹性蛋白和α-SMA, 导致胶原的沉积. 说明在特定的环境下BMSCs有促纤维发生的潜能. 何瑶等[44]也发现BMSCs可分化为肌成纤维细胞, 这在肝纤维化形成中起重要促进作用, 可见移植的远期效果和是否抑制肝纤维化进展仍需进一步研究. 虽然多项BMSCs移植治疗肝病患者的临床研究结果鼓舞人心, 但同时有许多相关问题亟需解决, 如: (1)如何进一步完善BMSCs的体外分离、培养、鉴定等技术, 确保其更好的向肝细胞定向分化和扩增; (2)在细胞因子等调控下BMSCs向肝细胞诱导分化的分子机制需进一步研究; (3)BMSCs直接移植和体外分化后移植的适应证及禁忌证; (4)移植方式、部位、最佳时机的选择以及移植细胞的最佳数量, 如何避免血管栓塞的发生等细胞移植问题有待进一步探讨; (5)需要建立一个有效的体内跟踪体系, 以便更好地观察BMSCs在体内的归巢和定位; (6)体内不同疾病状态下的微环境条件对BMSCs的迁移、定居、分化和功能的影响; (7)BMSCs移植的长期疗效和安全性还有待进一步观察. 目前在BMSCs分离方面, 密度梯度离心法纯度高、简便、对细胞活性未构成明显影响, 是使用最为广泛的分离方法. BMSCs移植主要有以下3种途径, 即经肝动脉、门静脉、外周静脉途径. 其中经肝动脉移植治疗效果优于其他两种途径, 并很快达到有效浓度, 且早期移植可较快阻止肝功能恶化, 从而达到较好的治疗效果. Cai等[45]发现使用肝动脉移植途径BMSCs在肝脏内含量较之其他实质器官高. 同时进行细胞标记持续追踪有望进一步了解其在体内发挥作用的方式. 并且通过更大的多中心研究来探讨BMSCs的长期疗效等.

创新盘点

本文对BMSCs在肝硬化治疗中的研究进展进行了较为真实、清晰的总结, 较为全面、客观地反映了目前BMSCs在肝脏疾病中的应用中存在的问题, 可指导后续的相关动物实验和临床研究.

应用要点

BMSCs要较为成熟地用于临床治疗, 还有许多问题亟待解决, 本文对BMSCs在肝硬化治疗中的研究现状、相关机制、现有问题作综述, 可进一步指导动物实验和临床研究方向, 为临床等待接受肝移植的患者搭建很好的桥梁.

这些都需要进一步研究观察.

4 结论

BMSCs移植是近年来发现治疗肝硬化的新方法, 他具有: (1)创伤小、操作简单安全; (2)可重复移植, 且干细胞可冻存; (3)干细胞抗原性低于器官移植, 排斥反应弱; (4)植入干细胞能较快的发挥作用等优点. 目前对BMSCs的研究仅仅是证实了他的存在、多向分化潜能和强大的增殖能力, 但对分化调控的机制以及分离方法和培养技术的标准化等问题都有待于进一步研究. 同时在其他研究中也证实脐血干细胞[46,47]、骨髓造血干细胞[48]、脂肪间充质干细胞[49]、外周血单核干细胞[50]等在肝硬化干细胞移植的临床实践中获得良好效益. 但他们也都有各自的优缺点, 究竟哪种干细胞更适合于移植治疗, 是否将各种细胞联合起来移植可以达到扬长避短的效果. 此外还有一些相反的报道证实其促肝硬化作用. 这些都需要我们切实做好基础研究工作. 积极探索新方法来协助临床采取最佳治疗方案, 为肝病患者带来福音.

5 参考文献

1 Wittenburg H, Tennert U, Berg T. [Complications of liver cirrhosis]. *Internist* (Berl) 2011; 52: 1061-1670; quiz 1071-1072 [PMID: 21611819 DOI: 10.1007/s00108-011-2853-0]

2 Stadlbauer V, Jalan R. Acute liver failure: liver support therapies. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 215-221 [PMID: 17327745 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328052c4cc]

3 Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, Bosco D, Peyrou M, Clément S, Sgroi A, Kaelin A, Buhler LH, Gonelle-Gispert C. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 2009; 4: e6657 [PMID: 19684854 DOI: 10.1371/journal.pone.0006657]

4 Qingqing M, Xin Z, Meizhong S. Bone marrow mesenchymal stem cells altered the immunoregulatory activities of hepatic natural killer cells. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 689-698 [PMID: 25241998 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.001]

5 Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20: 263-272 [PMID: 3690622]

6 Puglisi MA, Tesori V, Lattanzi W, Piscaglia AC, Gasbarrini GB, D'Ugo DM, Gasbarrini A. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in liver injury. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 860578 [PMID: 22228987 DOI: 10.1155/2011/860578]

7 Pournasr B, Mohamadnejad M, Bagheri M, Aghdami N, Shahsavani M, Malekzadeh R, Baharvand H. In vitro differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Arch Iran Med* 2011; 14: 244-249 [PMID: 21726099 DOI: 0011144/AIM.004]

8 Zhang QZ, Su WR, Shi SH, Wilder-Smith P, Xiang AP, Wong A, Nguyen AL, Kwon CW, Le AD. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cells* 2010; 28: 1856-1868 [PMID: 20734355 DOI: 10.1002/stem.503]

9 Lin N, Lin J, Bo L, Weidong P, Chen S, Xu R. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells in an alginate scaffold. *Cell Prolif* 2010; 43: 427-434 [PMID: 20887549 DOI: 10.1111/j.1365-2184.2010.00692.x]

10 Bajek A, Olkowska J, Drewa T. [Mesenchymal stem cells as a therapeutic tool in tissue and organ regeneration]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2011; 65: 124-132 [PMID: 21358000]

11 王振常, 黄贵华, 黄晶晶, 吕建林, 藩哲. 纯化自体骨髓干细胞经肝动脉移植的疗效及安全性分析失代偿期肝硬化. 胃肠病学与肝病学杂志 2014; 23: 497-500

12 苏毅, 侯丽, 杨方万, 李传腾, 杨福秀. 自体骨髓干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化36例临床观察. 实用肝病学杂志 2013; 16: 267-268

13 Yuan S, Jiang T, Sun L, Zheng R, Ahat N, Zhang Y. The role of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of acute liver failure. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 251846 [PMID: 24312909 DOI: 10.1155/2013/251846]

14 Abdel aziz MT, El Asmar MF, Atta HM, Mahfouz S, Fouad HH, Roshdy NK, Rashed LA, Sabry D, Hassouna AA, Taha FM. Efficacy of mesenchymal stem cells in suppression of hepatocarcinorigenesis in rats: possible role of Wnt signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 49 [PMID: 21545718 DOI: 10.1186/1756-9966-30-49]

15 Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biol Int* 2009; 33: 772-777 [PMID: 19427913 DOI: 10.1016/j.cellbi.2009.04.023]

16 Quintana-Bustamante O, Alvarez-Barrientos A, Kofman AV, Fabregat I, Bueren JA, Theise ND, Segovia JC. Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via in vivo cell fusion. *Hepatology* 2006; 43: 108-116 [PMID: 16374873 DOI: 10.1002/hep.21005]

17 Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, Pachter HL, Bar-Sagi D, Frey AB, Miller G. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. *J Clin Invest* 2009; 119: 3213-3225 [PMID: 19855130 DOI: 10.1172/JCI37581]

18 Kassis I, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6: 63-68 [PMID: 20955154]

19 张阳, 彭亮, 谢婵, 林炳亮, 黄仰甦, 谢俊强, 高志良, 罗光汉. 体外培养乙型肝炎患者骨髓间充质干细胞的生物安全性及其质量控制. 中华肝脏杂志 2011; 19: 445-449

20 Guo CH, Han LX, Wan MR, Deng GJ, Gan JH.

Immunomodulatory effect of bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes in patients with decompensated liver cirrhosis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7039-7046 [PMID: 26125913 DOI: 10.4238/2015.June.26.13]
21 Roord ST, de Jager W, Boon L, Wulffraat N, Martens A, Prakken B, van Wijk F. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Blood* 2008; 111: 5233-5241 [PMID: 18256318 DOI: 10.1182/blood-2007-12-128488]
22 Liu X, Lou J, Chen Y, Duan Z. [Changes of regulatory T cells related to CCl4-induced liver fibrosis in mice]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 277-280 [PMID: 25173226 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.04.008]
23 Mentink-Kane MM, Cheever AW, Wilson MS, Madala SK, Beers LM, Ramalingam TR, Wynn TA. Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack interleukin (IL)-10, IL-12p40, and IL-13Rα2. *Gastroenterology* 2011; 141: 2200-2209 [PMID: 21864478 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.008]
24 Balber AE. Concise review: aldehyde dehydrogenase bright stem and progenitor cell populations from normal tissues: characteristics, activities, and emerging uses in regenerative medicine. *Stem Cells* 2011; 29: 570-575 [PMID: 21308868 DOI: 10.1002/stem.613]
25 杜杰静, 宋红丽, 沈中阳, 郭瑞雪, 吴本娟, 付楠楠. 骨髓间充质干细胞体外诱导免疫调节机制的探讨. 天津医科大学学报 2012; 18: 289-291
26 白海, 吴冰, 王存邦, 马晓慧, 司志刚. 人骨髓间充质干细胞及条件培养液对异体T淋巴细胞分泌功能的影响. 中国组织工程研究 2012; 16: 4204-4208
27 Chen YX, Weng ZH, Zhang SL. Notch3 regulates the activation of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1397-1403 [PMID: 22493555 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1397]
28 Seki N, Toh U, Kawaguchi K, Ninomiya M, Koketsu M, Watanabe K, Aoki M, Fujii T, Nakamura A, Akagi Y, Kusukawa J, Kage M, Shirouzu K, Yamana H. Tricin inhibits proliferation of human hepatic stellate cells in vitro by blocking tyrosine phosphorylation of PDGF receptor and its signaling pathways. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2346-2355 [PMID: 22359269 DOI: 10.1002/jcb.24107]
29 胡昆鹏, 刘波, 姚志成, 林继宗, 邓美海, 潘卫东, 林楠, 陈骋, 许瑞云. 骨髓间充质干细胞与肝星状细胞共培养后凋亡相关基因的改变. 中国组织工程学研究 2014; 18: 4444-4449
30 Chen S, Xu L, Lin N, Pan W, Hu K, Xu R. Activation of Notch1 signaling by marrow-derived mesenchymal stem cells through cell-cell contact inhibits proliferation of hepatic stellate cells. *Life Sci* 2011; 89: 975-981 [PMID: 22056375 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.10.012]
31 Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci* 2009; 85: 291-295 [PMID: 19559033 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.06.007]
32 林楠, 谢树杰, 潘卫东, 胡昆鹏, 陈思, 崇雨田, 项鹏, 许瑞云. 大鼠骨髓间质干细胞体内诱导肝星状细胞的凋亡. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 1759-1774
33 史立军, 王菁华, 徐克达, 曹振远, 孙博, 王广友, 王丹丹, 孔庆飞, 李呼伦. 骨髓基质干细胞对大鼠肝纤维化细胞凋亡的影响. 中国生物制品学杂志 2008; 21: 929-932
34 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
35 韦柳萍, 覃山羽, 姜海行, 沈妍华, 孟云超. 大鼠骨髓间充质干细胞促进肝星状细胞凋亡的机制研究. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 223-227
36 Pan RL, Wang P, Xiang LX, Shao JZ. Delta-like 1 serves as a new target and contributor to liver fibrosis down-regulated by mesenchymal stem cell transplantation. *J Biol Chem* 2011; 286: 12340-12348 [PMID: 21239501 DOI: 10.1074/jbc.M110.194498]
37 Falix FA, Aronson DC, Lamers WH, Gaemers IC. Possible roles of DLK1 in the Notch pathway during development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 988-995 [PMID: 22353464 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.02.003]
38 Liu Y, Wang Z, Wang J, Lam W, Kwong S, Li F, Friedman SL, Zhou S, Ren Q, Xu Z, Wang X, Ji L, Tang S, Zhang H, Lui EL, Ye T. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor-β and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int* 2013; 33: 504-515 [PMID: 23279742 DOI: 10.1111/liv.12034]
39 Majumder S, Piguet AC, Dufour JF, Chatterjee S. Study of the cellular mechanism of Sunitinib mediated inactivation of activated hepatic stellate cells and its implications in angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705: 86-95 [PMID: 23454556 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.026]
40 Chen YX, Huang YH, Zheng WD, Chen ZX, Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 gene modification attenuates hepatocyte activation of rat hepatic stellate cells in vitro. *Mol Med Rep* 2013; 7: 371-378 [PMID: 23232951 DOI: 10.3892/mmr.2012.1228]
41 Wei X, Jiang M, Zeng W, Zheng S, Tang S, Du C. [Therapeutic effect of BMSCs with over-expressed MMP1 on liver fibrosis]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 258-264 [PMID: 24748190 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.03.006]
42 Chang YJ, Liu JW, Lin PC, Sun LY, Peng CW, Luo GH, Chen TM, Lee RP, Lin SZ, Harn HJ, Chiou TW. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. *Life Sci* 2009; 85: 517-525 [PMID: 19686763 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.003]
43 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828 [PMID: 21608000 DOI: 10.1002/hep.24434]
44 何瑶, 熊理守, 黄文生, 杨荣萍, 陈瑜君, 任明. 间充质干细胞在肝纤维化形成中的作用. 中国病理生理杂志 2010; 26: 1593-1598
45 Cai J, Zhang X, Wang X, Li C, Liu G. In vivo MR

名词解释

骨髓间充质干细胞(BMSCs): 是骨髓基质干细胞, 对骨髓中的造血干细胞不仅有支持作用, 还能分泌多种生长因子来支持造血, 是干细胞家族的重要成员, 具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点, 体内或体外特定的诱导条件下, 可分化为多种组织细胞用于组织器官损伤修复.

同行评价

将BMSCs用于肝硬化的治疗具有重要的现实意义. 本文通过研究现状、机制探讨和面临的问题对BMSCs在临床治疗肝硬化的可行性进行了较为系统的分析, 可以为读者提供帮助.

imaging of magnetically labeled mesenchymal stem cells transplanted into rat liver through hepatic arterial injection. *Contrast Media Mol Imaging* 2008; 3: 61-66 [PMID: 18381616 DOI: 10.1002/cmmi.231]

46 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]

47 Ren H, Zhao Q, Cheng T, Lu S, Chen Z, Meng L, Zhu X, Yang S, Xing W, Xiao Y, Ren Q, Chi Y, Gu D, Yang R, Han ZC. No contribution of umbilical cord mesenchymal stromal cells to capillarization and venularization of hepatic sinusoids accompanied by hepatic differentiation in carbon tetrachloride-induced mouse liver fibrosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 371-383 [PMID: 20184502 DOI: 10.3109/14653241003596661]

48 Salama H, Zekri AR, Zern M, Bahnassy A, Loutfy S, Shalaby S, Vigen C, Burke W, Mostafa M, Medhat E, Alfi O, Huttinger E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. *Cell Transplant* 2010; 19: 1475-1486 [PMID: 20587151 DOI: 10.3727/096368910X514314]

49 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, Liang L, Chen W, Yang J. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl4 in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133 [PMID: 22735033 DOI: 10.1186/1479-5876-10-133]

50 Wang J, Zhou X, Cui L, Yan L, Liang J, Cheng X, Qiao L, Shi Y, Han Z, Cao Y, Han Y, Fan D. The significance of CD14+ monocytes in peripheral blood stem cells for the treatment of rat liver cirrhosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 1022-1034 [PMID: 20849360 DOI: 10.3109/14653249.2010.515578]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4529

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4529-4535
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

急性胰腺炎并发门静脉系统血栓形成的研究进展

李 爽, 张桂信, 尚 东

李爽, 张桂信, 尚东, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省胆胰疾病中西医结合治疗中心 辽宁省大连市 116011
李爽, 在读博士, 主要从事胆胰疾病的微创治疗研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81373875
作者贡献分布: 本文综述由李爽完成; 张桂信与尚东审校.
通讯作者: 尚东, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院普外科.
tougao1971@163.com
电话: 0411-83635963
收稿日期: 2015-07-20 修回日期: 2015-09-09
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Portal venous system thrombosis complicating acute pancreatitis

Shuang Li, Gui-Xin Zhang, Dong Shang

Shuang Li, Gui-Xin Zhang, Dong Shang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University; Treatment Center of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for Pancreatico-Biliary Diseases, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373875
Correspondence to: Dong Shang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. tougao1971@163.com
Received: 2015-07-20 Revised: 2015-09-09
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory disease of the pancreas characterized by local or systemic complications. Portal venous system thrombosis (PVT) is a relatively rare complication, which is often an incidental finding on contrast-enhanced computed tomography (CECT) performed to assess symptoms or local complications. If clinicians focus on AP while ignoring PVT, it may have serious clinical consequences. Previous studies on PVT complicating pancreatitis focused principally on chronic pancreatitis (CP) patients. Only a few single-center studies have been reported in foreign countries, and there are rare studies in China. For PVT complicating AP, there is still controversy over whether to implement anticoagulation therapy or not, suggesting the lack of a standardized treatment. This paper aims to explore the characteristics and treatment of PVT complicating AP and reviews the literature with an aim to raise awareness of this complication.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Portal vein; Thrombosis; Anticoagulation therapy

Li S, Zhang GX, Shang D. Portal venous system thrombosis complicating acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4529-4535 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4529.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4529

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的临床过程复杂多变, 伴有多种局部或全身并发症. 门静脉系统血栓形成是其相对罕见的类型, 通常是在行增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)评估胰腺坏死程度时偶然发现, 临床医生只注意AP的诊治, 而忽视门静脉系统血栓的形成, 以致延误病情. 既往胰腺炎合并门静脉系统血栓的研究大多是

背景资料
门静脉系统血栓形成(portal venous system thrombosis, PVT)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的相对罕见并发症. 既往胰腺炎并发PVT多来自于慢性胰腺炎的研究, 针对AP研究较少, 其发病率尚不清楚, 而且在治疗方面, 没有一个广泛认可的治疗方案.

同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

研发前沿
酒精性AP相对易并发PVT, 其确切机制尚不清楚. 有的患者可以自发再通, 是否应用抗凝治疗仍有争议.

来自于慢性胰腺炎, 针对AP研究较少, 而且有文献报道其可以自发再通, 是否行抗凝治疗还存在争议, 缺少一个标准的治疗方案. 本文旨在探讨AP并发门静脉系统血栓形成的临床特点及早期诊治方法, 提高临床医生对本病的认识, 为临床提供更好的诊治策略.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; 门静脉; 血栓形成; 抗凝治疗

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)并发门静脉系统血栓形成(portal venous system thrombosis)相对罕见, 常见于酒精性AP, 其发病基础是血管周围的直接炎症过程而不是血栓前状态和血液高凝状态. 如果血栓是近期形成且没有出血倾向, 抗凝治疗是安全有效.

李爽, 张桂信, 尚东. 急性胰腺炎并发门静脉系统血栓形成的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4529-4535
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4529.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4529

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是外科常见急腹症, 是一种胰腺相关的炎症性疾病, 临床过程复杂多变, 其特点是在多种是始动因素下引起的胰腺消化酶异常激活, 对局部产生自我消化作用而引起. 依据是否存在并发症和器官功能障碍持续时间, 2012年修订版亚特兰大分类标准将AP分为轻症、中重症、重症3种临床分型[1]. 大多数轻症AP临床过程轻微, 能够自愈, 但中重症及重症AP伴有多种并发症, 急性胰周液体积聚、胰腺假性囊肿、胰腺脓肿、胸腔积液、消化系漏等相对常见. 门静脉系统血栓形成(portal venous system thrombosis, PVT)是相对罕见的类型, 是指门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉的血栓形成, 单独或同时受累. 由于大多数患者没有明显的临床症状或者被原有病情所掩盖, 通常是在行腹部增强CT评估胰腺坏死程度时偶然发现, 临床医生往往忽视PVT, 而只注重AP的诊治, 以致延误病情, 最终可导致肝脏衰竭、肠道缺血、脾功能亢进、食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症, 甚至危及生命. 既往胰腺炎并发PVT的研究大多是来自于慢性胰腺炎[2,3], 针对AP研究较少, 而且是否行抗凝治疗还没有达成共识, 缺少一个标准的治疗方案. 本文将就AP并发PVT的最新研究进展做一综述, 希望能够提高临床医生对这一并发症的认识, 为临床诊疗工作提供最佳的策略.

1 发病情况

目前针对AP并发PVT研究较少,目前国外仅有几个单中心的研究, 发病率为1.8%-24.0%[4-7]. 由于缺乏大规模、多中心的研究, 其确切的发病率还不得而知, 但近年来发病率有逐年升高的趋势, 可能与AP诊治的规范化以及增强CT对诊断血栓形成的敏感性增高有关[8], 尤以中重症和重症AP为主. Butler等[9]发表的一项荟萃分析中, 胰腺炎合并脾静脉血栓形成的发病率为14.1%, 其中22.6%合并AP, 12.4%合并慢性胰腺炎. 但是在我们国家, 还没有较为系统的研究, 往往以个案报道形式出现, 加上我们的诊疗实践中, 并未发现相当数量的患者, 可推知我国的发病率可能低于国外文献报道, 其原因可能如下: (1)Dörffel等[10]报道PVT好发于酒精性AP, 而不是胆源性AP, 在欧美国家, 大量饮酒是AP的重要原因, 在男性中更为明显[11], 而在我们国家, 酒精性胰腺炎所占的比例远低于国外, 可能是导致发病率低的一个原因; (2)多数AP患者易于明确诊断且临床过程轻微, 因此腹部增强CT不必作为常规检查[12], 而且血栓形成早期的临床症状无特异性, 常常被AP症状所掩盖, 致使一部分患者未行此项检查而发生漏诊, 降低了报道发病率; (3)在2012年修订版亚特兰大分类标准发布之前, 对AP病情认识的不同, 病例入选标准不同, 有的是以中重症及重症AP为基础[13], 所以国外文献报道的发病率较实际可能被估高.

2 病因和发病机制

门静脉系统容易形成血栓与其解剖特点密切相关, 其起止端均为毛细血管, 主干和较大的分支无瓣膜, 两侧压力差小, 血流速度相对缓慢, 多种局部或全身因素可导致血栓的形成[14]. AP时腹腔内炎症可引起一过性的血栓前状态, 包括抗凝血酶III缺乏症、蛋白质C和S缺乏症[15]. AP早期所并发的全身炎症反应综合征, 产生和释放多种炎性介质及细胞因子能够使毛细血管通透性增加, 大量血管内液体丢失在第三间隙, 引起胰周积液、腹腔积液、

胸腔积液, 是机体内液体异常分布和血液浓缩的重要原因[16]. 多种炎症细胞因子如白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL- 6、IL -8及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)可破坏功能完整的细胞, 发生桥联作用, 引起细胞聚集从而导致血浆黏度增加, 同时一氧化氮的过量释放可促使胰腺实质及胰腺周围血管扩张, 导致血流淤滞[17,18]. 同时白细胞过度激活产生大量氧自由基加速诱导血小板、白细胞的聚集[19,20]. 以上因素引起的血液高凝状态和血栓前状态, 既往被认为是导致AP早期门静脉系统血栓形成及加重的原因[21].

最新研究[4,6,7,10]表明, AP并发PVT的主要原因是局部压迫和血管周围直接炎症过程, 而不是血栓前状态或血液高凝状态. 多数患者伴有急性胰周液体积聚或胰腺坏死(伴或不伴感染), 考虑为局部积液或坏死组织对血管的直接损害, 血管痉挛、血管内膜受损、管壁增厚、管腔狭窄是导致血栓形成的主要原因. AP时易累及门静脉系统及分支, 这与胰腺和门静脉系统的解剖学关系有关. 肠系膜上静脉和脾静脉在胰颈后方汇合为门静脉, 主要收集胰十二指肠上静脉、胃左静脉和胆囊静脉. 脾静脉走形于胰腺背面, 主要收集胃短静脉、胰腺静脉、胃网膜左静脉和肠系膜下静脉. 当局部积液或坏死组织存在时, 脾静脉是最常受累的血管. 门静脉及其分支阻塞后, 可形成丰富的侧枝循环. 脾静脉及门静脉远端阻塞后, 脾脏血液经胃短静脉逆流至胃底静脉网, 再经胃左、胃右静脉回流至肝脏, 引起胃黏膜下静脉扩张, 这是形成孤立性胃底静脉曲张的基础[22]. 肝炎后肝硬化引起肝内型门脉高压症, 主要表现为食管下段静脉曲张, 这是二者的不同之处[23].

3 临床表现

AP的临床表现和血栓形成的表现往往相混淆, 当AP引起多系统并发症时, 常常以其他合并症为主要表现, 而血栓形成的表现主要与栓子的部位, 形成的缓急, 受累的范围, 及有无侧枝循环等因素有关. 少数表现为急性期, 起病突然, 腹痛剧烈, 很快出现肠坏死致腹膜炎等表现[15]. 大多数起病较缓和, 血栓多形成于门静脉系统主干, 呈不完全性阻塞, 当内脏静脉侧枝循环逐渐建立且管腔未完全阻塞时, 这时症状往往无特异性, 可仅有腹部不适、腹部胀痛、腹泻、恶心、呕吐、低热、乏力等表现, 且易被AP症状所掩盖, 可持续数天或数周而不发生肠缺血坏死, 进入亚急性期. 随着血栓的进展, 内脏静脉侧枝循环广泛建立, 形成门静脉海绵样变标志着进入慢性期, 此期多为门脉高压症表现, 腹水、脾大、食管胃底静脉曲张破裂出血等[24].

相关报道 国外Rebours等对酒精性AP并发PVT患者进行易栓症筛查, 发现胰腺局部炎症是血栓形成的主要因素, 而不是血栓前状态和血液高凝状态, 不推荐全面系统地进行易栓症筛查.

4 诊断

在PVT患者中, 可有肝功能的轻度异常、白细胞的非特异性增多, 当病情较重或合并脱水时, 表现出血液浓缩状态[25,26]. 但与AP合并存在时, 也会有上述异常, 因此常规实验室检查对诊断血栓形成的意义不大. 可有蛋白质C、蛋白质S、抗凝血酶等的缺乏, 血清*D*-二聚体通常是升高的, 对判断血栓形成有重要意义[27]. 凝血因子V的Leiden点突变、凝血酶原G20210A突变是血栓形成的遗传易感因素[28,29]. 但最新文献报道, Rebours等[28]对酒精性AP并发PVT的患者进行易栓症筛查, 发现胰腺局部炎症是血栓形成的主要因素, 而血栓形成倾向并不增加门静脉系统血栓形成的危险, 不推荐全面系统地易栓症筛查. 静脉血栓的检出主要靠超声和影像学检查.

4.1 超声 彩色多普勒超声常作为首选, AP发展到门静脉系统栓塞需要一段时间, 开始时表现为静脉管壁增厚、管壁回声增强、管腔内径变小, 逐渐被实质性回声充填, 最后演变为门静脉系统栓塞[30,31]. AP患者大多肠腔积气扩张, 彩超诊断血栓形成的灵敏度、特异度在66%-100%[24]. 近年来超声内镜的应用越来越普及, 超声内镜不仅能够清晰的显示胰腺实质和胰管的改变, 而且在评估门静脉系统通畅程度方面比经腹超声更加准确, 而且对食管旁和胃底的静脉曲张的诊断较为敏感[32,33].

4.2 增强CT 增强CT是最常用的手段, 既可以评估胰腺坏死的程度, 又可以对血管结构、管壁及邻近的肠系膜进行评估. 静脉期或门脉期成像, 表现为管腔内斑点状、结节状或条柱状充盈缺损, 完全闭塞时由于管壁强化而血栓不强化表现为“双轨征”, 是确诊血栓的最可靠征象[34]. CT血管造影(computerized tomography angiography, CTA)能够提供适当的解剖定位, 发现血管内和血管外的异常, 对小的壁内血栓和肠系膜水肿显影良好. CTA诊断PVT灵敏度、特异度可达到90%以上[35].

创新盘点
本文重点讨论了AP并发PVT的发病情况, 对我国发病率低进行了详细分析, 并且探讨了这一并发症最新诊治进展, 这类综述报告还未报道.

4.3 核磁共振成像 磁共振是诊断胰腺疾病及其周围血管走形最先进的手段, 表现为T1WI上血栓多呈高信号, 无动脉及门静脉血供, 无增强, 仅血栓周边出现增强[36]. 磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)同CTA类似, 能够对门静脉系统血管的结构立体显示, 并能区分出是急性血栓还是慢性血栓. MRA诊断PVT的灵敏度、特异度几乎为100%[26,37].

5 治疗进展

5.1 针对急性胰腺炎的治疗 在治疗AP方面, 要重点突出早期补液治疗的重要性, 因为在AP早期并无器官功能衰竭及胰腺坏死, 而是以全身炎症反应综合征为特点, 产生和释放多种炎性介质及细胞因子, 引起级联效应, 导致过度的炎性反应, 血管内皮细胞通透性改变, 继而引发全身毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS), 大量液体丢失于第三间隙, 此期主要表现为血流动力学改变, 因此早期补液治疗对改善患者预后有重要意义[38,39]. 关于早期补液治疗作为有效的AP干预已经达成专家共识: 在最初12-24 h内, 密切监测的早期积极的补液对患者获益非常重要, 而入院48 h以后大量补液对患者预后几乎无影响. 补液不足, 可导致血液黏滞度增加, 血流缓慢, 血液呈高凝状态, 组织缺氧可引起毛细血管内皮损伤, 从而导致血栓形成[40]. 大量快速静脉输液能够加速液体向第三间隙移动并加重全身水肿, 使腹腔压力进一步升高, 影响肺泡气体交换而加重呼吸功能不全和组织缺氧, 甚至导致腹腔室隔综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)、急性呼吸衰竭和循环衰竭[41]. 因此, 应该遵循个体化的补液原则, 对患者的各项指标实时监测, 结合患者对治疗的反应及时调整补液量.

有文献报道[7], AP合并门静脉系统血栓形成的自发再通率达到30%左右, 这可能与病情缓解及积液与坏死物质的吸收有关, 解除了局部的压迫和直接炎症作用, 使血栓消失, 血管再通, 穿刺引流可以缓解局部积液和坏死组织的对血管的压迫和直接炎症作用, 提示及时的穿刺引流胰周积液或坏死组织可能是预防并治疗的一个有效的方式. 经皮穿刺引流和腹腔灌洗是常用的微创治疗手段, 优于开腹胰腺坏死组织清创术[12].

5.2 针对门静脉系统血栓的治疗 在AP病情缓解后, PVT可以自发再通[7,42], 是否需要干预还存在争议, 缺少一个广泛认可的治疗方案来指导抗凝或溶栓治疗, 治疗上仍以个体化治疗策略为主[43].

在抗凝治疗方面, 低分子肝素皮下注射过渡到口服华法林是抗凝治疗的常用手段, 维持凝血酶原时间(prothrombin time, PT)在13-26 s, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在2-3[44]. Gonzelez等[7]和Harris等[4]报道抗凝治疗在血管再通方面没有统计学差异, 但是只要指征明确, 均提倡抗凝治疗, 并未增加出血风险. 抗凝治疗的疗程一般为3-6 mo, 具体时间还要根据再通情况. 欧洲肝血管疾病网络研究推荐, 早期抗凝治疗适用于非肝硬化及恶性肿瘤的急性门静脉血栓患者, 其再通率接近1/3[45]. 也有文献报道[46], 抗凝治疗针对健康的肝脏或肝硬化的肝脏均是安全有效的. 如果没有获得再通, 大部分患者将在随访中出现食管胃底静脉曲张[47]. 目前多主张如果血栓是近期形成的且没有出血倾向, 早期应用抗凝治疗安全有效, 而且不增加出血并发症的风险[48,49].

对于新发的血栓和抗凝无效的PVT, 溶栓是治疗急性PVT的另一种选择, 急性期溶栓治疗可以全身给药, 也可以经皮经肝穿刺门静脉插管溶栓、经颈静脉途径向门静脉分支穿刺置管溶栓、经肠系膜上动脉插管溶栓, 常用的药物是尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂[50,51]. 对于机化的、难治性的、引起门静脉狭窄的血栓, 可以选择球囊成形术或支架介入[52], 但是上述治疗在同时并发AP的患者中还从未研究过.

对于因门静脉高压导致的食管胃底曲张静脉破裂出血患者, 经内镜静脉曲张硬化剂注射和套扎术的处理更为安全合理, 只有当内镜和非手术治疗无法处理的患者, 分流术才被选择. 因为有较高的死亡率, 血栓摘除术目前临床不推荐应用[15]. 对于患者病情恶化, 腹膜炎加重的情况下才考虑手术治疗. 脾切除术适用于因脾静脉受压或阻塞引起的门静脉高压症, 伴脾功能亢进或静脉曲张的消化系出血. 有学者认为, 当胰腺炎合并脾静脉血栓时, 可以做预防性脾切除术, 但最近的研究表明, 其发生消化系出血的概率很低, 对于无症状的患者可以暂不行手术治疗[3,35].

6 结论

PVT是AP的一个相对罕见的并发症, 容易发生在酒精性AP患者中, 其发病基础是局部炎症, 而不是血栓前状态和血液高凝状态. 腹部增强CT是重要的检查手段, 尤其对酒精性AP患者, 更要注意早期行腹部增强CT检查的重要性, 以免发生漏诊. 治疗方面应注意AP早期的补液治疗, 穿刺引流胰周积液或坏死组织可能是预防并治疗血栓形成的一个有效方式, 但须指征明确. 有的患者存在自发再通情况, 抗凝治疗对急性PVT有较好的治疗效果, 溶栓及手术治疗方面鲜有报道, 提出标准的治疗方案需要今后更加完善的大规模、多中心的研究.

应用要点

本文系统的阐述了AP的这一局部并发症, 希望能够引起临床医生的重视, 注意早期应用增强CT检查, 并进行有效治疗.

7 参考文献

1 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

2 Agarwal AK, Raj Kumar K, Agarwal S, Singh S. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2008; 196: 149-154 [PMID: 18585674 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.039]

3 Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann Surg* 2004; 239: 876-880; discussion 880-882 [PMID: 15166967 DOI: 10.1097/01.sla.0000128685.74686.1e]

4 Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas* 2013; 42: 1251-1254 [PMID: 24152951 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182968ff5]

5 Pribramska V, Vege SS, Trna J, Kamath PS, Chari ST. Natural history of splanchnic venous thrombosis in acute pancreatitis: A population-based study. *Gastroenterology* 2009; 136 Suppl 1: A-541 [DOI: 10.1016/S0016-5085(09)62486-0]

6 Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vipperla K, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. Portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 854-862 [PMID: 24161350 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.068]

7 Gonzelez HJ, Sahay SJ, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 860-864 [PMID: 22081920 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00392.x]

8 Trout AT, Elsayes KM, Ellis JH, Francis IR. Imaging of acute pancreatitis: prognostic value of computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 485-495 [PMID: 20657214 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181d344ca]

9 Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 839-845 [PMID: 22081918 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00375.x]

10 Dörffel T, Wruck T, Rückert RI, Romaniuk P, Dörffel Q, Wermke W. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. *Pancreas* 2000; 21: 126-133 [PMID: 10975705]

11 Stevenson K, Carter CR. Acute pancreatitis. *Surgery* (Oxford) 2013; 31: 295-303 [DOI: 10.1016/j.mpsur.2013.04.004]

12 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]

13 Besselink MG. Splanchnic vein thrombosis complicating severe acute pancreatitis. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 831-832 [PMID: 22081916 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00411.x]

14 郭俏, 徐杨. 急性感染性门静脉血栓形成的临床分析. 国际病理科学与临床杂志 2013; 33: 300-304

15 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 143-155 [PMID: 20066733 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.143]

16 Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402]

17 El-Wahsh M. A case of portal vein thrombosis associated with acute cholecystitis/pancreatitis or coincidence. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 308-310 [PMID: 16698598]

18 Zhang XP, Ye Q, Jiang XG, Ma ML, Zhu FB, Zhang RP, Cheng QH. Preparation method of an ideal model of multiple organ injury of rat with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4566-4573 [PMID: 17729407]

19 Liras G, Carballo F. An impaired phagocytic function is associated with leucocyte activation in the early stages of severe acute pancreatitis. *Gut* 1996; 39: 39-42 [PMID: 8881806]

20 Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, Gebhard MM, Büchler MW, Werner J. Platelet function in acute experimental pancreatitis induced by ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 724-728 [PMID: 15838900 DOI: 10.1002/bjs.4966]

21 孙文静, 陈东风. 胰腺炎导致门静脉系统血栓形成发病机制及其防治方法的探讨. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 484-486

22 Wang L, Liu GJ, Chen YX, Dong HP, Wang LX. Sinistral portal hypertension: clinical features and surgical treatment of chronic splenic vein occlusion. *Med Princ Pract* 2012; 21: 20-23 [PMID: 22024761 DOI: 10.1159/000329888]

23 Köklü S, Coban S, Yüksel O, Arhan M. Left-sided portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1141-1149 [PMID: 17385040 DOI: 10.1007/s10620-006-9307-x]

名词解释

门静脉系统血栓形成(PVT): 指门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉的血栓形成, 单独或同时受累. 门静脉系统血栓可造成门静脉阻塞, 引起门静脉压力增高、肠管淤血, 是导致门静脉高压的一个重要原因.

24 Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-894 [PMID: 19678814 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x]

25 Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285-294 [PMID: 23489453 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.012]

26 Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med* 2010; 15: 407-418 [PMID: 20926500 DOI: 10.1177/1358863X10379673]

27 Kocher G, Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 372-376 [PMID: 16106327]

28 Rebours V, Boudaoud L, Vullierme MP, Vidaud D, Condat B, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Extrahepatic portal venous system thrombosis in recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis is caused by local inflammation and not thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1579-1585 [PMID: 22825367 DOI: 10.1038/ajg.2012.231]

29 Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67 [PMID: 8164741]

30 Bradbury MS, Kavanagh PV, Bechtold RE, Chen MY, Ott DJ, Regan JD, Weber TM. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. *Radiographics* 2002; 22: 527-541 [PMID: 12006685]

31 Parvey HR, Raval B, Sandler CM. Portal vein thrombosis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 77-81 [PMID: 8273695]

32 Ginès A, Fernández-Esparrach G. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 221-229 [PMID: 20682231 DOI: 10.1016/j.cld.2010.03.005]

33 汤茂春, 徐敏. 超声内镜在胰腺疾病诊断和介入治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 994-999

34 Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM, Wiesner W, Cantisani V, Ernst MD, Kalantari BN, Ros PR. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings. *Eur J Radiol* 2004; 52: 67-72 [PMID: 15380848 DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.10.006]

35 Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 924-931 [PMID: 23587854 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287cd3d]

36 Tarantino L, Ambrosino P, Di Minno MN. Contrast-enhanced ultrasound in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9457-9460 [PMID: 26327753 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9457]

37 Cakmak O, Elmas N, Tamsel S, Demirpolat G, Sever A, Altunel E, Killi R. Role of contrast-enhanced 3D magnetic resonance portography in evaluating portal venous system compared with color Doppler ultrasonography. *Abdom Imaging* 2008; 33: 65-71 [PMID: 17440768 DOI: 10.1007/s00261-007-9229-x]

38 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60649-8]

39 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744 [PMID: 16671062 DOI: 10.1002/bjs.5290]

40 Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 705-709 [PMID: 21554987 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032]

41 An G, West MA. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. *Crit Care Med* 2008; 36: 1304-1310 [PMID: 18379259 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816929f4]

42 Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-470 [PMID: 10960436 DOI: 10.1053/jhep.2000.16597]

43 Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res* 2012; 130 Suppl 1: S1-S3 [PMID: 23026649 DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.259]

44 Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311-324 [PMID: 21671894 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x]

45 Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51: 210-218 [PMID: 19821530 DOI: 10.1002/hep.23259]

46 Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 308-316 [PMID: 24419395 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.258]

47 Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, Abraldes JG, Bañares R, Villanueva C, Albillos A, Ayuso JR, Gilabert R, Bosch J. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1412-1417 [PMID: 19081529 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.031]

48 Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6769-6784 [PMID: 26078553 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6769]

49 Basit SA, Stone CD, Gish R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 199-221 [PMID: 25454305 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.012]

50 周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓的治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 735-740

51 Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison

AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35: 2510-2520 [PMID: 21882035 DOI: 10.1007/s00268-011-1198-0]

52 Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon DI, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol* 2013; 54: 526-532 [PMID: 23463860 DOI: 10.1177/0284185113475917]

同行评价

本文详细介绍AP并发PVT的发病情况、临床特点及诊治进展, 整体结果较好, 层次分明, 具有一定的科学性和创新性.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4536

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4536-4541
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

正加速度暴露对大鼠肠道屏障影响的研究进展

邱 杰, 唐合兰, 颜 伟, 葛淑静, 杨春敏

背景资料
目前国内外已有很多研究证明正加速度暴露对飞行人员心脏、脑、肾脏、肺、胃、骨骼、肌肉等方面有显著影响, 如正加速度暴露可增加消化性溃疡的发病率并影响溃疡的愈合等, 但对于肠道影响的研究极少, 动物实验数据相对缺乏.

邱杰, 唐合兰, 颜伟, 葛淑静, 杨春敏, 中国人民解放军空军总医院东楼消化科 北京市 100142
邱杰, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本文综述由邱杰、唐合兰、颜伟及葛淑静完成; 杨春敏审校.
通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院东楼消化科.
chunmyang9816@163.com
电话: 010-66928118
收稿日期: 2015-05-22 修回日期: 2015-08-19
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-08

Effect of positive acceleration exposure on gut barrier in rats

Jie Qiu, He-Lan Tang, Wei Yan, Shu-Jing Ge, Chun-Min Yang

Jie Qiu, He-Lan Tang, Wei Yan, Shu-Jing Ge, Chun-Min Yang, Department of Gastroenterology, East Building, General Hospital of Air Force of PLA, Beijing 100142, China
Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, East Building, General Hospital of Air Force of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. Chunmyang9816@163.com
Received: 2015-05-22 Revised: 2015-08-19
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-08

Abstract
With the development of modern high-performance fighter aircrafts, the requirement of acceleration is growing faster and higher, which is far beyond the tolerance of the pilots. In the process of flight, exposure to positive acceleration (+Gz) is the most important threat to the tissues and organs of pilots. As we all know, the intestinal barrier is one of the significant barriers to prevent the endogenous pathogenic microorganisms and their toxins. This article reviews the impact of +Gz exposure on the gut barrier with regards to the establishment of +Gz models, the detection of related parameters of the gut barrier, and the damage of +Gz to the intestine, with an aim to improve the basic research of the gastrointestinal system in aviation medicine, and the pilot's health and flight safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Positive acceleration; Gut barrier; Review

Qiu J, Tang HL, Yan W, Ge SJ, Yang CM. Effect of positive acceleration exposure on gut barrier in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4536-4541
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4536.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4536

摘要
现代高性能战斗机的发展特点是加速度增长率快、加速度值高、持续时间长, 这远远超出了飞行员的承受能力. 飞行过程中飞行员所承受的各种复杂载荷对自身各组织器官产生复杂影响, 其中正加速度(positive acceleration, +Gz)暴露对飞行员身体健康造成主要威胁. 肠道屏障是机体防止内源性病原微生物及其毒素侵害的重要屏障. 本文从地面+Gz模型的建立、肠道屏障相关指标的检测、+Gz对肠道的损伤机制等方面, 就+Gz暴露对肠道屏障影响的研究进展作一综述, 旨在进一步完善航空医学对于胃肠道系统方面的基础研究, 进而应用于临床, 以维护飞行员的身体健康, 提高飞行质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

同行评议者
庹必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科; 杨贵波, 教授, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

关键词: 正加速度; 肠道屏障; 综述

核心提示: 加速度暴露可造成肠道不同程度的病理损伤, 本文主要对国内外有关正加速度暴露对肠道屏障的影响与机制的研究作一综述, 旨在进一步完善航空医学对于胃肠道系统方面的基础研究.

邱杰, 唐合兰, 颜伟, 葛淑静, 杨春敏. 正加速度暴露对大鼠肠道屏障影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4536-4541 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4536.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4536

0 引言

肠道是机体与外界直接发生联系的组织之一. 肠道不断遭受各种抗原刺激物(如食物蛋白、细菌及其降解产物等)的损伤, 所以肠道必须具有超强的抗损伤能力及阻碍各种有害物质进入机体的功能. 肠道的这种屏障作用被称为肠道屏障[1]. 多种病因均可破坏肠道屏障功能, 导致肠道屏障功能障碍. 随着现代高性能战斗机的不断发展, 对战斗机机动性的要求也越来越高, 这个过程中飞行员必须承受远远超出人类生理耐受力的加速度, 飞行员的身体健康受到了极大威胁. 目前国内外有关正加速度(positive acceleration, +Gz)暴露对飞行人员心脏、脑、肾脏、肺、胃、骨骼、肌肉等方面的研究有很多[2-11], 但对于肠道屏障方面的研究较少, 本文就国内外相关研究作一综述.

1 正加速度概念

飞行员在高空飞行时, 产生的向心加速度方向是由座舱底部到座舱盖, 同时飞行员也会受到与加速度方向相反的惯性离心力作用, 其方向由头端指向足, 航空医学中称此为+Gz. 若正加速度作用时间超过1 s, 称为持续性正加速度[12]. 人体静止于地面时受到由足到头方向的地心引力, 对应惯性离心力方向则从头到足, 此时所受加速度为+1 Gz. 人体可以承受的正常生理耐限为+4 Gz左右, 中高强度的加速度(+5-+7 Gz)将对机体产生轻度的损伤或应激反应, 而高强度加速度(>+7 Gz)作用于机体会导致明显的病理损伤.

2 地面模拟正加速度模型的建立

目前国内外学者多数利用动物离心机模拟加速度暴露进行相关动物实验研究[13-17]. 动物离心机是在地面条件下模拟飞行时加速度的设备, G值增长率一般为0.5 G/s, 由计算机进行程序控制, 也可模拟出不同加速度值、增长率和作用时间. 离心机转臂半径有1-2 m不等, 可根据需要调整转臂长度. 实验时要用特制的固定装置承载实验动物, 将实验动物俯面固定于离心机转臂远端, 头朝向离心机轴心方向, 每只实验动物专用1个固定盒, 可根据实验条件使多只动物同时上机. 实验时应特别注意以下几点: (1)环境宽敞. 离心机应在宽敞环境下运行, 开启前清理周围物品, 避免碰撞, 损伤设备; (2)加速度方向准确. 实验动物头端应朝向离心机轴心方向; (3)计时要准确. 计时时间应在转速达到设定值时开始.

3 肠道屏障的组成

肠道屏障由机械屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障组成. 前三者属于肠黏膜非特异性免疫屏障, 后者为肠黏膜的特异性免疫屏障[18]. 其中机械屏障及免疫屏障为目前研究热点.

机械屏障由肠黏膜上皮细胞、上皮细胞侧面的细胞连接、上皮基膜及上皮表面的菌膜组成, 可防止肠腔的大分子物质向肠壁渗透、肠壁固有层的物质进入肠腔, 与肠黏膜通透性有关, 是肠道屏障的结构基础. 肠黏膜上皮细胞包括潘式细胞、杯状细胞、吸收细胞, 上皮细胞参与紧密连接复合体的构成[19]、细菌的吞噬、防御素及溶菌酶的分泌[20]、肠黏膜表面黏液凝胶层的形成[21]等. 肠黏膜间的细胞连接包括紧密连接(tight junction)和黏着连接(adherens junction). 黏着连接主要作用是调节细胞间联系, 起细胞识别作用, 不直接参与屏障功能[22]. 紧密连接是维持肠道机械屏障的重要组成部分, 主要包括闭锁蛋白Occludin、Clau-din家族和ZO-1、ZO-2等[23].

免疫屏障由肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)及肠黏膜表面的主要体液免疫成分-分泌性免疫球蛋白(secretory IgA, sIgA)组成, GALT包括派伊氏结、黏膜淋巴集合体、弥散黏膜淋巴组织以及免疫细胞, 其中免疫细胞包含上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte, IEL)和固有层淋巴细胞(lamina propria lyphocyte, LPL)等[24]. 肠道免疫屏障对肠道黏膜表面的抗原具有摄

研发前沿
飞行员在飞行过程中必须承受远远超出人类生理耐受力的加速度, 飞行员的身体健康受到了极大威胁, 如何做好飞行员肠道防护, 为飞行员保驾护航, 将成为航空航天医学研究热点.

相关报道
赵锟等归纳概括了+Gz暴露可增加消化性溃疡的发病率并影响溃疡愈合的机制, 完善了航空医学胃肠道系统的研究.

取、处理、呈递作用, 是迄今为止动物和人类最重要的屏障之一[25-27].

生物屏障即肠道菌群, 包括肠道厌氧菌、需氧菌及兼性厌氧菌, 绝大多数为厌氧菌. 厌氧菌紧贴于肠腔黏膜, 比较稳定, 称为膜菌群. 其余细菌游离于肠腔内, 称为腔菌群[28]. 肠道菌群之间相互依赖、相互作用, 形成一个多层次的生物屏障, 共同维持肠道微生态的稳定.

化学屏障包括胃酸、胆汁、溶菌酶、黏多糖、水解酶等, 具有化学杀菌作用.

4 肠道屏障检测的相关指标

4.1 机械屏障 目前检测方法有很多: 肠黏膜通透性检测(乳果糖和甘露醇的比值法、核素探针法、聚合酶链反应技术检测外周血中DNA片段)、肠黏膜形态学检测(镜下观察肠黏膜形态结构的变化)、血液指标检测(血浆二胺氧化酶、*D*-乳酸定量)[29-33]. 限于实验条件及实验过程本身的可操作性, 肠黏膜形态学检测及血液指标检测应用更为广泛, 操作简便, 准确性高.

4.2 免疫屏障 目前常用的检测方法有: IEL计数; 固有层巨噬细胞表达水平的测定; sIgA表达水平的测定; 防御素水平测定等[34-37].

4.3 生物屏障 目前常用粪便细菌培养、粪便球杆菌比例检查等, 检测血液中肠源性细菌也可间接反映肠道屏障功能.

4.4 化学屏障 有关肠道化学屏障的检测研究较少, 肠道pH值检测、溶菌酶基因检测等可用于化学屏障的检测.

5 +Gz对肠黏膜屏障的影响

肠屏障功能障碍的定义为各种原因引起的肠黏膜损伤、萎缩, 肠通透性增加, 肠菌群失调, 从而导致细菌和/或内毒素移位, 形成肠源性内毒素血症, 并可诱发和/或加重全身炎症反应和多器官功能障碍[38]. 实验研究[39]表明, 加速度刺激可影响肠道血流, 表现为肠系膜血管收缩, 微血管开放, 部分血管内空虚, 呈节段分离. 另外加速度还可削弱肠道的内分泌功能, 影响肠道的运动、营养等[40,41], 造成肠绒毛萎缩, 稀疏、低矮, 隐窝变浅, 形状不规则, 绒毛间排列杂乱, 大量炎性细胞浸润等不同程度的病理损伤, 破坏细胞间紧密连接, 使肠道通透性增加, 损伤肠黏膜机械屏障. 加速度暴露下肠上皮细胞变性、坏死、脱落, 肠黏膜固有层浆细胞数量和质量下降, B淋巴细胞分泌免疫球蛋白减少, 黏膜面sIgA含量的下降, 削弱肠黏膜免疫屏障[42]. 另外, 消化系发生的各种功能和形态学改变对肠道益生菌产生不利影响, 由于肠道蠕动变慢, 肠内腐败菌过度增殖, 乳酸菌生长受到抑制, 使肠道pH值升高, 同时大量病原微生物及毒素通过肠壁释放入血, 引起菌群移位, 肠道内环境紊乱, 微生态失调[43], 肠道生物屏障、化学屏障均遭到破坏. 总之, 加速度刺激下肠道各个屏障均受到不同程度的损伤, 使肠道自我保护能力下降, 造成肠道功能紊乱, 甚至可导致菌血症、全身炎症反应综合征等, 严重威胁着飞行员的身体健康及飞行质量.

6 加速度损伤肠黏膜屏障的机制

目前+Gz对肠黏膜屏障造成损伤的机制尚未阐明, 本文主要从机械屏障及免疫屏障两个方面作一分析汇总.

6.1 +Gz对肠道机械屏障的损伤

6.1.1 肠缺血-再灌注损伤: 缺血再灌注损伤是指各种原因导致组织器官缺血时, 引起细胞代谢障碍和组织结构出现破坏, 当血供恢复时, 组织及细胞损伤反而出现加重的现象[44]. 小肠对缺血再灌注损伤极为敏感. 在飞行过程中, 飞行员受到惯性离心力的方向由头端指向足, 导致组织及血液的移位, 实验和临床研究都证明, 严重创伤和失血性休克患者体循环灌流恢复以后, 胃肠道等内脏器官仍处于低灌流状态[45], 从而导致持续的高剂量+Gz暴露下飞行员胃肠黏膜出现缺血、缺氧[46]等损伤. 肠黏膜血流量减少引起肠上皮细胞内氧供量减少, 氧耗量增加, 当超过上皮细胞的代偿能力时, 细胞内即出现厌氧代谢、酸中毒、肠黏膜内pH减低, 从而导致肠上皮细胞损害[47], 而当肠黏膜血流发生再灌注时, 一氧化氮生成增多, 高浓度一氧化氮会破坏细胞内支架, 使细胞间紧密连接松弛, 肠黏膜通透性增加; 同时, 激活的中性粒细胞释放大量蛋白酶、氧自由基等, 与其他炎性介质结合, 损伤核酸及蛋白质, 进一步造成肠黏膜损伤[48]. 肠黏膜发生缺血再灌注损伤时的病理特征为: 广泛的上皮与绒毛分离, 上皮坏死, 固有层破坏, 出血及溃疡形成. 以上种种损害性因素最终导致肠道机械屏障破坏, 通透性增高, 使大分子物质及细菌等得

以侵入体内.

6.1.2 肠源性内毒素血症: 高水平的+Gz刺激下, 飞行员处于应激状态, 肠道受到缺血、缺氧、感染等打击, 肠黏膜机械屏障受损, 肠道细菌大量繁殖, 并产生大量内毒素, 穿透受损肠壁进入血液循环, 形成肠源性内毒素血症[49]. 内毒素是革兰阴性菌胞壁的脂多糖部分, 其致病作用与脂质A有关. 内毒素比细菌分子质量更小, 更易穿过肠黏膜屏障. 内毒素一方面可刺激单核-巨噬细胞系统, 直接引起肠黏膜水肿、糜烂、溃疡和出血, 另一方面, 内毒素还是炎症级联反应最重要的触发剂, 可引起肿瘤坏死因子、血小板活化因子及白介素等多种炎症介质和细胞因子释放, 造成多种组织和器官损害, 形成恶性循环, 增加肠壁通透性, 进一步促使肠源性内毒素血症的发生[50].

6.1.3 肠黏膜营养缺乏: 谷氨酰胺(glutamine, Gln)是一种条件必需氨基酸, 不仅是肠黏膜细胞代谢活动的主要能源, 更是肠黏膜上皮的生长、修复和维持肠黏膜结构完整性所不可缺少的特殊氨基酸[51]. 文献[52-54]报道Gln能明显改善肠道血流量, 减轻缺血再灌注损伤, 增强肠道免疫功能. 飞行员在应激状态下, 对Gln利用量增加, 使机体相对缺乏Gln. Gln的相对缺乏, 可使肠道绒毛上皮脱落、绒毛高度降低、黏膜萎缩、隐窝变浅, 毛细血管充血[55], 进而使肠黏膜通透性增高, 机械屏障遭到破坏.

6.2 +Gz对肠道免疫屏障的损伤 肠黏膜免疫屏障以sIgA介导的体液免疫为主, 细胞毒性介导的细胞免疫为辅, 是机体防止感染的第一道防线. sIgA是体内分泌量最多的免疫球蛋白. 肠道处于+Gz应激状态下, 除了肠黏膜缺血、缺氧及肠黏膜谷氨酰胺相对缺乏外, 还可从以下几方面影响肠黏膜免疫屏障.

6.2.1 糖皮质激素应激性升高: +Gz下致糖皮质激素应激性升高, 研究[56,57]证明, 糖皮质激素可致固有层浆细胞数量下降, B淋巴细胞分泌sIgA量下降, 被sIgA包裹的革兰阴性杆菌数量减少, 进而影响肠黏膜免疫屏障.

6.2.2 肠道细菌微生态失衡: 近年来国内外很多文献报道了肠道微生物群对肠黏膜免疫系统的重要作用[58-61]: 肠道益生菌有免疫佐剂作用, 可活化肠黏膜相关淋巴组织, 使sIgA分泌量增加, 此外, 益生菌可增强肠道上皮细胞的功能及活性, 促使$CD8^+$ T细胞的增加, 增强肠道的免疫屏障. 飞行员在飞行过程中, 肠道机械屏障受损, 肠道内微生物群平衡失调, 发生菌群移位, 进而影响肠道免疫屏障.

7 结论

+Gz暴露可从多方面对肠道屏障造成损伤, 肠道屏障受损, 不仅导致肠道消化吸收功能障碍, 严重者还会出现多器官功能障碍综合征. 慢性胃肠病在飞行员中发病率及住院率都很高, 很大程度上影响了飞行员的飞行质量. 业已证明+Gz暴露可增加消化性溃疡的发病率并影响溃疡的愈合[62-64], 但+Gz暴露对于肠道影响的研究极少, 动物实验数据相对缺乏. 就+Gz暴露对肠道屏障损伤的机制及如何减轻+Gz暴露对肠道屏障的损伤, 仍需不断探讨, 进而指导临床, 为飞行员做好肠道防护, 提高飞行安全性.

创新盘点

本文从地面+Gz模型的建立、肠道屏障相关指标的检测、正加速度对肠道的损伤机制等方面, 就+Gz暴露对肠道屏障影响的研究进展作一综述.

8 参考文献

1 肖献忠. 病理生理学. 第2版. 高等教育出版社, 2008: 236
2 MacKenzie WF, Burton RR, Butcher WI. Cardiac pathology associated with high sustained +Gz: II. Stress cardiomyopathy. *Aviat Space Environ Med* 1976; 47: 718-725 [PMID: 971157]
3 周瑛. Gz重复暴露对大鼠心室肌形态及Cx43蛋白的影响. 西安: 第四军医大学, 2007
4 Wu B, Xie BS, You GX, Liu XH, Lu SQ, Huang WF. [Effects of +Gx load on energy metabolism of brain tissue in rats]. *Space Med Med Eng* (Beijing) 2002; 15: 406-409 [PMID: 12622074]
5 Kotovskaya AR, Vil-Viliams IF. +Gx-tolerance following one-year real and simulated microgravity. *Physiologist* 1992; 35: S208-S209 [PMID: 1589507]
6 吴斌, 刘兴华, 阚广捍, 田向东, 赵德明, 姜世忠. 高Gx作用对猴肺脏的病理学影响. 航天医学与医学工程杂志 2004; 17: 397-401
7 Alikhani M, Khoo E, Alyami B, Raptis M, Salgueiro JM, Oliveira SM, Boskey A, Teixeira CC. Osteogenic effect of high-frequency acceleration on alveolar bone. *J Dent Res* 2012; 91: 413-419 [PMID: 22337699 DOI: 10.1177/0022034512438590]
8 史斌, 张洪义. 高正加速度对消化系统功能影响的研究进展. 解放军医学院学报 2014; 35: 197-199
9 徐志鹏, 孙喜庆, 刘挺松, 吴斌, 张舒, 吴萍. 模拟飞船应急返回时高Gx对大鼠学习记忆功能的影响. 航天医学与医学工程 2005; 18: 1-5
10 施生根, 汤楚华, 张建中, 牛忠英, 李冬. 高正加速度环境对猴翼外肌c-jun表达的影响. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 36: 7199-7202
11 佟文革, 姜丽萍, 姚萍, 吕士杰. 正、负加速度交替急性大鼠脑组织NO、NOS及血浆ET的含量变化. 西北国防医学杂志 2003; 24: 325-327
12 耿喜臣, 颜桂定, 金朝. 航空加速度生理学的研究与应用. 航空军医 2004; 32: 186-189
13 Kim HS, Kim YW. Expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase in rat kidneys exposed to high +Gz. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12: 269-272 [PMID: 23198944]

应用要点

飞行过程中，可从保护肠黏膜屏障的角度出发，降低飞行员胃肠疾病发病率，为飞行员保驾护航.

14 Glaister DH, Jöbsis-VanderVliet FF. A near-infrared spectrophotometric method for studying brain O2 sufficiency in man during +Gz acceleration. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 199-207 [PMID: 2833216]

15 刘红巾, 蔡庆, 纪桂英, 姜建东, 占志, 朱美财. 不同持续高GZ作用下大鼠脑细胞凋亡及bcl-2、p53的表达. 中华航空航天医学杂志 2000; 11: 141-144

16 邵颖铗. 正加速度暴露加重大鼠胃黏膜损伤的氧自由基机制及防治研究. 张家口: 河北北方学院, 2014

17 范勤, 陈英, 李静, 杨春敏. 正加速度暴露对大鼠应激性胃黏膜损伤和血浆EGF、CGRP的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 509-512

18 Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189 [PMID: 25407511 DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7]

19 武金宝, 王继德, 张亚历. 肠黏膜屏障研究进展. 世界华人消化杂志 2003; 11: 619-623

20 方文慧, 姚咏明, 施志国, 盛志勇. 肠源性防御素与肠道天然免疫. 解放军医学杂志 2000; 25: 463-466

21 Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacharuvu KR, Rey J, Corthésy B, Neutra MR. Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J Immunol* 2002; 169: 1844-1851 [PMID: 12165508]

22 钮凌颖, 李宁. 肠上皮细胞的紧密连接与肠道疾病. 肠外与肠内营养 2009; 16: 51-54

23 Costantini TW, Deree J, Loomis W, Putnam JG, Choi S, Baird A, Eliceiri BP, Bansal V, Coimbra R. Phosphodiesterase inhibition attenuates alterations to the tight junction proteins occludin and ZO-1 in immunostimulated Caco-2 intestinal monolayers. *Life Sci* 2009; 84: 18-22 [PMID: 18992758 DOI: 10.1016/j.lfs.2008.10.007]

24 谢天宇, 胡红莲, 高民. 肠黏膜免疫屏障及其保护措施. 动物营养学报 2014; 26: 1157-1163

25 Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 11-22 [PMID: 19079156 DOI: 10.1038/mi.2007.6]

26 赵允召, 李维勤, 王新波, 任建安, 黎介寿. 不同营养支持及手术应激对肠道黏膜免疫功能的影响. 肠外与肠内营养 2003; 10: 131-133

27 刘文跃. 小儿急性肠梗阻肠黏膜免疫屏障损伤及细菌移位的研究. 太原: 山西医科大学, 2011

28 李钢. 肠黏膜屏障的现代概念. 第九届全国中西医结合普通外科学术交流大会暨胆道胰腺疾病新进展学习班论文汇编, 2005

29 杨加玲, 顾明. 过度训练对大鼠小肠黏膜机械屏障的影响及谷氨酰胺的干预作用. 中国运动医学杂志 2011; 30: 345-349

30 Clausen MR, Bonnén H, Tvede M, Mortensen PB. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1991; 101: 1497-1504 [PMID: 1955116]

31 Barboza Junior MS, Silva TM, Guerrant RL, Lima AA. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1499-1504 [PMID: 10585631]

32 李成林. 模拟失重对大鼠肠黏膜机械屏障与免疫屏障的影响. 重庆: 第三军医大学, 2008

33 杨建荣, 宋怀宇, 姜春华, 陈秋虹, 黄钧, 黄云花, 梁列新, 邓永青. 高效液相色谱–蒸发光散射法测定人肠黏膜通透性的方法学及其临床应用研究. 广西医学 2009; 31: 1751-1755

34 Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, Sahel J, Raoult D. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003; 34: 589-596 [PMID: 12827613]

35 Chen LW, Hsu CM, Huang JK, Chen JS, Chen SC. Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 491-498 [PMID: 10925556]

36 李杭, 吴国豪, 陈吉. 胰高糖素样肽2对肠道缺血再灌注小鼠黏膜免疫变化的影响. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 67-70

37 郭翠滨, 李明. 防御素与肠道疾病的关系. 广东药学院学报 2014; 30: 788-791

38 Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci* 2006; 11: 520-528 [PMID: 16146750]

39 赵尊炎, 黄玉玺. 刘军鹰, 正加速度对兔眼球结膜、肠系膜、皮肤与软脑膜微循环影响及其意义. 航天医学与医学工程 1990; 3: 184-186

40 Arnold R, Frank M, Simon B, Eissele R, Koop H. Adaptation and renewal of the endocrine stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1992; 193: 20-27 [PMID: 1290054]

41 Tache Y. Brainstem neuropeptides and vagal protection of the gastric mucosal against injury: role of prostaglandins, nitric oxide and calcitonin-gene related peptide in capsaicin afferents. *Curr Med Chem* 2012; 19: 35-42 [PMID: 22300074 DOI: 10.2174/092986712803414097]

42 Kossmehl P, Shakibaei M, Cogoli A, Infanger M, Curcio F, Schönberger J, Eilles C, Bauer J, Pickenhahn H, Schulze-Tanzil G, Paul M, Grimm D. Weightlessness induced apoptosis in normal thyroid cells and papillary thyroid carcinoma cells via extrinsic and intrinsic pathways. *Endocrinology* 2003; 144: 4172-4179 [PMID: 12933692]

43 Nikawa T, Ishidoh K, Hirasaka K, Ishihara I, Ikemoto M, Kano M, Kominami E, Nonaka I, Ogawa T, Adams GR, Baldwin KM, Yasui N, Kishi K, Takeda S. Skeletal muscle gene expression in space-flown rats. *FASEB J* 2004; 18: 522-524 [PMID: 14715702]

44 王爱丽, 牛琼, 刘成霞, 贾兴芳, 连海峰. 谷氨酰胺对大鼠肠缺血再灌注损伤的作用. 中国病理生理杂志 2014; 30: 1703-1707

45 Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persists despite fluid resuscitation. *Circ Shock* 1990; 32: 307-318 [PMID: 2289304]

46 陈璐. Gz暴露对大鼠实验性胃溃疡愈合的影响及机制研究. 合肥: 安徽医科大学, 2014

47 Taylor CT, Colgan SP. Hypoxia and gastrointestinal disease. *J Mol Med* (Berl) 2007; 85: 1295-1300 [PMID: 18026919 DOI: org/10.1007/s00109-007-0277-z]

48 Mitsuoka H, Schmid-Schönbein GW. Mechanisms for blockade of in vivo activator production in the ischemic intestine and multi-organ failure. *Shock* 2000; 14: 522-527 [PMID: 11092684]

49 杨丽娜. 肠缺血再灌注损伤与肠源性细菌/内毒素移

位. 中国血液流变学杂志 2011; 21: 370-373
50 Cinel I, Avlan D, Cinel L, Polat G, Atici S, Mavioglu I, Serinol H, Aksoyek S, Oral U. Ischemic preconditioning reduces intestinal epithelial apoptosis in rats. *Shock* 2003; 19: 588-592 [PMID: 12785017 DOI: 10.1097/01.shk.0000055817.40894.84]
51 刘小雄. 谷氨酰胺对体外循环患者肠道保护作用的临床研究. 南昌: 南昌大学, 2006
52 余斌, 汪仕良, 黎鳌. 谷氨酰胺在烧伤早期肠道营养中作用机制及其效果研究. 第三军医大学学报 1994; 16: 22-25
53 Quan ZF, Yang C, Li N, Li JS. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1992-1994 [PMID: 15222054]
54 Tian J, Hao L, Chandra P, Jones DP, Willams IR, Gewirtz AT, Ziegler TR. Dietary glutamine and oral antibiotics each improve indexes of gut barrier function in rat short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G348-G355 [PMID: 19095767 DOI: 10.1152/ajpgi.90233.2008]
55 Rao XP, Zhu LQ, Lian HH. [Protective effects of glutamine on the intestinal mucosal barrier in young rabbits under hemorrhagic shock]. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi* 2006; 8: 66-70 [PMID: 16522245]
56 钟世顺. 肠黏膜屏障功能障碍与双歧杆菌. 国外医学•生理•病理科学与临床分册 2003; 23: 432-435
57 戈娜, 袁慧. 肠道免疫屏障功能损伤的研究进展. 广东畜牧兽医科技 2008; 33: 9-11
58 Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41 Suppl 1: I32-I37 [PMID: 12420114 DOI: 10.1007/s00394-002-1105-4]
59 李树鹏, 赵献军. 益生素与机体免疫作用研究进展. 家畜生态 2004; 25: 134-138
60 Dogi CA, Galdeano CM, Perdigón G. Gut immune stimulation by non pathogenic Gram(+) and Gram(-) bacteria. Comparison with a probiotic strain. *Cytokine* 2008; 41: 223-231 [PMID: 18248820 DOI: 10.1016/j.cyto.2007.11.014]
61 de Moreno de LeBlanc A, Chaves S, Carmuega E, Weill R, Antóine J, Perdigón G. Effect of long-term continuous consumption of fermented milk containing probiotic bacteria on mucosal immunity and the activity of peritoneal macrophages. *Immunobiology* 2008; 213: 97-108 [PMID: 18241694 DOI: 10.1016/j.imbio.2007.07.002]
62 陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏. 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1841-1846
63 赵锟, 杨春敏, 陈英, 李静, 唐合兰. 正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1359-1364
64 赵锟, 范勤, 陈英, 李静, 唐和兰, 贾敏, 王建昌, 杨春敏. 正加速度暴露对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜血流的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3947-3952

同行评价

本文主要综述了+Gz对肠道机械屏障、免疫屏障的影响, 这方面的研究相对较少, 对从事航空医学领域研究人员有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4542

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4542-4547
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响

钟 欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴 维, 刘未艾, 葛君芸, 刘 密, 常小荣

背景资料
在传统中医学理论体系中功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属“胃痞”、“胃脘痛”的范畴. 中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃脘部症状, 其发病机制与现代医学所述之脑肠轴有一定的相似之处, 而临床应用小柴胡汤治疗FD疗效独特. 但由于作用机制研究较少使得临床推广应用受到极大限制, 因此, 探讨小柴胡汤治疗FD作用机制, 为临床推广应用提供有力的依据显得十分重要.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

钟欢, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007
郁保生, 邹旭峰, 戴维, 湖南中医药大学中医学院 湖南省长沙市 410007
钟欢, 在读博士, 主要从事针灸治病机制的研究.
长沙市科技计划项目, No. K1308046-31
作者贡献分布: 钟欢与郁保生对此文所作贡献均等; 此课题由郁保生与常小荣设计; 研究过程由钟欢、邹旭峰、戴维、刘未艾及葛君芸共同完成; 数据分析由钟欢、刘未艾及刘密完成; 论文写作由钟欢与郁保生完成.
通讯作者: 郁保生, 教授, 410007, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号含浦科教园, 湖南中医药大学中医学院.
ybs1955@126.com
电话: 0731-88458217
收稿日期: 2015-07-27 修回日期: 2015-08-31
接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-08

Effect of Xiaochaihu decoction on expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency

Huan Zhong, Bao-Sheng Yu, Xu-Feng Zou, Wei Dai, Wei-Ai Liu, Jun-Yun Ge, Mi Liu, Xiao-Rong Chang

Huan Zhong, Wei-Ai Liu, Jun-Yun Ge, Mi Liu, Xiao-Rong Chang, College of Acu-moxibustion and Massage, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Bao-Sheng Yu, Xu-Feng Zou, Wei Dai, College of Traditional Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China
Supported by: Science and Technology Planning Project of Changsha, No. K1308046-31
Correspondence to: Bao-Sheng Yu, Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, 300 Xueshi Road, Science Park of Hanpu, Hu'nan Province, China. ybs1955@126.com
Received: 2015-07-27 Revised: 2015-08-31
Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To observe the influence of Xiaochaihu decoction on the expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia (FD) rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency and explore the possible mechanism for Xiaochaihu decoction to treat FD.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into five groups: a blank group, a model group, a Xiaochaihu decoction group, a Xiaoyaosan group and a domperidone group, with 12 rats in each group. After 14 d of treatment, gastric emptying was measured, and the expression of Ghrelin in the hypothalamus, spinal cord, gastric antrum, and colon was detected by Western blot.

RESULTS: The gastric emptying rates in the Xiaochaihu decoction group, Xiaoyaosan group and domperidone group were significantly higher than that of the model group ($P < 0.01$), while the expression of Ghrelin was significantly higher than that of the model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$); there were also significant differences between the Xiaoyaosan group and Xiaochaihu group.

CONCLUSION: Xiaochaihu decoction, similar to domperidone, could promote the gastric emptying by increasing the expression of Ghrelin in the tissue; this might be one of the mechanisms of action of Xiaochaihu decoction in FD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xiaochaihu decoction; Functional Dyspepsia; Ghrelin; Gastric emptying; Liver stagnation and spleen deficiency model

Zhong H, Yu BS, Zou XF, Dai W, Liu WA, Ge JY, Liu M, Chang XR. Effect of Xiaochaihu decoction on expression of Ghrelin and gastrointestinal motility in functional dyspepsia rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4542-4547 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4542.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4542

摘要

目的: 观察小柴胡汤对肝郁脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)模型大鼠脑、脊髓、胃肠组织中胃促生长素(Ghrelin)及胃排空的影响, 探讨小柴胡汤治疗FD的可能机制.

方法: 60只清洁级SD大鼠随机分为空白组、模型组、小柴胡汤组、逍遥散组和多潘立酮组5组, 每组12只, 分组治疗14 d后行胃排空实验并计算胃残留率, Western blot法检测下丘脑、脊髓、胃窦、结肠组织Ghrelin蛋白的表达.

结果: 小柴胡汤组、多潘立酮组胃残留率明显低于模型组(P<0.01); 小柴胡汤组、逍遥散组、多潘立酮组下丘脑、脊髓、胃Ghrelin蛋白表达显著高于模型组; 3组间比较小柴胡汤组效果明显优于逍遥散组(P<0.01), 但与多潘立酮组相比无显著差异.

结论: 小柴胡汤组能和多潘立酮组一样通过增加组织中Ghrelin蛋白的表达, 从而达到促进胃排空的作用, 这可能是小柴胡汤治疗肝郁脾虚型消化不良的可能机制之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 小柴胡汤; 功能性消化不良; 胃促生长素; 胃排空; 肝郁脾虚

核心提示: 本文通过分析发现小柴胡汤组能和多潘立酮组一样通过增加组织中胃促生长素(Ghrelin)蛋白的表达, 从而达到促进胃排空的作用. 另外, 小柴胡汤可能存在着有别于中枢-外周的促胃排空的模式, 但具体机制尚需更深入的研究.

钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣. 小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4542-4547 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4542.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4542

0 引言

罗马III标准将功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)定义为存在一种或多种起源于胃或十二指肠区域的消化不良症状, 包括餐后饱胀感、上腹部疼痛、上腹部烧灼感等, 并且缺乏能解释这些症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病的证据, FD表现复杂, 常为上述多种症状的重叠交叉, 且病情反复发作、缠绵难愈[1,2]. 现代研究[3]发现, 精神心理因素是FD最重要的病因, 许多FD患者伴有不同程度的焦虑、抑郁等情绪障碍的表现. 精神心理因素可引起患者特定区域的中枢神经系统功能紊乱, 进而影响肠神经系统引发胃肠道症状. 在传统中医学理论体系中FD属“胃痞”、“胃脘痛”的范畴, 而临床辨证论治多以肝郁脾虚为主, 中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃肠道的症状, 与现代医学所述之脑肠轴有一定的相似之处[4]. 中医临床中对于肝郁脾虚型FD, 运用经方小柴胡汤有着独特的疗效, 然而运用基础实验来验证小柴胡汤治疗FD作用机制却少有报道, 极大限制了临床经方的应用, 因此运用基础实验对小柴胡汤治疗FD做一客观评价显得十分重要. 本课题组在前期研究[5,6]的基础上, 运用小柴胡汤干预肝郁脾虚型FD模型大鼠, 并和多潘立酮、逍遥散相对照, 旨在观察小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠各组织中胃促生长素(Ghrelin)蛋白表达及胃排空的影响. 从而探讨小柴胡汤临床治疗FD的可能作用机制, 为临床扩大小柴胡汤的应用提供必要的参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 60只清洁级SD健康大鼠, 鼠龄3-4 mo, 雌雄均等, 体质量170-220 g, 由湖南中医药大学动物实验中心提供, 动物合格证号: SCXK(湘)2014-0004. 饲养温度20 ℃-25 ℃, 相对湿度50%-70%.

TS-92摇床购自其林贝尔; TGL-18R台式冷冻离心机购自深圳黑马; DYCZ-24EN电泳

研发前沿

脑-肠轴功能异常是功能性胃肠病发病中的重要机制, 其研究集中在脑肠轴的相关物质表达, 并有一定的突破, 但是研究不够深入. 以后研究可从分子生物学角度出发, 以揭示其病理生理机制.

相关报道

蔡淦从中枢角度研究了肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑CRF含量的变化, 并提示肝郁在现代医学主要表现在中枢神经系统中有关情志中枢的功能改变, 脾虚则是胃肠功能的改变, 实质上就是脑肠轴之间的联系. 苏菡研究了FD患者血浆中Ghrelin与胃肠动力之间的关系, 发现在以胃肠动力不足为主要症状的FD的患者中, Ghrelin起着重要的作用. 而临床应用上, 陈亚平运用小柴胡汤治疗FD也显示出较好疗效.

创新盘点
本文提出小柴胡汤治疗FD的作用机制可能是影响了脑肠轴中Ghrelin的变化, 从而促进胃肠运动, 另外可能的机制是小柴胡汤有直接促胃肠动力的外周机制, 但还需进一步验证.

槽, DYCZ-40A转膜仪(北京六一); 164-5050电泳仪(Bio-rad); 兔Ghrelin抗体(Santa Cruz, 批号: SC-50297); 多潘立酮片(规格: 10 mg×30, 西安杨森制药有限公司, 生产批号: 120117119); 中药饮片(由湖南中医药大学第一附属医院饮片药房提供); 通过文献报道[7]方法制备小柴胡汤与逍遥散水煎制剂.

1.2 方法

1.2.1 建模: 通过随机数字表将60只清洁级健康SD大鼠随机分为5组, 分别为空白组、模型组、小柴胡汤组、逍遥散组和多潘立酮组, 每组12只, 每组大鼠标记不同部位后分别放入5个鼠笼中. 采用复合病因造模法(包括应激、疲劳、饮食失节)[7], 另外为了加强肝郁脾虚模型的成功率, 特在复合病因造模法基础上加上夹尾30 min、摇晃5 min, 随机分组前将动物进行游泳时间测定, 筛选出游泳时间在10-20 min之间的大鼠60只. 除空白组大鼠外, 其余各组大鼠每天8:00-11:00束缚于束缚盒内, 束缚过程中夹尾30 min、摇晃5 min, 以不损伤老鼠尾部皮肤为度, 造成应激状态; 束缚结束后采用温水游泳10 min, 水温保持在21 ℃-23 ℃, 造成疲劳状态. 饮食失节采用隔日喂食(隔日禁食, 隔日足量给食)方法, 连续3 wk. 空白组正常饲养, 不做任何处理; 模型组造模后按1 mL/100 g灌服生理盐水; 小柴胡汤组造模后, 按1 mL/100 g灌服生药浓度为2 g/mL的小柴胡汤水煎剂; 逍遥散组造模后, 按1 mL/100 g灌服生药浓度为2 g/mL的逍遥散水煎剂; 多潘立酮组造模后, 按1 mL/100 g灌服浓度为0.27 mg/mL的多潘立酮水溶液. 实验进行14 d.

1.2.2 标本的采集与处理: 干预结束后, 所有大鼠禁食不禁水24 h, 用20%乌拉坦注射液腹腔麻醉(4 mL/kg), 麻醉后先暴露腹腔, 先进行胃排空测定和胃窦、结肠组织的采集, 随后开头、暴露脊柱, 分别取大鼠的下丘脑、脊髓组织, 用电子天平各称取100 mg, -80 ℃冰箱保存, Western blot检测各组织中Ghrelin蛋白的表达.

1.2.3 Western blot分析法: 分别检测大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中Ghrelin蛋白的表达, 具体过程如下: 将待检测的组织洗净放入玻璃匀浆器内, 加入500 μL的预冷RIPA裂解液, 在冰上充分匀浆, 匀浆结束后转移至1.5 mL的离心管. 置于4 ℃低温离心机内(12000 r/min离心5 min), 离心后上清液即为组织蛋白, 吸取蛋白加入5×loading buffer沸水浴5 min, 接着进行SDS-PAGE稳压电泳(浓缩胶电压60 V, 分离胶120 V), 待溴酚蓝电泳至胶底部时终止电泳. 再利用300 mA稳流湿转1 h使胶上的蛋白转移到PVDF膜上. 用PBS溶液配制5%的脱脂奶粉为封闭液, 将膜浸入其中, 室温静置1 h, 用封闭液将一抗按比例稀释, 孵育一抗和膜, 4 ℃过夜, 孵育后, TBST洗3次, 15 min/次, 用封闭液按1∶3000比例稀释二抗(二抗用HRP标记), 室温孵育50 min, 孵育后, TBST洗3次, 15 min/次. 最后用ECL化学发光液与膜孵育3 min, 孵育结束后置于暗盒内与X胶片曝光数秒至数分钟, 胶片显影后冲洗保存. 采用Image-Pro Plus 6.0图像分析软件, 记录每条蛋白电泳带的灰度值, 行相对定量分析.

1.2.4 胃排空的测定: 干预结束后, 将配制好的营养性半固体米糊按1 mL/100 g灌胃(营养性半固体米糊配制: 取250 mL蒸馏水, 加入10 g羧甲基纤维素钠, 随后加入8 g糖, 8 g淀粉, 16 g奶粉, 2 g活性炭末, 充分搅拌), 并记录每只大鼠半固体米糊的灌胃量. 24 h内禁食不禁水, 取材时用20%乌拉坦注射液腹腔麻醉(10 mL/kg). 麻醉后立即打开腹腔, 将肠胃分离并结扎胃贲门和幽门部, 取胃, 滤纸吸干称质量(M1), 记录数值, 然后沿胃大弯剪开胃体, 用生理盐水冲洗胃部, 滤纸吸干, 称净质量(M2). 胃残留率计算为: 胃残留率(%) = [(M1-M2)/营养性半固体糊的质量]×100%.

统计学处理 免疫印迹结果采用Quantity One图像分析软件分析, 所得数据用SPSS17.0软件进行分析. 所有数据都进行正态分布性检验和方差齐性检验. 当满足正态分布时, 采用ANOVA分析, 组间比较若方差齐时采用*LSD*检验, 方差不齐时用*t*检验; 数据不符合正态性分布时用秩和检验, 以$P<0.05$为有显著性差异.

2 结果

2.1 Ghrelin蛋白表达 各组大鼠下丘脑、脊髓、胃窦和结肠组织中Ghrelin蛋白表达如图1和表1所示. 模型组大鼠各组织中Ghrelin蛋白表达明显低于空白组($P<0.01$); 小柴胡汤组除了脊髓Ghrelin明显下降($P<0.05$)外, 余者虽小于空白组, 但无明显差异; 逍遥散组与空白组比较Ghrelin蛋白表达明显下降($P<0.01$); 多潘立酮组与空白组比较除脊髓Ghrelin蛋白表达无明

表 1　各组大鼠不同组织中Ghrelin蛋白表达 (mean ± SD, n = 12)

分组	下丘脑	脊髓	胃	结肠
空白组	0.89 ± 0.04	0.66 ± 0.03	1.03 ± 0.05	0.57 ± 0.03
模型组	0.49 ± 0.03[b]	0.44 ± 0.06[b]	0.63 ± 0.01[b]	0.41 ± 0.02[b]
小柴胡汤组	0.88 ± 0.02[adeg]	0.50 ± 0.06[de]	1.06 ± 0.07[adeg]	0.55 ± 0.02[ade]
逍遥散组	0.74 ± 0.03[bd]	0.47 ± 0.02[bd]	0.52 ± 0.02[bd]	0.42 ± 0.06[b]
多潘立酮组	0.79 ± 0.07[bd]	0.60 ± 0.04[ad]	0.92 ± 0.04[bd]	0.69 ± 0.08[ad]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 空白组; [d]P<0.01 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* 逍遥散组; [g]P<0.05 *vs* 多潘立酮组.

显差异外, 余者均表现为显著性差异(P<0.01). 小柴胡汤组、逍遥散组与多潘立酮组大鼠与模型组大鼠相比各组织中Ghrelin蛋白表达明显上升(P<0.01), 但逍遥散组结肠Ghrelin蛋白表达与之无明显差异(P>0.05). 小柴胡汤组与多潘立酮组组间比较无显著性差异.

2.2 各组大鼠胃排空功能 模型组大鼠胃内残留率与空白组相比明显升高(47.83%±11.75% *vs* 36.25%±10.53%, P<0.01); 而小柴胡汤组、多潘立酮组和逍遥散组大鼠胃内残留率(25.87%±11.14%、28.29%±14.73%、42.22%±18.81%)与模型组(47.83%±11.75%)相比明显下降(P<0.05). 但小柴胡汤组与多潘立酮组组间比较差异无显著性(P>0.05).

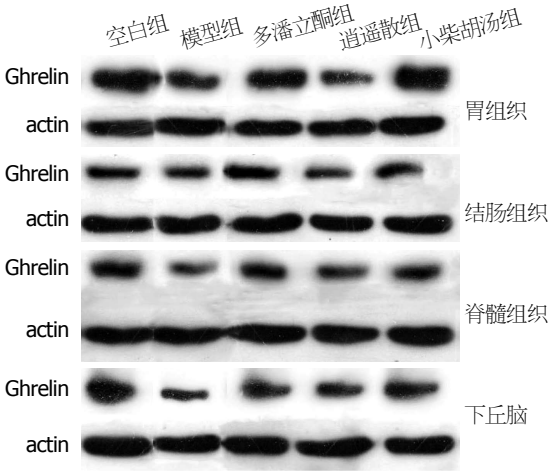


图 1　Western blot示小柴胡汤对FD大鼠各组织中Ghrelin含量的影响. FD: 功能性消化不良.

3 讨论

FD是功能性胃肠病中的一种[8], FD的发病和种族、年龄、性别、地域有很大关系. 精神心理因素是FD致病因素中最重要的一方面, 但FD的诊断需要排除任何器质性疾病的因素如: 溃疡、肿瘤、感染等, 而在排除器质性疾病时胃镜检查和幽门螺旋杆菌检测非常重要, 另外血液常规检测和体格检查也是排除器质性疾病的重要方法. FD尚无特异性的治疗方法, 多以对症治疗为主, 最近的指南[2]指出FD的一线治疗以质子泵抑制剂和H2受体拮抗剂为主, 另外配合促动力药与运动、生活方式改变等方法, 旨在促进胃肠运动和减少胃酸的分泌. 而二线治疗则将植物性药物(中草药)作为FD的首要选择, 还将许多替代疗法纳入到功消的治疗当中. 由此可见中医治疗FD将发挥重要作用, 罗马III标准在论述功能性胃肠病时将胃肠动力障碍和感知、中枢神经、脑肠轴及肠神经网络系统联系起来, 明确了情志因素在功能性胃肠病发病中的作用, 并提出脑肠轴可能为两者相关的原因[1,9].

脑肠轴是指大脑中枢神经系统和胃肠道神经系统之间的神经通路联系, 脑与肠之间多种生理功能通过脑肠轴的双向神经通道而体现出来[10,11]. 大脑神经系统接受来自外界的各种信息(包括情感、认知、躯体伤害等), 在脑内处理后通过脑肠肽反馈给靶器官. 脑肠肽使得脑与肠能够有着同步的效应, 相互影响. FD则是大脑内主管认知和情感的中枢对外界刺激的一种应激性反应, 短暂的情绪刺激使得机体处于生理应激状态, 而长期刺激则与神经内分泌系统、免疫系统和肠神经系统相作用, 从而引起胃肠道症状. 中医自古就将情志因素作为一个重要的致病因素[12], FD则是情志致病的典型, 肝郁是中医最常见的情志病证, 肝主疏泄, 肝气郁结则致肝气横逆犯脾, 肝木乘脾土, 终而导致肝郁脾虚, 肝郁脾虚就其实质而言与FD在发病上十分相近, 都为不良情绪刺激影响了肝的疏泄条畅, 从而影响了脾升胃降的生理平衡, 肝郁在现代医学主要表现在中枢神经系

应用要点
该文通过对小柴胡汤治疗FD的机制探讨, 可以为临床扩大应用小柴胡汤治疗FD提供理论依据.

名词解释

脑肠轴: 脑肠轴是指大脑中枢神经系统和胃肠道神经系统之间的神经通路联系, 脑与肠之间多种生理功能通过脑肠轴的双向神经通道而体现出来, 大脑神经系统接受来自外界的各种信息(包括情感、认知、躯体伤害等), 在脑内处理后通过脑肠肽反馈给靶器官, 脑肠肽使得脑与肠能够有着同步的效应, 相互影响.

统中有关情志中枢的功能改变, 脾虚则是胃肠功能的改变, 实质上就是脑肠轴之间的联系[13], 其发病过程与现代医学FD发病相似. 中医针对情志因素所致疾病也有很多有效方剂治疗, 最近的研究[14]也从现代生物医学角度揭示了中医治疗功能性胃肠病的相关机制. FD患者的心理异常状态导致中枢神经系统丘脑、海马等区域的功能异常, 导致脑肠肽水平异常或功能异常, 从而影响胃肠的功能状态[15,16].

脑肠肽中Ghrelin是近年发现的一种既存在于脑, 同时也存在于胃肠道中的一种激素, 由下丘脑和胃肠道共同合成并释放[17], Ghrelin能诱导生长激素的释放, 从而引起相应的生物学效应, 由于Ghrelin共同存在于脑和胃肠道, 因此机体通过Ghrelin将胃肠道与中枢联系起来, Ghrelin作为信号传递载体, Ghrelin在脑肠内的变化便实现了中枢对胃肠道的调控过程. 研究[18]表明, Ghrelin具有促进胃肠运动、保护胃肠黏膜、改善胃肠功能障碍等作用. 苏菡等[19]证实Ghrelin水平升高能增强餐中不适综合征患者的胃肠动力, 且Ghrelin水平与胃排空功能呈正相关, 说明Ghrelin有促胃肠运动的作用; 陈苏宁等[20]检测了FD患者的胃肠道组织Ghrelin分泌水平, 发现FD患者胃肠道分泌细胞可能存在着Ghrelin分泌异常, 这也表明FD患者胃肠动力不足可能是Ghrelin分泌异常引起, 也说明Ghrelin的促胃肠运动的作用; Ariga等[21]认为Ghrelin促胃肠运动的方式可能是通过加强胃窦幽门部运动的协调性, 从而加快胃排空; Kazemi等[17]则比较了FD患者与健康人血清中Ghrelin的含量, 发现随着进食的时间推移, Ghrelin的含量发生着动态变化, 然而Ghrelin与疾病状态之间成正负相关则取决于不同的测定方法以及是否排除了基础Ghrelin含量. 因此在以胃肠动力不足为主要症状的FD的患者中, 其可能发挥着重要的角色[19]. 另外, 本研究通过多病因造模法对大鼠进行造模, 成功复制了FD肝郁脾虚模型, 研究中模型组中Ghrelin含量显著低于正常组, 因而也证明了Ghrelin在FD中扮演着重要角色, 可能Ghrelin含量水平是FD患者胃肠动力障碍的关键原因.

《伤寒论》: “伤寒五六日, 中风, 往来寒热, 胸胁苦满, 默默不欲饮食, 心烦喜呕……小柴胡汤主之.” 从原文看, 小柴胡汤主证默默不欲饮食, 心烦喜呕等症与FD有相似之处. 少阳为枢, 枢机不利则脾胃转枢失常, 因而小柴胡汤舒解少阳则脾升胃降矣. 本研究以小柴胡汤、逍遥散、多潘立酮为干预方法, 分别与模型组对比, 测定其下丘脑、脊髓、胃、肠的Ghrelin含量, 发现小柴胡汤能明显改善造模后Ghrelin表达低下的状态, 且下丘脑改善情况要优于其余部位. 这与国内多数报道相符[22], 且能表明在小柴胡汤等在干预时先通过提高中枢部位的Ghrelin再发挥周围调节作用, 但具体机制还有待深入探讨. 本实验结果还显示小柴胡汤组胃Ghrelin蛋白表达量高于正常组, 虽然没有统计学差异, 但是否表明小柴胡汤对胃动力的调节存在其他的有别于中枢-外周的调控方式, 小柴胡汤胃排空要强于正常组也证明了这一点. 本研究证实中医方剂小柴胡汤、逍遥散和西药多潘立酮促进胃排空, 使胃肠吸收、运动功能障碍的方式一方面是通过增加中枢、外周组织中Ghrelin蛋白的表达来实现; 另一方面又通过有别于中枢-外周的机制来实现, 但具体机制还需进一步研究.

4 参考文献

1 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554]

2 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/s00535-014-1016-1]

3 章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠结肠5-HT含量及中枢c-fos的影响. 中华中医药杂志 2014; 29: 2915-2919

4 程秋实, 汪龙德, 刘俊宏, 毛兰芳. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 中华中医药学刊 2015; 33: 70-72

5 郁保生, 张国山, 石晓理, 晏桂华. 小柴胡汤对功能性消化不良大鼠血管活性肠肽、胃排空及小肠推进率的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 251-254

6 刘未艾, 郁保生, 常小荣, 刘密, 章海凤, 岳增辉. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃肠激素及胃肠动力的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1002-1007

7 谢鸣, 杨卫红, 刘月. 小柴胡汤对高脂血症性模型大鼠的作用观察. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 54-55 57

8 Grigor'ev KI. [The functional disorders of the gastrointestinal tract in newborns (the lecture)]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2014; (1): 74-79 [PMID: 25518461]

9 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳, 章海凤. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠胃促生长素与胃肠动力的影响. 中华中医药杂志 2013; 28: 1560-1564

10 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展. 实用医学杂志 2010; 26: 3265-3266
11 汪江波, 李峰. 脑肠轴与功能性消化不良的关系. 现代诊断与治疗 2013; 24: 3382-3384
12 陈亚平, 章浩军, 罗颖. 小柴胡汤加减治疗功能性消化不良临床观察. 中医药通报 2006; 5: 52-53
13 蔡淦, 张玉喜, 刘群, 雷云霞, 丛军, 张正利. 肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证下丘脑、蓝斑CRF含量变化研究. 上海中医药杂志 2006; 40: 1-3
14 陈嘉屿, 聂丹丽, 张方信, 吴红梅. 肝郁脾虚大鼠模型胃肠动力障碍的机制. 世界华人消化杂志 2001; 9: 106-107
15 Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, Andrews S, Lai R, Listgarten J, Jhangri GS, Saunders LD, Damaraju S, Cass C. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann Surg* 2006; 243: 64-73 [PMID: 16371738]
16 Yamashita K, Park HL, Kim MS, Osada M, Tokumaru Y, Inoue H, Mori M, Sidransky D. PGP9.5 methylation in diffuse-type gastric cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3921-3927 [PMID: 16585221 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1511]
17 Kazemi M, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi S. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 11-16 [PMID: 25653854 DOI: 10.1177/2050640614563373]
18 蔡顺天, 王巍峰, 杨云生. ghrelin与功能性消化不良. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 579-582
19 苏菡, 朱一丹, 王新北, 刘广遐, 赵君宁, 梁国栋. 功能性消化不良患者血浆ghrelin变化及其与胃排空的关系. 胃肠病学 2011; 16: 286-289
20 陈苏宁, 礼海, 史业东. 胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃组织中Ghrelin、Leptin的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2800-2803
21 Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008; 146: 112-116 [PMID: 17913258 DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.022]
22 付荣国, 袁浩铮, 王莉, 葛蘅, 张军, 宁启兰, 张富军. 慢性肾功能不全大鼠下丘脑、胃肠道ghrelin及其受体表达变化. 南方医科大学学报 2011; 31: 96-99

同行评价

本文从中枢和外周两方面探讨了小柴胡汤治疗FD的作用机制, 为小柴胡汤临床应用提供了理论依据, 有一定的科学意义.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4548

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4548-4552
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

磁共振扩散加权成像应用于食管癌的最佳b值选择及放疗疗效评价

刘 辉, 时高峰, 许 茜, 李如讯, 贾丽涛, 邵 娴

背景资料
目前评价食管癌放疗疗效的手段中多以形态学的改变为主, 但磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)从形态学转变到功能代谢方面. b值作为重要参数如何选择对结果尤为重要. 本研究探讨应用于食管癌的最佳b值, 并对放疗疗效进行评价.

刘辉, 时高峰, 许茜, 李如迅, 贾丽涛, 河北医科大学第四医院CT室 河北省石家庄市 050021
邵娴, 石家庄市第四医院麻醉科 河北省石家庄市 050021
刘辉, 主管技师, 主要从事磁共振成像技术方向的研究.
河北省2013年医学科学研究重点课题计划, No. 20130244
作者贡献分布: 此课题由刘辉与时高峰设计; 时高峰对课题中出现的问题进行指导; 研究过程由刘辉、许茜、李如迅及贾丽涛共同完成; 数据分析由刘辉与邵娴共同完成; 本论文写作由刘辉完成.
通讯作者: 邵娴, 主治医师, 050021, 河北省石家庄市中山路206号, 石家庄市第四医院麻醉科. liujiayi20080219@126.com
电话: 0311-86095716
收稿日期: 2015-07-06 修回日期: 2015-09-02
接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-08

Optimization of b-value in diffusion-weighted imaging for evaluation of radiotherapy efficacy in esophageal cancer

Hui Liu, Gao-Feng Shi, Qian Xu, Ru-Xun Li, Li-Tao Jia, Xian Shao

Hui Liu, Gao-Feng Shi, Qian Xu, Ru-Xun Li, Li-Tao Jia, Department of CT Imaging, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China
Xian Shao, Department of Anesthesiology, the Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China
Supported by: 2013 Medical Scientific Research Key Project of Hebei Province, No. 20130244
Correspondence to: Xian Shao, Attending Physician, Department of Anesthesiology, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, 206 Zhongshan Road, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. liujiayi20080219@126.com
Received: 2015-07-06 Revised: 2015-09-02
Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To optimize the b-value in diffusion-weighted imaging (DWI) for evaluation of radiotherapy in esophageal carcinoma.

METHODS: Eighty-eight patients with esophageal cancer treated by radiotherapy at Hebei Tumor Hospital were included. They received routine magnetic resonance imaging (MRI) and DWI scans one day before and after radiotherapy. Different b values (600, 800 and 1000 s/mm^2) were used. The differences in signal to noise ratio (SNR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values, as well as the tumor length before and after radiotherapy were compared between groups with different b values.

RESULTS: Before radiotherapy when the b values were 600, 800 and 1000 s/mm^2, the SNRs measured in DWI were 11.60 ± 1.50, 11.18 ± 1.75 and 7.15 ± 0.91, respectively; the ADC values were 1.66 × 10^{-3} ± 0.49 × 10^{-3}, 1.55 × 10^{-3} ± 0.41 × 10^{-3} and 1.39 × 10^{-3} ± 0.33 × 10^{-3} mm^2/s. After radiotherapy the ADC values were 2.48 × 10^{-3} ± 0.58 × 10^{-3}, 2.16 × 10^{-3} ± 0.46 × 10^{-3} and 1.93 × 10^{-3} ± 0.35 × 10^{-3} mm^2/s, respectively, which were significantly higher than the values before radiotherapy (P = 0.001). When using the images with the b value of 800 s/mm^2 to measure the tumor length, the length of the lesion was 5.43 cm ± 1.25 cm before radiotherapy and 2.17 cm ± 0.95 cm after radiotherapy, which had a significant difference (P = 0.001).

CONCLUSION: The ADC values after radiotherapy were significantly higher than those before radiotherapy. After radiotherapy, the tumor length was significantly decreased

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

compared with that before radiotherapy. The b value of 800 s/mm^2 is a preferred value for evaluating the efficacy of radiotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: DWI; Esophagus cancer; Radiotherapy; b value

Liu H, Shi GF, Xu Q, Li RX, Jia LT, Shao X. Optimization of b-value in diffusion-weighted imaging for evaluation of radiotherapy efficacy in esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4548-4552 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4548.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4548

摘要

目的: 本研究探讨磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)应用于食管癌的最佳b值选择. 并用该b值下的DWI来评价食管癌的放疗疗效.

方法: 回顾性分析河北肿瘤医院行放射治疗的食管癌患者88例, 于放射治疗前1 d及放射治疗结束后1 d分别行磁共振常规扫描(magnetic resonance imaging)和DWI扫描, b值选择为600、800、1000 s/mm^2, 比较不同b值下DWI图像的信噪比(signal to noise ratio, SNR)、放疗前后的表观扩散系数值(apparent diffusion coefficient, ADC)及病灶长度的变化.

结果: 放射治疗前b值为600、800和1000 s/mm^{2}时, 所测得DWI图像的SNR值分别是11.60±1.50、11.18±1.75、7.15±0.91; 所测得ADC值分别为1.66×10^{-3}±0.49×10^{-3}、1.55×10^{-3}±0.41×10^{-3}、1.39×10^{-3}±0.33×10^{-3} mm^2/s; 在b值为600、800和1000 s/mm^{2}时, 放疗后平均ADC值是2.48×10^{-3}±0.58×10^{-3}、2.16×10^{-3}±0.46×10^{-3}、1.93×10^{-3}±0.35×10^{-3} mm^2/s, 放疗后ADC值较放疗前明显升高(P = 0.001). 选择b值为800 s/mm^{2}时的图像, 治疗前后肿瘤病灶长度比较有统计学意义(5.43 cm ± 1.25 cm *vs* 2.17 cm±0.95 cm, P = 0.001).

结论: 食管癌放射治疗后ADC值较放射治疗前显著升高; 食管癌放射治疗后病灶的长度较放射治疗前显著缩短; b值取800 s/mm^{2}时所得到的DWI图像及ADC图更利于食管癌放射治疗疗效的评价.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 磁共振扩散加权成像; 食管癌; 放射疗法; b值选择

核心提示: 本研究探讨了磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)应用于食管癌的最佳b值选择. 结果显示b值取800 s/mm^{2}时所得到的DWI图像及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图更利于食管癌放射治疗疗效的评价. 放射治疗后较放射治疗前ADC值显著升高, 病灶的长度显著缩短.

刘辉, 时高峰, 许茜, 李如讯, 贾丽涛, 邵娴. 磁共振扩散加权成像应用于食管癌的最佳b值选择及放疗疗效评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4548-4552 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4548.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4548

0 引言

食管癌是危害公众健康的一种常见的消化系肿瘤, 具有很高的发病率和死亡率[1]. 放射治疗是非手术治疗食管癌的有效手段[2]. 目前应用于评价食管癌放射治疗疗效的手段很多, 其中磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)使我们的视野从形态学转变到功能代谢方面, 是目前评价食管癌放射治疗疗效的新思路. b值是DWI中的重要参数, 如何选择b值对成像的结果尤为重要. 本研究探讨应用于食管癌DWI中的最佳b值, 并应用此b值所测得的各种数据对食管癌患者的放疗疗效进行评价.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析河北肿瘤医院行放射治疗的食管癌患者88例, 食管癌患者的选取标准: (1)该组食管癌患者均行镜检病例证实; (2)该组食管癌患者行磁共振扫描(magnetic resonance imaging, MRI)前禁食并且体温在正常范围内; (3)该组食管癌患者在放射治疗过程中未应用化疗药物.

该组患者分别于放射治疗前1 d及放射治疗结束后1 d行MRI和DWI. DWI的b值选择为0、600、800、1000 s/mm^2, 所有b值均在同一序列中同时完成.

1.2 方法

1.2.1 MRI检查前准备: MRI检查前1 d尽量嘱咐患者低渣饮食, 避免食入富含脂肪的食物, 尽量避免食入巧克力等易引起MRI信号改变的

研发前沿

DWI作为功能成像的一种, 应用于肿瘤治疗疗效的评价有广泛的研究, 结果显示是一种评价疗效的有效手段. 但是在食管癌方面的报道较少, 尤其最佳b值的选择研究较少, 是亟待研究的问题.

相关报道

曾治民等的研究表明, DWI在肺癌的应用中, 当b值选取为600 s/mm^{2}时所得到的图像最佳. 张晓鹏等的研究表明, DWI在胃癌的应用中, 当b值选取为1000 s/mm^{2}时所得到的图像最佳.

创新盘点

本研究表明DWI中b值取800 s/mm^{2}时所得到的DWI及表观扩散系数值(apparent diffusion coefficient, ADC)图更利于食管癌放射治疗疗效的评价. 并且放射治疗后较放射治疗前ADC值显著升高, 病灶的长度显著缩短.

食物. 检查前禁食、禁水4 h, 测量患者体温以保证在正常范围内. 嘱咐患者勿做吞咽动作, 防止食管运动的伪影. 进入扫描室前给患者讲解注意事项以及可能发生的情况, 并训练患者呼吸. 检查并除去患者身上所有金属物品. 患者取头先入仰卧位, 双手置于身体两侧. 安放线圈并配以心电及呼吸监测设备.

1.2.2 MRI扫描序列: 半傅立叶单次激发快速自旋回波(HASTE)序列扫描冠状位: TR/TE = 1900 ms/90 ms; 翻转角150°; FOV380 mm×380 mm; 矩阵256×320; 层厚5 mm; 层间隔1 mm. 二维扰相梯度回波FLASH2D横轴位扫描: TR/TE = 150 ms/3 ms; 翻转角70°; FOV360 mm×360 mm; 矩阵256×256; 激励次数为2次; 层厚4 mm; 层间隔0.8 mm. 快速自旋回波TSE2D横轴位扫描: TR/TE = 1700 ms/70 ms; 翻转角140°; FOV360 mm×360 mm; 矩阵384×384; 激励次数为2次; 层厚4 mm; 层间隔1.8 mm. DWI横轴位扫描: TR/TE = 6800 ms/70 ms; FOV360 mm×360 mm; 矩阵128×128; 激励次数为8次; 层厚4 mm; 层间隔0 mm. 同时采集4个不同的b值分别为0、600、800、1000 s/mm^2.

1.2.3 放射治疗技术: 应用真空体模技术使患者保持固定体位, 嘱咐患者平静均匀呼吸, 将各种影像资料通过局域网络输入Pinnacle8.0c治疗计划系统进行计划设计, 由放射科医师与放疗科医师共同勾画出大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)、临床靶体积(clinical target volume, CTV)、计划靶体积(planning target volume, PTV). 勾画原则如下: GTV的勾画应考虑各种影像学检查结果, 比如食管钡餐造影、食管镜、食管CT及食管MRI图像. 参照病变密度、信号强度、尤其DWI图像上表现为高信号的区域行靶区的勾画. 靶区勾画中危险器官(organs at risk, OARs)的勾画尤为重要, 应该由经验丰富的临床医师协同物理技师共同完成. 脊髓、心脏都属于危险器官, 选取的照射剂量不得超过规定的耐受量. 单次靶区的照射剂量为180-200 cGy, 照射总次数27-35次, 5次/wk, 1次/d, 治疗过程中对患者出现的症状做相应处理, 放射治疗过程中未使用化疗药物.

1.2.4 表观扩散系数值的计算: 将两个不同b值的DWI放入后处理工作站生成表观扩散系数值(apparent diffusion coefficient, ADC)图. 结合常规MRI图像确定病变位置. 在ADC图上选取肿瘤显示最佳的层面作为感兴趣区, 每个感兴趣区测量3次ADC值. 不同b值所得到的ADC图上感兴趣区的选取尽量一致. ADC值的测量中应尽量避开血管、气体、骨骼、钙化以及肿瘤内的坏死成分, 力求所测得的ADC值真实的反应肿瘤的实性成分.

1.2.5 DWI信噪比及病变长度的测量: MRI图像的信噪比(signal to noise ratio, SNR)是指MRI的信号强度与背景随机噪声强度之间的比值. 图像信号强度是指所选区域内信号强度的均值. 图像噪声强度是指所选噪声区域内信号强度的标准差. 分别于不同b值的DWI上, 选取相同病变区测量并计算图像SNR. 将b值选取800 s/mm^{2}所得DWI上食管高信号区域界定为肿瘤范围. 在DWI轴位图像上, 根据肿瘤的层数来计算肿瘤的长度. 并且比较食管癌放疗前后肿瘤长度的变化.

统计学处理 本文应用了统计分析软件SPSS19.0对相关数据进行分析. 在对食管癌放射治疗前后ADC值以及长度的变化是否具有显著差异性的分析中, 用显著性差异法进行比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 不同b值下DWI的SNR 放射治疗前后食管癌DWI图像表现如图1所示. 放射治疗前b值为600、800和1000 s/mm^{2}时, 所测得扩散图像SNR值分别是11.60±1.50、11.18±1.75、7.15±0.91; b = 1000 s/mm^{2}时DWI图像SNR较差.

2.2 放射治疗前后食管癌病灶ADC的变化 放疗前不同b值下所测量的病变ADC值, 随着b值的增加所测得的食管癌ADC值的变化范围逐渐变小. 不同b值下放疗前后所测量的ADC值的比较, 放疗后ADC值较放疗前显著升高(表1).

2.3 放射治疗前后食管癌病灶长度的变化 选择b值为800 s/mm^{2}时的DWI, 治疗前肿瘤病灶长度为5.43 cm ± 1.25 cm, 治疗后肿瘤病灶长度为2.17 cm±0.95 cm, 治疗前后肿瘤长度有显著差异(P = 0.001).

3 讨论

DWI技术是通过监测细胞间隙水分子的扩散运动的变化, 反应组织结构信息、细胞密度

应用要点

DWI可以作为一种评价食管癌放疗疗效的手段, 通过对照放疗前后食管癌病灶的ADC值及长度值, 可以早期对放疗疗效进行评价. 并且将b值取800 s/mm^{2}作为首选.

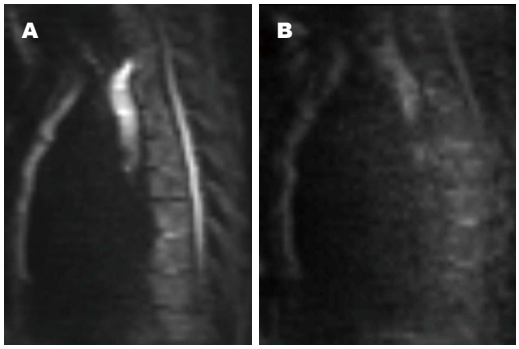


图 1　放射治疗前后食管癌扩散加权图像表现. A: 食管癌放疗前表现; B: 食管癌放疗后表现.

表 1　不同b值下放疗前后所测得的ADC值

ADC值	b值(s/mm^2)		
(mm^2/s × 10^{-3})	600	800	1000
放疗前	1.66 ± 0.49	1.55 ± 0.41	1.39 ± 0.33
放疗后	2.48 ± 0.58	2.16 ± 0.46	1.93 ± 0.35
*P*值	0.0001	0.0001	0.0001

ADC: 表观扩散系数值.

信息, 进而评判组织的病理变化. 他将我们的视野从宏观带到了微观, 他能够早期的反应组织结构细微的变化. 利用这些特性, DWI可以做到早期发现疾病、诊断疾病并对治疗后的疗效做出早期评价. 韩书明等[3]的研究表明, DWI技术在诊断骨转移瘤的敏感度为92%. 赵周社等[4]的研究表明, DWI在前列腺癌和原发性肝癌的检出率要高于正电子发射断层扫描(positron emission tomography)和计算机断层扫描(computed tomography). 王瑞芳等[5]的研究表明, DWI在外周带前列腺癌的早期诊断中有重要意义.

我们在应用DWI技术进行成像时发现多种因素会影响他的结果. 比如生理性的温度以及血流灌注等. 鉴于此我们常用ADC来定量评价扩散的结果. 扩散敏感因子称为b值, 他是ADC值测量中的关键参数. 他的大小影响组织内水分子扩散运动的检测. 选取小b值时, DWI主要反映组织灌注的变化, 未能反映出水分子真实的扩散状况. 刘玉品等[6]的研究表明, DWI在肝脏的应用中, 当b值选取为100 s/mm^{2}时所得到图像受血流灌注以及T2穿透效应的影响较大, 所测得的ADC值不太真实. 随着b值的增加, 扩散的权重也随之增加, 但是DWI的信号也会随之衰减. 李彩霞等[7]的研究表明, DWI在骨肿瘤的应用中, 当b值选取为1500 s/mm^{2}时所得到图像的质量较差, 所测得的ADC值不太稳定.

不同的组织器官内水分子处的环境不同, 决定了组织器官内水分子扩散特点的差异. 因此没有哪一种b值适用于所有组织器官. 曾治民等[8]的研究表明, DWI在肺癌的应用中, 当b值选取为600 s/mm^{2}时所得到的图像最佳. 彭俊琴等[9]的研究表明, DWI在小细胞肺癌及非小细胞肺癌的应用中, 当b值选取为600 s/mm^{2}时所得到的图像最有价值. 张晓鹏等[10]的研究表明, DWI在胃癌的应用中, 当b值选取为1000 s/mm^{2}时所得到的图像最佳. 王萍等[11]的研究表明, DWI在鉴别高级别胶质瘤瘤体、瘤周应用中, 当b值选取为3000 s/mm^{2}时所得到的图像最适宜. 郭雪梅等[12]的研究表明, DWI在前列腺的应用中, 当b值选取为800 s/mm^{2}时, 所得到的图像最佳. 阳青松等[13]的研究表明, 3T DWI在前列腺的应用中, 当b值选取为1500 s/mm^{2}时, 所得到的图像具有最佳显示病灶的能力. 陈欣等[14]的研究表明, DWI在乳腺的应用中, 当b值选取为800 s/mm^{2}时, 所得到的图像最佳.

本研究发现当选取b值为1000 s/mm^{2}时所得到DWI的SNR较差. 当选取b值为600 s/mm^{2}时所得到的ADC值的变化范围较大, 说明影响因素较多. 因此b值为600、1000 s/mm^{2}所得到的图像均不适合作为评价食管癌放疗疗效的指标. b值为800 s/mm^{2}所得到DWI的SNR较高并且所测得ADC值较稳定, 可以作为评价食管癌放疗疗效的指标.

DWI在肿瘤方面的应用极为广泛. 肿瘤细胞较正常细胞密度增加, 并且形态表现为多形性, 这些都使细胞间隙内的水分子扩散受限, 因此在DWI上表现为高信号, 有利于肿瘤性病变的检出. 罗宁斌等[15]的实验表明DWI在乳腺癌淋巴结转移的诊断中具有重要的价值. 张连华等[16]的实验表明DWI在膀胱癌诊断的敏感度为92.3%、特异度为75.0%、准确度为90.4%. 陆军等[17]的实验表明DWI技术应用于肺癌放疗前的靶区勾画, 能够明确判断出肿瘤勾画范围的占63.3%. 李莉等[18]的实验表明DWI在恶性肿瘤诊断的敏感度为96.6%、特异度为53.5%, 准确度为88.1%. 本研究食管癌病变DWI图像上表现为高信号, 与相关研究相符.

肿瘤细胞在接受治疗后会凋亡、坏死. 组

名词解释

扩散(diffusion): 分子热能激发而使分子发生一种微观、随机的平移运动并相互碰撞, 也称分子的热运动或布朗运动. 任何分子都存在扩散运动; b值: 或称扩散敏感系数, 指扩散成像技术中施加的扩散敏感梯度场参数. 在常用SE-EPI DWI序列中, b值 = γ2G2δ2(Δ-δ/3).

同行评价

作者探讨应用于食管癌DWI的最佳b值, 并应用此b值所测得的各种数据对食管癌患者的放疗疗效进行评价. 研究发现食管癌放射治疗后ADC值较放射治疗前显著升高, b值取800 s/mm^{2}时所得到的DWI及ADC图更利于食管癌放射治疗疗效的评价, 对临床应用有较好借鉴作用.

织细胞密度减低, 细胞间隙增大, 水分子的扩散运动重新变得自由, 表现为DWI上信号较之前减低. 基于此特性, DWI为评价肿瘤治疗的疗效提供了一种新的手段. 微观的改变总是早于宏观的改变, 因此DWI可以作为一种早期评价肿瘤治疗疗效的手段. 田霞等[19]的研究表明, DWI在评价肺癌脑转移瘤放射治疗的疗效应用中, 放射治疗前后转移瘤实质区的ADC值存在显著差异, ADC值有助于肺癌脑转移瘤放疗疗效的评估. 聂翔等[20]的研究表明, DWI在评价鼻咽癌放射治疗疗效的应用中, 放射治疗前后鼻咽癌ADC值存在显著差异, 并且放射治疗前ADC值与肿瘤体积消退百分比呈负相关, DWI能够早起预测肿瘤放射治疗的效果. 本研究发现, 食管癌放射治疗后ADC值较放射治疗前显著升高, 食管癌放射治疗后病灶的长度较放射治疗前显著缩短, 与相关研究相符.

总之, DWI对于食管癌的检出以及放疗疗效的评价有极大的临床应用价值. 而且DWI避免了电离辐射的影响, 是一种值得大范围推广的技术. 随着技术的不断进步, 相信DWI技术在食管癌的检出以及放疗疗效的评估方面会得到进一步的发展.

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见. 胃肠病学 2015; 04: 220-240
2 孔雁, 高红梅. 食管癌放射治疗10年生存分析及不同治疗方式的疗效比较. 肿瘤防治研究 2015; 42: 56-61
3 韩书明, 任进军, 赵宝宏, 郭志军, 张玉环, 王淑萍, 徐倩, 陈艳芳. 磁共振全身弥散技术诊断多发性骨转移瘤临床价值. 临床荟萃 2013; 28: 332-333
4 赵周社, 辛军, 郭启勇, 王爽, 陆喆. MRI弥散加权成像和PET/CT扫描在肿瘤检查应用的进展. 中国临床医学影像杂志 2010; 21: 413-418
5 王瑞芳, 任华, 廖威, 吴志远, 李真. MR弥散加权成像在外周带早期前列腺癌诊断中的应用研究. 武警后勤学院学报(医学版) 2013; 22: 529-531
6 刘玉品, 杨小庆. 肝占位病变扩散加权成像的图像质量评价. 实用放射学杂志 2006; 22: 962-966
7 李彩霞, 任仙, 任翠萍, 程敬亮, 李莹. MR扩散加权成像鉴别良恶性骨肿瘤及肿瘤样病变的价值. 实用放射学杂志 2012; 28: 1087-1091
8 曾治民, 廖琴, 蔡婧, 刘安文. 磁共振扩散加权成像及ADC值测量对非小细胞肺癌肺门纵膈淋巴结的鉴别诊断价值. 中国肿瘤临床 2012; 39: 706-710
9 彭俊琴, 汤日杰, 张海南, 周建伟. 高场MR扩散加权成像在小细胞肺癌及非小细胞肺癌鉴别诊断中的应用与b值优化. 实用医学杂志 2015; 31: 969-972
10 张晓鹏, 唐磊, 孙应实,李洁, 曹崑. 胃癌MR扩散加权成像扩散敏感因子的选择及其常规序列的对照研究. 中华放射学杂志 2007; 41: 1339-1343
11 王萍, 翟昭华, 唐光才, 韩福刚, 舒健. 不同b值对瘤体及瘤周水肿扩散加权成像的影响. 放射学实践 2015; 30: 224-227
12 郭雪梅, 王霄英, 吴冰, 蒋学祥. 前列腺外周带癌扩散加权成像诊断标准. 中国医学影像技术 2009; 25: 1235-1238
13 阳青松, 王振, 陈玉坤, 陈录广, 马超, 高旭, 王燕, 余勇伟, 陆建平. 3-T MR扩散加权成像诊断前列腺癌最优b值研究. 第二军医大学学报 2015; 36: 402-406
14 陈欣, 闫锐, 康华峰, 郭佑民, 赵暹, 贺长安, 张毅力. 不同扩散梯度因子值的乳腺MR扩散加权成像对比研究. 中华放射学杂志 2009; 43: 356-359
15 罗宁斌, 苏丹柯, 刘丽东, 金观桥, 朱旭娜, 谢东. 弥散加权成像对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值. 实用放射学杂志 2012; 28: 1549-1552, 1568
16 张连华, 朱寅杰, 薄杰, 刘东明, 黄翼然. 磁共振扩散加权成像在膀胱肿瘤诊断中的应用价值. 肿瘤 2012; 32: 1025-1029
17 陆军, 赵海涛, 朱勇, 石梅, 魏丽春, 薛莹. 磁共振成像在肺癌放疗肿瘤区确认中的价值. 医疗卫生装备 2010; 31: 76-77, 80
18 李莉, 任转琴, 陈涛, 张雷, 苟晓光, 李杨. 大范围扩散加权成像和全身一体化MRI在恶性肿瘤及全身转移诊断中的应用. 实用放射学杂志 2010; 26: 1661-1665
19 田霞, 陆紫微, 孙琪, 谢道海. MRI在肺癌脑转移瘤诊断和放疗疗效判定中的价值. 中国血液流变学杂志 2012; 22: 152-155
20 聂翔, 李金高. 鼻咽癌磁共振扩散加权成像与放疗疗效的相关性研究. 实用癌症杂志 2011; 26: 627-629

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4553

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4553-4557
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

IL-12诱导的CIK细胞联合化疗治疗食管癌的疗效及对患者免疫功能的影响

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云, 无锡市第三人民医院胸心外科 江苏省无锡市 214041
瞿伟丰, 主治医师, 主要从事胸心外科方面的研究.
作者贡献分布: 瞿伟丰主要负责论文研究的设计与论文写作; 张卫民负责资料收集; 丁小云负责文章的审核与论文写作指导.
通讯作者: 瞿伟丰, 主治医师, 214041, 江苏省无锡市北塘区兴源北路585号, 无锡市第三人民医院胸心外科.
wangyunfang88@126.com
电话: 0510-82607391
收稿日期: 2015-08-05 修回日期: 2015-08-26
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal carcinoma

Wei-Feng Qu, Wei-Min Zhang, Xiao-Yun Ding

Wei-Feng Qu, Wei-Min Zhang, Xiao-Yun Ding, Department of Cardiothoracic Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Wei-Feng Qu, Department of Cardiothoracic Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, 585 Xingyuan North Road, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China. wangyunfang88@126.com
Received: 2015-08-05 Revised: 2015-08-26
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of interleukin-12 (IL-12) induced killer cytokine-induced (CIK) combined with chemotherapy in patients with esophageal carcinoma.

METHODS: Two hundred esophageal cancer patients treated at our hospital were randomly divided into a control group and a study group. All patients were treated with autologous CIK cell infusion and oxaliplatin. The CIK cells of the control group were induced with IFN-y, cd3mab, IL-2, and IL-1 in *in vitro* culture period, while those of the study group were induced with IL-12 IFN-y, CD3mAb, IL-2, and IL-1. After treatment, the clinical effects, the expression of T lymphocyte subsets, the CIK phenotype distribution and killing activity of CIK were compared between the two groups.

RESULTS: The numbers of patients who achieved complete remission, partial remission and improvement in the study group were significantly more than those of the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the number of patients with stable disease ($P > 0.05$); the number of patients with progressive disease was significantly more in the control group than in the study group ($P < 0.05$). After treatment, the percentages of peripheral blood $CD3^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, and $CD3^+CD16^+CD56^+$ T cells were significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$), while that of peripheral blood $CD3^+$ $CD4^+$ T cells and the $CD3^+CD4^+$/$CD3^+CD8^+$ ratio were significantly lower in the study group ($P < 0.05$). The percentages of $CD3^+CD4^+$ cells and $CD3^+CD16^+CD56^+$ T cells and $CD3^+CD4^+$/$CD3^+CD8^+$ ratio in CIK cells were significantly lower, and the percentage of $CD3^+$ $CD8^+$ T cells was significantly higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The cytotoxic activity of CIK cells in the study group was also significantly higher than that of the control group.

背景资料
多种细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种既具有T细胞抗肿瘤活性又具有自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性杀伤肿瘤特性的细胞.

同行评议者
李焱, 副研究员, 中山大学肿瘤防治中心实验研究部

CONCLUSION: IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-12; CIK cells; Esophageal carcinoma

Qu WF, Zhang WM, Ding XY. IL-12 induced CIK cells combined with chemotherapy improve immune function and efficacy in patients with esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4553-4557 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4553.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4553

摘要

目的: 探讨白介素(interleukin, IL)-12诱导的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)联合化疗治疗食管癌的疗效.

方法: 将无锡市第三人民医院收治的200例食管癌患者按照随机分组的方法分为对照组和研究组, 每组患者100例. 两组患者均采用自体CIK细胞输注与奥沙利铂联合方案治疗, 自体CIK细胞在体外培养期间, 以干扰素-γ(interferon, IFN-γ)、白细胞分化抗原-3抗体(cluster of differentiation-3 mice antibody, CD3mAb)、IL-2、IL-1α作为诱导剂, 研究组患者自体CIK细胞在体外培养期间, 以IL-12、IFN-γ、CD3mAb、IL-2、IL-1α作为诱导剂. 在经过治疗后检测两组患者临床疗效, 外周血T细胞亚群表达情况和CIK体外培养期间的CIK表型分布情况和杀伤活性比较.

结果: 研究组患者治疗完全缓解、部分缓解以及治疗有效人数及所占比例显著高于对照组($P<0.05$), 稳定患者数两组患者无显著差异. 治疗后疾病进展人数, 对照组患者显著高于研究组($P<0.05$). 治疗后研究组患者外周血$CD3^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD3^-CD16^+CD56^+$、$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例显著高于对照组患者($P<0.05$); 研究组患者外周血$CD3^+CD4^+$ T细胞所占比例和$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$显著低于对照组患者($P<0.05$). 研究组患者CIK细胞$CD3^+CD4^+$、$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例及$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$显著低于对照组, 而$CD3^+CD8^+$ T细胞所占比例则显著高于对照组患者($P<0.05$). 研究组患者CIK细胞在体外杀伤活性也显著高于对照组患者CIK细胞($P<0.05$).

结论: IL-12诱导的CIK细胞联合化疗对于食管癌疗效较好,值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素-12; CIK细胞; 食管癌

核心提示: 白介素(interleukin)-12体外诱导的细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)联合奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-氟尿嘧啶化疗提高食管癌患者疗效主要是通过改变CIK细胞亚型, 从而提高CIK细胞杀伤活性, 调节患者外周血T细胞亚群而实现的.

瞿伟丰, 张卫民, 丁小云. IL-12诱导的CIK细胞联合化疗治疗食管癌的疗效及对患者免疫功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4553-4557 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4553.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4553

0 引言

多种细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种既具有T细胞抗肿瘤活性又具有自然杀伤细胞(natural killer cell)非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性杀伤肿瘤特性的细胞[1,2]. 使用CIK细胞治疗肿瘤具有快速、高效、不良反应小的优点, 因此这种疗法已经被利用在了临床上, 用于治疗食管癌. 食管癌是一种发生率较高的消化系恶性肿瘤, 由于其临床表现较为隐秘, 难以发现, 因此在发现时病情多已经恶化, 患者往往失去了手术机会, 因此找到一种治疗效果好, 不良反应小的治疗方法显得特别重要.

1 材料和方法

1.1 材料 将2013-2014无锡市第三人民医院收治的200位食管癌患者按照随机分组的方法随机分为对照组和研究组, 每组患者100例. 患者平均年龄56.3岁±7.5岁, 经病理学检查证实为食管鳞癌, 所有患者均为Ⅳ期. 两组患者在年龄及病情分期上不存在显著差异($P>0.05$). 所有进入研究组患者无孕妇, 哺乳期妇女及其他严重疾病患者, 如严重的肝、肾、心脏、骨髓功能异常. 所有患者在进入本研究组前均签署知情同意书, 表示愿意配合本研究的一切操作

相关报道
目前, 肿瘤的生物治疗是继手术, 放疗和化疗以外的第四大肿瘤治疗手段, 他具有不良反应少, 杀瘤作用强的特点. 而通过化疗联合CIK细胞治疗食管癌则是这种新型治疗手段的一个具体表现. 目前已经有不少患者在临床上接受这种新型的治疗手段.

创新盘点
白介素(interleukin, IL)-12主要由活化的巨噬细胞和B细胞产生, 能刺激多种免疫细胞的增殖和杀伤作用, 是TH0细胞向TH1细胞方向分化过程中的必要因子.

及治疗. 本研究经过无锡市第三人民医院伦理委员会审核通过.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在接受采集外周血提取CIK细胞后1 d, 接受化疗治疗. 化疗方法为第1天, 使用奥沙利铂130 mg/m^{2}持续静脉滴注2 h, 第2-6天使用甲酰四氢叶酸200 mg/m^2, 5-氟尿嘧啶500 mg/m^{2}静脉滴注4-6 h, 每21 d为1个周期, 共进行4个周期的化疗. 在化疗过程中常规使用昂丹司琼注射液止吐. 在两组患者在每次化疗中体外培养的CIK细胞培养时间达到14 d且细胞数量达到5×10^{9}以上后, 经过生物及免疫检测达到临床要求后即离心去除培养液, 用生理盐水洗涤2次, 然后利用100 mL含有2%人血白蛋白的生理盐水重悬, 输回患者体内[3].

1.2.2 CIK细胞体外培养: 两组患者在每次接受化疗治疗前1 d, 采集外周血100 mL, 用于CIK细胞培养. 经过Ficoll密度梯度离心得到外周血单个核细胞, 然后用PBS洗涤, 用GTT-551无血清培养基重悬, 调整细胞浓度为1×10^6/mL. 对照组患者的CIK细胞在第1天加入干扰素-γ(interferon-γ)1000 U/mL, 在37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养24 h, 然后加入终浓度为50 ng/mL的CD3mAb, 500 U/mL的IL-2. 以后每2 d更换培养液, 培养液为含有IL-2 500 U/mL的无血清培养液. 研究组患者CIK细胞培养同对照组, 但是在培养第2天开始每天加入IL-12, 使得培养液内IL-12浓度为10 ng/mL. 所有细胞共培养14 d[4].

1.2.3 疗效评定: 我们在治疗后评价疗效采用实体肿瘤疗效评价标准[5]评定. 即完全缓解(complete remission, CR): 所有靶病灶小时, 全部病理淋巴结直径减少至<10 mm. 部分缓解(partial remission, PR): 靶病灶直径之和较基线水平下降至少30%. 疾病进展(disease progression, PD): 所有靶病灶直径之和增加至少20%. 疾病稳定(disease stability, SD): 靶病灶增加程度未达到PD水平, 靶病灶直径减少程度未达到PR水平. CR+PR为客观缓解. 两组患者在接受治疗前和接受治疗结束1 wk后分别接受胃镜检查, 取食管黏膜组织行病理学活检, 并接受胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 若患者出现其他不适则增加行相应的检查, 如腹部不适则加做腹部CT、B超等检查来确定患者当时疾病分期状况.

1.2.4 细胞表现鉴定: 患者外周血T细胞亚群检测选择在患者每次进行回输治疗1 wk以后收集患者外周血, 检测患者外周血T细胞CD3$^+$、CD3$^+$CD8$^+$、CD3$^-$CD16$^+$CD56$^+$、CD3$^+$CD16$^+$CD56$^+$和CD3$^+$CD4$^+$ T细胞数值及其所占比例. 患者CIK细胞亚群分布情况选择在患者CIK细胞体外培养14 d后, 检测其CIK细胞CD3$^+$CD8$^+$、CD3$^+$CD16$^+$CD56$^+$和CD3$^+$CD4$^+$ T细胞数量及所占比例. 检测方式为流式细胞分析, 方法参照文献[6].

1.2.5 CIK细胞杀伤活性检测: CIK细胞体外杀伤活性检测方法也参照文献[7], 取对数生长期的食管癌EC9706细胞, 将其细胞浓度调整分别至5×10^4/mL和2.5×10^4/mL, 加入96孔板中, 每孔100 μL, 于37 ℃、50 mL/L CO_2细胞培养箱中培养24 h. 然后分别加入各组患者的已经在相应诱导环境下培养14 d的CIK细胞, 调整CIK细胞浓度为1×10^6/mL, 每孔加入CIK细胞100 μL空白对照孔仅加入相同体积的培养基, 效应细胞对照孔仅加入CIK细胞不加入肿瘤细胞及10 μL培养基, 共同孵育48 h. 48 h后各孔均加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液20 μL, 继续培养4 h, 弃去上清, 各孔加入DMSO 100 μL, 与570 nm处测定吸光度, 计算杀伤率. 杀伤率 = 1-(实验孔吸光度-效应细胞对照孔吸光度)/空白对照孔吸光度×100%[8,9].

统计学处理 本研究所有研究数据均采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 研究组在经过治疗干预后达到完全缓解, 部分缓解和客观缓解比例显著高于对照组(P<0.05), 达到稳定比例两组患者无显著差异(P>0.05), 治疗后疾病进展比例显著少于对照组(P<0.05). 并且通过治疗后回访检查, 我们发现治疗后研究组患者中疾病分期依然处于Ⅳ期患者显著少于对照组(P<0.05), 而处于Ⅲa期和Ⅲb期患者显著多于对照组患者(P<0.05). 这说明, 经过IL-12体外诱导的CIK细胞对于食管癌患者的治疗效果较好, 并且可以有效地对Ⅳ期食管癌患者起到降期的作用(表1).

2.2 两组患者治疗后外周血T细胞亚群表达水平变化情况 经过不同的治疗方法干预, 研究

■应用要点

使用CIK细胞治疗肿瘤具有快速、高效、不良反应小的优点, 因此这种疗法已经被利用在临床上治疗食管癌.

名词解释

CIK细胞: 是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子共同培养一段时间后获得的一群异质细胞. 由于该种细胞同时表达$CD3^+$和$CD56^+$两种膜蛋白分子,故又被称为NK细胞样T淋巴细胞, 兼具有T淋巴细胞强大的抗癌活性和NK细胞的非MHC限制性杀瘤优点.

表 1　两组患者治疗后肿瘤分期及疗效比较

分组	对照组	研究组
治疗后分期		
Ⅳ期	90	57[a]
Ⅲb期	7	23[a]
Ⅲa期	3	20[a]
CR	15	30[a]
PR	20	38[a]
SD	32	25
PD	33	7[a]
CR+PR	35	68[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; PD: 疾病进展; SD: 疾病稳定; CR+PR:客观缓解.

表 2　两组患者治疗后外周血T细胞亚群表达水平变化情况 (mean ± SD, %)

分组	对照组	研究组
$CD3^+$	53.26 ± 6.22	65.98 ± 3.65[a]
$CD3^+CD4^+$	31.29 ± 9.28	21.26 ± 3.12[a]
$CD3^+CD8^+$	18.19 ± 2.36	35.32 ± 6.22[a]
$CD3^-CD16^+CD56^+$	20.62 ± 6.23	35.36 ± 9.36[a]
$CD3^+CD16^+CD56^+$	3.12 ± 1.06	8.65 ± 2.01[a]
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	1.72 ± 0.36	0.60 ± 0.12[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

组患者外周血T细胞亚群表达情况与对照组患者外周血T细胞亚群表达情况存在较大差异. 研究组患者外周血$CD3^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD3^-CD16^+CD56^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞显著高于对照组(P<0.05), 而$CD3^+CD4^+$ T细胞和$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$显著低于对照组(P<0.05), 这说明经过IL-12体外诱导的CIK细胞回输结合化疗, 可以显著提高食管癌患者外周血$CD3^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD3^-CD16^+CD56^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例, 并降低$CD3^+CD4^+$ T细胞所占比例(表2).

2.3 两组患者CIK细胞亚群表型情况 经过IL-12诱导后, 对照组患者CIK细胞中$CD3^+CD8^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例显著高于对照组(P<0.05), 而$CD3^+CD4^+$ T细胞和$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$则显著低于对照组(P<0.05), 这说明IL-12在体外诱导CIK细胞时使得CIK细胞中的$CD3^+CD8^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例升高, $CD3^+CD4^+$ T细胞所占比例下降(表3).

2.4 两组患者CIK杀伤活性测定比较 经过IL-12诱导培养的研究组患者CIK细胞和未经过IL-12诱导培养的对照组患者CIK细胞的杀伤活性在效靶比40∶1条件下分别为49.26±8.26和32.16±2.16, 研究组患者显著高于对照组(P<0.05), 在效靶比20∶1条件下分别为25.36±4.76和16.75±3.65, 研究组患者显著高于对照组(P<0.05), 这说明IL-12体外诱导培养CIK细胞, 可以显著提高其杀伤活性.

表 3　两组患者CIK细胞亚群表型情况 (mean ± SD, %)

分组	对照组	研究组
$CD3^+CD4^+$	42.98 ± 3.55	19.26 ± 3.22[a]
$CD3^+CD8^+$	50.29 ± 12.28	73.26 ± 15.12[a]
$CD3^+CD16^+CD56^+$	23.62 ± 6.36	12.36 ± 2.36[a]
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	0.85 ± 0.12	0.26 ± 0.09[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

3 讨论

近年来, 越来越多的研究[10,11]证实, CIK细胞是一种具有强大杀瘤活性的细胞, 在治疗肿瘤方面具有很大的应用前景. 目前, 肿瘤的生物治疗是继手术, 放疗和化疗以外的第四大肿瘤治疗手段, 他具有不良反应少, 杀瘤作用强的特点[12,13]. 而通过化疗联合CIK细胞治疗食管癌则是这种新型治疗手段的一个具体表现[14,15]. 目前已经有不少患者在临床上接受这种新型的治疗手段, 但是在CIK细胞体外诱导时究竟应该使用何种细胞因子诱导尚未达成共识, 因此, 我们的实验正是为了研究IL-12诱导的CIK细胞对于食管癌患者的疗效.

我们知道奥沙利铂对于肿瘤细胞的杀伤作用主要是依赖铂原子在肿瘤细胞的DNA中形成交联从而导致其复制和转录作用受到阻碍造成的, 而联合5-氟尿嘧啶, 可以通过5-氟尿嘧啶对于肿瘤细胞S期的特殊作用导致其合成收到抑制从而起到阻碍肿瘤细胞增殖的作用. 而CIK细胞是一种具有强大的T细胞抗瘤活性的细胞. 这种细胞还具有MHC限制性杀瘤作用, 因此其对于正常细胞杀伤和影响较小. 联合化疗和CIK细胞的联合疗法可以起到对肿瘤细胞杀伤力更强而对于正常组织保护更好的作用.

我们在研究中发现使用加用IL-12诱导的CIK细胞联合奥沙利铂, 甲酰四氢叶酸和5-氟

尿嘧啶化疗的研究组患者治疗效果显著优于对照组患者. 其完全缓解, 部分缓解和客观缓解的患者数量及其所占比例显著高于对照组(P<0.05), 病情稳定患者数目及其所占比例在两组患者间无显著差异, 病情恶化患者数量及所占比例显著少于对照组患者(P<0.05), 并且在经过治疗以后研究组患者在治疗结束以后患者疾病分期显著降期, IIIa和IIIb期患者显著多于对照组患者(P<0.05).

为了探究研究组的治疗效果显著优于对照组患者的原因, 我们接着做了下面的研究, 首先我们探究了再CIK细胞回输后两组患者的免疫细胞表型分布情况, 因此我们研究了两组患者外周血T细胞表型分布情况. 我们发现, 经过两种不同的CIK细胞回输干预后, 两组患者外周血T细胞表型发生了极大的改变. 研究组患者外周血T细胞$CD3^+$、$CD3^+CD8^+$、$CD3^-CD16^+CD56^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞显著高于对照组(P<0.05), 而$CD3^+CD4^+$ T细胞和$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$显著低于对照组(P<0.05). 这提示, 经过IL-12诱导的CIK细胞回输到患者体内后可能是通过提高患者细胞免疫能力, 提高患者细胞毒性T细胞的比例, 来增加对于肿瘤细胞的杀伤作用.

为了探究IL-12对于CIK细胞本身的影响, 接下来我们研究了两组患者CIK细胞经过体外培养14 d后的杀伤活性和CIK细胞表型的变化情况. 经过研究我们发现研究组患者CIK细胞中$CD3^+CD8^+$和$CD3^+CD16^+CD56^+$ T细胞所占比例显著高于对照组(P<0.05), 而$CD3^+CD4^+$ T细胞和$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$则显著低于对照组(P<0.05). 而体外杀伤活性试验中发现在效靶比20∶1和40∶1状态下, 研究组CIK细胞杀伤活性都显著高于对照组(P<0.05).

因此我们可以认为IL-12体外诱导的CIK细胞联合奥沙利铂, 甲酰四氢叶酸和5-氟尿嘧啶化疗提高食管癌患者疗效主要是通过改变CIK细胞亚型, 从而提高CIK细胞杀伤活性, 调节患者外周血T细胞亚群实现的. 但是我们的研究还未从基因层面研究, 这是我们下一步的研究方向.

4 参考文献

1 黄志煜, 范云, 罗吕宏. 紫杉醇联合顺铂治疗晚期食管癌51例. 肿瘤学杂志 2008; 14: 387-388
2 杨莉, 付波. 复方苦参注射液联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察. 中国医院用药评价与分析 2011; 11: 168-169
3 范哲, 温泉, 梁林株. 平消胶囊合并化疗治疗消化系统恶性肿瘤100例临床观察. 当代医学 2009; 16: 149-150
4 张富同, 李秀莉. 平消胶囊与放疗同步治疗中上段食管癌疗效的对比性研究. 河北中医 2010; 29: 786-787
5 杨光, 王彬, 何志洁. 自体CIK细胞治疗晚期恶性肿瘤的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2009; 29: 1746-1747
6 关红梅. 自体细胞因子诱导的杀伤细胞CIK过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察. 中国现代药物应用 2011; 15: 168-169
7 袁玉涛, 王志华, 秦莉. IL-24对细胞因子诱导的杀伤细胞的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 548-553
8 陈玉珍, 陈开珠, 曾近静. 紫杉醇在肿瘤化疗治疗中的观察及护理. 齐鲁护理杂志 2009; 15: 249-250
9 蒋光耀. 食管癌外科的治疗进展. 重庆医学 2004; 33: 161-162
10 聂鑫, 刘侃峰, 滕少侠. CIK治疗恶性肿瘤的研究进展及临床应用现状. 中国实用医药 2007; 2: 106-107
11 张志凯, 祁岩超. 健康人和肿瘤患者CIK细胞的生物学特性. 中国热带医学 2009; 9: 253-255
12 刘桂举, 梅家转, 栗敏, 林宏伟. 李瑞君细胞因子诱导的杀伤细胞免疫表型及其对EC9706细胞杀伤活性的影响. 郑州大学学报(医学版) 2010; 45: 24-27
13 梅家转, 刘桂举, 李瑞君, 栗敏, 张晓娟. IL-15上调NKG2D表达对CIK细胞杀伤活性的增强效应. 肿瘤防治研究 2011; 38: 243- 245
14 余莉华, 曾雅丽, 胡亮杉, 贺艳杰, 黄宇贤, 宋朝阳, 郭坤元. 支甲斑蝥素联合IL-12、IL-15处理增强PBMC对Raja细胞的杀伤效应. 中国肿瘤生物治疗杂志 2012; 19: 472-477
15 Jiang JT, Shen YP, Wu CP, Zhu YB, Wei WX, Chen LJ, Zheng X, Sun J, Lu BF, Zhang XG. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6155-6162 [PMID: 21182234]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本研究中作者进行了IL-12诱导的CIK细胞联合奥沙利铂治疗晚期食管癌的疗效探讨, 结果显示IL-12诱导CIK实验组患者获得完全缓解、部分缓解以及治疗有效人数明显高于对照组, 实验组疗效优于对照组. 作者并指出实验组CIK细胞的体外杀伤细胞活性也显著高于对照组.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4558

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4558-4562
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗的应用

杜绍山, 孙树申, 宋燕峰, 郝术安

杜绍山, 孙树申, 宋燕峰, 郝术安, 天津市津南区咸水沽医院内科 天津市 300350
杜绍山, 主治医师, 主要从事肝脏相关疾病及消化系统疾病的相关研究.
作者贡献分布: 杜绍山与孙树申对此文所作贡献均等; 此课题的设计由杜绍山、孙树申完成; 病例采集由杜绍山、孙树申、宋燕峰及郝术安完成; 数据分析与文章起草由杜绍山完成; 文章修改与审阅由杜绍山与孙树申完成.
通讯作者: 孙树申, 主治医师, 300350, 天津市津南区津沽路120号, 天津市津南区咸水沽医院内科. sss1104@126.com
电话: 022-28572707
收稿日期: 2015-07-14 修回日期: 2015-08-10
接受日期: 2015-08-20 在线出版日期: 2015-10-08

背景资料
非静脉曲张性上消化道出血是消化系常见的临床急症. 随着人们生活水平的提高、生活方式的改变及非甾体抗炎药物等的广泛应用, 其发病率正呈逐渐上升的趋势, 及时明确出血部位并给予积极治疗对其预后有重要意义. 近年来, 急诊内镜已成为诊疗非静脉曲张性上消化道出血(acute non variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)的首选方法, 可显著提高治愈率, 降低死亡率.

同行评议者
林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

Efficacy of emergency endoscopy in treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Shao-Shan Du, Shu-Shen Sun, Yan-Feng Song, Shu-An Hao

Shao-Shan Du, Shu-Shen Sun,Yan-Feng Song, Shu-An Hao, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital of Jinnan District, Tianjin 300350, China
Correspondence to: Shu-Shen Sun, Attending Physician, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital of Jinnan District, 120 Jingu Road, Jinnan District, Tianjin 300350, China. sss1104@126.com
Received: 2015-07-14 Revised: 2015-08-10
Accepted: 2015-08-20 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of emergency endoscopy in the treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 126 patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding who were treated by emergency endoscopy or elective endoscopy at our hospital between March 2010 and September 2013. The causes of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding were analyzed. The rate of bleeding, the success rate of hemostasis, rebleeding rate, surgery rate and hospitalization time were compared in the two groups.

RESULTS: The most common cause of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding was peptic ulcer (44.4%), followed by acute gastric mucosal lesions (12.7%) and gastrointestinal cancer (11.9%). A total of 116 (126) cases of bleeding were detected, and the positive rate was 92.1%. The rate of bleeding was significantly higher in the emergency endoscopy group (97.1%) than in the elective endoscopy group (85.7%) ($P < 0.05$). The rebleeding rate (2.9%), surgical rate (1.5%) and hospitalization time were significantly lower in the emergency endoscopic group than in the elective endoscopy ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Emergency endoscopy is convenient, efficient, and less invasive, and is the preferred treatment for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Emergency endoscopy; Elective endoscopy; Treatment

Du SS, Sun SS, Song YF, Hao SA. Efficacy of emergency endoscopy in treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4558-4562 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4558.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4558

摘要

目的: 探讨急诊内镜对急性非静脉曲张性上消化道出血的治疗效果.

方法: 回顾性分析天津市咸水沽医院2010-03/2013-09收治的126例行急诊内镜及择期内镜诊疗急性非静脉曲张性上消化道出血患者的病例资料, 总结急性非静脉曲张性上消化道出血的病因, 分析比较两组的阳性检出率、止血成功率、再出血率、手术率及住院时间.

结果: 患者上消化道出血病因以消化系溃疡(44.4%)、急性胃黏膜病变(12.7%)和消化系肿瘤(11.9%)为主; 126例患者内镜下检出阳性病变116例, 阳性检出率92.1%, 其中急诊内镜组(97.1%)明显高于择期内镜组(85.7%), 两组阳性检出率差异有统计学意义(P<0.05); 急诊内镜组的再出血发生率(2.9%)、手术率(1.5%)、住院时间显著低于择期内镜组(P<0.05).

结论: 急诊内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血方便快捷、起效迅速、疗效确切、且创伤性小, 可明显改善患者预后, 是其首选诊疗方式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道出血; 急诊内镜; 择期内镜; 治疗

核心提示: 本文研究显示急诊内镜(97.1%)的止血率高于择期内镜(87.5%), 且其再出血发生率、手术率、住院时间均明显低于择期内镜组, 提示急诊内镜可显著改善非静脉曲张性上消化道出血(acute non variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)患者的预后. 急诊内镜一般在入院12-24 h进行, 对于急性大出血患者, 及时、尽早的内镜检查是十分必要的.

杜绍山, 孙树申, 宋燕峰, 郝术安. 急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4558-4562 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4558.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4558

0 引言

非静脉曲张性上消化道出血(acute non variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)是消化系常见的临床急症, 是指由Treitz韧带以上包括食道、胃、十二指肠、空肠、胆道及胰腺等疾病所致的非静脉曲张性出血, 其中以消化系溃疡所致出血最为常见[1,2]. 随着人们生活水平的提高、生活方式的改变及非甾体抗炎药物等的广泛应用, 其发病率正呈逐渐上升的趋势, 及时明确出血部位并给予积极治疗对其预后有重要意义. 近年来, 随着内镜技术的普及, 急诊内镜已成为诊疗ANVUGIB的首选方法, 可显著提高治愈率, 降低死亡率[3,4]. 本研究回顾性分析了天津市咸水沽医院2010-03/2013-09收治的126例行急诊内镜及择期内镜诊疗ANVUGIB的患者, 旨在探讨急诊内镜的诊疗效果, 为更好的使用急诊内镜及选择内镜时机治疗ANVUGIB提供依据.

研发前沿
本文总结了急诊内镜与择期内镜检查对急性非静脉曲张性上消化道出血患者病因诊断以及止血治疗效果的差异, 为临床及时采取内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血提供必要的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入天津市咸水沽医院2010-03/2013-09收治的急性非静脉曲张性上消化道出血患者126例, 其中, 男72例, 女54例, 平均年龄42.3岁±9.1岁. 所选患者临床表现主要为不同程度的呕血、黑便, 且经实验证实为上消化道出血, 既往无消化道出血病史; 排除其他原因所致出血者. 按内镜手术时间分为急诊内镜组(入院24 h内行胃镜检查者, n = 70)和择期内镜组(入院>24 h行胃镜检查者, n = 56). 两组患者在性别、年龄及饮食习惯等方面比较差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 患者入院后嘱其禁食, 常规体格检查及心电图、血常规等检查, 建立静脉通道, 常规止血、补液、抑酸等治疗. 对于有休克征象的患者予以迅速输血、扩容, 纠正休克, 维持生命体征. 术前根据患者情况可给予肌注安定镇静及654-2解除痉挛.

1.2.2 操作: 采用OLYMPUS公司GIF-Q260J型胃镜. 患者行胃镜检查时发现出血灶后, 先以1/万冰肾上腺素生理盐水反复冲洗, 同时吸除胃腔内积血, 尽可能清晰的显露出血灶. 根据出血灶情况适当选择镜下止血方式(如局部药物止血、注射止血、钛夹止血或联合应用止血等). 无活动性出血后退出胃镜.

1.2.3 术后处理: 内镜止血成功后, 常规留置胃管, 禁食水, 并继续给予抑酸、补液等基础治疗. 密切监测患者生命体征, 通过观察大便色泽性状及检测血红蛋白水平变化等判断止血疗效. 内镜治疗后仍发生呕血、大量黑便, 血红蛋白及血压持续下降者视为治疗无效, 积极

相关报道
Klein总结了一套治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的结构化方法, 包括早期评估, 早期血流动力学复苏, 24 h内行内镜止血治疗等, 可以有效提高患者的预后. 龚好等人比较了急诊内镜下多种治疗方法的应用, 并采用多种方法联合应用, 取得了很好的治疗效果.

创新盘点
本文收集了126例急性非静脉曲张性上消化道出血患者, 比较了急诊内镜与择期内镜的病因诊断及止血效果, 为临床选择合适的内镜时间及方式提供了更好的依据.

表 1 两组患者出血病因检出情况

病因	总检出率[*n*(%)]	急诊内镜组(*n*)	择期内镜组(*n*)
十二指肠溃疡	31(24.6)	18	13
胃溃疡	25(19.8)	11	14
急性胃黏膜病变	16(12.7)	11	5
肿瘤	15(11.9)	7	8
Mallory-Weiss 综合征	11(8.7)	8	3
吻合口溃疡	9(7.1)	5	4
胃息肉切除术后出血	5(4.0)	5	0
Dieulafoy病	4(3.2)	3	1
合计[*n*(%)]	116(92.1)	68(97.1)	48(85.7)[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 急诊内镜组.

转入外科进行手术治疗.

1.2.4 止血标准: 止血成功判定标准: 胃镜下无活动性出血; 患者生命体征平稳, 无呕血、黑便等表现; 粪便隐血试验阴性. 再出血判断标准[5]: 呕血、黑便停止后再次出现, 伴肠鸣音活跃; 红细胞、血红蛋白持续下降; 血压持续下降, 快速输液、输血后周围循环衰竭未见明显改善; 胃管引流液澄清后再次出现血性或咖啡色液体, 出现以上任一情况定义为再出血.

1.2.5 观察指标: 观察记录两组病因检出情况、止血成功率、输血率、再出血发生率、住院时间等情况.

统计学处理 采用SPSS17.0 统计软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验, 计数资料以率表示, 采用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 126例患者内镜下检出阳性病变116例, 阳性检出率92.1%(116/126), 急诊内镜组68例(97.1%, 68/70), 择期内镜组48例(85.7%, 48/56), 两组阳性检出率差异有统计学意义(*P*<0.05). 其中6例(4.8%)患者因新鲜出血、胃腔内血液残余较多等原因, 内镜下未能明确出血病灶, 转入外科手术, 其中急诊内镜组2例, 择期内镜组8例. 116例内镜下检出病变患者以消化系溃疡、急性胃黏膜病变为主, 各病因检出情况如表1.

2.2 疗效评价 116例检出阳性病变者首次胃镜止血成功108例, 急诊内镜66例(66/68, 97.1%), 择期胃镜42例(42/48, 87.5%), 余患者再次行胃镜予以止血, 两组止血成功率无明显统计学差异(*P*>0.05). 再出血发生率急诊内镜(2.9%, 2/68)显著低于择期内镜组(16.7%, 8/48)(*P*<0.05); 手术率(1.5%, 1/68)显著低于择期内镜组(12.5%, 6/48)(*P*<0.05); 住院时间显著短于择期内镜组(7.9 d±2.1 d *vs* 10.7 d±1.9 d, *P*<0.01).

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血是消化内科常见的危重症之一, 病情凶险, 不及时处理常会危及患者生命, 以往以手术治疗为主, 死亡率高. 近年来, 关于上消化道出血的临床研究有较大进展, 尤其是内镜技术在临床的普及以及多种内镜下止血方法的开展, 使得ANVUGIB的手术率及死亡率显著降低[6,7]. ANVUGIB患者主要临床表现为呕血和/或黑便症状, 其病因大多由上消化道的病变引起, 只有少数可能是胆胰疾病引起. 本文通过内镜诊断ANVUGIB的病因, 研究结果显示, 内镜检出的阳性病变率为92.1%, 其中病变主要以消化系溃疡(44.4%)、急性胃黏膜病变(12.7%)、上消化道肿瘤(11.9%)最为常见, 另外病变的类型还包括Mallory-Weiss综合征、吻合口溃疡、胃息肉切除术后出血和Dieulafoy病. 徐祖胜等[8]的研究报道, 胃镜检查引起ANVUGIB的病因中消化性溃疡占首位, 其次为糜烂出血性胃炎、上消化道肿瘤, 其他原因引起的非静脉曲张性上消化道出血较少, 与本研究结果基本一致. 李贵庆等[9]收集分析的临床资料也显示, 十二指肠球部溃疡是ANVUGIB的首要病因. 因此, 内镜越来越成为上消化道出血最有价值

的诊断手段, 其在多数情况下可明确病灶出血量、出血部位、出血病因以及是否仍有活动性出血等情况, 便于及时采取下一步治疗措施, 挽救生命.

对于ANVUGIB的内镜检查一般有急诊内镜(一般在入院12-24 h进行)及择期内镜(入院24 h后)检查, 正确的选择内镜检查时机并尽可能早的诊断出血原因是ANVUGIB诊断和治疗的关键. 本研究结果显示, 急诊内镜组的病因检出率(97.1%)显著高于择期内镜组(85.7%), 该结果提示越早行内镜检查, ANVUGIB病因阳性检出率就越高. 考虑一方面由于消化系黏膜血流较丰富且修复能力强, 某些较轻的急性胃黏膜病变48 h内经药物治疗后可修复而致无法发现出血原因[10]; 另一方面对于某些出血较严重不易修复的病变, 长时间出血可致胃内血液量增大, 大量的血液淤积时导致内镜无法识别出血部位而不易检出; 此外, 急诊内镜检查可及早取病变组织活检行病理学检查以及时发现可疑恶性病灶, 相对而言择期内镜则可能延误早中期的消化系肿瘤诊断. 急诊内镜一般在入院12-24 h进行, 对于急性大出血患者, 及时、尽早的内镜检查是十分必要的[11].

随着内镜的广泛普及, 目前急诊内镜治已成为治疗ANVUGIB的首选止血治疗方法, 其不仅可明确出血原因, 而且还可及时通过内镜的观察实施有效的止血治疗. 本研究结果示急诊内镜(97.1%)的止血率高于择期内镜(87.5%), 且其再出血发生率、手术率、住院时间均明显低于择期内镜组, 提示急诊内镜可显著改善ANVUGIB患者的预后. 我们认为由于择期内镜未能检出部分已暂时修复或由于出血量大而看不清的出血点, 致其阳性检出率偏低, 而使患者输血率增高, 相应再出血发生率增高, 最终使患者住院时间延长, 住院费用增加, 并在一定程度影响患者预后, 该结果与以往研究报道[12]一致. 目前临床应用中有多种内镜下止血方法[13], 一般包括局部喷洒药物、注射药物、电凝、微波和钛夹止血等. 各种方法各有优势, 其中, 据临床研究报道[14]钛夹止血可夹闭黏膜血管断端, 尤其对活动性喷射性的小动脉出血效果显著, 对暴露显露的血管出血止血疗效确切, 止血效果最佳. 并且有研究报道[1,15], 急诊内镜与内科保守治疗相比其止血有效率显著增高, 再出血率及手术率显著降低, 而且多种内镜下止血方法联合应用可进一步提高ANVUGIB患者的止血成功率, 降低远期再出血率.

总之, 急诊内镜治疗急性上消化道出血方便快捷、起效迅速、疗效确切、且创伤性小, 可明显改善患者预后, 是ANVUGIB的首选诊疗方式. 急诊内镜治疗的再出血率、手术率、住院时间、医疗费用等均明显低于择期内镜组及内科药物治疗组, 其阳性检出率明显高于择期内镜组. 此外, 在内镜诊疗上消化道出血时, 正确选择内镜检查时机尤为重要.

应用要点

本文总结了急诊内镜与择期内镜检查对急性非静脉曲张性上消化道出血患者病因诊断以及止血治疗效果的差异, 为临床及时采取内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血提供必要的依据.

4 参考文献

1 龚好, 仲敏, 陈怡, 朱长清. 急诊内镜在急性非静脉曲张性上消化道出血中的诊疗价值. 胃肠病学 2011; 16: 367-369

2 刘文平, 黄彩云. 国产奥美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的Meta分析. 中国循证医学杂志 2013; 13: 723-727

3 杨春明. 现代急症外科学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2001: 282-292

4 Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM, Asch SM, Kuipers EJ, Bardou M, Sung J, Enns R, Agreus L, Armstrong D, Spiegel BM. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710-1718 [PMID: 20686458 DOI: 10.1038/ajg.2010.180]

5 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治专家共识. 中国急救杂志 2010; 30: 289-293

6 李闻, 钟尚志. 急诊内镜治疗非静脉曲张性上消化道出血. 中国消化内镜 2007; 1: 54-58

7 Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 154-162 [PMID: 25692808 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000185]

8 徐祖胜, 冯亚东. 急性非静脉曲张性上消化道出血急诊胃镜及临床因素分析. 南京医科大学学报(自然科学版) 2012; 32: 1417-1419

9 李贵庆, 丁岩冰, 吴健, 余金玲, 邓彬, 姚光怀, 王远志, 关媛. 急性非静脉曲张上消化道出血临床特征分析. 胃肠病学与肝病学杂志 2012; 21: 847-850

10 张茹, 沈冰冰, 钱家鸣, 郭树彬. 急诊消化道出血的临床特征与诊治分析. 中华内科杂志 2010; 49: 38-41

11 Spiegel BM. Endoscopy for acute upper GI tract hemorrhage: sooner is better. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 236-239 [PMID: 19631802 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.053]

12 张林, 林旭. 急诊内镜治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果观察. 中国当代医药 2102; 20: 47-48

13 Anjiki H, Kamisawa T, Sanaka M, Ishii T, Kuyama Y. Endoscopic hemostasis techniques for upper gastrointestinal hemorrhage: A review. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 54-60 [PMID: 21160691 DOI: 10.4253/wjge.v2.i2.54]

14 Kim DH, Kwon CI, Chung JG, Ko KH, Kim MD, Hong SP, Park PW. Endoscopic hemostasis with multiple hemoclips and an endoloop for

同行评价
该文分析了文章总结了急诊内镜与择期内镜检查对急性非静脉曲张性上消化道出血患者病因诊断以及止血治疗效果的差异, 对临床有一定参考意义.

uncontrolled peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43 Suppl 2 UCTN: E3-E4 [PMID: 21271528 DOI: 10.1055/s-0030-1255986]

15 蔡旭华, 李伟平, 刘江, 蒋海根, 张军. 急诊内镜诊治非静脉曲张性上消化道出血171例体会. 现代实用医学 2011; 23: 67-68

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4563

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4563-4567
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

残胃癌再次手术根治性的相关因素

陈长义, 余培东

陈长义, 宁夏回族自治区固原市医院普外科 宁夏回族自治区固原市 756000
余培东, 宁夏回族自治区固原市医院肿瘤外科 宁夏回族自治区固原市 756000
陈长义, 副主任医师, 主要从事肝胆胰胃肠疾病的研究.
作者贡献分布: 本文主要由陈长义与余培东共同写作完成.
通讯作者: 陈长义, 副主任医师, 756000, 宁夏回族自治区固原市文化路83号, 宁夏回族自治区固原市医院普外科.
ningxiachenchangyi@163.com
电话: 0954-2022131
收稿日期: 2015-06-17 修回日期: 2015-07-29
接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-08

Risk factors for radical reoperation in patients with remnant gastric cancer

Chang-Yi Chen, Pei-Dong Yu

Chang-Yi Chen, Department of General Surgery, Ningxia Guyuan Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Pei-Dong Yu, Department of Tumor Surgery, Ningxia Guyuan Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Correspondence to: Chang-Yi Chen, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Ningxia Guyuan Hospital, 83 Wenhua Road, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China. ningxiachenchangyi@163.com
Received: 2015-06-17 Revised: 2015-07-29
Accepted: 2015-08-10 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To identify the risk factors for radical reoperation in patients with remnant gastric cancer.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for 60 patients with recurrent gastric stump cancer who underwent a second surgery from January 2009 to January 2015 at Ningxia Guyuan Hospital. Risk factors for radical reoperation were identified.

RESULTS: Of 60 patients, 26 (43.33%) were treated by radical surgery, 16 (26.67%) were treated by palliative surgery, 15 (25.00%) by gastric bypass surgery and jejunostomy, and 3 (5.00%) did not underwent surgery. Univariate analysis showed that age, gastrointestinal reconstruction, TNM stage at initial surgery, N stage at initial surgery, lymph node dissection, symptomatic recurrence, interval between recurrence and the second surgery, time to recurrence, adjuvant chemotherapy, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, low stomach acid, and histology were significantly associated with a second radical surgery ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age > 60 years, N stage at initial surgery, TNM stage at initial surgery, symptomatic relapse, *H. pylori* infection, histological type and low stomach acid were independent risk factors for a second radical surgery ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Age > 60 years, TMN stage III at initial surgery, N0 stage at initial surgery, symptomatic relapse, *H. pylori* infection, low acid and histological type are independent risk factors for a second radical surgery in patients with remnant gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Remnant gastric cancer; Reoperation; Radical surgery; Risk factors

Chen CY, Yu PD. Risk factors for radical reoperation

背景资料
胃癌是临床中常见的恶性肿瘤, 临床治疗胃癌的主要方案为手术切除, 但是胃癌术后患者体内的残胃可能会导致癌前病变, 因而患者需要进行残胃癌再次手术, 本研究对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行了探究.

同行评议者
禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

研发前沿
本研究对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行了探究, 通过回顾性分析60例患者的临床资料和病理资料, 了解其相关因素.

in patients with remnant gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4563-4567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4563.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4563

摘要

目的: 探究残胃癌再次手术根治性的相关因素, 以期能为后期临床治疗提供参考依据.

方法: 回顾性分析2009-01/2015-01宁夏回族自治区固原市医院普外科收治的因残胃再发癌接受二次手术的60例患者的临床资料. 对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行探究.

结果: 60例患者中有26(43.33%)例患者采用根治性残胃切除手术, 16(26.67%)例患者采用姑息性残胃切除手术, 15(25.00%)例患者采用空肠造瘘和短路术, 3(5.00%)例患者无法进行手术. 单因素分析结果显示, 患者的年龄、消化系重建方式、初次手术TNM分期、初次手术N分期、淋巴结清扫范围、复发时有无症状、复发与二次手术间隔时间、复发时间、术后辅助化疗、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、低胃酸、组织学分化均与患者的二次手术根治性有一定的相关性($P<0.05$). 多因素Logistic回归分析结果显示, 患者的年龄>60岁、初次手术N分期、初次手术TNM分期、复发时有症状、*H. pylori*感染、组织学类型和低胃酸为残胃癌再次手术患者根治性的独立危险因素($P<0.05$).

结论: 年龄>60岁、初次手术时TMN分期为Ⅲ期、初次手术时N分期为N0期、复发时有症状、发生*H. pylori*感染、低胃酸且组织学类型为腺癌的患者二次手术的根治率较低.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 残胃癌; 再次手术; 根治性手术; 相关因素

核心提示: 本研究通过回顾性分析患者的临床资料和病理资料, 对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行单因素和多因素分析, 通过分析发现各因素对残胃癌再次手术都有一定的影响, 但年龄>60岁、初次手术时TMN分期为Ⅲ期、初次手术时N分期为N0期、复发时有症状、发生幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染、低胃酸且组织学类型为腺癌的患者二次手术的根治率不高, 需要在治疗时特别注意, 也为今后该病的治疗提供十分重要的指导意义.

相关报道
关于残胃癌再次手术临床疗效的研究已经有较多的报道, 但是如何提高患者的预后是临床中的研究重点. 本研究对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行了探究.

陈长义, 余培东. 残胃癌再次手术根治性的相关因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4563-4567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4563.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4563

0 引言

胃癌是临床中中常见的恶性肿瘤, 临床治疗胃癌的主要方案为手术切除, 但是胃癌术后患者体内的残胃可能会导致癌前病变[1]. 残胃再发癌是指胃癌患者在进行胃切除术后体内残留的胃组织发生与原发胃癌类型不同的病变, 残胃再发癌具有较高的恶性程度, 且根治性切除率低, 同时残胃再发癌的复发率和死亡率较高, 对患者的生活造成了严重的影响[2]. 临床上多给予残胃再发癌患者根治性切除手术治疗, 但是仅有少部分患者适合使用根治性切除手术治疗[3]. 为了对残胃再发癌的预防提供参考, 本文就残胃癌再次手术根治性的相关因素进行了探究. 现分析报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2009-01/2015-01宁夏回族自治区固原市医院普外科收治的因残胃再发癌接受二次手术的60例患者的临床资料. 其中男46例, 女14例. 年龄为42-84岁, 平均年龄为59.2岁±8.3岁. 纳入标准: (1)所有患者均为胃癌术后患者; (2)所有患者均为胃癌术后5年内发生新类型残胃癌患者; (3)患者的临床资料和病理资料完整. 排除标准: (1)合并免疫系统疾病或者急慢性疾病的患者; (2)心、肾、肝、肺等器官有严重的功能障碍者.

1.2 方法 回顾性分析患者的临床资料和病理资料, 主要包括: 年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤位置、手术方式、初次手术T分期、消化系重建方式、初次手术TNM分期、初次手术N分期、淋巴结清扫范围、淋巴结清扫数、复发时有无症状、复发与二次手术间隔时间、复发时间、术后辅助化疗、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、低胃酸、组织学分化.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量结果采用单因素方差分析, 有统

表 1 影响患者二次手术根治性的单因素分析n(%)

临床病理特征	n	根治性二次手术	χ^2值	P值
年龄(岁)			4.236	0.046
≤60	30	13(43.33)		
>60	30	13(43.33)		
性别			3.437	0.057
男	46	20(43.47)		
女	14	6(42.85)		
初次手术特征				
肿瘤分化程度			3.297	0.064
高、中	14	8(57.14)		
低	46	18(39.13)		
肿瘤位置			3.312	0.061
上1/3	12	6(50.00)		
中1/3	18	8(44.44)		
下1/3	30	12(40.00)		
消化系重建方式			4.781	0.041
毕Ⅰ式	33	11(33.33)		
毕Ⅱ式	15	9(60.00)		
食管残癌吻合			3.256	0.069
手术方式	12	6(50.00)		
近端切除	13	6(46.15)		
远端切除	47	20(42.55)		
T分期			3.231	0.071
T1-T2	7	4(57.14)		
T3	20	10(10.00)		
T4	33	12(36.36)		
淋巴结清扫范围			5.383	0.036
D2以下	19	5(26.31)		
D2及以上	41	21(51.21)		
TNM分期			6.235	0.027
Ⅰ-Ⅱ	24	16(66.66)		
Ⅲ	36	10(27.77)		
N分期			5.793	0.032
N0	22	15(68.18)		
N1	11	4(36.36)		
N2	17	4(23.52)		
N3	10	3(30.00)		
术后辅助化疗			5.078	0.039
有	10	3(30.00)		
无	50	23(46.00)		
淋巴结清扫数(枚)			3.198	0.073
<16	26	8(30.76)		
≥16	34	18(52.94)		
复发特征				
复发症状			5.687	0.033
有	38	11(28.94)		
无	22	15(68.18)		
复发时间(年)			4.379	0.045
<2	22	6(27.27)		
2-5	24	10(41.66)		
>5	14	10(71.42)		
复发与二次手术间隔时间(mo)			6.347	0.026
<2	38	22(57.89)		
≥2	22	4(18.18)		
*H. pylori*感染			4.487	0.044
感染	33	20(60.60)		
正常	27	6(22.22)		
低胃酸			5.383	0.036
是	41	22(53.65)		
否	19	4(22.05)		
组织学类型			5.824	0.031
乳头状腺癌	13	7(53.84)		
管状腺癌	22	11(50.00)		
低分化腺癌	9	3(33.33)		
黏液腺癌	8	3(37.50)		
印戒细胞癌	4	1(25.00)		
未分化癌	4	1(25.00)		

计学意义的相关因素进行多因素Logistic回归分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 60例患者残胃癌再次手术的情况 研究结果显示, 60例患者中有26(43.33%)例患者采用根治性残胃切除手术, 16(26.67%)例患者采用姑息性残胃切除手术, 15(25.00%)例患者采用空肠造瘘和短路术, 3(5.00%)例患者无法进行手术.

2.2 影响患者二次手术根治性的单因素分析 单因素分析结果显示, 年龄、消化系重建方式、初次手术TNM分期、初次手术N分期、淋巴结清扫范围、复发时有无症状、复发与二次手术间隔时间、复发时间、术后辅助化疗、*H. pylori*感染、低胃酸、组织学分化均与患者患者二次手术根治性有一定的相关性($P<0.05$)(表1).

2.3 影响患者二次手术根治性的多因素Logistic回归分析 多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄>60岁、初次手术N分期、初次手术TNM分期、复发时有症状、*H. pylori*感染、组织学类型和低胃酸为残胃癌再次手术患者根治性的独立危险因素($P<0.05$)(表2).

3 讨论

胃癌是临床中死亡率仅次于肺癌的恶性疾病, 临床上多给予胃癌患者手术切除治疗, 但是胃癌术后患者多发残胃再发癌[4]. 临床中对于残胃再发癌的概念并没有统一的规定, 多数学者认为残胃再发癌是胃癌患者在胃癌术后5年内残胃复发的与原发胃癌类型不同的病变. 且对

应用要点

本研究通过回顾性分析患者的临床资料和病理资料, 分析残胃癌再次手术根治性的相关因素, 为临床护理提供参考依据, 有效开展预见性护理, 改善患者的预后, 对今后该病的治疗有十分重要的指导意义.

名词解释

印戒细胞癌: 又称黏液细胞癌. 他是一种含有大量黏液的癌细胞, 由于细胞中充满了黏液, 把细胞核挤向了细胞的一侧, 使其外形酷似一枚戒指, 故其得名. 印戒细胞癌在临床上倾向于弥漫浸润, 且常伴有明显的纤维化(硬化), 如果发现较迟, 常易浸润全胃, 使整个胃壁硬化, 而呈“皮革胃”.

表 2 影响患者二次手术根治性的多因素Logistic回归分析

因素	Beta	SE	Wald	OR	*P*值	95%CI
年龄>60岁	0.552	0.245	5.047	1.737	0.024	2.397–4.184
初次手术N分期	1.259	0.540	5.417	3.522	0.019	2.025–3.987
消化系重建方式	0.429	0.227	3.585	1.537	0.058	0.740–1.863
初次手术TNM分期	1.301	0.346	14.111	3.673	0.001	2.017–4.812
复发时有症状	0.833	0.379	4.814	2.301	0.028	2.485–4.128
淋巴结清扫范围	0.243	0.269	0.820	1.276	0.365	0.358–1.895
*H. pylori*感染	0.689	0.340	4.096	1.993	0.042	2.593–3.717
复发与二次手术时间间隔	0.661	0.365	3.269	1.937	0.070	0.482–1.745
组织学类型	1.102	0.468	5.544	3.012	0.018	2.684–4.348
术后化疗	0.622	0.375	2.750	1.863	0.097	0.496–1.594
复发时间	0.583	0.435	1.799	1.793	0.179	0.396–1.659
低胃酸	1.079	0.501	4.630	2.942	0.031	2.492–4.095

于残胃再发癌的发病机制目前尚未明确, 考虑可能与多种因素均有相关性[5]. 临床上多采用根治性切除手术治疗残胃再发癌, 但是并不是所有患者均符合根治性切除手术的适应证, 因此有部分学者指出在进行初次胃癌切除手术时应当确保手术的彻底性, 若患者初次胃癌切除为根治性切除手术, 发生残胃再发癌时采用根治性切除手术的几率就较大, 能够延长患者的术后生存期[6]. 本文重点对残胃癌再次手术根治性的相关因素进行研究.

本文研究结果显示, 年龄>60岁、初次手术时TMN分期为Ⅲ期、初次手术时N分期为N0期、复发时有症状、发生*H. pylori*感染、低胃酸且组织学类型为腺癌的患者二次手术的根治率较低. 胃癌发病的过程是一个积累的过程, 胃癌的发生和死亡率随着年龄的增长表现为对数线性递增. 高龄患者身体的各项机能均显著降低, 因此受到各种刺激时身体病变的发生率显著升高[7,8]. 对于患者来说, 原发胃癌的恶性程度越高胃癌切除术后患者的残胃再发癌发生率越高. 虽然原发癌已经被切除, 但是导致胃癌发生病变的因素还在, 这些因素会作用于残胃, 增大残胃癌变的发生率[9,10]. 同时患者胃癌术后出现残胃再发癌的早期症状时, 能够及时确诊残胃再发癌, 并及时进行治疗, 采用根治性手术的几率较高. 若患者发生残胃再发癌时未表现显著的早期症状, 待复查时发现残胃发生癌变, 此时多数为残胃再发癌晚期, 采用根治性手术的几率较低[11,12]. 同时*H. pylori*不仅是胃癌发生的危险因素, 同样也是残胃再发癌的危险因素. 残胃的低胃酸状态为细菌的侵袭提供了便利条件, 也增大了残胃再发癌的发生率[13]. 因此胃癌患者在初次胃癌术后应当积极进行规范的复查, 早发现、早诊断, 避免措施最佳手术时机, 提高残胃再发癌根治性切除手术的几率[14]. 有研究[15]指出应当注意首次手术的彻底性, 首次手术为根治性手术, 患者残胃癌的发生率越低, 但这一结论在本文中没有得出, 需要进一步进行研究. 同时在临床实践中我们发现一经证实患者的残胃或者吻合口局部复发, 无论患者的复发病灶是否侵袭邻近脏器, 此时均应当优先考虑对患者进行根治性切除手术治疗, 努力提高患者生存时间[16].

总之, 年龄>60岁、初次手术时TMN分期为Ⅲ期、初次手术时N分期为N0期、复发时有症状、发生*H. pylori*感染、低胃酸且组织学类型为腺癌的患者二次手术的根治率较低. 因此胃癌患者在初次胃癌切除手术后应当进行规范复查, 一旦诊断为残胃再发癌, 应当积极的进行二次手术治疗, 帮助提高根治性切除率, 延长生存期.

4 参考文献

1 张茂申, 毛伟征, 周岩冰, 李杨. 残胃癌的预后因素分析. 中华肿瘤杂志 2012; 34: 236-239

2 Nonaka S, Oda I, Makazu M, Haruyama S, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Nakajima T, Kushima R, Saito Y. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in the remnant stomach after gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 63-72 [PMID: 23566640 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.006]

3 Nozaki I, Hato S, Kobatake T, Ohta K, Kubo Y, Nishimura R, Kurita A. Incidence of metachronous gastric cancer in the remnant stomach after synchronous multiple cancer surgery. *Gastric Cancer* 2014; 17: 61-66 [PMID: 23624766 DOI:

10.1007/s10120-013-0261-y]
4 Takahashi H, Nara S, Ohigashi H, Sakamoto Y, Gotoh K, Esaki M, Yamada T, Shimada K, Yano M, Kosuge T, Ishikawa O. Is preservation of the remnant stomach safe during distal pancreatectomy in patients who have undergone distal gastrectomy? *World J Surg* 2013; 37: 430-436 [PMID: 23188537 DOI: 10.1007/s00268-012-1860-1]
5 Nagai E, Nakata K, Ohuchida K, Miyasaka Y, Shimizu S, Tanaka M. Laparoscopic total gastrectomy for remnant gastric cancer: feasibility study. *Surg Endosc* 2014; 28: 289-296 [PMID: 24013469 DOI: 10.1007/s00464-013-3186-y]
6 Shinohara T, Hanyu N, Tanaka Y, Murakami K, Watanabe A, Yanaga K. Totally laparoscopic complete resection of the remnant stomach for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 341-345 [PMID: 22777535 DOI: 10.1007/s00423-012-0979-8]
7 李成林. 残胃癌患者预后影响因素分析. 山东医药 2013; 53: 43-45
8 尹曙明, 张赣生, 马海芬, 黄一沁, 陈洁, 保志军, 于晓峰. 残胃癌患者的生命质量评价. 中华消化杂志 2013; 33: 155-159
9 何玉明, 郑晓春, 张莹, 李少芳, 杨业勤. 残胃癌22例临床分析. 中国医师杂志 2014; 16: 82-83
10 李清国, 王道荣, 汤劲松, 肖兆勇, 陈平. 残胃癌与初发胃癌外科治疗及预后的比较研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 622-624
11 廖志敏, 黄维江, 郑威, 胡磊, 庞一雄. 残胃代食管重建消化道治疗食管癌3例. 中华胸心血管外科杂志 2015; 31: 110, 115
12 胡渊文, 苏法. 胃癌术后再发胃恶性间质瘤一例. 中华消化杂志 2014; 34: 564-565
13 刘俊峰, 王福顺, 曹富民, 姜涛, 石志华, 刘新波, 刘磊, 李保庆. 食管癌和食管胃结合部癌术后复发与再发癌的手术疗效. 中华消化外科杂志 2013; 12: 779-782
14 马振敕, 张汝鹏, 王维佳, 王学军, 薛强, 梁寒. 残胃再发癌二次手术根治性的影响因素分析. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 139-142
15 Nomura E, Lee SW, Tokuhara T, Nitta T, Kawai M, Uchiyama K. Functional outcomes according to the size of the gastric remnant and the type of reconstruction following distal gastrectomy for gastric cancer: an investigation including total gastrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1195-1202 [PMID: 24065202 DOI: 10.1093/jjco/hyt141]
16 Sasaki K, Fujiwara Y, Kishi K, Motoori M, Yano M, Ohigashi H, Ohue M, Noura S, Maruhashi S, Takahashi H, Gotoh K, Shingai T, Yamamoto T, Tomita Y, Ishikawa O. Pathological findings of gastric mucosa in patients with gastric remnant cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 251-254 [PMID: 24895831]

同行评价

本研究探究了残胃癌再次手术根治性的相关因素, 对以后的临床治疗具有较好的指导作用.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4568

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4568-4573
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中药直肠滴入联合西药对婴儿肝炎综合征患儿血生化指标的影响

李 宁, 张 博

背景资料
婴儿肝炎综合征是一组以全身皮肤黄疸、肝功能异常、肝脏肿大为临床表现的疾病. 对于本病的治疗尚无满意的治疗药物, 主要采用综合治疗, 效果不甚满意. 本研究选用中药方剂直肠滴入联合西医常规治疗, 探讨其治疗淤胆型婴儿肝炎综合征的临床效果及可能的机制.

李宁, 河南中医学院基础医学院 河南省郑州市 450046
张博, 河南中医学院第一附属医院儿科 河南省郑州市 450046
李宁, 讲师, 硕士, 主要从事中医基础研究.
河南省教育厅科学技术研究重点基金资助项目, No. 13A360559
作者贡献分布: 此课题由李宁与张博设计; 研究过程由李宁与张博操作完成; 数据分析由张博完成; 文章写作由李宁完成.
通讯作者: 李宁, 讲师, 450046, 河南省郑州市郑东新区金水路1号, 河南中医学院基础医学院. 604541869@qq.com
收稿日期: 2015-07-07 修回日期: 2015-09-02
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Effect of Chinese medicine rectal instillation therapy combined with Western medicine on blood biochemical parameters in patients with cholestatic infant hepatitis syndrome

Ning Li, Bo Zhang

Ning Li, Basic Medical College, He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, He'nan Province, China
Bo Zhang, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, He'nan Province, China
Supported by: Science and Technology Research Key Project of Education Department of Henan Province, No. 13A360559
Correspondence to: Ning Li, Lecturer, Basic Medical College, He'nan College of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinshui Road, Zhengdong District, Zhengzhou 450046, He'nan Province, China. 604541869@qq.com
Received: 2015-07-07 Revised: 2015-09-02
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of Chinese medicine rectal instillation therapy combined with Western medicine in treating cholestatic infancy hepatitis syndrome and its effect on blood biochemical parameters.

METHODS: Eighty-three patients diagnosed with cholestatic infancy hepatitis syndrome were randomized into either a treatment group (n = 42) or a control group (n = 41). The control group was treated with Western medicine alone, and the treatment group was given traditional Chinese medicine rectal instillation therapy combined with Western medicine. The treatment lasted 6 weeks. After treatment, serum total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), total bile acid (TBA), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), CMV-IgM negative conversion rate, and liver size were compared between the two groups.

RESULTS: The effective rate and CMV-IgM negative conversion rate were significantly higher in the treatment group than in the control group (P < 0.05). After 6 wk of treatment, the levels of ALT, TBA, ALP, TBIL, DBIL and GGT in both groups improved significantly (P < 0.05), and were dramatically lower in the treatment group than in the control group (P < 0.05). The liver size in the treatment group was significantly decreased compared with the control group (P < 0.05). The time to jaundice disappearance was significantly shorter in the treatment group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION: Chinese medicine rectal

同行评议者
毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科; 庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

instillation therapy combined with Western medicine can reduce the levels of ALT, TBA, ALP, TBIL, DBIL and GGT, and improve the anti-CMV-IgM negative conversion rate in patients with cholestatic infant hepatitis syndrome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholestatic infant hepatitis syndrome; Chinese medicine rectal instillation; Cytomegalovirus infection

Li N, Zhang B. Effect of Chinese medicine rectal instillation therapy combined with Western medicine on blood biochemical parameters in patients with cholestatic infant hepatitis syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4568-4573 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4568.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4568

摘要

目的: 观察肝炎综合征经验方汤剂直肠滴入联合西药治疗淤胆型婴儿肝炎综合征的临床疗效及对患儿相关指标的影响.

方法: 经诊治淤胆型婴儿肝炎综合征患者83例, 采用随机数字表法分为治疗组42例和对照组41例, 对照组患者给予西医常规治疗方案, 治疗组在对照组基础上给予中药直肠滴入, 每个疗程2 wk, 2组均进行3个疗程, 观察临床疗效、血生化指标包括血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)及CMV-IgM转阴率, 肝脏大小等情况.

结果: 治疗组CMV-IgM转阴率、总有效率明显高于对照组($P<0.05$). 两组ALT、TBA、ALP、TBIL、DBIL及GGT均较治疗前明显降低($P<0.05$), 且治疗组较对照组下降水平更为显著, 具有显著性差异($P<0.05$). 两组肝脏较治疗前明显缩小($P<0.05$), 治疗后组间比较具有统计学意义($P<0.05$). 治疗组黄疸消退时间明显短于对照组, 具有显著性差异($P<0.05$).

结论: 肝炎综合征经验方汤剂直肠滴入联合西药常规治疗降低婴儿肝炎综合征淤胆型患者的ALT、TBA、ALP、TBIL、DBIL及GGT水平, 提高巨细胞病毒感染抗-CMVAgM阴转率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 婴儿肝炎综合征; 中药直肠滴入; 巨细胞病毒感染

核心提示: 肝炎综合征经验方汤剂加减直肠滴入联合西药常规治疗淤胆型婴儿肝炎综合征, 可以降低患者的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase)、血清总胆汁酸(total bile acids)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)、总胆红素(total bilirubin)、直接胆红素(direct bilirubin)及谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase), 提高巨细胞病毒感染抗-CMVAgM阴转率.

李宁, 张博. 中药直肠滴入联合西药对婴儿肝炎综合征患儿血生化指标的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4568-4573 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4568.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4568

研发前沿
婴儿肝炎综合征以西医综合治疗为主, 但由于患者年龄, 给药方式不易被患者接受, 效果不甚满意. 本研究探讨中药直肠滴入给药方式, 以期达到满意疗效.

0 引言

婴儿肝炎综合征是一组以全身皮肤黄疸、肝功能异常、肝脏肿大为临床表现的疾病. 本病发病缓慢或病情隐匿, 常被家长忽略, 而造成错过最佳诊疗时机, 严重者可有肝衰竭或继发性感染, 导致死亡. 淤胆型婴儿肝炎综合征是本病的主要类型, 是由胆红素淤积在毛细胆管内, 血液循环中结合胆红素升高, 长期失治则会肝内外胆管完全闭塞[1]. 对于本病的治疗尚无满意的治疗药物, 临床治疗极为困难, 且预后凶险. 早期诊断及治疗对改善预后有重要意义[2]. 对于本病的治疗主要采用综合治疗, 本研究根据《婴儿肝病综合征诊治修订方案》[3]给予患儿补充营养、对症治疗及对因治疗等措施, 同时选用中药方剂直肠滴入, 本研究方剂根据著名中医儿科专家彭兆麟治疗婴儿肝炎综合征的经验方加减化裁而来, 观察治疗淤胆型婴儿肝炎综合征的临床效果.

1 材料和方法

1.1 材料 2009-05/2013-12河南中医学院第一附属医院诊治淤胆型婴儿肝炎综合征患者83例, 均符合文献[3]中婴儿肝炎综合征的诊断标准和《中医病症诊断疗效标准》[4]中气血

相关报道
有学者在对比婴肝合剂灌肠、婴肝合剂口服和西药常规治疗婴儿肝炎综合征疗效的研究中得出, 中西医结合疗法临床疗效优于单纯西药疗法, 且中药采用灌肠给药途径优于口服给药.

瘀滞型黄疸的诊断标准, 另外患儿同时具备以下4点: (1)肝脏质地变化或者肝脏≥2.0 cm; (2)患儿大便颜色呈浅黄色或白色; (3)血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高; (4)血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平≥85.5 μmol/L, 且以直接胆红素增高为主要表现. 排除其他系统疾病引起的黄疸和肝功能异常、先天肝胆解剖结构异常患者. 所有患者均在本院检查随访. 本组资料采用随机数字表法分为两组, 治疗组42例, 男25例, 女17例; 年龄26-137 d, 平均为72.35 d±25.91 d; 病程为46.47 d±12.03 d; 巨细胞病毒感染34例, 大便黄白32例, 大便灰白10例; 肝脏触诊右肋下肝大4.36 cm±1.52 cm. 对照组41例, 男26例, 女15例; 年龄32-144 d, 平均为76.13 d±23.07 d; 病程为48.10 d±14.97 d; 巨细胞病毒感染36例, 大便黄白34例, 大便灰白7例; 肝脏触诊右肋下肝大4.29 cm±1.38 cm. 两组患者基础资料具有临床可比性, 本研究患者家属知情同意, 且经医院伦理委员会通过. 阿拓莫兰, 国药准字H19991068, 重庆药友制药有限责任公司; 肌苷, 武汉久安药业有限公司, 国药准字H42020898; 熊去氧胆酸片, 上海中西三维药业有限公司, 国药准字H31021950; 更昔洛韦葡萄糖注射液, 武汉福星生物药业有限公司, 国药准字H20052454.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予西医治疗方案. 阿拓莫兰50 mg/kg与肌苷25 mg/kg加入5%葡萄糖注射液50 mL中静脉滴注, 1次/d; 同时患者口服熊去氧胆酸片, 剂量为20 mg/(kg•d), 2次/d. 巨细胞病毒阳性患者同时给予更昔洛韦葡萄糖注射液, 剂量为5 mg/(kg•d), 加入5%葡萄糖注射液50 mL中静脉滴注, 1次/d, 连续静脉滴注2 wk. 患者同时给予ATP、能量合剂等营养支持.

治疗组在对照组基础上给予直肠滴入中药方剂, 方剂根据著名中医儿科专家彭兆麟治疗婴儿肝炎综合征的经验方加减化裁而来. 方剂组成: 茵陈10 g, 虎杖、郁金、干姜、大黄、鳖甲、丹参、败酱草、红花、桃仁、白芍各6 g. 由河南中医学院基础医学制剂室制成浓缩剂25 mL, 100 mL/袋, 1剂/d, 直肠滴入, 连续用14 d. 1 mo患儿剂量减半. 具体操作: 患儿取左侧卧位, 臀部抬高15-20 cm. 药液加温至37 ℃左右, 经直肠滴入, 顺肛门缓慢插入25-30 cm, 速度为15滴/min. 直肠滴入后静卧2-3 h. 两组均2 wk为1个疗程, 连续观察6 wk.

1.2.2 观察指标: (1)于治疗前后采用酶偶联法检测ALT、3-a羟类固醇脱氧酶法检测血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、连续监测法测定碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、重氮盐法检测TBIL和直接胆红素(direct bilirubin, DBIL), 采用IFCC法测定谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT); (2)观察记录治疗前后肝脏大小及黄疸消退时间; (3)CMV-IgM转阴率, 于治疗前后采用电化学发光法(ECLIA)检测CMV-IgM.

1.2.3 疗效标准: 显效: 黄疸完全消退, 体征消失, 肝增大者回缩至正常或接近正常范围, 肝功能检查恢复至正常; 好转: 黄疸明显减轻, 体征减轻, 肝增大较治疗前缩小, 未恢复至正常范围, 肝功能检查部分指标恢复至正常; 无效: 黄疸未消退或加重, 体征无变化或加重, 肝脏大小、质地无变化或加重, 肝功能指标异常或加重. 有效 = 显效+好转.

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件进行统计学分析和处理, 计量资料用mean±SD表示, 数据差异采用*t*检验, 计数资料以%表示和χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗前后血生化指标变化比较 经过3个疗效的治疗, 两组血生化指标ALT、TBA、ALP、TBIL、DBIL及GGT均较治疗前明显降低($P<0.05$), 且治疗组较对照组下降水平更为显著, 具有显著性差异($P<0.05$, 表1)

2.2 两组肝脏大小及黄疸消退时间 两组肝脏较治疗前明显缩小($P<0.05$), 治疗后组间比较, 具有统计学意义. 治疗组黄疸消退时间明显短于对照组, 具有显著性差异($P<0.05$)(表2).

2.3 两组CMV-IgM转阴率 治疗组治疗前CMV-IgM阳性34例, 经过治疗后CMV-IgM阳性6例, CMV-IgM转阴率为82.35%; 对照组治疗前CMV-IgM阳性36例, 经过治疗后CMV-IgM阳性12例, CMV-IgM转阴率为55.56%. 治疗组转阴率明显高于对照组($\chi^2=4.65$, $P<0.05$).

2.4 两组临床疗效比较 治疗组显效15例, 好转23例, 无效4例, 总有效率为90.47%; 对照组显效8例, 好转21例, 无效12例, 总有效率为70.23%. 两组总有效率经χ^2检验, 具有显著性

表 1　两组治疗前后血生化指标变化比较 (mean ± SD)

分组	治疗组(n = 42)		对照组(n = 41)		t值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	138.06 ± 32.14	31.64 ± 6.53^{ac}	136.59 ± 28.39	40.37 ± 9.19^{c}	0.220	4.998
TBA(U/L)	154.93 ± 31.81	89.76 ± 20.63^{ac}	156.71 ± 34.97	115.09 ± 26.87^{c}	0.243	4.824
ALP(U/L)	367.25 ± 41.13	89.47 ± 16.71^{ac}	365.78 ± 38.26	114.82 ± 30.37^{c}	0.168	4.726
TBIL(μmol/L)	151.31 ± 49.57	34.46 ± 9.07^{ac}	149.24 ± 53.94	47.17 ± 12.34^{c}	0.182	5.356
DBIL(μmol/L)	109.13 ± 26.53	13.62 ± 3.75^{ac}	112.42 ± 34.29	24.81 ± 5.16^{c}	0.489	11.513
GGT(U/L)	236.87 ± 52.08	71.36 ± 11.49^{ac}	231.69 ± 60.51	104.93 ± 21.31^{c}	0.418	8.962

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前. ALT: 血清丙氨酸氨基转移酶; TBA: 血清总胆汁酸; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; GGT: 谷氨酰转肽酶.

表 2　两组肝脏大小及黄疸消退时间比较 (mean ± SD)

分组	n	肝脏大小(cm)		黄疸消退时间(d)
		治疗前	治疗后	
治疗组	42	4.36 ± 1.52	3.08 ± 1.02^{ac}	14.81 ± 4.92^{a}
对照组	41	4.29 ± 1.38	3.74 ± 0.87	21.05 ± 6.37
t值		0.219	3.618	5.001
P值		<0.05		<0.05

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

差异(χ^2 = 4.006, P<0.05).

3 讨论

淤胆型婴儿肝炎综合征是由于胆汁黏稠使胆管堵塞而致黄疸. 现代医学认为, 婴儿肝炎综合征是由于婴儿出生时肝脏发育不成熟或受到病毒感染引起, 导致胆红素的转化和排泄功能异常, 引起胆道的部分阻塞. 部分胆红素不能正常排泄而反流入血循环, 故血流内结合性胆红素增高, 产生病理性黄疸[5]. 祖国医学认为, 本病属于“胎疸”、“胎黄”范畴. 是由于孕母感受湿热太盛, 传入胎儿而受热毒, 蕴结于脾胃, 导致脾胃运化失常, 脾气不升, 气机不畅, 肝失条达, 胃气不降, 胆汁排泄转化失常, 导致黄疸形成. 患儿患病日久, 肝胆疏泄失常, 则气滞血瘀, 瘀积络脉, 肚腹胀满, 右胁下可触及包块[6]. 所以湿热、内瘀、内积是本病的主要病机, 病位则在肝、胆、脾、胃. 如不尽早治疗, 会随着病情加重, 恶化为胆道闭锁, 给临床治疗带来极大困难. 根据本病的病机, 采用疏肝利胆、清热利湿、消积化瘀的中药方剂, 方中茵陈、大黄、虎杖、郁金利胆退黄, 清利湿热; 白芍疏肝理气, 败酱草清热解毒, 干姜温中散寒, 运脾化湿; 丹参、桃仁、红花活血化瘀; 鳖甲软坚散结共奏利胆退黄, 清利湿热, 消积化瘀的功效.

以往采用中药治疗多以汤剂口服为主, 本研究根据患儿生理特点和婴儿肝炎综合征的病理机制, 采用直肠滴入给药方式. 婴儿肝炎综合征患儿血清持续高胆红素水平时, 患儿的肠蠕动减慢, 肝肠循环中胆红素增加[7]. 小儿直肠黏膜血管丰富, 直肠静脉、乙状结肠静脉与下腔静脉相连, 采用直肠滴入给药, 促进肠蠕动, 增强药物的吸收和提高生物利用率. 同时增加肠道内胆红素排除体外的速率, 降低胆红素重吸收, 进一步促进黄疸消退, 减轻肝损害[8]. 采取臀部抬高位, 有利于药物与结肠黏膜的接触面积增大, 进一步增强药物的吸收. 另外, 小儿脾胃虚弱, 且婴儿肝炎综合征患儿肠道菌群失调, 本研究采用苦寒药物相对较多, 口服会加重患儿的脾胃损伤, 不利于病情的尽早恢复. 因此, 选择患儿容易接受、吸收好和提高生物利用度的药物是临床需要, 故本研究选择直肠滴入给药方式.

胆红素升高时监测黄疸程度的指标. 婴儿肝炎综合征患儿肝内胆汁淤积, 当肝细胞受损

创新盘点

婴儿肝炎综合征以往采用中药治疗多以汤剂口服为主, 本研究根据患儿生理特点和婴儿肝炎综合征的病理机制, 采用直肠滴入给药方式. 对于服用中药汤剂困难的婴幼儿采用中药汤剂治疗是一个重要的创新.

应用要点
通过观察肝炎综合征经验方汤剂加减直肠滴入联合西药常规治疗淤胆型婴儿肝炎综合征的疗效及对相关指标的影响, 为临床治疗婴儿肝炎综合征提供理论依据和新的治疗方法.

严重时, 胆红素的摄取、转运、排泄障碍, 均使结合胆红素水平上升. 同时肝脏受损, 肝脏清除内毒素的能力下降, 内毒素进入体循环增多, 引起胆红素结合和排泄障碍. 均可导致胆红素升高, 临床表现为黄疸[9]. 本研究结果显示, 中药直肠滴入组黄疸消退较西药组早, 肝脾肿大也较西药组有明显缩小, 且TBIL、DBIL水平下降较对照组显著. 这与徐琛[10]研究相符.

这主要考虑是在西药治疗的基础上, 中药方剂增强了利胆退黄的功效和改善气滞血瘀, 瘀滞络脉的情况. 中药方剂中大黄、茵陈、虎杖、郁金均有利胆退黄的作用. 动物实验研究[11]显示, 给予淤胆型大鼠大黄干预时, 大黄对NOS有清除或抑制, 使体内NO水平降低, 促进肝细胞和胆管上皮细胞的修复和再生, 起到利胆退黄的作用. 大黄的泻下作用可加快毒素从肠道排泄, 阻断胆红素的肝肠循环, 发挥退黄的作用郁金具有活血行气, 利胆退黄的功效. 动物实验研究[12]表明, 郁金的水煎液可抑制家兔括约肌相位的收缩, 收缩胆囊平滑肌, 发挥利胆作用.

TBA是胆汁有机溶质的主要成分, TBA水平升高是肝细胞损伤和胆汁淤积的敏感指标. 当肝细胞损伤或胆道阻塞时, 胆汁酸的代谢障碍, 加重肝损伤和胆道上皮细胞损伤, 引起胆汁排泄障碍, 进一步加重胆汁淤积, 两者互为因果, 恶性循环[13]. 婴儿肝炎综合征患者肝细胞肿胀, 胆汁淤积致血清中ALP水平上升, 可作为肝脏疾病的检查指标. ALT反映肝细胞损伤的程度, 当肝细胞损伤时, 肝细胞膜的通透性增加, ALT大量释放入血, 使血清ALT酶活性升高. GGT也是胆汁淤积的敏感指标. 当胆汁排泄障碍时, 血清GGT增高[14]. 本研究结果显示, 两组在治疗前, ALT、TBA、ALP及GGT水平均升高, 经过治疗后治疗组ALT、TBA、ALP及GGT较对照组下降水平更为显著, 且具有显著性差异. 说明中药方剂改善了患儿胆汁淤积, 减轻炎症损伤, 疏通或扩张了胆管. 茵陈的有效成分二甲氧基香豆素、对羟基苯乙酮、咖啡酸有利胆、改善胆汁排泄障碍的作用. 且水煎液可增加大鼠的胆汁流量, 尤其是胆红素和胆汁中固体物、胆酸的排出量[15]. 大黄的有效成分大黄酸、大黄素促进胆汁分泌, 扩张奥狄括约肌. 同时也可增加大鼠胆汁排泄. 胆汁淤积减轻, 胆汁排泄增加, 故TBA、GGT水平下降. 保肝的中药可通过减轻炎症损伤或改善微循环来发挥促进肝细胞的修复和再生, 使血清ALT和ALP水平下降. 动物实验表明, 大黄可降低大鼠血清ALT和ALP水平, 机制可能与降低血清和胆汁中白介素-6(interleukin-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α)、丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)水平, 提高超氧化物歧化酶水平来减轻肝损伤的程度. 另外, 大黄中番泻甙甲可刺激大肠蠕动, 改善肝组织微循环, 疏通肝内毛细血管和胆管系统[16]. 虎杖苷可通过抑制ALT和MDA的升高, 其机制是通过抑制脂质过氧化及保护谷胱甘肽(glutathione)等巯基化合物而保护肝功能[17]. 丹参、红花、桃仁均具有活血化瘀的作用, 可改善肝脏营养及氧的供给, 促进肝细胞再生. 另外, 鳖甲有抗肝纤维化, 败酱草、郁金和白芍也有养肝护肝功效. 故ALT和ALP水平下降.

研究[18]显示, 有48.1%-78.3%的婴儿肝炎综合征患儿有CMV感染证据, 本文有85.36%的患者有CMV感染, 略高于上述指标. CMV感染已成为婴儿肝炎综合征的首要致病因素. 本组经过治疗, 抗-CMVAgM阴转率治疗组高于对照组, 这与方中的抗病毒药物疗效密不可分, 如虎杖、大黄、茵陈、败酱草等均具有抗病毒活性.

总之, 肝炎综合征经验方汤剂加减直肠滴入联合西药常规治疗降低婴儿肝炎综合征淤胆型患者的ALT、TBA、ALP、TBIL、DBIL及GGT水平, 提高巨细胞病毒感染抗-CMVAgM阴转率.

4 参考文献

1 何念海. 婴儿肝炎综合征实用. 肝脏病杂志 2013; 15: 484-486
2 邱波, 陈新霞, 杜鹃. 婴儿肝炎综合征104例病原学及合并症分析. 淮海医药 2015; 33: 152-153
3 朱启镕, 王晓红, 王建设. 婴儿肝病综合征诊治修订方案. 中华传染病杂志 2004; 22: 357
4 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准第1版. 南京: 南京大学出版社, 1994: 86
5 梁丽俊, 张兰, 陈国庆, 陆彪. 宁夏地区婴儿肝炎综合征165例病因及预后分析. 中国妇幼保健 2013; 24: 23
6 胡艳, 幺远, 柳静, 裴胜. 裴学义治疗婴儿肝炎综合征经验. 中国中医药信息杂志 2012; 19: 87-87
7 任志刚, 周琳, 王伟林, 郑树森. 肠道微生态紊乱对肝脏疾病进展的促进作用. 中华消化杂志 2015; 35: 198-202
8 祁佩云. 中药直肠滴入治疗及护理方法进展. 中医外

治杂志 2012; 21: 50-51
9 胡娅, 刘丽. 新生儿黄疸胆红素和总胆汁酸测定的临床意义. 中国现代医生 2013; 51: 117-119
10 徐琛. 中西医结合治疗婴儿肝炎综合征胆淤型临床疗效观察. 武汉: 湖北中医学院, 2008
11 吕俊兰, 付珊珊, 郭静静, 刘永, 袁海龙, 肖小河. 大黄用于治疗大鼠实验性黄疸的日服用次数初步研究. 中国中药杂志 2012; 36: 3506-3510
12 王颖, 郭兰萍, 黄璐琦, 杨丰庆, 夏之宁. 姜黄, 莪术, 郁金的化学成分与药理作用研究进展. 中国药房 2013; 24: 3338-3342
13 卜劲松. 生化指标变化对婴儿肝炎综合征的临床诊断价值. 中国妇幼保健, 2012; 27: 5434-5435
14 苏荣, 李莉, 唐秀英. 婴儿肝炎综合征生化指标变化的临床价值. 宁夏医学杂志 2012; 34: 263-265
15 曹锦花. 茵陈的化学成分和药理作用研究进展. 沈阳药科大学学报 2013; 30: 489-494
16 傅兴圣, 陈菲, 刘训红, 许虎, 周逸芝. 大黄化学成分与药理作用研究新进展. 中国新药杂志 2011; 20: 1534-1538
17 黄海量. 中药虎杖药理作用研究进展. 西部中医药 2012; 25: 100-103
18 郑佳佳, 许红梅. 婴儿肝炎综合征感染病因学研究进展. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 558-560

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

肝炎综合征经验方汤剂加减直肠滴入联合西药常规治疗对于服用中药汤剂困难的婴幼儿采用中药汤剂治疗是一个重要的用数据说明的创新, 开创了在婴幼儿这个特殊群体的具体研究和应用, 做出了值得学习和借鉴的经验.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4574

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4574-4578
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

LTCBDE手术治疗继发性肝外胆管结石的临床效果

程利民, 刘 洋, 孙志德, 刘淑敏, 张学军

背景资料
腹胆总管探查联合“T”管引流术是过去胆总管结石的主要治疗方式, 但是将胆总管进行切开后期完整性将受到破坏, 有可能导致结石出现复发或是胆道狭窄, 胆道缝线也有可能引起胆道结石再发, “T”管引流术后会导致机体丢失大量的胆汁而出现水电解质平衡紊乱以及消化功能障碍或是逆行性感染, 对患者的生活质量造成严重的影响.

程利民, 刘洋, 孙志德, 刘淑敏, 张学军, 承德医学院附属医院肝胆外科 河北省承德市 067000
程利民, 讲师, 主要从事肝胆外科的研究.
作者贡献分布: 本研究由程利民设计; 刘洋、孙志德、刘淑敏及张学军共同参与; 论文写作由程利民完成.
通讯作者: 程利民, 讲师, 067000, 河北省承德市南营子大街36号, 承德医学院附属医院肝胆外科.
chenglimin1972@163.com
收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-08-19
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration *vs* laparoscopic common bile duct exploration plus T-tube drainage in treatment of secondary extrahepatic bile duct stones

Li-Min Cheng, Yang Liu, Zhi-De Sun, Shu-Min Liu, Xue-Jun Zhang

Li-Min Cheng, Yang Liu, Zhi-De Sun, Shu-Min Liu, Xue-Jun Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Correspondence to: Li-Min Cheng, Lecturer, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Chengde 067000, Hebei Province, China. chenglimin1972@163.com
Received: 2015-06-25 Revised: 2015-08-19
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopic transcystic common bile duct exploration (LTCBDE) and laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) plus T-tube drainage in the treatment of extrahepatic bile duct stones.

METHODS: Ninety patients with secondary extrahepatic bile duct stones treated from January 2012 to June 2014 at our hospital were divided into either an observation group or a control group, with 45 cases in each group. The observation group received LTCBDE, and the control group received LCBDE plus T-tube drainage. Operative time, intraoperative blood loss, hospitalization expenses, and postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS: The operative time was significantly longer in the observation group than in the control group, but intraoperative blood loss, postoperative hospital stay, postoperative rehydration, postoperative hospitalization expenses, and time to tube removal were significantly lower in the observation group than in the control group. The incidence rates of early and late complications were significantly lower in the observation group than in the control group (2.22% *vs* 13.33%, 0 *vs* 11.11%, χ^2 = 7.349 and 5.281, respectively, $P < 0.05$).

CONCLUSION: As long as the surgical indications are properly selected, LTCBDE is minimally invasive and associated with less complications and faster postoperative recovery than LCBDE plus T-tube drainage in the treatment of secondary extrahepatic bile duct stones.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Cystic duct; Common bile duct; T-tube drainage

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 邱伟华, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

Cheng LM, Liu Y, Sun ZD, Liu SM, Zhang XJ. Clinical effects of laparoscopic common bile duct exploration *vs* laparoscopic common bile duct exploration plus T-tube drainage in treatment of secondary extrahepatic bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4574-4578 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4574.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4574

摘要

目的: 分析并比较腹腔镜下经胆囊管胆总管探查取石术(laparoscopic transcystic common bile duct exploration, LTCBDE)与腔镜胆道探查“T”管引流术治疗继发性肝外胆管结石的临床效果.

方法: 选取2012-01/2014-06承德医学院附属医院收治的90例继发性肝外胆管结石患者, 根据不同的手术方式将其分为观察组以及对照组, 每组45例, 其中观察组给予LTCBDE治疗, 对照组给予腹腔镜胆道探查“T”管引流术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE), 比较两组患者的手术时间、术中出血量、住院费用、以及术后并发症情况.

结果: 观察组的手术时间明显长于对照组, 但其术中出血量、术后住院时间、住院费用、术后补液量以及术后带管时间明显少于对照组, 观察组中术后近期并发症的发生率为2.22%(1/45), 远期并发症发生率为0, 对照组分别为13.33%(6/45)及11.11%(5/45), 组间比较有统计学差异(χ^2 = 7.349、5.281, P<0.05).

结论: 只要掌握好手术适应证, LTCBDE具有微创、并发症少、术后恢复快的特点, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 胆囊管; 胆总管结石; “T管”引流

核心提示: 本研究对腹腔镜下行经胆囊管胆总管探查取石术这一最新的手术方式进行了研究, 并与传统的胆囊管胆总管探查手术效果进行对比, 发现其在手术效果上具有更加明显的优势去, 且适应证更广.

程利民, 刘洋, 孙志德, 刘淑敏, 张学军. LTCBDE手术治疗继发性肝外胆管结石的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4574-4578 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4574.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4574

研发前沿
近些年来随着临床腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜下胆总管探查术逐渐成为临床的主流术式, 但是腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)仍然需要放置“T”管, 所以仍存在一定的并发症风险.

0 引言

开腹胆总管探查联合“T”管引流术是过去胆总管结石的主要治疗方式, 但是将胆总管进行切开后期完整性将受到破坏, 有可能导致结石出现复发或是胆道狭窄, 胆道缝线也有可能引起胆道结石再发[1], “T”管引流术后会导致机体丢失大量的胆汁而出现水电解质平衡紊乱以及消化功能障碍或是逆行性感染, 对患者的生活质量造成严重的影响[2], 近些年来随着临床腹腔镜技术的不断发展, 腹腔镜下胆总管探查术逐渐成为临床的主流术式, 但是腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)仍然需要放置“T”管, 所以仍存在一定的并发症风险, 而有研究指出[3]在腹腔镜下行经胆囊管胆总管探查取石术(laparoscopic transcyctic common bile duct exploration, LTCBDE)是安全可行的, 本研究就两种手术方式应用于继发性胆总管结石的治疗效果作如下对比.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-06承德医学院附属医院收治的90例继发性肝外胆管结石患者, 根据患者, 根据不同的手术方式将其分为观察组与对照组, 每组45例. 其中观察组采用LTCBDE方法治疗, 对照组采用LCBDE方法治疗. 观察组中男30例, 女15例, 年龄33-61岁, 平均年龄47.6岁±3.7岁, 结石8-10枚, 胆囊管直径8-16 mm, 平均13.4 mm±2.7 mm; 对照组中男31例, 女14例, 年龄32-63岁, 平均年龄48.3岁±2.9岁, 结石8-10枚, 胆囊管直径7-17 mm, 平均14.1 mm±3.2 mm. 所有患者均出现不同程度的右上腹痛、寒战、发热、黄疸等症状, 术前B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查均提示胆管结石, 手术方式为患者自行选择, 术前已告知患者该手术方式可能出现的并发症以及术后恢复情况, 大概的住院费用, 两组患者在年龄、性别等基本资料比较无明显差异(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 手术方式: LTCBDE手术采用气管插管全

创新盘点

目前腹腔镜下治疗胆总管结石主要有腹腔镜下经胆囊管胆总管探查术以及腹腔镜胆道探查“T”管引流术两种手术方式, 而本研究就两种手术方式的效果作进一步对比.

身麻醉方式, 术中的患者体位、术者站位以及各Trocar位置、镜头防止孔位置与腹腔镜下胆囊切除手术相同, 术中先将胆囊三角充分暴露, 游离胆囊管以及胆囊动脉[3], 明确胆囊管以及胆总管之间的关系, 使用2根可吸收夹将胆囊动脉夹闭, 用电凝切断, 胆囊壶腹部上采用1根可吸收夹将胆囊管夹闭, 以防术中胆汁以及结石流入腹腔, 将胆囊从胆囊床上逆行游离, 因胆囊出现炎症水肿或胆道梗阻将造成胆囊体积大于正常状态, 无法辨认解剖结构, 故将胆囊开窗后使用钝头弯剪、分离钳或是吸引器对其进行钝性分离, 暂时不将胆囊切除以便于牵引[4], 在距离胆总管交集处约1 cm处将胆囊管的1/2周径剪开, 右侧肋缘下套管置入胆道镜并对胆总管以及肝总管进行探查, 若发现结石则使用套石篮将其取出, 若结石较大可采用弹道碎石后再取出, 再次对胆总管以及肝总管进行探查, 若无发现明显结石, 用可吸收夹于距离胆总管0.5-1.0 cm处将胆囊管夹闭, 最后将胆囊切除(寻找到胆囊, 并用钳夹提起. 使用纱布紧贴患者的胆囊内部和胆囊下方填入, 充分显露出患者的Winslow's孔和肝脏十二指肠韧带等, 充分暴露出患者的胆囊三角. 如患者胆囊过大, 可以使用针将胆汁吸出再进行手术. 微创分离患者胆囊壶腹下缘, 并剪开浆膜, 再分离患者的胆总管、肝总管. 分离胆囊管7 mm左右, 结扎胆囊, 并稍微进行牵拉, 用V字形剪开胆囊管, 插入3-4 cm的硬膜外导管, 再进行结扎. 如患者有需要可以进行造影. 分离并暴露胆囊动脉的各个分支, 使用钳夹夹断. 在胆囊板平面将肝胆囊床进行分离, 并切除胆囊. 电凝止血)(图1A).

LCBDE手术方式同样采用气管插管全身麻醉, 术前准备同观察组, 术中将胆总管游离并暴露出胆总管前壁, 在胆总管的前壁处纵形方向切开一个小口, 将胆道镜置入并对胆总管以及肝总管进行探查, 若发现结石则用套石篮取出, 若无明显结石, 则置入合适大小的“T”管后应用单股可吸收或不可吸收缝线将胆总管缝合(图1B).

1.2.2 观察指标: 比较两组患者的手术时间、术中出血量、术后住院时间、住院费用、术后补液量以及术后带管时间, 观察两组患者的术后并发症情况.

统计学处理 结果应用SPSS19.0统计软件予以统计. 计量资料以mean±SD的形式表示, 采用*t*检验, 计数资料用相对数表示, 采用χ^2检验. 检验标准设置为0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

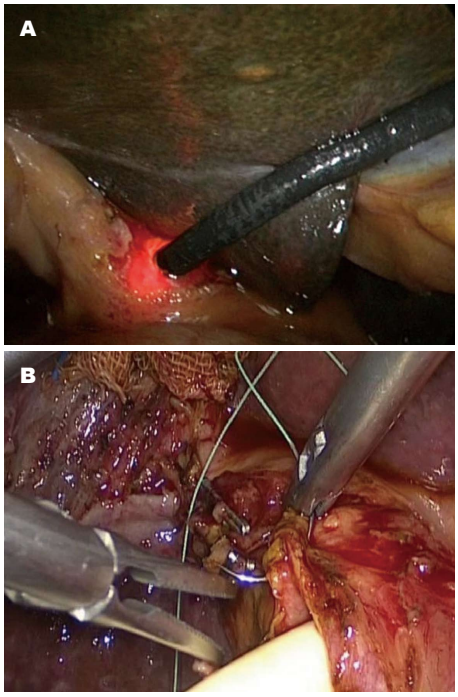


图 1 手术治疗过程. A: LTCBDE术式; B: LCBDE术式. LTCBDE: 腹腔镜下行经胆囊管胆总管探查取石术; LCBDE: 腹腔镜胆总管探查术.

2 结果

2.1 两组患者手术一般情况比较 观察组的手术时间明显长于对照组, 但其术中出血量、术后住院时间、住院费用、术后补液量以及术后带管时间明显少于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 两组患者并发症比较 观察组中术后发生1例胰腺炎并发症, 近期并发症的发生率为2.22%(1/45), 远期并发症发生率为0, 对照组中出现2例胰腺炎、2例急性胆汁性腹膜炎、2例T管引流不畅, 并发症的发生率为13.33%(6/45), 远期并发症为11.11%(5/45), 组间比较有统计学差异(χ^2 = 7.349、5.281, P<0.05).

3 讨论

随着环境的变化以及人们生活方式的不断改变, 现在胆石症的发病率在不断升高之中, 有研究指出, 胆石症在成年人中的发病率达到了10%-25%[5], 一经确诊为胆囊结石合并胆总管结石后需要尽早进行手术治疗, 若结石长期存在, 则容易引起胆囊出现癌变, 手术治疗胆囊

表 1 两组患者的手术一般情况比较

项目	观察组	对照组	t值	P值
手术时间(min)	122.68 ± 19.03	98.07 ± 12.45	5.287	<0.05
术中出血量(mL)	14.32 ± 3.77	18.14 ± 8.89	6.409	<0.05
术后住院时间(d)	3.05 ± 1.19	6.51 ± 1.24	11.572	<0.05
住院费用(元)	14579.82 ± 1471.42	16572.38 ± 1243.09	5.481	<0.05
术后补液量(mL)	5076.05 ± 844.63	7291.83 ± 766.44	7.842	<0.05
术后带管时间(d)	2.93 ± 0.85	70.11 ± 5.73	7.103	<0.05

同行评价

本研究作为临床总结, 对临床医师有一定的参考价值.

结石的方法主要有传统开腹手术以及腹腔镜手术[6], 传统的开腹手术虽然能够起到较为肯定的效果, 但是其创伤较大, 特别不适合合并症较多的老年患者, 对患者的生活质量产生严重的影响, 随着微创手术技术在临床上的不断应用, 腹腔镜手术在胆石症手术中也得到了越来越广泛的应用[7], 目前腹腔镜下治疗胆总管结石主要有腹腔镜下经胆囊管胆总管探查术以及腹腔镜胆道探查“T”管引流术两种手术方式, 而本研究就两种手术方式的效果作进一步对比.

通过本次研究结果发现, 观察组术中出血量、术后住院时间、住院费用、术后补液量以及术后带管时间明显短于对照组, 组间比较差异均有统计学意义(P<0.05), 这是由于腹腔镜下胆总管切开探查术后进行T管放置将对胆总管产生一定的损伤, 而LTCBDE手术方式不经过胆总管切口, 而是通过胆囊管这一自然通道进行操作, 能够提高治疗效果, 减少术后胆总管狭窄以及结石复发, 我们认为结石数量8-10枚、结石位于肝外胆管、胆囊管直径>4 mm、结石直径<10 mm, 是行腹腔镜胆囊管胆总管探查取石术的一个较为可行的治疗方法, 一般来说LTCBDE所要求的胆总管宽度为8-12 mm, 对于胆囊管的直径要求为4-5 mm, 且随着更纤细的胆道镜, 采取LTCBDE以及球囊扩张的方式, 对于胆囊管的要求已经降至了3 mm, 随着术者不断提高提手术熟练度, 以及钬激光, 等离子等碎石方法的应用, 结石的性状也不是唯一的限制, 既往有研究[8]对结石过大或胆囊管狭窄患者采用胆囊管汇入部微切开方式行腹腔镜胆道探查术, 国外学者采用硬质胆道镜对直径2-14 mm的胆管结石均成功施行了LTCBDE手术, Noble等[9]报道指出, 采用钬激光碎石技术, 通过LTCBDE技术完全能够将直径为10-20 mm的结石处理干净, 而一般说来, 胆道镜能够通过胆囊管进行胆总管中, 即使探查失败仍能够通过LTCBDE或开腹手术来取出结石而不会导致额外的损伤, 且LTCBDE处理也能够避免因留置“T”管而引起的诸多并发症, 缩短患者的住院时间、减少住院费用, 同时术中多采用钝性分离能够避免电刀以及电凝对组织的切割作用, 减少术中出血, 避免术中凝固作用引起的胆管热损伤, 既往有研究[10-13]指出, 胆管热效应会导致出现术后胆管小穿孔、胆漏以及术后数年出现的胆管狭窄, 且多数发病部位为高位胆管, 十分难以处理, 而本研究亦发现, 观察组的上述远期并发症的发生率明显低于对照组, 组间比较有明显差异(P<0.05). 一般的继发性胆管结石都符合手术标准, 而且 随着手术技术的不断熟练以及钬激光、等离子等碎石技术的不断更新, 对于结石的要求要越来越低. 最近有报道[14,15]指出, 利用钬激光碎石技术, 通过LTBCDE手术可以治疗直径10-20 mm大小的结石.

总之, LTCBDE治疗能够保证胆道系统的完整性, 只要掌握好手术适应证, 就能够起到微创的特性, 促进患者术后康复, 减少术后近期以及远期并发症, 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schecter WP, Campbell AR, Mackersie RC, Rodas A, Kreuwel HT, Harris HW. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg* 2010; 145: 28-33 [PMID: 20083751 DOI: 10.1001/archsurg.2009.226]

2 黄三雄, 吴育连, 唐成武, 王耀, 张良. 两种不同微创方法治疗老年胆囊结石合并胆总管结石的疗效对比. 中国老年学杂志 2014; 11: 6930-6932

3 邹浩, 朱红, 张小文, 王琳, 李晓, 王琨, 王炳煌. 胆囊结石合并胆总管结石微创治疗方式的选择. 广东医学 2011; 32: 1319-1321

4 荣育威, 张希全, 朱亮, 钟山, 崔佳佳. 经皮经肝穿刺多种介入技术联合治疗胆总管结石的疗效分析. 实用放射学杂志 2014; 15: 2047-2049

5 Huang J, Zhu J. Spontaneously removed endobiliary J stent drainage after laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2009; 23: 1398-1402 [PMID: 19263135 DOI: 10.1007/s00464-009-0368-8]
6 万春, 陈孝平. 兔肝细胞胆管上皮细胞对射频热效应的敏感性. 腹部外科 2005; 18: 119-120
7 刘泽良. 腹腔镜下胆道镜经胆囊管行胆道探查取石术23例体会. 肝胆胰外科杂志 2014; 26: 332-335
8 宋燕姣, 陈月秀, 杜丽萍. 13例双镜联合钬激光治疗胆总管嵌顿结石的手术配合与护理. 护理实践与研究 2014; 33: 58-59
9 Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson M. A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 713-720 [PMID: 19792866 DOI: 10.1089/lap.2008.0428]
10 Zhu QD, Tao CL, Zhou MT, Yu ZP, Shi HQ, Zhang QY. Primary closure versus T-tube drainage after common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 53-62 [PMID: 20582601 DOI: 10.1007/s00423-010-0660-z]
11 Li MK, Tang CN, Lai EC. Managing concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in the laparoscopic era: a systematic review. Asian *J Endosc Surg* 2011; 4: 53-58 [PMID: 22776221 DOI: 10.1111/j.1758-5910.2011.00073.x]
12 Varban O, Assimos D, Passman C, Westcott C. Video. Laparoscopic common bile duct exploration and holmium laser lithotripsy: a novel approach to the management of common bile duct stones. *Surg Endosc* 2010; 24: 1759-1764 [PMID: 20177943 DOI: 10.1007/s00464-009-0837-0]
13 代劲松, 邓志波, 颜登高. 胆管结石患者再次手术原因的多因素分析. 江汉大学学报(自然科学版) 2013; 26: 92-95
14 王聪, 谷昊, 贺家勇, 赵晋明. 腹腔镜下经胆囊管胆道探查术与腹腔镜下胆道探查"T"管引流治疗继发性肝外胆管结石比较. 新疆医科大学学报 2014; 21: 1318-1320, 1325
15 于聪慧, 梅建民, 余昌中, 姚军波, 杨荣华, 聂洪峰. 腹腔镜联合胆道镜治疗继发性胆道结石术后并发症分析. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 732-734

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4579

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4579-4584
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

一种中药五类新药对肠易激综合征的疗效

陈国雁, 刘 琦

陈国雁, 刘琦, 上海市第七人民医院消化内科 上海市 200137
陈国雁, 主治医师, 主要从事胃肠道疾病的研究.
作者贡献分布: 本文由陈国雁与刘琦共同写作完成.
通讯作者: 陈国雁, 主治医师, 200137, 上海市浦东新区长岛路1066弄7号802, 上海市第七人民医院消化内科.
gyanchenc@163.com
收稿日期: 2015-06-13 修回日期: 2015-07-04
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-08

Clinical effects of Dingguiyou capsule in irritable bowel syndrome

Guo-Yan Chen, Qi Liu

Guo-Yan Chen, Qi Liu, Department of Gastroenterology, the Seventh People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200137, China
Correspondence to: Guo-Yan Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Seventh People's Hospital of Shanghai, 7-802, 1006 Changdao Road, Pudong New District, Shanghai 200137, China. gyanchenc@163.com
Received: 2015-06-13 Revised: 2015-07-04
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of Dingguiyou capsule in irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: Seventy-eight patients with IBS were randomly and equally divided into three groups: A, B and C. Group A was treated with low-dose Dingguiyou capsule, group B was treated with high-dose Dingguiyou capsule, and group C was treated with a placebo. The clinical effects, efficacy on relief of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, efficacy on relief of abdominal pain, time to pain reduction, time to pain relief, total symptom score, TCM symptom score, and adverse reactions were compared for the three groups. The levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP), P substance (SP), and cholecystokinin (CCK) were also compared.

RESULTS: The clinical effects, efficacy on relief of TCM syndrome, and efficacy on relief of abdominal were significantly better in groups A and B than in group C ($P < 0.05$). The time to pain reduction was longer in groups B and C than in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time to pain relief for the three groups ($P > 0.05$). The total symptom score and TCM symptom score were significantly higher in group B than in groups A and C ($P < 0.05$). There were no serious adverse events. The levels of CGRP, SP, and CCK after treatment were better in group B than in groups A and C.

CONCLUSION: Dingguiyou capsule has good clinical effects for patients with IBS, and it can improve the efficacy on relief of TCM syndrome, the efficacy on relief of abdominal pain, total symptom score, and TCM symptom score.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dingguiyou capsule; Irritable bowel syndrome; Clinical effects

Chen GY, Liu Q. Clinical effects of Dingguiyou capsule in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4579-4584 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4579.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4579

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系非器质性因素造成的一种功能性疾病. 关于IBS方面的研究较多, 包括白术芍药散治疗、针刺治疗、疏肝健脾法治疗等多种治疗方法, 临床疗效接近. 研究更为有效的治疗方法对于提高患者的生活质量具有重要意义.

同行评议者
李晓波, 教授, 上海交通大学药学院; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

研发前沿

IBS主要表现为腹部不适、慢性间歇性排便习惯和大便性状改变. IBS多以女性群体为主要发病群体, 对患者的生活质量造成严重影响. 研究有效的治疗措施对于改善IBS患者生活质量有着重要意义.

摘要

目的: 探讨中药五类新药(丁桂油软胶囊)治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的临床疗效.

方法: 随机抽取2012-01/2015-03上海市第七人民医院消化内科收治的78例IBS患者的临床资料. 按照随机数字表法将患者分为A组、B组和C组, 每组例数为26例. A组患者采取低剂量丁桂油软胶囊治疗. B组患者采取高剂量丁桂油软胶囊治疗. C组患者采取丁桂油软胶囊安慰剂治疗. 观察3组患者临床疗效、中医症状疗效、腹痛疗效、疼痛起效时间、疼痛缓解时间、症状总积分、中医症状积分、不良反应发生情况. 观察患者降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(P substance, SP)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)变化情况.

结果: A、B组临床总有效率、中医症状总有效率、腹痛总有效率显著高于C组($P<0.05$). B组、C组疼痛起效时间显著优于A组($P<0.05$). 3组患者疼痛缓解时间比较, 差异无统计学意义. 治疗后, B组症状总积分、中医症状积分均优于A组和C组($P<0.05$). 3组患者均未发生严重不良反应事件. 治疗后, B组CGRP、SP、CCK阳性表达面积、平均光密度值、聚合光密度值均优于A组和C组($P<0.05$).

结论: 丁桂油软胶囊治疗肠易激综合征临床疗效佳, 能够显著改善患者中医症状总疗效、腹痛总疗效、症状总积分、中医症状积分, 具有较高的临床推广价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 丁桂油软胶囊; 肠易激综合征; 临床疗效

核心提示: 本文研究结果表明, 患者采取丁桂油软胶囊治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome), 临床总有效率、中医症状总有效率、腹痛总有效率均较好, 而且高剂量的药物在疼痛起效时间方面较快, 能够快速起效. 另外, 3组患者疼痛缓解时间比较, 差异无统计学意义. 可见药物量的多少对疼痛缓解时间无显著影响. 而高剂量的药物在症状总积分、中医症状积分方面, 效果较好.

陈国雁, 刘琦. 一种中药五类新药对肠易激综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4579-4584 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4579.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4579

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系非器质性因素造成的一种功能性疾病. 关于IBS方面的研究较多, 包括白术芍药散治疗、针刺治疗、疏肝健脾法治疗等多种治疗方法, 各种治疗方法临床疗效接近. 研究更为有效的治疗方法对于提高患者的生活质量具有重要意义. IBS主要表现为腹部不适、慢性间歇性排便习惯和大便性状改变[1]. IBS多以女性群体为主要发病群体, 对患者的生活质量造成严重影响[2]. 研究有效的治疗措施对于改善IBS患者生活质量有着重要意义. 关于丁桂油软胶囊治疗IBS方面的研究较少, 进一步证实其临床效果有较高的应用价值. 上海市第七人民医院消化内科采取丁桂油软胶囊治疗该病症, 临床疗效较好. 现将研究内容报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-01/2015-03上海市第七人民医院消化内科收治的78例IBS患者的临床资料. 西医IBS诊断标准: 参照罗马Ⅱ标准[3]. (1)腹部不适或能够在排便后缓解; (2)腹部不适或伴大便频率异常; (3)腹部不适或伴大便性状异常. 患者符合3项中的2项即可诊断为IBS. 中医IBS诊断标准[4]: 主要症状为脘腹疼痛, 遇寒加重; 次要症状为腹泻、便秘、嗳气、排便急迫、脉弦而紧. 按照随机数字表法将患者分为A组、B组和C组, 每组例数为26例. 3组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义(表1), 具有可比性. 丁桂油软胶囊为成都尚科药业有限公司生产, 0.4 g/粒, 批号051204; 丁桂油软胶囊安慰剂为成都尚科药业有限公司生产, 0.4g/粒, 批号051208.

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组: 患者采取低剂量丁桂油软胶囊治疗. 每天服用3次, 每次服用2粒, 口服. 治疗时间为2 wk. B组: 患者采取高剂量丁桂油软胶囊治疗. 每天服用3次, 每次服用3粒, 服用方法为口服. 治疗时间为2 wk. C组: 患者采取丁桂油软胶囊安慰剂治疗. 每天服用3次, 每次服用3粒, 服用方法为口服. 治疗时间为2 wk.

1.2.2 观察指标: 观察3组患者临床疗效、中医

表 1 患者一般资料 (n = 26)

项目	A组	B组	C组	P值
性别				>0.05
男	12	11	13	
女	14	15	13	
平均年龄(岁)	40.51±6.62	40.28±6.13	41.27±5.33	>0.05
平均病程(年)	4.29±1.13	4.55±1.63	4.51±1.09	>0.05
病情程度				>0.05
轻度	14	13	13	
中度	10	11	10	
重度	2	2	3	
中医症状积分(分)	17.58±4.33	17.30±4.31	17.47±4.25	>0.05
腹痛症状积分(分)	4.39±1.88	4.28±1.67	4.84±1.66	>0.05

相关报道 研究认为, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在IBS发病过程中, 有着重要的作用. 5-HT是人体必需氨基酸色氨酸的代谢产物, 多数来源人体的肠道. 5-HT参与了机体的许多生理过程, 在肠道中已经发现了5-HT的受体亚型.

症状疗效、腹痛疗效、疼痛起效时间、疼痛缓解时间、症状总积分、中医症状积分、不良反应发生情况. 观察患者降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(P substance, SP)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)含量变化情况. CGRP、SP、CCK含量测定: 取回盲部、乙状结肠标本, 常规固定、包埋、切片. 严格按照免疫组织化学化步骤进行操作. 免疫组织化学化试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司.

疼痛起效时间、疼痛缓解时间以患者主观感受进行判断. 中医症状、体征、证候积分参考《中药新药临床研究指导原则》[5]评分.

临床疗效[6]: 分为显效、有效和无效, 以中医证候积分变化情况进行判断. 中医临床症状、体征得到显著的改善、证候积分减少达70%及以上为显效; 中医临床症状、体征得到有效的改善、证候积分减少达30%及以上、不足70%为有效; 其他为无效. 总有效率为显效率+有效率.

中医症状疗效[7]: 分为痊愈、显效、有效和无效四种情况. 中医临床症状消失、中医症状积分减少达90%及以上为痊愈; 中医临床症状显著改善、中医症状积分减少达70%及以上、不及90%为显效; 中医临床症状有所改善、中医症状积分减少达30%及以上、不及70%为有效; 其他为无效. 总有效率为痊愈率+显效率+有效率. 中医症状、体征、证候积分参考《中药新药临床研究指导原则》评分.

腹痛疗效[8]: 腹痛采取通用的直观模拟标尺法(visual analogue scale, VAS)判断, 0-10分别表示疼痛强度, 0表示不痛, 10表示极度疼痛, 1-3表示轻度疼痛, 4-6表示中度疼痛, 7-9表示重度疼痛. 分为痊愈、显效、有效和无效4种情况. 治疗疗程结束后, 患者疼痛评分0分为痊愈, 疼痛程度从重度转为轻度为显效, 从重度转为中度或从中度转为轻度为有效, 无改善为无效.

统计学处理 使用SPSS19.0统计和分析数据, 以mean±SD和百分率分别表示计量结果和计数结果, 使用t检验和χ^2检验, P<0.05时表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 西医症状疗效、中医症状疗效、腹痛疗效比较 A组、B组临床西医症状疗效、中医症状疗效、腹痛疗效总有效率显著高于C组(P<0.05)(表2).

2.2 疼痛起效时间、疼痛缓解时间比较 A组疼痛起效时间和缓解时间分别为6.79 min±2.11 min,11.29 min±2.45 min; B组为3.49 min±1.22 min, 9.88 min±1.45 min; C组为5.69 min±2.88 min, 11.18 min±2.78 min. B组、C组疼痛起效时间显著优于A组(P<0.05). B组疼痛起效时间显著较短. 3组患者疼痛缓解时间比较, 差异无统计学意义.

2.3 症状总积分、中医症状积分比较 治疗前, 3组患者症状总积分、中医症状积分比较, 差异无统计学意义. 治疗后, B组症状总积分、中医症状积分均优于A组和C组(P<0.05)(表3).

2.4 患者CGRP、SP、CCK含量变化情况比较 治疗前, 3组患者CGRP阳性表达面积、平均光密度值、聚合光密度值比较, 差异无统计学意

应用要点 丁桂油软胶囊治疗肠易激综合征临床疗效佳, 能够显著改善患者中医症状总疗效、腹痛总疗效、症状总积分、中医症状积分, 具有较高的临床推广价值.

表 2 患者临床疗效、中医症状疗效、腹痛疗效比较 *n*(%)

分组	临床疗效				中医症状疗效					腹痛疗效				
	显效	有效	无效	总有效	痊愈	显效	有效	无效	总有效	痊愈	显效	有效	无效	总有效
A组	14(53.85)	10(38.46)	2(7.69)	24(92.31)[a]	4(15.38)	8(30.77)	10(38.46)	4(15.38)	22(84.62)[a]	4(15.38)	8(30.77)	10(38.46)	4(15.38)	22(84.62)[a]
B组	16(61.54)	8(30.77)	2(7.69)	24(92.31)[a]	8(30.77)	8(30.77)	6(23.08)	4(15.38)	22(84.62)[a]	6(23.08)	12(46.15)	4(15.38)	4(15.38)	22(84.62)[a]
C组	6(23.08)	10(38.46)	10(38.46)	16(61.54)	2(7.69)	2(7.69)	10(38.46)	12(46.15)	14(53.85)	2(7.69)	2(7.69)	10(38.46)	12(46.15)	14(53.85)

[a]*P*<0.05 *vs* C组.

表 3 患者症状总积分、中医症状积分比较

分组	症状总积分		中医症状积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	17.88±4.66	8.29±5.17[a]	17.39±4.78	8.19±5.56[a]
B组	18.38±4.77	4.99±1.46	17.79±4.33	4.66±1.59
C组	18.08±2.33	9.18±4.46[a]	17.19±3.31	8.55±4.77[a]

[a]*P*<0.05 *vs* B组.

义. 治疗后, B组CGRP、CCK阳性表达面积、平均光密度值、聚合光密度值均低于A组和C组, B组SP阳性表达面积、平均光密度值、聚合光密度值高于A组和C组(*P*<0.05)(表4).

2.5 不良反应发生情况比较 3组患者均发生严重不良反应事件. A组出现1例嗜睡, B组出现1例轻微腹泻, 1例嗜睡, C组1例嗜睡.

3 讨论

IBS是功能性疾病, 患者主要表现为腹部疼痛、大便性状改变等. 关于IBS的发病机制, 目前尚无确切的研究. 多数研究认为, 胃肠动力异常、精神心理因素等是引起IBS的主要原因. 研究认为, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在IBS发病过程中, 有着重要的作用. 5-HT是人体必需氨基酸色氨酸的代谢产物, 多数来源人体的肠道. 5-HT参与了机体的许多生理过程, 在肠道中已经发现了5-HT的受体亚型[9,10].

表 4　3组患者治疗前后CGRP、SP、CCK含量比较 (mean ± SD)

名称	分组	阳性表达面积(μm²)		平均光密度值		聚合光密度值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CGRP	A组	175.28 ± 13.48	157.49 ± 11.11[a]	0.26 ± 0.07	0.20 ± 0.09[a]	50.24 ± 4.66	43.42 ± 7.59[a]
	B组	174.69 ± 12.99	135.28 ± 12.44	0.27 ± 0.08	0.15 ± 0.44	51.33 ± 5.17	26.67 ± 7.44
	C组	175.24 ± 13.45	169.22 ± 13.45[a]	0.25 ± 0.07	0.21 ± 0.08[a]	50.22 ± 4.98	43.41 ± 8.66[a]
SP	A组	126.34 ± 8.44	142.33 ± 9.25[a]	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.02	18.32 ± 3.66	25.78 ± 6.45
	B组	125.91 ± 7.64	148.27 ± 9.33	0.14 ± 0.03	0.19 ± 0.04	18.74 ± 3.59	26.23 ± 8.41
	C组	126.48 ± 9.34	141.27 ± 8.33[a]	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.02	19.01 ± 4.02	25.99 ± 5.48
CCK	A组	118.64 ± 9.25	114.37 ± 8.29[a]	0.23 ± 0.05	0.19 ± 0.08[a]	28.36 ± 5.22	23.25 ± 7.21[a]
	B组	118.23 ± 8.97	105.29 ± 9.33	0.23 ± 0.04	0.15 ± 0.05	28.17 ± 5.41	16.86 ± 8.78
	C组	117.66 ± 8.33	113.25 ± 6.82[a]	0.24 ± 0.06	0.19 ± 0.07[a]	28.33 ± 6.02	24.18 ± 7.33[a]

[a]*P*<0.05 *vs* B组. CGRP: 降钙素基因相关肽; SP: P物质; CCK: 胆囊收缩素.

关于IBS的治疗, 包括对症治疗和综合治疗[11,12]. 中医在治疗IBS方面, 疗效较好. 上海市第七人民医院采取丁桂油软胶囊治疗IBS, 效果较好. 该药物的主要成分为丁香、肉桂. 有着较好的温散寒邪、行气止痛的疗效. 动物实验研究发现, 丁桂油软胶囊能够推进小鼠小肠的运动功能, 抑制小鼠小肠运动亢进情况. 可以推测, 丁桂油软胶囊能够镇痛、抗炎、调节机体的胃肠运动功能.

胃肠病学家从多个层面研究了IBS, 是世界范围内的多发病, 我国的发病率在0.8%-5.6%左右[13,14]. 城市的发病率高于农村. IBS对患者的生活和工作造成严重影响. 临床在治疗的时候, 主要以安慰、饮食、心理治疗等为主要治疗方法, 药物治疗则以改善患者胃肠道动力、减轻肠管扩张为目标.

中医研究认为, IBS属“腹痛”、“泄泻”、“便秘”、“滞下”等范畴, 多因外邪入侵、情志失常所致. 机体气机不畅、肝郁气滞, 则容易发病[15,16]. 治疗的时候, 则以通气活血、调节情志为主要治疗措施. 丁桂油软胶囊主要成分为丁香、肉桂. 其中, 丁香味辛、性温, 可以温中降逆、补肾助阳, 在治疗脾胃虚寒、食少吐泻等方面, 应用较多. 肉桂味辛、甘, 可以补火助阳、散寒止痛、活血通经. 常用于治疗宫冷、虚寒吐泻、心腹冷痛等病症. 现代药理学研究认为[17], 丁香、肉桂可以镇痛、抗原、抗溃疡、抑制肠运动. 本文研究结果表明, 患者采取丁桂油软胶囊治疗IBS, 临床总有效率、中医症状总有效率、腹痛总有效率均较好, 而且高剂量的药物在疼痛起效时间方面较快, 能够快速起效. 另外, 3组患者疼痛缓解时间比较, 差异无统计学意义. 可见药物量的多少对疼痛缓解时间无显著影响. 而高剂量的药物在症状总积分、中医症状积分方面, 效果较好.

总之, 丁桂油软胶囊治疗肠易激综合征临床疗效佳, 能够显著改善患者中医症状总疗效、腹痛总疗效、症状总积分、中医症状积分, 具有较高的临床推广价值.

同行评价
本文内容有实际意义, 有较好的参考价值.

4 参考文献

1 谢文堂, 李茂清, 周三林, 张满, 彭志勇. 参苓白术散与艾灸对肠易激综合征患者血清脑肠肽的影响. 中国中医药信息杂志 2015; 22: 36-38

2 白雪琴, 周正华. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征研究进展. 江西中医药 2015; 44: 75-77

3 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044]

4 高峰, 邵文全. 自拟通阳化气方加减治疗肠易激综合征疗效观察. 四川中医 2015; 33: 97-98

5 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 159-121

6 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]

7 张伟, 孙建华, 裴丽霞, 吴晓亮, 周俊灵, 陈璐. 中医药治疗肠易激综合征的系统评价/Meta分析的再评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1747-1755

8 范芳芳, 张红, 赵生俊, 孙奇. 应用CONSORT标准评价中医药治疗肠易激综合征随机对照试验报告的质量. 中国医院药学杂志 2015; 35: 339-343

9 陈宏, 康密. 艾灸配合中成药治疗腹泻型肠易激综合征38例. 陕西中医学院学报 2014; 37: 44-46

10 宝贵花, 杨莎莎. 马来酸曲美布汀联合双歧三联活菌治疗肠易激综合征(IBS)的Meta分析. 青海医药杂志 2014; 44: 40-42

11 Yin Y, Zhong L, Wang JW, Zhao XY, Zhao WJ, Kuang HX. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4536-4546 [PMID: 25914462]

12 刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云. 复方枸橼酸阿尔维林治疗功能性腹痛综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2641-2644

13 彭浩, 姚真, 王晶晶, 蔡敏, 岳小强. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征临床研究近况. 江西中医药大学学报 2014; 26: 94-97

14 李上云, 吴耀南. 中医药治疗便秘型肠易激综合征研究进展. 中医药通报 2014; 13: 64-66

15 袁建军, 朱晓继. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 123-124

16 Flik CE, van Rood YR, de Wit NJ. Systematic review: knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 367-371 [PMID: 25874506 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000252]

17 卞立群, 陈婷, 唐旭东, 李振华, 李保双, 张引强, 王萍. 肠易激综合征中医药治疗模式分析. 环球中医药 2015; 8: 119-123

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4585

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4585-4588
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜下治疗结肠息肉的安全性及有效性

雍和礼, 张 丽

雍和礼, 张丽, 宁夏回族自治区固原市原州区人民医院消化内科 宁夏回族自治区固原市 756000
雍和礼, 副主任医师, 主要从事消化内科疾病的研究.
作者贡献分布: 本文主要由雍和礼与张丽共同写作完成.
通讯作者: 雍和礼, 副主任医师, 756000, 宁夏回族自治区固原市原州区文化东路41号, 宁夏回族自治区固原市原州区人民医院消化内科. yheliyong@163.com
收稿日期: 2015-06-30 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-08

Safety and effectiveness of endoscopic therapy in patients with colonic polyps

He-Li Yong, Li Zhang

He-Li Yong, Li Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Yuanzhou District, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Correspondence to: He-Li Yong, Associate Chief Physician, 756000, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Yuanzhou District, 41 Wenhua East Road, Yuanzhou District, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yheliyong@163.com
Received: 2015-06-30 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To evaluate the safety and effectiveness of endoscopic therapy in patients with colonic polyps.

METHODS: Ninety-six patients with colonic polyps were divided into a study group (50 cases) and a control group (46 cases) according to the treatment method. The control group was treated by surgical excision, and the study group was treated by endoscopic therapy. Hospital stays, costs, postoperative fasting time, and complications were compared for the two groups.

RESULTS: The bleeding volume in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The duration of bed rest was significantly shorter in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of anxiety and activity of daily living were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The hospital stays, costs, and postoperative fasting time were significantly lower in the study group than in the control group (27.88 h ± 4.69 h *vs* 64.62 h ± 6.45 h, 2648.25 yuan ± 112.45 yuan *vs* 6614.25 yuan ± 130.69 yuan, 32.69 h ± 6.66 h *vs* 58.72 h ± 7.35 h, $P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the study group than in the control group (6.00% *vs* 23.91%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic therapy has good clinical effects for patients with colonic polyps, and it can reduce hospital stays, costs, postoperative fasting time, and complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic therapy; Colonic polyps; Clinical effects

Yong HL, Zhang L. Safety and effectiveness of endoscopic therapy in patients with colonic polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4585-4588
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4585.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4585

摘要

目的: 探讨内镜下治疗结肠息肉的临床疗效.

方法: 随机抽取2012-05/2015-03宁夏回族自治区固原市原州区人民医院消化内科收治

背景资料
随着社会的发展, 人们生活水平的提高, 结肠癌的发病率在不断增加, 结肠息肉是结肠癌前病变的常见病症. 结肠息肉多通过结肠镜检查, 内镜技术可以改善患者创伤情况, 减少患者痛苦, 配合外科麻醉技术, 使得结肠息肉的治疗更加安全、有效.

同行评议者
何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科; 姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

应用要点
内镜下治疗结肠息肉临床疗效较好, 可有效缩短患者住院时间、手术花费、术后禁食时间, 而且患者术后并发症发生率较低, 值得临床推广.

的结肠息肉患者96例的临床资料. 根据临床治疗方法将患者分为实验组和对照组, 实验组患者例数为50例, 对照组患者例数为46例. 对照组患者采取手术切除治疗, 实验组患者采取内镜下切除治疗. 观察两组患者住院时间、花费、术后禁食时间; 观察两组患者术后并发症发生情况和术中、术后相关情况.

结果: 术中, 实验组患者出血量显著低于对照组(P<0.05). 术后, 实验组患者卧床时间显著低于对照组(P<0.05), 焦虑和日常生活活动能力评分显著低于对照组(P<0.05). 实验组患者住院时间、花费、术后禁食时间和术后并发症发生率均低于对照组(27.88 h±4.69 h *vs* 64.62 h±6.45 h, 2648.25元±112.45元 *vs* 6614.25元±130.69元, 32.69 h±6.66 h *vs* 58.72 h±7.35 h, 6.00% *vs* 23.91%, P<0.05).

结论: 内镜下治疗结肠息肉临床疗效较好, 可有效缩短患者住院时间和术后禁食时间, 而且手术花费减少、患者术后并发症发生率较低, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜; 结肠息肉; 疗效

核心提示: 本文对内镜下治疗结肠息肉的临床疗效进行研究, 发现实验组患者住院时间、花费、术后禁食时间和术后并发症发生率均低于对照组(P<0.05), 有较好的临床价值.

雍和礼, 张丽. 内镜下治疗结肠息肉的安全性及有效性. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4585-4588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4585.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4585

0 引言

息肉指的是黏膜表面突出的一种赘生物, 分为炎症性息肉、增生性息肉、腺瘤等. 一般将直径超过2 cm的息肉叫做大息肉. 随着社会的发展, 人们生活水平的提高, 结肠癌的发病率在不断增加, 结肠息肉是结肠癌前病变的常见病症[1]. 内镜技术可以改善患者创伤情况, 减少患者痛苦, 配合外科麻醉技术, 使得结肠息肉的治疗更佳安全、有效. 现将宁夏回族自治区固原市原州区人民医院消化内科在内镜下治疗结肠息肉方面的研究报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-05/2015-03宁夏回族自治区固原市原州区人民医院消化内科收治的结肠息肉患者96例的临床资料. 根据临床治疗方法将患者分为实验组和对照组, 实验组患者例数为50例, 对照组患者例数为46例. 实验组: 男31例, 女19例, 患者年龄为24-71岁, 平均年龄为45.31岁±6.13岁; 息肉数量: 单发息肉27例, 多发息肉23例; 息肉形态: 有蒂息肉20例, 亚蒂息肉15例, 无蒂息肉15例; 发生部位: 直肠息肉16例, 乙状结肠息肉21例, 降结肠7例, 横结肠6例. 对照组: 男29例, 女17例, 患者年龄为24-70岁, 平均年龄为45.15岁±6.07岁; 息肉数量: 单发息肉25例, 多发息肉21例; 息肉形态: 有蒂息肉18例, 亚蒂息肉14例, 无蒂息肉14例; 发生部位: 直肠息肉15例, 乙状结肠息肉20例, 降结肠6例, 横结肠5例. 两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 术前进行常规检查, 确保患者适合手术, 手术前确保肠道清洁, 避免手术视野受到影响. 手术前1 d服用流食, 手术当天大量饮水2000 mL为宜. 服用常规解痉药物, 降低肠道蠕动, 适当营养补液. 病理检查确定患者息肉大小、位置等, 根据息肉的不同情况确定合理方案. 对于广基息肉采取活检钳摘除, 亚蒂息肉采取圈套器切除, 细蒂息肉采取电凝电流切除. 对照组患者采取手术切除治疗, 实验组患者采取内镜下切除治疗. 实验组: 根据息肉形态, 采取高频电息肉切除、尼龙绳套扎结核高频电息肉切除等方法, 对于术后有残蒂出血的情况, 采取钛夹止血. 对照组: 开腹切除病变肠管. 患者术后均禁食. 做好生命体征观察工作.

1.2.2 观察指标: 观察两组患者住院时间、花费、术后禁食时间; 观察两组患者术后并发症发生情况; 观察两组患者术中、术后相关情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者术中、术后相关情况 术中, 实验组患者出血量显著低于对照组(P<0.05). 术后, 实验

同行评价
本研究设计合理, 选题实用, 有参考意义.

表 1 两组患者术中、术后相关情况比较

分组	*n*	出血量(mL)	卧床时间(d)	焦虑(分)	日常生活活动能力(分)
实验组	50	15.79±4.33[a]	2.22±2.15[a]	9.55±1.22[a]	20.33±3.66
对照组	46	50.28±5.33	6.22±2.44	30.56±4.88	51.24±6.33

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 两组患者术后并发症发生情况比较 *n*(%)

分组	*n*	出血	穿孔	感染	总发生
实验组	50	1(2.00)[a]	1(2.00)[a]	1(2.00)[a]	3(6.00)
对照组	46	3(6.52)	5(10.87)	3(6.52)	11(23.91)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

组患者卧床时间显著低于对照组(*P*<0.05), 焦虑和日常生活活动能力评分显著低于对照组(*P*<0.05)(表1).

2.2 住院时间、花费、术后禁食时间比较 实验组患者住院时间、花费、术后禁食时间均低于对照组(27.88 h±4.69 h *vs* 64.62 h±6.45 h, 2648.25元±112.45元 *vs* 6614.25元±130.69元, 32.69 h±6.66 h *vs* 58.72 h±7.35 h, *P*<0.05), 差异有统计学意义.

2.3 并发症发生情况比较 患者主要并发症包括出血、穿孔、感染等. 实验组患者术后并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义(表2).

3 讨论

大肠组织发生癌变的几率和其组织分型、瘤体大小等有一定的联系. 患者息肉越大, 不典型程度越重, 发生癌变的几率越高[2-4]. 另外, 息肉表面粗糙、糜烂等也有较高的癌变率. 临床早诊断、早治疗对于提高预后有着重要意义. 结肠息肉(colonic polyps)多通过结肠镜检查. 随着医学的发展, 染色、内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)等均称为诊断结肠息肉的有效方法[5-8]. 内镜技术的发展, 使得内镜下高频电凝切除术、尼龙圈套扎术、内镜下黏膜剥离术等均不断应用到结肠息肉的诊断和治疗方面[9-12].

医学技术的发展带来了内镜技术的不断完善. 内镜作为一种辅助手段, 在结肠息肉的治疗方面发挥着重要作用. 传统的外科手术对患者的创伤较大, 患者承受的痛苦多, 术后康复慢. 随着结肠镜的普及, 结肠息肉的检出率也在不断增加[13-16]. 不同地区在结肠息肉的发病率方面, 有一定的差异. 当发现结肠息肉后, 要选择切除治疗. 一般可通过外科手术切除和内镜下切除. 结肠息肉临床表现为便血、腹痛、腹胀、便秘等. 该病症的主要形态分为山田Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型和Ⅳ型. 结肠息肉从病理类型上课分为肿瘤性息肉和非肿瘤性息肉. 结肠肿瘤性息肉根据其组织学特征又可分为管状腺瘤、乳头状腺瘤、混合性腺瘤, 非肿瘤性息肉根据其组织学特征又可分为增生性息肉、炎性息肉、错构瘤性息肉等. 结肠息肉患者在发病早期, 没有特异性的临床标准. 在之前, 由于诊断技术不够完善, 患者在确诊时, 多已趋于病情晚期, 甚至癌变.

结肠息肉的内镜下诊断能够观察是否存在息肉. 随着医学技术的发展, 内镜检查结肠小息肉的准确率在不断提高. 主要采取的诊断方法包括色素内镜法、放大电子内镜、窄带成像技术等. 内镜下治疗结肠息肉的方法有多种, 包括药液注射、冷冻、微波等, 不同的方法有各自的优缺点. 本文研究结果显示, 实验组患者住院时间、花费、术后禁食时间均低于对照组(*P*<0.05). 实验组患者术后并发症发生率低于对照组(*P*<0.05).

同传统的外科手术治疗方比较, 内镜治疗有明显的优势. 传统的外科治疗, 手术创伤大, 时间长, 给患者造成的痛苦大. 内镜技术则经济、安全、患者易接受. 对于手术发生的并发

症, 如出血、穿孔等, 需要积极处理, 避免发生严重后果.

总之, 内镜下治疗结肠息肉临床疗效较好, 可有效缩短患者住院时间、手术花费、术后禁食时间, 而且患者术后并发症发生率较大, 值得临床推广.

4 参考文献

1 李攀, 张金卓, 闫国华. 内镜下金属支架置入术治疗结肠恶性梗阻伴肠腔渗漏1例. 临床荟萃 2015; 30: 338-339
2 朱林林, 王瑾, 刁燕, 甘涛. 结肠镜下息肉治疗时定位困难原因分析. 四川医学 2015; 36: 279-281
3 许昌芹, 张澍田. 上消化道黏膜下肿瘤内镜治疗进展. 中国内镜杂志 2015; 21: 279-283
4 许海霞, 岳妍. 胃息肉中西医研究进展. 湖南中医杂志 2015; 31: 171-173
5 Paritsky M, Pastukh N, Brodsky D, Isakovich N, Peretz A. Association of Streptococcus bovis presence in colonic content with advanced colonic lesion. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5663-5667 [PMID: 25987793 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5663]
6 高雪峰, 丁岩冰, 支杰华, 邓彬彬, 王远志, 许松欣. 金属钛夹在肠镜并发急性穿孔的应用. 临床荟萃 2015; 30: 434-435
7 Boga S, Koksal AR, Alkim H, Ergun M, Bayram M, Ozagari AA, Alkim C. Does anatomical distribution of colorectal polyps show a rightward shift? Analysis of 2,372 colorectal polyps in 1,558 patients from Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 126-127 [PMID: 25822446]
8 杨斌, 李超, 朱华军, 程曦, 何友军, 胡欣. 结直肠疾病临床特点的趋势分析. 现代生物医学进展 2015; 15: 1483-1487
9 李龙飞, 马宏珍, 张哲华, 杨安全. 94例下消化道肿瘤内镜下黏膜切除术的临床分析. 内蒙古民族大学学报(自然科学版) 2015; 30: 77-79
10 刘三红, 王霞. 内镜下黏膜切除术治疗结肠无蒂息肉的临床应用. 广州医药 2014; 45: 34-35
11 崔光星, 刘冰熔. 坏死性胰腺炎的微创治疗进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 16: 1365-1368
12 许良璧, 项一宁. 胃肠道炎性纤维性息肉的内镜诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5550-5555
13 Crawford AB, Yang I, Wu RC, Moloo H, Boushey RP. Dynamic article: combined endoscopic-laparoscopic surgery for complex colonic polyps: postoperative outcomes and video demonstration of 3 key operative techniques. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 363-369 [PMID: 25664717 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000311]
14 王薇, 付肖岩, 黄恒青. 麻醉肠镜在老年患者大肠息肉黏膜切除术中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1296-1298
15 罗显克, 唐雪媛, 谭建荣. 老年大肠息肉的临床、内镜与病理分析248例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 714-718
16 高美丽, 陈吉, 崔宏, 王茂林, 王忠. 普通内镜结合窄带成像技术用于鉴别结直肠息肉良恶性的价值. 国际消化病杂志 2014; 34: 353-354

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4589

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4589-4594
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

不同疗程伴同疗法与含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效

杨 雷, 郝玮玮, 李 娅, 徐 峰

杨雷, 郝玮玮, 李娅, 徐峰, 郑州大学第一附属医院消化内三科 河南省郑州市 450052
杨雷, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本课题由杨雷与徐峰设计; 研究过程与统计分析由杨雷与李娅完成; 研究所用的材料由徐峰、李娅及郝玮玮提供; 论文写作由杨雷完成; 徐峰、郝玮玮及李娅审阅.
通讯作者: 徐峰, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内三科.
281809449@qq.com
电话: 0371-66862082
收稿日期: 2015-08-16 修回日期: 2015-09-08
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-08

Efficacy of different courses of concomitant therapy and bismuth containing quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*

Lei Yang, Wei-Wei Hao, Ya Li, Feng Xu

Lei Yang, Wei-Wei Hao, Ya Li, Feng Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Hen'an Province, China
Correspondence to: Feng Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. 281809449@qq.com
Received: 2015-08-16 Revised: 2015-09-08
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of different protocols for eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: We enrolled 282 consecutive patients with erosive gastritis or peptic ulcer who tested positive in the ^{13}C breath assay at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University between July 1, 2014 and July 1, 2015. All patients were randomly allocated to receive either esomeprazole enteric capsule 20 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1000 mg and metronidazole 400 mg twice daily for 7 d (Group A), or esomeprazole enteric capsule 20 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1000 mg and Bismuth potassium citrate capsules 220 mg twice daily for 7 d (Group B), or esomeprazole enteric capsules 20 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1000 mg and metronidazole 400 mg twice daily for 14 d (Group C), or esomeprazole enteric capsules 20 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1000 mg and bismuth potassium citrate capsules 220 mg twice daily for 14 d (Group D). The ^{13}C breath assay was reassessed at four weeks after the cessation of therapy.

RESULTS: Of 282 patients recruited in the study, the per protocol eradication rate was 84.06% in group A, 83.33% in group B, 94.12% in group C, and 97.91% in group D; the intention-to-treat eradication rate was 80.56% in group A, 78.57% in group B, 92.96% in group C, and 91.55% in group D. No significant differences in both per protocol and intention-to-treat eradication rates were found between groups A and B, or between groups C and D ($P > 0.05$ for all), but significant differences in both per protocol and intention-to-treat eradication rates were found between groups A and C, and between groups B and D ($P < 0.05$ for all). All groups did not differ statistically in terms of the incidence of adverse events and the rate

背景资料
随着幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗的广泛开展, 其对抗生素的耐药率逐年上升, 并成为含质子泵抑制剂三联疗法根除率下降的主要原因.

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科; 徐灿, 副教授, 副主任医师, 上海市长海医院

研发前沿
目前, 我国*H. pylori*感染率总体上仍然处于较高水平并且既往作为一线治疗方案的标准三联疗法的根除率逐年下降, 因此, 寻找和应用恰当的*H. pylori*根除方案, 以提高*H. pylori*根除率显得尤为重要.

of symptom amelioration ($P > 0.05$ for both).

CONCLUSION: Both 14-day concomitant therapy and bismuth containing quadruple therapy achieved higher eradication rates of *H. pylori* and higher safety and should be recommended as the first-line protocol for eradication of *H. pylori*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Concomitant therapy; Bismuth containing quadruple therapy

Yang L, Hao WW, Li Y, Xu F. Efficacy of different courses of concomitant therapy and bismuth containing quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4589-4594 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4589.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4589

摘要

目的: 观察不同疗程的伴同疗法与含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的疗效和安全性.

方法: 随机选取2014-07-01/2015-07-01郑州大学第一附属医院消化内科门诊就诊, 行胃镜检查明确胃部疾病(慢性糜烂性胃炎或消化性溃疡)并行^{13}C呼气试验检测阳性的282例患者, 按照就诊顺序, 分别采用4组治疗方案: A组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+甲硝唑片400 mg *bid*, 7 d; B组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+枸橼酸铋钾胶囊220 mg *bid*, 7 d; C组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+甲硝唑片400 mg *bid*, 14 d; D组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+枸橼酸铋钾胶囊220 mg *bid*, 14 d. 根除治疗结束后4 wk复查^{13}C呼气试验.

结果: 本研究共纳入患者282例, 按符合方案(per-protocol, PP)分析A组*H. pylori*根除率为84.06%, B组为83.33%, C组为94.12%, D组为97.91%; 按意向性(intention to treat, ITT)分析A组为80.56%, B组为78.57%, C组为92.96%, D组为91.55%, 其中A组与B组、C组与D组的*H. pylori*根除率, 经PP分析及ITT分析差异均无统计学意义; A组与C组、B组与D组的*H. pylori*根除率, 经PP分析及ITT分析差异均有统计学意义($P<0.05$); 各组不良反应发生率及症状缓解率差异均无统计学意义.

结论: 伴同疗法和含铋剂四联疗法2 wk方案*H. pylori*根除率高、安全性良好且症状缓解率高, 可推荐为临床根除*H. pylori*的一线治疗方案.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 伴同疗法; 铋剂四联疗

核心提示: 伴同疗法与铋剂四联疗法均有较好疗效, 且均为指南推荐的一线根除方案, 对比不同疗程的伴同疗法与含铋剂四联疗法根除*H. pylori*的研究发现, 2 wk方案*H. pylori*根除率高、安全性良好且症状缓解率高.

杨雷, 郝玮玮, 李娅, 徐峰. 不同疗程伴同疗法与含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4589-4594 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4589.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4589

相关报道
伴同疗法和含铋剂四联疗法在国外研究中均取得了较好效果, 国内克拉霉素和甲硝唑耐药率高, 但不同地区差别较大, 目前我国尚缺乏两者大样本、多中心、结合药敏的随机研究, 其结论尚有待更多研究进行验证.

0 引言

随着根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗方案标准化的普及与抗生素的大量应用, 既往作为一线治疗方案的标准三联疗法的根除率已降到80%以下[1], 标准三联疗法的疗程从7 d延长至10 d或14 d, 其根除率仅能提高约5%[2]. 标准三联疗法已不适合作为广泛推荐的经验性一线治疗方案, 根除*H. pylori*的方案应随之调整. 马斯特里赫特Ⅳ/佛罗伦萨(Masstricht Ⅳ/Florence)共识意见明确提出, 在克拉霉素高耐药地区推荐含铋剂四联疗法作为一线治疗方案, 对于无铋剂区域推荐使用伴同疗法或序贯疗法[3]. 经典的含铋剂四联疗法在*H. pylori*高耐药率背景下, 以其较高的根除率及安全性再次受到重视. 伴同疗法于1998年由德国与日本学者分别提出[4,5], 近年来伴同疗法在国外研究[6]中显示了较高的根除率及良好的安全性, 在我国, 除台湾地区外尚缺其使用经验和相关临床研究. 伴同疗法与铋剂四联疗法均有较好疗效, 且均为指南推荐的一线根除方案, 但两者随机对照研究目前国内外尚少开展, 面对抗生素耐药率不断上升的挑战, 有必要对两者进行系统性、大样本、横

断面的研究. 本研究旨在观察对比不同疗程的伴同疗法与含铋剂四联疗法根除*H. pylori*的疗效、安全性及症状缓解率, 对其进行更加深入的研究分析.

1 材料和方法

1.1材料 随机选取2014-07-01/2015-07-01于郑州大学第一附属医院消化内科门诊就诊, 行胃镜检查明确胃部疾病(慢性糜烂性胃炎或消化性溃疡)并行^{13}C呼气试验检测阳性的282例患者, 胃镜检查均由技术娴熟且经验丰富的内镜医生完成. 本研究实际完成270例, 其中男性143例, 女性127例, 平均年龄45.72岁±12.3岁. 12例未完成病例中, 包括3例未按规定复查, 9例未按规定服药.

入选标准: (1)经胃镜检查诊断为慢性糜烂性胃炎或消化性溃疡患者; (2)^{13}C呼气试验检测阳性; (3)年龄18-70岁, 男女不限; (4)既往未接受过*H. pylori*根除治疗; (5)均签署知情同意书. 排除标准: (1)治疗前4 wk服用过抗生素及铋剂者或治疗前2 wk内服用过H_2受体拮抗剂及质子泵抑制剂者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)对本研究所涉及药物过敏者; (4)恶性肿瘤病史; (5)同时患有严重的肝病、心脏病、肾病等.

方案用法: 根据我国第四届全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[2], (1)伴同疗法: 不含铋剂四联疗法的1种, 包括质子泵抑制剂(标准剂量)+克拉霉素+阿莫西林+甲硝唑或替硝唑; (2)铋剂四联疗法: 标准剂量铋剂+质子泵抑制剂(标准剂量)+2种抗生素(组成方案有4种: 阿莫西林+克拉霉素; 阿莫西林+左氧氟沙星; 阿莫西林+呋喃唑酮; 四环素+甲硝唑或呋喃唑酮). 本研究因与伴同疗法相比较, 故所选用的2种抗生素为克拉霉素+阿莫西林.

埃索美拉唑镁肠溶片, 规格: 20 mg/片, 阿斯利康有限公司; 克拉霉素片(克拉仙), 规格: 250 mg/片, 上海雅培制药有限公司; 阿莫西林胶囊, 规格: 0.5 g/粒, 珠海联邦制药有限公司; 甲硝唑片, 规格: 0.2 g/片, 宁波天衡制药有限公司; 枸橼酸铋钾胶囊, 规格: 110 mg(铋)/粒, 丽珠集团丽珠制药厂.

1.2 *方法*

1.2.1 *治疗*: 282例患者依据随机化原则, 从随机数字表中选取282个随机数字, 按照就诊顺序, 分别采用4组治疗方案: A组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+甲硝唑片400 mg *bid*, 7 d; B组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+枸橼酸铋钾胶囊220 mg *bid*, 7 d; C组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+甲硝唑片400 mg *bid*, 14 d; D组: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg *bid*+克拉霉素片500 mg *bid*+阿莫西林胶囊1000 mg *bid*+枸橼酸铋钾胶囊220 mg *bid*, 14 d.

1.2.2 观察指标: (1)*H. pylori*根除率: 根除治疗结束后4 wk复查^{13}C呼气试验, ODB值>4.4为阳性, ODB值<3.6为阴性, 阴性者定为根除成功; (2)药物不良反应: 不良反应如纳差、味觉异常、头痛、皮疹、恶心、呕吐等; (3)症状改善情况: 将所有患者用药前及治疗结束后胃肠道症状的严重程度和发作频率进行对比(主要包括: 反酸、烧心、腹泻、腹痛、腹胀、嗳气、纳差及恶心等). 胃肠道症状严重程度分为无、轻度、中度和重度4个等级. 1级为无症状; 2级为轻度: 感觉稍有不适, 但可耐受; 3级为中度: 明显不适, 干扰日常生活; 4级为重度: 不能从事正常活动. 胃肠道症状发作频率分为3个等级, 1级为偶发: 每次持续数分钟即缓解, 不是每日均发生; 2级为常发: 每次持续数分钟缓解, 每日发生; 3级为频发: 每次持续数小时, 每日反复发作. 胃肠道症状改善情况: 无效(症状的严重程度和发作频率无改善或加重); 有效(症状严重程度、发作频率减轻1级及以上); 显效(治疗后胃肠道症状消失). 症状缓解率 = 有效率+显效率[7].

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析. 统计分析包括符合方案(per-protocol, PP)分析和意向性(intention to treat, ITT)分析. 对*H. pylori*根除率的分析采用χ^2检验对数据进行处理, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 本研究共入选患者282例, 实际完成270例, 其中男性143例, 女性127例, 平均年龄45.72岁±12.3岁. 12例未完成病例中, 包括3例未按规定复查, 9例未按规定服药. 4组患者的年龄、性别及疾病分布情况, 差异均无统计学意义(表1).

创新盘点

不同疗程的伴同疗法和含铋剂四联疗法对*H. pylori*根除的影响, 国内尚少见随机对照试验研究, 本研究观察不同疗程伴同疗法与含铋剂四联疗法根除*H. pylori*的效果、安全性及症状缓解率, 评价其临床可行性及其优势.

应用要点

伴同疗法和含铋剂四联疗法2 wk方案*H. pylori*根除率高, 虽然伴同疗法应用3种抗生素, 含铋剂四联疗法应用铋剂, 但两方案短期内应用均显示了良好的安全性, 此2种治疗方案可能成为我国今后重要的经验性一线治疗方案.

表 1　4组患者一般资料

分组	男/女(*n*)	年龄(岁)	疾病(*n*)	
			慢性糜烂性胃炎	消化性溃疡
A组	35/34	44.95 ± 14.1	42	27
B组	34/32	45.76 ± 13.3	38	28
C组	35/33	46.86 ± 11.3	42	26
D组	39/28	45.07 ± 11.4	38	29

表 2　4组患者*H. pylori*根除率的比较及不良反应发生情况 (%)

分组	ITT根除率	PP根除率	不良反应发生率
A组	80.56(58/72)	84.06(58/69)	5.80(4/69)
B组	78.57(55/70)	83.33(55/66)	4.55(3/66)
C组	92.96(66/71)	94.12(66/68)	4.11(3/68)
D组	91.55(65/71)	97.91(65/67)	4.48(3/67)

H. pylori: 幽门螺杆菌; PP: 符合方案分析; ITT意向性分析.

表 3　4组患者治疗后症状缓解情况 (*n*)

分组	*n*	无效	有效	显效	症状缓解率(%)
A组	69	7	55	7	89.85
B组	66	6	54	6	90.91
C组	68	6	54	8	91.18
D组	67	4	58	5	94.03

2.2 *H. pylori*根除率　按PP分析A组*H. pylori*根除率为89.85%, B组为90.90%, C组为94.11%, D组为94.02%; 按ITT分析A组为86.11%, B组为85.71%, C组为90.14%, D组为88.73%, 其中A组与B组、C组与D组经PP分析P = 1.000、1.000, 经ITT分析P = 0.837、1.000, 差异均无统计学意义; A 组和C组、B组和D组的根除率, 经PP分析P = 0.017、0.009, 经ITT分析P = 0.047、0.035, 差异均有统计学意义(表2).

2.3 不良反应发生率　13例患者出现不良反应, 其中头痛1例、口苦2例、恶心5例、纳差2例、皮疹2例, 但反应均为轻中度不适, 在不停药及无特殊处理情况下, 患者均能耐受, 不影响治疗, 服药期间或治疗结束后症状自行消失. 4组不良反应发生率分别为A组5.80%、B组4.55%、C组4.11%及D组4.48%, 4组间比较差异无统计学意义(表2).

2.4 症状改善情况　各组症状缓解率均高于80%, 且各组间差异无统计学意义(表3).

3 讨论

根除*H. pylori*对于消化性溃疡、*H. pylori*阳性慢性胃炎伴消化不良、胃黏膜相关组织淋巴瘤、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩或糜烂、早期胃部肿瘤、不明原因缺铁性贫血及特发性血小板减少性紫癜等疾病的治疗有着重要意义[8]. 目前, 我国*H. pylori*感染率总体上仍然处于较高水平, 成人感染率高达40%-60%[9], 随着抗生素的广泛使用, *H. pylori*对部分抗生素的耐药率逐年升高, 导致其根除率逐年下降[10]. Masstrilcht Ⅳ共识指出, 克拉霉素耐药是导致标准三联疗法根除失败的最主要原因, 推荐根据克拉霉素地区耐药情况选择根除方案, 在克拉霉素耐药≥20%的地区, 不推荐选择含有克拉霉素的三联方案. 我国克拉霉素耐药率高, 但不同地区差异较大, 郑州地区正处于此高耐药区域[11]. 因此, 寻找和应用恰当的*H. pylori*根除方案, 以提高*H. pylori*根除率显得尤为重要.

目前, 伴同疗法及含铋剂四联疗法在国内外

研究中均显示了较高的根除率. 国外一项研究[12]显示, 含埃索美拉唑的经典伴同疗法, *H. pylori*根除率可达到94.5%. Molina-Infante等[13]研究显示, 克拉霉素敏感患者中, 伴同疗法根除率为95%, 即使耐药患者其根除率也达到94%, 研究结果表明克拉霉素耐药与否对伴同疗法的根除率无显著影响[14]. 此外, 国内外多数研究[15]显示含铋剂四联疗法在初始治疗及补救治疗中均显示了良好的效果, 且在铋剂安全性Meta分析中表明, 在根除*H. pylori*治疗中, 含有铋剂与不含有铋剂治疗方案的不良反应相比, 含铋剂疗法仅有粪便黑色(铋剂颜色)差异, 提示短期内服用铋剂(1-2 wk)具有较高的安全性. 因此, 我国2012年全国*H. pylori*共识会议和2012年欧洲Maastricht共识意见已经提出将含铋剂四联疗法以及伴同疗法推荐作为*H. pylori*根除治疗的一线方案.

本次研究结果显示, 伴同疗法与含铋剂四联疗法根除*H. pylori*的比较在7 d疗程中按PP分析及ITT分析, 其差异无统计学意义, 伴同疗法与铋剂四联疗法根除*H. pylori*的比较在14 d疗程中按PP分析及按ITT分析, 其差异无统计学意义; 伴同疗法7 d疗程与14 d疗程根除*H. pylori*的比较按PP分析及ITT分析, 其差异具有统计学意义, 14 d疗程根除率明显提高, 含铋剂四联疗法7 d疗程与14 d疗程根除*H. pylori*的比较按PP分析及ITT分析, 其差异具有统计学意义, 14 d疗程根除率明显提高. 四组方案根除*H. pylori*的不良反应较轻、症状缓解率均较高, 各组间差异无统计学意义. 伴同疗法与含铋剂四联疗法能均能获得较高的*H. pylori*根除率, 随着疗程适当延长, 两者的根除率都明显提高, 提示缩短疗程达不到根除*H. pylori*的理想治疗效果, 适当的延长疗程可提高*H. pylori*根除率, 此结论与Essa等[16]一致. 因此, 临床上推荐10 d或14 d伴同疗法或含铋剂四联疗法.

总之, 我国仍处于*H. pylori*高感染、高耐药及低根治阶段, 总体形势严峻. 伴同疗法和含铋剂四联疗法2 wk方案根除率高、安全性良好且症状缓解率高, 可能成为我国今后重要的经验性一线治疗方案, 值得重视和进一步研究.

4 参考文献

1 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]

2 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第四届全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837

3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

4 Okada M, Oki K, Shirotani T, Seo M, Okabe N, Maeda K, Nishimura H, Ohkuma K, Oda K. A new quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate. *J Gastroenterol* 1998; 33: 640-645 [PMID: 9773927]

5 Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 1998; 3: 54-58 [PMID: 9546119]

6 Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, Wang SS, Chen A, Hung WC, Graham DY. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 36-41.e1 [PMID: 19804842 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.09.030]

7 Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-1357 [PMID: 17566020]

8 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2012; 10: 655-661

9 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270

10 McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604 [PMID: 20427808 DOI: 10.1056/NEJMcp1001110]

11 郑云鹏. 幽门螺杆菌的耐药性研究. 郑州: 郑州大学, 2007

12 Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laudi F, Papantoniou N, Lisgos P, Spiliadi C, Fragou P, Skorda L, Karatapanis S. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing "concomitant" therapy as first-line Helicobacter pylori eradication regimen in Greece. *Helicobacter* 2012; 17: 49-53 [PMID: 22221616 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00911.x]

13 Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, Gonzalez-Garcia G, Mateos-Rodriguez JM, Fernandez-Bermejo M, Gisbert JP. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012; 17: 269-276 [PMID: 22759326 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00947.x]

14 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis

名词解释

符合方案(PP)分析: 不列入脱组或未完成治疗患者; 意向性(ITT)分析: 纳入全部入选者, 无论完成疗程与否.

同行评价
本文具有较好的科学意义和临床应用价值, 具有一定的参考意义.

S. Helicobacter pylori Eradication Therapies in the Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Paradigm Shift to Improved Efficacy. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 757926 [PMID: 22778723 DOI: 10.1155/2012/757926.Epub2012Jun19]

15 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiñski K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]

16 Kadayifci A, Uygun A, Polat Z, Kantarcioğlu M, Kılcıler G, Başer O, Ozcan A, Emer O. Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option for Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 8-13 [PMID: 22505373]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4595

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4595-4601
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肥胖性2型糖尿病患者的微创袖状胃切除手术效果

秦 凤

秦凤, 青海大学附属医院内分泌科 青海省西宁市 810008
秦凤, 主治医师, 主要从事内分泌与代谢研究.
作者贡献分布: 本文主要由秦凤写作完成.
通讯作者: 秦凤, 主治医师, 810008, 青海省西宁市西川南路6号, 青海大学附属医院内分泌科. qinfeng9688@126.com
电话: 0971-6162000
收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-10-08

Clinical effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in obese patients with type 2 diabetes mellitus

Feng Qin

Feng Qin, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning 810008, Qinghai Province, China
Correspondence to: Feng Qin, Attending Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 6 Xichuan South Road, Xi'ning 810008, Qinghai Province, China. qinfeng9688@126.com
Received: 2015-03-02 Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-10-08

Abstract

AIM: To assess the curative effect of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) in obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: The clinical data for 81 obese patients with T2DM who received LSG at Affiliated Hospital of Qinghai University from January 2010 and December 2013 were retrospectively analyzed. Body weight indexes, blood glucose indexes, and blood lipid indexes were measured and compared before and 1, 3, 6, 12 mo after operation. The improvement in all preoperative complications was observed.

RESULTS: LSG was successful in all cases. Postoperative complications occurred in 4 (4.9%) cases, including 3 cases of incision infection and 1 case of subphrenic infection, all of which recovered after symptomatic treatment. Body weight, body mass index (BMI), and waist and hip circumference at each postoperative time point were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). Waist to hip ratios at 3, 6, and 12 mo after operation were significant lower than that before operation ($P < 0.05$). All the above indexes gradually decreased over time, while excess weight loss (EWL) gradually increased over time ($P < 0.05$). For the blood glucose indexes, fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), and homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR) at each time point after operation were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$), and they all gradually decreased over time ($P < 0.05$). Insulin sensitivity index (IAI) at each time point after operation was significantly higher than that before operation ($P < 0.05$), and it gradually increased over time ($P < 0.05$). For the blood lipid indexes, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) at each time point after operation were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$), and they gradually decreased over time ($P < 0.05$). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) at each time point after operation was significantly higher than that before operation ($P < 0.05$), and it gradually increased over time ($P < 0.05$). At 12 mo after operation, all cases complicated with irregular menstruation, degenerative joint disease and sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS) were cured or improved, only 2 (2.9%) cases of fatty

背景资料
随着人们生活水平的提高和饮食习惯的改变, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和肥胖症的发病率均呈逐渐上升的趋势, 两者常相互作用, 近年来减质量手术逐渐成为治疗肥胖性T2DM的常用方法之一, 其中腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)因其创伤小、效果显著等优点, 逐渐受到临床的重视.

同行评议者
宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

研发前沿
减质量手术是近年来治疗肥胖性T2DM的常用方法，术式多种多样，效果也有一定差异，随着腹腔镜技术的快速发展，微创手术越来越受到临床的重视，由于肥胖和糖尿病两个疾病常合并存在，故现在手术的要求不仅能降低体质量，还能控制血糖.

liver and 1 (3.6%) case of hypertension were not improved.

CONCLUSION: LSG is a safe and effective treatment for obese patients with T2DM, which not only significantly reduces the body weight and blood glucose, and improves insulin resistance and lipid metabolism, but also has a significant effect on other preoperative complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sleeve gastrectomy; Laparoscopic; Obesity; Type 2 diabetes mellitus

Qin F. Clinical effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4595-4601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4595.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4595

摘要

目的: 探讨腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)对肥胖性2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的疗效.

方法: 回顾性分析2010-01/2013-12期间在青海大学附属医院接受LSG的81例肥胖性T2DM患者的临床资料，记录全部患者的手术情况，比较患者术前和术后1、3、6、12 mo的体质量相关指标、血糖、血脂代谢指标的变化，并观察术后伴发疾病的改善情况.

结果: 全部患者均在腹腔镜下成功实施LSG手术，术后总共出现4例并发症(4.9%)，包括3例切口感染和1例膈下感染，对症治疗后均痊愈. 术后各时间点患者的体质量、身体质量指数(body mass index)、腰围和臀围均显著低于术前(P<0.05)，术后3、6、12 mo的腰臀比均显著低于术前(P<0.05)，且均随时间呈逐渐下降的趋势，而术后多余体质量减少率(excess weight loss)随时间逐渐上升(P<0.05). 血糖代谢方面，术后各个时间点的空腹血糖(fasting plasma glucose)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance index)均显著低于术前(P<0.05)，且均随时间逐渐下降(P<0.05)，而术后各个时间点的胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index)均显著高于术前(P<0.05)，且随时间逐渐上升(P<0.05). 血脂代谢方面，术后各个时间点的甘油三酯(triglyceride)、总胆固醇(total cholesterol)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol)均显著下降(P<0.05)，且均随时间逐渐下降(P<0.05)，而术后各个时间点的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol)均显著上升(P<0.05)，且随时间逐渐上升(P<0.05). 至术后12 mo，所有伴发月经不调、退行性关节病和睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea hypopnea syndrome)的患者均治愈或改善，仅2例(2.9%)脂肪肝和1例(3.6%)高血压患者无效.

结论: LSG是一个安全有效的治疗肥胖性T2DM患者的术式，能显著降低体质量和血糖，改善胰岛素抵抗和血脂代谢，对其他伴发疾病亦有显著疗效，值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 袖状胃切除术; 腹腔镜; 肥胖; 2型糖尿病

核心提示: 回顾性分析2010-01/2013-12在青海大学附属医院接受腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)的81例肥胖性2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的临床资料，比较术前、术后相关指标，结果证实LSG是一个安全有效的治疗肥胖性T2DM患者的术式，值得临床应用.

秦凤. 肥胖性2型糖尿病患者的微创袖状胃切除手术效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4595-4601 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4595.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4595

0 引言

随着人们生活水平的提高和饮食习惯的改变，2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和肥胖症的发病率均呈逐渐上升的趋势，两者常相互作用，近年来减质量手术逐渐成为治疗肥胖性T2DM的常用方法之一，应用范围越来越广. 随着微创技术的发展，腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)是较常用的减质量手术之一. 青海大学附属医院自2010-01/2013-12对81例肥胖性T2DM患者完成了LSG手术，效果令人满意，报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-12于青海大学附属医院行LSG手术的81例肥胖型T2DM患者为研究对象. 纳入标准: (1)术前身体质量指数(body mass index, BMI)≥35 kg/m^2; (2)符合2010年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)制定的糖尿病诊断标准(满足下列任何一个条件均可)[1]: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L; 随机血糖≥11.1 mmol/L; 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h的血糖≥11.1 mmol/L; 糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)≥6.5%; (3)单纯药物治疗1年以上效果不显或难以耐受内科治疗; (4)临床资料完整, 且均能配合进行随访, 时间超过12 mo. 排除标准: (1)内分泌紊乱引起的单纯性肥胖; (2)1型糖尿病; (3)合并严重的心、肺、肝、肾等器官功能不全, 无法耐受手术; (4)有药物或酒精依赖症; (5)精神疾病或认知功能障碍. 81例患者中男35例, 女46例, 年龄18-50岁, 平均31.8岁±8.7岁; 体质量89.7-173.4 kg, 平均118.64 kg±25.89 kg, 体质量指数(body mass index, BMI)35.8-57.9 kg/m^2, 平均39.71 kg/m^2±6.40 kg/m^2; FPG 7.1-12.0 mmol/L, 平均8.76 mmol/L±1.83 mmol/L, HbA1c 6.7-9.6 mmol/L, 平均7.83 mmol/L±0.95 mmol/L, 术前新检出T2DM者21例, 有确切T2DM病史者60例, 病程4 mo-7.5年; 合并脂肪肝68例, 高血压28例, 月经不调22例, 退行性关节病15例, 睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS)10例. 所有患者均进行了详细的术前谈话, 介绍了LSG手术的步骤、优劣点等, 均自愿接受该手术, 签署知情同意书, 本研究已经过医院伦理委员会的批准.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 入院后详细询问病史, 完善血糖、血脂、甲状腺功能、垂体计算机断层扫描(computed tomography, CT)、上腹部CT、腹部B超、胃镜等相关检查, 并请消化内科、心内科、营养科、呼吸内科等相关科室进行会诊, 排除手术禁忌证, 共同探讨手术方案.

1.2.2 手术: 全部患者均由同一个手术团队完成LSG手术. 首先让患者取仰卧位, 在脐上3 cm处建立观察孔, 在两侧的锁骨中线与肋缘交点下4 cm处建立主操作孔, 剑突下置入肝脏牵拉器, 对于过度肥胖导致显露困难者可视情况增加1-2个辅助穿刺孔. 然后用超声刀沿着胃大弯的血管弓进行游离, 向上到左侧的膈肌脚, 向下到幽门上4-6 cm, 同时彻底游离胃后壁及其血管. 最后在39F支撑管的支撑下, 用腔镜下持续切割闭合器沿胃大弯的走行方向从幽门上4-6 cm持续切割至His角左侧1-2 cm处, 完整切除大弯侧的胃底和胃壁, 剩余容积约为100 mL的"管状胃", 取出大弯侧胃进行切口的黏合, 并检查有无渗漏或出血, 置入胃管和引流管后逐层关腹. 术后首日进入重症监护室(intensive care unit, ICU)进行监护治疗, 监测患者的血糖和血压, 排气后行造影检查, 确定无渗漏后拔除胃管, 引流管拔除标准为引流液<15 mL/d.

1.2.3 观察指标: 记录全部患者的手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院时间及并发症等手术情况. 出院后均进行门诊随访, 随访截止时间为2014-12, 记录患者术后1、3、6、12 mo的体质量、腰围、臀围、FPG、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、HbA1c、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 并计算BMI、多余体质量减少率(excess weight loss, EWL)、腰臀比、胰岛素敏感性指数(insulin sensitive index, IAI)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), 并观察患者术前并发症的改善情况.

1.2.4 疗效评价: 根据以下标准评价手术治疗T2DM的效果[2]: (1)完全缓解: 术后不需要任何药物干预或饮食控制即可长期保持FPG<7.0 mmol/L、随机血糖<11.1 mmol/L、OGTT 2 h的血糖<11.1 mmol/L、HbA1c<6.5%; (2)部分缓解: 术后在降糖药物减量的情况下仍可将FPG和HbA1c控制在正常水平, 或两者高于正常但较术前下降(FPG下降≥1.39 mmol/L、HbA1c下降≥1.0%); (3)无效: 术后的FPG、HbA1c和降糖药物的使用均与术前相比无显著变化. 根据以下标准评价术前相关伴发疾病的改善情况[3]: (1)治愈: 相关指标在正常范围内, 无需使用相关药物进行控制; (2)改善: 相关指标较术前明显改善, 虽然需要药物进行控制, 但较术前已减量; (3)无效: 相关指标与术前相

相关报道

Alqahtani等通过对108例肥胖者进行了LSG手术, 减质量效果突出, 且手术创伤小, 安全可靠. Abbatini等研究证实LSG手术可改善T2DM患者的血糖代谢状况, 控制血糖的效果与旁路手术相当.

创新盘点
以往的研究多将LSG应用于肥胖者或T2DM患者，本研究将LSG应用于肥胖性T2DM患者，结果提示LSG手术不仅能显著降低体质量，还有助于血糖的控制，手术安全有效.

表 1　手术前后体质量相关指标变化 (mean ± SD)

项目	术前	术后1 mo	术后3 mo	术后6 mo	术后12 mo
体质量(kg)	122.74 ± 24.89	114.88 ± 24.31[a]	105.93 ± 23.18[ac]	87.70 ± 20.13[ace]	76.95 ± 14.76[aceg]
BMI(kg/m^2)	41.92 ± 6.58	37.05 ± 6.19[a]	32.90 ± 6.02[ac]	29.11 ± 5.51[ace]	26.22 ± 4.08[aceg]
腰围(cm)	125.19 ± 16.12	113.87 ± 14.53[a]	104.09 ± 13.46[ac]	94.75 ± 11.93[ace]	87.39 ± 9.80[aceg]
臀围(cm)	138.72 ± 18.05	132.84 ± 15.19[a]	127.93 ± 13.81[ac]	122.53 ± 12.26[ace]	118.80 ± 9.92[aceg]
腰臀比	0.89 ± 0.25	0.85 ± 0.30	0.81 ± 0.19[a]	0.77 ± 0.21[a]	0.72 ± 0.29[ace]
EWL(%)	–	31.16 ± 12.35	54.41 ± 21.08[c]	73.39 ± 24.33[ce]	85.39 ± 22.90[ceg]

[a]*P*<0.05 *vs* 术前; [c]*P*<0.05 *vs* 术后1 mo; [e]*P*<0.05 *vs* 术后3 mo; [g]*P*<0.05 *vs* 术后6 mo. BMI: 体质量指数; EWL: 多余体质量减少率.

表 2　手术前后血糖代谢相关指标变化 (mean ± SD)

项目	术前	术后1 mo	术后3 mo	术后6 mo	术后12 mo
FPG(mmol/L)	8.33 ± 1.58	6.30 ± 0.63[a]	5.35 ± 0.58[ac]	5.23 ± 0.49[ac]	5.06 ± 0.41[aceg]
HbA1c(%)	8.25 ± 0.93	7.31 ± 0.55[a]	5.78 ± 0.49[ac]	5.34 ± 0.42[ace]	5.16 ± 0.31[aceg]
IAI	0.19 ± 0.12	0.25 ± 0.03[a]	0.28 ± 0.02[ac]	0.31 ± 0.02[ace]	0.32 ± 0.01[aceg]
HOMA-IR	8.45 ± 3.83	2.53 ± 0.81[a]	1.59 ± 0.36[ac]	1.15 ± 0.23[ace]	1.01 ± 0.16[aceg]

[a]*P*<0.05 *vs* 术前; [c]*P*<0.05 *vs* 术后1 mo; [e]*P*<0.05 *vs* 术后3 mo; [g]*P*<0.05 *vs* 术后6 mo. FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; IAI: 胰岛素敏感性指数; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数.

比无显著变化.

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料以mean±SD表示, 两组比较用*t*检验, 多组比较用方差分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 全部81例患者均在腹腔镜下成功实施LSG手术, 平均手术时间为108.8 min±21.5 min, 术中出血量63.8 mL±31.3 mL, 术后排气时间1.3 d±0.7 d, 总住院时间4.7 d±1.8 d. 术后总共出现4例并发症, 发生率为4.9%, 包括切口感染3例, 进行换药治疗后均痊愈; 膈下感染1例, 进行抗感染后痊愈. 除此之外, 未发生出血、吻合口狭窄、吻合口瘘等并发症.

2.2 手术前后体质量相关指标变化 与术前相比, 术后各个时间点的体质量、BMI、腰围和臀围均显著下降(*P*<0.05), 术后3、6、12 mo的腰臀比均显著低于术前(*P*<0.05), 且均随时间呈逐渐下降的趋势, 而术后EWL随时间逐渐上升(*P*<0.05). 至随访结束时, 所有患者均未发生体质量过低的表现, 亦无1例患者出现体质量回升(表1).

2.3 手术前后血糖代谢相关指标变化 与术前相比, 术后各个时间点的FPG、HbA1c、HOMA-IR均显著下降(*P*<0.05), 且均随时间逐渐下降(*P*<0.05), 而术后各个时间点的IAI均显著上升(*P*<0.05), 且随时间逐渐上升(*P*<0.05). 至术后1年, 所有患者中达到完全缓解72例(88.9%), 其余9例(11.1%)患者达到部分缓解, 其中7例患者需要口服降糖药物、2例患者需要注射胰岛素进行血糖的控制, 但药量均较术前明显减少(表2).

2.4 手术前后血脂代谢相关指标变化 与术前相比, 术后各个时间点的TG、TC和LDL-C均显著下降(*P*<0.05), 且均随时间逐渐下降(*P*<0.05), 而术后各个时间点的HDL-C均显著上升(*P*<0.05), 且随时间逐渐上升(*P*<0.05)(表3).

2.5 术前伴发疾病的改善情况 至术后12 mo, 所有伴发月经不调、退行性关节病和SAHS患者均治愈或改善, 仅2例(2.9%)脂肪肝和1例(3.6%)高血压患者无效(表4).

3 讨论

2011年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)推荐对常规治疗效果较差的肥胖性T2DM患者可考虑进行减质量手术, 尤其

表 3　手术前后血脂代谢相关指标变化 (mean ± SD, mmol/L)

项目	术前	术后1 mo	术后3 mo	术后6 mo	术后12 mo
TG	2.53 ± 1.46	1.80 ± 0.73[a]	1.55 ± 0.42[ac]	1.32 ± 0.36[ace]	1.20 ± 0.31[aceg]
TC	5.93 ± 1.76	5.37 ± 1.28[a]	4.89 ± 0.71[ac]	4.66 ± 0.59[ace]	4.58 ± 0.42[ace]
HDL-C	0.96 ± 0.22	1.08 ± 0.15[a]	1.19 ± 0.12[ac]	1.33 ± 0.11[ace]	1.52 ± 0.16[aceg]
LDL-C	3.92 ± 0.83	3.43 ± 0.76[a]	2.97 ± 0.63[ac]	2.72 ± 0.58[ace]	2.51 ± 0.52[aceg]

[a]*P*<0.05 *vs* 术前; [c]*P*<0.05 *vs* 术后1 mo; [e]*P*<0.05 *vs* 术后3 mo; [g]*P*<0.05 *vs* 术后6 mo. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 4　术前伴发疾病的改善情况 *n*(%)

并发症	*n*	治愈	改善	无效
脂肪肝	68	35(51.5)	31(45.6)	2(2.9)
高血压	28	13(46.4)	14(50.0)	1(3.6)
月经不调	22	12(54.5)	10(45.5)	0(0.0)
退行性关节病	15	12(80.0)	3(20.0)	0(0.0)
SAHS	10	9(90.0)	1(10.0)	0(0.0)

SAHS: 睡眠呼吸暂停综合征.

适合于同时合并高血压和高血脂的患者[4]. 近年来减质量手术的发展迅速, 应用范围越来越广, 总体疗效令人满意. 袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)最初仅作为腹腔镜旁路手术的一期手术, 目的是降低微创手术的风险. Basso等[5]的研究报道SG具有手术简单、创伤较小、疗效显著的优点, 也能作为一个独立的减质量术式应用于临床. 随着微创技术的发展, LSG已逐渐取代传统的SG手术, 创伤更小, 术后恢复更快, 得到越来越多的术者的重视, 在减质量手术中应用也越来越多. 青海大学附属医院自开展LSG以来, 我们总结了以下手术体会: (1)紧靠胃壁游离并离断大弯侧血管, 并注意保护脾脏; (2)从幽门上4-6 cm开始持续切割胃, 术中注意保护幽门和贲门; (3)术中须完整切除胃底, 防止术后因胃底扩张导致体质量反弹; (4)在切割闭合过程中须保持对称的侧牵, 以降低术后狭窄的发生率, 并注意相邻切割线之间不要留有空隙, 以避免瘘的发生.

Alqahtani等[6]通过对108例肥胖者进行了LSG手术, 减质量效果突出, 且手术创伤小, 安全可靠. 除了可治疗减肥外, 以往的多个研究[7-9]均证实LSG手术可改善T2DM患者的血糖代谢状况, 控制血糖的效果与旁路手术相当. 本研究结果表明, 术后各时间点患者的体质量、BMI、腰围和臀围均显著低于术前(*P*<0.05), 术后3、6、12 mo的腰臀比均显著低于术前(*P*<0.05), 且均随时间呈逐渐下降的趋势, 而术后EWL随时间逐渐上升(*P*<0.05). 故LSG手术的减质量效果十分突出, 术后1 mo开始体质量及相关指标均逐渐改善. 除了减质量外, 本研究还证实LSG具有降血糖和改善胰岛素抵抗的作用, 术后各个时间点的FPG、HbA1c、HOMA-IR均显著低于术前(*P*<0.05), 且均随时间逐渐下降(*P*<0.05), 而术后各个时间点的IAI均显著高于术前(*P*<0.05), 且随时间逐渐上升(*P*<0.05). 至术后1年, 没有出现无效的患者, 完全缓解率高达88.9%, 高于以往国内的报道[1,2]. 与传统的胃旁路手术相比, LSG虽然完全切除胃底和大部分胃体, 但保留了幽门和迷走神经, 未破坏消化系的解剖关系, 亦未改变其生理状态, 故LSG的手术创伤更小, 安全性更高. Lee等[10]报道SG的并发症发生率为7.4%, 显著低于胃肠旁路术的22.8%和胆胰分流术的48.2%. 本研究中术后并发症发生率为4.9%(4/81), 低于张坤杰[3]报道的20.0%, 4例并发症包括3例切口感染和1例膈下感染, 均在对症治疗后痊愈出院, 未出现严重并发症及死亡, 并且远期并发症的发生风险低, 所有患者均未发生体质量过低和回升现象.

目前认为LSG作为一个减质量手术, 不仅减质量效果突出, 还能显著改善血糖代谢, 其具体机制尚未完全清楚, 可能与以下3个方面有关: (1)LSG完整切除了大弯侧的胃底和胃壁, 残留了约100 mL的“管状胃”, 胃容积的减少、残胃的物理限制作用可能是LSG达到减质量目的主要原因, 而血糖代谢紊乱和过度摄食密切相关, 饮食控制一直以上是糖尿病的治疗重点之一, 术后患者的日均摄入量明显减少, 处于“禁食”状态, 而这种“禁食”状

应用要点

本研究有较大的应用价值, 肥胖和T2DM常合并存在, 结果提示术后各时间点的体质量、体质量指数(body mass index)、腰围、臀围、空腹血糖(fasting plasma glucose)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance)等均随时间逐渐下降(*P*<0.05), 故LSG在降低体质量和血糖方面有明显效果, 且能改善术前合并疾病.

名词解释
腹腔镜袖状胃切除术(LSG): 指在腹腔镜下进行袖状胃切除术, 术中完全切除胃底和大部分胃体, 但保留了幽门和迷走神经, 未破坏消化系的解剖关系, 亦未改变其生理状态.

态可迅速上调脂肪细胞膜和肌肉上的胰岛素受体, 从而达到提高胰岛素敏感性的作用, 故LSG可能通过限制饮食来改善血糖代谢; (2)胃促生长素(ghrelin)是目前发现的唯一一个具有促食作用的胃肠道激素, 可显著促进生长激素的分泌, 正常情况下在空腹时机体的血浆ghrelin水平显著升高, 进食后迅速降低, ghrelin主要由胃底和胃体黏膜的X/A样细胞合成, LSG手术因切除胃底和大部分胃体, ghrelin的合成和分泌明显减少, 导致患者食欲显著降低, 也容易快速产生饱感, 从而减少摄食量, 达到减质量目的, 并且ghrelin可抑制脂联素这个胰岛素致敏激素的合成, 阻断肝胰岛素的信号传导, 抑制其分泌[11]. 因此, LSG术后ghrelin水平减少可增加糖诱导胰岛素释放的最大容量, 从而促进胰岛B细胞释放更多的胰岛素来适应肥胖的需要, 使血糖归于正常; (3)有动物实验[12]发现, SG术后患者血中胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和多肽YY(peptide YY, PYY)3-36的浓度会显著升高, 然后缓慢回降. GLP-1是与胰高血糖素高度同源的多肽激素, PYY属于胰多肽家族, PYY3-36是其血液循环的主要形式, 两者均由消化系远端黏膜L细胞合成并分泌, 具有促进饱感产生、降低食欲的作用, 从而具有减质量作用. 此外, GLP-1具有强大的促进胰岛素分泌的功能, 可刺激糖依赖性胰岛素的分泌, 上调胰岛B细胞的基因, 抑制B细胞的凋亡, 显著改善餐后血糖的控制效果, 并且还能通过抑制胃排空、抑制胰高血糖素分泌、恢复胰岛素的敏感性等途径达到降糖效果, 改善胰岛素抵抗. PYY不仅能通过控制食欲来降低血糖, 还通过改变胰岛内在细胞的比例来适应血糖浓度, 能促进胰岛素分泌. van den Hoek等[13]还发现PYY能直接提高胰岛素敏感性. 总之, LSG不仅能减少胃容积、限制进食, 还能通过调节胃肠激素的水平来达到减质量和降糖效果.

除了肥胖和高血糖外, 本研究还发现LSG还能对高血脂及其他相关伴发疾病有改善作用, 与Leonetti等[14]的报道结果一致. 术后各个时间点的TG、TC和LDL-C均显著低于术前(P<0.05), 且均随时间逐渐下降(P<0.05), 而术后各个时间点的HDL-C均显著高于术前(P<0.05), 且随时间逐渐上升(P<0.05). 至术后12 mo, 所有伴发月经不调、退行性关节病和SAHS患者均治愈或改善, 仅2例(2.9%)脂肪肝和1例(3.6%)高血压患者无效. 目前认为高血压、高血脂和肥胖、高血糖密切相关, 均属于代谢综合征的组成部分[15], LSG可能通过限制饮食、促进胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性来改善血脂代谢和控制血压, 从而影响脂肪肝的发生、发展. 肥胖不仅能影响血脂和血糖代谢, 还容易造成性激素分泌紊乱, 导致月经不调, 且容易因咽部松弛、腭垂肥大导致咽腔狭窄, 发生气道阻塞, 从而引起SAHS. 而胰岛功能的改变、血糖紊乱亦可能影响卵巢的功能, 促进骨和关节的退行性变化. 因此, LSG的良好的减质量和降糖效果有助于女性患者调整其经期, 纠正月经不调, 还能对SAHS和退行性骨病有治疗作用.

总之, LSG是一个安全有效的治疗肥胖性T2DM患者的术式, 能显著降低体质量和血糖, 改善胰岛素抵抗和血脂代谢, 对其他伴发疾病亦有显著疗效, 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 常绪生, 郑成竹, 王鑫, 卓光鑽, 丁丹, 郭翔, 印慨. 腹腔镜袖状胃切除术治疗肥胖性2型糖尿病的疗效分析. 中国胃肠外科杂志 2014; 17: 658-662
2 谢静, 张伟, 单成祥, 刘晟, 仇明. 腹腔镜袖状胃切除术治疗病态性肥胖合并2型糖尿病近期疗效分析. 现代生物医学进展 2014; 14: 870-872
3 张坤杰. 腹腔镜袖状胃切除术及腹腔镜改良简易型胃旁路术治疗病态肥胖症的疗效分析. 天津: 天津医科大学, 2012
4 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 367-382 [PMID: 22011853 DOI: 10.1590/S0004-27302011000600003]
5 Basso N, Casella G, Rizzello M, Abbatini F, Soricelli E, Alessandri G, Maglio C, Fantini A. Laparoscopic sleeve gastrectomy as first stage or definitive intent in 300 consecutive cases. *Surg Endosc* 2011; 25: 444-449 [PMID: 20607564 DOI: 10.1007/s00464-010-1187-7]
6 Alqahtani AR, Antonisamy B, Alamri H, Elahmedi M, Zimmerman VA. Laparoscopic sleeve gastrectomy in 108 obese children and adolescents aged 5 to 21 years. *Ann Surg* 2012; 256: 266-273 [PMID: 22504281 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318251e92b]
7 Srinivasa S, Hill LS, Sammour T, Hill AG, Babor R, Rahman H. Early and mid-term outcomes of single-stage laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20: 1484-1490 [PMID: 20820938 DOI: 10.1007/s11695-010-0267-z]
8 Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, Basso N. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc* 2010; 24: 1005-1010 [PMID:

19866235 DOI: 10.1007/s00464-009-0715-9]
9 de Gordejuela AG, Pujol Gebelli J, García NV, Alsina EF, Medayo LS, Masdevall Noguera C. Is sleeve gastrectomy as effective as gastric bypass for remission of type 2 diabetes in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 506-509 [PMID: 21411376 DOI: 10.1016/j.soard.2011.01.003]
10 Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surg Endosc* 2007; 21: 1810-1816 [PMID: 17356932 DOI: 10.1007/s00464-007-9276-y]
11 Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2009; 19: 357-362 [PMID: 18841429 DOI: 10.1007/s11695-008-9688-3]
12 欧阳忠. 袖状胃切除术减肥与治疗2型糖尿病的作用机制研究. 武汉: 华中科技大学, 2010
13 van den Hoek AM, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP, Pijl H. Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E238-E245 [PMID: 16940471 DOI: 10.1152/ajpendo.00239.2006]
14 Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, Casella G, Baglio G, Paradiso F, Abbatini F, Iossa A, Soricelli E, Basso N. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg* 2012; 147: 694-700 [PMID: 22508671 DOI: 10.1001/archsurg.2012.222]
15 肖铁刚, 何道同, 邢练军, 陈珺明, 季光, 王兵. 瘦素、脂联素和抵抗素对代谢综合征患者糖脂代谢和血压调控的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3024-3029

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

同行评价

本文对青海大学附属医院81例接受LSG治疗肥胖性T2DM的患者1年期疗效进行评价, 显示LSG有效地改善了多项代谢异常相关体征, 具有一定的临床意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4602

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4602-4605
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

食管颗粒细胞瘤ESD切除1例并国内文献回顾

王 龙, 曹 杰, 代海萍, 辛 毅

背景资料
颗粒细胞瘤于1926年由Abrikossoff在舌部发现并首次报道, 并在1931年又首次报道食管颗粒细胞瘤. 此病罕见, 我国仅有少量散发病例报道, 缺乏对此疾病的详细描述和统一诊疗标准.

王龙, 曹杰, 代海萍, 辛毅, 安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)消化内科 安徽省宿州市 234000
王龙, 主治医师, 主要从事胃肠疾病研究.
作者贡献分布: 王龙负责收集资料及撰写; 曹杰与代海萍对文献进行调研整理; 辛毅负责文章审核.
通讯作者: 辛毅, 主任医师, 234000, 安徽省宿州市埇桥区汴河中路299号, 安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院)消化内科. wanglong0557@qq.com
电话: 0557-3688537
收稿日期: 2015-06-24 修回日期: 2015-09-06
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Endoscopic submucosal dissection excision for esophageal granular cell tumor: A case report and literature review

Long Wang, Jie Cao, Hai-Ping Dai, Yi Xin

Long Wang, Jie Cao, Hai-Ping Dai, Yi Xin, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital, Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000, Anhui Province, China
Correspondence to: Yi Xin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital, Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 299 Bianhe Middle Road, Yongqiao District, Suzhou 234000, Anhui Province, China. wanglong0557@qq.com
Received: 2015-06-24 Revised: 2015-09-06
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

Abstract

Esophageal granular cell tumor is a rare disease. Here we report a typical case of esophageal granular cell tumor and review the relevant literature with regards to clinical symptoms, endoscopic manifestations, diagnostic method, nosogenesis, treatment and prognosis. The application of endoscopic ultrasonography is helpful to improve the diagnosis of the disease, and pathology is the gold standard for the diagnosis of the disease. Generally, when tumor diameter is less than 2 cm and there is no muscular layer invasion, endoscopic mucosal resection (EMR) can be used. Considering a low potential of recurrence and malignancy, transparent cap assisted endoscopic submucosal dissection (ESD) has a higher safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal granulosa cell tumor; Endoscopic submucosal dissection; Literature review

Wang L, Cao J, Dai HP, Xin Y. Endoscopic submucosal dissection excision for esophageal granular cell tumor: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4602-4605 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4602.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4602

摘要

食管颗粒细胞瘤发病罕见, 本文通过对1例典型病例诊疗情况描述以及对国内相关文献检索和回顾, 进一步对此病的临床症状、镜下表现、诊断方法、发病机制、治疗、预后情况进行整理、总结和探讨. 超声内镜的应用有助于提高此疾病的诊断率, 病理是确诊该疾病的金标准. 一般认为直径<2 cm且未侵及肌层者可以采用内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection), 考虑到少数复发和潜在恶性可能, 透明帽辅助内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)具有更高的安全性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

关键词: 食管颗粒细胞瘤; 内镜黏膜下剥离术; 文献回顾

核心提示: 食管颗粒细胞瘤发病罕见, 本文通过对一典型病例诊疗情况描述以及对国内相关文献检索和回顾, 进一步对此病的临床症状、镜下表现、诊断方法、发病机制、治疗、预后情况进行整理、总结和探讨, 以利于临床诊疗.

王龙, 曹杰, 代海萍, 辛毅. 食管颗粒细胞瘤ESD切除1例并国内文献回顾. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4602-4605
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4602.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4602

0 引言

颗粒细胞瘤(granular cell tumor, GCT)一般认为是施万(Schwann)细胞或外周神经来源的新生物, 曾被称为颗粒性肌母细胞瘤(granular cell myoblastoma), 1926年由Abrikossoff在舌部发现并首次报道, 并在1931年又首次报道食管颗粒细胞瘤. 近年来通过免疫组织化学和电镜研究, 证明颗粒细胞瘤来源于神经鞘的施万细胞, 因其细胞质充满分布均匀的嗜酸性颗粒而命名. 免疫组织化学显示细胞质和细胞核外周神经标记S-100蛋白和糖分解烯醇酶(2-phospho-*D*-glycerate hydrolase, NSE)均阳性, 而肌源性、组织细胞源性及上皮源性等免疫组织化学标记阴性. 食管颗粒细胞瘤发病罕见, 临床上均为散发、个案病例报道. 本文报告1例患者, 男性, 29岁, 因反复上腹不适入院, 内镜检查提示距门齿35 cm处5-6点位见一淡黄色黏膜下隆起, 大小约0.7 cm×0.4 cm, 活检病理提示食管颗粒细胞瘤, 使用透明帽法内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除肿物, 并对国内食管颗粒细胞瘤病例报道情况进行检索和回顾.

1 病例报告

患者, 男, 29岁, 工人. 系因“反复纳差伴上腹不适5年余, 加重1 wk”, 于2015-06-03就诊于安徽省宿州市立医院消化内科, 上腹不适呈阵发性, 并有反复进食不适及胸骨后不适感, 伴有明显焦虑. 2015-06-03电子胃镜示距门齿35 cm处5-6点位见一淡黄色黏膜下隆起, 大小约0.7 cm×0.4 cm, 表面黏膜光滑, 触之不滑动, 活检质硬. 胃镜病理示(食管)颗粒细胞瘤, 免疫组织化学标记S100(3+), CD68(3+), Calretinin(-), SMA(-), Ki-67(-), α-抑制素(+). 大便常规、尿常规未见明显异常, 血常规示白细胞: 11.49×10^9/L, 中性粒细胞百分比: 76.61%, 肝肾功能、血糖、电解质、肿瘤标志物未见明显异常, 心电图、胸片、肝胆胰脾彩超未见明显异常. ^{14}C呼气试验+, 2015-06-08超声内镜示食管黏膜下隆起(图1). 患者于2015-06-09行内镜下食管颗粒细胞瘤透明帽法ESD术, 以DU刀环周标记后, 予以亚甲蓝+肾上腺素+生理盐水黏膜下注射后, DU刀环周切开, 再次黏膜下注射, DU刀完整剥离病灶, 处理创面裸露血管, 切除组织再次送检, 术后抑制胃酸、补液对症治疗, 未见明显并发症, 治愈出院, 并嘱定期复查电子胃镜及随访.

2 讨论

1926年至1975年, 世界报道食管颗粒细胞瘤13例, 国内1990年前仅报道2例[1], 截至2011年我国发现不足20例, 多为个案病例报道, 近年来由于内镜的广泛应用及病理检查的普及, 发现数量稍有增加, 但对于该疾病的症状、发病机制、良恶性鉴别以及治疗方法尚未形成统一共识. 我们通过对中国知网、万方数据库等进行检索和收集描述较为详细的国内病例报告, 剔除部分模糊数据, 综合相关报道并对数据进行整理后发现: 男性患者多见, 女性约占26.3%, 平均确诊时年龄44.2岁; 症状多为上腹不适、反酸、嗳气等非特异性症状, 瘤体大于1 cm多有进食梗咽、进食不适感, 瘤体小时症状不典型; 病程为数天到数年不等, 多数为1 mo左右; 个别无特殊症状为体检查出; 有3例报告中患者检出合并幽门螺旋杆菌感染, 1例报告中患者有明确的长期、大量饮酒吸烟史; 食管颗粒细胞瘤发病部位平均距门齿30.2 mm, 大小平均0.91 cm; 处置措施包括3例活检后随访观察、7例外科手术、4例ESD切除, 其余多为套扎、电凝电切、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等治疗, 无术后复发报道; 国内报告均为良性. 2013年, 江晨等[2]报道1例胃颗粒细胞瘤合并食管鳞状细胞癌和神经鞘瘤, 2008年Saito等[3]报道了食管颗粒细胞瘤合并鳞状细胞癌3例, 但是否同源性以及相关联尚不十分明确.

据报道颗粒细胞瘤发生于消化系者仅占

研发前沿
分析典型病例和回顾报告文献, 对该疾病的诊疗标准进行整理, 超声内镜的应用有助于提高此疾病的诊断率, 病理是确诊该疾病的金标准. 一般认为直径<2 cm且未侵及肌层者可以采用内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 考虑到少数复发和潜在恶性可能, 透明帽辅助内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)具有更高的安全性.

相关报道
1926年至1975年, 世界报道食管颗粒细胞瘤13例, 国内1990年前仅报道2例, 截至2011年我国发现不足20例, 近年来由于内镜的广泛应用, 发现数量稍有增加, 但仍缺乏系统描述和统一诊疗标准.

创新盘点

通过对典型病例描述以及对国内相关文献回顾, 对此病的临床症状、镜下表现、诊断方法、发病机制、治疗、预后情况进行整理、总结, 超声内镜有助于提高诊断率, 病理诊断仍是金标准, 考虑到少数复发和潜在恶性可能, ESD术具有更高的安全性.

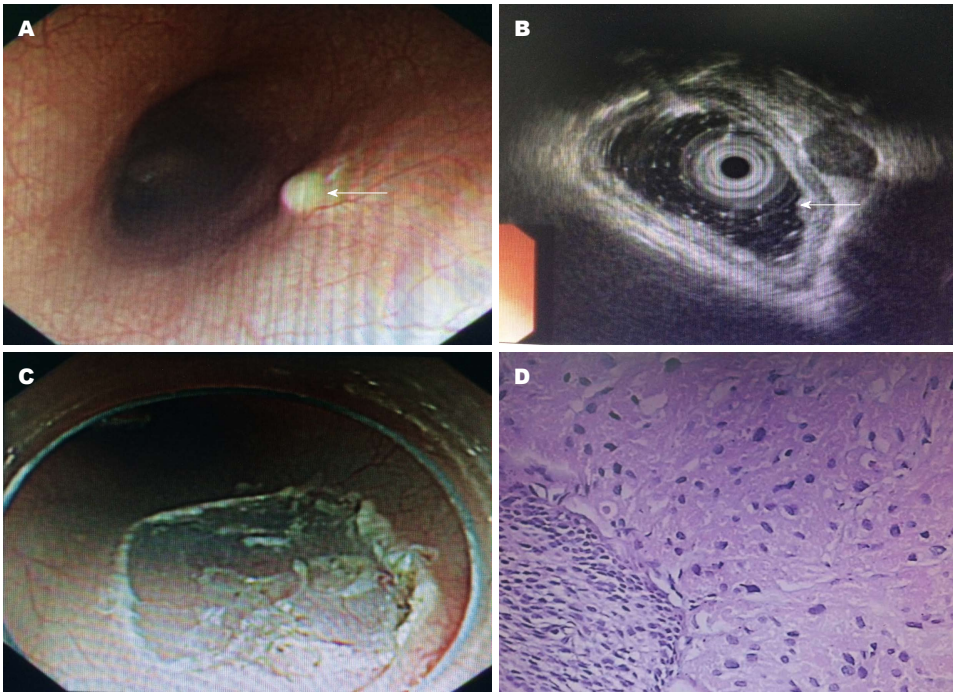


图 1 患者病理检查及病理标本. A: 电子胃镜示距门齿35 cm处5-6点位见一淡黄色黏膜下隆起(箭头所指位置); B: 超声内镜示距门齿35 cm处5-6点位见一食管黏膜下隆起(箭头所指位置); C: 食管颗粒细胞瘤ESD术后创面处理情况; D: 食管颗粒细胞瘤病理标本. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

8%-10%, 发生于食管的颗粒细胞瘤占2%, 且多位于食管中下段[4]. 食管颗粒细胞瘤一般较小, 且生长缓慢, 内镜下多呈黄色、灰白色结节状或无蒂的息肉状, 与食管常发的黏膜下平滑肌瘤和间质瘤无法鉴别, 临床常统称为食管隆起性病变. 超声内镜检查对于诊断有一定帮助, 一般表现为低回声实质肿块, 起源于黏膜内层(即黏膜深层和黏膜下层); 有研究表明食管骨巨细胞瘤(giant cell tumour, GCT)和食管平滑肌瘤病灶的超声内镜图像灰度平均值均数分别为67.51和51.76, 通过比较超声内镜图像的灰度平均值可提高诊断率[5]. 病理是确诊该疾病的金标准, 但因为瘤体位于黏膜下, 建议深挖活检或行内镜下细针穿刺吸引细胞学检查确诊食管GCT[6]. 瘤体一般为实性、无包膜、质韧, 切面呈淡黄色或灰黄色. 镜下见瘤细胞胞质丰富, 内含多量嗜双色或嗜酸性颗粒状物质, 紧密排列呈巢团状或片状、条索状, 瘤体大呈多边形, 其间由纤维组织分隔. 细胞核小而一致, 圆形, 居中; 染色质呈固缩状或空泡状, 无异型性, 也无核分裂象; 坏死罕见或缺乏. 免疫组织化学颗粒细胞瘤表达一些神经特异性标记和组织细胞标志物, 如S-100、NSE、髓磷脂蛋白(myelin basic protein, MBP)、CD68(KP-1)和CD57(Leu-7)等. 在病理组织学上良性颗粒细胞瘤和恶性颗粒细胞瘤(malignant granular cell tumor, MGCT)存在一定重叠, MGCT很少见, 于1945年Ravich首次报道[7], 约占1%-2%. Fanburg-Smith等[8]提出MGCT的形态学诊断标准为: 肿瘤性坏死, 细胞形态为梭形细胞, 空泡状核及核仁增大明显, 核分裂象多(>2个/10HPF, 200倍), 高核质比和细胞多形性, 满足≥3个的形态诊断为MGCT, 满足1个或2个上述形态诊断为不典型性颗粒细胞瘤. 国内王坚等[9]建议将MGCT的核分裂计数标准修订为>5个/50HPF. Gamboa[10]曾将MGCT分为Gamboa Ⅰ型(临床恶性而组织学良性)和Gamboa Ⅱ型(临床、组织学均为恶性)2组, 但发现2组的预后未见明显差异. 如果肿瘤生长速度快、直径>5 cm、核分裂象>2个/10HPF、有肿瘤组织坏死特别是出现转移时, 提示为恶性颗粒细胞瘤; 鉴别诊断依然主要依靠病理, 主要与黄色瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、神经鞘瘤、胃肠道间质瘤想鉴别, 但注意并发和共同存在的可能.

应用要点

通过对少见病的描述和相关病例报告文献进行总结, 整理和探讨此疾病的特点和诊疗标准, 明确超声内镜和ESD术在诊疗过程中的价值, 以利于指导和规范临床诊疗活动.

一般认为直径<2 cm且未侵及肌层者可以采用EMR进行治疗. 直径≥2 cm ESD显得更为精确和安全, 术后随访8 mo至6年无复发, 效果比较理想. Canbay等[11]观察到即使内镜下将食管颗粒细胞瘤完整摘除, 上述症状仍将继续存

在, 但测试各项运动功能指标均正常, 推测可能是因为颗粒细胞瘤源自于神经外胚层, 永久性地干扰了内脏的感觉系统; 考虑到少数复发和潜在恶性可能, 透明帽辅助ESD术具有更高的安全性. 如瘤体过大或考虑恶性, 需进行手术完整切除, 必要时淋巴结清扫.

结合国内外文献回顾和报道, 食管颗粒细胞瘤多为良性, 但也有恶性肿瘤报道[12,13], 参考其他部位MGCT, 如Ordóñez[14]报道的41例MGCT, 虽经广泛切除, 但复发率高达59%, 且预后很差, 超50%发生转移, 肝、肺、骨是最常见的转移部位, 3年生存率仅为30%-50%, 对放化疗均不敏感且存在争议. 对于良性食管颗粒细胞瘤术后亦有5%-10%的复发率[15], 因此早期积极治疗和术后的密切追踪随访很重要. GCT可发生于任何部位和年龄段, 一般认为女性多于男性, 但食管颗粒细胞瘤男性明显多于女性, 是否与抽烟、饮酒、幽门螺旋杆菌感染、精神压力、饮食习惯等因素有关, 有待于进一步验证.

随着内镜检查的广泛应用, 食管颗粒细胞瘤的发现越来越多, 但良恶性的鉴别和治疗方案仍存在争议, 治疗方式选择也受医疗条件和病变特点的限制, 但早期诊断并积极治疗, 术后长时间的密切随访仍显得重要, 诊疗方面进一步达成共识仍需要更多的病历报道、追踪随访及探索.

3 参考文献

1 赵尔增, 袁群. 食管颗粒细胞瘤一例. 中华病理学杂志 2000; 29: 480
2 江晨, 杨彦华, 于建宪. 胃颗粒细胞瘤合并食管鳞状细胞癌和神经鞘瘤1例报道. 诊断病理学杂志 2013; 20: 366-367
3 Saito K, Kato H, Fukai Y, Kimura H, Miyazaki T, Kashiwabara K, Nakajima T, Kuwano H. Esophageal granular cell tumor covered by intramucosal squamous cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 651-655 [PMID: 18612793 DOI: 10.1007/s00595-007-3694-2]
4 付万垒, 郭乔楠. 食管颗粒细胞瘤临床病理分析. 局解手术学杂志 2015; 24: 132-134
5 钱燕敏, 许国强, 陈洪潭, 滕晓东, 王丽君. 食管颗粒细胞瘤超声内镜图像的计算机分析研究. 中华消化杂志 2013; 33: 223-225
6 Prematilleke IV, Piris J, Shah KA. Fine needle aspiration cytology of a granular cell tumour of the oesophagus. *Cytopathology* 2004; 15: 120-121 [PMID: 15056175 DOI: 10.1111/j.1365-2303.2004.00126.x]
7 Ravich A, Stout AP, Ravich RA. Malignant Granular Cell Myoblastoma Involving the Urinary Bladder. *Ann Surg* 1945; 121: 361-372 [PMID: 17858577 DOI: 10.1097/00000658-194503000-00010]
8 Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-794 [PMID: 9669341 DOI: 10.1097/00000478-199807000-00001]
9 王坚, 朱雄增, 张仁元. 恶性颗粒细胞瘤10例临床病理学观察及文献复习. 中华病理学杂志 2004; 33: 5-10
10 Gamboa LG. Malignant granular-cell myoblastoma. *AMA Arch Pathol* 1955; 60: 663-668 [PMID: 13268207]
11 Canbay A, Gieseler RK, Hoffmann P, Holtmann G, Rünzi M. Persistently altered visceral perception after resection of an esophageal granular cell myoblastoma: a therapeutic concept revisited. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 917-920 [PMID: 13130329 DOI: 10.1055/s-2003-41826]
12 Loo CK, Santos LD, Killingsworth MC. Malignant oesophageal granular cell tumour: a case report. *Pathology* 2004; 36: 506-508 [PMID: 15370125 DOI: 10.1080/00313020412331282744]
13 Yoshizawa A, Ota H, Sakaguchi N, Kanai S, Nakayama J, Matsuzawa K, Tsuzuki S, Takada R, Miyazawa F, Kasahara H, Katsuyama T. Malignant granular cell tumor of the esophagus. *Virchows Arch* 2004; 444: 304-306 [PMID: 14745554 DOI: 10.1007/s00428-003-0957-1]
14 Ordóñez NG. Granular cell tumor: a review and update. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 186-203 [PMID: 10410172 DOI: 10.1097/00125480-199907000-00002]
15 王宁宁, 李异玲, 孙明军. 内镜下治疗食管颗粒细胞瘤一例. 中国医师进修杂志 2014; 37: 76-77

名词解释

颗粒细胞瘤: 一般认为是施万(Schwann)细胞或外周神经来源的新生物, 1926年由Abrikossoff在舌部发现并首次报道, 发生于食管更为罕见, 在镜下常被误诊为平滑肌瘤或间质瘤, 临床症状缺乏特异性, 病理诊断为金标准, 有观察随访、电凝电切、套扎、EMR、ESD、手术等多种治疗方式, 缺乏统一标准.

同行评价

食管颗粒细胞瘤近年报道有所增加, 超声内镜诊断、病理组织化学及内镜治疗的发展使大家对此疾病的认识有一定的提高, 但国内并无大宗报道, 仍需更为充足的临床资料及个案病例报道.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4606

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): 4606-4610
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

非直接侵犯性胃转移癌的多层螺旋CT特征: 5例病例报告并文献复习

杨 丽, 时高峰, 周 涛, 王光大, 李 扬

背景资料
非直接侵犯性胃转移癌是一种少见的消化系肿瘤, 缺乏特异的临床症状, 极易被忽视或误诊, 从而延误治疗. 迄今为止, 国内外相关文献多为临床个案报道, 影像诊断经验不足.

杨丽, 时高峰, 王光大, 李扬, 河北医科大学第四医院CT室 河北省石家庄市 050011
周涛, 河北医科大学第四医院外科 河北省石家庄市 050011
杨丽, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤的影像诊断研究.
2015年河北省医学科学研究重点课题计划基金资助项目, No. 20150359
作者贡献分布: 杨丽负责研究设计、影像分析及论文撰写; 时高峰参与影像分析; 周涛与王光大负责收集整理临床资料; 李扬参与论文撰写.
通讯作者: 时高峰, 教授, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院CT室. gaofengs62@sina.com
电话: 0311-86095248
收稿日期: 2015-08-03 修回日期: 2015-09-09
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

Gastric metastases not resulting from direct invasion: Report of 5 cases and review of the literature

Li Yang, Gao-Feng Shi, Tao Zhou, Guang-Da Wang, Yang Li

Li Yang, Gao-Feng Shi, Guang-Da Wang, Yang Li, Department of CT/MR Imaging, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Tao Zhou, Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Supported by: 2015 Medical Scientific Research Key Project of Hebei Province, No. 20150359
Correspondence to: Gao-Feng Shi, Professor, Department of CT/MR Imaging, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. gaofengs62@sina.com
Received: 2015-08-03 Revised: 2015-09-09
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

同行评议者
龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院

Abstract
Gastric metastases not resulting from direct invasion are rare. Clinically, these patients present with nonspecific symptoms, which easily lead to missed diagnosis or misdiagnosis. MSCT findings of the disease may vary but often have characteristic features, different from those of gastric stromal tumors and primary gastric cancer. Thus, for cancer patients with gastrointestinal symptoms, medical imaging workers should improve the recognition and vigilance of the disease. Careful identification of the characteristic MSCT findings combined with the clinical history can help provide a suggestive diagnosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric tumor; Metastases; Computed tomography

Yang L, Shi GF, Zhou T, Wang GD, Li Y. Gastric metastases not resulting from direct invasion: Report of 5 cases and review of the literature. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(28): 4606-4610 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4606.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4606

摘要
非直接侵犯性胃转移癌是一种少见的胃肠道恶性肿瘤, 缺乏特异的临床症状, 极易被忽视或误诊. 虽然其多层螺旋CT(multisliecs helieal CT, MSCT)表现多样, 但具有一定的特征性, 可与胃间质瘤、原发性胃癌相鉴别. 因此, 对伴有消化系症状的恶性肿瘤患者, 影像医生应提高对本病的警惕和认识, 结合病史, 仔细识别其MSCT征象, 可提示诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肿瘤; 转移癌; 计算机断层扫描

核心提示: 非直接侵犯性胃转移癌的多层螺旋CT(multisliecs helieal CT, MSCT)表现具有一定的特征性. 对伴有消化系症状的恶性肿瘤患者, 影像医生应提高对本病的警惕和认识, 结合病史, 仔细识别其MSCT征象可提示诊断.

杨丽, 时高峰, 周涛, 王光大, 李扬. 非直接侵犯性胃转移癌的多层螺旋CT特征: 5例病例报告并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4606-4610 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4606.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4606

0 引言

胃转移癌是指癌细胞从原发部位经血管、淋巴管或其他途径侵袭至胃部继续生长, 形成与原发肿瘤相同类型的肿瘤, 是一种少见的胃肠道恶性肿瘤[1-3], 提示原发肿瘤已进入晚期, 但因本病缺乏特异的临床症状, 极易被忽视或误诊, 从而延误治疗. 迄今为止, 国内外相关文献多为临床个案报道, 影像诊断经验不足. 我们检索了河北医科大学第四医院2010-01/2015-05诊断为胃恶性肿瘤的病例, 收集到5例经胃镜或手术病理证实为非直接侵犯性胃转移癌、且于治疗前接受过上腹部多层螺旋CT(multisliecs helieal CT, MSCT)检查的患者资料, 包括: 肺癌2例、食管癌1例、乳腺癌1例、宫颈癌1例, 其中男性3例, 女性2例, 年龄30-68岁, 平均年龄51岁. 本文对上述5例患者的临床资料及MSCT图像进行回顾性分析报告, 复习文献, 探讨其MSCT特征, 以提高影像医生对本病的警惕与认识.

1 病例报告

病例1, 男, 44岁, 主因间断腹痛3 mo就诊. 既往: 右肺中叶小细胞肺癌切除术后1年. 胃镜: 胃大弯侧近底体交界处见一大小约3 cm×4 cm溃疡性病变, 表面覆污秽, 周围黏膜充血水肿糜烂, 呈围堤样隆起. 胃镜病理: CD56(+++), CK20(-), TTF-1(+++), 支持小细胞肺癌转移至胃. 同期发现肺转移, 遂行化疗, 未手术. 增强MSCT显示胃转移癌位于胃体大弯侧黏膜下, 密度均匀, 边界清楚, 呈局限溃疡型. 病变处线样强化的胃黏膜抬高, 顶部黏膜中断, 形成“火山口样”溃疡, 与胃镜所见一致(图1A, C, E).

病例2, 男, 58岁, 主因胃部不适1 mo就诊. 既往: 左肺腺棘细胞癌切除术后1年. 胃镜: 胃底前壁黏膜粗糙, 稍隆起, 充血水肿, 质脆. 胃镜病理: P63(+), CK7(+++), TTF-1(+++), CK17(-), 支持转移性低分化腺癌, 符合肺来源. 同期发现脑转移瘤, 遂行化疗, 未手术. 增强MSCT显示胃底黏膜下组织增多, 密度均匀, 边界不清, 呈弥漫浸润型, 线样强化的胃黏膜稍增厚, 未见中断, 与胃镜所见相一致(图1B, D, F).

病例3, 女, 30岁, 无消化系症状, 既往: 宫颈癌放射治疗后4年, 复查正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-CT, PET-CT)时发现贲门胃底处核素异常浓聚. 胃镜: 贲门及胃底见溃疡浸润状新生物, 范围约5-6 cm, 界清. 胃镜病理: 低分化鳞癌. 遂行放射治疗, 未手术. 增强MSCT显示胃转移癌位于贲门胃底, 呈弥漫浸润型. 病变主体位于黏膜下, 密度不均匀, 突向胃腔外生长, 部分层面黏膜连续性中断, 溃疡形成. 胃周可见肿大淋巴结影(图2).

病例4, 男, 55岁, 主因进行性吞咽困难5 mo就诊. 胃镜: (食管)距门齿25-31 cm见一溃疡状新生物, 表面糜烂, 胃镜病理: 鳞癌. (胃体)距门齿45 cm胃小弯处见一不规则形溃疡, 约2.8 cm×1.9 cm, 胃镜病理: 黏膜水肿炎变, 少许鳞状细胞癌组织. 遂以“食管胃重复癌”行手术切除, 食管胃弓上吻合术. 术后病理: 食管低分化鳞状细胞癌侵及纤维膜. 胃壁内多灶性转移, 可见脉管瘤栓. 胃左淋巴结转移. 术前MSCT平扫显示胃体壁增厚、胃小弯侧僵直, 密度均匀, 呈弥漫浸润型, 胃周可见肿大淋巴结影, 与胃镜所见病变局限不符, 病理证实为胃壁多灶性转移(图3).

病例5, 女, 68岁, 主因进食后呕吐1 mo就诊. 既往: 右侧乳腺浸润性小叶癌切除术后3年. 胃镜: 胃体见浸润状新生物, 胃黏膜皱襞粗大僵硬, 胃腔挛缩, 表面破溃不明显. 胃镜病理: 低分化腺癌. 遂以“原发性胃腺癌”行根治性全胃切除术, 食管-空肠Rouxen Y吻合术. 术后病理: 胃壁及周围软组织低分化腺癌浸润, 考虑乳腺源性. 免疫组织化学: CEA(-), CDX2(-), CK(+), ER(90%强阳性), PR(-), HER2(++). 1、2、4Sb、6、7、8组淋巴结转移. 术前增强

研发前沿
关于非直接侵犯性胃转移癌的影像学研究较少, 如何通过影像学检查手段, 提示本病、指导临床给予及时正确的处置, 是临床实践中亟待解决的问题.

相关报道
关于胃转移癌的文献报道多为临床个案报道, 且多偏重临床、病理及治疗, 其影像学文献报道少见, 在Green等、Glick等报道中简要归纳了胃转移癌的X线钡餐造影表现.

创新盘点

本文回顾性分析5例经病理证实为非直接侵犯性胃转移癌患者的临床资料及多层螺旋CT(multisliecs helieal CT, MSCT)影像, 分析病变部位、形态(参照Borrmann分型)、密度、强化形式、胃黏膜及胃周淋巴结情况, 并与胃镜和/或手术病理结果相对照, 探讨本病的MSCT特征.

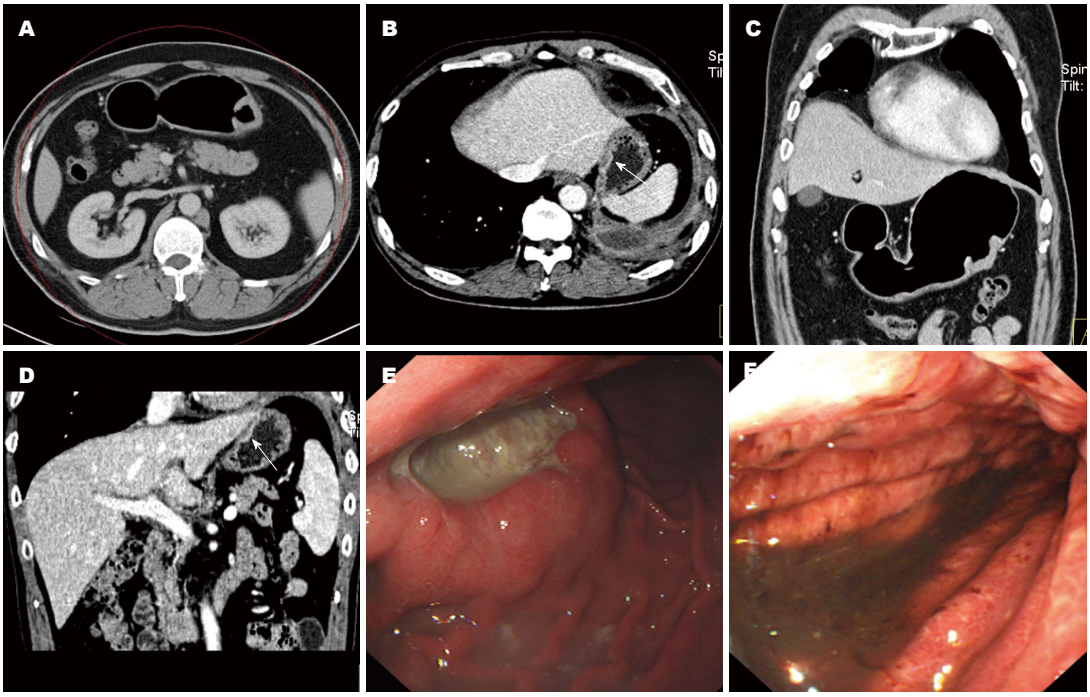


图 1 肺癌胃转移. A, B: 病例1, 2增强MSCT静脉期轴位图像; C, D: 病例1, 2增强MSCT静脉期冠状位MPR图像; E, F: 病例1, 2胃镜图像. MSCT: 多层螺旋CT; MPR: 多平面重建.

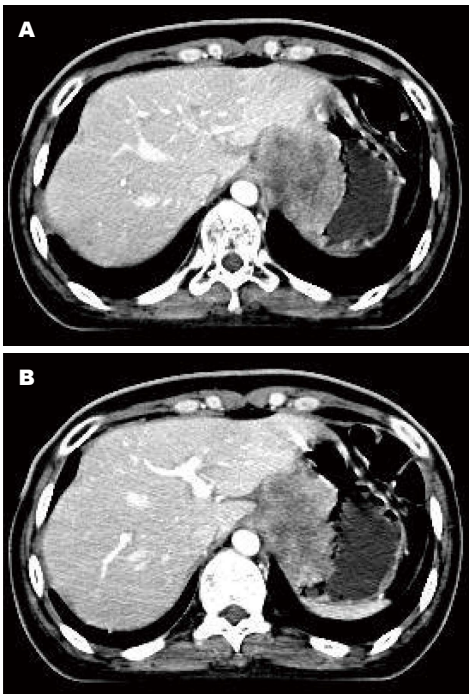


图 2 病例3, 女, 30岁, 宫颈癌胃转移. A, B: 不同层面增强MSCT静脉期轴位图像. MSCT: 多层螺旋CT.

应用要点

非直接侵犯性胃转移癌的MSCT表现多样, 易与胃间质瘤、原发性胃癌相混淆, 因此需要影像医师密切结合病史, 仔细识别其MSCT特征性表现.

MSCT显示胃转移癌位于胃体远端黏膜下, 胃壁弥漫性增厚, 呈弥漫浸润型, 大部分突向胃腔外生长, 密度均匀, 动脉期可见连续的线样强化的黏膜线, 静脉期病变呈均匀明显强化, 胃周可见肿大淋巴结影(图4).

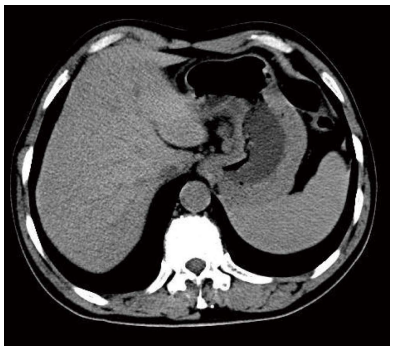


图 3 病例4, 男, 55岁, 食管癌胃转移. 上腹部MSCT平扫图像. MSCT: 多层螺旋CT.

2 讨论

临床上, 毗邻器官肿瘤直接侵犯胃者并不罕见, 而非直接侵犯性胃转移癌更具研究价值, 国内外对胃转移癌的研究报道主要集中于此, 其转移途径主要为血管、淋巴管转移[4]. 在大多数的尸检病例报道中, 此类胃转移癌的发病率约为0.2%-0.7%, 原发肿瘤以恶性黑色素瘤(26%)、乳腺癌(8.2%-15%)、食管癌(6.2%)、肺癌(0.2%-0.5%)居多[5,6]. 恶性黑色素瘤、乳腺癌、肺癌的癌细胞多经血行播散至胃[7,8], 亦有学者提出肺癌患者痰中的癌细胞可随吞咽种植转移至胃[9], 本组2例肺癌患者同期发现其他器官转移灶, 考虑其转移机制与血行转移有关. 食

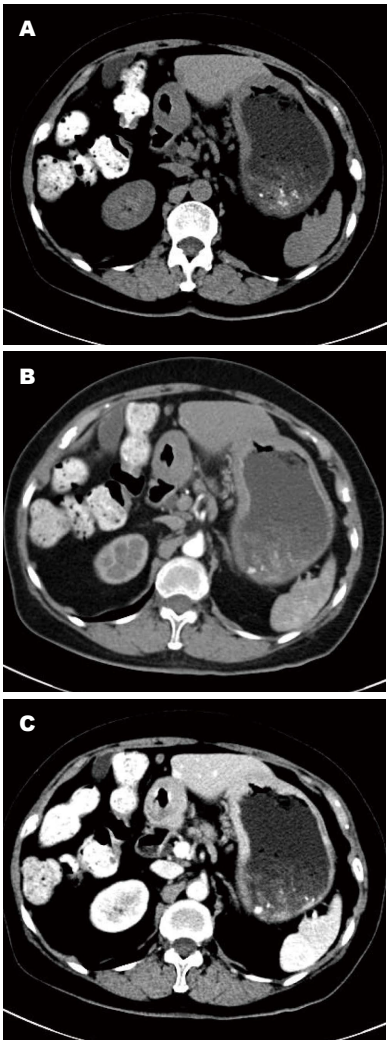


图 4　病例5, 女, 68岁, 乳腺癌胃转移. A: MSCT平扫轴位图像; B: 增强MSCT动脉期轴位图像; C: 增强MSCT静脉期轴位图像. MSCT: 多层螺旋CT.

管癌多经黏膜下丰富的淋巴管网播散至胃[10].

胃转移癌缺乏特异的临床表现, 很难与原发肿瘤治疗后的胃肠道不良反应或胃肠道原发肿瘤相鉴别, 诊断主要依靠病理组织学检查及原发肿瘤病史[11]. 其病理组织学特点为: 病变可单发或多发, 位于黏膜下, 多伴有溃疡, 但与正常胃黏膜间缺乏组织学过渡区[5], 组织类型与原发肿瘤一致, 并具有原发肿瘤的特异性免疫组织化学表现. 胃镜是发现病变和获取组织的主要手段, 但胃转移癌胃镜活检确诊率仅为15.6%, 误诊率较高[12], 且不能准确评估病变范围及浸润深度, 这与胃镜仅能观察胃黏膜面, 对位于黏膜下的病变不易咬检到或取材较少有关[8]. 腹部MSCT检查是肿瘤患者的常规检查, 注射造影剂后可显示胃壁结构及壁外结构, 有利于判断病变部位、范围及其与胃黏膜的关系. 本组2例患者(病例3、病例5)胃镜仅显示浸润状新生物, MSCT可清晰显示病变主体位于黏膜下; 1例患者(病例4), 胃镜显示病变为局限溃疡型, MSCT显示为弥漫浸润型, 术后病理证实为多灶性转移, 与MSCT所见一致.

胃转移癌的MSCT表现多样, 与其病理改变密切相关. 单发的<2 cm的病变表现为黏膜下孤立结节, 线样强化的胃黏膜完整连续; >3 cm者的典型表现为黏膜下肿块, 局部胃黏膜抬高, 多伴有顶部黏膜中断, 形成“火山口样”溃疡[5,10], 其形成原因可能与癌细胞浸润胃黏膜或胃黏膜继发缺血坏死有关[13,14]. 本组中1例(病例1)表现为此种类型, 即局限溃疡型. 此种表现的胃转移癌需与胃间质瘤相鉴别: 两者大体形态相似, 均位于胃黏膜下, 可伴有溃疡形成, 但间质瘤易发生坏死、出血及囊变, 本组胃转移癌病变密度均匀. 此外, 胃间质瘤较少伴有胃周淋巴结肿大, 而本组中3例伴有胃周淋巴结肿大. 多发的胃转移癌呈黏膜下广泛浸润, 皱襞增粗紊乱, 黏膜完整或伴有溃疡形成, MSCT表现为胃壁增厚, 黏膜线连续或中断, 即弥漫浸润型. 此种表现与原发胃癌相似, 但仔细观察MSCT图像会发现胃转移癌以黏膜下组织增厚明显, 病变主体位于黏膜下, 突向胃腔外生长(病例3、病例5). 本组4例表现为此种类型, 2例黏膜完整, 1例黏膜不完整, 1例因行平扫无法评价胃黏膜情况. 2例(病例4、病例5)术前临床误诊为原发胃癌.

总之, 胃转移癌是一种少见的消化系肿瘤, 其MSCT表现具有一定的特征性. 对伴有消化系症状的恶性肿瘤患者, 影像医生应提高对本病的警惕和认识, 仔细识别MSCT征象并密切结合病史, 可提示诊断, 减少漏诊及误诊的发生, 以指导临床给予及时正确的处置.

名词解释

胃转移癌: 癌细胞从原发部位经血管、淋巴管或其他途径侵袭至胃部继续生长, 形成与原发肿瘤相同类型的肿瘤, 是一种少见的胃肠道恶性肿瘤; 非直接侵犯性胃转移癌: 癌细胞从原发部位经血管、淋巴管侵袭至胃部的转移瘤, 不包括毗邻器官肿瘤直接侵犯胃者.

3　参考文献

1 Béchade D, Desramé J, Raynaud JJ, Eggenspieler P, Baranger B, Védrine L, Ceccaldi B, Algayres JP. [Hemorrhagic gastric metastasis of an ovarian carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1065-1066 [PMID: 16435521 DOI: 10.1016/S0399-8320(05)88196-5]

2 Wallace W, Mulholland K, Epanomeritakis E. Bleeding gastric varices--a rare complication of ovarian cancer. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 119-120 [PMID: 15707476 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00138.x]

3 Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;

同行评价

该文收集5例经病理证实的胃转移癌患者的临床资料及MSCT影像, 回顾性分析总结了其MSCT表现并结合文献进行了分析. 胃转移癌较为少见, 相关的文献报告偏少, 但将其与胃原发肿瘤鉴别对于临床处理仍有重要作用, 因此该文有一定的临床价值.

89: 2214-2221 [PMID: 11147591 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89]

4 付世纬, 杨映红, 黄旭, 杨焕星, 黄建平. 原发性肺癌胃转移的临床病理特点并1例文献复习. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2657-2660

5 Green LK. Hematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. *Cancer* 1990; 65: 1596-1600 [PMID: 2311070 DOI: 10.1002/1097-0142(19900401)65]

6 Majerus B, Timmermans M. [Gastric metastases of ovarian adenocarcinoma. Apropos of a case]. *Acta Chir Belg* 1990; 90: 166-171 [PMID: 2239034]

7 Feczko PJ, Collins DD, Mezwa DG. Metastatic disease involving the gastrointestinal tract. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 1359-1373 [PMID: 8210355]

8 Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, Biasini C, Zangrandi A, Michieletti E, Belloni E, Cavanna L. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: report of five cases and review of the literature. *Int J Breast Cancer* 2012; 2012: 439023 [PMID: 23091732]

9 陈晖, 林瑶光, 刘莹. 老年肺癌并胃转移1例报告. 广西医科大学学报 2004; 21: 766

10 Glick SN, Teplick SK, Levine MS, Caroline DF. Gastric cardia metastasis in esophageal carcinoma. *Radiology* 1986; 160: 627-630 [PMID: 3737901 DOI: 10.1148/radiology.160.3.3737901]

11 刘艳萍, 金博, 王琦三. 不同原发部位胃转移癌12例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2092-2096

12 Oda H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, Yamaguchi H, Yoshida S, Shimoda T. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy* 2001; 33: 507-510 [PMID: 11437044 DOI: 10.1055/s-2001-14960]

13 Rubin SA, Davis M. "Bull's eye" or "target" lesions of the stomach secondary to carcinoma of the lung. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 67-69 [PMID: 3966457]

14 Sandler RS, Sartor RB, Bozymski EM. Endoscopic appearance of cancer metastatic to the stomach. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 Suppl 1: 35-37 [PMID: 7328295 DOI: 10.1097/00004836-198100031-00007]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月8日; 23(28): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

蔡全才 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

黄缘 教授
南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

高凌 副教授
武汉大学人民医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

芙卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘芳芳 副主任医师
北京大学人民医院

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

卢根娣 教授
上海长征医院

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

志谢

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

单信芝 副主任护师
青岛大学附属医院消化内科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

万军 教授
中国人民解放军总医院

王家香 主任护师
泸州医学院附属医院消化内科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁红霞 教授
天津中医药大学

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

赵青川 教授
西京医院消化外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

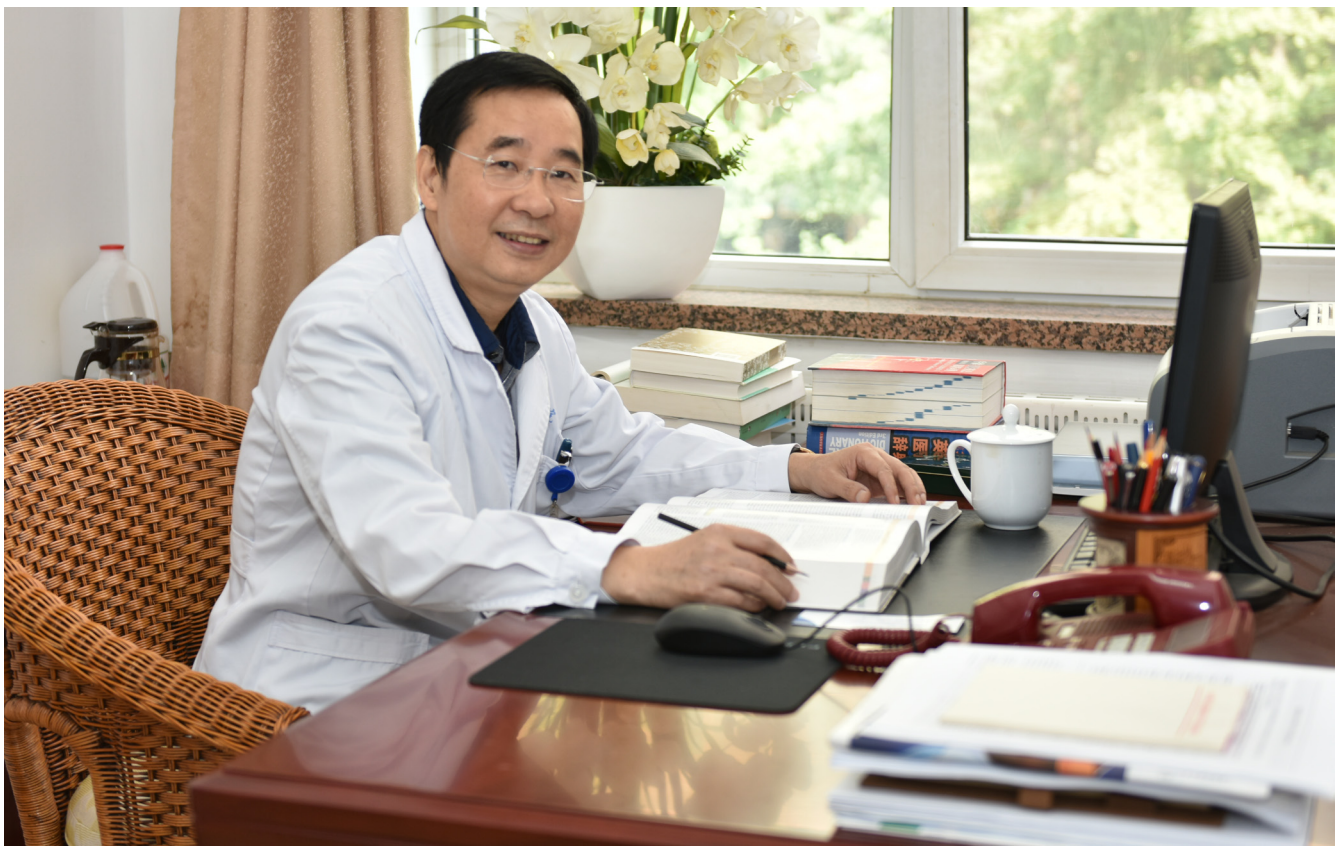
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 10 月 18 日　第 23 卷　第 29 期　(Volume 23 Number 29)



29/2015

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年十月十八日　第二十三卷　第二十九期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省26位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授

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

消化感染病学

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年10月18日 第23卷 第29期 (总第505期)

述评

4611 重视肝衰竭糖皮质激素的应用

孙丰凯, 王凯

4617 气囊辅助内镜在小肠疾病治疗中的应用进展

毛高平, 张亚飞, 梁树辉

4626 结直肠癌基因DNA甲基化标志物筛查的价值

薛猛, 王良静

基础研究

4636 Tribbles相关蛋白及CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白在非酒精性脂肪肝中的表达变化

王欢, 胡晓霞, 路华

临床研究

4643 YWHAE对结肠癌细胞增殖的影响及表达意义

解娜, 黄幼生, 罗志飞, 薛逢贵

文献综述

4652 转基因2型自身免疫性肝炎动物模型研究进展

化雨, 陆鹏, 季菊玲, 邵建国, 王陆军

4658 HBV DNA整合与慢性乙型肝炎、原发性肝癌关系研究进展

吴殿磊, 徐光华, 刘娜

4665 肝细胞肝癌诱导分化治疗研究进展

罗娅, 金海, 文国容, 度必光

4673 基因敲除技术在炎症性肠病肠上皮屏障机制研究中的应用

陈柳, 吴焕淦, 施茵

研究快报

4680 正加速度适应性训练对大鼠胃黏膜PGI_2、TXA_2含量及TXA_2/PGI_2比值的影响

刘昊, 陈英, 徐珊, 杜斌, 唐合兰, 邱杰, 杨春敏

4687 CRISPRi在体抑制肝脏miR-122的表达

赵洪礼, 杨景玉, 李桂玲, 毛德华, 李洪运

4694 Ntcp在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况

王洁萍, 张孟瑜, 李波, 夏先明

4700 DMBA对大鼠胰腺肿瘤发生的影响

任宇, 侯晓朴, 李丹, 李颖, 朱斌

临床经验

4706 内镜切除技术在胃固有肌层肿瘤中的临床应用

石磊, 赵伟, 周宇, 朱海杭, 王昊, 陈平

4713 基于不同引物的16S rRNA序列分析法对SBP腹水细菌的鉴定及抗感染疗效评价的意义

赵莹莹, 邢卉春

4720 双重血浆分子吸附治疗急性肝衰竭的临床应用

张斌, 杨永耿, 巩月英, 陈明迪, 郜琨, 任辉邦, 张玉红

4725 增强CT瘤内动脉鉴别肝内胆管细胞癌和低分化肝细胞癌的价值

杨翠翠, 杨慧, 郭沐洁, 李万湖, 吴玉芬

4733 急诊内镜治疗高龄急性胆管炎患者的疗效评价

董晓萌, 蔡旺, 张超, 李宁

4738 妊娠期急性胰腺炎的临床特点

汪洋, 荆雪, 田宇彬, 丁雪丽, 王小玮, 解曼

4745 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者早期诱导的肠黏膜屏障功能障碍的改善作用

张霞, 邵换璋

4750 饮食疗法、口服益生菌联合艾迪莎气药灌肠对溃疡性结肠炎的临床疗效

刘贵儒, 明兰, 朱维娜, 施文陆, 赵敏, 李睿瑛, 陆金良, 张苏闽

4756 新型质子泵抑制剂联合生长抑素对急性胃肠道出血的治疗作用

张煜, 刘峰

病例报告

4760 结肠巨大息肉内镜黏膜切除术术中出血1例

朱海丹, 何理, 赵秋, 田德安, 黎培员

4765 肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例

吴静, 牛俊坤, 缪应雷

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

4625 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4642 《世界华人消化杂志》栏目设置
4672 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4712 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
4732 《世界华人消化杂志》正文要求
4737 《世界华人消化杂志》修回稿须知
4749 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4755 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4770 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心. 从事消化内科临床和基础研究30余年, 专业特长为炎症性肠病、小肠疾病和慢性肝病的临床诊治, 同时擅长消化内镜诊疗技术. 20世纪90年代在意大利从事乙型肝炎病毒和肝癌相关性的分子生物学研究3年, 理论基础扎实, 临床经验丰富. 2003年开展双气囊小肠镜技术, 在不明原因消化系出血、小肠肿瘤、小肠克罗恩病和小肠血管性疾病的基础研究和临床诊治方面取得较好成绩. 2008年带领专业团队创立全军小肠疾病内镜诊疗中心, 已完成小肠镜诊疗3000余例次, 在国内较早开展多项小肠镜治疗技术. 承担全军、北京市多项科研课题, 近5年来发表论文30余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-10-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 29 October 18, 2015

EDITORIAL

4611 Application of glucocorticoids in liver failure

Sun FK, Wang K

4617 Application of balloon-assisted endoscopy in treatment of small intestinal diseases

Mao GP, Zhang YF, Liang SH

4626 Value of DNA methylation markers in colorectal cancer screening

Xue M, Wang LJ

BASIC RESEARCH

4636 Changes of TRB3 and CHOP expression in nonalcoholic fatty liver disease in rats

Wang H, Hu XX, Lu H

CLINICAL RESEARCH

4643 RNA interference based silencing of YWHAE suppresses proliferation of colon cancer cells

Xie N, Huang YS, Luo ZF, Xue FG

REVIEW

4652 Transgenic animal models of type 2 autoimmune hepatitis

Hua Y, Lu P, Ji JL, Shao JG, Wang LJ

4658 Association of integration of HBV DNA into host genome with CHB and PLC

Wu DL, Xu GH, Liu N

4665 Advances in differentiation therapy of hepatocellular carcinoma

Luo Y, Jin H, Wen GR, Tuo BG

4673 Application of gene knockout technology in research of intestinal epithelial barrier mechanism in inflammatory bowel disease

Chen L, Wu HG, Shi Y

RAPID COMMUNICATION

4680 Effect of positive acceleration adaptive training on PGI_2 and TXA_2 contents and TXA_2/PGI_2 ratio in the gastric mucosa of rats

Liu H, Chen Y, Xu S, Du B, Tang HL, Qiu J, Yang CM

4687 *In vivo* inhibition of liver miR-122 expression by CRISPRi

Zhao HL, Yang JY, Li GL, Mao DH, Li HY

4694 Ntcp expression in bile duct cancer tissues in rats

Wang JP, Zhang MY, Li B, Xia XM

4700 DMBA induces pancreatic tumorigenesis in rats

Ren Y, Hou XP, Li D, Li Y, Zhu B

CLINICAL PRACTICE

4706 Therapeutic value of endoscopic submucosal dissection for gastric muscularis propria tumors

Shi L, Zhao W, Zhou Y, Zhu HH, Wang H, Chen P

4713 Clinical application of 16S rRNA sequencing analysis for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and evaluation of antibiotic efficacy

Zhao YY, Xing HC

4720 Clinical application of double plasma molecular adsorption system in treatment of acute liver failure

Zhang B, Yang YG, Gong YY, Chen MD, Gao K, Ren HB, Zhang YH

4725 Contrast-enhanced CT imaging in distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma

Yang CC, Yang H, Guo MJ, Li WH, Wu YF

4733 Clinical efficacy of emergency endoscopy in elderly patients with acute cholangitis

Dong XM, Cai W, Zhang C, Li N

4738 Clinical characteristics of acute pancreatitis during pregnancy

Wang Y, Jing X, Tian ZB, Ding XL, Wang XW, Xie M

4745 Continuous blood purification improves intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis

Zhang X, Shao HZ

4750 Clinical effects of diet therapy plus oral probiotics plus Etiasa gas enema in ulcerative colitis

Liu GR, Ming L, Zhu WN, Shi WL, Zhao M, Li RY, Lu JL, Zhang SM

4756 Clinical efficacy and safety of lansoprazole combined with somatostatin in treatment of acute upper gastrointestinal bleeding

Zhang Y, Liu F

CASE REPORT

4760 A case of hemorrhage after endoscopic mucosal resection of a large colonic polyp

Zhu HD, He L, Zhao Q, Tian DA, Li PY

4765 Ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis: A case report

Wu J, Niu JK, Miao YL

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Small Intestinal Diseases Endoscopic Diagnose and Treatment Center of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4611

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4611-4616
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

重视肝衰竭糖皮质激素的应用

孙丰凯, 王 凯

孙丰凯, 王凯, 山东大学齐鲁医院肝病科 山东省济南市 250012
王凯, 山东大学肝病研究所 山东省济南市 250012
王凯, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事各种肝病诊治相关的临床应用和基础研究.
科技部重大专项子课题基金资助项目, No. 2012ZX10002007
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81171579, 81371832
作者贡献分布: 本文由孙丰凯完成; 王凯审校.
通讯作者: 王凯, 教授, 主任医师, 250012, 山东省济南市文化西路107号, 山东大学齐鲁医院肝病科, 山东大学肝病研究所. wangdoc876@126.com
电话: 0531-82169596
收稿日期: 2015-04-23 修回日期: 2015-08-24
接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-18

Application of glucocorticoids in liver failure

Feng-Kai Sun, Kai Wang

Feng-Kai Sun, Kai Wang, Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China
Kai Wang, Hepatology Institute of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China
Supported by: Key Project of Chinese Ministry of Science and Technology, No. 2012ZX10002007; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81171579 and 81371832
Correspondence to: Kai Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University; Hepatology Institute of Shandong University, 107 Wenhua Western Road, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. wangdoc876@126.com
Received: 2015-04-23 Revised: 2015-08-24
Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-18

Abstract

The pathogenesis of liver failure is complicated. Currently, there is a lack of effective measures for the treatment of liver failure. Immune-mediated liver injury plays an important role in the early pathogenesis of liver failure. As an immune and inflammatory inhibitor, glucocorticoids can be considered one of the methods for the treatment of liver failure. However, the application of steroids in the treatment of liver failure in current clinical practice is controversial. This paper summarizes the progress in glucocorticoid use for the treatment of liver failure in recent years. Besides, the focus of controversy on glucocorticoids for treatment of liver failure is also discussed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver failure; Glucocorticoids; Immune; Hepatitis B virus

Sun FK, Wang K. Application of glucocorticoids in liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4611-4616 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4611.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4611

摘要

肝衰竭发病机制复杂, 目前临床上缺乏有效的内科治疗手段. 免疫介导的肝损伤在肝衰竭发病初期起重要作用, 糖皮质激素作为免疫和炎症抑制剂, 可作为治疗肝衰竭的方法之一, 但激素用于肝衰竭治疗目前在临床上还存在较大争议. 本文综述了近年来糖皮质激素用于肝衰竭治疗的最新进展, 并对糖皮质激素用于肝衰竭治疗的争议焦点进行了讨论.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

背景资料
免疫介导的肝损伤在肝衰竭发病初期起重要作用, 作为一种广谱免疫抑制剂, 糖皮质激素可以通过抑制细胞毒性T淋巴细胞的功能, 阻止或延缓过强的细胞免疫所致的原发性肝损伤, 此外还具有抗炎、抗毒素、稳定肝细胞膜、增加机体对有害刺激的应激能力等作用.

同行评议者
彭亮, 副主任医师, 中山大学附属第三医院感染科; 郑素军, 副教授, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

■研发前沿
激素治疗肝衰竭是一把双刃剑, 正确掌握激素治疗的适应证、剂量及疗程, 合理应用激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命. 但是激素治疗的适应证、剂量及疗程的确定还需要更多临床资料的积累和多中心、大样本、随机对照临床试验研究进行验证.

关键词: 肝衰竭; 糖皮质激素; 免疫; 乙型肝炎病毒

核心提示: 免疫介导的肝损伤在肝衰竭发病初期起重要作用, 糖皮质激素作为免疫和炎症抑制剂用于肝衰竭治疗目前在临床上还存在较大争议. 正确掌握激素治疗的适应证、剂量及疗程, 合理应用激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命.

孙丰凯, 王凯. 重视肝衰竭糖皮质激素的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4611-4616 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4611.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4611

0 引言

肝衰竭具有起病急、进展迅速、病死率高的特点[1]. 随着肝移植技术及人工肝支持治疗的开展, 肝衰竭的临床救治水平得到了很大提高, 但由于供肝缺乏、费用昂贵等限制, 内科综合支持治疗仍然是治疗肝衰竭的主要手段[2]. 目前肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段, 原则上强调早期诊断、早期治疗, 针对不同病因采取相应的病因治疗及综合治疗措施, 及时进行病情评估, 并积极防治各种并发症. 糖皮质激素作为免疫和炎症抑制剂, 是治疗肝衰竭的方法之一, 但激素治疗目前在临床上还存在较大争议[3-6]. 我国《肝衰竭诊治指南》[7]指出: 目前对于肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见. 非病毒感染性肝衰竭, 如自身免疫性肝炎是其适应证, 可考虑使用泼尼松, 40-60 mg/d. 其他原因所致肝衰竭前期或早期, 若病情发展迅速且无严重感染、出血等并发症者, 也可酌情使用. 美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)2005年《急性肝衰竭指南》[8]关于自身免疫性肝炎所致的肝衰竭中提及可酌情使用糖皮质激素. 2011年AASLD发布的《急性肝衰竭指南更新》[9]指出自身免疫性肝炎引起的凝血功能障碍和肝性脑病可酌情使用糖皮质激素. 亚太肝脏研究学会(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)2009年《慢加急性肝衰竭共识》[10]中除了报道糖皮质激素治疗是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活的危险因素之外, 未提及使用糖皮质激素治疗的内容. 2014年APASL发布的《慢加急性肝衰竭共识》[11]未再提及糖皮质激素治疗内容.

■相关报道
聂青和采用糖皮质激素中剂量显效后逐渐减量的长程疗法治疗亚急性、慢性肝衰竭患者78例, 发现糖皮质激素对改善肝衰竭早期患者的预后有一定疗效, 而对中晚期患者无明显治疗作用, 提出激素治疗肝衰竭强调早期应用, 并对激素治疗的适应证及常见问题的处理进行了总结.

1 糖皮质激素治疗肝衰竭的作用机制

肝衰竭发病机制复杂, 至今仍不十分清楚[12]. 国内学者提出的“三重打击学说”将肝衰竭的发生过程概括为免疫损伤、缺血缺氧和内毒素血症三重打击[13,14]. 病毒、酒精、药物等病因可直接或通过诱发免疫介导的肝损伤间接导致肝细胞死亡并介导了局部炎症反应, 由此引起的微循环障碍可造成肝脏缺血缺氧性损伤, 从而导致肝细胞大量坏死或凋亡、肝脏解毒能力下降、肠道屏障功能障碍和菌群失调等, 进而促进了内毒素血症的发生. 内毒素激活肝内外单核-吞噬细胞释放大量炎性细胞因子, 引起肝窦内皮损伤、血栓形成和肝内微循环障碍, 对肝脏产生继发性损伤, 促进与加重肝脏损害, 导致肝衰竭[13-16]. 其中免疫介导的肝损伤在肝衰竭发病初期起主要作用, 而细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)介导的细胞免疫是造成肝细胞凋亡或坏死的主要因素[17-19]. 糖皮质激素治疗肝衰竭的机制有: (1)作为一种广谱免疫抑制剂, 糖皮质激素可以通过抑制CTL等淋巴细胞的功能, 阻止或延缓过强的细胞免疫所致的原发性肝损伤; (2)通过抑制肝细胞膜细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达, 阻止CTL等淋巴细胞攻击HBV感染的肝细胞, 减轻肝细胞损伤; (3)具有强大的抗炎作用, 对感染性炎症和无菌性炎症均有抑制作用, 可诱导炎性细胞凋亡, 抑制肝内外单核-吞噬细胞释放肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6和IL-8等多种炎性细胞因子, 阻止或延缓继发性肝内微循环障碍的发生, 缓解肝细胞缺血、缺氧及再灌注障碍, 减轻肝细胞损伤; (4)具有抗毒素作用, 可以提高机体对细菌内毒素的耐受力, 减少肝细胞损害, 为肝细胞再生提供稳定的内环境; (5)具有很强的稳定肝细胞膜的功能, 对溶酶体膜和线粒体也具有保护作用, 可直接阻止肝细胞进一步崩解坏死, 阻止肝功能进行性恶化, 为肝细胞再生和其他药物发挥疗效赢得宝贵时间; (6)增加机体对有害刺激的应激能力, 有助于减轻患者自觉症状、增进食欲, 促进机体补充所需营养物质, 为肝细胞再生提供了有利条件[15,20].

此外, 肾上腺皮质功能不全与肝衰竭的关系近年来逐渐受到关注[21-24]. 顾锡炳等[25]研究发现重型肝炎患者肾上腺皮质功能低下, 体内皮质醇浓度明显低于正常人, 对早、中、晚期重型肝炎患者的血清皮质醇浓度进行比较, 发现晚期患者<中期患者<早期患者, 并且皮质醇浓度减低在死亡组患者更明显. 我们的研究[26]也发现慢加亚急性肝衰竭早期患者皮质醇浓度较健康对照组减低, 并且死亡组患者更低, 同时肝衰竭患者外周血簇分化抗原3(cluster of differentiation 3, CD3)$^+$ T淋巴细胞糖皮质激素受体的表达水平下降, 糖皮质激素受体表达水平与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分呈负相关, 病情越重, 糖皮质激素受体表达越低. 为了保持适当水平的应激能力, 补充一定量的外源性激素是必要的. 这些研究为糖皮质激素用于肝衰竭治疗提供了另一理论依据.

2 支持糖皮质激素治疗肝衰竭的研究证据

陈从新等[27]应用糖皮质激素阻断慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝衰竭发生的临床对照观察发现, 糖皮质激素治疗组患者肝衰竭的发生率及病死率均明显低于常规治疗组, 并且两组患者出血、感染等并发症的发生率无明显差异. 慢性乙型肝炎重度[血清总胆红素(total bilirubin, TBil)>85.6 μmol/L、出现严重的消化系症状、有发展至慢性肝衰竭倾向]患者早期应用糖皮质激素可阻断肝衰竭发生, 已经发生肝衰竭的患者早期应用糖皮质激素可阻断肝细胞进一步坏死, 早期应用激素治疗能迅速改善患者症状, 促进黄疸消退, 降低肝衰竭发病率和病死率.

日本学者Fujiwara等[28]对42例诊断为严重急性发作CHB[凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)<正常对照60%、TBil>51.3 μmol/L, 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)>300 IU/L]患者应用糖皮质激素和核苷类似物治疗发现, 仅应用激素而未联合核苷类似物治疗的16例回顾性研究患者中4例(25%)痊愈, 应用激素联合或未联合核苷类似物治疗的26例前瞻性研究患者中17例(65%)痊愈, 其中15/17(88%)患者在诊断严重急性发作CHB的10 d内即开始激素治疗, 而在诊断10 d以后才开始激素治疗的5例患者无一例痊愈. 2010年, Fujiwara等[29]又报道了10例严重急性发作CHB患者应用糖皮质激素联合核苷类似物治疗的前瞻性研究, 7例痊愈患者中有6例在诊断严重急性发作CHB的10 d内即开始激素治疗. 研究者提出, 早期(出现严重急性发作的10 d内)给予足量糖皮质激素联合核苷类似物可能是一种防止严重急性发作CHB病情进一步恶化的治疗方案. Matsumoto等[30]也报道了2例早期应用糖皮质激素联合核苷类似物治愈的严重急性发作CHB患者. Bockmann等[31]在3例HBV相关性肝衰竭患者中应用糖皮质激素联合核苷类似物治疗也取得了良好效果.

He等[32]对糖皮质激素治疗HBV相关性肝衰竭的疗效及并发症进行了荟萃分析, 纳入8个病例对照研究, 共597例肝衰竭患者. 结果显示, HBV相关性肝衰竭早期患者采用糖皮质激素治疗可显著提高其生存率, 而继发感染及出血的发生率在激素治疗组和常规治疗组无明显差异, 这些发现提示, HBV相关性肝衰竭患者及早使用糖皮质激素治疗对于改善患者预后至关重要. 汪萌等[33]对重型肝炎肝衰竭患者应用糖皮质激素治疗的疗效及并发症进行了荟萃分析, 纳入29个病例对照研究, 共1852例重型肝炎患者. 分析结果显示, 接受激素治疗的患者病情好转率与生存率均明显高于对照组, 激素治疗患者的消化系症状消退时间、黄疸消退时间、凝血酶原时间与总胆红素水平均明显低于对照组, 而消化系出血、继发感染与肝肾综合征等并发症发生率也低于对照组. 杨晓鲲等[34]对糖皮质激素治疗HBV相关性肝衰竭的疗效及其并发症进行了荟萃分析, 纳入24个病例对照研究, 共913例肝衰竭患者. 结果显示, 与常规内科治疗组比较, 应用糖皮质激素可以显著降低肝衰竭患者的病死率、改善患者的凝血酶原时间和总胆红素水平, 而继发感染和出血等并发症的发生率未见明显升高.

3 反对糖皮质激素治疗肝衰竭的研究证据

国内多数学者并不支持使用糖皮质激素治疗肝衰竭, 认为糖皮质激素可抑制机体免疫功能, 增加感染的危险[35]. Tur-Kaspa等[36]也发现HBV基因组含有对糖皮质激素应答的序列, 激素治疗可导致病毒复制活跃, 进一步加重病情. 此外, 大剂量使用激素还可能导致感染加重、应激性溃疡、骨坏死、血压血糖升高和低血钾

创新盘点

本文综述了糖皮质激素用于肝衰竭治疗的作用机制及近年来临床研究的最新进展, 并介绍了本课题组应用激素治疗肝衰竭的经验, 可对临床工作中运用激素治疗肝衰竭提供一定的借鉴.

应用要点
本文可对临床工作中运用糖皮质激素治疗肝衰竭适应证、剂量及疗程的把握以及并发症和不良反应的防治提供一定的借鉴.

等不良反应[37,38]. Karkhanis等[39]对1998-2007年的自身免疫性、原因不明以及药物导致的361例急性肝衰竭患者进行了回顾性分析, 其中66例是自身免疫性肝病所致急性肝衰竭(25例用激素, 41例未用), 164例为原因不明的急性肝衰竭(21例用激素, 143例未用), 131例是药物导致的急性肝衰竭(16例用激素, 115例未用). 结果发现是否应用激素治疗与总体生存率无关, 与不同原因所致急性肝衰竭的生存改善也无关. 激素的使用与终末期肝病评分最高的患者(MELD评分>40分)生存率降低有关. 最终, 研究者认为激素不能改善药物、病因不明以及自身免疫所致急性肝衰竭患者的生存期, 并且在高MELD评分患者中应用激素治疗者生存率较低.

4 糖皮质激素用于肝衰竭的争议焦点

我们认为, 肝衰竭并非应用糖皮质激素治疗的禁忌证, 关键在于: (1)如何掌握激素治疗的介入时机、剂量及疗程; (2)对激素治疗过程中并发症及不良反应的防治[38,40-44]. 激素治疗是一把双刃剑, 正确掌握激素治疗的适应证、剂量及疗程, 合理应用激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命. 反之, 不仅无助于肝衰竭的治疗, 甚至可能加速其病情恶化和患者死亡.

4.1 激素治疗的适应证、剂量及疗程

4.1.1 适应证: 糖皮质激素治疗肝衰竭应强调早期应用[28,29,45]. 肝衰竭早期患者往往肝功损害严重, 黄疸迅速加深, 为了抑制强烈的免疫应答和炎性反应, 阻止病程向中晚期进展, 应考虑糖皮质激素治疗[15,20,44]. 在肝衰竭病程中期若病情发展迅猛, 为了阻止肝衰竭病程向晚期发展, 临床上仍要考虑激素疗法, 失代偿期肝硬化出现肝衰竭可慎用糖皮质激素治疗.

4.1.2 剂型及剂量: 各类糖皮质激素类药物根据半衰期不同可分为短效类、中效类和长效类. 氢化考的松和可的松的半衰期是8-12 h, 泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼松和甲泼尼松龙的半衰期是12-36 h, 地塞米松的半衰期是36-54 h. 治疗肝衰竭应选用中效类糖皮质激素药物, 如口服泼尼松或静脉应用甲基强的松龙. 强的松或强的松龙主要适用于神志清醒者, 40-60 mg, 2次/d, 口服. 甲基强的松龙主要适用于强的松疗效差或神志不清者, 40-80 mg, 2次/d, 静脉注射.

4.1.3 疗程: 国内学者主张糖皮质激素中剂量显效后逐渐减量的长程疗法[38]. 我们认为, 糖皮质激素最佳剂量的选择和减量方法, 与疗效密切相关, 应根据胆红素检查结果和凝血酶原活动度及时调整剂量. 糖皮质激素的用量不要骤减, 要逐渐减量至停药, 否则将可能导致黄疸反复, 甚至再次发生肝功能衰竭. 糖皮质激素的分泌具有昼夜节律性, 每日上午8-10时为分泌高峰, 随后缓慢下降, 午夜12时降至最低水平, 减量时宜遵循机体激素分泌规律, 先减下午量, 后减上午量. 甲状腺功能亢进时, 肝灭活皮质激素加速, 使肾上腺皮质激素类药物半衰期缩短, 因而甲亢患者出现肝衰竭时糖皮质激素用量宜大.

4.2 激素治疗过程中并发症及不良反应的防治

肝衰竭本身易出现多种并发症, 在应用糖皮质激素治疗时出现的感染、消化系出血等并发症是肝衰竭病情进展的固有表现还是糖皮质激素的不良反应, 目前尚无定论[38]. 多篇荟萃分析显示, 激素治疗并不增加肝衰竭患者继发感染、消化系出血等并发症发生率[32-34]. 激素治疗肝衰竭过程中可能出现以下并发症及不良反应.

4.2.1 继发感染: 包括细菌或真菌感染, 虽然肾上腺皮质激素类药物可在一定程度上降低机体的防御能力, 但如无明确感染的存在, 不必预防性应用抗菌素和抗真菌药物. 肠道微生态制剂可防止菌群失调, 预防机体防御能力减弱引起的感染. 有细菌感染存在者, 应避免长期使用广谱抗生素造成微生态失衡、耐药菌形成、二重感染. 尽量避免注射后经胆汁、肠黏膜高浓度分泌的抗菌素.

4.2.2 上消化道出血: 糖皮质激素可刺激胃酸、胃蛋白酶分泌并抑制胃黏液分泌, 可诱发胃、十二指肠溃疡和上消化道出血, 因而在使用糖皮质激素的同时要应用抑制胃酸分泌药物保护胃黏膜, 防治消化性溃疡和上消化道出血, 可选用H2受体阻断剂、质子泵抑制剂.

4.2.3 HBV复制活跃: 长期应用糖皮质激素可使机体免疫功能受抑制, 导致HBV复制活跃[15]. 核苷类似物抗病毒治疗可以阻止因糖皮质激素应用导致的HBV复制活跃, 防止糖皮质激素停用后受抑制的机体免疫功能反弹再次造成肝损害[46-48]. 我们主张应用激素治疗的肝衰竭患者应尽早采用抗病毒治疗. 多项研究[20,31,46-50]

显示肝衰竭患者在抗病毒的基础上应用激素治疗并未造成HBV复制活跃.

4.2.4 低蛋白血症: 大剂量糖皮质激素能抑制蛋白质合成, 在治疗过程中要检测血清白蛋白, 并及时纠正低蛋白血症.

5 结论

我们认为在肝衰竭治疗中糖皮质激素的应用是值得重视的, 正确掌握激素治疗的适应证、剂量及疗程, 合理应用激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命. 但是激素治疗的适应证、剂量及疗程的确定还需要更多临床资料的积累和多中心、大样本、随机对照临床试验研究进行验证, 才能获得更为科学、可信的结论.

6 参考文献

1 Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: what are the implications? *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 63-66 [PMID: 22086408 DOI: 10.1007/s11894-011-0228-2]

2 段钟平, 陈煜. 肝衰竭诊疗: 进展与展望. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 721-725

3 王宇明, 朱鹏. 肝衰竭热点争议问题研究进展. 传染病信息 2012; 25: 150-154

4 甘苏琴, 龙尧. 糖皮质激素治疗重型乙型肝炎的研究进展. 医学综述 2011; 17: 1856-1858

5 李晶, 王鲁文, 龚作炯. 糖皮质激素治疗重型肝炎有效性及安全性的Meta分析. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 121-123

6 鱼康康, 李宁, 施光峰. 在争议中迈步向前: 慢加急性肝衰竭研究进展. 肝脏 2014; 19: 208-210

7 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 实用肝脏病杂志 2013; 16: 210-216

8 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197 [PMID: 15841455 DOI: 10.1002/hep.20703]

9 Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965-967 [PMID: 22213561 DOI: 10.1002/hep.25551]

10 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378 DOI: 10.1007/s12072-008-9106-x]

11 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]

12 李静, 孙剑勇. 肝衰竭免疫学发病机制研究进展. 肝脏 2013; 18: 417-419

13 黄湛镰, 高志良. 肝衰竭的三重打击及治疗策略. 内科急危重症杂志 2014; 20: 154-156

14 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击. 传染病信息 2009; 22: 276-279

15 张绪清, 聂青和. 糖皮质激素在治疗重型肝炎中的应用及评价. 实用肝脏病杂志 2004; 7: 70-72

16 Chung RT, Stravitz RT, Fontana RJ, Schiodt FV, Mehal WZ, Reddy KR, Lee WM. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. *Gastroenterology* 2012; 143: e1-e7 [PMID: 22796239 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.011]

17 Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-794 [PMID: 20492514 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x]

18 Dong X, Gong Y, Zeng H, Hao Y, Wang X, Hou J, Wang J, Li J, Zhu Y, Liu H, Han J, Zhou H, Shen L, Gao T, Zhou T, Yang S, Li S, Chen Y, Meng Q, Li H. Imbalance between circulating CD4+ regulatory T and conventional T lymphocytes in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Liver* Int 2013; 33: 1517-1526 [PMID: 23869954 DOI: 10.1111/liv.12248]

19 王晓晶, 张小平, 宁琴. 肝衰竭的免疫发病机制. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 984-991

20 吴锦瑜, 黎明, 张华. 糖皮质激素对早期肝衰竭患者转归的影响. 南方医科大学学报 2011; 31: 554-556

21 Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395-402 [PMID: 12143048 DOI: 10.1053/jhep.2002.34514]

22 李梦东, 聂青和. 糖皮质激素治疗重型肝炎的临床及实验研究. 实用肝脏病杂志 2005; 8: 1-6

23 O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, Bouloux P, Shaw S, Patch D, Burroughs A. Adrenal insufficiency in liver disease - what is the evidence? *J Hepatol* 2007; 47: 418-423 [PMID: 17629587 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.06.008]

24 樊翠翠, 赵彩彦. 肝衰竭与肾上腺皮质功能不全. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 158-160

25 顾锡炳, 徐月琴. 重型肝炎血清皮质醇浓度与病情及预后的关系. 肝脏 2006; 11: 212-213

26 Gao L, Wang JF, Xiang M, Fan YC, Zhang ZG, Wang K. Expression of human glucocorticoid receptor in T lymphocytes in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2605-2612 [PMID: 21380616 DOI: 10.1007/s10620-011-1656-4]

27 陈从新, 郭顺明, 刘波, 杨家宏, 徐宁, 刘克万. 糖皮质激素阻断慢性乙型肝炎肝衰竭发生的临床对照观察. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 37-40

名词解释

糖皮质激素受体: 是激素核受体家族的主要成员之一, 也是糖皮质激素效应的执行者, 糖皮质激素作用的发挥必须与糖皮质激素受体结合. 糖皮质激素受体不仅能参与机体应激反应, 而且具有抗炎和免疫调节作用.

同行评价

本文概括与述评了糖皮质激素在重型肝炎(肝衰竭)中应用的机制与临床最新进展, 并介绍了本课题组应用激素治疗肝衰竭的经验, 对临床工作有一定参考价值.

28 Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2008; 43: 711-719 [PMID: 18807133 DOI: 10.1007/s00535-008-2222-5]

29 Fujiwara K, Yasui S, Okitsu K, Yonemitsu Y, Oda S, Yokosuka O. The requirement for a sufficient period of corticosteroid treatment in combination with nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1255-1262 [PMID: 20614156 DOI: 10.1007/s00535-010-0280-y]

30 Matsumoto K, Miyake Y, Miyatake H, Takahara M, Imada T, Yagi S, Toyokawa T, Nakatsu M, Ando M, Hirohata M. A combination treatment of entecavir and early-phase corticosteroid in severe exacerbation of chronic hepatitis B. World *J Gastroenterol* 2009; 15: 1650-1652 [PMID: 19340912]

31 Bockmann JH, Dandri M, Lüth S, Pannicke N, Lohse AW. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2214-2219 [PMID: 25717260 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2214]

32 He B, Zhang Y, Lü MH, Cao YL, Fan YH, Deng JQ, Yang SM. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 926-934 [PMID: 23542450 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f4cbd]

33 汪萌, 聂青和. 糖皮质激素治疗重型肝炎肝衰竭患者的疗效及并发症临床荟萃分析. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 764-770

34 杨晓鲲, 徐贵森. 糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析. 解放军医学杂志 2013; 38: 581-585

35 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 702

36 Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1627-1631 [PMID: 3006059]

37 甄秀梅, 罗光汉. 糖皮质激素在乙型肝炎肝功能衰竭治疗中的应用. 中华临床感染病杂志 2010; 3: 126-128

38 聂青和. 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的地位. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 414-415

39 Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, Brown RS. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59: 612-621 [PMID: 23929808 DOI: 10.1002/hep.26678]

40 伍利军, 李海华, 刘锦华. 肾上腺皮质激素治疗肝衰竭的疗效观察. 医学综述 2011; 17: 1110-1111

41 聂青和. 肝衰竭综合治疗进展. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 17-19

42 孟琳琳, 叶卫江. 糖皮质激素治疗乙型肝炎相关肝衰竭的研究进展. 国际流行病学传染病学杂志 2013; 40: 204-207

43 王宇明, 于乐成. 肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中应用的新认识. 临床内科杂志 2014; 31: 513-515

44 朱萍, 邓国炯, 陈建新. 糖皮质激素早期干预肝衰竭进展的时间节点分析. 肝脏 2015; 20: 31-34

45 周超, 罗生强, 宫嫚, 杜宁, 孙永强, 刘虹红, 张宁, 景婧, 张帆. 糖皮质激素在常见肝病治疗中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 15-17

46 Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015; 22: 94-102 [PMID: 24750410 DOI: 10.1111/jvh.12258]

47 周先珊, 万谟彬, 薛建亚, 张斌. 抗病毒基础上应用糖皮质激素治疗慢性重型乙型肝炎临床分析. 临床肝胆病杂志 2008; 24: 101-103

48 汤伟亮, 谢青. 乙型肝炎相关肝衰竭抗病毒治疗研究进展. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 408-410

49 李惠珍, 杨生义, 李淑霞, 李维. 抗病毒联合糖皮质激素治疗肝衰竭临床观察. 临床消化病杂志 2012; 24: 139-142

50 Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, Roggendorf M, Gerken G, Canbay A. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009; 80: 235-240 [PMID: 19828954 DOI: 10.1159/000236009]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4617

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4617-4625
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

气囊辅助内镜在小肠疾病治疗中的应用进展

毛高平, 张亚飞, 梁树辉

毛高平, 张亚飞, 中国人民解放军空军总医院消化内科 全军小肠疾病内镜诊疗中心 北京市 100142
梁树辉, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院内镜中心 陕西省西安市 710032
毛高平, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 毛高平立题构思、撰写; 张亚飞与梁树辉参与撰写、文献资料收集.
通讯作者: 毛高平, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心. maogaoping@medmail.com.cn
电话: 010-66928233
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-05-12
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-10-18

Application of balloon-assisted endoscopy in treatment of small intestinal diseases

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Shu-Hui Liang

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Small Intestinal Disease Endoscopic Diagnosis and Treatment Center of PLA, Beijing 100142, China
Shu-Hui Liang, Endoscopy Center, Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Small Intestinal Disease Endoscopic Diagnosis and Treatment Center of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. maogaoping@medmail.com.cn
Received: 2015-04-27 Revised: 2015-05-12
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-10-18

Abstract

For its special physiological structure, the small intestine had been regarded as an area inaccessible by digestive endoscopy for the detection and therapy. Recently, the clinical application of balloon-assisted endoscopy (BAE) help realize the direct observation and endoscopic therapy for the total small intestine, which greatly improves the diagnosis and treatment of small intestinal diseases. In the current editorial, we provide several typical cases and give an overview of the application of BAE in the therapy of small intestinal diseases, which includes polypectomy for small intestinal polyps, dilatation and stenting for small intestinal strictures, endoscopic therapy for small intestinal bleeding and BAE assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small intestine; Balloon-assisted endoscopy; Therapy

Mao GP, Zhang YF, Liang SH. Application of balloon-assisted endoscopy in treatment of small intestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4617-4625 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4617.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4617

摘要

小肠由于其特殊的生理构造, 一直以来被视为消化系内镜检查及治疗的盲区. 近年, 气囊辅助内镜(balloon-assisted endoscopy, BAE)的临床应用实现了对全小肠黏膜病变进行直接观察和镜下治疗, 因而其大大促进了小肠疾病的诊疗水平. 本文将辅以典型病例的方式简单介绍目前BAE在小肠疾病治疗中的应用进展, 主要包括小肠息

背景资料
小肠由于其特殊的解剖生理构造, 一直以来都被视为消化内镜检查及治疗的盲区. 本世纪初胶囊内镜和气囊辅助内镜(balloon-assisted endoscopy, BAE)的问世, 大大提高了人们对小肠疾病的认识水平和诊断能力. 近年来, 应用BAE对小肠疾病进行镜下治疗已在国内、外逐渐开展, 初步结果显示了在BAE直视下治疗小肠疾病的良好效果和发展前景. 但是由于对小肠疾病的认识还有待深入, 小肠内镜操作技术本身的特点以及相关内镜辅助器具尚有待开发, 对小肠疾病的内镜下治疗还是一个有待深入研究和更多临床实践的课题.

同行评议者
邹敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

研发前沿
本文主要通过典型病例结合文献复习, 介绍了应用BAE在小肠息肉切除、小肠狭窄扩张及支架置入、小肠出血性疾病的镜下治疗及胃肠改道术后BAE辅助经内镜逆行胰胆管造影术等的技术特点和方法, 有关的临床结果和有待进一步实践和研究的问题.

肉切除术、小肠狭窄扩张及支架置入术、小肠出血性疾病的BAE镜下治疗及BAE辅助下经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 小肠; 气囊辅助内镜; 治疗

核心提示: 气囊辅助内镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)的临床应用大大提高了小肠疾病的诊断水平, 而对小肠疾病在BAE直视下进行镜下治疗也有很大进展. 本文以作者开展小肠疾病BAE镜下治疗典型病例的方式结合文献复习, 简要介绍了近年BAE在小肠疾病治疗中的应用进展.

毛高平, 张亚飞, 梁树辉. 气囊辅助内镜在小肠疾病治疗中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4617-4625
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4617.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4617

0 引言

小肠是人体重要的消化器官, 其上接幽门, 下连盲肠, 全长约5-7 m, 位于腹腔内并被肠系膜束缚形成多发复合肠襻. 由于小肠特殊的解剖生理构造, 其一直以来都被视为消化系内镜检查的盲区. 2001年, 胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)的问世, 为小肠疾病的诊断开创了崭新的时代[1,2]. CE借由胃肠自身的蠕动性, 可无痛苦地实现对全小肠黏膜的观察. 因CE具有无创、易操作、安全无痛苦以及全小肠观察等特点, 使其迅速在小肠疾病的诊断中得到推广应用[3-5]. 但由于CE不能对病变部位取材活检, 不能实施治疗, 也不能控制其在小肠内的运行等原因, 因而一定程度上限制了CE在临床上的应用而使其仅能作为单纯性的诊断工具[6,7]. 2001年, 日本学者Yamamoto等[8]首先报道应用双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)进行小肠检查, 使小肠疾病的诊断和治疗技术迈上了新的台阶, 其开创性地利用附加于镜身和外套管的气囊固定肠壁, 并与外套管的取直作用结合, 克服了小肠镜推进时所遇到的结襻和成角等问题, 使得对全小肠黏膜病变进行直接观察和镜下治疗得以实现[9,10]. 2006年, 奥林巴斯公司推出了单气囊小肠镜(single-balloon enteroscopy, SBE)系统, 结构上的基本原理和DBE相似, 只是去掉了镜身前端的气囊, 仅保留外套管气囊, SBE镜端的可曲度及视角范围增加, 操作更为简便[11-13]. 现在将双气囊小肠镜和单气囊小肠镜统称之为气囊辅助内镜(balloon-assisted enteroscopy, BAE). 近年来, 随着BAE诊断与治疗相关辅助器械的发展, BAE在小肠疾病中的治疗应用已在国内多家医院逐渐开展[14-18]. 本文将辅以典型病例的方式, 简要介绍目前BAE在小肠疾病治疗中的应用进展.

1 小肠息肉切除术

小肠息肉的发生率远低于胃及结直肠息肉, 文献报道以位于十二指肠为主, 病理类型多为腺瘤或布氏腺瘤[19]. Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)主要表现为口唇、手指、足趾等部位黑/褐色素斑沉着和胃肠道多发错构瘤性息肉[20,21]. 黑斑一般无需特殊治疗, 而胃肠道息肉则可发生继发出血、肠梗阻、肠套叠甚至恶变等多种并发症. 对于PJS胃肠多发息肉的治疗, 外科手术存在创伤较大, 术后并发症较多, 对多发息肉常需要多次手术而使患者难以承受等缺陷. BAE的应用为PJS患者小肠息肉的治疗提供了一种新的有效手段, 可通过经口和经肛两种进镜途径实现全小肠对接检查, 并对小肠多发息肉进行镜下治疗[22-25]. 由于小肠具有迂曲冗长、肠壁较薄和血运丰富等解剖特点, 以往认为BAE下切除小肠息肉尤其是小肠巨大息肉易并发出血、穿孔等并发症. May等[26]报道直径>3 cm的息肉, 如行息肉完整切除, 术后发生出血和穿孔等的并发症发生率较高. Ross等[27]建议对大息肉、有手术史且有肠黏膜者宜采用DBE联合腹腔镜治疗. 中国人民解放军空军总医院消化内科自2005年以来, 对200余例PJS患者进行了超过500例次的小肠镜检查及治疗, 共切除小肠息肉3200余枚, 其中直径超过5 cm的巨大息肉350余枚, 术后出血及穿孔等严重并发症发生的几率均低于2%, 转外科行手术治疗的几率更是低于1%. 因此, 对于PJS患者, BAE镜下息肉切除术是安全、有效、经济的诊疗手段.

对于有蒂的PJS息肉, 行小肠镜下高频电

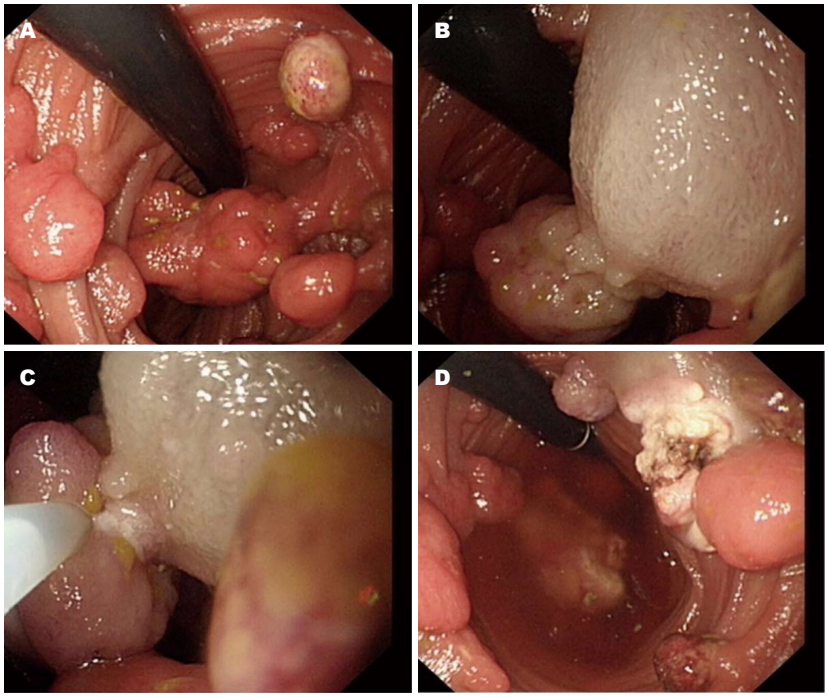


图 1　小肠息肉切除术. 患者诊断为Peutz-Jeghers综合征, 在中国人民解放军空军总医院消化内科多次行小肠息肉切除术. A-D: 显示气囊辅助内镜下U型反转切除小肠息肉术中影像.

流圈套切除并不复杂. 但对于亚蒂或广基的PJS息肉, 或直径超过5 cm的巨大息肉, 应根据病灶的形态和大小实行完整或分块切除. 在实行小肠息肉圈套切除前, 可在息肉基底部注射肾上腺素生理盐水溶液, 使黏膜层抬起, 有利于避免圈套器勒除过深引起的穿孔, 也有助于防止息肉切除残根的出血. 此外, 由于小肠肠管的迂曲成攀, 使得部分小肠息肉的镜下切除操作甚为困难, 我们采用在小肠腔内U型反转镜身, 可达到充分暴露肠腔, 获得肠腔内息肉的良好视野, 从而大大提高了息肉切除的成功率. 图1为中国人民解放军空军总医院消化内科病例, 展示BAE下U型反转切除小肠息肉的术中影像.

2 小肠狭窄扩张及支架置入术

克罗恩病、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)药物以及腹部外科手术等因素所造成的小肠良性狭窄在临床上并非罕见. BAE辅助下的球囊扩张术对于这类疾病导致的小肠良性狭窄是一个全新的治疗选择. 国内已有报道[28,29]使用BAE配合多种常规内镜治疗的辅助器械以治疗小肠良性狭窄. 国外也有多项报道[30-32]显示利用BAE辅助下的球囊扩张术可以有效治疗克罗恩病所致的小肠狭窄, 显著降低了外科手术的几率. Ohmiya等[33]、Despott等[34]的报道显示经球囊逐级扩张后小肠肠腔直径甚至可达到20 mm, 且相关并发症极低; 当狭窄再发生时, 再次BAE镜下治疗也往往有效. 对于BAE下小肠狭窄扩张的适应症目前尚无一致认识, 但对于狭窄长度>5 cm、有重度炎症或黏膜溃烂者一般认为是BAE扩张治疗的相对禁忌症. 中国人民解放军空军总医院消化内科对15例克罗恩病所致回肠末端狭窄患者进行小肠镜辅助下的球囊扩张术, 经验表明将肠腔扩张至直径10-15 mm是安全有效的.

目前临床上常用的BAE包括富士及奥林巴斯等公司的产品, 其工作孔道直径均为2.8 mm, 而多数市售支架如COOK等公司的产品所需的最小工作钳道直径为3.7 mm, 由此限制了BAE镜下金属支架置入术的开展. 目前针对小肠狭窄(主要是恶性肿瘤所致)行金属支架置入术多由常规胃镜或结肠镜完成, 但由于常规胃镜或结肠镜镜身长度的限制, 仅能完成十二指肠或者回肠末端狭窄的支架置入. 在新的较大工作孔径BAE进入临床应用之前, 有学者尝试了经外套管行支架置入术并取得了成功[35,36]. BAE下进行小肠良性狭窄扩张应选用直径较大的外套管, 先将导丝送入狭窄处, 作

相关报道

查阅文献, 国外在BAE治疗应用方面主要为小肠血管畸形, 息肉以及克罗恩病小肠狭窄的扩张治疗, 但多为单中心少量病例报告, 有关操作技术方法规范均尚未统一. 国内开展BAE治疗小肠疾病尚在发展中, 有关文献报道不多, 也多为临床经验式的少量病例总结报告. 中国人民解放军空军总医院消化科应用BAE在小肠息肉切除, 尤其对Peutz-Jeghers综合征患者小肠错构瘤性息肉的镜下切除已积累200余例病例资料, 发表相关文章10余篇, 开展小肠狭窄扩张、金属支架置入术100余例, 有独到体会, 对不同病因所致小肠出血的BAE下治疗也积累了较多的临床应用经验.

创新盘点

本文所列典型病例皆来源于作者的临床实践, 结合典型病例介绍了应用BAE直视下治疗小肠疾病的技术特点和作者的体会, 图文并示, 并对相关国内外研究进展做了相应介绍和述评, 有助于临床医师, 尤其消化内镜医师了解BAE在小肠疾病治疗中的应用进展, 有助于促进BAE治疗技术的发展.

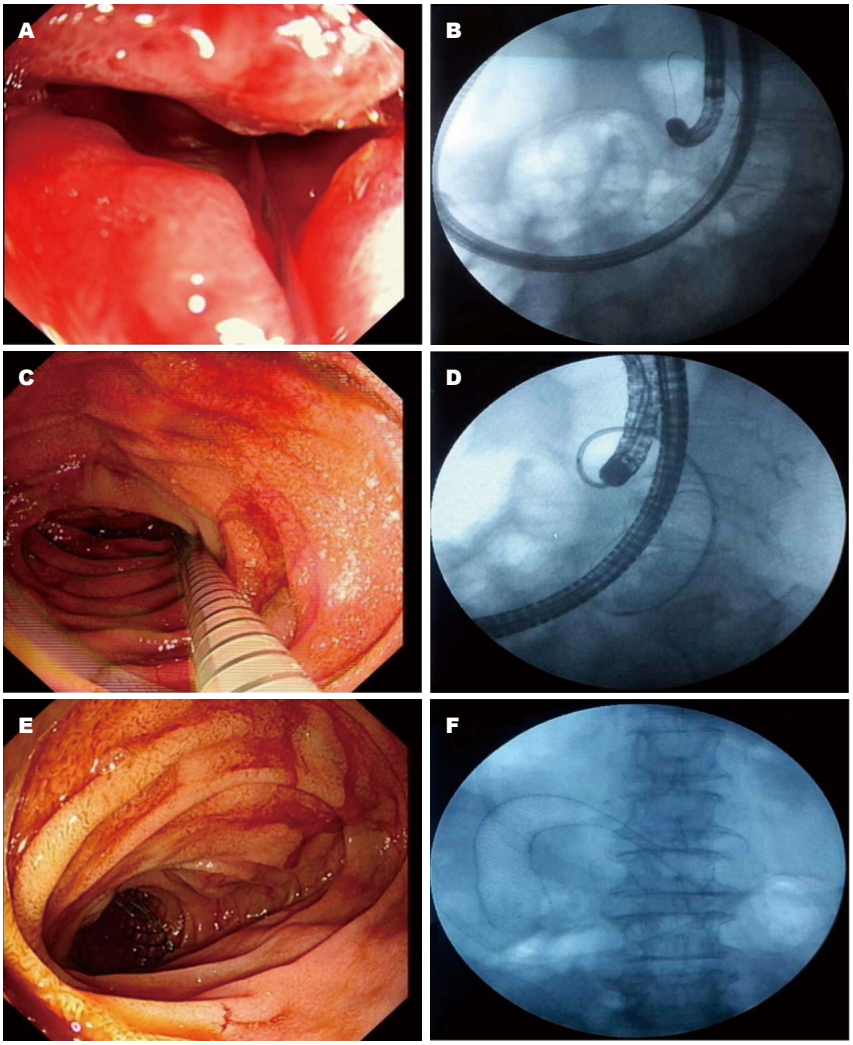


图 2　小肠金属支架放置术. A: 患者经口BAE检查提示空肠上段恶性肿瘤伴梗阻, 行小肠金属支架置入术, BAE下导丝通过狭窄段; B: X线透视确认导丝通过狭窄段; C: 经结肠镜活检孔道送入金属支架; D: X线透视下打开金属支架; E: 释放后的金属支架; F: 金属支架置入成功后的X线影像. BAE: 气囊辅助内镜.

好标记后退出内镜, 沿导丝插入扩张球囊, 可在X线辅助定位下实行扩张, 或用大口径治疗内镜经钳道行直视下球囊扩张. 中国人民解放军空军总医院消化内科也尝试了一种新的方法: 即在SBE引导下导入导丝并穿过狭窄部位, 然后利用结肠镜置入金属支架. 我们尝试利用这种方法共为37例小肠恶性梗阻患者放置自膨式金属支架(self-expandable metal stent, SEMS)(图2显示SBE联合结肠镜行小肠支架置入术的一般程序, 为中国人民解放军空军总医院消化内科病例), 均为常规胃镜或结肠镜不能到达的较深部位小肠狭窄, 其中十二指肠22例, 近段空肠11例, 回肠远端3例. 我们的经验显示利用这种方法行金属支架置入术的成功率为94%(34/36), 2例因导丝无法通过狭窄段未能放置成功; 成功置入支架者支架治疗的有效率为88%(30/34), 2例支架未能有效撑开狭窄部, 2例支架放置术后形成角度过锐, 未能彻底解除梗阻. 术后并发症多以一过性腹痛为主, 仅出现术后出血1例, 未见肠穿孔发生.

3 小肠出血性疾病的BAE镜下治疗

不明原因消化系出血是BAE检查最主要的适应症之一[37-39]. 由于病因复杂, 主要包括血管发育不良或畸形、溃疡性病变、肿瘤、克罗恩病等. 不明原因消化系出血的临床诊断和治疗均有一定困难. BAE的应用大大提高了不明原因消化系出血的诊断和治疗水平, 其不仅能够迅速明确出血原因及部位, 提高诊断准确性, 也能及时发现活动性出血灶并行内镜下止血治疗. 文献报道不明原因消化系出血最常见原因是小肠血管性病变, 包括血

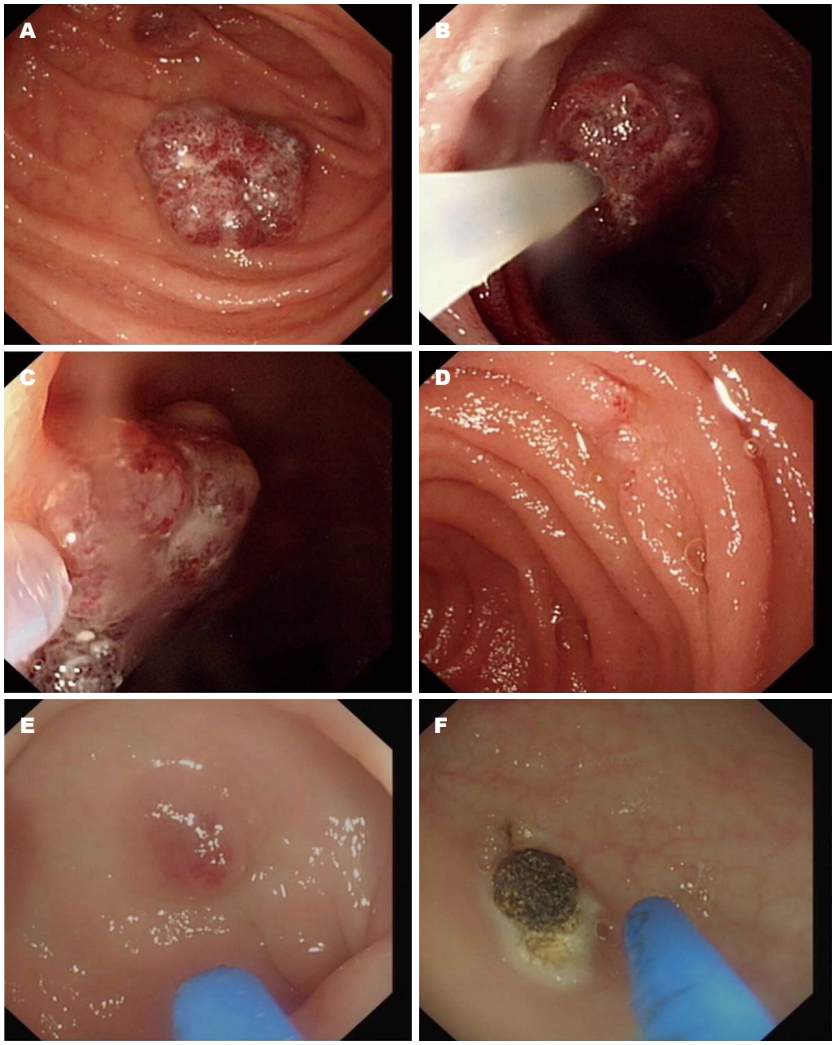


图 3　小肠出血性疾病的BAE镜下治疗. A: 患儿诊断为BRBNS, 在中国人民解放军空军总医院消化内科多次行BAE下治疗, BAE检查提示小肠内多发血管瘤; B: 行BAE下聚桂醇注射治疗; C: 聚桂醇注射后血管瘤发白并肿胀; D: 聚桂醇注射6 mo后血管瘤彻底消失并形成瘢痕; E、F: 对于微小血管瘤或聚桂醇注射后残留的微小血管瘤, 直接行APC凝固治疗. BRBNS: 蓝色橡皮疱痣综合征; BAE: 气囊辅助内镜.

应用要点

通过典型病例展示的技术方法介绍, 不仅有助于消化内科医师对小肠疾病内镜诊断的认识, 更有助于提高消化内镜医师应用BAE治疗小肠疾病的技术水平, 使以往一些需行剖腹探查等外科手术治疗的小肠疾病可应用BAE进行治疗, 在取得良好临床疗效的同时减少手术创伤和相关医疗费用.

管畸形、Dieulafoy溃疡等[40-43]. 镜下治疗的方式包括APC、硬化剂注射、钛夹止血、热活检钳热凝等. Hegde等[44]报道176例因小肠疾病患者共行216次BAE检查, 其中血管病变者占28.7%, 对这些患者实施BAE下治疗的总成功率为85.7%, 治疗后24和48 h内的并发症为0.9%, 无穿孔、胰腺炎或死亡病例. Cazzato等[45]对32例血管发育不良患者实行BAE下APC治疗获得成功止血. May等[46]对92例血管发育不良患者共行108次APC治疗, 其中4例联合肾上腺素注射治疗, 效果良好. 2012年中国人民解放军空军总医院消化内科曾经收治1例诊断为蓝色橡皮疱痣综合征(blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)的8岁患儿, 其胃肠道包括小肠遍布海绵状血管瘤, 临床表现以反复的消化系出血为主[47]. 我们应用BAE对该患儿实行多次小肠镜下海绵状血管瘤聚桂醇注射治疗, 一度有效控制了反复消化系出血的临床症状. 但由于患儿体型较成人显著为小, 虽经多次检查均未能完成全小肠检查, 加之患儿年龄较小, 仍处于机体发育期, 其胃肠道内的血管瘤仍处于不断生长状态, 所以该患儿仍间断出现黑便等消化系出血症状. 2014-05及2014-08, 患儿在中国人民解放军空军总医院消化内科分别两次接受BAE下治疗, 在这两次小肠镜治疗中, 我们对一些较小或聚桂醇注射治疗后残留的血管瘤加以APC烧灼, 结果显示其可有效毁损病灶且未见任何相关并发症发生(图3). 截止目前(2015-01), 该患儿未再出现黑便等症

名词解释

BAE: 双气囊小肠镜和单气囊小肠镜既可以诊治小肠疾病, 也可以诊治上消化道和结肠甚至胆胰器官的疾病, 因此在2006-08-05日本东京的第1届国际双囊内镜会议上, 将双气囊小肠镜称之为双气囊内镜. 以后, 将单气囊小肠镜又称作单气囊内镜. 由于二者均有带气囊的外套管辅助进行操作, 故将其统称为“气囊辅助小肠镜”或“气囊辅助内镜”. 其利用附加于镜身和外套管的气囊固定肠壁, 并与外套管的取直作用结合, 从而克服了小肠镜推进时所遇到的结襻和成角等问题, 使得对全小肠黏膜病变进行直接观察和镜下治疗得以实现.

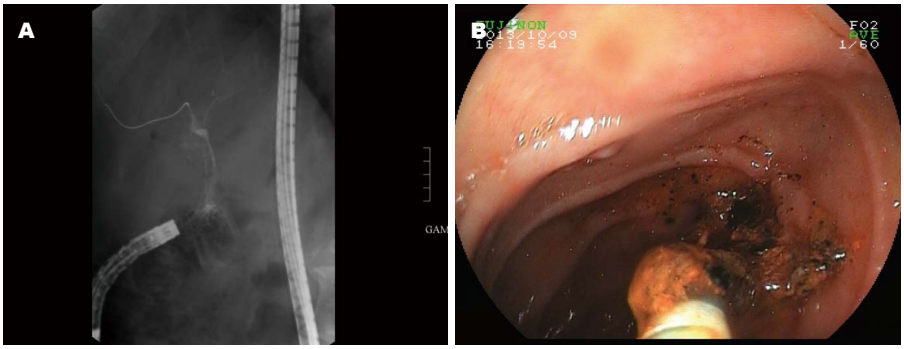


图 4 BAE辅助下ERCP术. 患者为Roux-en-Y胆肠吻合术后患者, 因胆道结石行BAE辅助下ERCP术, 术中给予球囊取石等治疗. A: 造影显示胆道结石; B: 行球囊取石治疗. BAE: 气囊辅助内镜; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影术.

状, 血红蛋白已恢复至正常水平, 本例治疗结果显示聚桂醇注射联合APC对于小肠血管瘤病变可能是一种更为有效而且安全的治疗方法.

4 BAE辅助下逆行胰胆管造影术

以十二指肠镜为基础的经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是目前诊治胆胰疾病的常规内镜技术. 但是, 部分患者因胃肠道或胆管改道术后使其肠道解剖结构改变, 常规十二指肠镜下ERCP难以完成. BAE可插入小肠深部, 可在毕Ⅱ式手术、保留幽门的胰十二指肠切除术、肝移植合并胆管空城Roux-en-Y吻合术、Whipple术联合Roux-en-Y重建等不同术后解剖结构中进行. 通过BAE可直视或经胆管造影对十二指肠乳头、胆肠吻合口和胆系进行诊断, 也可实行球囊扩张、胆管支架置入、胆管取石和胰管病变的治疗. Koornstra等[48]综述了16项BAE下行ERCP的研究, 结果显示83%的患者可明确诊断, 其中35例行镜下治疗获得成功并且未发生严重并发症. 国内李柯等[49]、金杭斌等[50]利用单气囊小肠镜插镜至病变部位后在保留外套管的同时退出小肠镜, 然后沿此外套管插入一条细径结肠镜到达病变部位, 通过该结肠镜的工作钳道成功完成胆道的插管、造影、吻合口切开及取石等. 这一方法在用小肠插入后保留外套管, 在经由外套管插入常规结肠镜, 再利用常规ERCP附件完成手术, 具有简便易行等优点. 但是, 由于结肠镜的长度及镜身前端角度等问题, 仍有部分消化系复杂手术后患者无法完成ERCP操作[51]. 国内西京医院郭学刚教授及梁树辉博士等也已完成了多例BAE辅助下ERCP术, 成功率100%, 且可进行内镜下取石、支架置入等治疗性干预, 无不良事件发生(图4为BAE辅助下ERCP术中图像, 由西京医院梁树辉博士提供). 目前BAE专用ERCP附件包括导管、扩张球囊等由于使用频次少, 价格昂贵且难以获得, 限制了BAE辅助下ERCP术的临床应用, 未来对BAE专用ERCP附件的开发和完善可能会进一步推动相关技术的发展及推广.

5 结论

经过十余年的临床应用, BAE已被证实为是一种安全、有效的小肠疾病诊疗手段, 其不仅实现了全小肠的直视性检查, 也可于镜下直接对病变进行干预治疗. 但是, 目前开展BAE镜下治疗的医院还不多, 应用BAE治疗小肠相关疾病积累的病例数和实际经验也还不多, 对于BAE治疗小肠疾病的相关技术还有待于更多的临床实践和研究.

6 参考文献

1 Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417 [PMID: 10839527]
2 Meron GD. The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 817-819 [PMID: 11115933 DOI: 10.1067/mge.2000.110204]
3 Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 349-353 [PMID: 12196771 DOI: 10.1067/mge.2002.126906]
4 Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, Seidman EG, Cellier C, Murray J, de Franchis R, Rösch T, Lewis BS. Literature review and recommendations for clinical

application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39: 895-909 [PMID: 17968807]
5 May A, Manner H, Schneider M, Ipsen A, Ell C. Prospective multicenter trial of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain, diarrhea and other signs and symptoms (CEDAP-Plus Study). *Endoscopy* 2007; 39: 606-612 [PMID: 17611915 DOI: 10.1055/s-2007-966640]
6 袁晋华, 辛磊, 廖专, 李兆申. 胶囊内镜全小肠检查的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3662-3666
7 Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220 [PMID: 11174299 DOI: 10.1067/mge.2001.112181]
8 Yamamoto H, Sugano K. A new method of enteroscopy--the double-balloon method. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 273-274 [PMID: 12704472]
9 Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Ajibe H, Ido K, Sugano K. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010-1016 [PMID: 15551254 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00453-7]
10 May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 62-70 [PMID: 15990821 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)01586-5]
11 Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Rao GV, Darisetty S. Diagnostic yield and therapeutic impact of single-balloon enteroscopy: series of 106 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1631-1638 [PMID: 19686408 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05936.x]
12 Takano N, Yamada A, Watabe H, Togo G, Yamaji Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M, Koike K. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 734-739 [PMID: 21272875 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.047]
13 May A, Färber M, Aschmoneit I, Pohl J, Manner H, Lotterer E, Möschler O, Kunz J, Gossner L, Mönkemüller K, Ell C. Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 575-581 [PMID: 20051942 DOI: 10.1038/ajg.2009.712]
14 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 金晓维, 银新. Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉的双气囊小肠镜治疗. 胃肠病学 2009; 14: 465-468
15 袁柏思, 汪芳裕. Peutz-Jeghers综合征小肠息肉的诊治现状和药物治疗进展胃肠病学和肝脏病学杂志 2013; 22: 185-191
16 尹合坤, 李联杰, 李启祥, 吴海恩. 经口双气囊小肠镜对不全性黏连性小肠梗阻的治疗价值. 广东医学 2014; 35: 1373-1375
17 汪芳裕, 刘炯, 路又可, 刘畅, 金鑫鑫, 万海军, 周淑萍, 袁柏思. Peutz-Jeghers综合征息肉的内镜下治疗及其病理特征分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 696-697
18 俎站飞, 毛高平, 张亚飞, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉治疗的安全性评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2525-2531
19 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editor. WHO classification of tumors of the digestive system. 4ed. Lyon: IARC Press: 2010
20 Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Møller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-986 [PMID: 20581245 DOI: 10.1136/gut.2009.198499]
21 Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimure A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 71-82 [PMID: 1117595]
22 Ohmiya N, Taguchi A, Shirai K, Mabuchi N, Arakawa D, Kanazawa H, Ozeki M, Yamada M, Nakamura M, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Nagasaka T, Ito M, Ohashi S, Okamura S, Goto H. Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 140-147 [PMID: 15672077]
23 Gao H, van Lier MG, Poley JW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Mensink PB. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 768-773 [PMID: 20188368 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.005]
24 Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, Morishima K, Yamamura T, Ishihara M, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1209-1216 [PMID: 20970791 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.018]
25 Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 328-333 [PMID: 21704992 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.001]
26 May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527-535 [PMID: 17222315 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01063.

同行评价

本文就BAE在小肠疾病的治疗进行了相关的分析, 以典型病例的方式介绍目前BAE在小肠息肉切除术、小肠狭窄扩张及支架置入术、小肠出血性疾病的BAE镜下治疗及BAE辅助下经内镜逆行胰胆管造影术等的治疗, 图文资料翔实可靠, 为小肠疾病相关的治疗拓宽了视野和思路, 有一定的创新性.

x]
27 Ross AS, Dye C, Prachand VN. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 984-988 [PMID: 17140910]
28 赵杰, 宁守斌, 毛高平, 张静, 金晓维, 唐杰, 朱鸣, 曹传平. 双气囊小肠镜在不完全性肠梗阻中的诊疗作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 524-527
29 杜奕奇, 王小璇, 陈洁, 徐灿, 苏暾, 席银珍, 吴仁培, 李兆申. 单气囊小肠镜下球囊扩张术治疗克罗恩病伴小肠狭窄初步临床研究. 中华消化杂志 2012; 32: 379-383
30 Sabaté JM, Villarejo J, Bouhnik Y, Allez M, Gornet JM, Vahedi K, Modigliani R, Lémann M. Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 409-413 [PMID: 12940926 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01715.x]
31 Pasha SF, Leighton JA. Enteroscopy in the diagnosis and management of Crohn disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19: 427-444 [PMID: 19647650 DOI: 10.1016/j.giec.2009.04.004]
32 Sunada K, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sato H, Hayashi Y, Miyata T, Sekine Y, Kuno A, Iwamoto M, Ohnishi H, Ido K, Sugano K. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1087-1089 [PMID: 15742422 DOI: 10.3748/wjg.v11.i7.1087]
33 Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Taguchi A, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 84-93 [PMID: 19111689 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.067]
34 Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, Fraser C. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1030-1036 [PMID: 19640518 DOI: 10.1016/j.gie.2009.05.005]
35 Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, Goto H, Sakamoto C, Chiba T, Sugano K. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S108-S112 [PMID: 17709019 DOI: 10.1016/j.gie.2007.02.027]
36 Lee H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Preliminary study of enteroscopy-guided, self-expandable metal stent placement for malignant small bowel obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1181-1186 [PMID: 22414138 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07113.x]
37 Suzuki T, Matsushima M, Okita I, Ito H, Gocho S, Tajima H, Tokiwa K, Teraoka H, Watanabe K, Shirai T, Mine T. Clinical utility of double-balloon enteroscopy for small intestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1914-1918 [PMID: 17410439 DOI: 10.1007/s10620-007-9749-9]
38 Mönkemüller K, Fry LC, Neumann H, Rickes S, Malfertheiner P. [Diagnostic and therapeutic utility of double balloon endoscopy: experience with 225 procedures]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 216-223 [PMID: 18254259 DOI: 10.1016/j.Tgie.2007.12.007]
39 Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Chiba T. Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding with double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S78-S81 [PMID: 17709040 DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.041]
40 Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-1717 [PMID: 17983812 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.007]
41 Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 89-95 [PMID: 17100969 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00941.x]
42 毛旭燕, 张亚飞, 毛高平, 宁守斌. 气囊辅助内镜与胶囊内镜对不明原因消化系出血的不同诊断价值. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5360-5364
43 Teshima CW. Small bowel endoscopy for obscure GI bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 247-261 [PMID: 22704568 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.020]
44 Hegde SR, Iffrig K, Li T, Downey S, Heller SJ, Tokar JL, Haluszka O. Double-balloon enteroscopy in the elderly: safety, findings, and diagnostic and therapeutic success. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 983-989 [PMID: 20189563 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.054]
45 Cazzato IA, Cammarota G, Nista EC, Cesaro P, Sparano L, Bonomo V, Gasbarrini GB, Gasbarrini A. Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy (DBE) in a series of 100 patients with suspected small bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 483-487 [PMID: 17379586 DOI: 10.1016/j.dld.2007.01.019]
46 May A, Manner H, Aschmoneit I, Ell C. Prospective, cross-over, single-center trial comparing oral double-balloon enteroscopy and oral spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel vascular malformations. *Endoscopy* 2011; 43: 477-483 [PMID: 21437852 DOI: 10.1055/s-0030-1256340]
47 Ning S, Zhang Y, Zu Z, Mao X, Mao G. Enteroscopic sclerotherapy in blue rubber bleb nevus syndrome. *Pak J Med Sci* 2015; 31: 226-228 [PMID: 25878650 DOI: 10.12669/pjms.311.5858]
48 Koornstra JJ, Fry L, Mönkemüller K. ERCP with the balloon-assisted enteroscopy technique: a systematic review. *Dig Dis* 2008; 26: 324-329 [PMID: 19188723 DOI: 10.1159/000177017]
49 李柯, 黄永辉, 姚炜, 常虹, 宋志强, 黄雪彪. 气囊辅助内镜技术诊治消化道复杂手术后胰胆疾病的初步探索. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 381-385
50 金杭斌, 张筱凤, 李舒丹, 杨建锋, 顾伟刚, 楼奇峰. 单气囊小肠镜辅助下经内镜逆行胰胆管造影术对胃

肠改道术后并发胆管梗阻的诊治价值. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 499-502
51 Li K, Huang YH, Yao W, Chang H, Huang XB, Zhang YP, Song ZQ. Adult colonoscopy or single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in long-limb surgical bypass patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 513-519 [PMID: 24560303 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.01.006]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4626

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4626-4635
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

结直肠癌基因DNA甲基化标志物筛查的价值

薛 猛, 王良静

背景资料
结直肠癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 给我国人民生活带来巨大的家庭和经济负担. 甲基化是肿瘤发生发展中的早期事件, 近年来的临床研究在结直肠癌患者的血液、粪便等非侵入性检测可取得的标本中检测到一系列启动子高甲基化的基因. 这些指标对结直肠癌诊断的敏感性和特异性均明显优于传统筛查指标如血癌胚抗原和粪便潜血等, 提示在结直肠癌筛查领域应用的诱人前景.

薛猛, 王良静, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科 浙江大学胃肠病研究所 浙江省杭州市 310009
王良静, 主任医师, 研究员, 博士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊断和干预的基础与临床研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81472214, 8130207, 81272678
浙江省科技创新团队基金资助项目, No. 2013TD13
作者贡献分布: 王良静负责述评结构设计和文章修改; 薛猛负责文献检索和文章写作.
通讯作者: 王良静, 主任医师, 研究员, 博士生导师, 310009, 浙江省杭州市解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科, 浙江大学胃肠病研究所. wanglj76@hotmail.com
电话: 0571-86006788
收稿日期: 2015-04-28 修回日期: 2015-05-21
接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-10-18

Value of DNA methylation markers in colorectal cancer screening

Meng Xue, Liang-Jing Wang

Meng Xue, Liang-Jing Wang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Gastroenterology, Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81472214, 8130207 and 81272678; Science and Technology Innovation Team of Zhejiang Province, No. 2013TD13
Correspondence to: Liang-Jing Wang, Chief Physician, Researcher, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Gastroenterology, Zhejiang University, 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. wanglj76@hotmail.com
Received: 2015-04-28 Revised: 2015-05-21
Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-10-18

Abstract
Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in the world. Recognizing CRC at an early stage by population-based screening is crucial in the prevention and treatment of CRC. Numerous candidate genes, which play important roles in the development and progression of CRC, have been found to be hyper-methylated in the promoter regions in recent studies. The promoter fragments of those hyper-methylated genes in tumor tissues have also been detected in the blood and fecal specimens, with higher sensitivity and specificity than traditional markers in the screening of CRC, including carcino-embryonic antigen (CEA) and fecal occult blood test. Here, we will discuss what we have already known about the DNA methylation markers for CRC screening and the potential research direction in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; DNA methylation; Screening

Xue M, Wang LJ. Value of DNA methylation markers in colorectal cancer screening. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4626-4635 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4626.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4626

摘要
结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 通过人群早期筛查和诊断结直肠癌是疾病防治的关键. 近年来发现了一系列启动子高甲基化的相关基因, 在结直肠癌的发生发展中发挥着重要的作用. 多数在肿瘤组织中发生高甲基化基因的启动子片段在血液、粪便标本中同样被检测到. 这些高甲基化基因对结直肠癌诊断的敏感性和特异性均明显优

同行评议者
邓安梅, 教授, 主任医师, 长海医院; 白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

于传统筛查指标如血癌胚抗原和粪便潜血等. 本文将重点介绍目前结直肠癌基因DNA甲基化标志物筛查的研究进展以及将来可能的研究方向.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; DNA甲基化; 筛查

核心提示: 结直肠癌患者血液、粪便标本中包括细胞质分裂基因9(*Septin9*)、分泌型卷曲相关蛋白2(secreted frizzled related protein 2)在内多个基因甲基化的检出率明显高于健康对照者. 甚至早在TNM 1期或Duke A期结直肠癌患者中也能检测到高甲基化的DNA片段. 将不同基因的甲基化检测和突变、血红蛋白等指标结合起来综合分析可进一步提高检测的敏感性.

薛猛, 王良静. 结直肠癌基因DNA甲基化标志物筛查的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4626-4635 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4626.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4626

0 引言

结直肠癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 50岁以下年轻人群出现结直肠癌的比例也有明显的增加[1]. 我国结直肠癌的发病率低于西方国家, 但在一些结直肠癌高发区域, 其发病率已接近胃癌和肝癌[2]. 然而多数患者在诊断时已进展到晚期, 部分患者丧失了手术根治的机会. 因此, 寻找和建立结直肠癌筛查和早期诊断的有效手段是研究热点.

粪便潜血、血清肿瘤标志物[如癌胚抗原(carcino embryonie antigen, CEA)]是目前结直肠癌非侵入性筛查的主要手段. 然而, 其诊断效率和准确性仍不甚令人满意[3]. 结直肠镜侵入性检查的准确性相对较高, 却因其检查前肠道准备和检查过程的不适感而难以在人群中大规模开展[4]. 基因DNA高甲基化是结直肠癌发生发展中的一个早期事件, 既往在结直肠癌肿瘤组织的研究已筛选到大量异常启动子区高甲基化的基因[5]. 然而, 由于肿瘤组织取材的不便而不适合用于人群中筛查. 近十年来, 随着DNA甲基化检测技术的不断改进, 血液、粪便、尿液等标本中均可检测到不同基因DNA高频率甲基化, 使其应用于结直肠癌筛查成为可能[6]. 本文将对近年来结直肠癌DNA甲基化标志物的筛查方法和临床价值做一综述.

研发前沿
当前在结直肠癌患者血液、粪便中有大量启动子高甲基化的基因被鉴定出来, 系统分析这些指标来综合预测评判结直肠癌风险的大小是未来可能的研究方向.

1 结直肠癌单基因甲基化检测

错配修复基因1(mutl homolog l, *MLH1*)是结直肠癌中最早报道的异常血液基因DNA甲基化指标. 2001年的一项研究[7]对18例结直肠癌患者血清中提取的DNA进行甲基化特异性PCR检测, 有3例检测到高甲基化的*MLH1*. 此后, 在结直肠癌患者的血液样本中, 检测到不同基因启动子的异常甲基化[7-35](表1), 如细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN2A*)[10]、无芒相关同源盒基因4(aristaless-like homeobox 4, *ALX4*)[13]、Runt相关转录因子3(Runt-related transcription factor 3, *RUNX3*)[11]等, 其甲基化的频率均明显高于健康对照者. Epi proColon是最早商业化并进入临床试验, 以细胞质分裂基因9(*Septin9*)基因为基础开发的甲基化检测试剂盒. Tóth等[22]采用Epi proColon对结直肠癌和健康对照患者的血浆进行甲基化检测, 92例患者血浆中甲基化*Septin9*的阳性率高达95.7%(88/92), 而无肿瘤的对照者的阳性率仅为15.2%(14/92). 在随后两项类似的研究[24,25]中, 虽然结直肠癌患者血浆*Septin9*甲基化的比例低于这项研究, 但仍明显高于健康对照者.

全身各部位器官的恶性肿瘤均会引起血液中甲基化指标的异常. 因此, 血液中一些甲基化的指标并不能特异性地反映来源于结直肠癌. 此外, 在结直肠癌的早期阶段, 释放到血液循环中的异常甲基化片段含量过低而难以检测出来. 而在早期或晚期的结直肠癌中, 均有一定量的异常甲基化片段从癌肿病灶脱落到粪便中[21]. 因此, 粪便DNA甲基化的指标可能在结直肠癌的早期诊断中更有意义. Müller等[36]在2004年发表的研究结果最早对结直肠癌患者的粪便DNA甲基化指标进行了报道. 此研究采用了一种高通量的甲基化定量MethyLight检测方法, 对粪便中提取的DNA进行10个基因的甲基化检测, 发现结直肠癌患者中分泌型卷曲相关蛋白2(secreted frizzled related protein 2, SFRP2)、孕激素受体(progesterone receptor, PGR)和*SFRP5*基因的出现甲基化的比例明显高于正常对照人群. 此后, 其他研究在结直肠癌患者的粪便中鉴定了更

相关报道
Zitt等详细总结了结直肠癌筛查工作中, 粪隐血、结肠镜、甲基化等方法的优缺点、推荐筛查频率等, Ganepola等则对各种方法的花费情况进行了总结.

表 1 结直肠癌筛查中血液为基础的甲基化指标

基因	作者, 年份	标本类型	检测方法	健康对照		结直肠癌		AUC面积	*P*值
				总例数	甲基化*n*(%)	总例数	甲基化*n*(%)		
单基因									
MLH1	Grady, 2001	血清	MSP	N/A	N/A	18	3(16.7)	N/A	N/A
	Leung, 2005	血清	MethyLight	N/A	N/A(2.4)	N/A	N/A(42.9)	0.71	0.001
	Wallner, 2006	血清	MethyLight	20	0(0.0)	103	13(12.6)	N/A	0.090
CDKN2A	Zou, 2002	血清	MSP	10	0(0.0)	20	14(70.0)	N/A	0.001
	Tan, 2007	血浆	MSP	10	0(0.0)	17	12(70.6)	N/A	0.001
CDH4	Miotto, 2004	全血	MSP	17	0(0.0)	46	32(69.6)	N/A	0.001
HLTF	Leung, 2005	血清	MethyLight	N/A	N/A(7.3)	N/A	N/A(32.7)	0.63	0.015
	Wallner, 2006	血清	MethyLight	20	0(0.0)	103	31(30.1)	N/A	0.005
APC	Leung, 2005	血清	MethyLight	N/A	N/A(0.0)	N/A	N/A(6.1)	0.53	0.210
ALX4	Ebert, 2006	血清	qMSP	30	9(30.0)	20	25(83.3)	0.84	0.001
	Tänzer, 2010	血浆	MethyLight	22	13(59.1)	5	4(80.0)	N/A	0.289
	He, 2010	血浆	MethyLight	170	11(6.5)	182	87(47.8)	N/A	0.001
HPP1	Wallner, 2006	血清	MethyLight	20	0(0.0)	103	24(23.3)	N/A	0.016
RUNX3	Tan, 2007	血浆	MSP	10	0(0.0)	17	11(64.7)	N/A	0.001
RASSF1a	Tan, 2007	血浆	MSP	10	0(0.0)	17	4(23.5)	N/A	0.097
	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	17(56.7)	30	26(86.7)	N/A	0.010
CDH1	Tan, 2007	血浆	MSP	10	0(0.0)	17	3(17.6)	N/A	0.159
Septin9	Lofton-Day, 2008	血浆	qMSP	179	25(14.0)	133	92(69.2)	0.8	0.001
	Grützmann, 2008	血浆	qMSP	285	25(8.8)	378	193(51.1)	N/A	0.001
	deVos, 2009	血浆	qMSP	327	45(13.8)	187	138(73.8)	N/A	0.001
	Tänzer, 2010	血浆	MethyLight	34	4(11.8)	33	27(81.8)	N/A	0.001
	He, 2010	血浆	MethyLight	170	6(3.5)	182	136(74.7)	N/A	0.001
	Warren, 2011	血浆	qMSP	94	11(11.7)	50	45(90.0)	N/A	0.001
	Ahlquist, 2012	血浆	qMSP	48	13(27.1)	30	18(60.0)	N/A	0.004
	Tóth, 2012	血浆	Epi proColon	92	14(15.2)	92	88(95.7)	N/A	0.001
	Su, 2014	全血	MSP	62	4(6.5)	172	152(88.4)	N/A	0.001
	Church, 2014	血浆	Epi proColon	1457	126(8.6)	53	27(50.9)	N/A	0.001
	Potter, 2014	血浆	Epi proColon	444	97(21.8)	44	30(68.2)	N/A	0.001
TMEFF2	Lofton-Day, 2008	血浆	qMSP	179	55(30.7)	133	86(64.7)	0.72	0.001
	He, 2010	血浆	MethyLight	170	8(4.7)	182	129(70.9)	N/A	0.001
Vimentin	Li, 2009	血浆	Methyl-BEAMing	110	8(5.3)	81	48(40.9)	0.81	0.001
Wif-1	Lee, 2009	血浆	MSP	276	26(9.4)	243	89(36.6)	0.64	0.001
AKAP12	Liu, 2010	血清	MS-HRM	50	4(8.0)	100	48(48.0)	N/A	0.001
SFRP2	Tang, 2011	血浆	MSP	30	0(0.0)	169	113(66.9)	N/A	0.001
NeuroG1	Herbst, 2011	血清	MethyLight	45	9(20.0)	97	61(62.9)	0.73	0.001
TFPI2	Hibi, 2011	血清	qMSP	20	0(0.0)	215	39(18.1)	N/A	0.037
DLC1	Wu, 2011	血清	MSP	45	4(8.9)	85	36(42.4)	N/A	0.001
CYCD2	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	14(46.7)	30	28(93.3)	N/A	0.001
HIC1	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	2(6.7)	30	19(63.3)	N/A	0.001
PAX5	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	19(63.3)	30	29(96.7)	N/A	0.001
RB1	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	14(46.7)	30	27(90.0)	N/A	0.001
SRBC	Cassinotti, 2012	血浆	Methyl-microarray	30	2(6.7)	30	10(33.3)	N/A	0.01
SDC2	Oh, 2013	血清	qMSP	125	6(4.8)	131	114(87.0)	N/A	0.001
Rassf2	Lyu, 2014	血清	MSP	59	0(0.0)	59	16(27.1)	N/A	0.001
SFRP1	Lyu, 2014	血清	MSP	59	0(0.0)	59	18(30.5)	N/A	0.001
CHAM	Pedersen, 2014	血浆	qMSP	74	5(6.8)	73	40(54.8)	N/A	0.001

MSP: 甲基化特异性PCR; MethyLight: 荧光定量甲基化; qMSP: 定量MSP; Methyl-microarray: 甲基化微阵列; Epi proColon: 商业化的Septin9基因甲基化检测试剂盒; MS-HRM: 甲基化敏感的高分辨率溶解曲线; N/A: 无记录; AUC: 曲线下面积.

多DNA甲基化的指标(表2)[26,29,37-66].

和在血液中的研究不同, 粪便中很少有*Septin9*甲基化检测的研究, 唯一的一项报道中, 结直肠癌患者粪便中出现*Septin9*甲基化的比例仅为20%[66]. ColoSure是以粪便标本提取DNA样本, 通过定量检测粪便中波形蛋白(*Vimentin*)基因高甲基化而开发的第一个商业化结直肠癌筛选试剂盒. Li等[26]采用ColoSure进行的研究, 发现结直肠癌患者粪便中*Vimentin*出现甲基化的比例为40.9%(9/22), 明显高于健康对照者.

除了血液和粪便的标本, 一些研究检测了其他非组织样本中DNA的异常甲基化. Song等[67]对从尿液中提取的DNA进行甲基化检测, 发现20例结直肠癌患者中有75%均呈现出*Vimentin*基因启动子的高甲基化, 而在健康对照者中, 这一比例仅为10%(2/20). 另一项研究[68]检测了肠道灌洗液中15个基因的异常甲基化片段, 发现其中miR-124-3、LOC386758和*SFRP1*基因甲基化诊断结直肠癌的敏感性分别为71.8%、79.5%和74.4%. 直肠毛刷是可以直接取到黏膜标本的微创检测方法, Reddy等[69]从结直肠癌患者的黏膜毛刷中提取DNA, 以此为模板成功检测到了结肠腺瘤样息肉(adenomatosis polyposis coli, *APC*)和进行性色素沉着基因1(hyperpigmentation progressive 1, *HPP1*)基因的甲基化条带. 但上述标本来源的基因DNA甲基化检测, 对结直肠癌的敏感性和特异性有待大样本的前瞻性研究证实.

2 结直肠癌联合多基因甲基化指标

不同结直肠癌患者存在不同的异常基因甲基化谱, 以单一基因的甲基化检测结果来筛查结直肠癌可能存在敏感性和特异性不足的问题. 一些研究开始尝试联合检测不同基因的甲基化水平来综合筛查结直肠癌, 取得了良好的效果.

Leung等[8]同时检测了结直肠癌患者血清中*MLH1*、解旋酶样转录因子(helicase-like transcription factor, *HLTF*)和*APC*的甲基化水平, 发现单独标志物诊断结直肠癌的敏感性均不足50%, 而三者联合检测敏感性提高到57%. Cassinotti等[16]采用甲基化小芯片检测结直肠癌患者血浆中一系列基因的甲基化, 发现联合D型细胞周期蛋白2(cyclin type D2, *CYCD2*)、癌中高甲基化基因1(hypermethylated in cancer 1, *HIC1*)、配对盒子基因5(paired box 5, *PAX5*)、Ras相关结构域家族基因1[Ras association(RalGDS/AF-6) domain family member 1, *Rassf1a*]、视网膜神经胶质瘤基因1(retinoblastoma, *RB1*)和CD2(CD2 molecule, *SRBC*)基因诊断结直肠癌的敏感性高达83.3%.

对于粪便标本, 不仅可以将不同基因的甲基化检测结果进行组合, 还可以和*K-ras*突变、血红蛋白等的检测结果进行综合分析. Ahlquist等[70]综合分析粪便中的*Vimentin*甲基化和*K-ras*、*APC*突变, 在19例结直肠癌患者中, 有11例(57.9%)结果为阳性. 同一个研究中心在2012年的一项研究[21]中, 采用甲基化定量检测方法QuARTS同时检测200余例结直肠癌患者和健康对照者粪便中*Vimentin*、N-myc下游调节基因4(N-myc downstream regulated gene 4, *NDRG4*)、骨形态形成蛋白3(bone morphogenetic protein3, *BMP3*)和组织因子通路抑制剂2(tissue factor pathway inhibitor 2, *TFPI2*)的甲基化, 结合突变型*K-ras*、血红蛋白的检测结果, 敏感性达84.9%, 特异性为90.1%.

3 早期结直肠癌的基因异常甲基化检测

Duke分期和肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期均是临床上常用的结直肠癌分期方法, 早期Duke A期或TNM 1期的结直肠癌确诊无疑将大大提高患者根治的机会, 其中部分患者还可通过创伤较小的内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, ESD)完整切除肿瘤. 已有研究结果显示早期结直肠癌甲基化阳性检出率亦明显高于健康对照者. Grützmann等[18]研究发现85例TNM 1期结直肠癌患者血浆甲基化*Septin9*的阳性率为41.2%(35例), 明显高于健康对照者的8.8%(25/285). Li等[26]报道了22例Duke A期结直肠癌和110例健康对照者中*Vimentin*出现甲基化的比例, 前者亦明显高于后者(50.0% *vs* 5.3%). 在2013年的一项报道中, 26例TNM 1期结直肠癌患者血清多配体蛋白聚糖(syndecan, *SDC*)甲基化出现的频率高达92.3%(24例), 而对照组中这一比例仅为

创新盘点

本文主要是在前人研究的基础上, 对结直肠癌筛查中非侵入性甲基化指标进行总结提炼. 按单基因、组合基因、早期指标及和其他方法的比较4个方面对此领域的既往研究进行了全面系统的评述, 并详细列举了每项研究的甲基化检测方法.

应用要点

本文在总结既往研究的基础上, 提出了该领域未来研究的可能方向, 可能对未来相关研究方案的设计具有一定的指导意义.

表 2 结直肠癌筛查中粪便为基础的甲基化指标

基因	作者, 年份	检测方法	健康对照		结直肠癌		AUC面积	*P*值
			总例数	甲基化*n*(%)	总例数	甲基化*n*(%)		
单基因								
SFRP2	Müller, 2004	MethyLight	13	3(23.1)	23	19(82.6)	N/A	0.001
	Huang, 2007	MSP	24	1(4.2)	52	49(94.2)	N/A	0.001
	Wang, 2008	MSP	30	2(6.7)	69	60(87.0)	N/A	0.001
	Nagasaka, 2009	COBRA	113	9(8.0)	84	53(63.1)	N/A	0.001
	Chang, 2010	MSP	31	0(0.0)	30	18(60.0)	N/A	0.001
	Tang, 2011	MSP	30	2(6.7)	169	142(84.0)	N/A	0.001
	Zhang, 2014	MSP	30	1(3.3)	48	29(60.4)	N/A	0.001
	Lu, 2014	MSP	40	4(10.0)	56	32(57.1)	N/A	0.001
PGR	Müller, 2004	MethyLight	26	8(30.8)	23	18(78.3)	N/A	0.001
SFRP5	Müller, 2004	MethyLight	26	9(34.6)	23	18(78.3)	N/A	0.002
HIC1	Lenhard, 2005	MSP	31	0(0.0)	26	11(42.3)	N/A	0.001
Vimentin	Chen, 2005	MSP	107	8(7.5)	94	43(45.7)	N/A	0.001
	Itzkowitz, 2007	MSP	122	16(13.1)	40	29(72.5)	N/A	0.001
	Itzkowitz, 2008	MSP	363	62(17.1)	82	63(76.8)	N/A	0.001
	Baek, 2009	MSP	37	0(0.0)	60	23(38.3)	N/A	0.001
	Li, 2009	Methyl-BEAMing	38	2(5.3)	22	9(40.9)	N/A	0.001
	Zhang, 2011	MSP	30	0(0.0)	60	32(53.3)	N/A	0.001
	Amiot, 2014	qMSP	157	0(0.0)	90	29(32.2)	N/A	0.001
	Kisiel, 2013	QuARTS	N/A	N/A(11.0)	N/A	N/A(89.0)	0.97	N/A
HLTF	Itzkowitz, 2007	MSP	122	9(7.4)	40	15(37.5)	N/A	0.001
HPP1	Huang, 2007	MSP	24	0(0.0)	52	37(71.2)	N/A	0.001
MGMT	Huang, 2007	MSP	24	0(0.0)	52	25(48.1)	N/A	0.001
	Baek, 2009	MSP	37	5(13.5)	60	31(51.7)	N/A	0.001
	Azuara, 2010	MSP & Melting curve	15	0(0.0)	28	9(32.1)	N/A	0.014
	Kang, 2011	MSP	26	1(3.8)	69	38(55.1)	N/A	0.001
CDKN2A	Abbaszadegan, 2007	MSP	20	0(0.0)	25	5(20.0)	N/A	0.034
	Chang, 2010	MSP	31	1(3.2)	30	12(40.0)	N/A	0.001
	Azuara, 2010	MSP & Melting curve	13	0(0.0)	30	9(30.0)	N/A	0.026
	Kang, 2011	MSP	26	0(0.0)	69	36(52.2)	N/A	0.001
SFRP1	Zhang, 2007	MSP	15	2(13.3)	29	18(62.1)	N/A	0.002
	Kim, 2009	qMSP	15	0(0.0)	20	11(55.0)	N/A	0.001
	Salehi, 2012	MSP	25	2(8.0)	25	13(52.0)	N/A	0.006
EN1	Mayor, 2009	Melting curve	30	1(3.3)	30	8(26.7)	N/A	0.011
TFPI2	Glöckner, 2009	qMSP	87	11(12.6)	84	67(79.8)	N/A	0.001
	Zhang, 2011	MSP	30	4(13.3)	60	45(75.0)	N/A	0.001
GATA4	Li, 2009	Methyl-BEAMing	110	8(5.3)	81	48(40.9)	0.81	0.001
NDRG4	Melotte, 2009	qMSP	75	3(4.0)	75	42(56.0)	N/A	0.001
	Lu, 2014	MSP	40	1(2.5)	56	16(28.6)	N/A	0.001
	Kisiel, 2013	QuARTS	N/A	N/A(11.0)	N/A	N/A(100.0)	0.85	N/A
ITGA4	Ausch, 2009	qMSP	28	6(21.4)	75	69(92.0)	N/A	0.001
	Chang, 2010	MSP	31	0(0.0)	30	11(36.7)	N/A	0.001
B4GALT1	Kim, 2009	qMSP	10	2(20.0)	16	9(56.3)	N/A	0.069
OSMR	Kim, 2009	qMSP	96	4(4.2)	89	35(39.3)	N/A	0.001
	Zhang, 2011	MSP	30	0(0.0)	60	41(68.3)	N/A	0.001
	Bosch, 2012	qMSP	101	7(6.9)	65	25(38.5)	N/A	0.001
MLH1	Baek, 2009	MSP	37	0(0.0)	60	18(30.0)	N/A	0.001
RASSF2	Nagasaka, 2009	COBRA	113	6(5.3)	84	38(45.2)	N/A	0.001
ESR1	Kato, 2009	nMSP	N/A	N/A	49	32(65.3)	N/A	N/A

RARB2	Azuara, 2010	MSP & Melting curve	13	0(0.0)	34	11(32.4)	N/A	0.019
APC	Azuara, 2010	MSP & Melting curve	15	0(0.0)	28	9(32.1)	N/A	0.014
MAL	Kang, 2011	MSP	26	1(3.8)	69	54(78.3)	N/A	0.001
PHACTR3	Bosch, 2012	qMSP	101	4(4.0)	65	40(61.5)	0.78–0.87	0.001
SPG20	Zhang, 2013	MSP	30	0(0.0)	96	77(80.2)	N/A	0.001
SLIT2	Azuara, 2013	Melting Curve	44	0(0.0)	16	4(25.0)	N/A	0.001
Septin9	Carmona, 2013	Pyrosequence	N/A	N/A	35	7(20.0)	N/A	N/A
FBN1	Guo, 2013	MSP	30	2(6.7)	75	54(72.0)	N/A	0.001
p33^{ING1b}	He, 2014	nMSP	20	1(5.0)	61	45(73.8)	N/A	0.001
Wif1	Zhang, 2014	MSP	30	0(0.0)	48	27(56.3)	N/A	0.001
	Amiot, 2014	qMSP	157	1(0.6)	90	17(18.9)	N/A	0.001
ALX4	Amiot, 2014	qMSP	157	2(1.3)	90	9(10.0)	N/A	0.001
GATA5	Lu, 2014	MSP	40	7(17.5)	56	47(83.9)	N/A	0.001
VIM	Lu, 2014	MSP	40	6(15.0)	56	23(41.1)	N/A	0.006
BMP3	Kisiel, 2013	QuARTS	N/A	N/A(11.0)	N/A	N/A(100.0)	0.97	N/A
EYA4	Kisiel, 2013	QuARTS	N/A	N/A(11.0)	N/A	N/A(100.0)	0.95	N/A

MethyLight: 荧光定量甲基化; MSP: 甲基化特异性PCR; COBRA: 重亚硫酸钠处理限制性酶切图谱分析; Methy–BEAMing: 磁珠乳液扩增法检测甲基化; qMSP: 定量MSP; QuARTS: 等位基因特异性实时定量目标和信号放大; Melting curve: 溶解曲线; nMSP: 巢式MSP; Pyrosequence: 焦磷酸测序法; N/A: 无记录; AUC: 曲线下面积.

名词解释

甲基化: 是指从活性甲基化合物上将甲基催化转移到其他化合物的过程, 可发生在DNA的核酸和蛋白质的氨基酸上.

4.8%(6/125)[33].

4 结直肠癌甲基化筛选指标和其他方法的比较

在Tóth等[22]的研究中, 作者对结直肠癌患者血浆*Septin9*的甲基化和其他筛查指标如血清CEA、粪便潜血进行了比较, 发现前者的敏感性(95.7%)明显高于血清CEA(51.8%)和粪便潜血(68.2%). He等[65]比较了61例结肠癌患者的粪便*p33*^{ING1b}甲基化和粪便潜血的阳性率, 发现45例(73.8%)患者*p33*^{ING1b}出现了甲基化, 明显高于粪便潜血的阳性率(49.2%). 粪便免疫化学检测(FIT)以血红蛋白的特异性抗原抗体反应为基础, 对结直肠癌患者的检测敏感性优于粪便潜血试验[71]. 2014年新英格兰医学杂志发表的一篇临床研究[72]纳入了65例结直肠癌患者, 同时进行了以甲基化指标为主的粪便多靶点检测(*NDRG4*和*BMP3*的甲基化+*K-ras*突变+血红蛋白检测)和FIT检测, 发现前者的敏感性为92.3%, 明显高于后者(73.8%). 此外, 本研究还纳入了2896例早期腺瘤和758例进展期癌前病变(进展期腺瘤和直径≥1 cm的锯齿状息肉), 粪便多靶点检测的阳性率分别为17.2%和42.3%, 明显高于FIT检测的7.6%和23.7%.

5 结论

目前大便潜血和结直肠镜仍是临床上结直肠癌筛查指南推荐的主要手段, 然而其中任何一种手段都难以在准确性、经济性和人群接受性上同时令人满意. 一些非侵入性检查方法不断涌现, 如血循环miRNA、CEA、*N*-甲基转移酶等, 其中DNA高甲基是结直肠癌发生的早期事件, 为结直肠癌的筛查提供了新的选择.

既往研究在结直肠癌患者的血液和粪便中发现大量基因的启动子呈高甲基化状态, 且多数甲基化指标的敏感性和特异性要优于CEA和粪便潜血. 目前已有多个商业化的试剂盒用于临床实践, 为血液、粪便的甲基化规范检测提供了参考. DNA甲基化、血红蛋白、突变型K-ras等的联合检测可以明显提高对于结肠癌和早期腺瘤的检出率, 反映了其在临床应用中的巨大潜力.

由于结直肠癌的发生发展是一个多阶段的过程, 其中涉及一系列抑癌基因的高甲基化, 单一基因DNA甲基化检测的敏感性和特异性在不同人群中存在着较大的差别. 在未来的临床实践中, 开展有金标准对照的大样本、多中心研究, 综合分析这些甲基化指标在结直肠癌筛查中的价值, 将会有力推动结直肠癌的早诊早治工作.

6 参考文献

1 Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK,

同行评价

DNA甲基化作为结直肠癌早期筛选的分子标志物, 是目前重要的研究方向之一. 本文综述了该领域的最新研究进展, 提供了充足的有意义的信息, 具有一定的指导意义.

1 Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015; 150: 17-22 [PMID: 25372703 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1756]

2 杜灵彬, 余传定, 汪祥辉, 牟瀚舟. 浙江省4个肿瘤登记地区2004年恶性肿瘤发病资料分析. 中国肿瘤 2008; 17: 270-273

3 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-2714 [PMID: 15616205 DOI: 10.1056/NEJMoa033403]

4 Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1954-1961 [PMID: 11035892 DOI: 10.1001/jama.284.15.1954]

5 Yagi K, Akagi K, Hayashi H, Nagae G, Tsuji S, Isagawa T, Midorikawa Y, Nishimura Y, Sakamoto H, Seto Y, Aburatani H, Kaneda A. Three DNA methylation epigenotypes in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 21-33 [PMID: 20028768 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2006]

6 Herbst A, Kolligs FT. Detection of DNA hypermethylation in remote media of patients with colorectal cancer: new biomarkers for colorectal carcinoma. *Tumour Biol* 2012; 33: 297-305 [PMID: 22362383 DOI: 10.1007/s13277-012-0346-y]

7 Grady WM, Rajput A, Lutterbaugh JD, Markowitz SD. Detection of aberrantly methylated hMLH1 promoter DNA in the serum of patients with microsatellite unstable colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 900-902 [PMID: 11221878 DOI: 10.1016/s0016-5085(01)81443-8]

8 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Bai AH, Hui AJ, Chan FK, Sung JJ. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2274-2279 [PMID: 16181380 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50412.x]

9 Wallner M, Herbst A, Behrens A, Crispin A, Stieber P, Göke B, Lamerz R, Kolligs FT. Methylation of serum DNA is an independent prognostic marker in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7347-7352 [PMID: 17189406 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1264]

10 Zou HZ, Yu BM, Wang ZW, Sun JY, Cang H, Gao F, Li DH, Zhao R, Feng GG, Yi J. Detection of aberrant p16 methylation in the serum of colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 188-191 [PMID: 11801557]

11 Tan SH, Ida H, Lau QC, Goh BC, Chieng WS, Loh M, Ito Y. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. *Oncol Rep* 2007; 18: 1225-1230 [PMID: 17914577 DOI: 10.3892/or.18.5.1225]

12 Miotto E, Sabbioni S, Veronese A, Calin GA, Gullini S, Liboni A, Gramantieri L, Bolondi L, Ferrazzi E, Gafà R, Lanza G, Negrini M. Frequent aberrant methylation of the CDH4 gene promoter in human colorectal and gastric cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8156-8159 [PMID: 15548679 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3000]

13 Ebert MP, Model F, Mooney S, Hale K, Lograsso J, Tonnes-Priddy L, Hoffmann J, Csepregi A, Röcken C, Molnar B, Schulz HU, Malfertheiner P, Lofton-Day C. Aristaless-like homeobox-4 gene methylation is a potential marker for colorectal adenocarcinomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1418-1430 [PMID: 17101318 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.034]

14 Tänzer M, Balluff B, Distler J, Hale K, Leodolter A, Röcken C, Molnar B, Schmid R, Lofton-Day C, Schuster T, Ebert MP. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS One* 2010; 5: e9061 [PMID: 20140221 DOI: 10.1371/journal.pone.0009061]

15 He Q, Chen HY, Bai EQ, Luo YX, Fu RJ, He YS, Jiang J, Wang HQ. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 202: 1-10 [PMID: 20804913 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.05.018]

16 Cassinotti E, Melson J, Liggett T, Melnikov A, Yi Q, Replogle C, Mobarhan S, Boni L, Segato S, Levenson V. DNA methylation patterns in blood of patients with colorectal cancer and adenomatous colorectal polyps. *Int J Cancer* 2012; 131: 1153-1157 [PMID: 22020530 DOI: 10.1002/ijc.26484]

17 Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, Song X, Lesche R, Liebenberg V, Ebert M, Molnar B, Grützmann R, Pilarsky C, Sledziewski A. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54: 414-423 [PMID: 18089654 DOI: 10.1373/clinchem.2007.095992]

18 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehlke S, Stolz T, Model F, Roblick UJ, Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziewski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]

19 deVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, Steiger KV, Grützmann R, Pilarsky C, Habermann JK, Fleshner PR, Oubre BM, Day R, Sledziewski AZ, Lofton-Day C. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 1337-1346 [PMID: 19406918 DOI: 10.1373/clinchem.2008.115808]

20 Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL, Fang JC, Samowitz WS, Heichman KA. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med* 2011; 9: 133 [PMID: 22168215 DOI: 10.1186/1741-7015-9-133]

21 Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, Zou H, Domanico M, Thibodeau SN, Boardman LA,

Berger BM, Lidgard GP. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 272-277.e1 [PMID: 22019796 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.008]

22 Tóth K, Sipos F, Kalmár A, Patai AV, Wichmann B, Stoehr R, Golcher H, Schellerer V, Tulassay Z, Molnár B. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One* 2012; 7: e46000 [PMID: 23049919 DOI: 10.1371/journal.pone.0046000]

23 Su XL, Wang YF, Li SJ, Zhang F, Cui HW. High methylation of the SEPT9 gene in Chinese colorectal cancer patients. *Genet Mol Res* 2014; 13: 2513-2520 [PMID: 24535900 DOI: 10.4238/2014.January.17.5]

24 Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, Castaños-Vélez E, Blumenstein BA, Rösch T, Osborn N, Snover D, Day RW, Ransohoff DF. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 317-325 [PMID: 23408352 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149]

25 Potter NT, Hurban P, White MN, Whitlock KD, Lofton-Day CE, Tetzner R, Koenig T, Quigley NB, Weiss G. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem* 2014; 60: 1183-1191 [PMID: 24938752 DOI: 10.1373/clinchem.2013.221044]

26 Li M, Chen WD, Papadopoulos N, Goodman SN, Bjerregaard NC, Laurberg S, Levin B, Juhl H, Arber N, Moinova H, Durkee K, Schmidt K, He Y, Diehl F, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW, Markowitz SD, Vogelstein B. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 858-863 [PMID: 19684580 DOI: 10.1038/nbt.1559]

27 Lee BB, Lee EJ, Jung EH, Chun HK, Chang DK, Song SY, Park J, Kim DH. Aberrant methylation of APC, MGMT, RASSF2A, and Wif-1 genes in plasma as a biomarker for early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6185-6191 [PMID: 19773381 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0111]

28 Liu W, Guan M, Su B, Li J, Ma W, Liu C, Li M, Lin Y, Lu Y. Rapid determination of AKAP12 promoter methylation levels in peripheral blood using methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM) analysis: application in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 940-946 [PMID: 20227403 DOI: 10.1016/j.cca.2010.03.003]

29 Tang D, Liu J, Wang DR, Yu HF, Li YK, Zhang JQ. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Invest Med* 2011; 34: E88-E95 [PMID: 21463549]

30 Herbst A, Rahmig K, Stieber P, Philipp A, Jung A, Ofner A, Crispin A, Neumann J, Lamerz R, Kolligs FT. Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1110-1118 [PMID: 21326223 DOI: 10.1038/ajg.2011.6]

31 Hibi K, Goto T, Shirahata A, Saito M, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y. Detection of TFPI2 methylation in the serum of colorectal cancer patients. *Cancer Lett* 2011; 311: 96-100 [PMID: 21820798 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.07.006]

32 Wu PP, Zou JH, Tang RN, Yao Y, You CZ. Detection and Clinical Significance of DLC1 Gene Methylation in Serum DNA from Colorectal Cancer Patients. *Chin J Cancer Res* 2011; 23: 283-287 [PMID: 23359753 DOI: 10.1007/s11670-011-0283-0]

33 Oh T, Kim N, Moon Y, Kim MS, Hoehn BD, Park CH, Kim TS, Kim NK, Chung HC, An S. Genome-wide identification and validation of a novel methylation biomarker, SDC2, for blood-based detection of colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2013; 15: 498-507 [PMID: 23747112 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.004]

34 Lyu Z, Chen H, Jiang L, Zheng H, Hu J. [Detection of RASSF2 and sFRP1 promoter region methylation in sporadic colorectal cancer patients]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2014; 17: 41-44 [PMID: 24519048]

35 Pedersen SK, Mitchell SM, Graham LD, McEvoy A, Thomas ML, Baker RT, Ross JP, Xu ZZ, Ho T, LaPointe LC, Young GP, Molloy PL. CAHM, a long non-coding RNA gene hypermethylated in colorectal neoplasia. *Epigenetics* 2014; 9: 1071-1082 [PMID: 24799664 DOI: 10.4161/epi.29046]

36 Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, Morandell M, Goebel G, Zitt M, Mühlthaler M, Ofner D, Margreiter R, Widschwendter M. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet* 2004; 363: 1283-1285 [PMID: 15094274 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16002-9]

37 Huang ZH, Li LH, Yang F, Wang JF. Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 950-954 [PMID: 17352030 DOI: 10.3748/wjg.v13.i6.950]

38 Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 524-531 [PMID: 18203283 DOI: 10.3748/wjg.14.524]

39 Nagasaka T, Tanaka N, Cullings HM, Sun DS, Sasamoto H, Uchida T, Koi M, Nishida N, Naomoto Y, Boland CR, Matsubara N, Goel A. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1244-1258 [PMID: 19700653 DOI: 10.1093/jnci/djp265]

40 Chang E, Park DI, Kim YJ, Kim BK, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Kim HD, Kim DH, Kim YH. Detection of colorectal neoplasm using promoter methylation of ITGA4, SFRP2, and p16 in stool samples: a preliminary report in Korean patients. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 720-727 [PMID: 21033217]

41 Zhang H, Zhu YQ, Wu YQ, Zhang P, Qi J. Detection of promoter hypermethylation of Wnt antagonist genes in fecal samples for diagnosis of early colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6329-6335 [PMID: 24876755 DOI: 10.3748/wjg.

v20.i20.6329]
42 Lu H, Huang S, Zhang X, Wang D, Zhang X, Yuan X, Zhang Q, Huang Z. DNA methylation analysis of SFRP2, GATA4/5, NDRG4 and VIM for the detection of colorectal cancer in fecal DNA. *Oncol Lett* 2014; 8: 1751-1756 [PMID: 25202404 DOI: 10.3892/ol.2014.2413]
43 Lenhard K, Bommer GT, Asutay S, Schauer R, Brabletz T, Göke B, Lamerz R, Kolligs FT. Analysis of promoter methylation in stool: a novel method for the detection of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 142-149 [PMID: 15704048 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00624-X]
44 Chen WD, Han ZJ, Skoletsky J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A, Markowitz SD. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1124-1132 [PMID: 16077070 DOI: 10.1093/jnci/dji204]
45 Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Skoletsky J, Durkee K, Markowitz S, Shuber A. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 111-117 [PMID: 17161655 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.006]
46 Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Markowitz S, Paszat L, Berger BM. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2862-2870 [PMID: 18759824 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02088.x]
47 Baek YH, Chang E, Kim YJ, Kim BK, Sohn JH, Park DI. Stool methylation-specific polymerase chain reaction assay for the detection of colorectal neoplasia in Korean patients. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1452-1459; discussion 1459-1463 [PMID: 19617759 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a79533]
48 Zhang JP, Wang J, Gui YL, Zhu QQ, Xu ZW, Li JS. [Human stool vimentin, oncostatin M receptor and tissue factor pathway inhibitor 2 gene methylation analysis for the detection of colorectal neoplasms]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2011; 91: 2482-2484 [PMID: 22321844]
49 Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier JC, Tournigand C, Furet JP, Carrau JP, Canoui-Poitrine F, Sobhani I. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *PLoS One* 2014; 9: e99233 [PMID: 25025467 DOI: 10.1371/journal.pone.0099233]
50 Kisiel JB, Yab TC, Nazer Hussain FT, Taylor WR, Garrity-Park MM, Sandborn WJ, Loftus EV, Wolff BG, Smyrk TC, Itzkowitz SH, Rubin DT, Zou H, Mahoney DW, Ahlquist DA. Stool DNA testing for the detection of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 546-554 [PMID: 23347191 DOI: 10.1111/apt.12218]
51 Azuara D, Rodriguez-Moranta F, de Oca J, Soriano-Izquierdo A, Mora J, Guardiola J, Biondo S, Blanco I, Peinado MA, Moreno V, Esteller M, Capellá G. Novel methylation panel for the early detection of colorectal tumors in stool DNA. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 168-176 [PMID: 20643622 DOI: 10.3816/CCC.2010.n.023]
52 Kang YP, Cao FA, Chang WJ, Lou Z, Wang H, Wu LL, Fu CG, Cao GW. [Gene methylation in stool for the screening of colorectal cancer and pre-malignant lesions]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2011; 14: 52-56 [PMID: 21271382]
53 Abbaszadegan MR, Tavasoli A, Velayati A, Sima HR, Vosooghinia H, Farzadnia M, Asadzedeh H, Gholamin M, Dadkhah E, Aarabi A. Stool-based DNA testing, a new noninvasive method for colorectal cancer screening, the first report from Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1528-1533 [PMID: 17461444 DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1528]
54 Zhang W, Bauer M, Croner RS, Pelz JO, Lodygin D, Hermeking H, Stürzl M, Hohenberger W, Matzel KE. DNA stool test for colorectal cancer: hypermethylation of the secreted frizzled-related protein-1 gene. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1618-1626; discussion 1626-1627 [PMID: 17762966 DOI: 10.1007/s10350-007-0286-6]
55 Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, Terhaar Sive Droste JS, Park HL, Chae YK, Yamashita K, Liu J, Ostrow KL, Ling S, Guerrero-Preston R, Demokan S, Yalniz Z, Dalay N, Meijer GA, Van Criekinge W, Sidransky D. Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One* 2009; 4: e6555 [PMID: 19662090 DOI: 10.1371/journal.pone.0006555]
56 Salehi R, Mohammadi M, Emami MH, Salehi AR. Methylation pattern of SFRP1 promoter in stool sample is a potential marker for early detection of colorectal cancer. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 87 [PMID: 23946935 DOI: 10.4103/2277-9175.105169]
57 Mayor R, Casadomé L, Azuara D, Moreno V, Clark SJ, Capellà G, Peinado MA. Long-range epigenetic silencing at 2q14.2 affects most human colorectal cancers and may have application as a non-invasive biomarker of disease. *Br J Cancer* 2009; 100: 1534-1539 [PMID: 19384295 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605045]
58 Glöckner SC, Dhir M, Yi JM, McGarvey KE, Van Neste L, Louwagie J, Chan TA, Kleeberger W, de Bruïne AP, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Stockbrügger RW, Meijer GA, Oort FA, Iacobuzio-Donahue C, Bierau K, Herman JG, Baylin SB, Van Engeland M, Schuebel KE, Ahuja N. Methylation of TFPI2 in stool DNA: a potential novel biomarker for the detection of colorectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 4691-4699 [PMID: 19435926 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0142]
59 Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, Hellebrekers DM, de Hoon JP, Wouters KA, Daenen KL, Partouns-Hendriks IE, Stessels F, Louwagie J, Smits KM, Weijenberg MP, Sanduleanu S, Khalid-de Bakker CA, Oort FA, Meijer GA, Jonkers DM, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 916-927 [PMID: 19535783 DOI: 10.1093/jnci/djp131]

60 Ausch C, Kim YH, Tsuchiya KD, Dzieciatkowski S, Washington MK, Paraskeva C, Radich J, Grady WM. Comparative analysis of PCR-based biomarker assay methods for colorectal polyp detection from fecal DNA. *Clin Chem* 2009; 55: 1559-1563 [PMID: 19541867 DOI: 10.1373/clinchem.2008.122937]

61 Bosch LJ, Oort FA, Neerincx M, Khalid-de Bakker CA, Terhaar sive Droste JS, Melotte V, Jonkers DM, Masclee AA, Mongera S, Grooteclaes M, Louwagie J, van Criekinge W, Coupé VM, Mulder CJ, van Engeland M, Carvalho B, Meijer GA. DNA methylation of phosphatase and actin regulator 3 detects colorectal cancer in stool and complements FIT. *Cancer Prev Res* (Phila) 2012; 5: 464-472 [PMID: 22135045 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0315]

62 Kato I, Badsha KZ, Land S, Nechvatal JM, Matherly LH, Tarca AL, Majumdar AP, Basson MD, Ram JL. DNA/RNA markers for colorectal cancer risk in preserved stool specimens: a pilot study. *Tumori* 2009; 95: 753-761 [PMID: 20210241]

63 Zhang H, Song YC, Dang CX. Detection of hypermethylated spastic paraplegia-20 in stool samples of patients with colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2013; 10: 230-234 [PMID: 23372428 DOI: 10.7150/ijms.5278]

64 Guo Q, Song Y, Zhang H, Wu X, Xia P, Dang C. Detection of hypermethylated fibrillin-1 in the stool samples of colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30: 695 [PMID: 23963856 DOI: 10.1007/s12032-013-0695-4]

65 He CG, Huang QY, Chen LS, Ling ZA, Wu HG, Deng HQ. p33(ING1b) methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions. *Oncol Lett* 2014; 7: 1639-1644 [PMID: 24765192 DOI: 10.3892/ol.2014.1923]

66 Carmona FJ, Azuara D, Berenguer-Llergo A, Fernández AF, Biondo S, de Oca J, Rodriguez-Moranta F, Salazar R, Villanueva A, Fraga MF, Guardiola J, Capellá G, Esteller M, Moreno V. DNA methylation biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Prev Res* (Phila) 2013; 6: 656-665 [PMID: 23694962 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0501]

67 Song BP, Jain S, Lin SY, Chen Q, Block TM, Song W, Brenner DE, Su YH. Detection of hypermethylated vimentin in urine of patients with colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2012; 14: 112-119 [PMID: 22251609 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.12.003]

68 Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tsuyada A, Niinuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. *Cancer Prev Res* (Phila) 2014; 7: 1002-1010 [PMID: 25139296 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0162]

69 Reddy R, Kelly SB, Welfare M, Janssens L, Williams EA, Mathers JC. Detection of APC and HPP1 gene methylation using rectal brush biopsy as an alternate approach for bowel research. Proceedings of the XXXIX Congress of the European Society for Surgical Research, 2004: 133-135

70 Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 441-450, W81 [PMID: 18838724]

71 Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 171 [PMID: 24658694 DOI: 10.7326/M13-1484]

72 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 371: 187-188 [PMID: 25006736 DOI: 10.1056/NEJMc1405215]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4636

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4636-4642
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Tribbles相关蛋白及CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白在非酒精性脂肪肝中的表达变化

王 欢, 胡晓霞, 路 华

背景资料
在我国非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈明显上升趋势, 已成为我国慢性肝病的重要原因之一. 因此进一步深入阐明NAFLD的发生机制, 为临床NAFLD的治疗提供新的药物靶点迫在眉睫.

王欢, 贵州医科大学电镜室 贵州省贵阳市 550025
胡晓霞, 贵州医科大学生理学教研室 贵州省贵阳市 550025
路华, 贵州医科大学第三附属医院消化科 贵州省都匀市 558000
王欢, 讲师, 主要从事消化系统疾病研究.
作者贡献分布: 本课题由王欢和胡晓霞共同设计; 实验操作由王欢、胡晓霞及路华共同完成; 实验试剂由王欢提供; 数据分析由胡晓霞和路华完成; 论文写作由王欢完成.
通讯作者: 路华, 副主任医师, 558000, 贵州省都匀市七星路7号, 贵州医科大学第三附属医院消化科.
gywanghuan@sina.com
收稿日期: 2015-08-05 修回日期: 2015-08-30
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-18

Changes of TRB3 and CHOP expression in nonalcoholic fatty liver disease in rats

Huan Wang, Xiao-Xia Hu, Hua Lu

Huan Wang, Department of Electron Microscopy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou Province, China
Xiao-Xia Hu, Department of Physiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou Province, China
Hua Lu, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Duyun 558000, Guizhou Province, China
Correspondence to: Hua Lu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 7 Qixing Road, Duyun 558000, Guizhou Province, China. gywanghuan@sina.com
Received: 2015-08-05 Revised: 2015-08-30
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To investigate the changes of Tribbles related protein 3 (TRB3) and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats.

METHODS: Thirty Wistar rats were randomly divided into a normal control group and an NAFLD group. The rats of the NAFLD group were given a high-fat, high-glucose diet for 16 weeks to induce NAFLD, while the normal control group was given an ordinary diet. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) were detected with an automatic biochemical analyzer. The expression of TRB3 and CHOP mRNAs in the liver was detected by real-time quantitative PCR. The expression of TRB3 and CHOP proteins in liver tissue was detected by immunohistochemistry. Cell apoptosis was detected by flow cytometry.

RESULTS: The levels of TC, TG, and LDL in the NAFLD group were significantly higher than those in the normal control group ($P < 0.05$), while the level of HDL was lower than that in the normal control group ($P < 0.05$). Compared with the normal group, levels of TRB3 and CHOP mRNAs and proteins in the NAFLD group were significantly increased (mRNA: $P < 0.05$ or $P < 0.01$; protein: $P < 0.01$). Flow cytometry analysis showed that the apoptosis in the NAFLD group was higher than that in the normal control group.

CONCLUSION: The changes of TRB3 and CHOP expression may play important roles in

同行评议者
朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

the development of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Tribbles related protein 3; CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein; Apoptosis

Wang H, Hu XX, Lu H. Changes of TRB3 and CHOP expression in nonalcoholic fatty liver disease in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4636-4642 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4636.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4636

摘要

目的: 对Tribbles相关蛋白3(Tribbles related protein 3, TRB3)及CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)在高脂高糖饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的表达变化进行研究并探讨他们在NAFLD中的作用.

方法: 将30只Wistar大鼠随机分为正常组和NAFLD模型组, 每组各15只. 模型组大鼠采用高脂高糖饮食诱导NAFLD, 正常组大鼠则给予普通饲料喂养, 造模时间总计为16 wk. 血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的含量采用全自动生化分析仪进行检测; 应用PCR技术对肝脏中TRB3及CHOP mRNA水平的改变进行检测; 应用免疫组织化学技术对肝脏中TRB3及CHOP蛋白水平的改变进行检测; 采用流式细胞仪检测细胞凋亡改变.

结果: 模型组大鼠血清中TC、TG和LDL含量较正常组大鼠显著升高(P<0.05), 而HDL则明显低于正常组(P<0.05); 与正常组相比, 模型组大鼠肝脏中TRB3及CHOP mRNA水平均显著增加(P<0.05或P<0.01); 免疫组织化学结果显示模型组大鼠肝脏中TRB3及CHOP蛋白表达水平较正常组大鼠显著升高(P<0.01); 此外流式细胞仪对大鼠肝细胞凋亡进行检测发现, 模型组大鼠肝细胞凋亡与正常组相比明显增多.

结论: TRB3和CHOP在基因及蛋白水平表达上调可能与高脂高糖诱导的NAFLD的发生发展有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; Tribbles相关蛋白3; CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白; 细胞凋亡

核心提示: 课题组前期研究发现非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)时存在持续的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 但是ERS介导肝细胞损伤的具体机制尚不十分清楚. 本次研究从ERS相关信号分子Tribbles相关蛋白3(Tribbles related protein 3, TRB3)和CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)的表达变化入手, 初步证实在NAFLD过程中TRB3和CHOP表达上调可促进细胞凋亡, 从而介导肝细胞损伤的发生.

王欢, 胡晓霞, 路华. Tribbles相关蛋白及CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白在非酒精性脂肪肝中的表达变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4636-4642 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4636.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4636

研发前沿

NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现, 近年来关于内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与代谢综合征的研究十分广泛, 但是关于ERS在NAFLD发生机制中的作用报道较少, 尤其是NAFLD过程中ERS介导肝细胞凋亡的具体机制仍未完全阐明.

0 引言

近年来随着人们饮食结构的改变及生活水平的提高, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率呈逐年上升趋势[1,2]. NAFLD对人体健康有严重危害, 可导致肝纤维化、肝硬化, 严重时甚至可导致肝功能衰竭的发生[3,4]. 我们在前期研究[5]中发现高脂高糖饮食诱导NAFLD过程中大鼠肝组织中内质网应激标志蛋白葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GPR78)表达显著升高, 说明NAFLD发生过程中存在明显的肝细胞内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)反应. 此外, 研究中还发现NAFLD发生过程中肝细胞凋亡显著增加, 说明NAFLD时可能通过ERS反应促进细胞凋亡从而加重肝组织的损伤, 但是其具体的信号通路尚不十分清楚. 本次研究从ERS相关信号分子TRB3和CHOP在NAFLD过程中的表达变化入手, 探讨他们在高脂高糖饮食诱导的NAFLD中的可能作用.

1 材料和方法

1.1 材料 健康清洁级Wistar大鼠30只, 雌雄不限, 体质量160-170 g(贵州医科大学实验动物中心, 许可证号SCXK-黔2002-0001); 蔗糖(成都金山化学试剂有限公司); 胆固醇

相关报道 有研究发现CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, *CHOP*)基因敲除的小鼠能抵抗ERS诱导的肾小管上皮细胞凋亡, 而CHOP过表达则可促进细胞凋亡的发生. 此外还有研究证实Tribbles相关蛋白3(Tribbles related protein 3, TRB3)表达水平上调与细胞凋亡程度呈正相关, 提示CHOP和TRB3可能在细胞凋亡过程中发挥重要作用.

(北京索莱宝科技有限公司); TRB3、CHOP一抗(Bioworld公司); 免疫组织化学二抗试剂盒及二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色剂(武汉博士德公司); 流式检测试剂盒(南京碧云天公司); 荧光染料SYBR Green及逆转录试剂(大连宝生物公司); 内参照TRB3、CHOP、β-actin引物(大连宝生物公司). TRB3: 上游引物: 5'-TCAAGTTGCGTCGATTTGTCTTC-3'; 下游引物: 5'-CAGTCATCACACAGGCATCCTC-3'. CHOP: 上游引物: 5'-CCTCGCTCTCCAGATTCCA-3'; 下游引物: 5'-CTCATTCTCCTGCTCCTTCTCC-3'. β-actin: 上游引物: 5'-TCCTCCTGAGCGCAAGTACTCT-3'; 下游引物: 5'-GCTCAGTAACAGTCCGCCTAGA-3'.

1.2 方法

1.2.1 NAFLD动物模型: 30只大鼠适应性喂养1 wk后随机分为正常对照组和NAFLD组, 每组各15只. 正常对照组大鼠给予普通饲料喂养; NAFLD组大鼠给予高脂高糖饲料喂养, 饲料中含78%基础饲料、15%猪油、5%蔗糖及2%胆固醇, 造模时间为16 wk. 16 wk末所有大鼠采用乙醚麻醉后股动脉放血处死, 采集大鼠血清及肝脏标本.

1.2.2 病理检查及血清生化检测: 肝组织病理切片采用HE染色后在光学显微镜下观察肝组织的病理形态学变化. 采用Siemens全自动生化分析仪检测血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)含量.

1.2.3 肝组织免疫组织化学检测: 肝组织石蜡切片经常规脱蜡水化后, 经3%H_2O_2封闭内源性过氧化物酶; 通过微波修复抗原后, 滴加封闭液室温放置20 min, 甩掉多余的封闭液后滴加兔抗大鼠TRB3、CHOP一抗(工作浓度为1∶200), 置于4 ℃冰箱内孵育过夜. 次日早上PBS洗3次后滴加二抗, 37 ℃孵育30 min后用PBS洗4次, DAB显色, 苏木素复染. 阴性对照用PBS代替一抗. 在显微镜高倍镜视野下观察肝细胞TRB3、CHOP阳性表达定位并计算阳性细胞百分率.

1.2.4 实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测: 取0.1 g肝组织提取总RNA, 逆转录合成cDNA后进行qRT-PCR检测: cDNA模板2.0 μL, 10 μmol/L上游引物1.0 μL, 10 μmol/L下游引物1.0 μL, 2×SYBR Green I 12.5 μL, DEPC H_2O补足总体积至25.0 μL. 反应条件为95 ℃ 30 s, 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 1 min, 最后2步重复40个循环. 采用目的基因与*β-actin*基因循环值的比值代表该目的基因的相对表达水平.

1.2.5 细胞凋亡检测: 取1 g新鲜大鼠肝组织, 置于预冷的PBS中, 用剪刀剪碎, 多次PBS悬浮、洗涤后用400目滤网过滤, 得到悬浮肝细胞. 取含1×10^5-5×10^5细胞的细胞悬液, 1000 r/min离心5 min, 弃上清, 加入195.0 μL结合液轻轻重悬细胞. 加入5.0 μL Annexin V-FITC, 轻轻混匀; 再加入10.0 μL碘化丙啶, 轻轻混匀. 室温避光孵育15 min后采用流式细胞仪进行检测.

统计学处理 用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料采用mean±SD表示, 两两比较采用*t*检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠血清中TC、TG、HDL、LDL浓度 各实验组大鼠血清中TC、TG、HDL、LDL浓度如表1. 从表1中可见, NAFLD组大鼠血清中TC、TG、LDL浓度较正常对照组大鼠均显著增加, 而HDL浓度则较正常对照组大鼠明显下降, 差异具有统计学意义.

2.2 大鼠肝脏组织形态学改变 正常大鼠肝组织经常规切片、HE染色后在显微镜下观察发现, 肝小叶结构完整, 肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列, 肝窦排列整齐, 汇管区结构清晰, 未见肝细胞变性、坏死及炎症细胞的浸润. NAFLD组大鼠肝组织切片在显微镜下观察发现, 正常肝小叶结构遭到破坏, 肝细胞肿大, 肝细胞胞浆内有大量圆形脂滴, 肝细胞空泡样变性较为明显(图1).

2.3 肝脏中TRB3和CHOP mRNA表达 经qRT-PCR检测发现, 高脂高糖饮食喂养大鼠16 wk后, NAFLD组大鼠肝脏内TRB3和CHOP在基因水平的表达较正常组大鼠增多, 差异具有显著性. 肝脏中TRB3和CHOP mRNA的表达如表2.

2.4 肝脏中TRB3和CHOP蛋白表达 从图2中可见TRB3和CHOP在正常组大鼠肝脏中表达较少, 而NAFLD模型组大鼠肝脏内可见大量TRB3和CHOP阳性表达细胞, 表达量较正常组显著增加. 各组大鼠肝脏中TRB3和CHOP表达

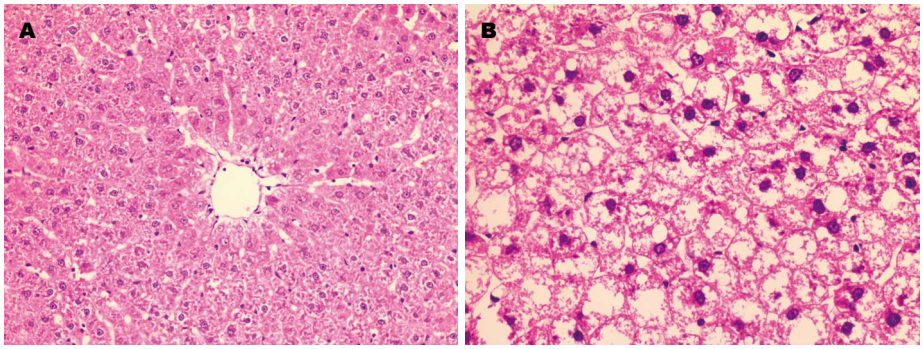


图 1　大鼠肝脏组织形态学改变(HE × 400). A: 正常对照组; B: NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

表 1　血清TC、TG、HDL、LDL浓度 (n = 15, mean ± SD, mmol/L)

分组	TC	TG	HDL	LDL
正常组	1.76 ± 0.49	1.54 ± 0.42	0.68 ± 0.15	1.59 ± 0.27
NAFLD组	3.95 ± 0.26[a]	4.08 ± 0.51[a]	0.25 ± 0.03[a]	3.51 ± 0.69[a]

[a]P<0.05 *vs* 正常组. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; TC: 总胆固醇; TG:甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白.

表 2　肝脏中*TRB3*、*CHOP*基因及蛋白表达 (n = 15, mean ± SD)

分组	TRB3 mRNA	TRB3蛋白(%)	CHOP mRNA	CHOP蛋白(%)
正常组	45.1 ± 13.7	1.3 ± 0.1	96.7 ± 20.9	1.5 ± 0.2
NAFLD组	265.3 ± 56.2[b]	10.6 ± 2.4[b]	208.3 ± 29.5[a]	7.4 ± 1.6[b]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常组. TRB3: Tribbles相关蛋白; CHOP: CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

情况如表2.

2.5 肝脏中细胞凋亡检测　如图3所示, 流式细胞仪检测大鼠肝脏内细胞凋亡发现, 经高脂高糖饮食诱导16 wk, NAFLD组大鼠肝组织中细胞凋亡率较正常组明显增多(0.058±0.0130 *vs* 023±0.009), 差异具有统计学意义(P<0.05).

3 讨论

NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现, 其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及肝纤维化, 严重的患者甚至发展为肝硬化和肝癌[6-8]. 内质网是细胞内重要的膜性细胞器, 肝细胞含有丰富的内质网, 肝细胞的许多重要功能, 如脂质的代谢、蛋白质合成、糖代谢、毒物及药物代谢均在内质网进行, 因此内质网功能正常是肝细胞存活的必要条件[9-11]. 在缺氧、药物、病毒感染、自由基损伤等病因的作用下, 可使内质网的正常功能被打乱并通过相应的信号通路引发细胞内一系列的反应, 称为ERS[12-14]. 课题组前期研究发现, 高脂高糖饮食喂养大鼠16 wk后, 大鼠肝脏内GRP78 mRNA及蛋白的表达均显著增多, 说明高脂高糖饮食可诱发肝细胞发生ERS反应[5].

轻度的ERS可通过未折叠蛋白反应减轻有害因素对细胞的不良影响, 而持久或严重的ERS反应则通过不同的机制引起细胞凋亡[15-17], 其中ATF6-CHOP信号通路是其中重要的一条信号通路[18-20]. 未发生ERS反应时, ATF6与内质网分子伴侣GRP78结合处于无活性状态; 发生ERS时, ATF6则与GRP78解离并活化, 活化的ATF6可移位至细胞核并与*CHOP*启动子上的ERS反应元件结合, 直接促进CHOP表达[21-23]. 研究[24,25]发现, CHOP表达

创新盘点

本次研究证实NAFLD过程中CHOP和TRB3在基因及蛋白水平表达上调, 且与肝细胞凋亡趋势一致, 说明NAFLD过程中可能通过促进CHOP和TRB3的表达加速肝细胞凋亡, 从而介导肝细胞损伤的发生.

应用要点

ERS是NAFLD发生机制中的一个重要环节, 减少ERS介导的细胞凋亡有望成为治疗NAFLD的有效途径. 因此针对ERS信号通路中关键信号分子来寻找新的药物治疗靶点成为可能.

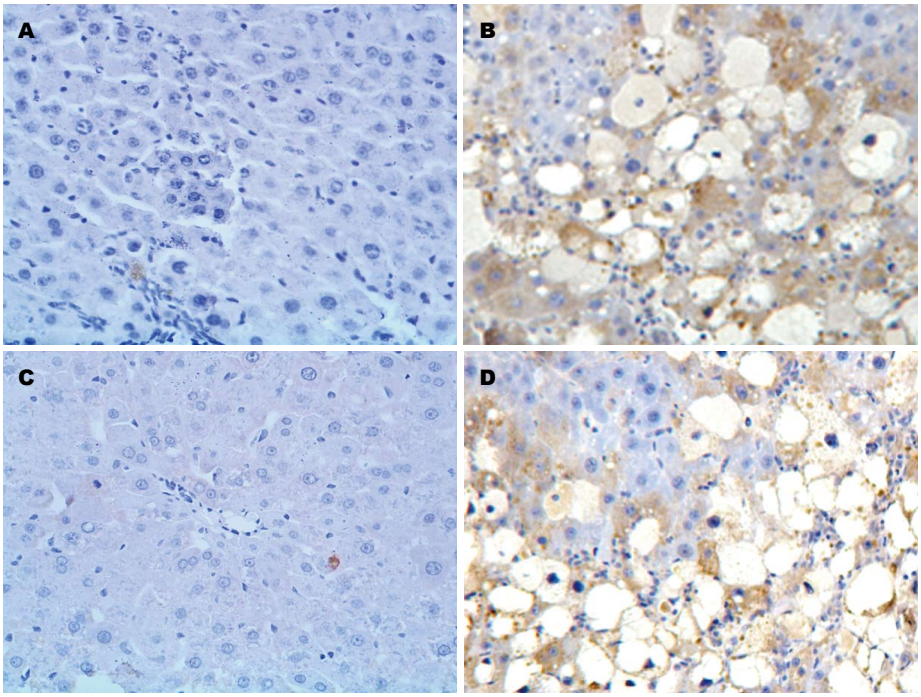


图 2　免疫组织化学技术检测肝脏内TRB3、CHOP蛋白表达(×400). A: 正常组TRB3蛋白表达; B: NAFLD组TRB3蛋白表达; C: 正常组CHOP蛋白表达; D: NAFLD组CHOP蛋白表达. TRB3: Tribbles相关蛋白; CHOP: CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

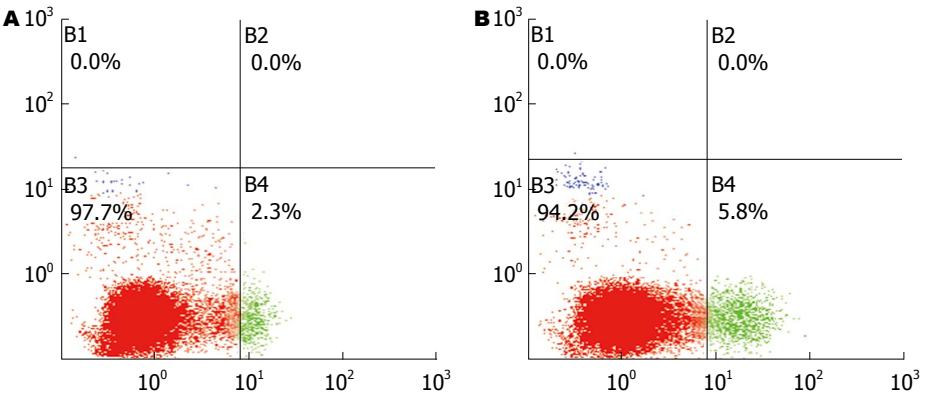


图 3　流式细胞仪检测大鼠肝脏内细胞凋亡. A: 正常对照组; B: NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病.

上调与ERS介导的细胞凋亡有关. 如*CHOP*基因敲除的小鼠能抵抗ERS诱导的肾小管上皮细胞凋亡; 而CHOP过表达则可促进细胞凋亡的发生. TRB3是果蝇Tribbles蛋白的哺乳动物同源蛋白, 在ERS通路中, *TRB3*属于下游基因[26,27]. ERS时表达上调的CHOP可以与*TRB3*启动子区域的一段33 bp重复序列结合, 从而促进*TRB3*基因的表达[28]. 近年来有研究[29-31]发现TRB3表达水平上调与细胞凋亡程度呈正相关, 相反利用RNA干扰技术抑制TRB3的表达, 则可以显著减少大麻素等诱导的细胞凋亡, 提示TRB3可能在CHOP介导的细胞凋亡过程中发挥重要作用.

通过本次研究发现, 大鼠经高脂高糖饮食喂养16 wk后血清中TG、TC、LDL水平明显高于正常组, 而HDL水平则较正常组明显减少, 说明NAFLD组大鼠发生了明显的脂质代谢紊乱. 此外, 病理形态学检查发现NAFLD组大鼠肝脏出现单纯性脂肪肝改变, 表明我们成功制备了NAFLD动物模型. 此外, 高脂高糖饮食喂养16 wk后, 大鼠肝组织中*CHOP*和*TRB3*基因的表达水平显著增高, 同时, 免疫组织化学检测结果发现肝脏内CHOP和TRB3蛋白的表达也较正常大鼠明显增加. 进一步研究发

现, NAFLD组大鼠肝细胞凋亡率较正常组大鼠显著升高. 从上述结果中可以看出NAFLD过程中CHOP和TRB3 mRNA及蛋白表达趋势与肝细胞凋亡率一致, 因此我们推测高脂高糖饮食诱导NAFLD过程中可能通过上调CHOP和TRB3的表达促进肝细胞凋亡, 从而参与NAFLD的发生发展.

4 参考文献

1 任哲, 任江南. 非酒精性脂肪肝患者血清肝型脂肪酸结合蛋白检测的临床意义. 齐齐哈尔医学院学报 2014; 35: 1566-1568
2 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
3 白纪红, 梁志清, 赵日红, 刘艳华, 林秋香, 赵雪. 银杏黄酮对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏Toll样受体-4和核因子-KB表达的影响. 实用医学杂志 2015; 31: 1091-1095
4 叶俊钊, 晁康, 吴艳琴, 钟碧慧. 非酒精性脂肪性肝病导致肝细胞癌发生的机制. 肝脏 2014; 19: 536-539
5 胡晓霞, 王艳, 王晋星一. Calnexin及GRP78在大鼠非酒精性脂肪肝细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 19: 2740-2745
6 Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 721-728 [PMID: 18939388]
7 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 120-124
8 吴涛, 季光. 非酒精性脂肪性肝病的代谢发病机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2908-2914
9 Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Sci* (Lond) 2010; 118: 19-29 [PMID: 19780718 DOI: 10.1042/CS20080680]
10 Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 795-809 [PMID: 21145844 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.005]
11 Zhang N, Lu Y, Shen X, Bao Y, Cheng J, Chen L, Li B, Zhang Q. Fenofibrate treatment attenuated chronic endoplasmic reticulum stress in the liver of nonalcoholic fatty liver disease mice. *Pharmacology* 2015; 95: 173-180 [PMID: 25896720 DOI: 10.1159/000380952]
12 王洪岩, 刘晓珺, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 451-459
13 周婷, 刘铁夫. 内质网应激与肝脏疾病. 现代生物医学进展 2012; 12: 5982-5984
14 马光斌, 陆伦根. 内质网应激在肝脏疾病中的研究进展. 胃肠病学 2012; 17: 433-435
15 Liu Y, Wang J, Qi SY, Ru LS, Ding C, Wang HJ, Zhao JS, Li JJ, Li AY, Wang DM. Reduced endoplasmic reticulum stress might alter the course of heart failure via caspase-12 and JNK pathways. *Can J Cardiol* 2014; 30: 368-375 [PMID: 24565258 DOI: 10.1016/j.cjca.2013.11.001]
16 Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Sari FR, Meilei H, Giridharan VV, Soetikno V, Suzuki K, Kodama M, Watanabe K. Modulation of AT-1R/CHOP-JNK-Caspase12 pathway by olmesartan treatment attenuates ER stress-induced renal apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 627-634 [PMID: 22033153 DOI: 10.1016/j.ejps.2011.10.009]
17 Guo G, Meng Y, Tan W, Xia Y, Cheng C, Chen X, Gu Z. Induction of Apoptosis Coupled to Endoplasmic Reticulum Stress through Regulation of CHOP and JNK in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res* 2015; 2015: 183738 [PMID: 26090483 DOI: 10.1155/2015/183738]
18 Hirsch I, Weiwad M, Prell E, Ferrari DM. ERp29 deficiency affects sensitivity to apoptosis via impairment of the ATF6-CHOP pathway of stress response. *Apoptosis* 2014; 19: 801-815 [PMID: 24370996 DOI: 10.1007/s10495-013-0961-0]
19 Liu L, Liu C, Lu Y, Liu L, Jiang Y. ER stress related factor ATF6 and caspase-12 trigger apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6960-6966 [PMID: 26261584]
20 Karali E, Bellou S, Stellas D, Klinakis A, Murphy C, Fotsis T. VEGF Signals through ATF6 and PERK to promote endothelial cell survival and angiogenesis in the absence of ER stress. *Mol Cell* 2014; 54: 559-572 [PMID: 24746698 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.022]
21 Guo FJ, Xiong Z, Lu X, Ye M, Han X, Jiang R. ATF6 upregulates XBP1S and inhibits ER stress-mediated apoptosis in osteoarthritis cartilage. *Cell Signal* 2014; 26: 332-342 [PMID: 24269637 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.11.018]
22 Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3460-3470 [PMID: 23850759 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028]
23 Lee WS, Sung MS, Lee EG, Yoo HG, Cheon YH, Chae HJ, Yoo WH. A pathogenic role for ER stress-induced autophagy and ER chaperone GRP78/BiP in T lymphocyte systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol* 2015; 97: 425-433 [PMID: 25516752 DOI: 10.1189/jlb.6A0214-097R]
24 Yang X, Du T, Wang X, Zhang Y, Hu W, Du X, Miao L, Han C. IDH1, a CHOP and C/EBPβ-responsive gene under ER stress, sensitizes human melanoma cells to hypoxia-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2015; 365: 201-210 [PMID: 26049021 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.05.027]
25 Nam DH, Han JH, Lee TJ, Shishido T, Lim JH, Kim GY, Woo CH. CHOP deficiency prevents methylglyoxal-induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 168-177 [PMID: 26027784 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.05]
26 Yan Q, Zhu H, Wang FH, Feng JY, Wang WQ, Shi X, Zhou YP, Zhang X, Sun XD. Inhibition of TRB3 Protects Photoreceptors against Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis after Experimental Retinal Detachment. *Curr Eye Res* 2015 Aug 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25860695]

同行评价

本研究发现, NAFLD模型组大鼠肝脏中TRB3和CHOP在基因转录和翻译水平上显著高于正常组大鼠, 并且发现其表达与肝细胞凋亡呈一致性关系. 研究结果对NAFLD的发病机制具有参考价值. 本研究进一步丰富了NAFLD的基础研究.

27 Rodrigues Bde A, Pauli LS, DE Souza CT, DA Silva AS, Cintra DE, Marinho R, DE Moura LP, Ropelle EC, Botezelli JD, Ropelle ER, Pauli JR. Acute Exercise Decreases Tribbles Homolog 3 Protein Levels in the Hypothalamus of Obese Rats. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 1613-1623 [PMID: 25412294]
28 杜锡潮, 韩冰, 谢汝佳, 邹河, 杨勤. 肝纤维化大鼠肝脏中内质网应激相关分子CHOP和TRB3的表达变化. 中国病理生理杂志 2013; 29: 906-912
29 Wang W, Cheng J, Sun A, Lv S, Liu H, Liu X, Guan G, Liu G. TRB3 mediates renal tubular cell apoptosis associated with proteinuria. *Clin Exp Med* 2015; 15: 167-177 [PMID: 24925634 DOI: 10.1007/s10238-014-0287-4]
30 Yan W, Wang Y, Xiao Y, Wen J, Wu J, Du L, Cai W. Palmitate induces TRB3 expression and promotes apoptosis in human liver cells. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 823-834 [PMID: 24685558 DOI: 10.1159/000358655]
31 Humphrey RK, Ray A, Gonuguntla S, Hao E, Jhala US. Loss of TRB3 alters dynamics of MLK3-JNK signaling and inhibits cytokine-activated pancreatic beta cell death. *J Biol Chem* 2014; 289: 29994-30004 [PMID: 25204656 DOI: 10.1074/jbc.M114]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4643

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4643-4651
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

YWHAE对结肠癌细胞增殖的影响及表达意义

解 娜, 黄幼生, 罗志飞, 薛逢贵

解娜, 黄幼生, 罗志飞, 薛逢贵, 海南医学院附属医院病理科 海南医学院病理教研室 海南省海口市 571101
解娜, 讲师, 从事肿瘤病因与发病机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81260321
海南省自然科学基金资助项目, No. 811206
作者贡献分布: 黄幼生与解娜对此文所作贡献均等; 课题设计与试剂提供由黄幼生完成; 数据分析、实验过程及论文写作由黄幼生与解娜共同完成; 罗志飞与薛逢贵负责免疫组织化学与标本收集工作.
通讯作者: 黄幼生, 副教授, 571101, 海南省海口市龙华区龙华路31号, 海南医学院附属医院病理科.
hys768811@163.com
电话: 0898-66723333
收稿日期: 2015-07-07 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-18

RNA interference based silencing of YWHAE suppresses proliferation of colon cancer cells

Na Xie, You-Sheng Huang, Zhi-Fei Luo, Feng-Gui Xue

Na Xie, You-Sheng Huang, Zhi-Fei Luo, Feng-Gui Xue, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 571101, Hainan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260321; the National Natural Science Foundation of Hainan Province, No. 811206
Correspondence to: You-Sheng Huang, Associate Professor, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 31 Longhua Road, Longhua District, Haikou 571101, Hainan Province, China. hys768811@163.com
Received: 2015-07-07 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation between YWHAE overexpression and colon cancer proliferation.

METHODS: We conducted immunohistochemical analysis of YWHAE overexpression in 87 colon carcinoma specimens and analyzed its relationship with clinical and pathological parameters. YWHAE expression was then silenced by RNA interference in colon cancer cell line HT-29, and the expression levels of YWHAE protein and mRNA were assayed by Western blot and reverse transcription-PCR, respectively. Cell proliferation was evaluated using the MTT method, and cell cycle and apoptosis were examined by flow cytometry. Colony formation assay was used to determine the growth properties of transfected cells.

RESULTS: YWHAE was highly expressed in colon carcinoma, and negative or low expression was observed in colon mucosal epithelial cells ($P < 0.001$). The expression intensity of YWHAE was significantly higher in colon cancer with metastasis than in colon cancer without metastasis ($P < 0.05$). The proliferation and colony formation ability of colon cancer cells were significantly reduced after silencing of YWHAE expression. Additional results showed that reduced YWHAE expression in colon cells led to an increased cell apoptosis rate and cell cycle G_1 arrest.

CONCLUSION: YWHAE is overexpressed in colon cancer, which may be related to metastasis in colon carcinoma. Silencing of YWHAE inhibited the proliferation ability of colon cancer cells, which may be associated with cell apoptosis and cell cycle arrest.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
结肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 侵袭、转移、复发是患者常见的死亡原因. *YWHAE*基因被发现在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤转移、复发相关, 其在肿瘤组织中高表达被认为是患者预后不良的指标之一.

同行评议者
林洁, 副教授, 南方医科大学基础医学院病理学系; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

研发前沿
YWHAE在结直肠癌细胞中高表达, 通过抑制YWHAE的表达或裂解YWHAE蛋白可促进癌细胞的凋亡、抑制癌细胞的增生, 其机制可能与下调过氧化物酶体增生物激活受体, 从而活化Bax和Bad相关. 但YWHAE在结肠癌组织中的表达情况尚不清楚, 是否与肿瘤的转移复发, YWHAE促肿瘤增生、抑制肿瘤凋亡的分子机制等亟待进一步研究.

Key Words: *YWHAE*; Colon cancer; Proliferation; RNA interference; Apoptosis

Xie N, Huang YS, Luo ZF, Xue FG. RNA interference based silencing of YWHAE suppresses proliferation of colon cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4643-4651 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4643.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4643

摘要

目的: 探讨*YWHAE*基因表达与结肠癌细胞增殖的关系及其在结肠癌组织中表达的临床意义.

方法: 应用免疫组织化学探讨YWHAE过表达与结肠癌转移、分化及分期的关系; 慢病毒转染小RNA沉默结肠癌HT-29细胞*YWHAE*基因, RT-PCR、Western blot技术检测沉默效率; 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)技术观察转染前后细胞增殖变化; 流式细胞术检测转染前后细胞周期变化及凋亡情况; 细胞克隆实验检测转染前后细胞克隆形成情况.

结果: YWHAE在结肠癌组织中高表达, 在癌旁5 cm处黏膜正常腺体中低表达或表达缺失($P<0.001$), 发生转移的结肠癌YWHAE表达要明显高于未转移的结肠癌组织($P<0.05$); 高效转染、沉默*YWHAE*基因表达后, 结肠癌HT-29细胞长速度明显减慢($P<0.01$), 细胞凋亡增加, 细胞周期阻滞于G_1期, 细胞克隆形成率显著降低($P<0.01$).

结论: 沉默*YWHAE*基因表达能抑制结肠癌细胞增殖, 可能与促进肿瘤细胞凋亡及细胞周期阻滞有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *YWHAE*基因; 结肠癌; 细胞增殖; RNA干扰; 凋亡

核心提示: YWHAE在结肠癌组织中高表达, 与结肠癌的转移、分期相关; 沉默结肠癌细胞*YWHAE*基因表达后, 能捕获结肠癌细胞周期在G_1期、促进结肠癌细胞凋亡, 抑制结肠癌细胞生长.

解娜, 黄幼生, 罗志飞, 薛逢贵. YWHAE对结肠癌细胞增殖的影响及表达意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4643-4651 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4643.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4643

0 引言

结肠癌是我国第四常见的恶性肿瘤, 转移、复发是绝大多数结肠癌患者的首要死亡原因[1,2]. 手术治疗仍是结肠癌最常用的治疗措施, 然而对转移患者缺乏效率. 如何抑制结肠癌转移、复发及提高结肠癌转移患者的生存时间是目前亟需解决的问题. 探讨结肠癌转移机制、寻找结肠癌转移分子靶标对判断预后、设计靶点药物及提高治疗水平具有重要意义.

*YWHAE*基因编码的蛋白属于14-3-3家族中的一个亚型: 14-3-3ε[3]. 14-3-3蛋白是细胞中含量最丰富的蛋白之一. 在哺乳动物中, 14-3-3蛋白家族是一个由7个亚型(β、ε、η、γ、τ、ζ和σ)组成, 普遍存在又高度保守的酸性蛋白家族[3,4]. 14-3-3蛋白参与细胞多种生理活动. 近年研究[3-6]证实14-3-3蛋白在肿瘤的形成及发展过程中扮演着重要而复杂的角色. 目前研究[5,6]发现在肝癌和肾癌中YWHAE(14-3-3ε)高表达, 高表达的YWHAE可以促进癌细胞增殖、迁移和抑制凋亡, 其机制可能与抑制*YWHAE*基因可减少胞内线粒体、通过竞争性抑制剂破坏YWHAE蛋白配体关联等相关.

前期研究[7]发现, 用抑癌剂二烯丙基二硫(diallyl disulfide, DADS)处理结肠癌细胞HT-29后, *YWHAE*基因mRNA转录水平下调. 为了进一步研究YWHAE与结肠癌的关系, 本文在组织学水平上探讨YWHAE表达与结肠癌发生发展的关系; 应用RNA干扰(RNA interference, RNAi)技术沉默*YWHAE*基因表达, 观察*YWHAE*基因沉默前后结肠癌细胞功能学变化, 为阐明结肠癌发生发展的分子机制奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 87例结肠癌及其配对癌旁5 cm处正常黏膜组织均来源于海南医学院附属医院病理科2008-2013年档存蜡块(其中28例含有新鲜结肠癌及其配对组织). 所有病例均是具有完整病史资料的手术切除标本(表1). 所选病例均经2名具有丰富病理诊断经验的病理医师复诊及分型、分级、分期. PV-9000免疫组织化学检测

试剂盒、DAB显色液购自福州迈新生物有限公司; YWHAE多克隆、GAPDH单抗及二抗抗体为Abcam公司产品. HT-29及293T细胞系购自上海吉凯生物技术有限公司. 靶向*YWHAE*基因序列(CTGAGTGAAGAAAGCTATA、TGACAGTTGAAGAAAGAAA)设计YWHAE-shRNA, GV248载体连接及慢病毒包装由上海吉凯生物技术有限公司完成; RT-PCR相关试剂盒购自北京天根生物有限公司. 蛋白裂解液及BCA蛋白定量试剂盒购自杭州碧云天.

1.2 方法

1.2.1 组织芯片制作: 组织芯片具体制作步骤按文献[8]进行. 显微镜下选择HE切片中适宜的样本位置, 并对应标记好石蜡标本, 每个标本取两点. 根据实验研究的需要, 受体蜡块设计为18×12点阵. 将各组样本按病理号及分期顺序排放, 阵列孔左上方第1排第1个孔设置为空白标记, 174个蜡块制作成2张组织芯片.

1.2.2 免疫组织化学(SP法): 具体操作步骤按文献[8]进行. 切片二甲苯脱蜡、逐步水化、30%H_2O_2-甲醇封闭, 枸橼酸(pH 6.0)高压修复10 min, 一抗4 ℃过夜; 次日, 切片恢复室温后, 二抗37 ℃孵育20 min, DAB显色至阳性对照片膜清晰着色, 苏木素衬染1 min. 免疫组织化学结果判定方法参考文献[6], 以癌细胞膜浆着色比例及着色深浅作为判读依据: 没有膜浆着色计0分; <10%的细胞膜浆着色计1分, 微弱着色计1分(4倍镜下不可见着色); ≥10%, <50%的肿瘤细胞膜浆着色计2分, 中等强度着色计2分(4倍镜下可见明确的膜浆着色); ≥50%肿瘤细胞膜浆着色计3分, 膜浆强着色, 呈棕黄色, 肉眼可见计3分. 为便于统计, 将得分为4分及4分以下的归为低表达组, 高于4分的归为高表达组.

1.2.3 慢病毒包装: 接种293T细胞于6孔板中, 培养至80%融合度, 细胞处于对数生长期. 按吉凯基因慢病毒包装试剂说明书进行包装. 在1.5 mL灭菌EP管内加入1.5 μg包装混合质粒、0.5 μg目标质粒及250 μL的无血清Opti-MEM, 轻柔混匀. 另一支1.5 mL灭菌EP管中, 取9 μL脂质体2000溶于250 μL无血清Opti-MEM培养基中, 轻柔混匀. 室温放置5 min后, 将DNA溶液和脂质体溶液轻柔混匀, 室温孵育20 min. 在六孔板中每孔加入1 mL含血清的生长培养基, 再加入DNA-脂质体复合物. 37 ℃ CO_2孵箱中孵育48-72 h收获含病毒的上清. 过滤去除沉淀, -80 ℃贮存待用.

1.2.4 转染人结肠癌细胞: 在37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养结肠癌HT-29细胞, 培养基为含10%小牛血清的DMEM. 实验分为3组: 空白组(未转染的细胞)、绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)控制组(阴性转染控制组)、shRNA-YWHAE干扰组. 将细胞种于6孔板, 在细胞对数生长期30%满度时进行转染, 具体转染步骤按吉凯基因提供的说明书进行. 在1 mL无血清及抗生素的培养基中加入2×10^6 TU目标病毒、5 ng Polybrene, 分别转染入干扰组及控制组细胞, 2-3 d后在倒置荧光显微镜下观察细胞转染效率. 在感染效率超过90%, 细胞生长80%满度, 且细胞处于对数生长期时, 大约4 d后, 收集细胞, 进行下一步干扰抑制效率及功能试验检测.

1.2.5 RT-PCR检测: 利用Primer6.0软件设计*YWHAE*及*GAPDH*基因mRNA引物, *YWHAE*引物序列: 上游引物: 5'-TGTGTCGTCTCCGTGCCAGAT-3', 下游引物: 5'-AAGAGGTTGAGCGAGCGAAGGA-3'; 管家基因*GAPDH*上游引物: 5'-GCCAAAAGGGTCATCATCTC-3', 下游引物: 5'-GTAGAGGCAGGGATGATGTTC-3'. RT-PCR及图像分析参考应用文献[7]进行. 简而言之, 收集各组细胞, 提取总RNA, 总RNA提取参照TRIzol试剂盒说明书进行; 琼脂糖凝胶电泳及分光光度计检测RNA纯度及浓度; 稀释成同一浓度后进行逆转录及PCR, 25 μL PCR反应体系包括: 上下游引物各1 μL(20 μmol), 2×Mix 12.5 μL(包括反应缓冲液、dNTP、$MgCl_2$、*Taq*酶), 双蒸水9.5 μL, cDNA标本1 μL. 反应条件: 95 ℃预变性2 min, 94 ℃ 30 s, 56 ℃退火30 s, 72 ℃延伸45 s, 25次循环. 同时设置阴、阳性对照, 每个样本进行3次重复. 将所扩增的PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳、凝胶电泳成像仪成像并拍摄. 应用天根5500凝胶成像处理软件进行图像分析.

1.2.6 Western blot检测: 转染后, 收集裂解各组细胞并对其定量, 电泳分离, 转膜, 固定蛋白于PVDF膜上, 漂洗, 5%脱脂奶粉常温封闭2 h, 加入YWHAE(1∶1000)、GAPDH兔抗人一抗(1∶1000)4 ℃孵育过夜, 洗涤3遍, 加入羊抗兔二抗(1∶4000)常温孵育1.5 h, 洗涤3遍, ECL底物显

相关报道

在结直肠癌组织中, YWHAE发生核表达的丢失或下降, 而胞浆表达的提高, 与结直肠的预后不良有关. Smad4与YWHAE相互作用, 导致细胞质中YWHAE被隔离, 从而影响YWHAE的信号转导、周期调控以及凋亡等功能.

创新盘点

前期报道结肠癌组织中存在YWHAE的表达增高, 与结肠癌预后不良有关; YWHAE表达增高可抑制结肠癌细胞凋亡; 药物抑制结肠癌细胞增生, 发现有YWHAE的表达改变; YWHAE沉默诱导结肠癌细胞周期阻滞及凋亡涉及多种信号通路. 本文系统地从组织学、细胞学两方面探讨结肠癌转移、增殖与YWHAE表达的关系, 初步探讨其内在联系.

表 1 YWHAE在结肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系

分组	*n*	YWHAE表达情况		χ^2值	*P*值
		高表达	低表达		
分化程度				0.520	0.727
高、中	69	51	18		
低	18	12	6		
年龄(岁)				0.530	1.000
<60	31	23	8		
≥60	56	40	16		
性别				0.321	0.759
男	53	41	12		
女	34	22	12		
转移情况				4.607	0.037
无	50	39	11		
有	37	35	2		
部位				0.092	1.000
右半结肠	61	60	11		
左半结肠	16	14	2		
TNM分期				4.607	0.037
Ⅰ+Ⅱ	50	39	11		
Ⅲ+Ⅳ	37	35	2		

色, 分析其光密度(GAPDH为内参).

1.2.7 四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法检测: 将转染后各组结肠癌消化、吹打, 调整细胞悬液浓度2×10^3/mL, 置37 ℃, 50 mL/L CO_2恒温箱中孵育, 分别于贴壁后0、24、48、72、96 h每孔加入200 μL四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)溶液(5 mg/mL), 继续培养4 h, 离心, 小心吸掉上清液, 每孔加入100 μL二甲基亚砜, 置摇床上低速振荡15 min, 使结晶物充分溶解. 在酶联免疫检测仪OD570处测量各孔的吸光值. 以时间为横坐标, OD值为纵坐标, 绘制生长曲线.

1.2.8 细胞克隆实验: 将转染后结肠癌细胞按每组500个细胞种植于6孔板中, 每组3复孔, 置37 ℃, 50 mL/L CO_2恒温箱中孵育, 每隔3 d换液1次; 培养至控制组大多数克隆细胞数>50时终止培养, PBS洗涤2次、多聚甲醛固定、GIEMSA染色、拍照、计克隆数.

1.2.9 细胞周期及凋亡检测: 将转染后各组结肠癌消化、吹打、PBS清洗2遍, 去上清, 预备细胞周期检测的细胞重悬于700 mL/L乙醇中, 4 ℃过夜, PI染色; 预备细胞凋亡的细胞1×binding buffer洗涤细胞沉淀1次, 1×staining buffer重悬细胞沉淀, 采用Annexin V-APC染色; FACSCalibur流式细胞仪检测细胞周期及凋亡.

统计学处理 应用SPSS18.0软件进行统计学分析, 免疫组织化学结果与临床病理参数间的比较采用四格表χ^2检验或Fisher确切概率计算; 转染前后细胞功能学实验及基因表达变化等各因素相关关系, 采用Spearman等级相关及配对*t*检测等分析. 所有统计学分析均采用双侧检测, $P<0.05$差异有统计学意义.

2 结果

2.1 YWHAE在结肠癌组织中的表达 YWHAE在结肠癌及癌旁黏膜组织中核、浆、膜均有着色. 免疫组织化学染色显示YWHAE在大部分癌旁结肠黏膜正常腺体中仅核内表达, 胞浆表达缺失或局灶阳性表达, 结肠癌组织YWHAE胞浆阳性表达(81/87), 表达率及表达强度明显高于配对结肠黏膜组织(14/87, $P<0.01$); 转移组中YWHAE表达高于未转移组($P = 0.037$), 三、四期的病例中YWHAE的表达要高于一、二期($P = 0.037$). YWHAE的表达与年龄、性别、分化、部位等没有明显的关系(表1, 图1).

2.2 RNAi沉默*YWHAE*基因表达效率检测 YWHAE干扰质粒及GFP阴性控制质粒慢病毒包装转染结肠癌HT-29细胞3 d后, 倒置荧光显微镜镜下观察, 显示GFP阴性控制组及YWHAE干扰组细胞表面出现绿色荧光表达, 10个高倍视野下仅个别细胞未有表达, 感染效率在98%以上. RT-PCR及Western blot结果显示2个LV-shRNA-YWHAE干扰组均具有明显抑制*YWHAE*基因表达的效应, 组1、2干扰效率分别为69.8%、71.6%($P<0.01$)(图2, 3). 因而, 本研究选择LV-shYWHAE组2进行下一步实验.

2.3 *YWHAE*基因表达沉默前后HT-29细胞功能学变化 LV-shRNA-YWHAE验证具有显著抑制效率后, 应用MTT检测转染前后HT-29细胞生长变化, 结果显示*YWHAE*表达沉默组细胞生长速度明显低于对照组, 24 h抑制效率为32%($t = 3.816$, $P = 0.032$). 细胞克隆形成实验同样显示, *YWHAE*表达抑制后, 细胞克隆形成率明显降低, 干扰组是GFP阴性控制组克隆形成率的20%($t = 15.578$, $P = 0.004$). 表明*YWHAE*高表达对结肠癌细胞的增殖具有促进作用, 沉默

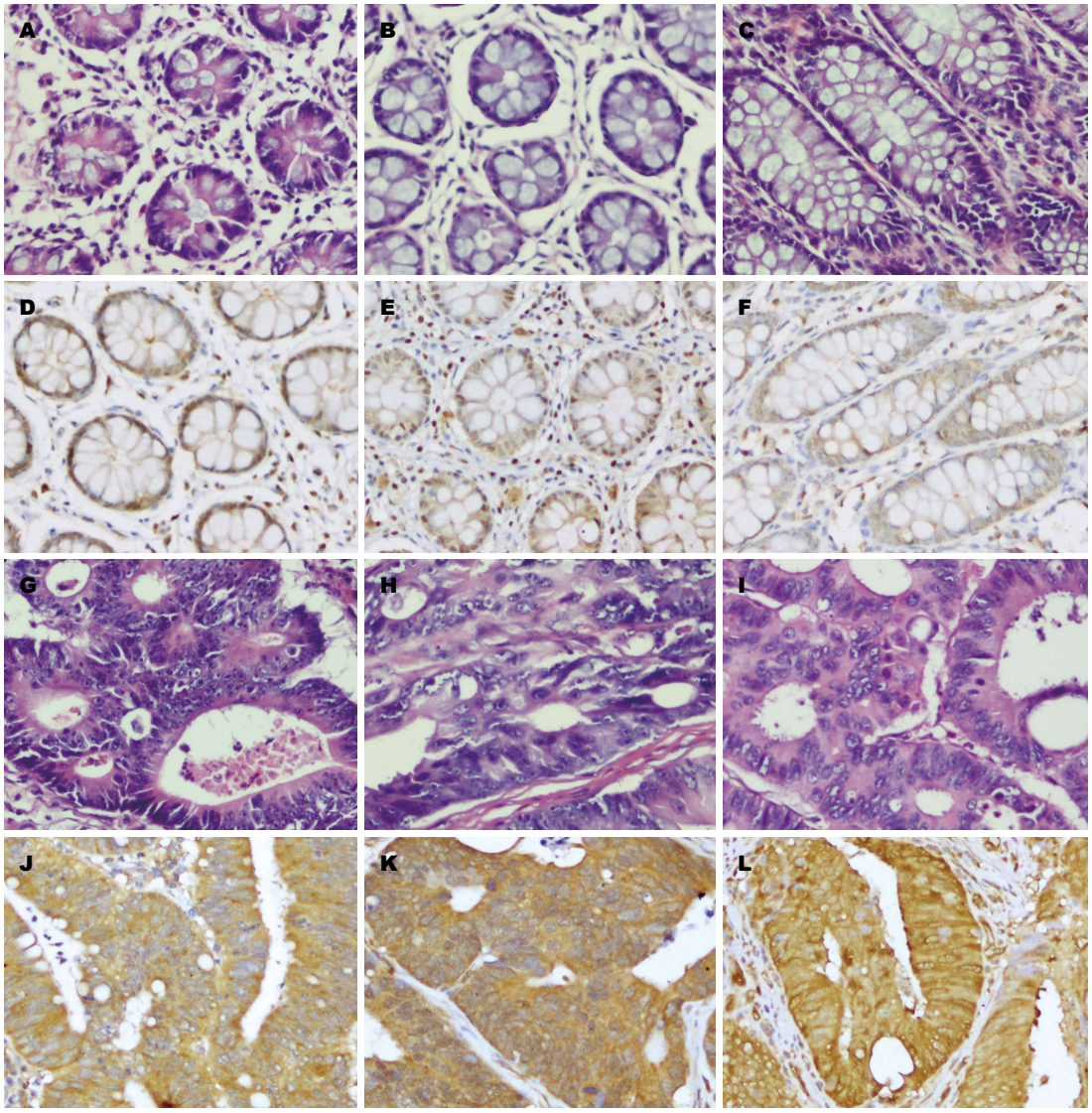


图 1　YWHAE在结肠癌组织中的表达(× 200). A−C: 正常配对肠黏膜HE图; D−F: 正常配对肠黏膜YWHAE免疫标记图; G−I: 结肠癌组织HE图; J−L: 结肠癌组织YWHAE免疫标记图.

*YWHAE*的表达能降低细胞的生长速度及肿瘤克隆形成(图4).

*YWHAE*基因表达沉默后, 流式细胞术检测显示, 干扰组细胞凋亡率为10.73%, 明显高于GFP阴性控制组5.54%(t = 44.01, P = 0.01); 干扰组细胞周期G_1占71.21%, 高于对照组61.91%(t = 29.02, P = 0.01), 相比控制组, 干扰组细胞处于S期细胞数目减少(表2).

3 讨论

14-3-3蛋白调控家族普遍存在于真核生物中, 参与了生命活动过程中大部分的生理反应. 14-3-3蛋白是由7个亚基组成丝氨酸及苏氨酸结合蛋白. 这些蛋白能结合多种活性物质, 包括受体, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC), 激酶和磷酸酶等, 参与多种细胞信号转导通路包括细胞周期调控, 细胞凋亡, 代谢调控及磷酸化依赖方式蛋白质转运过程等[3,4,9-11], 通过Ras-Raf信号及蛋白激酶(protein kinase)/哺乳动物雷帕霉素靶向蛋白(mammalian target of rapamycin)等多条通路参与肿瘤的发生, 在肿瘤的形成及发展过程中扮演着复杂而重要的角色[3,4,9-13].

14-3-3蛋白在结直肠癌组织中也存在广泛的高表达, 通过调节细胞周期、抑制细胞凋亡等促进肿瘤细胞的生长, 裂解14-3-3蛋白能抑制肿瘤细胞的生长[14-18]. YWHAE是14-3-3蛋白家族中的重要成员之一, 在包括胃癌[19]、肾癌[5]、肝癌[6]、食管癌[20]等在内的多种肿瘤中高表达, 促进癌细胞增殖、迁移和抑制凋亡.

■应用要点

14-3-3蛋白家族具有重要的生物学功能, YWHAE是其一个重要的成员, 在多种肿瘤中高表达, 与肿瘤的转移复发相关, 在结肠癌组织中的高表达与结肠癌转移相关, 抑制YWHAE的表达促进了肿瘤细胞的凋亡, 捕获细胞周期阻滞, 抑制了肿瘤细胞增殖及克隆形成, 为阐明YWHAE的促肿瘤发展的分子机制奠定了基础.

名词解释
RNA干扰: 是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA诱发的、同源mRNA高效特异性降解的现象. 他是生物进化过程中遗留下来的一种在转录后通过RNA调控基因表达的机制.

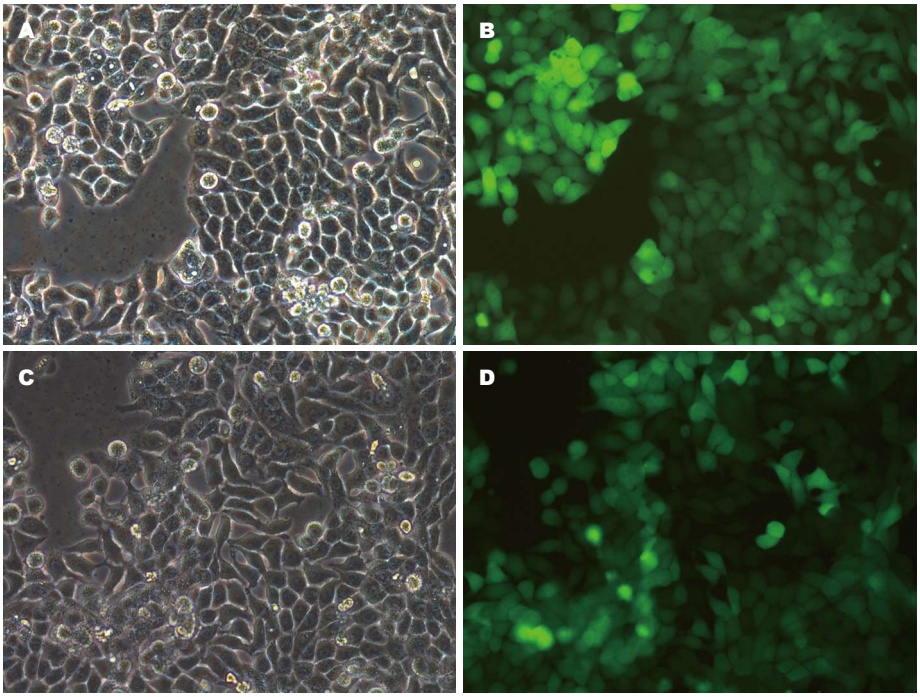


图 2　慢病毒转染后3 d后转染效率白光及荧光图(× 200). A: YWHAE干扰组白光图; B: YWHAE干扰组荧光图; C: GFP阴性控制组白光图; D: GFP阴性控制组荧光图. GFP: 绿色荧光蛋白.

表 2　*YWHAE*基因表达沉默前后各组细胞周期变化分布表 (mean ± SE, %)

分组	G_1	S	G_2/M	AP
未转染控制组	60.06 ± 0.60	35.65 ± 0.66	4.29 ± 0.13	5.54 ± 0.32
GFP转染控制组	61.91 ± 0.62	28.46 ± 0.72	9.63 ± 0.40	5,27 ± 0.41
YWHAE干扰组	72.14 ± 0.44	20.68 ± 0.42	7.18 ± 0.16	10.73 ± 1.25

AP: 细胞凋亡比率; GFP: 绿色荧光蛋白.

Liang等[5]研究发现YWHAE在肾癌组织中表达上调, 是正常对照肾组织的1.44倍, 体外实验验证YWHAE可促进肾癌细胞的过度增殖. Ko等[6]对114例肝癌患者研究发现, YWHAE在正常肝组织中低表达或不表达, 而肝癌组织中高表达, YWHAE的高表达与肿瘤的迁移有关; 进一步的研究显示高表达的YWHAE与肝癌的侵袭转移相关, 预后不良. 张玉洁等[20]研究了食管鳞癌组织中14-3-3的表达意义, 发现14-3-3在食管癌中表达上调, 且其表达水平与淋巴结转移和预后不良呈正相关. Wang等[16]研究发现, 在结直肠癌组织中, YWHAE发生核表达的丢失或下降, 而胞浆表达提高, 与结直肠癌的预后不良有关. 我们前期研究[7]发现抑癌剂DADS处理结肠癌细胞HT-29后, *YWHAE*基因mRNA转录水平下调, 本次进一步的实验结果显示YWHAE在结肠癌组织中高表达, 是癌旁配对组织的1.68倍, 与肿瘤的淋巴结转移、分期明显相关, 可能是肿瘤预后不良的危险因素之一.

YWHAE在肿瘤组织中发挥多种生物学效应, 通过控制细胞的凋亡、复制、分化等, 调节肿瘤的生长、浸润、转移[21-27]. Gong等[21]研究发现, 沉默YWHAE的表达能影响胃癌细胞分化, 降低细胞周期蛋白E和p27kip1蛋白的活性, 从而诱导细胞周期捕获, 起到抗肿瘤增生的作用. 研究[22-23]发现, YWHAE在肝癌组织中高表达, 与肝癌预后不良有关, 高表达YWHAE能降低钙黏蛋白的表达, 增加波形蛋白表达, 诱导肝癌细胞上皮间质转化, 促进肝癌细胞转移. 但也有研究[25]显示在喉癌组织中YWHAE水平的降低可能与肿瘤的进展有关, 细胞学实

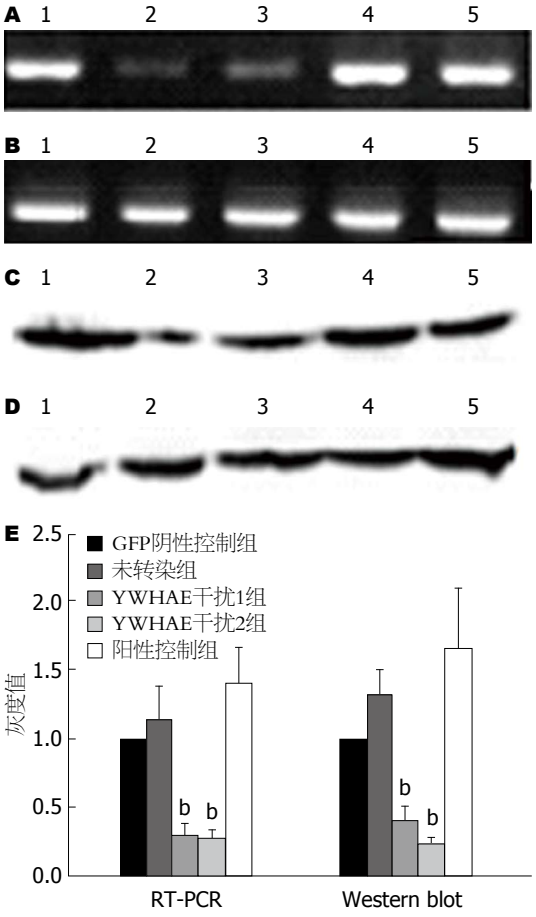


图 3　各组细胞mRNA表达及Western blot图. A: YWHAE mRNA表达RT-PCR检测图; B: GAPDH mRNA表达RT-PCR检测图; C: YWHAE蛋白表达Western blot图; D: GAPDH蛋白表达Western blot图; E: RT-PCR、Western blot灰度扫描值(以GAPDH为内参). 1-5: 阳性控制组、YWHAE干扰2组、YWHAE干扰1组、未转染组、GFP阴性控制组. $^{b}P<0.01$ *vs* GFP阴性控制组. GFP: 绿色荧光蛋白.

验显示消减YWHAE的表达, 降低了肿瘤细胞的凋亡率, 而增加YWHAE的表达则增加了细胞凋亡及导致细胞周期阻滞; 在肝癌[26]、卵巢癌[27]等组织中, 化疗后YWHAE的表达增加, 激活TAK1(MAP3K7)信号, 导致细胞损伤, 诱导凋亡. YWHAE在肿瘤组织中角色扮演的异同, 可能与个体的差异、实验方法的不用有关, 进一步的研究有助于揭示YWHAE的作用机制.

有限的报道[18,28-30]显示, YWHAE在结直肠癌细胞中高表达, 通过抑制YWHAE的表达或裂解YWHAE蛋白可促进癌细胞的凋亡、抑制结肠癌细胞的增生, 其机制可能与下调过氧化物酶体增生物激活受体, 从而活化Bax和Bad相关. Liou等[31]发现在HT-29细胞中稳定表达YWHAE可抑制细胞凋亡, 并发现了非甾体类抗炎药可通过PPARδ/YWHAE途径诱导大肠

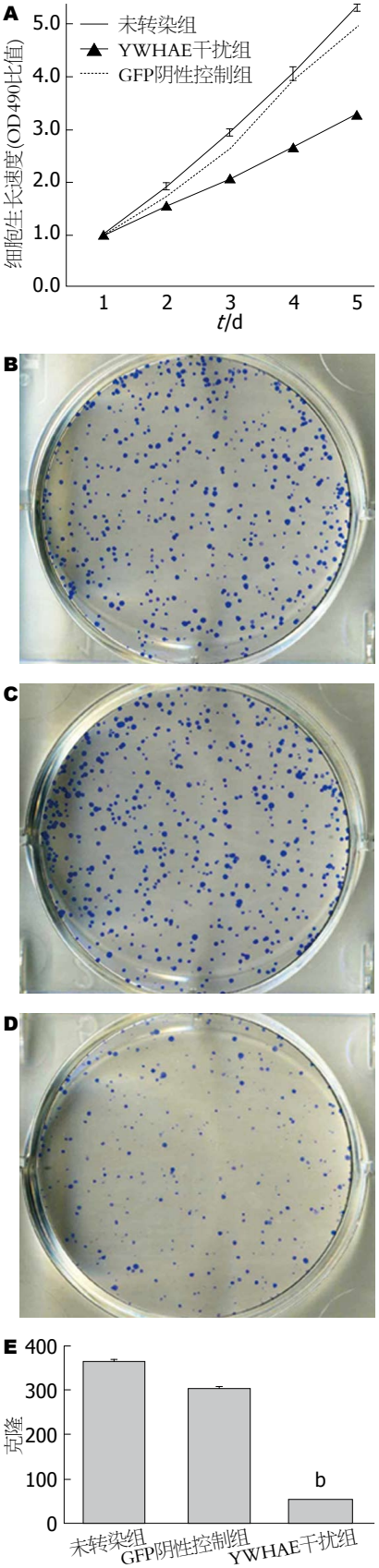


图 4　*YWHAE*基因沉默前后细胞生长速度及克隆形成变化图. A: 转染前后各组细胞生长速度MTT法检测结果; B-D: 细胞克隆GIEMSA染色图(B: 未转染组; C: GFP阴性控制组; D: YWHAE干扰组); E: 细胞克隆各组计数柱状图. $^{b}P<0.01$ *vs* GFP阴性控制组. GFP: 绿色荧光蛋白.

同行评价

该文通过检测结肠癌组织中*YWHAE*基因的表达, 分析此基因表达与结肠癌临床病理参数的关系, 并用RNA干扰技术沉默结肠癌细胞中*YWHAE*基因, 探讨此基因在结肠癌发生发展中的作用. 该文研究内容文献报道较少, 有一定的创新性和实用价值.

癌细胞凋亡的新机制. Liou等[32]发现减少细胞内线粒体、增加细胞凋亡与YWHAE的抑制关系密切. Liffers等[33]发现Smad4与YWHAE相互作用, 导致细胞质中YWHAE被隔离, 从而影响YWHAE的信号转导、周期调控以及凋亡等功能. 本研究发现抑制HT-29细胞YWHAE表达后, HT-29细胞生长速度明显降低, 细胞克隆形成数明显减少, 同时细胞周期阻滞在G_1期, 细胞凋亡显著增加, 与文献[31,33]报道一致.

总之, 本研究表明, YWHAE在结肠癌组织存在高表达, 与结肠癌的发展、转移相关. 沉默结肠癌YWHAE的表达可抑制癌细胞的生长, 可能与诱导细胞周期阻滞及细胞凋亡相关.

4 参考文献

1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 179-182

2 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]

3 Gardino AK, Yaffe MB. 14-3-3 proteins as signaling integration points for cell cycle control and apoptosis. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 688-695 [PMID: 21945648 DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.09.008]

4 Mori M, Vignaroli G, Botta M. Small molecules modulation of 14-3-3 protein-protein interactions. *Drug Discov Today Technol* 2013; 10: e541-e547 [PMID: 24451646 DOI: 10.1016/j.ddtec.2012.10.001]

5 Liang S, Xu Y, Shen G, Liu Q, Zhao X, Xu Z, Xie X, Gong F, Li R, Wei Y. Quantitative protein expression profiling of 14-3-3 isoforms in human renal carcinoma shows 14-3-3 epsilon is involved in limitedly increasing renal cell proliferation. *Electrophoresis* 2009; 30: 4152-4162 [PMID: 19960480 DOI: 10.1002/elps.200900249]

6 Ko BS, Chang TC, Hsu C, Chen YC, Shen TL, Chen SC, Wang J, Wu KK, Jan YJ, Liou JY. Overexpression of 14-3-3ε predicts tumour metastasis and poor survival in hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2011; 58: 705-711 [PMID: 21401702 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03789.x]

7 Huang YS, Xie N, Su Q, Su J, Huang C, Liao QJ. Diallyl disulfide inhibits the proliferation of HT-29 human colon cancer cells by inducing differentially expressed genes. *Mol Med Rep* 2011; 4: 553-559 [PMID: 21468607 DOI: 10.3892/mmr.2011.453]

8 Wu YB, Huang YS, Xu YP, Sun YF, Yu DL, Zhang XQ, Long X, Zhu SQ, Zhou JL, Xu JJ. A high level of TM4SF5 is associated with human esophageal cancer progression and poor patient survival. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2623-2633 [PMID: 23633159 DOI: 10.1007/s10620-013-2690-1]

9 Aitken A. Post-translational modification of 14-3-3 isoforms and regulation of cellular function. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 673-680 [PMID: 21864699 DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.08.003]

10 Yang X, Lee WH, Sobott F, Papagrigoriou E, Robinson CV, Grossmann JG, Sundström M, Doyle DA, Elkins JM. Structural basis for protein-protein interactions in the 14-3-3 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17237-17242 [PMID: 17085597 DOI: 10.1073/pnas.0605779103]

11 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]

12 Morrison DK. The 14-3-3 proteins: integrators of diverse signaling cues that impact cell fate and cancer development. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 16-23 [PMID: 19027299 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.10.003]

13 Inoue T, Goi T, Hirono Y, Katayama K, Yamaguchi A. RIN1-Ras-ERK pathway plays an important role in carcinogenesis in colon cancer cell line LoVo. *Oncol Res* 2011; 19: 527-534 [PMID: 22812185 DOI: 10.3727/096504012X13340632812514]

14 O'Dwyer D, Ralton LD, O'Shea A, Murray GI. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e27718 [PMID: 22125622 DOI: 10.1371/journal.pone.0027718]

15 Pei HP, Ge H, Jiang R, Zhu H. [Expression and clinical significance of 14-3-3 sigma and heat shock protein 27 in colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2010; 13: 213-215 [PMID: 20336542]

16 Wang H, Huang H, Li W, Jin X, Zeng J, Liu Y, Gu Y, Sun X, Wen G, Ding Y, Zhao L. Nuclear localization of 14-3-3epsilon inversely correlates with poor long-term survival of patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 224-231 [PMID: 22105787 DOI: 10.1002/jso.22152]

17 Zou J, Mi L, Yu XF, Dong J. Interaction of 14-3-3σ with KCMF1 suppresses the proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3770-3780 [PMID: 23840115 DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3770]

18 Liu Y, Song F, Wu WK, He M, Zhao L, Sun X, Li H, Jiang Y, Yang Y, Peng K. Triptolide inhibits colon cancer cell proliferation and induces cleavage and translocation of 14-3-3 epsilon. *Cell Biochem Funct* 2012; 30: 271-278 [PMID: 22315045 DOI: 10.1002/cbf.2793]

19 Leal MF, Calcagno DQ, Demachki S, Assumpção PP, Chammas R, Burbano RR, Smith Mde A. Clinical implication of 14-3-3 epsilon expression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1531-1537 [PMID: 22509086 DOI: 10.3748/wjg.v18.i13.1531]

20 张玉洁, 杜强, 朱丽娟, 张艳, 李晓梅, 蒲红伟, 陈晓. 食管鳞状细胞癌组织中S100A11、14-3-3的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4609-4614

21 Gong X, Yan L, Gu H, Mu Y, Tong G, Zhang G. 14-3-3ε functions as an oncogene in SGC7901 gastric cancer cells through involvement of cyclin E and p27kip1. *Mol Med Rep* 2014; 10: 3145-3150 [PMID: 25310086 DOI: 10.3892/mmr.2014.2605]

22 Wu YJ, Jan YJ, Ko BS, Liang SM, Liou JY. Involvement of 14-3-3 Proteins in Regulating Tumor Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*

(Basel) 2015; 7: 1022-1036 [PMID: 26083935 DOI: 10.3390/cancers7020822]
23 Liu TA, Jan YJ, Ko BS, Liang SM, Chen SC, Wang J, Hsu C, Wu YM, Liou JY. 14-3-3ε overexpression contributes to epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e57968 [PMID: 23483955 DOI: 10.1371/journal.pone.0057968]
24 Oh D, Choi MR, Han DM, Chai YG, Choi J. Fluoxetine-induced regulation of heat shock protein 90 and 14-3-3ε in human embryonic carcinoma cells. *Neuroreport* 2014; 25: 1399-1404 [PMID: 25353280 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000284]
25 Che XH, Chen H, Xu ZM, Shang C, Sun KL, Fu WN. 14-3-3epsilon contributes to tumour suppression in laryngeal carcinoma by affecting apoptosis and invasion. *BMC Cancer* 2010; 10: 306 [PMID: 20565895 DOI: 10.1186/1471-2407-10-306]
26 Tang S, Bao H, Zhang Y, Yao J, Yang P, Chen X. 14-3-3ε mediates the cell fate decision-making pathways in response of hepatocellular carcinoma to Bleomycin-induced DNA damage. *PLoS One* 2013; 8: e55268 [PMID: 23472066 DOI: 10.1371/journal.pone.0055268]
27 Kim KO, Hsu AC, Lee HG, Patel N, Chandhanayingyong C, Hickernell T, Lee FY. Proteomic identification of 14-3-3ε as a linker protein between pERK1/2 inhibition and BIM upregulation in human osteosarcoma cells. *J Orthop Res* 2014; 32: 848-854 [PMID: 24536031 DOI: 10.1002/jor.22598]
28 Wu KK, Liou JY. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta --& gt; 14-3-3epsilon pathway. *Methods Mol Biol* 2009; 512: 295-307 [PMID: 19347284 DOI: 10.1007/978-1-60327-530-9_16]
29 Zuo S, Xue Y, Tang S, Yao J, Du R, Yang P, Chen X. 14-3-3 epsilon dynamically interacts with key components of mitogen-activated protein kinase signal module for selective modulation of the TNF-alpha-induced time course-dependent NF-kappaB activity. *J Proteome Res* 2010; 9: 3465-3478 [PMID: 20462248 DOI: 10.1021/pr9011377]
30 Rishi AK, Parikh R, Wali A, Durko L, Zhang L, Yu Y, Majumdar AP. EGF receptor-related protein (ERRP) inhibits invasion of colon cancer cells and tubule formation by endothelial cells in vitro. *Anticancer Res* 2006; 26: 1029-1037 [PMID: 16619503]
31 Liou JY, Ghelani D, Yeh S, Wu KK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce colorectal cancer cell apoptosis by suppressing 14-3-3epsilon. *Cancer Res* 2007; 67: 3185-3191 [PMID: 17409426]
32 Liou JY, Lee S, Ghelani D, Matijevic-Aleksic N, Wu KK. Protection of endothelial survival by peroxisome proliferator-activated receptor-delta mediated 14-3-3 upregulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1481-1487 [PMID: 16645156 DOI: 10.1161/01.ATV.0000223875.14120.93]
33 Liffers ST, Maghnouj A, Munding JB, Jackstadt R, Herbrand U, Schulenborg T, Marcus K, Klein-Scory S, Schmiegel W, Schwarte-Waldhoff I, Meyer HE, Stühler K, Hahn SA. Keratin 23, a novel DPC4/Smad4 target gene which binds 14-3-3ε. *BMC Cancer* 2011; 11: 137 [PMID: 21492476 DOI: 10.1186/1471-2407-11-137]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4652

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4652-4657
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

转基因2型自身免疫性肝炎动物模型研究进展

化 雨, 陆 鹏, 季菊玲, 邵建国, 王陆军

背景资料
目前国内对自身免疫性转基因小鼠动物模型应用尚不广泛, 在此介绍几种较为成熟的动物模型以提供新的思路.

化雨, 邵建国, 南通大学附属南通第三医院消化内科 江苏省南通市 226006
陆鹏, 季菊玲, 南通大学医学院病理教研室 江苏省南通市 226006
王陆军, 南通大学附属南通第三医院中西医结合肝病科 江苏省南通市 226006
化雨, 在读硕士, 主要从事自身免疫性肝炎的研究.
国家自然科学基金面上资助项目, No. 81370520
江苏省自然科学基金面上资助项目, No. BK2012653
作者贡献分布: 选题由邵建国与季菊玲完成; 资料查阅与撰写由化雨完成; 陆鹏与王陆军修改.
通讯作者: 邵建国, 副教授, 主任医师, 博士生导师, 226006, 江苏省南通市青年中路99号, 南通大学附属南通第三医院消化内科. shaojianguo4144@163.com
电话: 0513-85116086
收稿日期: 2015-08-10 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-18

Transgenic animal models of type 2 autoimmune hepatitis

Yu Hua, Peng Lu, Ju-Ling Ji, Jian-Guo Shao, Lu-Jun Wang

Yu Hua, Jian-Guo Shao, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China
Peng Lu, Ju-Ling Ji, Department of Pathology, Medical College of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China
Lu-Jun Wang, Department of Integrated Western and Chinese Medicine, the Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370520; Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2012653
Correspondence to: Jian-Guo Shao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Nantong University, 99 Qingnian Middle Road, Nantong 226006, Jiangsu Province, China. shaojianguo4144@163.com
Received: 2015-08-10 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-18

Abstract
Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease putatively caused by loss of tolerance to hepatocyte specific autoantigens. It is currently divided into types 1 and 2, based on the expression of autoantibodies. Autoantigenic epitopes have been identified only for the less frequent type 2 AIH. Many type 2 AIH mouse models have been well developed in recent years. This review focuses on some kinds of well-established type 2 AIH mouse models.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Transgenic; Animal Models

Hua Y, Lu P, Ji JL, Shao JG, Wang LJ. Transgenic animal models of type 2 autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4652-4657
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4652.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4652

摘要
自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种慢性肝损伤疾病, 目前认为多由自身肝细胞抗原诱发的免疫耐受丧失引起. 目前按自身抗原类型主要分为1型和2型AIH, 而2型AIH的自身抗原比较特异. 近年来, 针对2型AIH的小鼠模型日渐成熟, 特别是转基因模型的日趋完善, 为该疾病的研究提供了新的助力, 本文着重介绍近几年来几种较成功的小鼠AIH的模型.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 自身免疫性肝炎; 转基因; 动物模型

同行评议者
刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科

核心提示: 我国自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的发现率逐年升高, 针对2型AIH的小鼠转基因模型日趋完善, 为该疾病的研究提供了新的助力, 本文着重介绍近几年来几种较成功的小鼠AIH的模型.

化雨, 陆鹏, 季菊玲, 邵建国, 王陆军. 转基因2型自身免疫性肝炎动物模型研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4652-4657 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4652.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4652

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)在所有种族和年龄段均可发病, 主要影响女性(女∶男 = 4∶1), 在北欧的发病率为170/1000000至239/1000000[1], 亚洲地区发病率较低, 近年来随着免疫和生化等技术的不断进步, 我国AIH的发现率逐年升高[2]. 本病作为一种异常自身免疫反应为基础的疾病, 需长期免疫抑制剂治疗, 不经治疗则预后较差, 5年生存率50%, 10年生存率10%[3]. 即便经过治疗, 仍有10%-20%患者进展为肝硬化及终末期肝病[4]. 本病可以急性肝炎起病, 可慢性化致肝硬化、肝癌, 甚至需要肝移植才能挽救生命. 本病以血清转氨酶升高、循环中存在自身抗体、高γ-球蛋白血症、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)以及对免疫抑制治疗应答敏感为特点[2]. 根据血清中自身抗体的差异, 该病可分为1型AIH和2型AIH[5,6]. 其中2型AIH以1型抗肝肾微粒体抗体(anti-LKM1)和1型抗肝胞浆抗体(anti-LC1)为特征, anti-LKM1与anti-LC1靶基因分别为细胞色素P450 2D6(*CYP2D6*)及四氢叶酸环化脱氢酶(formiminotransferase cyclodeaminase, *FTCD*)[7-11]. 为了深入研究AIH的发病机制并寻找有效的治疗药物, 需要一个与人AIH相似的动物实验模型. 过去较经典的动物模型包括肝抗原、刀豆球蛋白(concanavalin A, ConA)、α-半乳糖基神经酰胺(α-galactosylceramide, α-GalCer)诱导的肝模型及转基因模型. 但存在诱导方法复杂, 肝损伤持续较短, 造模效果不理想等缺点[12,13]. 近年来, 关于2型AIH小鼠模型多以2者为靶抗原, 利用分子拟态及异种免疫机制制作转基因小鼠模型, 以打破免疫耐受. 转基因模型较之前模型有较大进步.

应用要点
自身免疫性转基因小鼠动物模型的应用将对AIH的研究产生新的助力.

1 经典动物模型在AIH研究中的应用

1.1 肝抗原诱导的肝炎模型 1983年, Kuriki以脂多糖为佐剂, 应用同种肝脏匀浆以肌肉注射的方式免疫SMA小鼠, 1次/mo, 共11次, 成功建立了实验性AIH(experimental autoimmune hepatitis, EAH)模型. 该模型肝内可见门管区中到重度淋巴细胞和浆细胞浸润, 并伴局灶性坏死, 且可见肝特异性抗体产生. 将肝损伤小鼠的脾细胞过继输入同种系小鼠可诱导肝炎, 提示了细胞免疫在实验性AIH中的作用[14-17]. 之后研究中发现C57BL/6小鼠对EAH的易感性, 提示基因背景在AIH中的重要作用[17].

由于中心耐受存在, 此类模型操作复杂, 需要多次免疫才能获得一过性轻中度肝实质损伤, 且造模过程依赖免疫佐剂. 肝抗原特异性不足, 且产生的抗体非AIH特异性抗体.

1.2 ConA诱导的肝炎模型 ConA作为植物凝集素, 非肝抗原, 能引起T细胞活化增殖, 诱导急性肝炎[13,18]. NMRI(naval medical research institute)小鼠静脉注射ConA造模, 成功建立肝炎模型. 该模型可见转氨酶明显升高, 细胞凋亡, 门管区和肝实质炎症浸润[19]. 在该模型基础上研究发现多种炎症因子[白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、细胞$CD4^+$ T细胞、自然杀伤性T细胞、辅助杀伤性细胞17和肝巨噬细胞等]在小鼠肝炎发展中起重要作用[20-25].

该模型只需单次注射, 操作简单可重复性强. ConA非肝自身抗原, 缺乏肝自身抗原特异性效应T细胞, 且为急性病程与AIH慢性迁延特点尚有差别[26].

1.3 α-GalCer 该模型通过单次静脉注射α-GalCer免疫C57BL/6J小鼠建立了AIH模型, 表现出淋巴细胞浸润和自身抗体产生, 并发现NKT细胞和TNF-α在该模型诱导的肝损伤发展中起重要作用[27-29]. 并在随后研究中探讨了IFN-γ和IL-17在肝脏炎症中的可能的保护作用[30-36].

该模型只需单次注射, 操作简单. α-GalCer类似于天然自身抗原, 经抗原特异性T细胞受体呈递, 接近AIH发病机制, 但肝内炎

同行评价
本文介绍了利用分子拟态及异种免疫机制制作转基因2型自身免疫性肝炎小鼠模型的4种方法及其优缺点, 提出转基因模型较过去的动物模型包括肝抗原、刀豆球蛋白、α-半乳糖基神经酰胺诱导的肝模型等有较大进步. 该综述具有一定的意义.

症为急性炎症反应.

2 转基因动物模型在AIH研究中的应用

2.1 慢病毒载体+双抗原模型 该类模型利用慢病毒载体搭载*CYP2D6*及*FTCD*靶基因(pCMV-CYP2D6-FTCD), 通过前小腿肌肉注射的方式, 转染6到8周龄C57BL/6♀小鼠. 同时, 编码IL-12的质粒也一起注入以获得更好的炎症反应效果. Lapierre等[37]于2004年介绍了该模型成功表现2型AIH的一系列特征: 显著升高的转氨酶水平, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)超过正常小鼠2倍标准差, 最高值在60-70 U/L特征性抗体anti-LC1及anti-LKM1产生, 汇管区浆细胞浸润以及界面性肝炎. 该文章也探讨了IL-12在AIH中的作用, 其提高汇管及周围区浸润浆细胞数量, 升高血清中抗体水平并使其首次高峰提前到来(IL组为注射后第2月, 非IL组为注射后第3月), 促使转氨酶水平升高. 但其并不影响浆细胞分布情况, 无IL影响转氨酶水平仍显著升高[25,38-41].

随后在2006年的文章中, 在此模型基础上探讨了小鼠基因背景(易感性)在疾病发展中作用, 并比较了C57BL/6、BALB/c、129/Sv 3种小鼠在转氨酶、抗体、毒性T细胞、汇管区炎症和小叶炎症上的差异. C57BL/6小鼠在各水平上均表现优秀, 鉴于3种小鼠在*MHC*基因上的差异得出结论: MHC(H-2b)在疾病发生中起到必要但非充分条件, *MHC*基因与非*MHC*基因间复杂的相互作用与AIH的易感性有关[41]. 2010年则验证, 探讨了AIH中性别和年龄差异的现象和机制, 排除了雌激素对女性易感的直接影响作用, 证实了调节性T细胞的数量差异对女性易感的影响作用以及外周耐受丧失对AIH发生发展的重要作用[42]. 2013年尝试自体移植体外扩增的调节性T细胞诱导AIH小鼠恢复自身抗原的外周耐受并成功, 为该疾病的治疗提供了新思路[43]. 2015年在小鼠身上验证了低剂量抗CD3抗体诱导疾病缓解[44].

该模型炎症明显, 表现出汇管区浸润, 界面性肝炎, 转氨酶水平显著升高, 有2种特征性抗体anti-LC1及anti-LKM1产生. 但无纤维化出现, 且其造模方法较复杂需反复多次注射, 需要额外注射IL-12, 此外其实验周期为8 mo, 耗时较长.

2.2 腺病毒载体+双抗原模型 Piché等[45]于2011年利用腺病毒搭载*FTCD*及*CYP2D6*(RecAdV-CTLA4-2D6-FTCD)2种靶基因分别通过静脉(尾静脉)及肌肉(前小腿)注射2种方式成功诱发小鼠迟发型AIH. 均表现出汇管及周围区浆细胞浸润, 持久的抗体反应, 转氨酶水平仅短暂升高且意义不大. 二者炎症程度及持续时间明显差异, 且介于不同注射方式抗原表达部位不同(外周和肝脏)论证了肝脏炎症损伤在本疾病发展中并无必要作用, 实验中观察到抗原表达部位不同对B细胞反应产生的球蛋白种类影响较大. 实验证实了自身免疫肝抗原可以通过分子拟态原理在相当长一段时间(8 mo)后诱发AIH, 从而支持了后效应作用假说. 也提供了嗜肝或非嗜肝病毒在迟发型AIH病因学作用的研究思路. 该模型无纤维化出现, 实验周期过长达8 mo.

2.3 腺病毒载体+CYP2D6单抗原模型 2008年, Holdener等[46]使用腺病毒搭载CYP2D6(Ad-CYP2D6)通过一次性静注和腹腔注射感染♀FVB小鼠造模2型AIH, 小鼠表现持续性肝炎, 出现白细胞浸润, 肝纤维化, 肝小叶结构混乱及坏死, 并检测到1型肝肾微粒体抗体的存在. 这一造模方式简洁, 且肝炎表现持久并首次诱导了包膜下肝纤维化. 2012年详细介绍了成熟的造模方法及技术细节[47]. 2013-01证明不同感染路径对肝纤维化效果的影响[48]. 腹腔注射腺病毒多表达于包膜附近, 而静脉注射则表达于整个肝小叶. 腹腔注射时, 包膜处自然杀伤细胞(natural killer cell)细胞缺失, 致肝星形细胞逃脱杀伤是形成包膜下纤维化的主要原因. 2013-02论证了相似性抗原较同源抗原更易打破宿主T细胞免疫耐受, 分子拟态而非同源性诱发了强劲的T细胞反应[49].

该模型诱导出包膜下纤维化(腹腔注射), 但其与AIH自体产生的纤维化尚有出入[21], 其转氨酶水平仅早期短暂升高且多为腺病毒而非抗原反应引起, 但其试验周期仅为8 wk, 且造模方式简单, 腺病毒只需注射1次.

2.4 腺病毒载体+FTCD单抗原模型 2013年, Hardtke-Wolenski等[50]的文章中提到另一种方法, 用腺病毒搭载FTCD(Ad-FTCD)感染NOD小鼠制作2型AIH模型, 并于注射后第12周出现汇管及周围区淋巴细胞浸润, 界面性肝炎, 小叶内微肉芽肿和点状坏死. 转氨酶水平仅短暂

表 1　4种自身免疫性肝炎模型特点总结

造模方式	肝脏炎症	转氨酶水平	特征性抗体	纤维化	实验周期
慢病毒载体+双抗原	汇管区浸润, 界面性肝炎	显著升高	2种	包膜下纤维化	8 mo
腺病毒载体+双抗原	汇管及周围区浆细胞浸润	早期短暂升高	1种	无	8 mo
腺病毒载体+CYP2D6单抗原	白细胞浸润, 肝小叶结构混乱及坏死	早期短暂升高	1种	无	8 wk
腺病毒载体+FTCD单抗原	浆细胞浸润, 界面性肝炎, 肉芽肿, 点状坏死	早期短暂升高	1种	门脉至汇管周围桥接区纤维化	12 wk

升高且意义不大, 值得注意的是, 在试验中部分小鼠(4/8)出现门脉至汇管周围桥接区纤维化, 较为符合自免肝特征. 该试验周期为12 wk. 4种模型特点总结如表1.

3 结论

转基因模型在近几年取得长足的进步, 改善了多为急性肝炎且肝损伤短暂, 抗原特异性差, 无特征性抗体, 造模方法复杂等问题, 但仍存在一定程度免疫耐受, 且难以获得自发性免疫耐受模型. 理想的AIH动物模型应具备以下特点: (1)自发自身抗原免疫诱发; (2)组织学改变持续且可持续发展为肝纤维化及肝硬化(目前纤维化案例或不典型或不成熟); (3)自身抗体谱与人类相似; (4)慢性起病, 病情迁延. 虽然目前AIH动物模型尚不完善, 但随着动物科学, 免疫科学等学科的不断进步, 动物模型必将不断完善, 并在AIH的研究中发挥重要作用.

4 参考文献

1 Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1230-1236 [PMID: 25765710 DOI: 10.1111/jgh.12952]

2 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]

3 Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975; 16: 876-883 [PMID: 1104411]

4 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66 [PMID: 16394302 DOI: 10.1056/NEJMra050408]

5 Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 421-435 [PMID: 19533129 DOI: 10.1007/s00281-009-0170-7]

6 Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, Bianchi FB. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 36: 749-754 [PMID: 7797126]

7 Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, Poupon R, Darnis F, Lévy VG, Grippon P. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-1339 [PMID: 3679093]

8 Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, Hadchouel P, Alagille D. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-381 [PMID: 8145091]

9 Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986; 108: 399-404 [PMID: 3950819]

10 Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 643-649 [PMID: 10029623]

11 Gueguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O, Alvarez F. Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* 1988; 168: 801-806 [PMID: 2842431]

12 Abdel-Ghaffar TY, Sira MM, Sira AM, Salem TA, El-Sharawy AA, El Naghi S. Serological markers of autoimmunity in children with hepatitis A: relation to acute and fulminant presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1161-1169 [PMID: 26062080 DOI: 10.1097/meg.0000000000000413]

13 Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E. Mouse models for experimental autoimmune hepatitis: limits and chances. *Dig Dis* 2010; 28: 70-79 [PMID: 20460893 DOI: 10.1159/000282067]

14 Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990; 11: 24-30 [PMID: 2271015]

15 Büschenfelde KH, Kössling FK, Miescher PA.

Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunization with human liver proteins. *Clin Exp Immunol* 1972; 11: 99-108 [PMID: 4338952]
16 Kuriki J, Murakami H, Kakumu S, Sakamoto N, Yokochi T, Nakashima I, Kato N. Experimental autoimmune hepatitis in mice after immunization with syngeneic liver proteins together with the polysaccharide of Klebsiella pneumoniae. *Gastroenterology* 1983; 84: 596-603 [PMID: 6218007]
17 Mori Y, Mori T, Yoshida H, Ueda S, Iesato K, Wakashin Y, Wakashin M, Okuda K. Study of cellular immunity in experimental autoimmune hepatitis in mice. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 85-92 [PMID: 6430615]
18 Soares PA, Nascimento CO, Porto TS, Correia MT, Porto AL, Carneiro-da-Cunha MG. Purification of a lectin from Canavalia ensiformis using PEG-citrate aqueous two-phase system. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 457-460 [PMID: 21256095 DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.12.030]
19 Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A. *J Clin Invest* 1992; 90: 196-203 [PMID: 1634608 DOI: 10.1172/jci115836]
20 Küsters S, Gantner F, Künstle G, Tiegs G. Interferon gamma plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice initiated by concanavalin A. *Gastroenterology* 1996; 111: 462-471 [PMID: 8690213]
21 Gantner F, Leist M, Lohse AW, Germann PG, Tiegs G. Concanavalin A-induced T-cell-mediated hepatic injury in mice: the role of tumor necrosis factor. *Hepatology* 1995; 21: 190-198 [PMID: 7806154]
22 Takeda K, Hayakawa Y, Van Kaer L, Matsuda H, Yagita H, Okumura K. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5498-5503 [PMID: 10792025 DOI: 10.1073/pnas.040566697]
23 Yüksel M, Laukens D, Heindryckx F, Van Vlierberghe H, Geerts A, Wong FS, Wen L, Colle I. Hepatitis mouse models: from acute-to-chronic autoimmune hepatitis. *Int J Exp Pathol* 2014; 95: 309-320 [PMID: 25112417 DOI: 10.1111/iep.12090]
24 Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, Gapin L, Godfrey DI. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 845-857 [PMID: 23154222 DOI: 10.1038/nri3328]
25 O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8: 275-283 [PMID: 9529145]
26 Wang HX, Liu M, Weng SY, Li JJ, Xie C, He HL, Guan W, Yuan YS, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 119-125 [PMID: 22253517 DOI: 10.3748/wjg.v18.i2.119]
27 Fujii H, Seki S, Kobayashi S, Kitada T, Kawakita N, Adachi K, Tsutsui H, Nakanishi K, Fujiwara H, Ikarashi Y, Taniguchi M, Kronenberg M, Ikemoto M, Nakajima Y, Arakawa T, Kaneda K. A murine model of NKT cell-mediated liver injury induced by alpha-galactosylceramide/d-galactosamine. *Virchows Arch* 2005; 446: 663-673 [PMID: 15906084 DOI: 10.1007/s00428-005-1265-8]
28 Biburger M, Tiegs G. Alpha-galactosylceramide-induced liver injury in mice is mediated by TNF-alpha but independent of Kupffer cells. *J Immunol* 2005; 175: 1540-1550 [PMID: 16034092]
29 Matsumoto H, Kawamura T, Kobayashi T, Kanda Y, Kawamura H, Abo T. Coincidence of autoantibody production with the activation of natural killer T cells in α-galactosylceramide-mediated hepatic injury. *Immunology* 2011; 133: 21-28 [PMID: 21320121 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03405.x]
30 Wondimu Z, Santodomingo-Garzon T, Le T, Swain MG. Protective role of interleukin-17 in murine NKT cell-driven acute experimental hepatitis. *Am J Pathol* 2010; 177: 2334-2346 [PMID: 20847291 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100028]
31 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068 DOI: 10.1038/ni1261]
32 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132 [PMID: 16200070 DOI: 10.1038/ni1254]
33 Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566-573 [PMID: 16785554]
34 Osman Y, Kawamura T, Naito T, Takeda K, Van Kaer L, Okumura K, Abo T. Activation of hepatic NKT cells and subsequent liver injury following administration of alpha-galactosylceramide. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1919-1928 [PMID: 10940881]
35 Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect* 2009; 11: 625-630 [PMID: 19371791 DOI: 10.1016/j.micinf.2009.04.003]
36 Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, Li Z, Villasmil R, Luger D, Nussenblatt RB, Caspi RR. Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor and RORgammat and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion. *J Immunol* 2008; 180: 5167-5171 [PMID: 18390697]
37 Lapierre P, Djilali-Saiah I, Vitozzi S, Alvarez F. A murine model of type 2 autoimmune hepatitis: Xenoimmunization with human antigens. *Hepatology* 2004; 39: 1066-1074 [PMID: 15057911 DOI: 10.1002/hep.20109]
38 Djilali-Saiah I, Lapierre P, Vittozi S, Alvarez F. DNA vaccination breaks tolerance for a neo-self antigen in liver: a transgenic murine model of autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2002; 169: 4889-4896 [PMID: 12391200]
39 Song K, Chang Y, Prud'homme GJ. Regulation

of T-helper-1 versus T-helper-2 activity and enhancement of tumor immunity by combined DNA-based vaccination and nonviral cytokine gene transfer. *Gene Ther* 2000; 7: 481-492 [PMID: 10757021 DOI: 10.1038/sj.gt.3301123]

40 Gherardi MM, Ramírez JC, Esteban M. Interleukin-12 (IL-12) enhancement of the cellular immune response against human immunodeficiency virus type 1 env antigen in a DNA prime/vaccinia virus boost vaccine regimen is time and dose dependent: suppressive effects of IL-12 boost are mediated by nitric oxide. *J Virol* 2000; 74: 6278-6286 [PMID: 10864637]

41 Lapierre P, Béland K, Djilali-Saiah I, Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis murine model: the influence of genetic background in disease development. *J Autoimmun* 2006; 26: 82-89 [PMID: 16380229 DOI: 10.1016/j.jaut.2005.11.001]

42 Lapierre P, Béland K, Martin C, Alvarez F, Alvarez F. Forkhead box p3+ regulatory T cell underlies male resistance to experimental type 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1789-1798 [PMID: 20232291 DOI: 10.1002/hep.23536]

43 Lapierre P, Béland K, Yang R, Alvarez F. Adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells in an autoimmune hepatitis murine model restores peripheral tolerance. *Hepatology* 2013; 57: 217-227 [PMID: 22911361 DOI: 10.1002/hep.26023]

44 Marceau G, Yang R, Lapierre P, Béland K, Alvarez F. Low-dose anti-CD3 antibody induces remission of active autoimmune hepatitis in xenoimmunized mice. *Liver Int* 2015; 35: 275-284 [PMID: 24517723 DOI: 10.1111/liv.12498]

45 Piché C, Béland K, Lapierre P, Massie B, Alvarez F. Different sites of xenoantigen delivery lead to a virally induced late-onset hepatitis in mice through molecular mimicry. *Liver Int* 2011; 31: 1306-1314 [PMID: 22093453 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02600.x]

46 Holdener M, Hintermann E, Bayer M, Rhode A, Rodrigo E, Hintereder G, Johnson EF, Gonzalez FJ, Pfeilschifter J, Manns MP, Herrath Mv, Christen U. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection. *J Exp Med* 2008; 205: 1409-1422 [PMID: 18474629 DOI: 10.1084/jem.20071859]

47 Hintermann E, Ehser J, Christen U. The CYP2D6 animal model: how to induce autoimmune hepatitis in mice. *J Vis Exp* 2012; (60): 3644 [PMID: 22331063 DOI: 10.3791/3644]

48 Hintermann E, Ehser J, Bayer M, Pfeilschifter JM, Christen U. Mechanism of autoimmune hepatic fibrogenesis induced by an adenovirus encoding the human liver autoantigen cytochrome P450 2D6. *J Autoimmun* 2013; 44: 49-60 [PMID: 23809878 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.001]

49 Ehser J, Holdener M, Christen S, Bayer M, Pfeilschifter JM, Hintermann E, Bogdanos D, Christen U. Molecular mimicry rather than identity breaks T-cell tolerance in the CYP2D6 mouse model for human autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 42: 39-49 [PMID: 23200317 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.001]

50 Hardtke-Wolenski M, Fischer K, Noyan F, Schlue J, Falk CS, Stahlhut M, Woller N, Kuehnel F, Taubert R, Manns MP, Jaeckel E. Genetic predisposition and environmental danger signals initiate chronic autoimmune hepatitis driven by CD4+ T cells. *Hepatology* 2013; 58: 718-728 [PMID: 23475565 DOI: 10.1002/hep.26380]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4658

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4658-4664
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

HBV DNA整合与慢性乙型肝炎、原发性肝癌关系研究进展

吴殿磊, 徐光华, 刘 娜

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可以通过整合自身基因进入到宿主基因组中或者通过其编码的蛋白质, 或者通过表观遗传导致宿主基因突变, 有些突变可能与乙型肝炎慢性化和终末期肝病[肝硬化、原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)]有关. 本文回顾HBV DNA整合与乙型肝炎慢性化和PLC的关系方面资料进行系统总结.

吴殿磊, 西藏民族大学附属医院感染病科 陕西省咸阳市 712082
吴殿磊, 徐光华, 刘娜, 延安大学附属医院感染病科 陕西省延安市 716000
吴殿磊, 讲师, 副主任医师, 博士, 主要从事慢性乙型肝炎的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81560102
作者贡献分布: 本文由徐光华构思审校; 吴殿磊与刘娜收集资料; 论文写作由吴殿磊完成.
通讯作者: 徐光华, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 716000, 陕西省延安市中心街250号, 延安大学附属医院感染病科. wudianlei@163.com
电话: 0911-2881196
收稿日期: 2015-08-27 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-18

Association of integration of HBV DNA into host genome with CHB and PLC

Dian-Lei Wu, Guang-Hua Xu, Na Liu

Dian-Lei Wu, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xizang Minzu University, Xianyang 712082, Shaanxi Province, China
Dian-Lei Wu, Guang-Hua Xu, Na Liu, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560102
Correspondence to: Guang-Hua Xu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Yan'an University, 250 Zhongxin Street, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. wudianlei@163.com
Received: 2015-08-27 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-18

Abstract
Hepatitis B virus (HBV) is the main cause of chronic hepatitis B (CHB) and one of the major risk factors for primary liver cancer (PLC). A study has proved that HBV has some mutagenic effects on the host genome. HBV may be exhibiting these mutagenic effects through integrating into the host genome, through its viral proteins (structural protein or secreted proteins) or through some epigenetic mechanisms related with HBV proteins. The mutations mainly include loss of partial liver cell DNA and chromosome rearrangement. HBV DNA integration can influence the virus itself and the host cells, and some mutations of HBV DNA are associated with end-stage liver disease [*e.g.*, hepatocellular carcinoma (PLC)] and chronic hepatitis B. This review summarizes the progress in research of HBV DNA integration to provide a new thought or clue for the study of the mechanism of chronic hepatitis B, and PLC diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus DNA; Integration; Primary liver cancer; Chronic hepatitis B; Integration site

Wu DL, Xu GH, Liu N. Association of integration of HBV DNA into host genome with CHB and PLC. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4658-4664 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4658.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4658

同行评议者
马丽娜, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院国际医疗部

摘要
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是导致慢性肝炎的主要病因, 同时也是原发性肝细

胞癌的主要危险因素之一, 研究证实HBV可以通过整合自身基因进入到宿主基因组中或者通过其结构蛋白、分泌蛋白, 或者通过表观遗传导致宿主基因突变, 突变主要包括, 肝细胞部分DNA缺失和染色体重排等. HBV DNA整合对病毒本身和宿主肝细胞可以产生影响, 有些突变与慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和终末期肝病[肝硬化、原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)]有关. 我们总结归纳该领域HBV DNA整合方面的主要研究成果予以综述. 期望为乙型肝炎慢性化机制研究以及PLC基因诊断和治疗提供新的思路和线索.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒DNA; 整合; 原发性肝癌; 慢性乙型肝炎; 整合位点鉴定

核心提示: 本文归纳总结乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA整合与慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)和原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PLC)的关系. 系列研究表明, 乙型肝炎慢性化和PLC的发生发展与HBV DNA选择性整合可能存在关联, 与乙型肝炎慢性化和PLC相关联整合位点的鉴定, 将为乙型肝炎慢性化机制研究提供新的思路和线索, 对未来临床基因诊断和治疗PLC也应该具有指导意义.

吴殿磊, 徐光华, 刘娜. HBV DNA整合与慢性乙型肝炎、原发性肝癌关系研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4658-4664 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4658.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4658

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是迄今发现最小的不完全环状嗜肝DNA病毒, HBV感染可以导致急慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 也是诱发原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的重要危险因素之一[1,2]. 研究证实HBV DNA可以通过整合进入到宿主基因组中或者通过其编码的结构蛋白、分泌蛋白, 或者通过表观遗传导致宿主基因突变和染色体重排等[3-10], 突变主要包括病毒基因, 宿主基因组和染色体的变化, HBV DNA整合对病毒本身和宿主肝细胞可以产生影响, 有些突变与乙型肝炎慢性化和终末期肝病(肝硬化、PLC)有关[11-15]. 我们总结归纳该领域HBV DNA整合方面的主要研究成果, 阶段性说明其与CHB、隐匿性乙型肝炎、PLC的关系. 期望为乙型肝炎慢性化机制研究以及PLC基因诊断和治疗提供新的思路和线索.

研发前沿
由HBV DNA整合引起的宿主基因突变的鉴定以及如何导致PLC成为最近该领域研究的热点. 以往认为HBV DNA的整合是在宿主全基因组内随机的.

1 HBV DNA整合

虽然HBV是DNA病毒, 但是因为其在复制过程中存在独特的前基因组反转录过程, 所以其基因组有机会整合至人基因组中. 与逆转录病毒的感染不同, HBV DNA的整合不是病毒复制所必须, 所以*HBV*基因整合在其自然史中并非常规事件[16,17].

1980年首次在乙型肝炎相关性肝细胞癌中检测到HBV DNA整合[18], 以后相继在急、慢性乙型肝炎、肝癌组织中检测到多种不同形式的HBV DNA整合[17,19-22]. *HBV*基因整合至宿主基因组中有利于其持久感染, 长期的慢性炎症可以导致肝细胞生命周期改变和增殖, 这就增加了宿主基因组DNA终端的数量, 从而有利于HBV DNA整合到宿主基因组中, 这一过程拓扑异构酶Ⅰ是关键性因子[23-25]. 宿主基因组最常见的改变是倒立重复和缺失[18]. 研究[16,26]表明*HBV*基因整合方式分为: (1)起始于DR1向负链3'端延伸; (2)起始于DR1向负链5'端延伸; (3)起始于DR2向负链3'端延伸; (4)起始于DR2向负链5'端延伸.

慢性炎症或病毒重叠感染可使肝细胞暴露于氧化应激或诱变环境, 丧失DNA修复能力, 这也许是HBV DNA能够整合至宿主基因组的重要原因[23,24]. HBV的整合可以诱导宿主基因组相对应位置重排或部分缺失[27]. HBV DNA整合于人基因组以往认为是随机的, 可以发生于不同染色体的不同位置[23]. 近期研究表明HBV DNA整合并非完全随机的, 存在优先选择性.

基因转位、融合、缺失和广泛的基因组不稳定性可能是HBV DNA能够整合的原因, 整合后宿主基因组的改变有机会产生选择性肝细胞克隆, HBV从而获益[18,24]. *HBV*基因整合一方面有利于其生存, 另一方面可以导致宿主基因组某些位点突变, 有些突变与乙型肝炎慢性化有关, 也与PLC的发生和发展相关联.

2 HBV DNA整合与肝细胞癌变

HBV感染是原发性肝细胞癌的重要危险因素

相关报道
系统性回顾HBV DNA整合与乙型肝炎慢性化和PLC的关系, 既往的研究主要集中在该领域HBV DNA整合方面, 但是其整合位点的鉴定等尚少见报道.

之一[6], 有研究[13,28,29]表明80%以上的肝癌组织中可以检测到HBV DNA整合. 肝脏癌基因的发生可能是HBV整合的结果[7,30], HBV的整合可以导致肝细胞凋亡和抗癌基因信号通路异常[18]. 应用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术, 如逆转录PCR、Alu PCR和限制性核酸酶切位点PCR, 证实HBV感染者甚至急性自限性乙型肝炎患者HBV DNA能够插入到机体基因组中[27]. 在85%-90%的与HBV感染相关性PLC患者中能够检测到整合的HBV DNA[23,24].

据研究[18]大部分整合发生在常见的基因脆弱部位附近或其中, 如易于被删除、断裂、重排和扩增的基因, 控制基因增殖、细胞信号级联转导的序列变异或不稳定Alu序列和微卫星序列变化可以导致癌基因的发生和发展. 整合到基因组中编码区或基因调节区的HBV DNA可以改变宿主基因的表达或改变该基因所表达蛋白质的结构和功能, 这有可能导致恶变[23,24]. 整合的HBV DNA表达合成成熟的preS/S和X蛋白触发级联信号转导也可以使肝细胞发生恶变[23]. 而且, HBV基因组的增强子原件能够按照一定方向或与位置无关的方式激活异源性启动子, 一些研究团队研究提示*HBV*基因增强子能够反式激活距离整合处100 kb的宿主细胞基因[18].

PLC患者HBV DNA整合靶基因区在较早期研究没有明确. 在最近10年有一些研究关注在PLC中HBV DNA的整合位点和插入性突变. Paterlini-Bréchot等[19]采用HBV-Alu PCR技术从肝细胞癌患者标本中分离出9个HBV DNA整合区, 这表明病毒导致的突变与PLC有关. 这些基因与细胞增殖、分化和生存有关, 包括嗜神经酪氨酸激酶受体-2基因、白介素-1R相关激酶2基因、1,4,5-三磷酸肌醇受体2型(inositol triphosphate receptor 2, *IP3R2*)基因、P42促分裂原活化蛋白激酶1基因、*EMX2*样基因、人端粒酶(human telomerase reverse transcriptase, *hTERT*)逆转录酶基因、甲状腺激素解偶联蛋白基因等. 位于HBV DNA整合区不同的基因具有特定关键性功能, 这些功能与细胞信号级联转导或许有关. 另外他们发现HBV DNA整合的靶基因: *hTERT*基因和*IP3R*基因在2个患者肿瘤组织中均出现, 尤其*hTERT*逆转录酶基因[19]. Kimbi等[31]扩增5例急性乙型肝炎患者和1例爆发性肝炎患者血HBV DNA和宿主基因组相应染色体DNA. 在1例急性乙型肝炎患者中, HBV DNA整合到宿主染色体7q11.23的位置, 这是威廉姆斯-博伊伦综合征关键区域1基因所在位置, 这个基因包含大量Alu重复序列、重复原件, 这些位点是HBV DNA容易插入和重组的位点. 而且整合子在威廉姆斯-博伊伦综合征患者通常被删除基因序列的区域内, 引起杂合性缺失. 该研究组也提到整合子克隆扩增与肿瘤形成有关, 而早期HBV DNA整合可能可以诱发肝癌. 检测急性和慢性HBV感染者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells)中整合基因的研究数据与上述结论相似[20]. 越来越多的证据显示HBV DNA的整合与PLC有关, 而确证和阐明与PLC发生和发展有关的整合位点以及HBV DNA突变, 对未来临床指导基因诊断和治疗PLC应该具有重要意义, 已经有些学者在这些方面开始进行探索性研究[24,30,32].

3 HBV DNA整合与CHB

Murakami等[20]以Alu-PCR法分别检测了19例急性乙型肝炎患者、12例HBV相关慢性活动性肝炎患者、19例急性乙型肝炎患中3例患者肝脏标本中发现HBV DNA整合、全部12例HBV相关慢性活动性肝炎患者肝脏标本中均发现存在病毒整合, 该研究表明CHB HBV DNA整合率显著高于急性乙型肝炎, 推测乙型肝炎慢性化与HBV DNA整合可能存在关联. Shi等[33]报道HBV DNA特定位点的整合可以导致T细胞缺陷, 而乙型肝炎慢性化与T细胞缺陷有关.

Minami等[34]研究慢性HBV感染HBV DNA在肝细胞的整合, 在6个患者肝脏组织中他们检测到42个独立的HBV DNA和肝细胞基因的结合部位, 其中20个完成染色体定位. 研究表明, HBV DNA与宿主基因的每个整合, 受到宿主6个基因克隆体其中1个的影响. 在这6个基因中, *AXIN1*(axis inhibitor 1)是抑制肝癌的基因; *EYA3*(Eyes absent homolog 3)、*bobby sox*和*odd Oz 2*基因对于器官的生长发育至关重要, 但是他们的功能尚未明确. 以往研究认为HBV DNA整合到宿主基因组位置是随机的, 该研究提示HBV DNA优先整合到3号染色体. 混合系白血病2(mixed-lineage leukemia 2,

MLL2)和*MLL4*基因也被认为是HBV DNA优先整合的靶基因[35,36]. *MLL4*基因位于19号染色体19q13.1, 该处基因在实体瘤中研究显示存在扩增和重排. 整合后特定位点表达的HBx(HBV X)或MLL4转录初级产物和蛋白与肝癌的发生也有关[36].

早期, 人们主要应用Southern blot、克隆测序和各种PCR(反向PCR、接头PCR、基于Alu序列的PCR)的方法来确定HBV的整合[35,37-39]. 如今已经开发应用新一代高通量测序(next generation sequencing, NGS)技术来鉴定HBV DNA特定的整合位点[40-42]. NGS也称深度测序(deep sequencing). 与第一代Sanger测序法相比, NGS技术具有通量大、时间短、精确度高和信息量丰富等优点. 在诸如进化分析、流行病学分析、系统发生学、比较基因组学、微生物多样性、基因表达和功能等许多生命科学研究领域得到了广泛的应用. 从具体应用来说, NGS技术已经大规模地应用于转录组测序(RNA-Seq)、染色体免疫共沉淀测序(ChIP-Seq)、基因组甲基化测序(methyl-Seq)、宏基因组测序(metagenome-Seq)、基因组从头测序(genome denovo-Seq)和全基因组的重新测序(genome re-sequencing)等许多方面. 目前, 主要的高通量测序平台有Illumina的Hiseq和Miseq系列, Life Technologies的Ion PGM和Ion Proton, PacBio的SMRT测序系统, 以及Oxford Nanopore的MinIon和GridIon系列, 其中尤以Hiseq和Miseq应用最为广泛.

Jiang等[12]、Sung等[29]和Fujimoto等[43]采用先进新一代高通量测序技术进行全基因组测序研究, 以鉴定宿主全基因组HBV DNA整合位点. 考虑到全基因组测序费用过高, Ding等[44]开发了另外一种可选的方法, 用于鉴定HBV DNA整合位点, 这一价廉而有效的方法称为MAPS(massive anchored parallel sequencing)法[44]. 通过这种方法, 除了2个熟悉的靶基因: *FN1*(fibronectin 1)和*TERT1*, 他们还鉴定出2个新的HBV DNA整合位点基因, 即肌动蛋白调节4(actin regulator 4, *CTR4*)和*SMAD5*(SMAD family member 5)基因. 他们发现HBV DNA也优先选择17号染色体, 而且更多地整合到人基因转录位点.

上述研究表明CHB患者HBV DNA整合率显著高于急性乙型肝炎患者, HBV DNA整合至宿主细胞基因组中并非随机的, 提示乙型肝炎慢性化与HBV DNA整合以及优先的选择性整合可能存在关联. 这些初步的结论将为乙型肝炎慢性化机制研究提供新的思路和线索.

4 HBV DNA整合与隐匿性HBV感染

隐匿性HBV感染(occult hepatitis B virus infection, OHBI)可以检测到HBV DNA但血清中乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)等检测不到. HBV DNA整合与OHBI关系尚不清楚. 但还是有一些可取的途径进行研究并取得了一定的成果[24,45-47]. Bhargava等[48]研究发现OHBI可以导致外周血淋巴细胞损害, 还发现OHBI与氧化应激有关. Pollicino等[49]报道了1例43岁PLC患者其血清HBV和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)检测阴性, 但HBV-Alu PCR显示存在HBV DNA整合体, 这个整合体位于*PARD6G*(partitioning-defective-6-homolog-gamma gene)基因上游, 该基因在肝肿瘤组织中是过表达的. 这两个研究表明OHBI导致基因表达异常可能与癌基因致癌途径有关.

HBV DNA有效地整合到宿主基因组可以增加基因癌变的机会, 包括隐匿性HBV感染. 最常见的HBV整合位点发生在*MLL*和*hTERT*基因, 另外, 有一些基因如: 60S核糖体蛋白基因(60S ribosomal protein genes)、血小板衍生的生长因子受体基因(platelet-derived growth factor receptor gene)和钙信号相关基因(calcium signalling related genes)突变可能也与癌变有关[17,43]. Bok等[50]经研究提出病毒整合通过3种不同方法导致宿主基因突变: (1)病毒基因整合体在整合部位激活基因表达而不存在基因的扩增; (2)病毒基因在整合部位扩增使得整合基因过表达和基因重排; (3)基因活化与病毒扩增有关而与整合无关. 这些可能突变的靶基因和整合机制对于阐明HBV感染(包括隐匿性乙型肝炎)相关肝癌发生机制应该能够提供一些线索.

5 结论

如今, 我们可通过PCR、基因测序、基因克隆、芯片和免疫组织化学等实验方法来研究

创新盘点

研究证实HBV DNA整合引起的宿主HBV DNA突变与慢性乙型肝炎及肝癌的发生和发展有关. 宿主基因突变位点的鉴定以及如何导致PLC成为最近该领域研究的热点. 以往认为HBV DNA的整合是在宿主全基因组内随机的. 但我们回顾一些研究表明, 其整合位点具有优先选择性.

应用要点

HBV可以通过多种方式整合自身基因进入到宿主基因组中造成宿主基因突变, 有些突变与乙型肝炎慢性化和终末期肝病有关. 本文总结该领域HBV DNA整合方面的主要研究成果予以综述. 这些资料对慢性乙型肝炎发病机制研究提供新的思路和线索, 对终末期肝病基因诊断和治疗也应具有指导意义.

HBV DNA对宿主基因组的影响, 主要包括与乙型肝炎慢性化和PLC发生发展有关的研究. 初步的研究表明乙型肝炎慢性化与HBV DNA整合以及优先的选择性整合可能存在关联, 此初步结论有待于研究证实. 由HBV DNA整合引起的宿主基因突变的鉴定以及如何导致PLC成为最近该领域研究的热点. 机体癌基因产生和激活是多因素共同作用的结果. 其中HBV DNA整合到宿主基因组是直接机制之一, 其他还可通过其结构蛋白、分泌蛋白, 或者通过表观遗传导致宿主基因突变, 有些突变与PLC的发生和发展有关. 但是这些因素致癌机制以及各因素之间关系有待于进一步研究阐明. 另外与乙型肝炎慢性化和PLC相关联整合位点的鉴定, 将为乙型肝炎慢性化机制研究提供新的思路和线索, 对未来临床基因诊断和治疗PLC也应该具有指导意义.

6 参考文献

1 Ljumovic D, Diamantis I, Alegakis AK, Kouroumalis EA. Differential expression of matrix metalloproteinases in viral and non-viral chronic liver diseases. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 203-211 [PMID: 15469875 DOI: 10.1016/j.cccn.2004.06.028]

2 Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 153-161 [PMID: 16673293 DOI: 10.1055/s-2006-939753]

3 Tarocchi M, Polvani S, Marroncini G, Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11630-11640 [PMID: 25206269 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11630]

4 De Mitri MS, Cassini R, Bernardi M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: molecular oncogenic potential of clear or occult infections. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2178-2186 [PMID: 20413301 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.034]

5 Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2010; 52: 594-604 [PMID: 20185200 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.033]

6 Cougot D, Neuveut C, Buendia MA. HBV induced carcinogenesis. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S75-S78 [PMID: 16461228]

7 Guerrieri F, Belloni L, Pediconi N, Levrero M. Molecular mechanisms of HBV-associated hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 147-156 [PMID: 23749671 DOI: 10.1055/s-0033-1345721]

8 Ng SA, Lee C. Hepatitis B virus X gene and hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 974-990 [PMID: 21647825 DOI: 10.1007/s00535-011-0415-9]

9 Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 144-152 [PMID: 21199526 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010]

10 Heikenwalder M, Protzer U. LINE(1)s of evidence in HBV-driven liver cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 249-250 [PMID: 24629329 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.015]

11 Zhang X, You X, Li N, Zhang W, Gagos S, Wang Q, Banos A, Cai N, Zhang H, Zhang H, Zhang X, Shan C, Qiu L, Zhang S, Lv N, Chen M, Du Y, Xia J, Ye L, Zhang X. Involvement of hepatitis B virus X gene (HBx) integration in hepatocarcinogenesis via a recombination of HBx/Alu core sequence/subtelomeric DNA. *FEBS Lett* 2012; 586: 3215-3221 [PMID: 22771476 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.06.039]

12 Jiang Z, Jhunjhunwala S, Liu J, Haverty PM, Kennemer MI, Guan Y, Lee W, Carnevali P, Stinson J, Johnson S, Diao J, Yeung S, Jubb A, Ye W, Wu TD, Kapadia SB, de Sauvage FJ, Gentleman RC, Stern HM, Seshagiri S, Pant KP, Modrusan Z, Ballinger DG, Zhang Z. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res* 2012; 22: 593-601 [PMID: 22267523]

13 Hai H, Tamori A, Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6236-6243 [PMID: 24876744 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6236]

14 Pár A. [Hepatitis B virus (HBV) infection and hepatocarcinogenesis]. *Orv Hetil* 2010; 151: 1045-1053 [PMID: 20558351 DOI: 10.1556/OH.2010.28881]

15 Hu X, Lin J, Xie Q, Ren J, Chang Y, Wu W, Xia Y. DNA double-strand breaks, potential targets for HBV integration. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010; 30: 265-270 [PMID: 20556566 DOI: 10.1007/s11596-010-0341-8]

16 哈明昊, 魏来. 乙型肝炎病毒基因的整合机制及对宿主的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14:743-746

17 Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchot C, Paterlini-Bréchot P. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2005; 54: 1162-1168 [PMID: 16009689 DOI: 10.1136/gut.2004.054452]

18 Bonilla Guerrero R, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 760-777 [PMID: 15826727]

19 Paterlini-Bréchot P, Saigo K, Murakami Y, Chami M, Gozuacik D, Mugnier C, Lagorce D, Bréchot C. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs frequently in human liver cancers and recurrently targets human telomerase gene. *Oncogene* 2003; 22: 3911-3916 [PMID: 12813464]

20 Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 2004; 72: 203-214 [PMID: 14695661]

21 Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus (HBV) X gene

integration in liver tissue on hepatocellular carcinoma development in serologically HBV-negative chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008; 48: 43-50 [PMID: 18023912]
22 Feitelson MA, Lee J. Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2007; 252: 157-170 [PMID: 17188425]
23 Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1122-1132 [PMID: 21665892 DOI: 10.1093/carcin/bgr108]
24 Ringelhan M, Heikenwalder M, Protzer U. Direct effects of hepatitis B virus-encoded proteins and chronic infection in liver cancer development. *Dig Dis* 2013; 31: 138-151 [PMID: 23797136 DOI: 10.1159/000347209]
25 Schirmacher P, Wang H, Stahnke G, Will H, Rogler CE. Sequences and structures at hepadnaviral integration: recombination sites implicate topoisomerase I in hepadnaviral DNA rearrangements and integration. *J Hepatol* 1995; 22: 21-33 [PMID: 7602072]
26 Shih C, Burke K, Chou MJ, Zeldis JB, Yang CS, Lee CS, Isselbacher KJ, Wands JR, Goodman HM. Tight clustering of human hepatitis B virus integration sites in hepatomas near a triple-stranded region. *J Virol* 1987; 61: 3491-3498 [PMID: 2822957]
27 Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 74-81 [PMID: 17206756]
28 Lugassy C, Bernuau J, Thiers V, Krosgaard K, Degott C, Wantzin P, Schalm SW, Rueff B, Benhamou JP, Tiollais P. Sequences of hepatitis B virus DNA in the serum and liver of patients with acute benign and fulminant hepatitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 64-71 [PMID: 3794404]
29 Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, Lee NP, Lee WH, Ariyaratne PN, Tennakoon C, Mulawadi FH, Wong KF, Liu AM, Poon RT, Fan ST, Chan KL, Gong Z, Hu Y, Lin Z, Wang G, Zhang Q, Barber TD, Chou WC, Aggarwal A, Hao K, Zhou W, Zhang C, Hardwick J, Buser C, Xu J, Kan Z, Dai H, Mao M, Reinhard C, Wang J, Luk JM. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 765-769 [PMID: 22634754 DOI: 10.1038/ng.2295]
30 Amaddeo G, Cao Q, Ladeiro Y, Imbeaud S, Nault JC, Jaoui D, Gaston Mathe Y, Laurent C, Laurent A, Bioulac-Sage P, Calderaro J, Zucman-Rossi J. Integration of tumour and viral genomic characterizations in HBV-related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2015; 64: 820-829 [PMID: 25021421 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306228]
31 Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into chromosomal DNA during acute hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6416-6421 [PMID: 16425409]
32 Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. *J Pathol* 2015; 235: 355-367 [PMID: 25196558 DOI: 10.1002/path.4434]
33 Shi Y, Lan Y, Cao F, Teng Y, Li L, Wang F, Li J, Zhou J, Li Y. Infected hematopoietic stem cells and with integrated HBV DNA generate defective T cells in chronic HBV infection patients. *J Viral Hepat* 2014; 21: e39-e47 [PMID: 24620791 DOI: 10.1111/jvh.12236]
34 Minami M, Daimon Y, Mori K, Takashima H, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2005; 24: 4340-4348 [PMID: 15806150]
35 Tamori A, Yamanishi Y, Kawashima S, Kanehisa M, Enomoto M, Tanaka H, Kubo S, Shiomi S, Nishiguchi S. Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5821-5826 [PMID: 16115921]
36 Saigo K, Yoshida K, Ikeda R, Sakamoto Y, Murakami Y, Urashima T, Asano T, Kenmochi T, Inoue I. Integration of hepatitis B virus DNA into the myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (MLL4) gene and rearrangements of MLL4 in human hepatocellular carcinoma. *Hum Mutat* 2008; 29: 703-708 [PMID: 18320596 DOI: 10.1002/humu.20701]
37 Tsuei DJ, Chang MH, Chen PJ, Hsu TY, Ni YH. Characterization of integration patterns and flanking cellular sequences of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinomas. *J Med Virol* 2002; 68: 513-521 [PMID: 12376959]
38 Nagaya T, Nakamura T, Tokino T, Tsurimoto T, Imai M, Mayumi T, Kamino K, Yamamura K, Matsubara K. The mode of hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. *Genes Dev* 1987; 1: 773-782 [PMID: 2828171]
39 Tu H, Gao HF, Ma GH, Liu Y. [Identification of hepatitis B virus integration sites in hepatocellular carcinoma tissues from patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 1249-1252 [PMID: 16796883]
40 Nakagawa H, Shibata T. Comprehensive genome sequencing of the liver cancer genome. *Cancer Lett* 2013; 340: 234-240 [PMID: 23142287 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.035]
41 Li S, Mao M. Next generation sequencing reveals genetic landscape of hepatocellular carcinomas. *Cancer Lett* 2013; 340: 247-253 [PMID: 23063663 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.09.027]
42 Toh ST, Jin Y, Liu L, Wang J, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Ronaghi M, Toh HC, Chow PK, Chung AY, Ooi LL, Lee CG. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis* 2013; 34: 787-798 [PMID: 23276797 DOI: 10.1093/carcin/bgs406]
43 Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H,

同行评价

本文系统性回顾HBV DNA整合与慢性乙型肝炎和PLC的关系，及其整合位点的鉴定，立题科学性较强，有较强的临床指导性.

Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44: 760-764 [PMID: 22634756 DOI: 10.1038/ng.2291]

44 Ding D, Lou X, Hua D, Yu W, Li L, Wang J, Gao F, Zhao N, Ren G, Li L, Lin B. Recurrent targeted genes of hepatitis B virus in the liver cancer genomes identified by a next-generation sequencing-based approach. *PLoS Genet* 2012; 8: e1003065 [PMID: 23236287 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003065]

45 Saitta C, Tripodi G, Barbera A, Bertuccio A, Smedile A, Ciancio A, Raffa G, Sangiovanni A, Navarra G, Raimondo G, Pollicino T. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2015 Feb 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25677098 DOI: 10.1111/liv.12807]

46 Saitta C, Lanza M, Bertuccio A, Lazzara S, Navarra G, Raimondo G, Pollicino T5. Evaluation of CTNNB1 and TP53 variability in patients with hepatocellular carcinoma and occult hepatitis B virus infection. *Cancer Genet* 2015 Jul 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26341700 DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.07.002]

47 Pollicino T, Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5951-5961 [PMID: 24876718 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.5951]

48 Bhargava A, Khan S, Panwar H, Pathak N, Punde RP, Varshney S, Mishra PK. Occult hepatitis B virus infection with low viremia induces DNA damage, apoptosis and oxidative stress in peripheral blood lymphocytes. *Virus Res* 2010; 153: 143-150 [PMID: 20667493 DOI: 10.1016/j.virusres.2010.07.023]

49 Pollicino T, Vegetti A, Saitta C, Ferrara F, Corradini E, Raffa G, Pietrangelo A, Raimondo G. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 190-193 [PMID: 22989571 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.005]

50 Bok J, Kim KJ, Park MH, Cho SH, Lee HJ, Lee EJ, Park C, Lee JY. Identification and extensive analysis of inverted-duplicated HBV integration in a human hepatocellular carcinoma cell line. *BMB Rep* 2012; 45: 365-370 [PMID: 22732223]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4665

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4665-4672
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝细胞肝癌诱导分化治疗研究进展

罗 娅, 金 海, 文国容, 庹必光

罗娅, 金海, 文国容, 庹必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003
罗娅, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81360311
作者贡献分布: 本文综述由罗娅完成; 金海与文国容参与资料整理; 庹必光修改审阅.
通讯作者: 庹必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路 149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205
收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-09-21
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-18

Advances in differentiation therapy of hepatocellular carcinoma

Ya Luo, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo

Ya Luo, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360311
Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2015-08-18 Revised: 2015-09-21
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignancy of the digestive system, which shows obvious disorders of differentiation. Currently, its pathogenesis is still elusive. Therefore, to figure out the mechanism of disturbed differentiation in HCC is the key to finding out precise therapeutic targets for differentiation therapy. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma refers to making hepatocellular carcinoma cells differentiate into mature hepatocytes, and rebuilding their normal phenotype and normal biological function through promoting HCC cell apoptosis and inhibiting their proliferation in the presence of specific differentiation-inducing agents or signals. In recent years, increasing research results about HCC differentiation therapy have been reported. This article reviews differentiation-inducing agents or targets, differentiation-related signaling pathways and microRNAs, with an aim to provide some clues for HCC differentiation therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Differentiation therapy; Liver cancer stem cells; MicroRNAs

Luo Y, Jin H, Wen GR, Tuo BG. Advances in differentiation therapy of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4665-4672
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4665.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4665

摘要

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诱导分化治疗是指在某种诱导分化剂或分化信号诱导下, 通过促进肝癌细胞凋亡和抑制增殖使HCC细胞向成熟肝细胞方向分化, 重建正常表型, 恢复正常生物学功能, 从而达到治愈HCC的目的. 细胞分化的观点认为分化障碍是HCC的一个重要生物学特征, 肝

背景资料
全反式维A酸治疗急性早幼粒细胞白血病是肿瘤分化治疗的经典范例, 极大地推动了诱导分化治疗相关研究的开展. 然而肝癌等恶性实体瘤的诱导分化治疗效果并不理想.

同行评议者
邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部; 任宁, 主任医师, 复旦大学附属中山医院

研发前沿

肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF)4α作为调控肝脏分化的重要转录因子, 在肝细胞肝癌的诱导分化治疗过程中具有一定的诱导分化作用已经有大量的研究证实, 然而肝细胞肝癌诱导分化治疗仍未取得突破性进展, 是因为缺乏对肝细胞肝癌分化机制的认识. 因此, 寻找新的诱导分化剂, 深入了解肝细胞肝癌分化机制成为肝细胞肝癌等实体瘤治疗研究的新方向和热点.

细胞肝癌的发生是由于正常基因功能受控于错误的表达程序所致. HCC的恶性程度很高, 预后极差, 严重危及人类健康, 然而肝细胞肝癌的具体发病机制尚不清楚, 研究HCC细胞的分化特征以及寻找新的诱导分化剂不但能为HCC治疗提供合理的治疗对策, 而且有助于人们对HCC发病机制的认识. 本文从分化诱导剂和分化治疗靶点, 分化相关信号通路和分化相关microRNA 3个方面综述了HCC诱导分化治疗的研究进展, 为HCC的治疗提供依据和线索.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞肝癌; 诱导分化; 肝癌干细胞; MicroRNA

核心提示: 肿瘤干细胞理论的提出为肝细胞肝癌的诱导分化治疗提供了新的理论依据. 寻找高效低毒的诱导分化剂和精确的诱导分化治疗靶点是诱导分化治疗的核心与关键. 分化相关信号通路的异常活化和microRNA的表观遗传学调控参与了肝癌细胞的分化调控.

罗娅, 金海, 文国容, 庹必光. 肝细胞肝癌诱导分化治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4665-4672 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4665.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4665

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是分化异常的恶性异质性肿瘤. 随着肿瘤干细胞理论的提出和证实, 认为肿瘤干细胞是指肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞. 近年来, 大量的研究认为肝癌的发生起源于肝癌干细胞, 然而对于肝癌干细胞的来源目前尚存争议, 一种观点认为肝癌干细胞来源于正常肝干细胞的转化, 这些正常肝干细胞由于基因突变导致自我更新和分化的调节失控; 另一种观点认为来源于去分化的成熟肝细胞. 肝癌干细胞的存在被认为是肝癌发生、转移、进展、复发和耐药的"罪魁祸首"[1]. 肿瘤干细胞理论的提出为肝癌诱导分化治疗提供了新的理论依据. 因此, 同时针对肝癌干细胞和肝癌细胞的诱导分化治疗成为新的HCC诱导分化治疗方向. 全反式维A酸(all-trans retinoic acid, ATAR)治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是肿瘤分化治疗的经典范例, 极大的推动了诱导分化治疗相关研究的开展. 然而肝癌等恶性实体瘤的诱导分化治疗效果并不理想, 寻找新的诱导分化剂, 深入了解HCC分化机制成为肝细胞肝癌等实体瘤治疗研究的新方向和热点.

1 分化诱导剂和分化治疗靶点

在正常肝脏发育过程中, 调控分化的转录因子主要有肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF)4α, HNF1α, HNF1β, C/EBPα和C/EBPβ[2]. HNF4α是肝脏富有的细胞核激素受体家族的转录因子, 位于肝细胞核内, 处于转录因子网络调控上游, 在分化成熟的肝细胞中高表达, 可以和肝脏中近1/3的基因启动子结合, 调控肝细胞分化表型, 维护肝细胞生物学功能. Yin等[3]的研究表明通过AdHNF4α感染HepG2和Hep3B肝癌细胞株可使其在小鼠体内的成瘤性完全丧失. 此外, 上调HNF4α表达可以阻断原代培养肝星状细胞和肝细胞上皮间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象, 促使活化肝星状细胞向上皮细胞表型转换, 显著减轻多种模型大鼠肝纤维化[4]. 另外也有研究[5]发现HNF4α和E-cadherin在分化程度较高的Hep3B和Huh-7肝癌细胞株表达较高, 在低分化的SK-Hep-1和Bel-7402肝癌细胞株表达较低, 并且人为的促使SK-Hep-1的HNF4α的表达能引起E-cadherin表达的上调, 最终促进间质上皮转换(mesenchymal-epithelial transition, MET)的发生, 降低了HCC细胞的侵袭性. 也有研究[6]进一步发现HNF4α能同时诱导HCC细胞和肝癌干细胞的分化, 明显减轻肝纤维化, 预防肝癌的发生. Zeng等[7]用携带*HNF1α*基因的腺病毒(AdHNF1α)转染HCC细胞后能恢复某些正常肝脏基因的表达以及miR-192和miR-194水平, 抑制CD133和上皮细胞黏附分子的表达以及雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 同时也能抑制转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)通路的激活. 抑瘤素M(oncostatin M, OSM)被证实不仅能通过信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)途径增加肝祖细胞分化程度, 而且能通过OSMR途径诱导EpCAM阳

性肝癌干细胞分化, 使G_0期肝癌干细胞进入细胞周期从而增加肝癌干细胞对化疗药物5-氟尿嘧啶的敏感性[8]. 另外, Kong等[9]的研究表明OSM能使肝癌细胞株SMMC-7721的细胞周期停滞在G_0/G_1期, 促进其凋亡, 诱导SMMC-7721向正常肝细胞表型分化. 低浓度的三氧化二砷能降低HCC细胞CD133、CD90和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)等低分化标志物的表达, 促进HCC细胞重建正常表型, 重新分泌白蛋白和球蛋白, 同时增加HCC细胞对传统化疗药物的敏感性[10]. 25-羟基胆固醇作用于肝癌AH136B腹水细胞能促进该细胞凋亡, 联合应用25-羟基胆固醇和低剂量的肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)具有协调抗癌作用[11]. 聚乙二醇干扰素α不仅具有抗肝炎病毒作用也有阻止肝癌发生的作用, 有研究发现在肝脏慢性损伤的过程中用聚乙二醇干扰素α治疗, 能调控肝细胞凋亡、增殖和分化, 大幅减少肝卵圆细胞的数目[12], 降低肝卵圆细胞转化为肝癌干细胞的可能性[13]. 国内的HCC诱导分化相关研究还涉及一些传统的中草药, 如紫龙金[14]、白杨素[15]、小柴胡汤[16]和苦参碱[17]等.

有研究者发现性别决定基因(sex-determining region of the Y, *SRY*)和干细胞相关基因*Oct4*(octamer-binding transcription factor 4)是潜在的分化治疗靶点, SRY在人HCC组织中高表达, 并且SRY能通过*OCT4*基因启动子上的SRY结合位点直接调控*OCT4*基因表达从而维持HCC细胞的干细胞特性如自我更新能力、成瘤能力[18]. 另外有研究[19]发现细胞表面趋化因子受体7(chemokine receptor, CXCR7)能活化细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)使HNF4α表达受抑制来调控HCC分化, 因此CXCR7-ERK-HNF4α有可能成为HCC分化治疗的另一靶点. Sun等[20]研究发现癌性锚蛋白重复蛋白(Gankyrin, Gen-Bank NM-002814)在HCC中过表达, 过表达的Gankyrin促进了正常肝细胞的去分化, 通过慢病毒转染实验沉默Gankyrin的表达能提高HCC细胞的分化程度, 降低HCC的恶性程度. 研究[21]发现Yin Yang-1(YY1)作为锌指蛋白类转录因子GLI-Kruppel家族成员之一在HCC细胞株中高表达, 并且能直接下调调控肝细胞分化的重要转录因子CCAAT/增强子结合蛋白α(CCAAT/enhancer-binding protein α, sCEBPA)发挥其致癌作用, 然而抑制YY1表达或者恢复CEBPA在HCC细胞中的表达能促使HCC细胞分化, 因此YY1有可能作为另一肝癌分化治疗靶点.

2 HCC分化相关信号通路

2.1 Wnt/β-catenin信号通路 Wnt/β-catenin信号通路是经典的Wnt通路, 在正常组织发育过程中调控细胞的增殖、分化和迁移, 其异常激活在许多肿瘤中被发现, 在HCC中同样存在Wnt/β-catenin信号通路的异常活化[22]. β连锁蛋白(β-catenin)作为转录助激活剂调控靶基因表达发挥作用. 在没有Wnt刺激作用时, 细胞质内的β-catenin与GSK-3p、APC、Axin降解复合体结合, β-catenin被磷酸化, 磷酸化后的β-catenin被泛素化标记后降解, 从而使β-catenin处于基础含量水平. 然而在Wnt刺激作用下, β-catenin磷酸化受抑制, 在细胞质内不断积累增多, 转运至细胞核内, 解除转录因子TCF/LEF与转录阻碍物结合后对靶基因转录抑制作用, 与转录因子TCF/LEF结合形成转录复合物, 激活靶基因转录. EMT是上皮来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 在这个过程中正常上皮细胞受控于错误的程序转化为异常分化表型的间质细胞. 大量的研究表明Wnt/β-catenin信号通路参与了许多肿瘤的EMT过程. 有研究[23]表明, HNF4α和β-catenin通过和T细胞因子4(T cell factor 4, TCF-4)竞争性结合调控*Slug*和*snail*基因的转录, 从而在调控肝细胞肝癌发生发展过程中形成双向负反馈环, 相互抑制, 自我增强, 从而决定细胞的分化方向是EMT还是MET. 另一项研究[24]表明, HNF4α通过调控Wnt/β-catenin信号通路调节肠道上皮细胞增殖和分化的平衡. 从上述2项研究可以看出Wnt/β-catenin信号通路的活化在HCC去分化的过程中扮演着重要角色.

2.2 Notch信号通路 Notch信号通路是进化高度保守的信号通路, 广泛存在于多细胞生物体. 他在细胞之间传递信息的过程中起着关键作用, 并且在胚胎发育和干细胞分化演变过程中参与调控细胞的分化发育[25]. 研究[26]发现, 在神经胶质瘤中胞质多聚腺苷酸化成分结合蛋白4(cytoplasmic polyadenylation element-

相关报道 HNF4α和β-catenin通过和T细胞因子4竞争性结合调控*Slug*和*snail*基因的转录, 从而在调控肝细胞肝癌发生发展过程中形成双向负反馈环, 相互抑制, 自我增强, 从而决定细胞的分化方向是上皮间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)还是间质上皮转换(mesenchymal-epithelial transition, MET).

创新盘点

本文较为系统的归纳和总结了肝细胞肝癌诱导分化治疗的研究意义和近5年国内外研究成果.

binding protein 4)能下调HES1和SIRT1的表达从而调控神经胶质瘤干细胞的分化, 为神经胶质瘤的诱导分化治疗提供了可能的靶点和新的线索. 另外有研究[27]发现在食管癌和胃癌中存在Notch-ATOH1通路活化, 用Notch通路抑制剂如γ-分泌酶抑制剂可以有效阻断该通路的活化, 从而达到一定的胃肠道肿瘤诱导分化治疗的效果. 然而关于Notch信号通路在HCC中的作用仍然尚存争议. 有2项研究[28,29]表明, Notch1的过表达促进了HCC细胞的细胞周期停滞和凋亡从而抑制HCC细胞的生长. Zhang等[30]研究发现Notch3在HCC患者组织中的表达水平和AFP的表达水平成正相关, 和分化程度成负相关, 并且Notch3能够通过使Wnt/β-catenin信号通路失活从而发挥维持肿瘤细胞干性的作用.

2.3 TGF-β信号通路 TGF-β超家族调控着细胞生长和分化, 其在肝细胞肝癌的发生发展过程中起着双重作用, 一方面在HCC初期可作为肿瘤抑制因子抑制细胞增殖、促进凋亡和分化. 另一方面在HCC晚期失去增殖抑制作用, 刺激血管生成、参与免疫抑制、促进细胞外基质形成, 参与了肿瘤微环境的构建[31]. TGF-β信号通路成员[TGF-βR2、SMAD3、SMAD4、胚肝血影蛋白(embryonic liver fodrin, ELF)]的功能紊乱可能导致肝干细胞的自我更新和分化的调节失控, 最终导致肝癌的形成. ELF是肝干细胞标志物, 在肝癌干细胞中缺失, 导致TGF-β信号通路中断, 使得肝干细胞分化调控过程异常, 出现异常分化表型, 最终转化为肝癌干细胞[32]. 有研究[33]发现, TGF-β靶向作用于糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)使其失活从而使HNF4α发生转录后修饰丧失了DNA结合活性和肿瘤抑制作用. 骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein, BMP4)属于TGF-β超家族的一个分支. 有研究者发现, 在小鼠模型中BMP4能诱导结肠癌干细胞分化增加其对化疗药物的敏感性[34]. 此外, Zhang等[35]的研究表明外源性高剂量的BMP4能诱导CD133阳性的PLC/PRF/5和Huh7肝癌细胞株中的肝癌干细胞向正常表型分化.

2.4 Hedgehog信号通路 Hedgehog(Hh)信号通路是进化保守的信号通路, 在胚胎时期调控细胞分化、组织和器官发育起着重要作用. 在正常成人肝组织中Hh信号通路处于失活状态, 然而在HCC中该信号通路处于异常激活状态. Hh信号通路包含了7个主要组件, 分别是Hedgehog(Hh)、patched(PTCH)、smoothened(Smo)、GLIs、kinesin-like protein costal 2(Cos 2)、fused(Fu)和suppressor of fused(SuFu). Fu等[36]的研究发现Hh信号通路的配体PTCH的表达在分化程度高的肝细胞癌组织中表达率高, 在分化程度低的肝细胞癌组织中表达率低. 细胞分化的过程常常伴随着细胞增殖与细胞凋亡, 细胞凋亡可以说是细胞的终末分化. Zhang等[37,38]研究发现沉默*Gli2*基因的表达能进一步下调凋亡抑制蛋白c-FLIP和*Bcl-2*基因的表达, 从而增加肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体[tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL]诱导的凋亡. Xu等[39]研究发现Gli1在肝癌组织中高表达, 并且其表达程度和肝癌的临床病理特征和分化程度密切相关. Zheng等[40]研究发现Gli1能直接上调TGF-β1通路靶基因*snail*的表达, 从而促进了HCC细胞EMT这一生物学过程的发生和肝癌细胞分化表型的改变.

3 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为22个核苷酸的非编码双链RNA分子, 他们在动植物中参与转录后基因表达调控. 大多数miRNA基因以单拷贝、多拷贝或基因簇的形式存在于基因组中. 成熟的miRNA和RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合对靶基因mRNA发挥裂解或遏制作用. miRNA表达模式具有分化的位相性和时序性, 因此miRNAs在细胞分化这一生物学过程中发挥着重要的调控作用并且和肿瘤的发生发展密切相关. 研究[41]表明, 在化学致癌物质的作用下, 鼠肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOCs)转分化为HCC细胞, 有研究者检测了1210个miRNA在这个过程中表达的变化, 并且用相关软件预测了表达变化大的miRNA作用的靶基因, 发现这些基因的功能涉及血管生成, 转录后蛋白修饰, 小分子代谢等. Yin等[42]的研究表明, HNF4α能通过上调来源于miR-379-656簇的miR-134水平来逆转HCC的

分化表型. miR-148a在肝细胞成熟过程中发挥着重要作用, 他可以直接调控DNA甲基转移酶1基因(DNA methyltransferase, *DNMT1*)的转录后表达促进HCC细胞向正常肝细胞特有表型分化, 如白蛋白的分泌[43]. 此外也有研究[44]表明, 促使具有高侵袭性的MHCC97H和MHCC97L肝癌细胞株过表达miR-148a能阻断EMT过程, 减弱肝癌干细胞标志物CD90和CD24的表达. 在HCC中, Lin28B的表达越高肿瘤分期越高, 分化程度越低[45]. 在正常发育过程中, RNA结合蛋白Lin28在干细胞中高表达使let-7 miRNA前体成熟受阻从而维持干细胞的自我更新能力. 然而当干细胞启动分化程序时, Lin28表达逐渐降低, 成熟的let-7表达逐渐增加, 干细胞的自我更新能力受抑制从而沿着终末分化方向分化. Lin28/let-7的平衡在细胞分化和肿瘤发生的过程中扮演着方向盘的作用, 这种平衡一旦失衡能导致肝干细胞的恶性转化[46]. 长期慢性的炎症刺激能导致正常细胞的恶性转化, 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、Lin28B、let-7和白介素(interleukin, IL)-6形成的正反馈环作为表观遗传学开关参与了正常细胞表型的转换[47]. miR-181家族成员在上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)阳性和AFP阳性的HCC细胞中呈高水平表达, miR-181能直接作用于调控分化的肝细胞转录因子, 因此, 抑制miR-181的表达能诱导HCC细胞的分化和抑制HCC细胞的成瘤能力[48]. miR-122来源于*hcr*基因转录本, 在肝细胞中特异性高表达, 参与调节肝细胞分化代谢, 发挥一定的抗炎抗癌作用[49]. Gα12在HCC中过表达, 加速了HNF4α的泛素化降解, 减弱了HNF4α对miR-122的反式激活作用, 引起了癌基因*c-Met*表达的增加和ERK、STAT3和Akt/mTOR信号通路的激活[50].

4 结论

从细胞分化的观点分析肝细胞肝癌, 认为分化障碍是HCC细胞的一个重要生物学特性. 大量证据表明, HCC细胞可能起源于一些未分化或微分化的干细胞, 是由于组织更新或损伤修复所产生的分化异常所致. 也有证据表明, HCC细胞来源于正常肝细胞的去分化. 同时越来越多的研究表明, 高效低毒的诱导分化剂能诱导某些肿瘤细胞走向正常的终末分化, 然而针对HCC等恶性实体瘤的诱导分化治疗效果并不理想, 是由于对HCC细胞分化和去分化机制的认识以及不能找到明确的诱导分化靶点. 因此, 从分化相关信号通路, miRNA的表观遗传学调控, 分化相关重要转录因子等多方面充分了解HCC分化异常机制, 有助于找到明确的分化治疗靶点和高效低毒的分化诱导剂, 为HCC提供合理的治疗对策.

应用要点

本文总结了肝细胞肝癌诱导分化治疗的新方向和热点, 为肝细胞肝癌的诱导分化治疗提供新的理论依据和线索.

5 参考文献

1 Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]

2 Costa RH, Kalinichenko VV, Holterman AX, Wang X. Transcription factors in liver development, differentiation, and regeneration. *Hepatology* 2003; 38: 1331-1347 [PMID: 14647040 DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.034]

3 Yin C, Lin Y, Zhang X, Chen YX, Zeng X, Yue HY, Hou JL, Deng X, Zhang JP, Han ZG, Xie WF. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma in mice with recombinant adenovirus carrying hepatocyte nuclear factor-4alpha gene. *Hepatology* 2008; 48: 1528-1539 [PMID: 18925631 DOI: 10.1002/hep.22510]

4 Yue HY, Yin C, Hou JL, Zeng X, Chen YX, Zhong W, Hu PF, Deng X, Tan YX, Zhang JP, Ning BF, Shi J, Zhang X, Wang HY, Lin Y, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4alpha attenuates hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2010; 59: 236-246 [PMID: 19671543 DOI: 10.1136/gut.2008.174904]

5 Yao D, Peng S, Dai C. The role of hepatocyte nuclear factor 4alpha in metastatic tumor formation of hepatocellular carcinoma and its close relationship with the mesenchymal-epithelial transition markers. *BMC Cancer* 2013; 13: 432 [PMID: 24059685 DOI: 10.1186/1471-2407-13-432]

6 Ning BF, Ding J, Yin C, Zhong W, Wu K, Zeng X, Yang W, Chen YX, Zhang JP, Zhang X, Wang HY, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha suppresses the development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 7640-7651 [PMID: 20876809 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0824]

7 Zeng X, Lin Y, Yin C, Zhang X, Ning BF, Zhang Q, Zhang JP, Qiu L, Qin XR, Chen YX, Xie WF. Recombinant adenovirus carrying the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene inhibits hepatocellular carcinoma xenograft growth in mice. *Hepatology* 2011; 54: 2036-2047 [PMID: 21898499 DOI: 10.1002/hep.24647]

8 Yamashita T, Honda M, Nio K, Nakamoto Y, Yamashita T, Takamura H, Tani T, Zen Y, Kaneko S. Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic

名词解释

EMT: 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程.

differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 4687-4697 [PMID: 20484035 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4210]

9 Kong N, Zhang XM, Wang HT, Mu XP, Han HZ, Yan WQ. Inhibition of growth and induction of differentiation of SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma cells by Oncostatin M. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 747-752 [PMID: 23621231]

10 Tomuleasa C, Soritau O, Fischer-Fodor E, Pop T, Susman S, Mosteanu O, Petrushev B, Aldea M, Acalovschi M, Irimie A, Kacso G. Arsenic trioxide plus cisplatin/interferon α-2b/doxorubicin/capecitabine combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011; 4: 60-66 [PMID: 21727766]

11 Yokoyama S, Nozawa F, Tanaka S, Muneyuki S, Ogawa M. Anti-tumor effects of 25-hydroxycholesterol and low-dose recombinant tumor necrosis factor-alpha on rat liver tumorigenesis: modulated differentiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2000; 16: 1029-1033 [PMID: 10762641]

12 Lim R, Knight B, Patel K, McHutchison JG, Yeoh GC, Olynyk JK. Antiproliferative effects of interferon alpha on hepatic progenitor cells in vitro and in vivo. *Hepatology* 2006; 43: 1074-1083 [PMID: 16628647 DOI: 10.1002/hep.21170]

13 Sell S, Leffert HL. Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2800-2805 [PMID: 18539957 DOI: 10.1200/jco.2007.15.5945]

14 彭安, 申东兰, 徐颂周. 紫龙金诱导Bel-7402人肝癌细胞分化的实验研究. 实用癌症杂志 2012; 27: 111-113

15 文红波, 曹运长, 虞佳, 王五洲. 白杨素对人肝癌HepG2细胞的诱导分化作用. 中国生化药物杂志 2014; 34: 33-36

16 胡雅凌, 黄秀深. 小柴胡汤含药血清诱导SSMC-7721人肝癌细胞株分化研究. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 37-39

17 王涌, 吴育连, 刘颖斌, 唐吉吉. 苦参碱体外诱导人肝癌细胞系Bel-7404分化及机制. 中华中医药杂志 2009; 24: 955-958

18 Murakami S, Ninomiya W, Sakamoto E, Shibata T, Akiyama H, Tashiro F. SRY and OCT4 Are Required for the Acquisition of Cancer Stem Cell-Like Properties and Are Potential Differentiation Therapy Targets. *Stem Cells* 2015; 33: 2652-2663 [PMID: 26013162 DOI: 10.1002/stem.2059]

19 Xue TC, Jia QA, Bu Y, Chen RX, Cui JF, Tang ZY, Ye SL. CXCR7 correlates with the differentiation of hepatocellular carcinoma and suppresses HNF4α expression through the ERK pathway. *Oncol Rep* 2014; 32: 2387-2396 [PMID: 25242412 DOI: 10.3892/or.2014.3501]

20 Sun W, Ding J, Wu K, Ning BF, Wen W, Sun HY, Han T, Huang L, Dong LW, Yang W, Deng X, Li Z, Wu MC, Feng GS, Xie WF, Wang HY. Gankyrin-mediated dedifferentiation facilitates the tumorigenicity of rat hepatocytes and hepatoma cells. *Hepatology* 2011; 54: 1259-1272 [PMID: 21735473 DOI: 10.1002/hep.24530]

21 Zhang S, Jiang T, Feng L, Sun J, Lu H, Wang Q, Pan M, Huang D, Wang X, Wang L, Jin H. Yin Yang-1 suppresses differentiation of hepatocellular carcinoma cells through the downregulation of CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *J Mol Med* (Berl) 2012; 90: 1069-1077 [PMID: 22391813 DOI: 10.1007/s00109-012-0879-y]

22 Chen C, Wang G. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 1964-1970 [PMID: 26244070 DOI: 10.4254/wjh.v7.i15.1964]

23 Yang M, Li SN, Anjum KM, Gui LX, Zhu SS, Liu J, Chen JK, Liu QF, Ye GD, Wang WJ, Wu JF, Cai WY, Sun GB, Liu YJ, Liu RF, Zhang ZM, Li BA. A double-negative feedback loop between Wnt-β-catenin signaling and HNF4α regulates epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *J Cell Sci* 2013; 126: 5692-5703 [PMID: 24101726 DOI: 10.1242/jcs.135053]

24 Cattin AL, Le Beyec J, Barreau F, Saint-Just S, Houllier A, Gonzalez FJ, Robine S, Pinçon-Raymond M, Cardot P, Lacasa M, Ribeiro A. Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 6294-6308 [PMID: 19805521 DOI: 10.1128/mcb.00939-09]

25 Zaret KS. Genetic programming of liver and pancreas progenitors: lessons for stem-cell differentiation. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 329-340 [PMID: 18398419 DOI: 10.1038/nrg2318]

26 Yin J, Park G, Lee JE, Park JY, Kim TH, Kim YJ, Lee SH, Yoo H, Kim JH, Park JB. CPEB1 modulates differentiation of glioma stem cells via downregulation of HES1 and SIRT1 expression. *Oncotarget* 2014; 5: 6756-6769 [PMID: 25216517]

27 Kazanjian A, Shroyer NF. NOTCH Signaling and ATOH1 in Colorectal Cancers. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2011; 7: 121-127 [PMID: 21980310 DOI: 10.1007/s11888-011-0090-5]

28 Qi R, An H, Yu Y, Zhang M, Liu S, Xu H, Guo Z, Cheng T, Cao X. Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8323-8329 [PMID: 14678992]

29 Wang C, Qi R, Li N, Wang Z, An H, Zhang Q, Yu Y, Cao X. Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression. *J Biol Chem* 2009; 284: 16183-16190 [PMID: 19376776 DOI: 10.1074/jbc.M109.002105]

30 Zhang Q, Lu C, Fang T, Wang Y, Hu W, Qiao J, Liu B, Liu J, Chen N, Li M, Zhu R. Notch3 functions as a regulator of cell self-renewal by interacting with the β-catenin pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 3669-3679 [PMID: 25668819]

31 Dong ZZ, Yao DF, Yao M, Qiu LW, Zong L, Wu W, Wu XH, Yao DB, Meng XY. Clinical impact

of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 288-295 [PMID: 18522884]

32 Baek HJ, Pishvaian MJ, Tang Y, Kim TH, Yang S, Zouhairi ME, Mendelson J, Shetty K, Kallakury B, Berry DL, Shin KH, Mishra B, Reddy EP, Kim SS, Mishra L. Transforming growth factor-β adaptor, β2-spectrin, modulates cyclin dependent kinase 4 to reduce development of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2011; 53: 1676-1684 [PMID: 21520178 DOI: 10.1002/hep.24128]

33 Cozzolino AM, Alonzi T, Santangelo L, Mancone C, Conti B, Steindler C, Musone M, Cicchini C, Tripodi M, Marchetti A. TGFβ overrides HNF4α tumor suppressing activity through GSK3β inactivation: implication for hepatocellular carcinoma gene therapy. *J Hepatol* 2013; 58: 65-72 [PMID: 22960426 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.023]

34 Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci-Vitiani L, Gulotta G, Dieli F, de Maria R, Stassi G. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 297-309 [PMID: 20951698 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.005]

35 Zhang L, Sun H, Zhao F, Lu P, Ge C, Li H, Hou H, Yan M, Chen T, Jiang G, Xie H, Cui Y, Huang X, Fan J, Yao M, Li J. BMP4 administration induces differentiation of CD133+ hepatic cancer stem cells, blocking their contributions to hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 4276-4285 [PMID: 22773665 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1013]

36 Fu X, Wang Q, Chen X, Huang X, Cao L, Tan H, Li W, Zhang L, Bi J, Su Q, Chen L. Expression patterns and polymorphisms of PTCH in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Exp Mol Pathol* 2008; 84: 195-199 [PMID: 18538319 DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.04.002]

37 Zhang D, Liu J, Wang Y, Chen J, Chen T. shRNA-mediated silencing of Gli2 gene inhibits proliferation and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells towards TRAIL-induced apoptosis. *J Cell Biochem* 2011; 112: 3140-3150 [PMID: 21695716 DOI: 10.1002/jcb.23240]

38 Zhang DW, Li HY, Lau WY, Cao LQ, Li Y, Jiang XF, Yang XW, Xue P. Gli2 silencing enhances TRAIL-induced apoptosis and reduces tumor growth in human hepatoma cells in vivo. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 1667-1676 [PMID: 25535898 DOI: 10.4161/15384047.2014.972286]

39 Xu QR, Zheng X, Zan XF, Yao YM, Yang W, Liu QG. [Gli1 expression and its relationship with the expression of Shh, Vimentin and E-cadherin in human hepatocellular carcinoma]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2012; 28: 536-539 [PMID: 22558994]

40 Zheng X, Vittar NB, Gai X, Fernandez-Barrena MG, Moser CD, Hu C, Almada LL, McCleary-Wheeler AL, Elsawa SF, Vrabel AM, Shire AM, Comba A, Thorgeirsson SS, Kim Y, Liu Q, Fernandez-Zapico ME, Roberts LR. The transcription factor GLI1 mediates TGFβ1 driven EMT in hepatocellular carcinoma via a SNAI1-dependent mechanism. *PLoS One* 2012; 7: e49581 [PMID: 23185371 DOI: 10.1371/journal.pone.0049581]

41 Xu RH, Zheng LY, He DL, Meng J, Xia LP, Hao XB, Zhang ZZ. Profiling of differentially expressed microRNAs (miRNAs) during differentiation of rat hepatic oval cells (HOCs) into hepatocellular carcinoma (HCC) cells. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 230-237 [PMID: 25257837 DOI: 10.1007/s12094-014-1218-2]

42 Yin C, Wang PQ, Xu WP, Yang Y, Zhang Q, Ning BF, Zhang PP, Zhou WP, Xie WF, Chen WS, Zhang X. Hepatocyte nuclear factor-4α reverses malignancy of hepatocellular carcinoma through regulating miR-134 in the DLK1-DIO3 region. *Hepatology* 2013; 58: 1964-1976 [PMID: 23775631 DOI: 10.1002/hep.26573]

43 Gailhouste L, Gomez-Santos L, Hagiwara K, Hatada I, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi RU, Shibata T, Miyajima A, Ochiya T. miR-148a plays a pivotal role in the liver by promoting the hepatospecific phenotype and suppressing the invasiveness of transformed cells. *Hepatology* 2013; 58: 1153-1165 [PMID: 23532995 DOI: 10.1002/hep.26422]

44 Yan H, Dong X, Zhong X, Ye J, Zhou Y, Yang X, Shen J, Zhang J. Inhibitions of epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cells-like properties are involved in miR-148a-mediated anti-metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2014; 53: 960-969 [PMID: 23861222 DOI: 10.1002/mc.22064]

45 Viswanathan SR, Powers JT, Einhorn W, Hoshida Y, Ng TL, Toffanin S, O'Sullivan M, Lu J, Phillips LA, Lockhart VL, Shah SP, Tanwar PS, Mermel CH, Beroukhim R, Azam M, Teixeira J, Meyerson M, Hughes TP, Llovet JM, Radich J, Mullighan CG, Golub TR, Sorensen PH, Daley GQ. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies. *Nat Genet* 2009; 41: 843-848 [PMID: 19483683 DOI: 10.1038/ng.392]

46 Oishi N, Wang XW. Novel therapeutic strategies for targeting liver cancer stem cells. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 517-535 [PMID: 21552419]

47 Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell* 2009; 139: 693-706 [PMID: 19878981 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.014]

48 Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, Deng C, Wauthier E, Reid LM, Ye QH, Qin LX, Yang W, Wang HY, Tang ZY, Croce CM, Wang XW. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology* 2009; 50: 472-480 [PMID: 19585654 DOI: 10.1002/hep.22989]

49 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, Yu L, Bai S, La Perle K, Chivukula RR, Mao H, Wei M, Clark KR, Mendell JR, Caligiuri MA, Jacob ST, Mendell JT, Ghoshal K. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-

同行评价

该综述选题为目前研究的热点问题，因而具有重要的理论意义和应用价值. 文献综述部分对肝细胞肝癌诱导分化治疗的研究意义以及近5年国内外研究成果进行了较为系统的归纳和总结，内容严谨，归纳总结合情合理.

tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 2871-2883 [PMID: 22820288]
50 Yang YM, Lee CG, Koo JH, Kim TH, Lee JM, An J, Kim KM, Kim SG. Gα12 overexpressed in hepatocellular carcinoma reduces microRNA-122 expression via HNF4α inactivation, which causes c-Met induction. *Oncotarget* 2015; 6: 19055-19069 [PMID: 25965999]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4673

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4673-4679
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

基因敲除技术在炎症性肠病肠上皮屏障机制研究中的应用

陈 柳, 吴焕淦, 施 茵

陈柳, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203
吴焕淦, 施茵, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030
陈柳, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的相关研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273844, 81473757
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500
作者贡献分布: 本文综述由陈柳完成; 吴焕淦与施茵负责审校指导.
通讯作者: 施茵, 主任医师, 博士, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. flysy0636@163.com
电话: 8621-64383910
收稿日期: 2015-08-06 修回日期: 2015-08-21
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-18

Application of gene knockout technology in research of intestinal epithelial barrier mechanism in inflammatory bowel disease

Liu Chen, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Liu Chen, Yueyang Clinical Medical School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273844 and 81473757; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500
Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 630 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@163.com
Received: 2015-08-06 Revised: 2015-08-21
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-18

Abstract

Intestinal epithelial barrier permeability changes/increase caused by intestinal epithelial barrier damage play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, and the maintenance of normal intestinal epithelial barrier permeability depends on the two aspects of the trans-epithelial cell pathway and the tight connection between the cells. In recent years, with the development of molecular biology technology and wide application of a variety of gene engineering technology, specific knocking out a particular gene through gene knockout technology to study the pathogenesis of the disease has become a hot research topic. In this paper, we review the application of gene knockout technology in the research of intestinal epithelial barrier trans-epithelial pathway and tight junction pathway in inflammatory bowel disease, in order to provide some ideas for further study of the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gene knockout technology; Inflammatory bowel disease; Intestinal epithelial barrier; Review

Chen L, Wu HG, Shi Y. Application of gene knockout technology in research of intestinal epithelial barrier mechanism in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4673-4679 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4673.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4673

摘要

肠上皮屏障通透性改变/增加所致的肠上皮

背景资料
肠上皮屏障是机体最重要的免疫防御屏障, 其中肠黏膜上皮细胞及其细胞间的紧密连接结构是肠道抵御外环境中有害物质或病原体入侵肠黏膜组织的关键, 是维持肠上皮的选择通透性及其屏障功能的结构基础. 跨上皮途径和细胞旁紧密连接途径结构的改变, 可使肠黏膜通透性改变, 即肠上皮屏障出现损伤进而可导致炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生.

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿

基因敲除技术特异性敲除某一特定基因来研究疾病的发病机制成为热点. 本文通过介绍基因敲除技术特异性敲除肠上皮屏障的跨上皮途径和紧密连接途径这两条途径中的任意靶点基因来造成其结构改变, 以此来研究IBD的发病机制; 并在此基础上来寻找治疗IBD的新靶点, 这将对于开发治疗IBD的新药具有重大的潜在研究价值.

屏障损伤在炎症性肠病发病机制中起重要作用, 正常肠上皮屏障通透性的维持依赖于跨上皮细胞途径和细胞间紧密连接途径这两方面. 近年来, 随着分子生物学技术的发展以及各种基因工程技术的广泛应用, 通过基因敲除技术特异性敲除某一特定基因来研究疾病的发病机制成为热点. 本文综合了近年来国内外相关研究文献, 旨对基因敲除技术在炎症性肠病肠上皮屏障的跨上皮途径和紧密连接途径这两方面研究中的应用进行简要概述, 试图对深入开展炎症性肠病的发病机制研究提供一些思路.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 基因敲除术; 炎症性肠病; 肠上皮屏障; 综述

核心提示: 肠上皮屏障通透性改变或通透性增加所致的肠上皮屏障损伤在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制中发挥着重要作用, 本文通过阐述基因敲除技术在肠上皮屏障跨上皮途径中的应用和在肠上皮屏障紧密连接途径中的应用来研究肠上皮屏障结构或功能损伤在IBD中的影响作用.

陈柳, 吴焕淦, 施茵. 基因敲除技术在炎症性肠病肠上皮屏障机制研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4673-4679 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4673.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4673

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 由于其发病率逐年升高, 其病因和发病机制的研究也越来越受到重视. 其中肠上皮屏障损伤机制的研究已成为IBD发病机制研究中的热点之一. 随着分子生物学技术的发展以及各种基因工程技术的广泛应用, 从20世纪90年代起就有研究者[1-3]通过采用基因敲除技术特异性敲除某一特定基因来研究细胞因子、细胞因子受体、T细胞受体、抗原递呈细胞以及肠上皮细胞在IBD发病机制尤其是在其免疫发病机制中的作用.

基因敲除(gene knockout)技术是20世纪80年代发展起来的一门新技术. 基因敲除动物模型的建立使许多与人类疾病相关的新基因的功能得到阐明, 从而使现代生物学及医学研究领域取得了突破性进展. 该技术应用DNA同源重组技术, 将灭活的基因导入小鼠胚胎干细胞以取代目的基因, 再筛选出已靶向灭活的细胞, 微注射入小鼠囊胚. 该细胞参与胚胎发育形成嵌合型小鼠, 再进一步传代培育可得到纯合基因敲除小鼠. 最新的基因敲除技术即可诱导区域性蛋白质敲除技术, 用这一技术构建的模式动物已成为目前功能基因组和功能蛋白质组研究最先进的工具之一[4]. 基因敲除动物可用于研究动物在该基因缺陷时的生理病理过程.

肠上皮屏障是机体最重要的免疫防御屏障, 其中肠黏膜上皮细胞及其细胞间的紧密连接结构是肠道抵御外环境中有害物质或病原体入侵肠黏膜组织的关键, 是维持肠上皮的选择通透性及其屏障功能的结构基础. 正常的肠上皮通透性主要依赖于两个途径, 即跨上皮途径和细胞旁途径(紧密连接), 在跨上皮途径中, 肠黏膜上皮细胞允许营养物质从肠腔吸收进入循环, 同时限制对人体有害的物质(如内毒素和炎症因子)通过[5,6]. 细胞旁途径是一组复杂的结构, 主要由上皮细胞之间的紧密连接构成. 细胞旁途径对大分子物质(如内毒素和细菌的其他产物)是否通过起到关键性调控作用[7]. 研究[8]表明, 跨上皮途径和细胞旁紧密连接途径结构的改变, 可使肠黏膜通透性改变, 即肠上皮屏障出现损伤进而可导致IBD的发生. 通过利用基因敲除技术特异性敲除这两条途径中的任意靶点基因来造成其结构改变, 由此来研究肠上皮屏障结构或功能损伤在IBD中的影响作用. 本文旨从肠上皮屏障的跨上皮途径和紧密连接途径研究基因敲除技术在这两条途径中的应用.

1 基因敲除技术在肠上皮屏障跨上皮途径中的应用

1.1 肿瘤坏死因子α 肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)即经典TNF, 是一种主要由单核-巨噬细胞产生的促炎细胞因子, 主要参与炎症反应和免疫反应. 他可诱导其他多种炎症介质的释放, 激活全身和肠道局部免疫反应, 引起免疫级联反应和恶性循环, 导致肠道持续炎症[9]. Fukumoto等[10]通过研究证实, 用

吲哚美辛诱导的小肠损伤模型中, TNF-α$^{-/-}$的小鼠与野生型小鼠相比, 其肠上皮细胞凋亡含量和Caspase3蛋白的表达明显低于野生型小鼠, Bcl-2 mRNA的表达水平高于野生型小鼠. 他们认为TNF-α在吲哚美辛诱导的小肠损伤模型发病机制中发挥着重大作用, 是通过其自身参与肠黏膜的中性粒细胞浸润和肠上皮细胞凋亡途径实现的.

1.2 锌指蛋白A20 锌指蛋白A20(zinc finger protein A20, A20), 他是由TNF-α诱导产生的TNF-α诱导蛋白3(TNF-α induced protein 3, TNFAIP3), 是核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的目标基因, 能够编码泛素化修饰酶, 除可负调控TNF-α介导的NF-κB激活, 还可抑制TNF-α介导的细胞凋亡[11]. Vereecke等[12]研究发现, A20$^{-/-}$的小鼠没有出现自发的肠道炎症, 但是却显示出对实验性结肠炎的敏感性, 并且A20$^{-/-}$的小鼠肠上皮细胞对TNF-α诱导的细胞凋亡具有高敏感性, 可导致肠上皮细胞凋亡以及肠上皮屏障破坏, 最终源于肠道共生菌的侵袭引起系统性炎症反应而导致死亡.

1.3 Ras相关结构域蛋白1A Ras相关结构域蛋白1A(Ras association domain family protein 1A, *RASSF1A*)是一个肿瘤抑制基因. 近年来研究[13-15]发现, RASSF1A是一种新的细胞调节因子, 他是Rassf/Salvador/Hippo通路的组成部分, 而Rassf通路能够调节细胞的死亡和增殖. Gordon等[16]通过实验证实, 特意敲除*RASSF1A*基因可导致肠上皮细胞凋亡增加. 他们通过实验观察到, RASSF1A与膜近端Toll样受体组件有密切关联. RASSF1A能够抑制Toll样受体诱导的NF-κB活化, 活化的NF-κB可以调节肠上皮细胞的增殖和诱导Hippo通路的靶蛋白YAP(Yes-associated protein)酪氨酸磷酸化, 而酪氨酸磷酸化的YAP可以上调促凋亡基因从而导致肠上皮细胞凋亡. 从果蝇的肠上皮细胞移除YAP或在YAP$^{-/-}$的葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导产生的结肠炎小鼠中显示出肠上皮细胞的低存活率和细胞增殖减弱[17].

1.4 MicroRNA-21 MicroRNA-21(miR-21)是一个独特的miRNA, 能够在多种炎症性疾病中过量表达, 包括IBD[18-22]. miRNAs属于一种小核糖核酸分子, 他能够在后转录水平调节基因的表达. Shi等[23]研究证实, 在用DSS处理之前, miR-21$^{-/-}$小鼠和野生型小鼠的肠上皮通透性和肠上皮细胞凋亡率并没有明显差别, 而在用DSS诱导产生结肠炎模型之后, 野生型小鼠与miR-21$^{-/-}$小鼠相比, 其肠上皮通透性和肠上皮细胞凋亡率明显增加. 因此, 认为特异性敲除miR-21可以提高DSS诱导的实验性结肠炎小鼠的存活率.

1.5 白介素-6 白介素-6(interleukin 6, IL-6)是一类具有多重生物学效应的细胞因子, 他参与各种细胞免疫应答和细胞凋亡与增殖, 对维持肠黏膜完整性有重要意义[24]. Grivennikov等[25]研究证实, 用DSS诱导产生的急性肠炎模型中, IL-6$^{-/-}$小鼠与野生型小鼠相比, 其诱导的结肠炎更加严重, 体质量减轻也较野生型小鼠更为明显; IL-6$^{-/-}$小鼠的肠上皮细胞凋亡率也显著增高. 认为IL-6可以提高肠上皮细胞的增殖, 增强肠上皮细胞对抗凋亡的能力.

1.6 信号转录和转录激活5b 信号转录和转录激活5b(signal transducer and activator of transcription 5b, STAT5b)是转录因子家族的成员之一, 他被多种细胞因子和激素活化来调节机体免疫、造血和新陈代谢. Han等[26]认为, 在CD患者受损的结肠组织中STAT5b的活化是减少的. 而用TNBS诱导产生的实验性结肠炎模型中, STAT5b$^{-/-}$小鼠对实验性结肠炎表现出易感, 推测STAT5b对研究结肠屏障功能有重要意义. 他们进一步研究证实, 特异性敲除*STAT5b*基因, 导致结肠基因表达的凋亡模式的活化, 可增加肠黏膜的通透性和肠上皮细胞的凋亡[27].

1.7 肠三叶因子 肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)是肠上皮修复的重要调控因子, 在肠黏膜损伤时有利于肠黏膜的连续性重建. 在结直肠癌和衍生的细胞系中ITF分泌会增多, 肠黏膜修复需要肠上皮细胞从基底脱离, 这将诱导细胞凋亡的发生. Taupin等[28]研究证实, 特异性敲除*ITF*基因的小鼠结肠上皮细胞凋亡明显增加, 并且不伴随有受体相关(TNFR/Fas)和应激相关(Bcl-family)的细胞凋亡调节因子表达的改变.

2 基因敲除技术在肠上皮屏障紧密连接途径中的应用

2.1 缓激肽1受体和缓激肽2受体 缓激肽受体(bradykinin receptor, BDKR)是G蛋白偶联受

相关报道
Marcon等认为特异性敲除缓激肽1受体基因的小鼠对实验性结肠炎易感是通过代偿性上调缓激肽2受体实现的, 而缓激肽2受体可以破坏肠上皮屏障的紧密连接途径, 进而使肠黏膜的通透性增加. 缓激肽2受体激动剂可减轻试验性结肠炎的症状, 可望成为一个重要的靶向治疗剂.

创新盘点

本文较全面的论述了基因敲除技术在IBD肠上皮屏障的跨上皮途径和紧密连接途径这两方面研究中的应用, 从方法学上对今后深入开展IBD肠上皮屏障损伤机制的研究具有重要参考价值.

体视紫红质亚家族的重要成员之一, 可参与调节血压、中枢痛觉调制、炎症发生和发展等众多病理生理过程. BDKR分为缓激肽1受体(bradykinin 1 receptor, B1R)和缓激肽2受体(bradykinin 2 receptor, B2R)两种受体亚型. BDKR的相应配体-缓激肽(bradykinin, BK)则是激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)的重要产物[29]. B2R在各种不同器官中都有表达, 能够介导多数已知激肽的生理活动; 而B1R在正常状态下表达量很少, 但是在创伤或是病理状态下能迅速表达[30-32]. 研究[33]证实, BK作为B2R激动剂, 能够破坏紧密连接通路, 从而使肠黏膜通透性增加. Marcon等[34]研究证实, 特异性敲除*B1R*基因的小鼠对DSS诱导的结肠炎易感, 与DSS诱导的野生型小鼠相比, IL-1β、IFN-γ、角质形成细胞趋化因子和巨噬细胞炎性蛋白2的表达明显增加; 而对野生型小鼠进行B1R拮抗剂治疗后, 对DSS诱导的结肠炎并没有明显影响; 用DSS诱导的B1R$^{-/-}$小鼠, 其B2R mRNA的表达明显上调, 紧密连接相关蛋白occludin的基因表达减少; 但通过对DSS诱导的B1R$^{-/-}$小鼠进行B2R拮抗剂治疗后, 其可以阻断结肠炎的恶化. 因此, 认为基因敲除B1R的小鼠对实验性结肠炎易感可能与其代偿性上调B2R有关, 进而通过调节紧密连接来实现.

2.2 蛋白C 蛋白C(protein C, PC)是PC通路的成员之一, PC通路是连接炎症和凝血的一个主要桥梁. PC通路主要由血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、内皮细胞蛋白C受体(endothelial cell PC receptor, EPCR)、PC、蛋白酶激活受体-1(protease-activated receptor-1, PAR-1)蛋白组成[35]. 通常PC通路被认为主要具有抗凝作用, 有研究[36,37]证实, 他对炎症通路也起着重要作用, 其通路的每个组成部分都表现出极大的抗炎活性, 且其在肠上皮细胞中也有表达. PC作为一种抗凝和抗炎分子, 在IBD的患者中上皮细胞表达的PC和PC受体下调. Vetrano等[38]通过研究证实, 特异性敲除PC基因的小鼠会形成自发性结肠炎, 并对实验性结肠炎易感. PC$^{-/-}$小鼠释放的炎症细胞因子和肠黏膜通透性都出现增加. 而通过对肠上皮紧密连接结构分析发现, PC$^{-/-}$小鼠的连接黏附分子A(junctional adhesion molecule A, JAM-A)和claudin-3表达减少, ZO-1表达模式改变. 在体内, 用活化的PC治疗PC$^{-/-}$小鼠, 其肠黏膜损伤治愈和结肠炎症得到改善. 由此推测, 肠上皮细胞的PC通路在调节肠上皮通透性和紧密连接完整性上发挥重要作用.

2.3 叉头框转录因子4 叉头框转录因子4(forkhead box transcription factor O4, FoxO4)是叉头框转录因子家族成员之一. FoxO蛋白参与多种细胞功能, 其中包括免疫应答的调节[39-44]. Zhou等[45]研究证实, 特异性敲除*FoxO4*基因的小鼠对TNBS诱导的结肠炎易感性增加; 与野生型小鼠相比, FoxO4$^{-/-}$小鼠的上皮细胞内趋化因子CCL5、CD4^{+}上皮内T细胞的招募和炎症细胞因子INF-γ、TNF-α的表达均显著增加. 此外, FoxO4$^{-/-}$小鼠的肠黏膜通透性增加, 相关的紧密连接蛋白ZO-1、claudin-1表达减少.

2.4 JAM-A JAM-A是紧密连接家族的成员之一. 紧密连接分子家族的组成比较复杂, 主要由多种跨膜蛋白(transmembrane proteins)家族和JAM家族组成. 研究[46]表明JAM-A能参与调节屏障功能和炎症应答, 其在很多类型的细胞中都有表达, 特别是在内皮细胞和上皮细胞中表达较多. Laukoetter等[47]研究发现, 与野生型小鼠相比, 特异性敲除*JAM-A*基因的小鼠对DSS诱导的结肠炎易感. 此外, 在JAM-A$^{-/-}$的小鼠中, 其结肠黏膜炎症和肠上皮细胞的通透性增加, 肠上皮细胞的增殖增加, 同时其紧密连接蛋白claudin-10、claudin-15的表达也上调. 这些研究结果显示, JAM-A介导肠上皮屏障功能是通过调节跨膜蛋白的表达和肠上皮细胞的增殖来实现的, 进而调节肠黏膜炎症和肠上皮黏膜急性损伤的应答.

2.5 IL-1β IL-1β是一种多功能细胞因子, 主要由活化的单核-巨噬细胞产生, 在IBD的发病机制中发挥重要作用. 有研究[48,49]表明, IL-1β可以导致生长的Caco-2细胞的肠上皮紧密连接通透性增加. 临床研究[50-52]也发现, IBD患者体内IL-1β水平的增加可导致肠黏膜通透性增加. Al-Sadi等[53]通过研究证实, IL-1β可以导致小鼠肠上皮通透性增加, 且其可能是通过介导肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)表达增加和/或活化实现的; 而在特异性敲除*MLCK*基因的小鼠中, IL-1β没有导致肠上皮通透性的增加. 由此提示MLCK在肠上皮屏障紧密连接途径中发挥着

重要的调节作用.

3 结论

肠黏膜上皮屏障是机体最重要的免疫防御屏障, 其损害程度与IBD的发生与发展密切相关; 肠黏膜上皮屏障一旦受损则可引起肠上皮通透性增加, 因此, 修复肠黏膜上皮屏障已经成为治疗IBD的新目标. 基因敲除技术是在动物整体水平研究目的基因的生物学技术, 在新基因的功能鉴定及人类疾病的研究中展现出不可估量的应用前景, 本文通过查阅大量的国内外文献, 认为基因敲除技术在IBD的发病机制以及治疗策略上存在着很大的潜在应用价值. 本文旨对基因敲除技术在IBD肠上皮屏障的跨上皮途径和紧密连接途径这两方面研究中的应用进行简要概述, 以期对深入开展IBD的发病机制的研究和寻找新的治疗方法提供一些思路.

4 参考文献

1 Kulkarni AB, Karlsson S. Transforming growth factor-beta 1 knockout mice. A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol* 1993; 143: 3-9 [PMID: 8317552]
2 Yeung RS, Penninger J, Mak TW. T-cell development and function in gene-knockout mice. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 298-307 [PMID: 8011213]
3 Wang ZE, Reiner SL, Zheng S, Dalton DK, Locksley RM. CD4+ effector cells default to the Th2 pathway in interferon gamma-deficient mice infected with Leishmania major. *J Exp Med* 1994; 179: 1367-1371 [PMID: 7908325]
4 Cui Z, Wang H, Tan Y, Zaia KA, Zhang S, Tsien JZ. Inducible and reversible NR1 knockout reveals crucial role of the NMDA receptor in preserving remote memories in the brain. *Neuron* 2004; 41: 781-793 [PMID: 15003177 DOI: 1016/S0896-6273(04)00072-8]
5 Madara JL. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; 137: 1273-1281 [PMID: 2260620]
6 Barrett KE. New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 25-34 [PMID: 18334565 DOI: 10.1152/advan.00092.2007]
7 Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901-1909 [PMID: 17148655 DOI: 10.2353/ajpath.2006.060681]
8 Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 379-383 [PMID: 17545772]
9 Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994; 45: 491-503 [PMID: 8198398]
10 Fukumoto K, Naito Y, Takagi T, Yamada S, Horie R, Inoue K, Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Mizushima K, Hirai Y, Yoshida N, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Kita M, Yoshikawa T. Role of tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal injury in mice. *Int J Mol Med* 2011; 27: 353-359 [PMID: 21249312 DOI: 10.3892/ijmm.2011.602]
11 Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 2009; 30: 383-391 [PMID: 19643665 DOI: 10.1016/j.it.2009.05.007]
12 Vereecke L, Sze M, Mc Guire C, Rogiers B, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Pasparakis M, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte-specific A20 deficiency sensitizes to tumor necrosis factor-induced toxicity and experimental colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 1513-1523 [PMID: 20530205 DOI: 10.1084/jem.20092474]
13 Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development* 2011; 138: 9-22 [PMID: 21138973 DOI: 10.1242/dev.045500]
14 Fausti F, Di Agostino S, Sacconi A, Strano S, Blandino G. Hippo and rassf1a Pathways: A Growing Affair. *Mol Biol Int* 2012; 2012: 307628 [PMID: 22830020 DOI: 10.1155/2012/307628]
15 Avruch J, Zhou D, Bardeesy N. YAP oncogene overexpression supercharges colon cancer proliferation. *Cell Cycle* 2012; 11: 1090-1096 [PMID: 22356765 DOI: 10.4161/cc.11.6.19453]
16 Gordon M, El-Kalla M, Zhao Y, Fiteih Y, Law J, Volodko N, Anwar-Mohamed A, El-Kadi AO, Liu L, Odenbach J, Thiesen A, Onyskiw C, Ghazaleh HA, Park J, Lee SB, Yu VC, Fernandez-Patron C, Alexander RT, Wine E, Baksh S. The tumor suppressor gene, RASSF1A, is essential for protection against inflammation -induced injury. *PLoS One* 2013; 8: e75483 [PMID: 24146755 DOI: 10.1371/journal.pone.0075483]
17 Avruch J, Zhou D, Fitamant J, Bardeesy N. Mst1/2 signalling to Yap: gatekeeper for liver size and tumour development. *Br J Cancer* 2011; 104: 24-32 [PMID: 21102585 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606011]
18 Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, Richardson JA, Bassel-Duby R, van Rooij E, Olson EN. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. *Cancer Cell* 2010; 18: 282-293 [PMID: 20832755 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.08.013]
19 Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 467: 86-90 [PMID: 20693987 DOI: 10.1038/nature09284]
20 Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, Galuppo P, Just S, Rottbauer W, Frantz S, Castoldi M, Soutschek J, Koteliansky V, Rosenwald A, Basson MA, Licht JD, Pena JT, Rouhanifard SH, Muckenthaler MU,

名词解释

基因敲除技术: 该技术应用DNA同源重组技术, 将灭活的基因导入小鼠胚胎干细胞以取代目的基因, 再筛选出已靶向灭活的细胞, 微注射入小鼠囊胚. 该细胞参与胚胎发育形成嵌合型小鼠, 再进一步传代培育可得到纯合基因敲除小鼠.

同行评价

本文综述了基因敲除技术在IBD肠上皮屏障的跨上皮途径与紧密连接途径的应用, 对IBD的发病机制和临床诊疗有参考意义.

Tuschl T, Martin GR, Bauersachs J, Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456: 980-984 [PMID: 19043405 DOI: 10.1038/nature07511]

21 Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27: 2128-2136 [PMID: 17968323 DOI: 10.1038/sj.onc.1210856]

22 Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008; 18: 350-359 [PMID: 18270520 DOI: 10.1038/cr.2008.24]

23 Shi C, Liang Y, Yang J, Xia Y, Chen H, Han H, Yang Y, Wu W, Gao R, Qin H. MicroRNA-21 knockout improve the survival rate in DSS induced fatal colitis through protecting against inflammation and tissue injury. *PLoS One* 2013; 8: e66814 [PMID: 23826144 DOI: 10.1371/journal.pone.0066814]

24 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 1-21 [PMID: 15771564 DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806]

25 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]

26 Han X, Osuntokun B, Benight N, Loesch K, Frank SJ, Denson LA. Signal transducer and activator of transcription 5b promotes mucosal tolerance in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Am J Pathol* 2006; 169: 1999-2013 [PMID: 17148664 DOI: 10.2353/ajpath.2006.060186]

27 Han X, Ren X, Jurickova I, Groschwitz K, Pasternak BA, Xu H, Wilson TA, Hogan SP, Denson LA. Regulation of intestinal barrier function by signal transducer and activator of transcription 5b. *Gut* 2009; 58: 49-58 [PMID: 18687707 DOI: 10.1136/gut.2007.145094]

28 Taupin DR, Kinoshita K, Podolsky DK. Intestinal trefoil factor confers colonic epithelial resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 799-804 [PMID: 10639160]

29 Brechter AB, Persson E, Lundgren I, Lerner UH. Kinin B1 and B2 receptor expression in osteoblasts and fibroblasts is enhanced by interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha. Effects dependent on activation of NF-kappaB and MAP kinases. *Bone* 2008; 43: 72-83 [PMID: 18467203 DOI: 10.1016/j.bone.2008.02.003]

30 McEachern AE, Shelton ER, Bhakta S, Obernolte R, Bach C, Zuppan P, Fujisaki J, Aldrich RW, Jarnagin K. Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 7724-7728 [PMID: 1715575]

31 Menke JG, Borkowski JA, Bierilo KK, MacNeil T, Derrick AW, Schneck KA, Ransom RW, Strader CD, Linemeyer DL, Hess JF. Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 21583-21586 [PMID: 8063797]

32 Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, Ferreira J, Cabrini DA, Campos MM. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 803-818 [PMID: 15520046 DOI: 10.1038/sj.bjp.0706012]

33 Liu LB, Xue YX, Liu YH, Wang YB. Bradykinin increases blood-tumor barrier permeability by down-regulating the expression levels of ZO-1, occludin, and claudin-5 and rearranging actin cytoskeleton. *J Neurosci Res* 2008; 86: 1153-1168 [PMID: 18183615 DOI: 10.1002/jnr.21558]

34 Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, Sordi R, Morais RL, Pesquero JB, Calixto JB. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 389-402 [PMID: 22889120 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02136.x]

35 Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis VA, Castellino FJ. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood* 2010; 115: 1121-1130 [PMID: 20018912 DOI: 10.1182/blood-2009-09-201616]

36 Esmon CT. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems. *Trends Immunol* 2004; 25: 536-542 [PMID: 15364056 DOI: 10.1016/j.it.2004.08.003]

37 Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259 [PMID: 10189392]

38 Vetrano S, Ploplis VA, Sala E, Sandoval-Cooper M, Donahue DL, Correale C, Arena V, Spinelli A, Repici A, Malesci A, Castellino FJ, Danese S. Unexpected role of anticoagulant protein C in controlling epithelial barrier integrity and intestinal inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19830-19835 [PMID: 22109555 DOI: 10.1073/pnas.1107140108]

39 Garçon L, Rivat C, James C, Lacout C, Camara-Clayette V, Ugo V, Lecluse Y, Bennaceur-Griscelli A, Vainchenker W. Constitutive activation of STAT5 and Bcl-xL overexpression can induce endogenous erythroid colony formation in human primary cells. *Blood* 2006; 108: 1551-1554 [PMID: 16684963]

40 Luo G, Yu-Lee L. Stat5b inhibits NFkappaB-mediated signaling. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 114-123 [PMID: 10628751 DOI: 10.1210/mend.14.1.0399]

41 Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, Schölmerich J, Herfarth H, Ray K, Falk W, Rogler G. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2002; 122: 1987-2000 [PMID: 12055604 DOI: 10.1053/gast.2002.33662]

42 Rakoff-Nahoum S, Hao L, Medzhitov R. Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis. *Immunity* 2006; 25: 319-329 [PMID: 16879997 DOI: 10.1016/j.immuni.2006.06.010]

43 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]

44 Yang Z, Fuss IJ, Watanabe T, Asano N, Davey MP, Rosenbaum JT, Strober W, Kitani A. NOD2 transgenic mice exhibit enhanced MDP-mediated down-regulation of TLR2 responses and resistance to colitis induction. *Gastroenterology* 2007; 133: 1510-1521 [PMID: 17915219 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.025]

45 Zhou W, Cao Q, Peng Y, Zhang QJ, Castrillon DH, DePinho RA, Liu ZP. FoxO4 inhibits NF-kappaB and protects mice against colonic injury and inflammation. *Gastroenterology* 2009; 137: 1403-1414 [PMID: 19560465 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.049]

46 Martìn-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, Panzeri C, Stoppacciaro A, Ruco L, Villa A, Simmons D, Dejana E. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998; 142: 117-127 [PMID: 9660867]

47 Laukoetter MG, Nava P, Lee WY, Severson EA, Capaldo CT, Babbin BA, Williams IR, Koval M, Peatman E, Campbell JA, Dermody TS, Nusrat A, Parkos CA. JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *J Exp Med* 2007; 204: 3067-3076 [PMID: 18039951 DOI: 10.1084/jem.20071416]

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

49 Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2008; 180: 5653-5661 [PMID: 18390750]

50 Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986; 105: 883-885 [PMID: 3777713]

51 Miehsler W, Püspök A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 99-105 [PMID: 11383598]

52 Vavricka SR, Rogler G. New insights into the pathogenesis of Crohn's disease: are they relevant for therapeutic options? *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 527-534 [PMID: 19838869]

53 Al-Sadi R, Guo S, Dokladny K, Smith MA, Ye D, Kaza A, Watterson DM, Ma TY. Mechanism of interleukin-1β induced-increase in mouse intestinal permeability in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2012; 32: 474-484 [PMID: 22817402 DOI: 10.1089/jir.2012.0031]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4680

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4680-4686
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

正加速度适应性训练对大鼠胃黏膜PGI_2、TXA_2含量及TXA_2/PGI_2比值的影响

刘 昊, 陈 英, 徐 珊, 杜 斌, 唐合兰, 邱 杰, 杨春敏

背景资料
在航空航天医学领域中, 如何减轻正加速度(+Gz)对飞行员全身各系统器官造成的损伤一直以来就是研究的热点. 已有相关研究报道预适应训练能够减轻+Gz暴露下大鼠胃黏膜的损伤, 但其具体作用机制此前尚未报道, 内源性前列腺素物质在这一过程中是否产生作用也尚未明了.

刘昊, 安徽医科大学研究生院 安徽省合肥市 230032
陈英, 徐珊, 杜斌, 唐合兰, 邱杰, 杨春敏, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科 北京市 100142
刘昊, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
全军十二五后勤科研计划基金资助项目, No. AKJ11J004
作者贡献分布: 刘昊与杨春敏对此文所做贡献均等; 此课题由刘昊与杨春敏提出和设计; 研究过程由刘昊与邱杰操作完成; 研究所用试剂和研究工具由陈英、徐珊、杜斌及唐合兰提供; 数据分析由刘昊与杨春敏完成; 本论文写作由刘昊完成.
通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院干部病房消化科. chunmyang9816@163.com
电话: 010-66928118
收稿日期: 2015-08-22 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-18

Effect of positive acceleration adaptive training on PGI_2 and TXA_2 contents and TXA_2/PGI_2 ratio in the gastric mucosa of rats

Hao Liu, Yin Chen, Shan Xu, Bin Du, He-Lan Tang, Jie Qiu, Chun-Min Yang

Hao Liu, Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China
Yin Chen, Shan Xu, Bin Du, He-Lan Tang, Jie Qiu, Chun-Min Yang, Department of Gastroenterology, Cadre Ward, East Building, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China
Supported by: The Military Scientific and Technological Project During the "Twelfth Five-year" Period, No. AKJ11J004
Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Cadre Ward, East Building, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang9816@163.com
Received: 2015-08-22 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To assess the effect of positive acceleration adaptive training on prostacyclin (PGI_2) and thromboxane A_2 (TXA_2) contents and TXA_2/PGI_2 ratio in the gastric mucosa of rats.

METHODS: Forty male SD rats were randomly divided into five groups: A, B, C, D and E. Group A did not undergo any treatment. Group B was exposed to +5 Gz for 5 min per day over 5 consecutive days. Group C was exposed to +10 Gz for 5 min per day over 5 consecutive days. Group D was exposed to +4 Gz for 3 min per day over 5 consecutive days and +5 Gz for 5 min per day over another 5 consecutive days. Group E was exposed to +4 Gz for 3 min per day over 5 consecutive days and +10 Gz for 5 min per day over another 5 consecutive days. The damage to the gastric mucosa was then observed grossly and under a microscope to calculate the damage index. The TXB_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-K-$PGF_{1\alpha}$) contents in the gastric mucosa were detected by ELISA, and the TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$ ratio was calculated.

RESULTS: On unaided visual and microscopic observations, all groups developed mucosa damage, with the exception of group A. The damage to the gastric mucosa was less in group D than in group B, and in group E than in group C. The harm index was significantly lower in group D than in group B (0.875 ± 0.641 *vs* 1.750 ± 0.707, $P < 0.05$), and in group E than in group C (2.250 ± 1.035 *vs* 5.625 ± 1.767, $P <$

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

0.05). The content of TXB_2 was significantly lower in group D than in group B (159.588 pg/mL ± 36.216 pg/mL *vs* 251.018 pg/mL ± 50.845 pg/mL, $P < 0.01$), and in group E than in group C (150.476 pg/mL ± 48.589 pg/mL *vs* 331.538 pg/mL ± 79.102 pg/mL, $P < 0.01$). The content of 6-K-$PGF_{1\alpha}$ was significantly higher in group D than in group B (72.242 pg/mL ± 12.413 pg/mL *vs* 52.015 pg/mL ± 11.827 pg/mL, $P < 0.01$), and in group E than in group C (87.426 pg/mL ± 15.833 pg/mL *vs* 44.726 pg/mL ± 18.867 pg/mL, $P < 0.01$). The ratio of TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$ was significantly lower in group D than in group B (2.283 ± 0.705 *vs* 5.128 ± 1.788, $P < 0.01$), and in group E than in group C (2.250 ± 1.035 *vs* 8.599 ± 4.157, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Adaptive training can significantly reduce the gastric mucosal damage caused by high +Gz *via* mechanisms possibly related to the increase in PGI_2 content, decrease in TXA_2 content and reduction of the TXA_2/PGI_2 ratio.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adaptive training; +Gz; Gastric mucosa; Prostacyclin; Thromboxane A_2

Liu H, Chen Y, Xu S, Du B, Tang HL, Qiu J, Yang CM. Effect of positive acceleration adaptive training on PGI_2 and TXA_2 contents and TXA_2/PGI_2 ratio in the gastric mucosa of rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4680-4686 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4680.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4680

摘要

目的: 研究正加速度(+Gz)适应性训练对大鼠胃黏膜前列环素(prostacyclin, PGI_2)、血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)含量及TXA_2/PGI_2比值变化的影响.

方法: 40只♂SD大鼠随机分为5组, 每组8只, 分别标记为为A、B、C、D、E组. A组大鼠为空白对照, 不做处理, B组大鼠+5 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, C组大鼠+10 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, D组大鼠适应性训练(即+4 Gz值暴露3 min, 1次/d, 连续暴露5 d)后+5 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, E组大鼠适应性训练(即+4 Gz值暴露3 min, 1次/d, 连续暴露5 d)后+10 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d. 试验结束后肉眼和光学显微镜下观察胃黏膜损伤情况, 计算损伤指数, ELISA法检测胃黏膜内TXB_2、6-酮-前列腺素$F_{1\alpha}$(6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, 6-K-$PGF_{1\alpha}$)的含量, 并计算TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$的比值.

结果: 肉眼和光学显微镜下观察, 除A组外, 其余各组胃黏膜均有损伤, D组损伤轻于B组, E组损伤轻于C组. 适应性训练后, D组损伤指数小于B组(0.875±0.641 *vs* 1.750±0.707, $P<0.05$), E组损伤指数小于C组(2.250±1.035 *vs* 5.625±1.767, $P<0.05$); D组TXB_2低于B组(159.588 pg/mL±36.216 pg/mL *vs* 251.018 pg/mL±50.845 pg/mL, $P<0.01$), E组TXB_2低于C组(150.476 pg/mL±48.589 pg/mL *vs* 331.538 pg/mL±79.102 pg/mL, $P<0.01$); D组6-K-$PGF_{1\alpha}$高于B组(72.242 pg/mL±12.413 pg/mL *vs* 52.015 pg/mL±11.827 pg/mL, $P<0.01$), E组6-K-$PGF_{1\alpha}$高于C组(87.426 pg/mL±15.833 pg/mL *vs* 44.726 pg/mL±18.867 pg/mL, $P<0.01$); D组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值小于B组(2.283±0.705 *vs* 5.128±1.788, $P<0.01$), E组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值小于C组(2.250±1.035 *vs* 8.599±4.157, $P<0.01$).

结论: 适应性训练可明显减轻持续+Gz暴露带来的胃黏膜损伤, 其机制与PGI_2含量升高、TXA_2含量降低以及TXA_2/PGI_2比值降低有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 适应性训练; +Gz; 胃黏膜; 前列环素; 血栓素A_2

核心提示: 适应性训练可明显减轻正加速度(+Gz)值带来的胃黏膜损伤, 其机制与前列环素(prostacyclin, PGI_2)含量升高、血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)含量降低以及TXA_2/PGI_2比值降低有关, 从而为飞行员制定合理的体能训练计划, 减少飞行环境带来的胃肠道损伤提供坚实的理论基础.

刘昊, 陈英, 徐珊, 杜斌, 唐合兰, 邱杰, 杨春敏. 正加速度适应性训练对大鼠胃黏膜PGI_2、TXA_2含量及TXA_2/PGI_2比值的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4680-4686 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4680.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4680

0 引言

适应性细胞保护在20世纪80年代由Robert等[1]

研发前沿

飞行人员常处于持续+Gz暴露中, 其全身各器官均可造成一定损害, 而适应性训练可明显减轻+Gz带来的胃黏膜损伤, 胃黏膜中前列环素(prostacyclin, PGI_2)、血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)含量及TXA_2/PGI_2比值的变化可能与之相关, 此前尚未有相关文献报道其具体作用机制.

相关报道
近年来相关研究报道不同+Gz暴露及实验性大鼠胃溃疡下胃黏膜血流量、生长因子(表皮生长因子、转化生长因子)、胃肠激素(胃泌素、生长抑素等)、前列腺素类物质、氧自由基(丙二醛、超氧化物歧化酶)等, 但其与大鼠正加速度适应性训练的相关研究此前尚未见报道.

首次提出, 他是指给予胃黏膜温和的低浓度或低剂量的弱刺激物后, 随后能够抵抗较高浓度或高剂量的同类刺激物造成的胃黏膜损伤, 从而发挥胃黏膜的“适应性细胞保护”. Robert等[1]和Wallace等[2]在随后的研究中分别指出, 内源性前列腺素物质合成和释放在适应性细胞保护中占有重要地位. 在航空航天医学领域中, 如何减轻正加速度(+Gz)对飞行员全身各系统器官造成的损伤一直以来就是研究的热点. 已有相关研究[3]报道预适应训练可能减轻+Gz暴露下大鼠胃黏膜的损伤, 但其具体作用机制此前尚未报道, 内源性前列腺素物质在这一过程中是否产生作用也尚未明了. 因此, 我们通过大鼠适应性训练试验来观察其胃黏膜损伤情况以及测定大鼠胃黏膜内血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)、前列环素(prostacyclin, PGI_2)含量的变化, 阐明适应性训练对胃黏膜保护作用的机制, 从而为飞行员建立合理的体能训练计划, 减少飞行环境中对胃肠道的损伤提供理论基础. 由于TXA_2和PGI_2的生物半衰期($T_{1/2}$)均较短, 故通常测定其稳定的代谢产物TXB_2和6-酮-前列腺素$F_{1\alpha}$(6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, 6-K-$PGF_{1\alpha}$)分别代表TXA_2和PGI_2的含量[4].

1 材料和方法

1.1 材料 40只健康♂SD大鼠, SPF级, 体质量180 g±10 g, 购自中国军事医学科学院实验动物中心, 许可证号: SCXK-(军)-2012-0004, 食用由中国航空航天医学研究所提供的全营养颗粒饲料, 并安排专人负责喂养, 自由饮食及水. 动物实验室室温由空调控制, 维持在23 ℃±2 ℃. 小动物离心机、小动物手术器械、游标卡尺、试验动物解剖操作台, 由航空航天医学实验室提供; 0.9%氯化钠注射液, 华润双鹤药业股份有限公司, 生产批号Y1502269; 灭菌注射用水, 华润双鹤药业股份有限公司, 生产批号Y150227 10W; 碘伏消毒液, 北京四环卫生药械厂有限公司; 医用消毒乙醇, 北京宏志伟达工贸有限公司朝阳卫生用品分公司, 生产批号10141103; 超低温保存箱, 海尔集团公司; 戊巴比妥钠, Sigma公司提供; TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$放射免疫分析盒由北京尚柏生物技术研究所提供; 病理组织切片机及光学显微镜由中国人民解放军空军总医院病理科提供. 其他仪器和设备均由航空航天医学实验室提供.

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 40只♂SD大鼠随机分为5组, 每组8只, 分别为A组: 正常对照组, B组: +5 Gz值暴露组, C组: +10 Gz值暴露组, D组: 适应性训练后+5 Gz值暴露组, E组: 适应性训练后+10 Gz值暴露组. 所有大鼠均适应性喂养7 d.

1.2.2 +Gz暴露及适应性训练: 采用小动物离心机模拟+Gz值暴露, 离心机半径为1 m, 利用特制的固定盒承载大鼠, 每只大鼠专用一个固定盒, 保证加速度作用的方向, 大鼠头端均朝向离心机轴心, 俯面固定于离心机转臂远端, 采用梯形+Gz作用曲线, G值增长率为1 G/s, 全程由计算机进行加速度程序控制. 适应性训练及+Gz暴露方法参照赵洪礼等[3]、范勤等[5]及前期预实验结果具体如下: A组大鼠为空白对照, 不做处理, B组大鼠+5 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, C组大鼠+10 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, D组大鼠适应性训练(即+4 Gz值暴露3 min, 1次/d, 连续暴露5 d)后+5 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d, E组大鼠适应性训练(即+4 Gz值暴露3 min, 1次/d, 连续暴露5 d)后+10 Gz值暴露5 min, 1次/d, 连续暴露5 d.

1.2.3 标本采集及观察: +Gz值暴露完毕下离心机后, 用2%戊巴比妥钠(2.3 mL/kg)腹腔麻醉, 腹部剪毛, 碘伏消毒, 打开腹腔后结扎贲门和幽门, 将胃取出, 沿着胃大弯侧剪开, 冰生理盐水小心冲洗胃黏膜, 平铺于纱布上, 大头针固定, 肉眼观察胃黏膜损伤情况.

1.2.4 胃黏膜损伤指数测定: 观察胃黏膜损伤程度, 用游标卡纸测出损伤长度及宽度(单位为mm), 按Guth等[6]标准积分: 点状出血计1 分; 线状出血, 长度<1 mm计2分; 1 mm≤长度<2 mm计3分; 2 mm≤长度<3 mm计4分; 3 mm≤长度<4 mm计4分, 以此类推; 宽度>1 mm时分值加倍.

1.2.5 病理学观察: 取损伤最严重处胃黏膜组织(10 mm×10 mm)一块, 甲醛固定、脱水透明、浸蜡包埋、切片与贴片、脱蜡、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色、脱水透明、封固, 光学显微镜下观察胃黏膜损伤的形态学变化.

1.2.6 胃黏膜TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$含量检测: 胃黏膜损伤指数测定及留取胃黏膜标本后, 用小刀片轻轻刮取胃黏膜, 置于EP管中, -80 ℃冰箱

表 1 各组大鼠胃黏膜TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$含量及TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值变化 (mean ± SD)

分组	TXB_2(pg/mL)	6-K-$PGF_{1\alpha}$(pg/mL)	TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$
A组	121.400 ± 41.629	106.322 ± 16.909	1.199 ± 0.545
B组	251.018 ± 50.845[a]	52.015 ± 11.827[a]	5.128 ± 1.788[a]
C组	331.538 ± 79.102[ac]	44.726 ± 18.867[a]	8.599 ± 4.157[ac]
D组	159.588 ± 36.216[d]	72.242 ± 12.413[d]	2.283 ± 0.705[d]
E组	150.476 ± 48.589[f]	87.426 ± 15.833[f]	1.802 ± 0.715[f]

[a]P<0.05 *vs* A组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* B组; [f]P<0.01 *vs* C组. A组: 空白对照组; B组: +5 Gz值暴露组; C组: +10 Gz值暴露组; D组: 适应性训练后+5 Gz值暴露组; E组: 适应性训练后+10 Gz值暴露组. TXB_2: 血栓素B_2; 6-K-$PGF_{1\alpha}$: 6-酮-前列腺素$F_{1\alpha}$.

保存, 采用ELISA法检测TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$的含量, 准确称取组织质量, 按照质量(g): 体积(mL) = 1∶9的比例加入9倍体积生理盐水, 剪碎组织, 冰水浴制备匀浆, 2500-3000 r/min, 离心10 min, 取上清10%匀浆上清液, 其他具体操作方法分别严格参照TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$试剂盒说明书进行操作, 以*A*值为纵坐标, 以标准品浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 根据的样品的*A*值可在标准曲线上查出其浓度, 以pg/mL表示.

统计学处理 采用SPSS18.0软件对数据进行统计学分析, 首先对数据进行正态性检验和方差齐性分析, 计量资料使用mean±SD表示, 各组间均数比较采用*t*检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠胃标本肉眼观 A组: 胃底、胃窦黏膜光滑, 呈淡红色, 胃黏膜组织完整, 无缺损, 无充血、坏死. B组: 胃黏膜潮红, 可见点状及线状出血, 无坏死、糜烂、水肿. C组: 可见数个长条线状及点状出血灶, 周围黏膜欠完整, 无坏死及糜烂形成. D组: 可见散在点状出血灶, 胃黏膜光滑、完整, 无明显水肿、坏死形成. E组: 可见少许线状及点状出血, 胃黏膜光滑呈淡红色, 黏膜皱襞完整, 无水肿及坏死(图1).

2.2 各组大鼠胃标本组织病理学 A组: 胃黏膜组织形态正常, 结构完整, 胃小凹、胃底腺、黏膜下层、肌层、浆膜层组织完整. B组: 损伤局限于黏膜层及黏膜下层, 部分绒毛结构脱落, 黏膜层可见中性粒细胞浸润. C组: 损伤达肌层和浆膜层, 黏膜层及黏膜下层组织缺损, 腺体结构破坏严重, 细胞排列紊乱, 极不规则, 组织松散, 大量炎性细胞浸润. D组: 损伤限于黏膜层, 腺体破坏较轻, 部分绒毛破坏, 可见炎性细胞浸润. E组: 损伤达黏膜层, 部分损伤达黏膜下层, 部分腺体结构破坏, 有炎性细胞浸润(图2).

2.3 各组大鼠胃黏膜损伤指数的变化 C组损伤指数明显大于B组(5.625±1.767 *vs* 1.750±0.707)(P<0.05); 适应性训练后, D组损伤指数(0.875±0.641)小于B组(P<0.05), E组损伤指数(2.250±1.035)小于C组(P<0.05).

2.4 各组大鼠胃黏膜TXB_2、6-K-$PGF_{1\alpha}$含量及TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值变化 B、C组TXB_2含量均高于A组(P<0.05); 适应性训练后, D组TXB_2含量低于B组(P<0.01), E组TXB_2含量低于C组(P<0.01). B、C组6-K-$PGF_{1\alpha}$含量均低于A组(P<0.05); 适应性训练后, D组6-K-$PGF_{1\alpha}$含量高于B组(P<0.01), E组6-K-$PGF_{1\alpha}$含量高于C组(P<0.01). B组、C组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值均大于A组(P<0.05); 适应性训练后, D组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值小于B组(P<0.01), E组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值小于C组(P<0.01)(表1).

3 讨论

在航空航天医学领域, 飞行员在飞行环境及平时训练中常处于+Gz环境暴露中, 其胃黏膜损伤的发生率较高, 如何减少+Gz带来的损伤是研究的重要课题, 适应性训练可在一定程度上减轻+Gz造成的胃黏膜损伤, 以往研究仅探讨不同+Gz暴露对胃黏膜的损伤, 而对正加速度适应性训练的研究较少, 内源性前列腺素类物质是否与其相关也尚未明了. 赵洪礼等[3]及范勤等[5]研究发现, 随着+Gz暴露值的增加, 大

创新盘点

本研究采用小动物离心机模拟+Gz值暴露, 离心机半径为1 m, 利用特制的固定盒承载大鼠, 每只大鼠专用一个固定盒, 保证加速度作用的方向, 大鼠头端均朝向离心机轴心, 俯面固定于离心机转臂远端, 采用梯形+Gz作用曲线, G值增长率为1 G/s, 全程由计算机进行加速度程序控制. 通过不同+Gz值暴露研究正加速度适应性训练对大鼠胃黏膜PGI_2、TXA_2含量及TXA_2/PGI_2比值的影响.

应用要点

本研究表明, 适应性训练可明显减轻高+Gz值带来的胃黏膜损伤, 从而为飞行员制定合理的体能训练计划, 减少飞行环境带来的胃肠道损伤提供坚实的理论基础, 同时也为深入研究适应性训练对飞行员胃黏膜的保护作用提供科学依据.

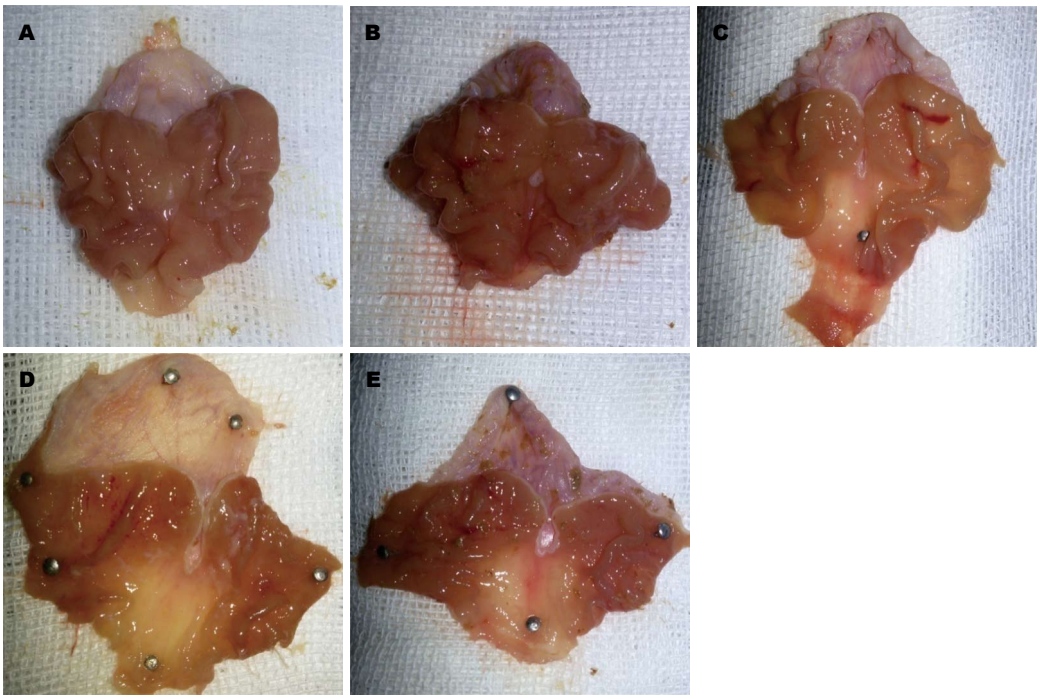


图 1　各组大鼠胃标本肉眼观. A: 空白对照组; B: +5 Gz值暴露组; C: +10 Gz值暴露组; D: 适应性训练后+5 Gz值暴露组; E: 适应性训练后+10 Gz值暴露组.

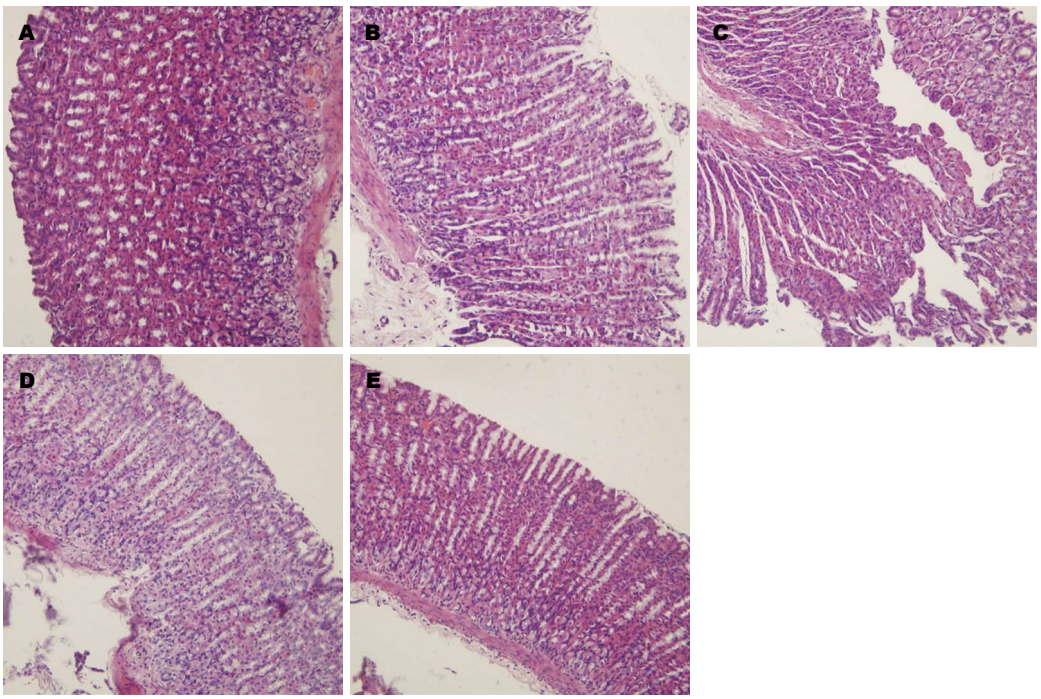


图 2　各组大鼠胃标本组织病理学观察(×100). A: 空白对照组; B: +5 Gz值暴露组; C: +10 Gz值暴露组; D: 适应性训练后+5 Gz值暴露组; E: 适应性训练后+10 Gz值暴露组.

鼠胃黏膜损伤逐渐加重. 本试验研究结果显示, B组和C组损伤指数均明显高于A组, 且C组损伤指数高于B组, 差异均具有统计学意义(P<0.05), 这与以往研究结果一致[4,7,8]. 大鼠适应性训练后, D组损伤指数低于B组; E组损伤指数低于C组(P<0.05), 说明适应性训练能够明显减少胃黏膜损伤指数. 胃黏膜组织肉眼观及光学显微镜下, 同样可以发现D组损伤轻于B组, E组损伤轻于C组.

前列腺素为广泛存在于人和动物体内的

一类不饱和脂肪酸, 具有多种生物活性. 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是合成前列腺素类物质的限速酶, 其催化花生四烯酸生成PGG_2、PGH_2, 再通过各种细胞专一性酶和异构酶, 生成前列腺素类物质, 包括PGD_2、PGE_2、PGF_{2a}、PGI_2和TXA_2[4]. 胃黏膜层中前列腺素类物质含量高于黏膜下层和肌层[9]. 其中, PGE_2、PGI_2和TXA_2在胃黏膜适应性细胞保护中占有重要作用.

有报道[10,11]指出, TXA_2和PGI_2在急性胃黏膜损伤发生及胃黏膜保护作用中分别发挥不同的生理作用. TXA_2主要由血小板合成, 是目前已知生物活性最强的血管收缩和血小板聚集物质[12]. TXA_2在急性胃黏膜损伤中扮有重要的作用, 这种作用可能是由于其产生了各种坏死物质[13]. 体外实验表明, TXA_2能够对兔胃黏膜直接产生细胞毒性, 抑制TXA_2的合成能够减轻牛胆酸诱导的胃黏膜损伤. 研究人员还发现在溃疡组织中TXA_2合成增多, 而在正常组织中并非如此. TXA_2抑制剂能够加速胃溃疡的愈合. 增高的TXA_2能够刺激胃酸的分泌, 对胃黏膜的再生产生抑制作用. 胃黏膜正常功能的维持很大程度上取决于黏膜内血流量, 胃黏膜血流可为黏膜细胞提供氧及营养物质, 带走细胞代谢产物, 从而使黏膜局部微环境保持相对稳定[14,15]. 而TXA_2有可能通过减少胃黏膜血流来抑制溃疡的愈合, 其在一定程度上阻碍了溃疡边缘上皮细胞的增殖[16]. 李志军等[17]研究发现, 胃黏膜内TXA_2的含量的升高使得胃黏膜下层广泛的微循环障碍, 是家兔应激性溃疡发病的重要机制. 而使用TXA_2特异性抑制剂后, 黏膜下层微循环也得到了相应的改善, 从而证实TXA_2的显著升高介导了胃黏膜下层微循环的障碍, 促进胃黏膜的损伤. 本实验研究结果同样说明了上述问题, 在+Gz暴露后, B组和C组的TXB_2含量明显高于A组; 随着+Gz值的增加, C组的TXB_2含量显著高于B组($P<0.05$). 然而在适应性训练后, D组的TXB_2含量低于B组, E组的TXB_2含量明显低于C组($P<0.05$), 说明适应性训练可显著降低胃黏膜内TXB_2的含量, 具有抗胃黏膜损伤的作用.

PGI_2由血管内皮细胞生成, 具有扩张血管、抑制血小板聚集的作用, 同时PGI_2是大鼠胃黏膜中含量最丰富的一型前列腺素类物质, 且代谢旺盛, 生物活性强, 具有强烈的细胞保护作用, 内源性含量降低则可造成黏膜损伤[18]. 林进乾等[19]研究表明, 胃黏膜损伤后, PGI_2含量降低, 其保护作用减弱. 王国中等[20]发现PGI_2能过增加胃黏膜血流量, 为黏膜细胞提供丰富的氧和营养物质, 带走有害物质, 使胃黏膜上皮细胞分泌黏液增多, 从而增强黏膜屏障和黏液屏障作用. 同样有研究人员发现PGI_2可通过活化的PGIP受体刺激传入神经释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP), 而CGRP是迄今为止发现的最强的舒血管物质, 故PGI_2可通过刺激CGRP的释放而发挥舒张胃黏膜血管、保护胃黏膜的作用. 本实验同样说明, 随着+Gz暴露值的增加, 胃黏膜损伤逐渐加重, PGI_2含量逐渐降低, 保护作用减弱. 在适应性训练后, D组6-K-$PGF_{1\alpha}$含量高于B组, E组6-K-$PGF_{1\alpha}$含量明显高于C组, 且差异均具有统计学意义, 说明适应性训练后, PGI_2合成增加, 胃黏膜保护作用加强.

在胃黏膜内, TXA_2和PGI_2为一对作用相反的物质, 互为拮抗剂. PGI_2有细胞保护作用, 而TXA_2具有黏膜损伤作用. 正常人胃黏膜内TXA_2/PGI_2处于动态平衡状态[21]. 严重创伤及应激可使TXA_2和PGI_2含量迅速发生改变, TXA_2/PGI_2动态平衡被破坏, 且TXA_2/PGI_2改变幅度与胃黏膜损伤程度呈正相关, 即TXA_2/PGI_2比值变化可反映胃黏膜损害情况, TXA_2/PGI_2比值增大, 表示胃的细胞保护作用减弱, 损伤因素增加[22-24]. 文国容等[12]研究发现, 胃乐散可能通过增加PGI_2分泌, 纠正TXA_2、PGI_2的失衡来达到治疗溃疡的目的. 应激所造成的急性胃黏膜损伤直接表现为花生四烯酸代谢紊乱[25]. 本研究发现, C组TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值明显高于B组, 差异具有统计学意义, 即胃黏膜损伤越重, TXA_2/PGI_2比值越大. 而适应性训练后, TXB_2/6-K-$PGF_{1\alpha}$比值降低, 说明适应性训练能够抵抗胃黏膜损伤的发生, 有利于维持TXA_2/PGI_2的动态平衡.

本实验对正加速度适应性训练后胃黏膜损伤保护作用的机制进行了初步研究, 结果表明, 适应性训练可明显减轻高+Gz值带来的胃黏膜损伤, 其机制与PGI_2含量升高、TXA_2含量降低以及TXA_2/PGI_2比值降低有关. 从而为飞行员制定合理的体能训练计划, 减少飞行环境带来的胃肠道损伤提供坚实的理论基础, 同时

名词解释

适应性细胞保护: 是指给予胃黏膜温和的低浓度或低剂量的弱刺激物后, 随后能够抵抗较高浓度或高剂量的同类刺激物造成的胃黏膜损伤, 从而发挥胃黏膜的“适应性细胞保护”.

同行评价

本研究通过不同加速度及适应性训练对大鼠胃黏膜损伤程度及胃黏膜PGI_2、TXA_2含量及TXA_2/PGI_2比值影响，阐述正加速度适应性训练后胃黏膜损伤保护作用的机制，从而为减少飞行环境带来的胃肠道损伤提供理论基础. 研究有一定的实际意义，符合伦理，研究目的清楚，材料和方法叙述明确，统计学方法选用合理.

也为深入研究适应性训练对飞行员胃黏膜的保护作用提供科学依据.

4 参考文献

1 Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 1983; 245: G113-G121 [PMID: 6869543]

2 Wallace JL, Track NS, Cohen MM. Chronic mild restraint protects the rat gastric mucosa from injury by ethanol or cold restraint. *Gastroenterology* 1983; 85: 370-375 [PMID: 6862160]

3 赵洪礼, 吴战军, 孙跃, 谢艳娜. 高+Gz值暴露对胃黏膜损伤的防治性研究. 实用医药杂志 2010; 27: 545-547

4 Cathcart MC, O'Byrne KJ, Reynolds JV, O'Sullivan J, Pidgeon GP. COX-derived prostanoid pathways in gastrointestinal cancer development and progression: novel targets for prevention and intervention. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825: 49-63 [PMID: 22015819 DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.09.004]

5 范勤, 陈英, 杜斌, 唐合兰, 杨春敏. 大鼠胃黏膜SS、EGF、PGE2含量在模拟+Gz值暴露下的变化及机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 138-42.

6 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]

7 邵颖铗, 李静, 陈英, 杨春敏, 唐合兰, 王建昌. 还原型谷胱甘肽对正加速度暴露下急性胃黏膜损伤大鼠血浆HSP70的影响. 中华医学杂志 2013; 93: 3708-3710

8 陈璐, 陈英, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静, 杨春敏. 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1841-1846

9 常江, 邓长生, 沈佩弟. 前列腺素与胃黏膜保护. 国外医学(内科学分册) 1992; 19: 169-172

10 Claar D, Hartert TV, Peebles RS. The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 55-72 [PMID: 25541289 DOI: 10.1586/17476348.2015.992783]

11 Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, Gamble JR, James MJ. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 2001; 167: 2831-2838 [PMID: 11509629 DOI: 10.4049/jimmunol.167.5.2831]

12 文国容, 徐靖宇, 刘雪梅, 赵正兰, 江义霞, 谢睿. 胃乐散对大鼠溃疡组织TXA2、PGI2及COX-2含量的影响及意义. 山东医药 2012; 52: 4-6

13 Amagase K, Yoshida Y, Hara D, Murakami T, Takeuchi K. Prophylactic effect of egualen sodium, a stable azulene derivative, on gastrointestinal damage induced by ischemia/reperfusion, double antiplatelet therapy and loxoprofen in rats. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64: 65-75 [PMID: 23568973]

14 Sato N, Kawano S, Tsuji S, Ogihara T, Yamada S. Gastric blood flow in ulcer diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 208: 14-20 [PMID: 7777796 DOI: 10.3109/00365529509107756]

15 赵锟, 杨春敏, 陈英, 李静, 唐合兰. 正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1359-1364

16 Takahashi S, Shigeta J, Ishikawa M, Kobayashi N, Okabe S. Role of thromboxane A2 in healing of gastric ulcers in rats. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 101-107 [PMID: 10082323 DOI: 10.1254/jjp.79.101]

17 李志军, 王家泰, 吴胜群, 宗育杉, 王玮, 王今达. 血栓素A2与微循环障碍在实验性应激性溃疡中的作用及其防治. 微循环学杂志 1996; 6: 3-5

18 Harada N, Okajima K, Murakami K, Isobe H, Liu W. Gastric prostacyclin (PGI2) prevents stress-induced gastric mucosal injury in rats primarily by inhibiting leukocyte activation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1999; 57: 291-303 [PMID: 10480484 DOI: 10.1016/S0090-6980(98)00077-X]

19 林进乾, 潘光才, 陈卫东, 许真, 陈定光. 应激性胃黏膜出血与血浆血栓素、前列环素和胃泌素水平的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 1999; 8: 285-286

20 王国中, 陈志伟, 潘洪明, 李和泉. 丹参抗大鼠乙醇性胃粘膜损伤的作用及机制. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 340-341

21 Haubro Andersen P, Jarløv N. Investigation of the possible role of endotoxin, TXA2, PGI2 and PGE2 in experimentally induced rumen acidosis in cattle. *Acta Vet Scand* 1990; 31: 27-38 [PMID: 2119094]

22 Vane JR. Biomedicine. Back to an aspirin a day? *Science* 2002; 296: 474-475 [PMID: 11964462 DOI: 10.1126/science.1071702]

23 张海港, 李晓辉. 环氧酶亚型研究分析与展望. 中国药理学通报 2004; 20: 11-15

24 胡伏莲. 消化性溃疡发病机制的现代理念. 中华消化杂志 2005; 25: 189-190

25 Stein TA, Keegan LM, Auguste LJ, Bailey B, Wise L. Stress-induced gastric lesions and the synthesis of prostaglandins and leukotrienes. *J Surg Res* 1991; 51: 368-371 [PMID: 1758169 DOI: 10.1016/0022-4804(91)90135-9]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4687

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4687-4693
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

CRISPRi在体抑制肝脏miR-122的表达

赵洪礼, 杨景玉, 李桂玲, 毛德华, 李洪运

赵洪礼, 杨景玉, 李桂玲, 毛德华, 山东省消化系统疾病防治中心, 山东省医学科学院第三附属医院消化内科 山东省济宁市 272033
李洪运, 济宁市第一人民医院消化内科 山东省济宁市 272033
赵洪礼, 在读博士, 主要从事消化系统疾病的防治性研究.
作者贡献分布: 主要试验、资料分析及文章撰写由赵洪礼完成; 数据统计由杨景玉、李桂玲及毛德华完成; 研究设计、文章修改及审阅由李洪运、赵洪礼及杨景玉完成.
通讯作者: 李洪运, 副主任医师, 272033, 山东省济宁市任城区健康路11号, 济宁市第一人民医院消化内科.
xhlhy2008@163.com
电话: 0537-2253700
收稿日期: 2015-08-04 修回日期: 2015-09-02
接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-18

In vivo inhibition of liver miR-122 expression by CRISPRi

Hong-Li Zhao, Jing-Yu Yang, Gui-Ling Li, De-Hua Mao, Hong-Yun Li

Hong-Li Zhao, Jing-Yu Yang, Gui-Ling Li, De-Hua Mao, Department of Gastroenterology, Shandong Control Center for Digestive Diseases; the Third Affiliated Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272033, Shandong Province, China
Hong-Yun Li, Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining 272033, Shandong Province, China
Correspondence to: Hong-Yun Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, 11 Jiankang Road, Rencheng District, Jining 272033, Shandong Province, China. xhlhy2008@163.com
Received: 2015-08-04 Revised: 2015-09-02
Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To investigate whether CRISPRi can repress miR-122 expression in the mouse liver *in vivo*.

METHODS: sgRNAs (sgT1 and sgT2) were designed, targeting the region of mmu-miR-122 promoter. sgRNAs (sgT1 or sgT2) and catalytically inactive dCas9-KRAB were delivered into 8-10-week-old mice by hydrodynamic tail-vein injection. The expression of mmu-miR-122 was detected at 1, 2 and 4 weeks after injection by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) to determine the more effective sgRNA. Different concentrations of sgRNA were tested in order to address whether CRISPRi was concentration dependent *in vivo*. The expression of miR-122 downstream target genes *HOMX1* and *CyclinG1* was assessed by qRT-PCR and Western blot.

RESULTS: Compared to the control group, CRISPRi mediated by sgT1 could repress miR-122 expression by 23% ($P < 0.05$) and 16% ($P < 0.05$) in the mouse liver at 1 and 2 weeks after injection, respectively. The effect of CRISPRi was enhanced with increased concentrations of sgRNA. After mmu-miR-122 expression in the mouse liver was inhibited by CRISPRi *in vivo*, the expression of miR-122 downstream target genes *HMOX1* and *CyclinG1* was upregulated.

CONCLUSION: CRISPRi can specially repress miR-122 expression in the liver *in vivo*, which provides a novel therapeutic strategy against hepatitis C virus (HCV) infections.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CRISPRi; *In vivo* gene modification; miR-122; Liver

背景资料
丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)可诱发丙型肝炎, 导致肝硬化和肝癌等疾病. 然而到目前为止仍没有一种有效的治疗方式. 微小RNA-122(microRNA-122, miR-122)作为HCV复制的必需元件, 有可能成为治疗丙型肝炎的新的抗病毒靶点.

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军解放军空军总医院

研发前沿
miR-122是宿主细胞的内源性分子, 为HCV病毒复制的必需元件. 高效且特异抑制miR-122成为丙型肝炎治疗的关键.

Zhao HL, Yang JY, Li GL, Mao DH, Li HY. *In vivo* inhibition of liver miR-122 expression by CRISPRi. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4687-4693 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4687.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4687

摘要

目的: 探索CRISPR干扰(CRISPR interference, CRISPRi)能否实现在体抑制肝脏miR-122表达.

方法: 针对miR-122启动子区设计sgRNA(sgT1和sgT2), 并分别将其与无DNA切割活性仅保留识别活性的dCas9-KRAB载体通过尾静脉流体力学法注射到8-10 wk龄小鼠, 注射1、2、4 wk后通过实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)方法检测肝脏mmu-miR-122的表达; 设计不同的sgRNA浓度梯度, 探索CRISPRi在体抑制肝脏miR-122表达是否存在剂量依赖性; 通过qRT-PCR及Western blot方法检测肝脏miR-122靶分子HOMX1和Cyclin G1的表达变化.

结果: 在注射1 wk和2 wk后, sgT1介导的CRISPRi在体抑制肝脏miR-122的表达水平分别为23%(P<0.05)和16%(P<0.05); 随sgRNA的剂量升高, 肝脏miR-122表达降低, 当lentiGuide-Puro-sgT1质粒为120 μg时, 可将miR-122的表达抑制约30%; CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122表达的同时, 上调了miR-122下游靶分子HMOX1和Cyclin G1的表达.

结论: 本研究利用CRISPRi实现了在体抑制肝脏miR-122的表达, 为抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)的在体治疗提供了新的策略.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: CRISPRi; **在体基因修饰**; miR-122; **肝脏**

核心提示: 本研究利用CRISPRi在体特异性抑制肝脏miR-122的表达, 上调了下游靶分子HMOX1和Cyclin G1的表达, CRISPRi介导的在体基因修饰为抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)提供了全新的策略.

赵洪礼, 杨景玉, 李桂玲, 毛德华, 李洪运. CRISPRi在体抑制肝脏miR-122的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4687-4693 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4687.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4687

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的丙型肝炎是一种致命的血液传染病. HCV是RNA病毒, 其高变异性使其得以避过免疫系统, 尽管聚乙二醇化干扰素和利巴韦林这类抗病毒药物具有一定的疗效, 然而HCV的高变异性, 导致耐药性病毒突变体的产生[1-3]. 研究[4,5]发现, 肝脏特异性表达的微小RNA-122(microRNA-122, miR-122)与HCV病毒的生长和复制有关, 当miR-122失去活性时, HCV的RNA复制降低约80%. miR-122属于小片段非编码RNA, miR-122与HCV RNA的5'端非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR)的两个靶位点结合, 形成miR-122-HCV复合体, 保护HCV RNA不被核酸内切酶水解或者不被宿主免疫反应清除[5,6]. miR-122与HCV RNA的结合位点高度保守, 这使得miR-122成为抗HCV病毒治疗的宿主靶点, 如果有效抑制肝脏内miR-122的表达, 将有助于降低HCV数量, 为丙型肝炎的治疗提供全新的策略.

CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeat sequences)/CRISPR相关基因(CRISPR-associated genes, Cas)系统是一种防御系统, 用以保护细菌和古细菌细胞不受病毒的侵害. 2012年, Jinek等[7]首先利用CRISPR/Cas9系统对外源DNA靶序列进行了精确切割, 从此CRISPR/Cas9系统成为最高效的基因编辑技术. RuvC1结构域及HNH结构域是Cas9的2种核酸酶结构域, HNH结构域切割与sgRNA互补的模板链, RuvC1结构域对另一条链进行切割[8]. Qi等[9]将CRISPR系统改造为特异性抑制靶分子表达的CRISPR干扰(CRISPR interference, CRISPRi)体系: 即将Cas9的核酸内切酶结构域突变(RuvC1, D10A; HNH, H841A), 产生dCas9, 只有DNA识别能力, 没有内切酶活性, 当dCas9与sgRNA共表达时, 形成识别特定位点的DNA复合体, 该复合体可以特异性的干扰RNA聚合酶结合或者转录因子结合, 有效抑制靶分子的表达. 2014年, Yin等[10]首次利用CRISPR/Cas9系统实现了在体基因编辑, 该研究将CRISPR/Cas9系统各个组分经尾静脉高压注射到小鼠体内, 最终约1/250的肝细

表 1 sgRNA载体构建引物及实时荧光定量PCR引物列表

引物名称	序列
sgT1-F	5'-CACCGCCTAAAAGCCACAGATGCT-3'
sgT1-R	5'-AAACAGCATCTGTGGCTTTTAGGC-3'
sgT2-F	5'-CACCGTTTGTGCACTCTCCCTTTAT-3'
sgT2-R	5'-AAACATAAAGGGAGAGTGCACAAAC-3'
miR-122-F	5'-TGGAGTGTGACAATGGTGTTTG-3'
miR-122-R	5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'
5s rRNA-F	5'-CCGCCTGGGAATACCGGGTGCTGTAGGCTTT-3'
5s rRNA-R	5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'
HOMX1-F	5'-CGGGCCAGCAACAAAGTG-3'
HOMX1-R	5'-AGTGTAAGGACCCATCGGAGAA-3'
CCNG1-F	5'-TCCCTAGCTGTGAATTTACTGGA-3'
CCNG1-R	5'-CATCAGGTCTGAAACCGTGAA-3'
β-actin-F	5'-GGCTGTATTCCCCTCCATCG-3'
β-actin-R	5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'

相关报道 Lanford等利用miR-122的反义锁核酸miravirsen(SPC3469)抑制HCV病毒的复制, 开启了靶向miR-122治疗丙型肝炎的先河. 本课题组首次利用CRISPR干扰(CRISPR interference, CRISPRi)技术实现了对肝癌细胞HepG2内源性miR-122表达的抑制.

胞表达了野生型Fah蛋白, Fah阳性肝细胞恢复或者延缓了小鼠体质量的下降. 同年, Xue等[11]利用CRISPR/Cas9系统对野生型小鼠进行在体基因编辑产生癌症模型, 即将表达Cas9的质粒以及靶向肿瘤抑制因子Pten和/或P53的sgRNA注射到小鼠肝脏, 最终产生了与Cre-Loxp系统产生的基因敲除小鼠表型相似的基因突变小鼠. 上述两项研究为CRISPR/Cas9系统的在体基因治疗提供了全新的理念. 本研究探索了CRISPRi在体特异性抑制肝脏miR-122的表达, CRISPRi介导的在体基因修饰为抗HCV病毒提供了全新的策略.

1 材料和方法

1.1 材料 lentiGuide-Puro质粒(#52963)、dCas9-KRAB质粒(#46911)购自Addgene; 载体构建用的*Bsm*BⅠ酶(NEB, R0580S)、碱性磷酸酶FastAP(#EF0651)、T4连接酶(NEB, M0202)、核酸纯化试剂盒(EasyPure Quick Gel Extraction Kit, EG101-01)、反转录试剂盒(EasyScript First-Strand cDNA Synthesis SuperMix, AE301-02)购自北京全式金生物公司; 引物由上海生工合成; polyA聚合酶(NEB, M0276S), TRIzol(Invitrogen, 15596-026), SYBR Premix Ex Tag试剂盒(TaKaRa, DRR041A), anti-Cyclin G1一抗(sc-7865, Santa Cruz), anti-HMOX1一抗(Abcam cat. ab137749); anti-β-actin一抗(Abcam cat. 6276), RIPA Buffer裂解液、考马斯亮蓝(R-250)购自碧云天生物; Western blot显色液(SuperSignal™ West Pico Chemiluminescent Substrate)购自Thermo公司.

1.2 方法

1.2.1 载体构建: 靶向mmu-miR-122启动子区sgRNA载体的构建: 采用*Bsm*BⅠ酶将lentiGuide-Puro载体线性化, 并通过碱性磷酸酶FastAP去磷酸化, 利用EasyPure Quick Gel Extraction Kit进行核酸纯化. 将合成的sgT1及sgT2(sgT1-F和sgT1-R, sgT2-F和sgT2-R, 序列如表1)分别进行退火与磷酸化, 并与线性化的lentiGuide-Puro载体进行连接, 分别构建分别靶向mmu-miR-122启动子区的sgRNA载体lentiGuide-Puro-sgT1和lentiGuide-Puro-sgT2.

1.2.2 小鼠尾静脉流体力学法注射: 将混合质粒流体力学法注射入小鼠尾静脉(图1A), 即dCas9-KRAB(60 μg)与lentiGuide-Puro(空载体, 60 μg)或lentiGuide-Puro-sgT1(60 μg)或lentiGuide-Puro-sgT2(60 μg), 溶解于2 mL生理盐水, 4-7 s内注射入8-10 wk龄小鼠尾静脉, 1、2、4 wk后分别取小鼠肝脏, 用于检测肝脏miR-122的表达; 流体力学法注射混合质粒, 即dCas9-KRAB(60 μg)与lentiGuide-Puro(空载体)或不同剂量的lentiGuide-Puro-sgT1(30、60或120 μg), 1 wk后分别取小鼠肝脏, 用于检测肝脏miR-122的表达, 并检测高剂量(120 μg)组miR-122靶分子HMOX1、Cyclin G1 mRNA及蛋白表达.

1.2.3 总RNA提取及反转录: (1)总RNA提取: 用1 mL TRIzol裂解肝脏组织(约10 mg), 室温放

创新盘点
CRISPRi技术因特异性强, 成本低, 易操作, 高效等特点, 成为极具前景的基因治疗方式. 本研究首次利用CRISPRi技术在体抑制了miR-122的表达, 为抗HCV病毒提供了新的思路, 因而具有广阔的应用前景.

置5 min, 加入0.2 mL氯仿, 盖紧管盖, 手动剧烈震摇15 s, 然后室温静置2-3 min, 4 ℃ 12000 *g* 离心15 min, 小心吸取上层水相加入到新EP管中, 加入0.5 mL异丙醇颠倒混匀, 室温静置10 min, 4 ℃, 12000 *g*离心10 min, 后弃上清, 加入1 mL 75%乙醇(DEPC H_2O配制)润洗, 4 ℃, 7000 *g*离心5 min, 弃上清, 将RNA沉淀溶解于适量的无RNase水中, 吸出少量测定浓度, RNA溶液可用于进一步实验, 或者-80 ℃保存; (2)反转录: 取1 μg RNA, 加入1 μL Oligo(dT)20, 无RNase水配成10 μL体系, 65 ℃ 5 min进行变性, 后立即置于冰上, 随后加入2 μL dNTP Mixture、1 μL RNase Inhibitor、1 μL反转录酶以及Buffer和水, 配成20 μL体系, 42 ℃ 1 h, 99 ℃ 5 min, 4 ℃ 5 min, 瞬时离心, -20 ℃保存, 以备实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)使用.

1.2.4 miRNA定量检测: 采用polyA聚合酶加A法[12,13]检测miR-122的表达. (1)加A反应: 取1 μg RNA, 加入1 μL ATP、1 μL PolyA polymerase以及Buffer和无RNase水, 配成10 μL体系, 37 ℃ 1 h, 65 ℃ 20 min, 4 ℃ 5 min; (2)反转录: 加A后, 加入1 μL RNase Inhibitor、1 μL反转录酶、0.5 μL Poly(T) adapter (10 μM)[序列为GCGAGCACAGAATTAATACGACTCACTATAGG(T)12VN]、2 μL dNTP Mixture以及Buffer和水, 配成20 μL体系, 42 ℃1 h, 99 ℃ 5 min, 4 ℃ 5 min; (3)qRT-PCR检测miR-122.

1.2.5 qRT-PCR: 使用SYBR Premix Ex Tag试剂盒, 引物序列如表1, 使用ABI 7500仪器, 采用两步法PCR反应程序, Stage1: 预变性, 95 ℃ 30 s; Stage2: PCR反应(40 cycles): 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 34 s; Stage3(解离stage): 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min, 95 ℃ 15 s, 后进行数据分析.

1.2.6 Western blot: 利用RIPA Buffer裂解肝脏组织提取总蛋白, 考马斯亮蓝(R-250)测定蛋白浓度, 上样20 μg, 电泳, 转膜, 奶粉封闭, 一抗孵育4 ℃过夜, 洗膜, 二抗孵育(HRP标记, 1∶10000), 洗膜, 显色, 采集图像.

统计学处理 采用SPSS12.0统计学处理软件进行*t*检验分析, 各项检测结果以mean±SD记录. 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122的表达 本研究利用小鼠尾静脉流体力学法将表达dCas9及靶向miR-122启动子区的sgRNA的质粒注射到小鼠体内, dCas9仅保留DNA识别能力而无内切酶活性, dCas9与KRAB(kruppel-associated box)转录抑制结构域融合, 利用CRISPRi原理特异性抑制miR-122的转录(图1A, B). 我们设计了2个靶向miR-122启动子区sgRNA, 命名为T1和T2(图1C). 研究结果显示, 注射1 wk和2 wk后, sgT1介导的CRISPRi显著性降低肝脏miR-122的表达, 但是, 注射4 wk后, 抑制效果下降, 与对照组没有显著性差异(图1D). 研究结果揭示, CRISPRi可以在体抑制肝脏miR-122的表达.

2.2 CRIPSRi在体抑制作用依赖于sgRNA剂量 在前期结果的基础上, 进一步探索了sgRNA剂量对miR-122抑制效果的影响. 我们将检测时间定为抑制效果较为明显的1 wk, 分别采用30、60和120 μg的质粒lentiGuide-Puro-sgT1. 研究结果表明, 随着sgRNA浓度的增加, CRISPRi对miR-122的抑制作用提高. 与对照组相比, 当lentiGuide-Puro-sgT1质粒为120 μg时, 可将miR-122的表达抑制约30%(图2). 因此, CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122表达依赖于sgRNA的剂量, sgRNA剂量越高, 抑制效果提高.

2.3 CRIPSRi上调肝脏miR-122靶分子HMOX1和Cyclin G1的表达 HMOX1和Cyclin G1在HCV复制中发挥抑制作用, 而miR-122通过下调HMOX1和Cyclin G1的表达, 而间接促进HCV复制[14,15]. 为探索CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122表达的同时, 能否进一步实现对miR-122下游靶分子的表达调控, 本研究在共同注射dCas9-KRAB和lentiGuide-Puro-sgT1(120 μg)后, 检测了肝脏的HMOX1和Cyclin G1的mRNA及蛋白表达, 结果显示(图3), 注射1 wk后, 肝脏HMOX1 mRNA和Cyclin G1 mRNA水平均显著升高, 同时HMOX1和Cyclin G1蛋白水平也有明显升高. 因此, CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122表达的同时, 并上调肝脏miR-122下游靶分子HMOX1和Cyclin G1的表达.

3 讨论

本研究首次利用CRIPSRi实现在体抑制肝脏miR-122表达, 并且上调miR-122下游靶分子HMOX1和Cyclin G1的表达, 为CRISPRi应用

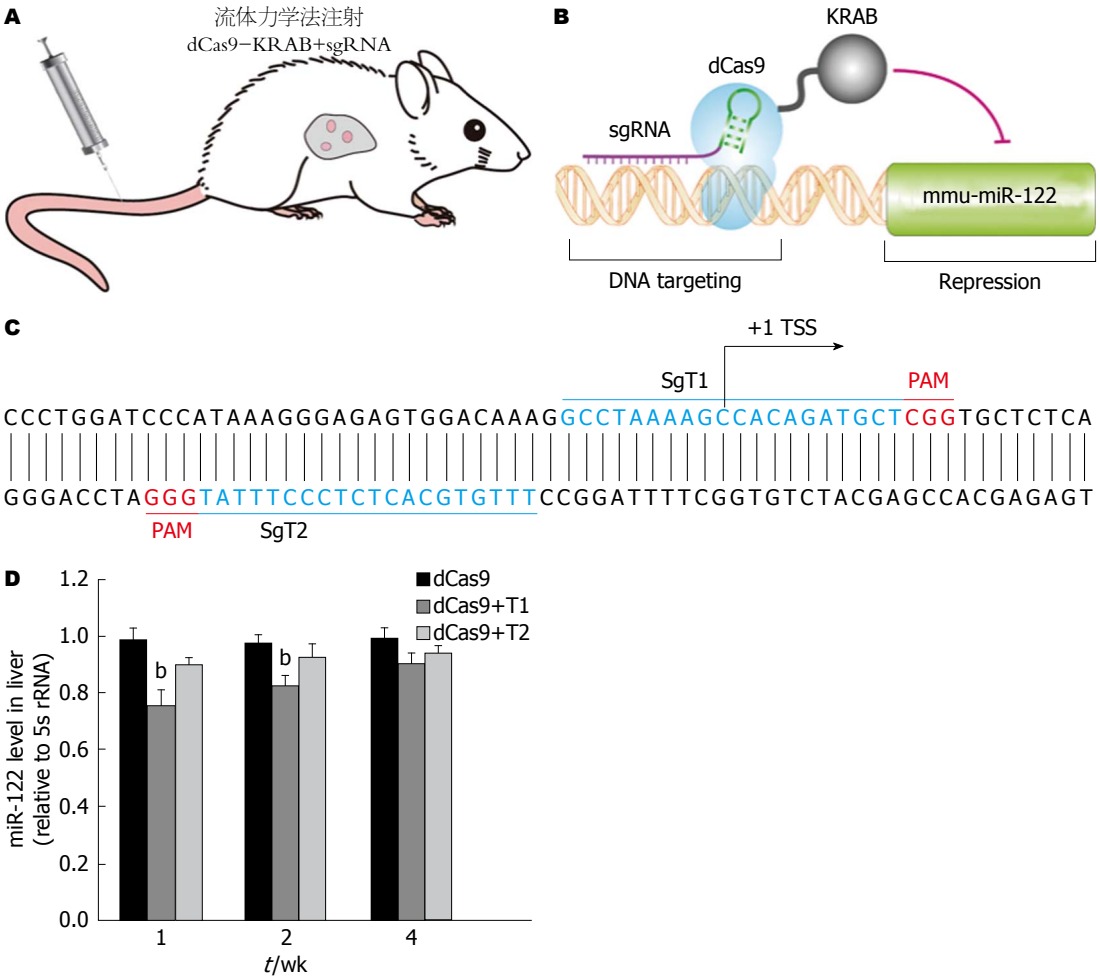


图 1 CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122表达. A: 小鼠尾静脉流体力学注射模式图; B: CRIPSRi抑制miR-122表达原理模式图; C: 在mmu-miR-122启动子区选择2个PAM位点, 并设计相应的sgRNA序列; D: CRIPSRi在体抑制肝脏miR-122的表达. dCas9: 转染dCas9-KRAB和lentiGuide-Puro质粒组; dCas9+T1: 转染dCas9-KRAB和lentiGuide-Puro-sgT1质粒组; dCas9+T2: 转染dCas9-KRAB和lentiGuide-Puro-sgT2质粒组. $^bP<0.01$ *vs* 对照组. CRIPSRi: CRISPR干扰; Cas: CRISPR相关基因.

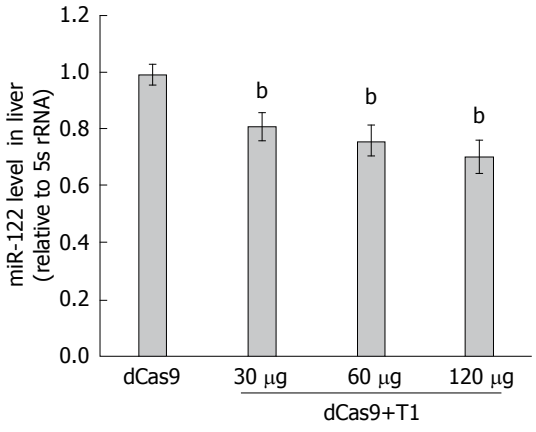


图 2 CRIPSRi在体抑制肝细胞miR-122表达依赖于sgRNA的剂量. 各组转染dCas9-KRAB质粒为60 μg. $^bP<0.01$ *vs* 对照组. CRIPSRi: CRISPR干扰; Cas: CRISPR相关基因.

于抗HCV病毒的在体治疗提供了理论依据. CRISPR/Cas系统广泛存在于细菌及古生菌中, 是机体长期进化中形成的RNA指导的适应性免疫系统, 用于降解入侵病毒或噬菌体DNA. 2012年, Jinek等[7]首先利用CRISPR/Cas9系统对外源DNA靶序列进行了精确修饰, 开辟了RNA介导的基因编辑时代. 目前, CRISPR/Cas9系统已被广泛应用于细胞及动物的基因编辑, 包括人细胞、小鼠、大鼠、斑马鱼及食蟹猴等. Qi等[9]将CRISPR/Cas9改造为CRISPRi体系, CRISPRi通过干扰DNA的转录实现对靶分子的表达抑制. Gilbert等[16]研究发现, CRISPRi可分别有效抑制人类细胞系及酵母靶分子的表达5-15倍及50倍. 此外, Gilbert等还发现CRISPRi在高效抑制靶分子表达的同时, 脱靶率极低; 由于CRISPRi作用于DNA水平, CRISPRi可应用于非编码RNA、核定位的RNA、转录物的反义序列以及聚合酶III转录

应用要点

CRISPRi可在体抑制miR-122表达从而达到抗HCV病毒的目的, 为分子靶向药物治疗丙型肝炎提供了理论基础.

名词解释

CRISPRi: 天然CRISPR相关基因9(CRISPR-associated gene 9, Cas9)含有2种核酸酶结构域, RuvC1结构域及HNH结构域, HNH结构域切割与crRNA互补的模板链, RuvC1结构域切割非互补链. 将Cas9的核酸内切酶结构域突变(RuvC1, D10A; HNH, H841A)产生dCas9, 仅保留DNA识别能力而无内切酶活性, 当dCas9与sgRNA共表达时, 形成识别特定位点的复合体, 该复合体可以特异性的干扰RNA聚合酶或者转录因子与DNA序列的结合, 有效抑制靶分子的表达, 将此过程称为CRISPRi.

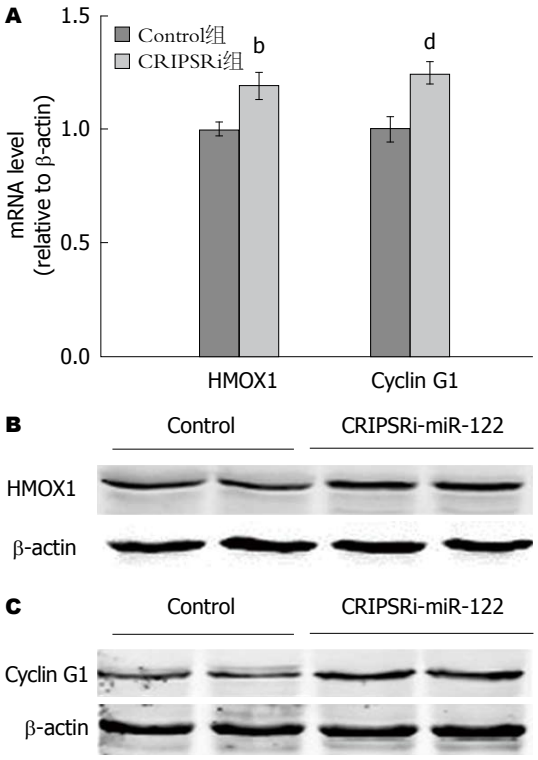


图 3 在体CRIPSRi上调肝脏miR-122靶分子HMOX1和Cyclin G1表达. A: CRIPSRi显著上调肝脏miR-122靶分子HMOX1和Cyclin G1 mRNA水平; B: Western blot结果显示CRIPSRi上调肝脏HMOX1蛋白表达; C: Western blot结果显示CRIPSRi上调肝脏Cyclin G1蛋白表达. $^{b}P<0.01$ *vs* HMOX1对照组; $^{d}P<0.01$ *vs* Cyclin G1对照组. CRIPSRi: CRISPR干扰.

产物[16]. RNAi是作用于RNA水平的基因转录抑制的方法[17]. RNAi和CRISPRi在许多研究中成为互补的研究方法, 然而CRISPRi更具有潜在的优势. 锁核酸标记的miravirsen(SPC3469)作为新的抗HCV宿主靶向药物, 他具有较高的基因屏障、泛基因型的抗病毒活性, 将应用于丙型肝炎临床治疗. 但是, 相对于锁核酸标记的寡核苷酸成本高、易降解的特点, 利用CRISPRi具有其自身的优势: 成本低、易操作、高效. 本研究组前期利用CRISPRi实现了HepG2细胞内miR-122的特异性表达抑制. Yin等[10]利用CRISPR/Cas9系统实现了在体基因编辑, 该研究将CRISPR/Cas9系统各个组分经尾静脉流体力学注射到小鼠体内, 最终约1/250的肝细胞表达了野生型Fah蛋白, Fah阳性肝细胞恢复或者延缓了小鼠体质量的下降. Xue等[11]利用CRISPR/Cas9系统对野生型小鼠进行在体基因编辑进而产生癌症模型, 将表达Cas9的质粒以及靶向肿瘤抑制因子Pten的sgRNA(sgPten)注射到小鼠, 注射2 wk后, 检测到肝脏Pten阴性细胞; 注射4 mo后, 肝细胞内出现明显的脂质积累, 以及AKT磷酸化水平提高, 这与Cre-Loxp系统产生的*Pten*基因敲除小鼠模型类似; 而同时靶向Pten和P53的sgRNA(sgPten和sgP53)诱导的肝脏肿瘤与Cre-Loxp系统介导的*Pten*和*P53*基因敲除表型类似; 肝脏和肿瘤组织的DNA测序结果显示, 肿瘤抑制基因*Pten*和*P53*存在插入和缺失突变, 同时包括肿瘤中*Pten*和*P53*的双等位基因突变. Xue等[11]还探索了CRISPR/Cas9系统直接介导在体获得性功能突变, 将Cas9质粒与靶向Ctnnb1(编码β-catenin)的sgRNA以及200bp的单链DNA(含4个点突变, 突变后的β-catenin将更加稳定, 并且定位于细胞核)供体共同注射野生型小鼠, 注射后7 d, 部分肝细胞出现核定位表达的β-catenin[11]. 结合CRISPR/Cas9系统在体基因编辑功能以及前期研究基础, 我们探索发现CRISPRi可在体抑制肝脏miR-122表达, 同时, miR-122下游靶分子HMOX1和Cyclin G1均表达升高, 这为CRISPRi应用于抗HCV病毒的在体治疗提供了全新的策略.

4 参考文献

1 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206 [PMID: 21449783 DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]

2 Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-1024 [PMID: 21916639 DOI: 10.1056/NEJMoa1014463]

3 Bandiera S, Pfeffer S, Baumert TF, Zeisel MB. miR-122--a key factor and therapeutic target in liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 448-457 [PMID: 25308172 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.004]

4 Henke JI, Goergen D, Zheng J, Song Y, Schüttler CG, Fehr C, Jünemann C, Niepmann M. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J* 2008; 27: 3300-3310 [PMID: 19020517 DOI: 10.1038/emboj.2008.244]

5 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581 [PMID: 16141076]

6 Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target

RNA complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3193-3198 [PMID: 21220300 DOI: 10.1073/pnas.1012464108]
7 Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012; 337: 816-821 [PMID: 22745249 DOI: 10.1126/science.1225829]
8 Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1258096 [PMID: 25430774 DOI: 10.1126/science.1258096]
9 Qi LS, Larson MH, Gilbert LA, Doudna JA, Weissman JS, Arkin AP, Lim WA. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell* 2013; 152: 1173-1183 [PMID: 23452860 DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.022]
10 Yin H, Xue W, Chen S, Bogorad RL, Benedetti E, Grompe M, Koteliansky V, Sharp PA, Jacks T, Anderson DG. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 551-553 [PMID: 24681508 DOI: 10.1038/nbt.2884]
11 Xue W, Chen S, Yin H, Tammela T, Papagiannakopoulos T, Joshi NS, Cai W, Yang G, Bronson R, Crowley DG, Zhang F, Anderson DG, Sharp PA, Jacks T. CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver. *Nature* 2014; 514: 380-384 [PMID: 25119044 DOI: 10.1038/nature13589]
12 Shi R, Chiang VL. Facile means for quantifying microRNA expression by real-time PCR. *Biotechniques* 2005; 39: 519-525 [PMID: 16235564]
13 Carlsbecker A, Lee JY, Roberts CJ, Dettmer J, Lehesranta S, Zhou J, Lindgren O, Moreno-Risueno MA, Vatén A, Thitamadee S, Campilho A, Sebastian J, Bowman JL, Helariutta Y, Benfey PN. Cell signalling by microRNA165/6 directs gene dose-dependent root cell fate. *Nature* 2010; 465: 316-321 [PMID: 20410882 DOI: 10.1038/nature08977]
14 Shan Y, Zheng J, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Reciprocal effects of micro-RNA-122 on expression of heme oxygenase-1 and hepatitis C virus genes in human hepatocytes. *Gastroenterology* 2007; 133: 1166-1174 [PMID: 17919492]
15 Hou W, Bukong TN, Kodys K, Szabo G. Alcohol facilitates HCV RNA replication via up-regulation of miR-122 expression and inhibition of cyclin G1 in human hepatoma cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 599-608 [PMID: 23126531 DOI: 10.1111/acer.12005]
16 Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, Liu Z, Brar GA, Torres SE, Stern-Ginossar N, Brandman O, Whitehead EH, Doudna JA, Lim WA, Weissman JS, Qi LS. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell* 2013; 154: 442-451 [PMID: 23849981 DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044]
17 Fellmann C, Zuber J, McJunkin K, Chang K, Malone CD, Dickins RA, Xu Q, Hengartner MO, Elledge SJ, Hannon GJ, Lowe SW. Functional identification of optimized RNAi triggers using a massively parallel sensor assay. *Mol Cell* 2011; 41: 733-746 [PMID: 21353615 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.02.008]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文选题较新, 设计合理, 实验方法先进, 结果有新意, 对于丙型肝炎的抗病毒治疗在理论和实践上均有参考价值. 论文内容虽是临床医生较为生疏的基础实验室工作, 但结合临床, 文字表述较为清晰.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4694

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4694-4699
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

Ntcp在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况

王洁萍, 张孟瑜, 李 波, 夏先明

背景资料
胆管癌的发生发展过程非常繁杂, 目前临床上现有的手术及非手术治疗手段有限, 且效果欠佳.

王洁萍, 四川省泸州医学院附属医院康复科 四川省泸州市 646000
张孟瑜, 李波, 夏先明, 四川省泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000
王洁萍, 硕士, 主要从事腹部疾病康复研究.
四川泸州医学院附属医院课题资助项目, No. 12284
作者贡献分布: 本课题由张孟瑜与夏先明设计; 研究过程和论文写作由王洁萍完成; 数据分析由张孟瑜完成; 试剂由李波提供.
通讯作者: 夏先明, 教授, 646000, 泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科. xxm6206@126.com
收稿日期: 2015-08-24 修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-18

Ntcp expression in bile duct cancer tissues in rats

Jie-Ping Wang, Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia

Jie-Ping Wang, Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Supported by: Project of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, No. 12284
Correspondence to: Xian-Ming Xia, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xxm6206@126.com
Received: 2015-08-24 Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To develop a rat model of bile duct cancer and detect sodium/taurocholate cotransporting polypeptide (Ntcp) expression in bile duct cancer tissues of this model, in order to provide a new method for the prevention and treatment of bile duct cancer.

METHODS: Seventy Wistar rats were randomly divided into either a control group or an experimental group, with 35 rats in each group. The control group was fed an ordinary diet, and the experimental group was fed a 3'-Me-DAB diet. After 20 wk, the bile duct cancer model was successfully established. Bile duct tissues were taken from rats of the control group and bile duct cancer tissues were taken from rats of the experimental group to detect the mRNA expression of Ntcp by real-time quantitative PCR (qRT-PCR), and protein expression by immunohistochemistry.

RESULTS: qRT-PCR analysis showed that in the bile duct tissues the Ntcp/GAPDH ratio was 12, but in the bile duct cancer tissues it was 39, which had an obvious difference. Immunohistochemistry showed that in the experimental group, the positive expression rate of Ntcp was 69.2%, significantly higher than 15.3% in the control group ($\chi^2 = 10.28$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of the Ntcp gene increases significantly in rats with bile duct cancer, which suggests that drugs targeting Ntcp may be a new therapeutic strategy for bile duct cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Ntcp* gene; Bile duct cancer; 3'-Me-DAB

Wang JP, Zhang MY, Li B, Xia XM. Ntcp expression in bile duct cancer tissues in rats. Shijie Huaren Xiaohua

同行评议者
刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院外科

Zazhi 2015; 23(29): 4694-4699 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4694.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4694

摘要

目的: 本研究通过建立胆管癌大鼠模型, 以牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, Ntcp)为研究对象, 初步探讨Ntcp在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况, 以期为治疗胆管癌找到新的手段和方法.

方法: Wistar大鼠(♂、体质量160 g±8 g)70只, 随机分为2组, 每组35只. 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 经过20 wk, 建立胆管癌大鼠模型, 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*Ntcp*基因表达的强度; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP(streptavidin-perosidase)法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的Ntcp蛋白表达的强度.

结果: qRT-PCR结果显示: Ntcp/GAPDH比率在对照组胆管组织中为12、在实验组胆管肿瘤组织中为39, 2组间的表达产生了统计学差异; 免疫组织化学SP法结果显示, 对照组胆管组织*Ntcp*基因表达阳性率为15.3%, 实验组胆管肿瘤组织*Ntcp*基因表达阳性率为69.2%(P<0.05).

结论: 实验组大鼠胆管肿瘤组织的*Ntcp*基因的表达较对照组胆管组织增多, 提示我们在胆管癌的治疗中, Ntcp有成为新的治疗靶点的可能.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *Ntcp*基因; 胆管癌; 3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯

核心提示: 建立胆管癌大鼠模型, 以牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, Ntcp)为研究对象, 初步探讨*Ntcp*基因在胆管癌大鼠中的表达状况, 以期为治疗胆管癌的找到新的手段和方法.

王洁萍, 张孟瑜, 李波, 夏先明. Ntcp在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4694-4699 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4694.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4694

研发前沿

目前研究的热点和重点为新型的治疗胆管癌的方法和药物, 而基因治疗目前尚未广泛应用于临床, 但又极具治疗前景, 所以尝试从相关基因入手, 为胆管癌治疗提供新的思路.

0 引言

胆管癌是肝胆系统疾病中常见的恶性肿瘤之一, 治疗困难, 研究资料显示, 其发病率在近年有逐年升高的表现, 但目前各种治疗方法和手段想要达到良好的效果仍然存在较大的难度. 胆管癌现阶段的治疗方法是首选手术切除, 但手术有适应症和禁忌症, 首先手术切除率处于一个较低的范围, 其次术后5年生存率也不高, 对合并身体多器官功能障碍, 肿瘤已发生浸润或转移者, 则失去了手术的条件, 但射频消融、介入栓塞等非手术治疗方法效果有限[1-3]. 那么, 是否能寻求更为有效的方法呢? 而基因治疗是目前尚未广泛应用又极具前景的治疗方式, 所以, 我们尝试从相关基因入手, 牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, *Ntcp*)基因与胆汁酸的重吸收有关, 而胆汁酸如果重吸收增多出现淤积, 则可能形成结石, 进而可能导致胆管组织的恶变, 那么其在胆管癌组织中有无表达、表达情况又如何目前尚无明确的研究. 因此, 本项目拟以Ntcp为研究对象, 研究在胆管癌大鼠胆管肿瘤细胞中*Ntcp*基因表达的状况, 尝试为胆管癌治疗提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂Wistar大鼠70只, 体质量160 g±8 g, 由泸州医学院动物实验中心提供. 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)定量试剂盒(购自上海索莱宝生物科技有限公司, SR1100); Ntcp单克隆抗体等(购自CHEMICON公司, 美国); 免疫组织化学试剂盒(购自CHEMICON公司, 美国, XL2001). ABI7500实时荧光定量PCR仪(ABI7500), 冰冻切片机(CM1950), HFsafe生物安全柜(1200A2), 显微摄像系统(PM-10A)等.

1.2 方法

1.2.1 胆管癌大鼠模型制备: ♂Wistar大鼠随机分为2组, 每组35只: 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 实验组饲以含3'-Me-DAB

创新盘点

本文从胆管癌相关基因牛黄胆酸钠转运蛋白(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide, *Ntcp*)入手, 初步发现了Ntcp在胆管癌组织中的表达状况, 为胆管癌治疗找寻新的方法.

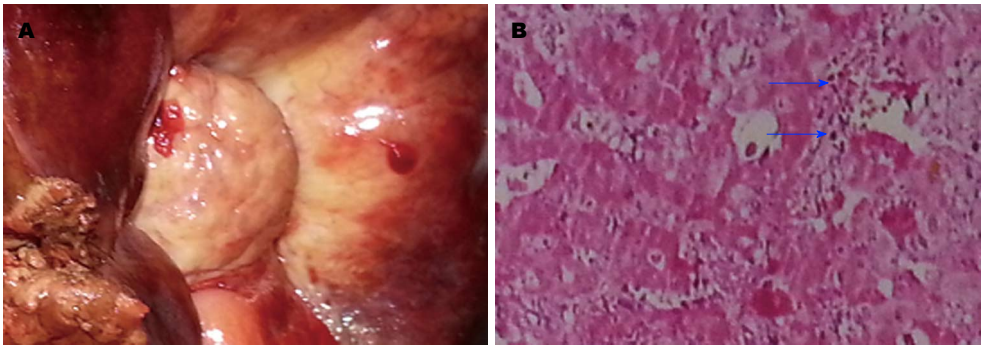


图 1 病理检查证实胆管癌大鼠模型建立. A: 胆管癌组织的外观观察情况; B: 在胆管周围可见发生核分裂的肿瘤细胞(×100, 蓝色箭头所指).

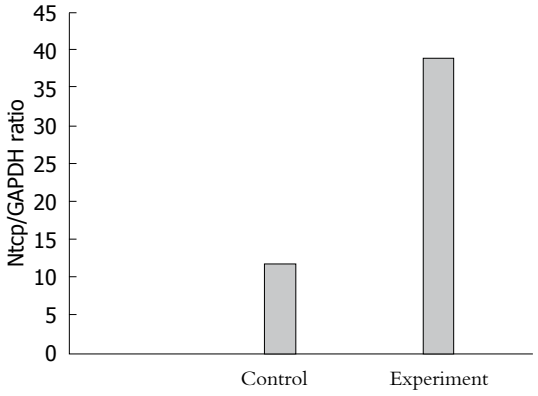


图 2 qRT-PCR检测结果. qRT-PCR: 实时定量PCR检测.

饮食, 连续20 wk后改为自由进食. 对照组, 自由饮水及进食. 每天观察动物的精神状态、饮食状况及皮毛的变化等一般情况. 于实验第8、16、20周, 分别取出模型组动物各2、2、2只, 剖腹观察胆管情况, 记录胆管的形态质地等的变化, 20 wk后经病理检查证实胆管癌大鼠模型建立成功.

1.2.2 实验步骤: 首先检测模型组及对照组胆管内胆汁酸各相关指标浓度. 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)qRT-PCR检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*Ntcp*基因表达的强度. 胆管组织和胆管肿瘤组织中RNA的提取参照TRIzol试剂说明书进行操作. 序列扩增机器为ABI7500, 以GAPDH为内参照. 设计Ntcp的上游引物: 5'-GATGGAGGTGCACAACGTAT-3', 下游引物: 3'-CTGTCTCAGTTCATGGCTCC-5'; GAPDH的上游引物: 5'-GATGGTGGGTATGGGTCAGAA-3', 下游引物: 3'-CTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-5'; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP(streptavidin-perosidase)法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的Ntcp蛋白表达的强度.

1.2.3 观察指标: Ntcp在正常胆管组织及胆管肿瘤组织中表达情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 统计学方法测得数据用mean±SD表示, 判断组间差异采用*t*检验及χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

实验组大鼠自第6周开始, 进食量逐步开始下降, 部分体质量与对照组相比明显偏低, 喂食至20 wk后死亡3只. 对照组大鼠饮食及生长较好, 未出现死亡病例. 在第8、16、20周剖腹观察过程中发现大鼠肝门部胆管逐渐增厚、变硬、至20 wk时, 出现质硬包块. 20 wk后经病理检查证实已建立胆管癌大鼠模型, 除去死亡大鼠及建模过程中剖腹观察大鼠, 模型建立成功率为92.6%, 病理类型均为腺癌, 未建模成功大鼠经镜下观察其部分胆管细胞也已成异形性改变. 实验组大鼠胆管肿瘤组织主要集中在肝门部及右肝部分组织(图1).

20 wk后处死所有大鼠, 同时, 提取建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁, 用自动生化仪检测与胆汁相关各项指标(表1).

2.1 qRT-PCR检测结果 使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表达Ntcp扩增情况. 所得到结果如图2. 经过8个循环后, 使用*t*检验对组间差异进行分析, 所得结果显示差异具有统计学意义($t=2.318$, $P<0.05$).

2.2 免疫组织化学SP法染色结果 光学高倍(100倍及200倍)物镜下: 胆管组织和胆管肿瘤组织中Ntcp蛋白出现黄色染色颗粒为阳性细胞(蓝色箭头所指). 每张切片随机选取6个视野, 每

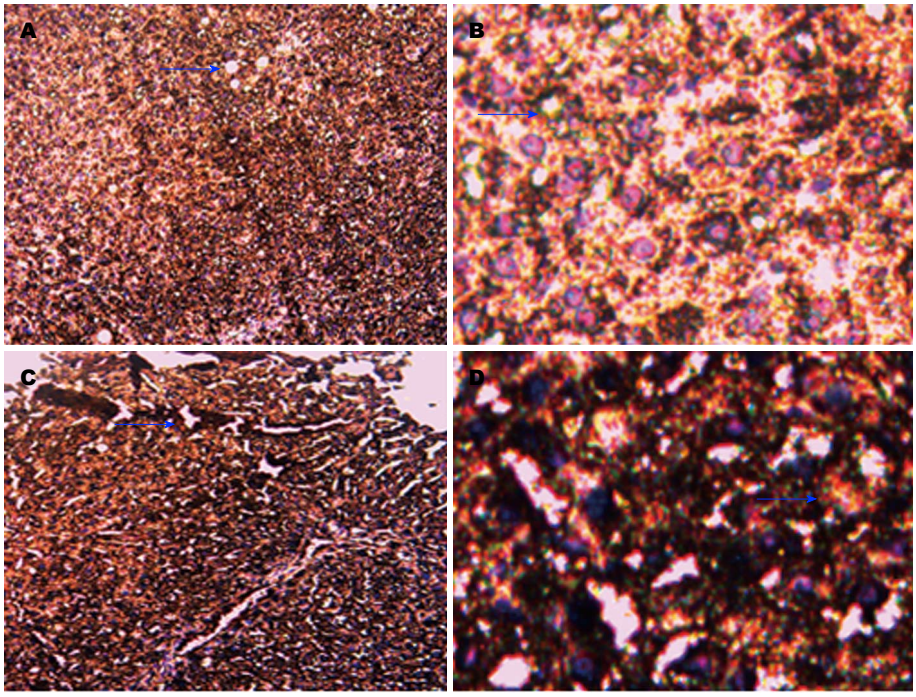


图 3　免疫组织化学SP法染色结果. A, B: Ntcp蛋白实验组(A: ×100; B: ×200); C, D: Ntcp蛋白对照组(C: ×100; D: ×200). 箭头所指即为Ntcp蛋白.

表 1　胆管内胆汁相关指标检测结果 (n = 35)

胆汁相关指标	对照组	实验组
TC(mmol/L)	2.32 ± 0.16	5.97 ± 0.18[a]
TBA(μmol/L)	1.83 ± 0.05	4.65 ± 0.10[a]
TBIL(μmol/L)	3.85 ± 0.07	3.92 ± 0.06
DBIL(μmol/L)	0.58 ± 0.02	1.53 ± 0.03[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. TC: 胆固醇; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

个视野内观察80个细胞, 阳性细胞≥10%为阳性, 否则为阴性. χ^2检验显示: 实验组胆管肿瘤组织Ntcp蛋白表达阳性率为69.2%, 对照组胆管组织Ntcp蛋白表达阳性率为15.3%(χ^2 = 10.28, P<0.05)(图3).

3 讨论

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一, 目前其发病机制尚不完全清楚, 现认为其发病是各种因素综合作用的结果, 影响状况和条件较多. 由于导致胆管癌产生的综合因素较多, 所以目前的治疗有各种困难存在[4-6]. 就现阶段的治疗方法来讲, 早期的胆管癌可以行根治性的手术切除, 而一旦肿瘤发生浸润或转移, 手术则不能再作为首选的治疗手段, 而各种非手术治疗方法效果有限, 即便是经过了上述的治疗, 胆管癌的复发率也较高, 其治疗方法有待发展和提高. 所以, 我们反复思考, 能不能找到一种行之有效的办法. 就目前而言, 基因治疗是一种尚未广泛应用于临床但又极具前景的治疗方案, 可能使胆管癌的治疗产生重大的变化, *Ntcp*基因与胆汁酸重吸收关系密切, 而胆汁酸如果重吸收增多出现淤积, 则可能形成结石, 进而导致胆管组织的恶变. 因此, *Ntcp*基因进入了我们的思考范围并引导我们设计了上述对比试验, 以期能发现一些与胆管癌相关的变化[7-9].

Ntcp是一种具有胆酸转运功能的多肽类物质,在胆汁酸重吸收过程中, 其具备重要作用[10-12]. 胆汁酸经过分泌进入肠道后, 结合胆汁酸在回肠通过小肠刷状缘钠盐依赖的胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transport, ASBT), 胆汁酸结合蛋白和基侧膜的终末腔面钠盐依赖的胆汁酸转运体(terminal apical sodium-dependent bile acid transporter, tASBT)依次作为介质, 其中约80%的胆汁酸在Ntcp协助下被摄入肝细胞内并再次被分泌到胆汁中形成胆汁酸的肠肝循环[13-15]. 而如果Ntcp功能紊乱导致胆汁酸重吸收出现紊乱, 则可能出现肝内胆汁淤积, 而由

■应用要点
通过初步发现Ntcp在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况, 为进一步寻找作用于*Ntcp*基因的药物打下基础, 从而改善胆管癌治疗的方法和措施.

名词解释
Ntcp: 对胆汁酸盐浓度稳定的维持和胆汁酸盐的肠肝循环中胆汁酸重吸收等生理功能具有重要作用.

于胆汁淤积, 则可能出现胆固醇、胆色素等在胆管的沉积, 从而形成结石, 而胆管结石的长期存在, 反复刺激胆管及胆管周围组织产生炎症, 继而可引起胆管细胞的恶变; 而胆管结石正是我们目前了解的可能产生胆管癌的原因之一. 因此, *Ntcp*基因的表达和变化情况是我们所关注的重点[16,17].

我们在设计的试验中观察发现, 通过20 wk时间含3'-Me-DAB饮食的喂养, 模型组大鼠的饮食量及体质量均较对照组逐步降低, 除去死亡大鼠及建模过程中剖腹观察大鼠, 胆管癌大鼠模型建立成功率为92.6%, 病理类型均为腺癌, 大部分呈浸润性生长表现, 而其中1只大鼠出现了外生性生长的情况, 未建模成功大鼠经镜下观察其部分胆管细胞也已出现了异形性改变. 肿瘤组织主要集中在肝门部, 约8%大鼠右肝部分组织也出现了肿瘤. 除去死亡大鼠及建模过程中剖腹观察大鼠, 96.2%大鼠在胆管内发现了泥沙样结石. 当建立模型成功后, 在试验中首先检测建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁各相关指标, 发现总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)等指标在模型组中较对照组升高, 通过使用qRT-PCR对*Ntcp*基因表达进行检测、发现在模型组胆管肿瘤组织中*Ntcp*基因相对表达率约为对照组胆管组织中*Ntcp*基因相对表达率的3.25倍; 免疫组织化学对Ntcp蛋白表达进行检测, 发现在模型组胆管肿瘤组织中Ntcp蛋白阳性表达率约为对照组胆管组织中Ntcp蛋白阳性表达率的4.52倍. 从而证实胆管癌大鼠的胆管肿瘤组织中*Ntcp*基因出现了明显变化的情况, 表达升高显著, 较对照组有明显的增多; 说明在胆管癌的胆管肿瘤组织中胆汁酸的重吸收开始紊乱, 随着*Ntcp*基因表达的增加, 胆汁酸重吸收出现了显而易见的增强[18,19]; 由此我们初步考虑正常生理状态时如果胆汁酸增加, 则会伴随*Ntcp*基因表达减弱, 从而加快胆汁酸的排泄, 降低胆管内胆汁酸的浓度, 避免过高浓度胆汁酸对胆管细胞及肝细胞的损害; 而胆管癌时则出现了胆汁酸的代谢障碍, 随着*Ntcp*基因表达的增强, 大量胆汁酸重吸收进入肝内, 胆固醇和胆色素的沉积刺激胆管上皮细胞, 出现胆管炎及胆管周围炎, 胆管细胞反复出现破坏及增生, 进一步可能导致胆管细胞发生恶变. 那么, 既然已经发现在胆管癌胆管肿瘤组织中*Ntcp*基因表达增强, 其是否会体现出新的治疗意义? 我们会在此实验模型基础上继续进行*Ntcp*基因敲除, 药物干预等实验, 了解进一步的变化情况. 在目前所用治疗胆管癌的药物首先非常稀少, 其次普遍存在不同种类的问题, 可能无法完全达到治疗目的、需长期服用、胃肠道反应大, 患者可持续接受性差等缺点, 上述情况阻碍了其作为临床治疗药物的广泛应用, 但目前尚无可直接作用于胆管癌相关基因又可产生较好疗效在临床广泛应用的药物. 在此, *Ntcp*基因表达变化的发现, 可能为基础研究和临床治疗胆管癌提供新的药物治疗靶点[20], 找到一种新的治疗方向.

4 参考文献

1 Park JI. Primary hepatic tuberculosis mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases. *Ann Surg Treat Res* 2015; 89: 98-101 [PMID: 26236700 DOI: 10.4174/astr.2015.89.2.98]
2 Cheng CT, Chu YY, Yeh CN, Huang SC, Chen MH, Wang SY, Tsai CY, Chiang KC, Chen YY, Ma MC, Liu CT, Chen TW, Yeh TS. Peritumoral SPARC expression and patient outcome with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1899-1907 [PMID: 26251613 DOI: 10.2147/OTT.S78728]
3 Schmeding M, Neumann UP. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma: A Comeback? *Exp Clin Transplant* 2015; 13: 301-308 [PMID: 26295179]
4 Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Pedrazzani C, Guglielmi A. Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2892-2900 [PMID: 26241545]
5 Ignjatović II, Matić SV, Dugalić VD, Knežević DM, Micev MT, Marko D Bogdanović SM. A Case of Autoimmune Cholangitis Misdiagnosed for Cholangiocarcinoma: How to Avoid Unnecessary Surgical Intervention? *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143: 337-340 [PMID: 26259410]
6 Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, Guerra A, Giuga M, Vellone M, Ardito F, De Rose A, Giuliante F, Vecchio FM, Gasbarrini A, Bonomo L. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2786-2797 [PMID: 26241531]
7 Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schlaphoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira C, Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis

D virus (HDV) entry into human hepatoma cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *PLoS One* 2015; 10: e0117152 [PMID: 25646622 DOI: 10.1371/journal.pone.0117152]

8 Troeller A, Yan D, Marina O, Schulze D, Alber M, Parodi K, Belka C, Söhn M. Comparison and limitations of DVH-based NTCP models derived from 3D-CRT and IMRT data for prediction of gastrointestinal toxicities in prostate cancer patients by using propensity score matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 435-443 [PMID: 25636766 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.046]

9 Song P, Rockwell CE, Cui JY, Klaassen CD. Individual bile acids have differential effects on bile acid signaling in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 283: 57-64 [PMID: 25582706 DOI: 10.1016/j.taap.2014.12.005]

10 Elinger S. HBV: Stowaway of NTCP. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 661-663 [PMID: 25178832 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.07.009]

11 Fattah S, Augustijns P, Annaert P. Age-dependent activity of the uptake transporters Ntcp and Oatp1b2 in male rat hepatocytes: from birth till adulthood. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1-8 [PMID: 25305012 DOI: 10.1124/dmd.114.059212]

12 Erlinger S. NTCP deficiency: a new inherited disease of bile acid transport. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 7-8 [PMID: 25193235 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.07.011]

13 Dong Z, Ekins S, Polli JE. Quantitative NTCP pharmacophore and lack of association between DILI and NTCP Inhibition. *Eur J Pharm Sci* 2014; 66C: 1-9 [PMID: 25220493 DOI: 10.1016/j.ejps.2014.09.005]

14 Fu LL, Liu J, Chen Y, Wang FT, Wen X, Liu HQ, Wang MY, Ouyang L, Huang J, Bao JK, Wei YQ. In silico analysis and experimental validation of azelastine hydrochloride (N4) targeting sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) in HBV therapy. *Cell Prolif* 2014; 47: 326-335 [PMID: 24965018 DOI: 10.1111/cpr.12117]

15 Zhang G, Zhou Y, Rao Z, Qin H, Wei Y, Ren J, Zhou L, Wu X. Effect of Yin-Zhi-Huang on up-regulation of Oatp2, Ntcp, and Mrp2 proteins in estrogen-induced rat cholestasis. *Pharm Biol* 2015; 53: 319-325 [PMID: 25420584 DOI: 10.3109/13880209.2014.918156]

16 Romero MR, Monte MJ, Marin JJ. Pathophysiological and pharmacological implications of elucidating the molecular bases of the interaction between HBV and the bile acid transporter NTCP. *Ann Hepatol* 2015; 14: 143-144 [PMID: 25536655]

17 Benadjaoud MA, Blanchard P, Schwartz B, Champoudry J, Bouaita R, Lefkopoulos D, Deutsch E, Diallo I, Cardot H, de Vathaire F. Functional data analysis in NTCP modeling: a new method to explore the radiation dose-volume effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 654-663 [PMID: 25304951 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.008]

18 Vojtíšek R, Mužík J, Slampa P, Budíková M, Hejsek J, Smolák P, Ferda J, Fínek J. The impact of PET/CT scanning on the size of target volumes, radiation exposure of organs at risk, TCP and NTCP, in the radiotherapy planning of non-small cell lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 19: 182-190 [PMID: 24944819 DOI: 10.1016/j.rpor.2013.09.006]

19 Tong S, Li J. Identification of NTCP as an HBV receptor: the beginning of the end or the end of the beginning? *Gastroenterology* 2014; 146: 902-905 [PMID: 24576732 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.024]

20 Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkers RJ, Doornaert P, Slotman BJ, Oosting SF, Christianen ME, van der Laan BF, Roodenburg JL, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014; 113: 95-101 [PMID: 25443500 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.09.013]

同行评价

文章整体对临床研究有一定借鉴作用.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4700

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4700-4705
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

DMBA对大鼠胰腺肿瘤发生的影响

任 宇, 侯晓朴, 李 丹, 李 颖, 朱 斌

背景资料
胰腺癌是恶性程度高、预后差的肿瘤, 5年生存率极低, 因此对于胰腺癌及癌前病变的诊断是改善胰腺癌预后的关键, 为了实现胰腺癌早期诊断及治疗的目的, 建立一种理想的胰腺癌动物模型并找到合适的早期诊断方法是必要的. 但本文未诱导出胰腺癌, 只诱导出平滑肌肉瘤.

任宇, 首都医科大学附属北京妇产医院乳腺外科 北京市 100006
侯晓朴, 首都医科大学附属北京地坛医院介入科 北京市 100015
李丹, 李颖, 朱斌, 首都医科大学附属北京世纪坛医院普通外科 北京大学第九临床医学院 北京市 100038
任宇, 硕士研究生, 主要从事胰腺疾病的研究.
铁道部科技研究开发课题基金资助项目, No. Z2011-013
作者贡献分布: 本研究由朱斌与任宇设计; 研究过程及实验操作由任宇、侯晓朴、李丹及李颖完成; 数据统计与分析由任宇与侯晓朴完成; 本论文写作由任宇与朱斌完成.
通讯作者: 朱斌, 教授, 主任医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院普通外科; 北京大学第九临床医学院. binbinzhu99@sohu.com
电话: 010-63926164
收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-09-07
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-18

同行评议者
陈洪, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

DMBA induces pancreatic tumorigenesis in rats

Yu Ren, Xiao-Pu Hou, Dan Li, Ying Li, Bin Zhu

Yu Ren, Department of Breast Surgery, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China
Xiao-Pu Hou, Department of Invasive Technology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Dan Li, Ying Li, Bin Zhu, Department of General Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University; Peking University Ninth School of Clinical Medicine, Beijing 100038, China
Supported by: Railway Ministry Science and Technology Research & Development Project, No. Z2011-013
Correspondence to: Bin Zhu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University; Peking University Ninth School of Clinical Medicine, 10 Tieyi Road, Yangfangdian Street, Haidian District, Beijing 100038, China. binbinzhu99@sohu.com
Received: 2015-08-18 Revised: 2015-09-07
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To explore the possibility of pancreatic carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) implantation in Sprague-Dawley (SD) rats.

METHODS: Eighty male SD rats were randomly divided into two groups: A and B. DMBA (4 mg/100 g body weight) was implanted into the parenchyma of the rat pancreas in group A (n = 70), while no drugs were implanted into the parenchyma of the pancreas in group B (n = 10). Rats were killed at 2, 4 and 6 mo after operation. The pancreatic tissue samples of rats were fixed in formalin for HE staining and immunohistochemical analysis.

RESULTS: The body weight of rats at 5 and 6 mo had significant differences between groups A and B (P = 0.00). In group A, the incidence of leiomyosarcoma was 42.1% at 4 mo and 75% at 6 mo, and the rats were accompanied by cachexia, bloody ascites and metastasis. The incidence of leiomyosarcoma at 6 mo was higher than that at 4 mo (P = 0.037). No pancreatic ductal cell carcinoma occurred.

CONCLUSION: DMBA (4 mg/100 g body weight) implantation into the parenchyma of the pancreas of SD rats induces the development of pancreatic leiomyosarcoma, and the incidence of leiomyosarcoma at 6 mo is higher than that at 4 mo. DMBA implantation does not induce pancreatic ductal cell carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic tumor; Leiomyosarcoma;

DMBA; Animal model

Ren Y, Hou XP, Li D, Li Y, Zhu B. DMBA induces pancreatic tumorigenesis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4700-4705 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4700.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4700

摘要

目的: 探讨7,12-二甲基苯并蒽(7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA)对大鼠胰腺肿瘤发生的影响.

方法: 80只♂SD大鼠随机分成两组: A组(实验组)70只, 将DMBA按4 mg/100 g体质量置入胰腺; B组(对照组)10只, 仅行胰腺被膜的切开, 不置入任何药物. 2组分别在手术后每月观察体质量变化; 并于手术后2、4、6 mo后取胰腺行病理组织学检查.

结果: A组大鼠术后5 mo及6 mo体质量较B组明显下降. 大鼠术后4 mo平滑肌肉瘤发生率为42.1%(8/19), 6 mo为75%(15/20), 6 mo大鼠肉瘤发生率高于4 mo大鼠肉瘤发生率(P = 0.037); 并伴有恶液质、血性腹水及腹腔胰腺外肿瘤. 但无胰腺导管细胞癌发生.

结论: 采用DMBA置入SD大鼠胰腺内的方法建立胰腺癌动物模型, 出现体质量增长曲线下降趋势, 病理学诊断显示为急、慢性胰腺炎、平滑肌肉瘤及肿瘤浸润食管、胃及肠道等脏器, 无胰腺上皮内瘤变和胰腺癌的出现.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺肿瘤; 平滑肌肉瘤; DMBA; 动物模型

核心提示: 采用中等剂量7,12-二甲基苯并蒽(7,12-dimethylbenzanthracene)(4 mg/100 g体质量)置入SD大鼠可诱导大鼠胰腺平滑肌肉瘤发生, 且平滑肌肉瘤发生率随诱导时间延长而增高, 易产生血性腹水及胃、肠等脏器受累, 但无胰腺导管细胞癌发生, 原因有待进一步研究.

任宇, 侯晓朴, 李丹, 李颖, 朱斌. DMBA对大鼠胰腺肿瘤发生的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4700-4705
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4700.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4700

0 引言

胰腺肿瘤是源发于胰腺的恶性肿瘤, 特别是胰腺癌, 恶性程度极高、容易发生转移且预后较差的肿瘤, 5年生存率低于5%, 其发病率和死亡率比约为1∶0.99. 据统计, 2012年美国新增胰腺癌患者45220例, 其中男性22740例, 女性22480例, 为癌症致死第4位[1]. 近年来国内外学者对于胰腺癌癌前病变及早期癌的诊断做了大量研究, 取得了一些进展, 但总体仍没有取得实质性突破. 因此急需建立合适的胰腺癌实验动物模型来深入探讨胰腺癌发生、发展、分子生物学特性、侵袭转移机制及新的治疗方法等. 本实验拟将7,12-二甲基苯并蒽(7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA)置入SD大鼠胰腺, 定期行大鼠胰腺病理学观察, 研究DMBA对大鼠胰腺肿瘤发生的影响, 探讨DMBA诱导大鼠胰腺肿瘤动物模型的可能性.

研发前沿
近年来国内外出现的各种各样的胰腺癌动物模型建立方法, 包括致癌物质诱发胰腺癌模型、种植瘤模型和基因工程动物模型, 各有各的优点和局限性, 并不能完全复制出人类胰腺癌的发病过程、全部病理变化、生物学特性和转移潜能, 因此提高模型的成功率、可行性、准确性和可重复性, 是将来胰腺癌动物模型的发展方向.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠80只, 体质量180-200 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供; DMBA(美国Sigma公司); 10%水合氯醛溶液; 40 g/L甲醛; 石蜡包埋机(德国徕卡仪器公司); 切片机(Leica公司).

1.2 方法

1.2.1 分组: 为避免人为因素干扰, 应用随机数字表法将80只SD大鼠进行完全随机化分组, 根据术中是否置入药物随机分为A、B两组, 单笼喂养大鼠. A组: 手术切开大鼠胰腺被膜, 将DMBA按4 mg/100 g置入胰腺, 共70只; B组: 仅行胰腺被膜的切开, 不置入任何药物. 各组大鼠术后每月称量体质量, 术后2、4、6 mo处死, 并取材行病理学检查.

1.2.2 造模: SD大鼠术前24 h电子秤称量体质量后禁食, 不禁水, 选用10%水合氯醛溶液(3 mL/kg)进行腹腔内注射麻醉, 麻醉成功后将大鼠仰卧位固定于动物手术板, 用纱布沾取生理盐水湿润腹部被毛并剔除干净, 碘伏消毒.

每只大鼠均经上腹正中偏左约0.5 cm处作一纵行切口, 长约2.0 cm, 手术刀切开皮肤, 剪刀剪开腹壁肌肉进入腹腔, 用棉签沾取生理盐水后翻转胃体及脾脏, 将胰腺充分暴露, 湿纱布保护其他器官. A组大鼠用显微镊轻轻提起胰腺体尾部, 于胰腺最厚处剪开被膜及部分胰腺实质, 深入胰腺实质约2 mm, 通过自制加药匙按4 mg/100 g剂量置入DMBA, 用6-0Prolene缝合线缝合胰腺被膜, 打结, 距线结

相关报道
国内外学者用7,12-二甲基苯并蒽诱导大鼠胰腺癌模型成功, 所用的剂量与时间各不相同, 成瘤率波动在17%-39%, 文献报道7,12-二甲基苯并蒽诱导大鼠产生胰腺癌的剂量从1 mg到10 mg不等, 时间需要1-9 mo, 但目前7,12-二甲基苯并蒽诱导大鼠胰腺肿瘤模型尚没有统一的剂量与时间.

创新盘点

本实验发现了7,12-二甲基苯并蒽置入胰腺诱导出肉瘤这一与其他实验不一样的现象, 但关于肉瘤起源及形成机制还需进一步研究.

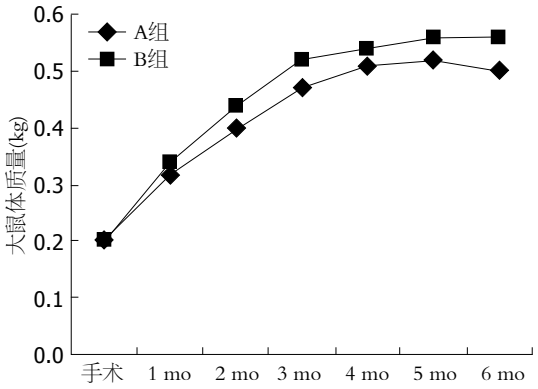


图 1　两组大鼠体质量变化.

0.3 cm处剪断缝合线, 便于后期寻找药物包埋位置. B组仅作开关腹及剪开胰腺被膜, 胰腺内不置入任何药物. 用湿棉签复位腹腔各器官, 3-0缝线连续缝合腹壁肌肉及皮肤. 术后大鼠继续饲养于普通级环境, 饮食同术前. 整个手术过程细致轻柔, 注意不损伤其他组织、器官, 肉眼观察无DMBA晶体散落于腹腔. 造模过程参考文献[2,3].

1.2.3 病理学及免疫组织化学检测: 按照实验分组及计划, 观察大鼠精神及饮食状况, 每月称量体质量. 用10%水合氯醛溶液(3 mL/kg)麻醉处死大鼠后, 解剖暴露腹腔内各器官, 寻找药物包埋时所留的线结标志, 取下药物包埋位置胰腺组织及周围胰腺组织, 所有组织标本均放入40 g/L甲醛溶液进行固定, 固定时间为24 h, 将固定好的胰腺组织进行取材, 所取组织尽量为药物包埋周围组织, 石蜡包埋时切面朝向下放置, 包埋过程迅速, 尽量避免组织块变凉、蜡液凝结或出现气泡. 行切片、HE染色观察肿瘤组织特征, 采用SP法行免疫组织化学检查, 确定肿瘤来源.

统计学处理 所得数据经SPSS16.0软件数据包进行统计学处理, 比较A、B两组大鼠体质量增长变化差异采用独立样本t检验; 比较大鼠成瘤率的变化差异采用χ^2检验, $P<0.05$时表明有显著性差异.

2 结果

2.1 大鼠体质量变化 A组异常死亡12只, B组无异常死亡, 死亡大鼠剔除实验入组. A组术后2、4、6 mo分别有19、19、20只大鼠完成实验, B组分别有4、3、3只大鼠按计划完成实验. 术后每月称量2组大鼠体质量, 数据显示A组及B组大鼠术后体质量逐渐增加, A组大鼠术后5-6 mo体质量出现下降趋势. A组大鼠6 mo内体质量下降变化差异大于B组, 且差异具有统计学意义($P=0.00$)(图1).

2.2 大鼠体标本及病理学检查

2.2.1 大鼠体标本: A组大鼠解剖后可见血性腹水以及腹腔各器官黏连, 左上腹部最为严重, 不易分离, 胰腺及周围组织形态不规则, 置药标记处可见椭圆形占位, 质硬, 切面呈灰白色, 诊断肿瘤可能性大(图2A, B). 伴体质量下降, 贫血等, 部分有食管、胃、远端肠管等脏器及腹壁转移, 未见肺、肝脏部位明显转移灶. B组大鼠解剖后部分可见轻微黏连.

2.2.2 病理学检查: A组大鼠胰腺置入DMBA 2 mo后呈胰腺炎改变. 镜下可见胰腺组织多灶性坏死、弥漫性纤维素样坏死伴纤维化、部分导管上皮修复性增生, 未见明显异形细胞(图2C). B组大鼠术后镜下表现基本为正常胰腺组织学改变(图2D). A组大鼠4 mo及6 mo后大鼠胰腺部分置药标记处发生肿瘤, 切面灰白色, 呈“鱼肉状”. 胰腺肿瘤镜下可见细胞异形, 核分裂易见, 可见多核巨细胞, 诊断为肉瘤, 免疫组织化学提示CD117(个别+), Ki-67(10%+), Desmin(+), CD34(-), SMA(+), 考虑平滑肌肉瘤(图2E-H). 无胰腺导管细胞癌发生. 大鼠术后4 mo平滑肌肉瘤发生率为42.1%(8/19), 6 mo为75.0%(15/20), 并伴有恶液质、血性腹水及腹腔胰腺外肿瘤. 术后6 mo大鼠肉瘤发生率高于4 mo大鼠肉瘤发生率($P=0.037$).

3 讨论

胰腺癌因缺乏特征性的临床表现和有效的诊断方法, 大部分患者在确诊时已属晚期并经常伴有转移, 生存周期只有6-12 mo, 5年生存率为6%[4,5]. 所以对于胰腺癌癌前病变及早期癌的诊断将是改善临床预后的关键. 近年来国内外学者对此做了大量研究, 取得了一些进展, 但总体来讲仍没有取得实质性突破. 因此急需建立合适的胰腺癌实验动物模型来深入探讨胰腺癌发生、发展、分子生物学特性、侵袭转移机制及新的治疗方法等[6]. 目前胰腺癌的动物模型主要分为3种: 致癌药物诱发胰腺癌模型、种植瘤模型[7,8]和基因工程动物模型[9].

化学诱导性胰腺癌动物模型最常用的药物是*N*-亚硝基双(2-氧丙基)胺[*N*-nitrosobis(2-

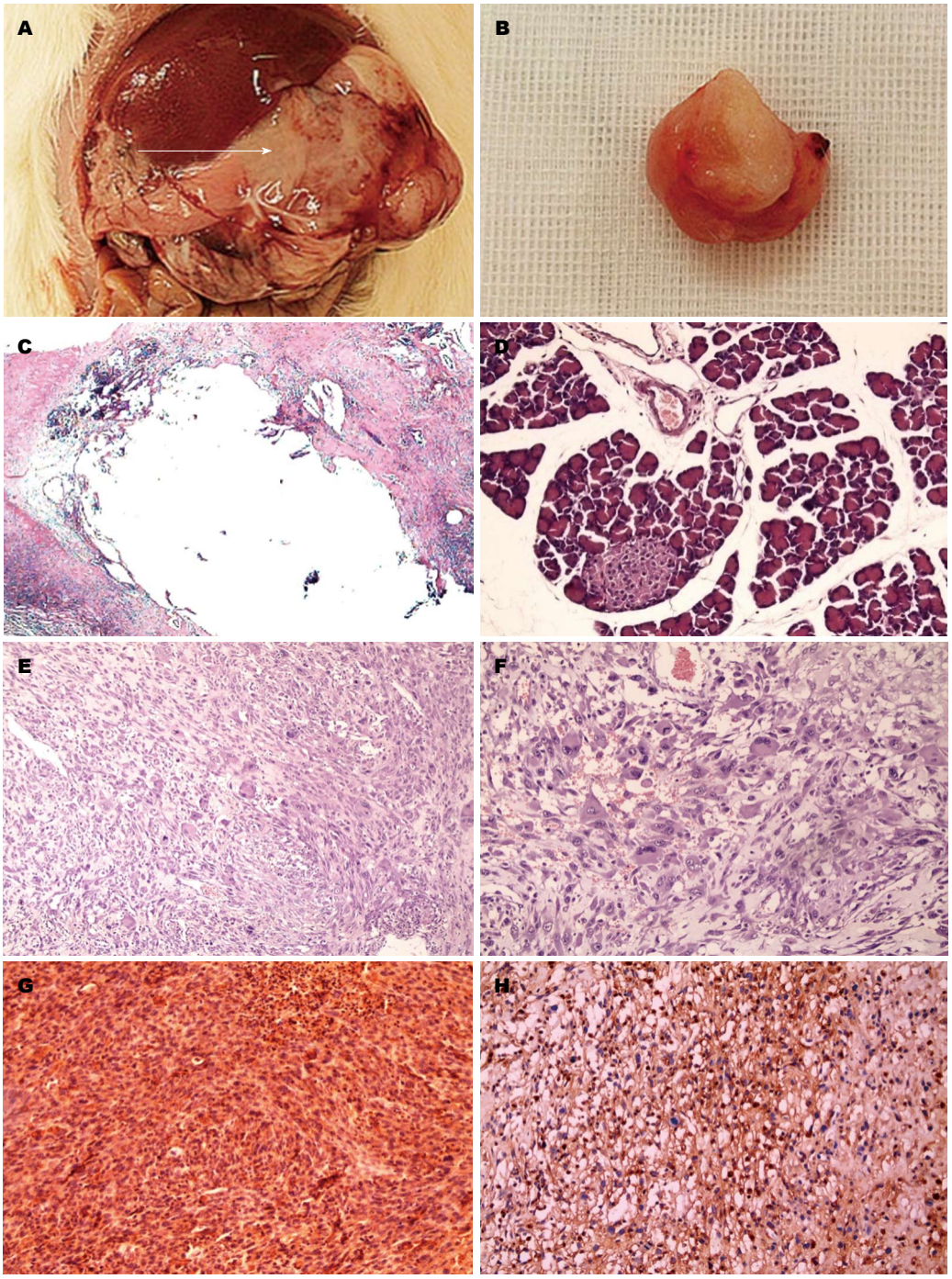


图 2　大鼠标本解剖及病理学检查. A: A组大鼠解剖后胰腺部位肿瘤(箭头所示); B: 肿瘤剖开; C: 术后2 mo A组大鼠胰腺纤维素样坏死伴纤维化(HE: ×100); D: B组大鼠正常胰腺(HE: ×100); E: 术后4 mo A组大鼠胰腺细胞异形、梭形及短梭形(HE: ×100); F: 术后4 mo A组大鼠胰腺细胞核分裂易见、可见多核巨细胞, 部分间质黏液变性(HE: ×200); G: 肿瘤细胞SMA阳性表达(×200); H: 肿瘤细胞Desmin阳性表达(×200).

oxopropyl) amine]、DMBA、重氮丝氨酸等. DMBA及其他多环类芳香烃等有机物的致癌途径主要通过吸烟、空气污染、以及摄入被污染的水和食物等途径作用于人体导致肿瘤发生. DMBA在人体内通过代谢转化生成的物质可以与DNA共价结合, 在胰腺组织形成DNA加合物, 造成DNA损伤和染色体畸变, 导致癌基因和抑癌基因突变(特别是*k-ras*基因和*p53*抑癌基因突变), 从而诱发肿瘤发生, DMBA本身并没有致癌作用[10].

大量研究表明胰腺癌的发生是一个多阶段变化参与的过程, 一些病理学家认为PanIN体现了胰腺癌多阶段发展的过程, 根据组织学特点区分为1A、1B、2和3型. PanIN每一步进

■应用要点
通过建立采用7,12-二甲基苯并蒽诱导胰腺肿瘤动物模型, 探讨7,12-二甲基苯并蒽合适的剂量和时间. 此外, 本实验发现了7,12-二甲基苯并蒽置入胰腺诱导出肉瘤这一现象, 但原因有待进一步研究.

名词解释

7,12-二甲基苯并蒽: 是多环芳香烃类化合物, 本身不具有致癌作用, 但是在大鼠或小鼠体内的代谢产物会引起*k-ras*基因突变, 最终发展成为胰腺癌, 这与人类胰腺癌的发展过程类似, 并且7,12-二甲基苯并蒽一般也不引起其他组织器官的癌变.

展都包含上皮细胞和周围组织的改变, 最主要的特点是纤维炎性基质的集聚, 也就是促结缔组织增生反应, 而在PanIN-1中主要为*k-ras2*基因第12位密码子的突变, 而在PanIN-2为*p16/cdkn2a*基因突变, *smad4*, *tp53*, *brca2*等突变通常发生在PanIN-3, 而端粒缩短引起染色体的异常集聚可发生在PanIN早期. DMBA诱导的胰腺癌模型有利于研究PanIN的进展过程.

在本研究中, 我们采用DMBA置入SD大鼠胰腺内的方法试图建立胰腺癌动物模型, A组(4 mg/100 g)58只大鼠术后5 mo后出现体质量增长曲线下降趋势, 病理学诊断显示为急、慢性胰腺炎、平滑肌肉瘤(39.7%, 23/58)及肿瘤浸润食管、胃及肠道等脏器, 并无胰腺上皮内瘤变和胰腺癌的出现. 我们系统的回顾了实验的经过, 并且查阅了更多的相关文献, 手术置入DMBA过程与国内外报道基本一致, 但为什么只诱导出胰腺部位的平滑肌肉瘤而无胰腺导管细胞癌?

国内外学者用DMBA诱导大鼠胰腺癌模型成功, 所用的剂量与时间各不相同. 有文献[11]报道DMBA诱导大鼠产生胰腺癌需要1-9 mo, 高脂肪高蛋白饮食是胰腺癌形成的一个促进因素, 可能的原因是干扰胰腺的自我修复机制以及影响早期病变的形成过程. Pan等[12]用DMBA诱导大鼠建立胰腺癌模型, 用时3-7 mo, 认为腺泡细胞选择性增生、干细胞分化及腺泡向导管转分化对MTC的产生起重要作用. Khalaileh等[10]按100 mg/mL剂量将DMBA溶解入苯试剂, 抽取10 μL注入小鼠胰腺, 3-4 wk出现PanIN, 5-6 mo出现胰腺导管腺癌, 并发现磷酸化rp56参与胰腺癌的产生, 当磷酸化rp56缺失, 首先在腺泡细胞出现*k-ras*基因突变导致DNA损伤. Guo等[3]将5 mg的DMBA植入大鼠胰腺内, 2 wk后可诱导PanIN产生, 1 mo内胰腺癌发生率为80%. Wang等[13]则使用更大剂量(10 mg/100 g)的DMBA置入SD大鼠胰腺内, 在1-2 mo内就诱导出了PanIN和胰腺癌.

A组按4 mg/100 g剂量置入DMBA, 死亡率17.1%(12/70), 术后5-6 mo体质量呈现明显下降趋势, 出现恶液质、血性腹水及其他脏器转移等症状, 共有23只大鼠病理诊断为平滑肌肉瘤, 肉瘤发生率为39.7%. 平滑肌肉瘤最常发生于胃肠道、腹膜后和子宫, 占肉瘤的2%-9%[14]. 有研究[15]显示非典型间叶细胞的集聚有可能是肉瘤发生早期的变化, 例如非典型成纤维或间叶细胞增殖、毛细血管不规则增生、早期肉瘤细胞超微结构的出现等. 间叶组织通常包含多能性间叶干细胞, 具有分化成骨骼肌细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞的能力, 因此很难确定肉瘤的起源. Tan等[2]采用DMBA9 mg置入SD大鼠胰腺, 3-5 mo内胰腺肿瘤发生率为48.7%, 包括17例胰腺导管腺癌和1例胰腺纤维肉瘤. Zhe-Yu等[16]将DMBA(1 mg/25 g)包埋于小鼠胰腺, 2 mo后胰腺癌发生率为25%, 其中, 导管腺癌14例, 胰腺纤维肉瘤1例. Taguchi等[17]分别在新生SD大鼠皮下注射100 μg和500 μg的DMBA溶液, 肉瘤诱导成功率为62%和94%, 说明越高剂量的DMBA诱导肉瘤成功率越高, 而细胞周期、蛋白表达、原癌基因和肿瘤抑制基因, 吞噬和代谢相关酶的活性, 皮下组织的疏松程度均会影响癌基因的扩散. 所以, 本实验我们只发现DMBA置入胰腺诱导出平滑肌肉瘤这一现象, 胰腺部位平滑肌肉瘤的来源及形成机制有待进一步研究.

志谢: 感谢杨盈赤老师在制模过程中及昌红、石峰老师在病理诊断中给予的大力帮助.

4 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]

2 Tan XG, Yang ZL, Yang LP, Miao XY. Expression of DNA-repair proteins and their significance in pancreatic cancer and non-cancerous pancreatic tissues of Sprague-Dawley rats. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 32 [PMID: 24502441 DOI: 10.1186/1477-7819-12-32]

3 Guo JC, Li J, Yang YC, Zhou L, Zhang TP, Zhao YP. Oligonucleotide microarray identifies genes differentially expressed during tumorigenesis of DMBA-induced pancreatic cancer in rats. *PLoS One* 2013; 8: e82910 [PMID: 24376604 DOI: 10.1371/journal.pone.0082910]

4 Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, Cameron JL, Pawlik TM, Schulick RD, Wolfgang CL, Laheru DA, Farnell MB, Swartz MJ, Gunderson LL, Miller RC. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 981-990 [PMID: 20087786 DOI: 10.1245/s10434-009-0743-7]

5 Zhu Z, Liu T, Han F, Zhan SD, Wang CY. Mutations in the p16 gene in DMBA-induced pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic cancer in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;

14: 208-214 [PMID: 25865695 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60331-9]
6 Ponz-Sarvise M, Tuveson DA, Yu KH. Mouse Models of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 609-617 [PMID: 26226900 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.04.010]
7 Zhang Y, Chen L, Yang J, Fleming JB, Chiao PJ, Logsdon CD, Li M. Study human pancreatic cancer in mice: how close are they? *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 110-118 [PMID: 23147198 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012]
8 Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, Bujanda L. Mouse models of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1286-1294 [PMID: 22493542 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1286]
9 Jang KM, Kim SH, Choi D, Lee SJ, Park MJ, Min K. Pathological correlation with diffusion restriction on diffusion-weighted imaging in patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results. *Br J Radiol* 2012; 85: e566-e572 [PMID: 22422387 DOI: 10.1259/bjr/24557556]
10 Khalaileh A, Dreazen A, Khatib A, Apel R, Swisa A, Kidess-Bassir N, Maitra A, Meyuhas O, Dor Y, Zamir G. Phosphorylation of ribosomal protein S6 attenuates DNA damage and tumor suppression during development of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 1811-1820 [PMID: 23361300 DOI: 10.1158/0008-5472]
11 Z'graggen K, Warshaw AL, Werner J, Graeme-Cook F, Jimenez RE, Fernández-Del Castillo C. Promoting effect of a high-fat/high-protein diet in DMBA-induced ductal pancreatic cancer in rats. *Ann Surg* 2001; 233: 688-695 [PMID: 11323507 DOI: 10.1097/00000658-200105000-00013]
12 Pan JJ, Oh SH, Lee WC, Petersen BE. Bone marrow-derived progenitor cells could modulate pancreatic cancer tumorigenesis via peritumoral microenvironment in a rat model. *Oncol Res* 2009; 17: 339-345 [PMID: 19544970 DOI: 10.3727/096504001]
13 Wang L, Liu HL, Li Y, Yuan P. Proteomic analysis of pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic carcinoma in rat models. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1434-1441 [PMID: 21472101 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1434]
14 董宇杰, 毛歆歆, 崔全才. 胰腺原发性平滑肌肉瘤临床病理观察. 诊断病理学杂志 2012; 22: 288-290
15 Tholpady SS, Katz AJ, Ogle RC. Mesenchymal stem cells from rat visceral fat exhibit multipotential differentiation in vitro. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 272: 398-402 [PMID: 12704697 DOI: 10.1002/ar.a.10039]
16 Zhe-Yu N, Qiao-Fei L, Meng-Yi W, Li Z, Lu-Tian Y, Quan L, Yu-Pei Z. Changes in the Expression of Glucose-regulated Protein 78 in the Occurrence and Progression of Pancreatic Cancer in Mouse Models. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2015; 37: 259-263 [PMID: 26149133]
17 Taguchi S, Kuriwaki K, Souda M, Funato M, Ninomiya K, Umekita Y, Yoshida H. Induction of sarcomas by a single subcutaneous injection of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene into neonatal male Sprague-Dawley rats: histopathological and immunohistochemical analyses. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 336-347 [PMID: 16844661 DOI: 10.1080/01926230600773966]

同行评价

论文设计合理, 统计正确, 结论实事求是, 讨论合乎逻辑, 对胰腺肿瘤的动物实验研究有一定的指导价值.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4706

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4706-4712
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜切除技术在胃固有肌层肿瘤中的临床应用

石 磊, 赵 伟, 周 宇, 朱海杭, 王 昊, 陈 平

石磊, 赵伟, 周宇, 朱海杭, 王昊, 陈平, 江苏省苏北人民医院胃肠外科 江苏省扬州市 225001
石磊, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的微创治疗及研究.
作者贡献分布: 此课题由石磊与赵伟设计; 研究过程由石磊、赵伟、周宇、朱海杭、王昊及陈平等完成; 数据分析与临床资料整理由石磊与周宇完成; 论文写作由石磊完成.
通讯作者: 陈平, 主任医师, 硕士导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院胃肠外科.
chen86ky@126.com
电话: 0514-87373282
收稿日期: 2015-07-13 修回日期: 2015-08-12
接受日期: 2015-08-20 在线出版日期: 2015-10-18

背景资料
消化系黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是指一类消化道上皮以下组织起源的实体肿瘤, 常见的是胃肠道间质瘤, 以往外科手术切除是唯一的方法, 近年来随着内镜治疗技术不断发展, 出现了内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)及其衍生技术内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE), 内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等. 本文总结了内镜切除技术在治疗胃固有肌层肿瘤中的安全性及有效性.

同行评议者
黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

Therapeutic value of endoscopic submucosal dissection for gastric muscularis propria tumors

Lei Shi, Wei Zhao, Yu Zhou, Hai-Hang Zhu, Hao Wang, Ping Chen

Lei Shi, Wei Zhao, Yu Zhou, Hai-Hang Zhu, Hao Wang, Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Clinical Medical College of Yangzhou University (the Northern Jiangsu People's Hospital), Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Clinical Medical College of Yangzhou University(the Northern Jiangsu People's Hospital), 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. chen86ky@126.com
Received: 2015-07-13 Revised: 2015-08-12
Accepted: 2015-08-20 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection (ESD) for tumors originating from the gastric muscularis propria.

METHODS: Forty-two patients with tumors originating from the gastric muscularis propria who underwent endoscopic therapy between January 2013 and January 2015 were included. The complications, clinicopathological data, and postoperative follow-up data were analyzed.

RESULTS: Of the 42 patients, 20 were managed by ESD, 15 by endoscopic submucosal excavation (ESE), and 7 by endoscopic full-thickness resection (EFR). Four cases underwent surgery for unsuccessful endoscopic resection, including three cases receiving laparoscopic surgery for difficulties in en bloc removal or perforation, and 1 case receiving open surgery because of uncontrolled bleeding, and the success rate was 90.48%. Delayed hemorrhage occurred in two patients and no delayed perforation occurred. All the complications were successfully managed by endoscopic intervention and conservational therapy. Seven cases of active perforation in the EFR group were all successfully managed by endoscopy. The post-operative follow-up period ranged from 6 to 28 mo. No local recurrence or distant metastasis occurred.

CONCLUSION: ESD is an effective procedure for tumors originating from the gastric muscularis propria, and laparoseopic intervention is necessary for en bloc resection in some cases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; Endoscopic

submucosal dissection; Endoscopic submucosal excavation; Endoscopic full-thickness resection

Shi L, Zhao W, Zhou Y, Zhu HH, Wang H, Chen P. Therapeutic value of endoscopic submucosal dissection for gastric muscularis propria tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4706-4712 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4706.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4706

摘要

目的: 观察内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为基础的内镜下切除术在胃固有肌层肿瘤治疗中的安全性及有效性.

方法: 收集江苏省苏北人民医院2013-01/2015-01接受内镜治疗的胃固有肌层肿瘤患者资料, 总结并分析其手术并发症、临床病理及术后随访资料.

结果: 42例患者, 20例接受ESD, 15例接受内镜黏膜下肿瘤挖除(endoscopic submucosal excavation, ESE), 7例接受内镜下胃壁全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)治疗. 其中1例因较大穿孔、2例腔内外生长实施腹腔镜修补及辅助全层切除, 1例出现出血, 开腹止血修补, 成功率90.48%. 术后迟发性出血2例, 通过保守治疗恢复, 无迟发性穿孔. EFR组实施胃壁全层切除, 主动穿孔, 并在内镜下完全缝合胃壁缺损. 42例患者术后均接受6-28 mo的随访, 无局部复发及远处转移病例.

结论: 以ESD为基础的内镜切除技术治疗胃固有肌层肿瘤是一种有效的治疗手段, 部分呈腔内外生长的瘤体完整切除需要腹腔镜帮助.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肿瘤; 内镜下黏膜剥离术; 内镜下黏膜挖除术; 内镜下全层切除术

核心提示: 以内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection)为基石的内镜下治疗起源于固有肌层的胃肿瘤是一种有效的治疗手段, 部分呈腔内外生长的瘤体的完整切除需要腹腔镜帮助. 内镜治疗胃黏膜下肿瘤(submucosal tumor)存在创伤小, 恢复快, 不影响患者术后生活质量等优势.

石磊, 赵伟, 周宇, 朱海杭, 王昊, 陈平. 内镜切除技术在胃固有肌层肿瘤中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4706-4712 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4706.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4706

0 引言

消化系黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)是指一类消化道上皮以下组织起源的实体肿瘤, 常在内镜检查中发现, 其中许多病变具有恶性潜能, 尤其是固有肌层起源的SMTs[1], 常见的是胃肠道间质瘤, 即使是体积较小, 亦可能存在远处转移[2]. 以往外科手术切除是唯一的方法, 近年来随着内镜治疗技术不断发展, 对于起源固有肌层的消化系肿瘤的诊治水平有了显著提高, 出现了内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)及其衍生技术, 如内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE), 内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等. 本研究收集了江苏省苏北人民医院2013-01/2015-01 42例胃固有肌层肿瘤行内镜治疗的病例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集自江苏省苏北人民医院2013-01/2015-01接受内镜下治疗的42例胃固有肌层肿瘤患者. 其中男性13例, 女性29例, 年龄33-74岁, 平均年龄57.3岁. 其中肿瘤位于贲门入口6例, 胃底18例, 胃体15例, 胃窦3例. 治疗前均接受超声内镜及腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 20例行ESD, 15例行ESE, 7例行EFR治疗(表1). 器械包括: 日本Olympus GIF-H260单孔道胃镜, D-201-11802透明帽, KD-610 IT1刀、KD-611L IT2刀和KD-620LR Hook刀, FD-410LR热活检钳, NM-4L-1注射针, SD-9L-1圈套器, HX-610-90金属夹; 德国ERBE ICC-200高频电切装置.

1.2 方法

1.2.1 内镜下治疗: 按照文献[3-5]报道, 简述如下: (1)ESD: 应用针形切开刀在病灶基底边缘进行标记; 于病灶边缘标记点处进行多点黏膜下注射; 用针形切开刀切开病灶基底周围黏膜; 应用IT刀于病灶下方对黏膜下

研发前沿

ESD及其衍生技术是微创治疗消化系病变的一类新技术, 目前已经广泛应用切除胃黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案. 有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗.

相关报道
EFR治疗胃固有肌层起源的SMTs, 打破传统观念, 扩大了黏膜下肿瘤ESD切除的适应证. 对于一部分突向浆膜下生长与浆膜层紧密黏连的固有肌层肿瘤, 通过EFR技术“主动”穿孔, 达到内镜下完整切除目的.

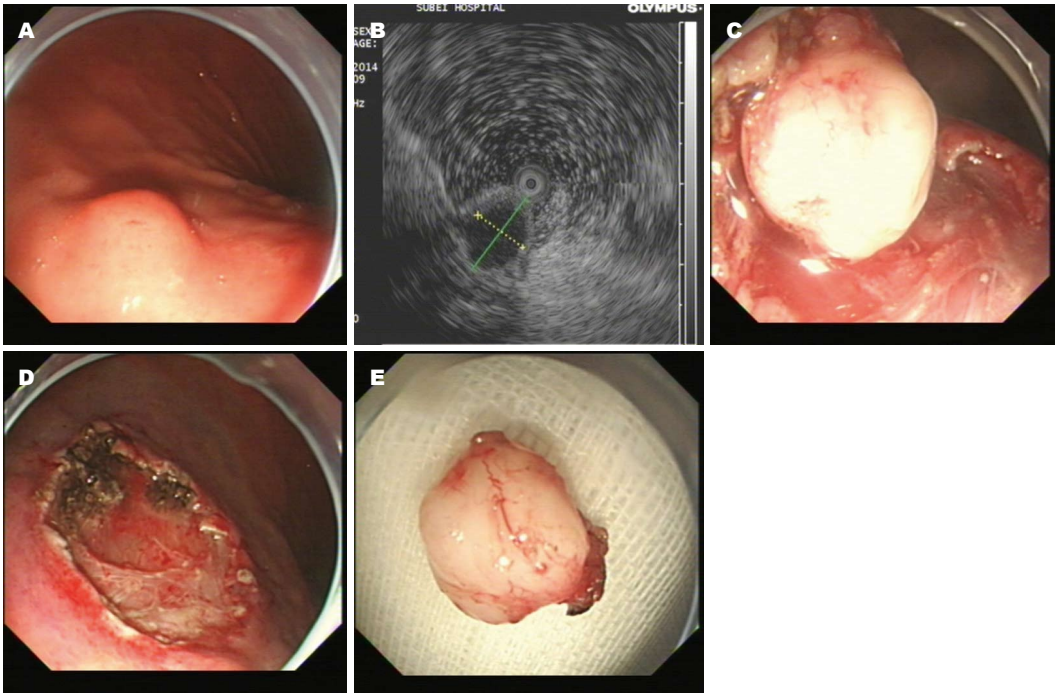


图 1　胃体平滑肌瘤超声检查、ESD手术情况. A: 胃镜示胃体黏膜下隆起性病变; B: 超声内镜示病变起源于固有肌层; C: 剥离瘤体; D: 剥离后的创面; E: 剥离后的瘤体. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

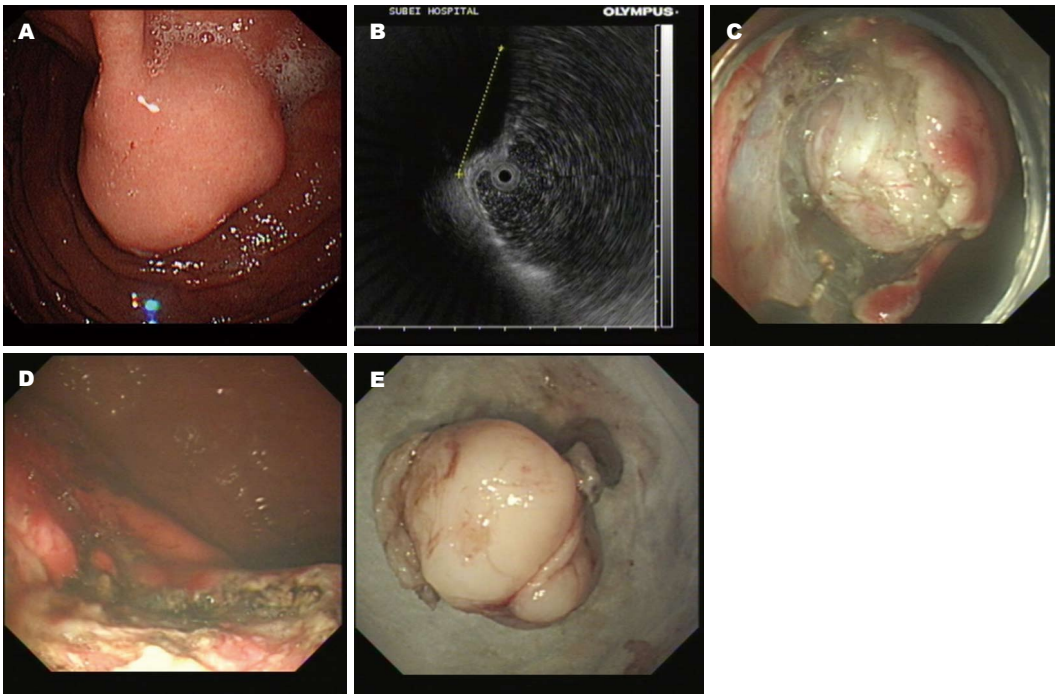


图 2　胃体嵴交界间质瘤超声检查、ESE手术情况. A: 胃镜示胃体嵴交界黏膜下隆起性病变; B: 超声内镜示病变起源于固有肌层; C: 剥离瘤体; D: 剥离后的创面; E: 切除后的瘤体. ESE: 内镜黏膜下肿瘤挖除.

层进行剥离, 完整剥离病灶[3], 处理创面(图1); (2)ESE: 采用ESD技术预切开病变周围黏膜, 在瘤体基底部逐步剥离黏膜下层及部分固有肌层, 完整切除病变[4], 处理创面(图2); (3)EFR: 采用ESD技术沿肿瘤周围分离直至浆膜层, 直视下应用HOOK刀、IT刀或圈套器完整切除瘤体及部分浆膜, 应用金属夹封闭胃壁缺损(图3)[5].

1.2.2 术后处理: 贲门、胃底、胃体病灶切除后半卧位, 胃窦病灶治疗后仰卧位, 抑酸, 补液、

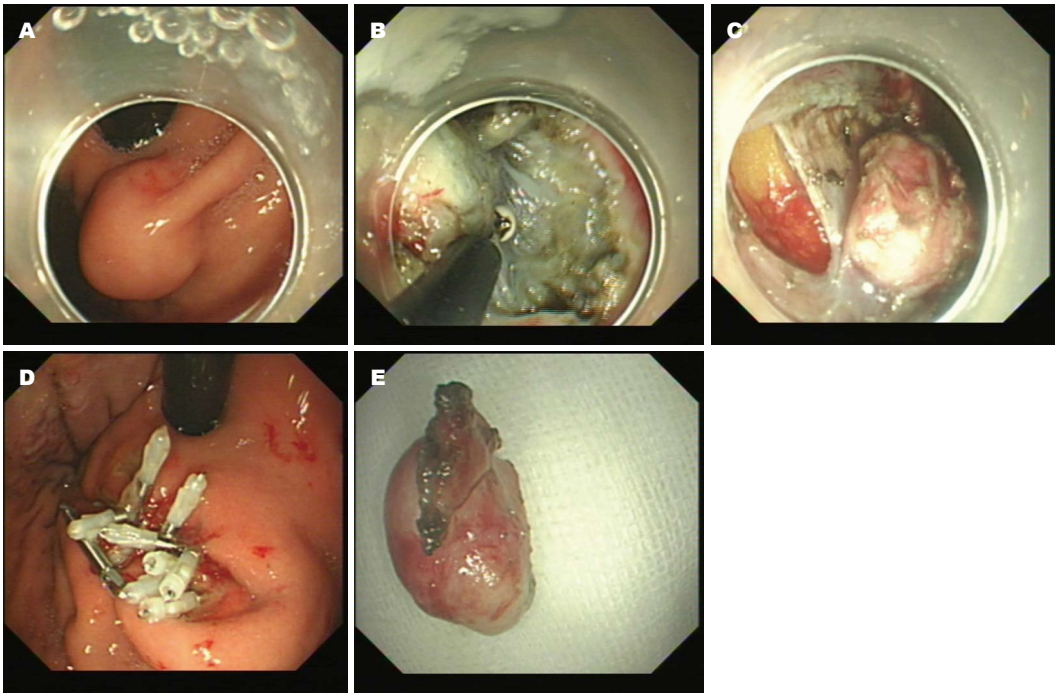


图 3　贲门入口下间质瘤EFR手术过程. A: 胃镜示贲门入口下黏膜下隆起性病变; B: 沿瘤体边缘全层切开胃壁; C: 术中全层切开过程中见胃壁外黄色网膜组织; D: 创面予钛夹封闭; E: 切除后的瘤体. EFR: 内镜全层切除术.

表 1　42例胃消化道黏膜下肿瘤的一般资料集内镜治疗疗效

临床病理特征	ESD(n = 20)	ESE(n = 15)	EFR(n = 7)
年龄(岁)	56.2	56.9	59.1
部位			
贲门	5	1	0
胃底	8	3	7
胃体	7	8	0
胃窦	0	3	0
肿瘤直径(cm)	1.8 ± 1.1	2.1 ± 1.2	1.1 ± 0.5
中转原因			
术中穿孔	1	0	0
术中大出血	1	0	0
瘤体呈腔内外生长	0	2	0
术后并发症			
术后迟发性穿孔	0	0	0
术后迟发性出血	1	1	0
术后复发	0	0	0

SMT: 消化系黏膜下肿瘤; ESD: 内镜下黏膜剥离术; ESE: 内镜下黏膜挖除术; EFR: 内镜下全层切除术.

止血等治疗, 24 h后流质. 术中穿孔患者置入胃肠减压管及抗炎治疗, 48 h后如无腹痛出血可少量流质.

1.2.3 随访: 所有患者出院后口服质子泵抑制剂2 mo, 停药后复查胃镜, 至术后6 mo及1年再次复查胃镜, 观察手术部位愈合情况及有无复发. 以后1-2年复查胃镜, 及影像学检查了解有无复发或转移.

统计学处理 采用SPSS13.0版软件处理, 计量资料数据以mean±SD示. 多样本均数比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用χ^2检验. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

创新盘点

本文着重列举了内镜治疗黏膜下肿瘤的术式, 包括ESD及其衍生技术ESE、EFR. 对于初学阶段, 为减低治疗风险. 本文研究者尝试在内镜操作前置入腹腔镜穿刺鞘卡, 以达到降低并发症的目的.

应用要点

内镜治疗为消化系黏膜下肿瘤的患者带来了福音, 在明确诊断及达到治疗目的的同时, 使得患者术后恢复快、疼痛轻、术后进食早, 住院时间短. 但是微创技术治疗黏膜下肿瘤的报道仅限于个案报道或小样本量、单中心的回顾性分析. 因此, 仍需要进一步研究证实以上微创技术治疗黏膜下肿瘤的可行性, 尤其在安全、完全切除方面予以重视.

2 结果

2.1 术中及术后情况 本组42例患者中, ESD治疗20例, ESE治疗15例; EFR治疗7例, 其中5例出现被动穿孔, 穿孔率达11.9%, 4例内镜下成功修补, 1例因较大穿孔实施腹腔镜修补术; 2例因瘤体已突破浆膜层实施内镜辅助的腹腔镜楔形切除; 各组患者术中均出现不同程度创面出血, 其中1例出血无法控制, 开腹止血并切除病变, 余予以内镜下氩离子凝固术、热活检钳等治疗后出血控制, 内镜治疗成功率90.48%. EFR组7例均起源于固有肌层, 且与浆膜层难以分离, 术中实施内镜下胃壁全层切除, 采取主动穿孔法, 并在无腹腔镜辅助内镜下完全缝合胃壁缺损. SMT直径为0.6-3.5 cm, 平均1.8 cm±1.1 cm. ESD组平均1.8 cm±1.1 cm, ESE组平均2.1 cm±1.2 cm, EFR组平均1.1 cm±0.5 cm. 病变直径各组差异无统计学意义. 术后ESD组及ESE组各有1例患者出现迟发性出血(分别于术后第2天和第15天), 均保守治疗后出血停止. 术后无迟发性穿孔.

2.2 术后病理诊断 平滑肌瘤7例, 其中贲门入口2例、胃底1例、胃体4例; 神经鞘瘤2例, 均位于胃体; 间质瘤33例, 其中贲门入口4例、胃底17例、胃体9例, 胃窦3例, 按照美国国立卫生研究院2008年GIST危险程度分级标准, 2例属于低风险组, 31例属于极低风险组.

2.3 随访 42例患者住院时间为3-7 d, 平均5.8 d, 术后随访6-28 mo, 平均随访时间为12.2 mo, 所有患者术后2、6及12 mo后复查胃镜, 创面愈合好, 无1例复发, 无远处转移病例.

3 讨论

胃SMTs患者通常无特异性临床症状, 多数在胃镜检查时发现, 病理类型以胃间质瘤多见, 少数为平滑肌瘤[6]. 国内外诊治指南指出胃来源的无症状小间质瘤(直径<2 cm), 通过超声内镜排除不良因素(边界不完整、溃疡、强回声和异质性)可以随访[7-9]. 由于黏膜下肿瘤在内镜下活检不易取得肿瘤组织, 而穿刺活检可能引起肿瘤的破溃、出血和增加肿瘤播散的危险性[10], 故不易获得明确的病理诊断, 无限期的定期随访和并不明确的诊断给部分患者造成了极大的心理负担[11], 而传统手术治疗创伤大, 存在术后黏连, 反流性食管炎等并发症, 且大多胃SMTs为良性病变, 发展缓慢. 近年来, 以ESD为基础的多种内镜下切除技术(包括ESE、EFR、STER等)已被成功用于消化系SMT的治疗[12-14], 且获得较好疗效.

ESD及其衍生技术在治疗胃SMT中虽然体现了微创手术的优势, 但出血和穿孔也是常见并发症, 也是内镜不能独立完成的主要原因. 临床文献报道[15,16]ESD穿孔的发生率达0%-8%, 高位病变及ESD操作时间较长者, 穿孔机率明显增高. 本组术中出现5例被动穿孔, 穿孔率达11.9%, 高于文献[17]的报道, 这可能与所选病变均起源于固有肌层以及术前超声内镜检查的准确率不高导致术前评估不到位有关, 并且对于有较高风险穿孔的肿瘤, 如肿瘤较大、广基或部分突出于腔外, 实施标准ESD术可能不适宜. 对于这类肿瘤, 国内报道[5]采用无腹腔镜辅助的EFR技术治疗胃固有肌层起源的SMTs, 打破传统观念, 扩大了黏膜下肿瘤ESD切除的适应证. 对于一部分突向浆膜下生长与浆膜层紧密黏连的固有肌层肿瘤, 通过EFR技术“主动”穿孔, 达到内镜下完整切除目的. 但这需要具有良好的内镜操作基础和治疗经验, 需要有娴熟的内镜下闭合穿孔技术, 一旦术中穿孔, 导致腹压增加, 膈肌上抬, 影响呼吸, 同时胃腔无法撑开, 影响操作, 导致失败, 因此对于初学阶段, 尝试我们在内镜操作前先在脐部置入腹腔镜穿刺鞘卡, 其目的有: (1)起到穿刺排气作用, 当术中出现穿孔时, 腹腔游离气体可以从穿刺鞘卡口排出, 操作者可继续胃腔持续注气, 完成操作, 而不会因腹压增大或胃腔撑不开中转开腹; (2)部分病例, 若内镜下修补困难或修补不可靠需腹腔镜修补时, 不至于因腹腔及肠腔过度积气致穿刺鞘卡置入困难; (3)内镜操作完成后, 可通过穿刺鞘卡, 腹腔留置引流管作为术后观察; (4)可探查病变生长方式, 若见瘤体呈腔外生长, 可直接采取腹腔镜下胃楔形或部分切除. 本组研究中, 11例在内镜操作前置入腹腔镜穿刺鞘卡, 1例因较大穿孔实施腹腔镜修补, 5例穿孔置入引流管, 2例术中见瘤体呈腔内外生长, 并已突破浆膜层实施内镜辅助的腹腔镜楔形切除, 3例仅作术中观察, 术后均平稳出院. 当然, 为减少并发症的发生, 提高成功率, 这要求操作者术前超声内镜、CT检查评估病情、

术中出血点的随时处理、剥离过程中反复黏膜下的注射和内镜手术器械的改进, 均有助于预防“被动”穿孔的发生. 对于初学者使用腹腔镜穿刺鞘卡, 可有效降低内镜操作难度, 减少严重并发症的发生风险, 提高内镜治疗的安全性.

相对于穿孔, 出血的预防和处理尤为重要. 术中一旦发生出血, 止血过程不仅要耗费时间, 而且影响操作视野, 盲目止血易穿孔, 出血无法控制时, 往往不得不中止内镜操作[18]. 本组研究中, 1例因术中出血无法控制, 中转开腹, 2例因术中盲目止血发生穿孔予钛夹夹闭; 2例迟发性出血, 1例为胃体病变实施ESD术后第3天, 胃管里突然出现新鲜血液200 mL, 考虑与当时术中创面渗血, 经止血成功术后血痂脱落有关, 另1例为胃窦病变实施ESE术后1 wk, 出现黑便300 mL, 考虑胃窦黏膜下血运丰富, 创面未钛夹封闭有关, 2例均通过药物保守成功. 因此, 内镜手术中必须有意识地预防出血的发生: 术中反复黏膜下注射; 采取先凝后切方式; 较小黏膜下层血管, 切开刀头端直接电凝; 较粗黏膜下层血管, 热活检的合理使用[19]. 一旦发生出血, 对创面进行冲洗或透明帽下压创面, 明确出血点后进行止血; 有时也采用钛夹夹闭出血点, 但这会影响随后的操作.

总之, 该项回顾性研究显示以ESD为基石的内镜下治疗起源于固有肌层的胃肿瘤是一种有效的治疗手段. 穿孔及出血仍是内镜治疗常见并发症, 术前超声内镜的准确评估及术中的小心操作有助于并发症的减少. 对于部分呈腔内外生长的瘤体的完整切除需要腹腔镜帮助.

4 参考文献

1 Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363-371 [PMID: 19365407 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.43]

2 Grover S, Ashley SW, Raut CP. Small intestine gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 113-123 [PMID: 22157511 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834ec154]

3 Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Endoscopic submucosal dissection for gastric submucosal tumor, endoscopic sub-tumoral dissection. *Dig Endosc* 2009; 21: 266-269 [PMID: 19961528 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00905.x]

4 周平红, 姚礼庆, 徐美东, 陈巍峰, 钟芸诗. 消化道黏膜下肿瘤的内镜黏膜下挖除术治疗. 中国医疗器械信息 2008; 14: 3-6

5 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]

6 Catalano F, Rodella L, Lombardo F, Silano M, Tomezzoli A, Fuini A, Di Cosmo MA, de Manzoni G, Trecca A. Endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric submucosal tumors: results from a retrospective cohort study. *Gastric Cancer* 2013; 16: 563-570 [PMID: 23271043 DOI: 10.1007/s10120-012-0225-7]

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

8 ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii21-iii26 [PMID: 25210085 DOI: 10.1093/annonc/mdu255]

9 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-41; quiz S42-S44 [PMID: 20457867]

10 许秋泳, 陈俊杰, 赖亚栋, 蒲惠, 刘麒英, 林淑惠, 陈雪芬, 许向农. 内镜下切除胃底固有肌层肿瘤的临床价值研究. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 175-179

11 Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 557-565 [PMID: 18021332 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00852.x]

12 Zhang Y, Zhou P, Xu M, Chen W, Li Q, Ji Y, Yao L. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric glomus tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 371-375 [PMID: 21295648 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.023]

13 Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Wang P. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1194-1200 [PMID: 21963065 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.039]

14 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]

15 Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Hirata M, Mouri R,

名词解释

ESD: 利用普通或一些特殊用途的内镜, 选择适宜的电刀, 通过高频电的作用将消化管病变部位的黏膜一整片从黏膜下层剥离下来的诊断和治疗方法, 一次性完整切除较大面积的表浅病变是ESD的独特优势.

同行评价

ESD及其衍生技术ESE、EFR作为一类内镜下治疗手段, 具有高效及低并发症的特点, 其并发症如出血及穿孔均可在内镜下成功处理, 部分病例需要腹腔镜帮助. 本文总结了不同内镜治疗方法治疗胃固有肌层肿瘤, 内容全面丰富, 对临床有一定的指导意义.

Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 100-107 [PMID: 17591481 DOI: 10.1016/j.gie.2007.02.032]

16 Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 576-581 [PMID: 11923778 DOI: 10.1067/mge.2002.122579]

17 Li QL, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Ma LL, Qin WZ. Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1153-1158 [PMID: 22459663 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.037]

18 张其德, 韩树堂, 肖君, 史伟, 张小琴, 周玉宏. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道黏膜下肿瘤18例. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 707-708

19 沈睿炜, 孙聪, 郑惠虹, 孙常波, 李江波, 魏冬梅, 朱红梅, 王贤君. ESD术治疗上消化道疾病50例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 730-734

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4713

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4713-4719
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基于不同引物的16S rRNA序列分析法对SBP腹水细菌的鉴定及抗感染疗效评价的意义

赵莹莹, 邢卉春

赵莹莹, 邢卉春, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科 北京市 100015
赵莹莹, 医师, 主要从事慢性病毒性肝炎及相关肝病发病机制及临床诊治研究.
首都医学发展科研基金资助项目, No. 2007-3054
国家自然科学基金资助项目, No. 81201160
国家科技重大专项课题资助项目, No. 2014ZX10005001
作者贡献分布: 赵莹莹与邢卉春对此文所作贡献均等; 此课题由邢卉春设计; 研究过程由赵莹莹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由邢卉春提供; 数据分析由赵莹莹与邢卉春完成; 本论文写作由赵莹莹与邢卉春完成.
通讯作者: 邢卉春, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科.
hchxing@sohu.com
电话: 010-84322291
收稿日期: 2015-08-09 修回日期: 2015-09-13
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-18

Clinical application of 16S rRNA sequencing analysis for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and evaluation of antibiotic efficacy

Ying-Ying Zhao, Hui-Chun Xing

Ying-Ying Zhao, Hui-Chun Xing, Center for Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Supported by: Capital Medical Science Development Foundation, No. 2007-3054; National Natural Science Foundation of China, No. 81201160; National Science and Technology Major Project of China, No. 2014ZX10005001
Correspondence to: Hui-Chun Xing, Professor, Chief Physician, Center for Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 Jingshun East Road, Chaoyang District, Beijing 100015, China. hchxing@sohu.com
Received: 2015-08-09 Revised: 2015-09-13
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To explore a new method of polymerase chain reaction (PCR) based on 16S rRNA gene of bacteria with two different pairs of primers (used alone or in combination) and alignment sequencing, to improve the detection rate of bacteria in ascitic fluid and evaluate its clinical value in bacterial species identification and evaluation of antibiotic efficacy.

METHODS: Blood and ascitic fluid samples were collected from 77 spontaneous bacterial peritonitis (SBP) (n = 61) cirrhotic patients with ascites. Bacterial culture of ascitic fluid was conducted and the results were used as the gold standard in this study. Bacterial DNA in ascitic fluid was detected by PCR, based on the 16S rRNA gene, with two different pairs primers (MSQ-F/MSQ-R, 27F/1492R) and alignment sequencing assay. The results of bacterial species and positive rate between PCR method and bacterial culture of ascitic fluid were compared, and the results of bacterial species identified with different pair primers were also compared.

RESULTS: For products amplified with primers MSQ-F/MSQ-R, the coincidence rate of bacterial genus identification between PCR assay and ascitic fluid culture was 73.33% (11/15), and the coincidence rate of bacterial species identification was 66.67(10/15). For products amplified with primers27F/1492R, the coincidence rate

背景资料
自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是失代偿期肝硬化合并腹水患者常见的并发症, 病死率高, 目前其确诊主要靠腹水细菌培养, 但阳性率很低. 近年许多研究利用细菌16S rRNA基因恒定区设计引物, 对细菌进行分类鉴定. 本实验室前期进行了16S rRNA基础上的PCR方法快速诊断SBP的相关研究, 表明该方法可以应用于SBP的早期快速诊断, 但检测效率及细菌鉴定能力还有待于提高. 本研究结合前期工作, 探讨联合应用2对不同引物的组合, 能否改进腹水细菌鉴定方法, 且观察其能否动态检测细菌.

同行评议者
张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

研发前沿
细菌16S rDNA通常有10个可变区，其间以恒定区相间隔. 由于16S rDNA基因序列总长度适宜，结构完整，在细菌中含量多、有足够的信息量,故在细菌学研究中常被作为研究的靶分子. 通常设计保守区引物,即所有细菌的共同引物进行PCR,可判断细菌的存在与否；通过对扩增产物序列的分析,可以对细菌进行种属鉴定和分类.

of bacterial genus identification between PCR assay and ascitic fluid culture was 80.00% (12/15), and the coincidence rate of bacterial species identification was 73.33% (11/15). For products amplified with primers MSQ-F/MSQ-R combined with primers 27F/1492R, the coincidence rate of bacterial genus identification between PCR assay and ascitic fluid culture was 86.67% (13/15), and the coincidence rate of bacterial species identification was 80.00% (12/15). In five patients with SBP whose ascitic fluid culture was negative, PCR reaction was positive, which was consistent with clinical characteristics.

CONCLUSION: The method combining the two different pairs of primers for identifying bacteria based on the 16S rRNA gene and alignment sequencing has better identification ability and can evaluate antibiotic efficacy dynamically.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Different pairs of primers; 16S rRNA gene and alignment sequencing; Spontaneous bacterial peritonitis; Bacterial identification; Antibiotic efficacy evaluation

Zhao YY, Xing HC. Clinical application of 16S rRNA sequencing analysis for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and evaluation of antibiotic efficacy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4713-4719 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4713.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4713

摘要

目的: 探讨联合单独或联合应用2对不同引物的16S rRNA序列分析法，能否提高自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)腹水细菌检测的敏感性及准确性，并且通过其检测细菌的结果来评价抗感染治疗效果.

方法: 收集77例肝硬化失代偿期合并腹水的标本，其中SBP 61例，非SBP 16例，应用2对不同引物(MSQ-F/MSQ-R与27F/1492R)的组合，对腹水细菌分别进行16S rRNA序列分析，对腹水进行常规化验、细菌培养及生化方法鉴定细菌，分析单独或联合应用2对不同引物的16S rRNA序列分析法在鉴定SBP腹水细菌中的应用价值，并对腹水细菌状态进行动态评价.

结果: 与腹水细菌培养、生化鉴定的细菌结果相比，16S rRNA序列分析法鉴定细菌的结果与之的符合率：单用引物MSQ-F/MSQ-R：属的符合率73.33%(11/15)，种的符合率66.67%(10/15)；单用27F/1492R引物：属的符合率80.00%(12/15)，种的符合率73.3%(11/15)；引物MSQ-F/MSQ-R联合27F/1492R：属的符合率86.67%(13/15)，种的鉴定的符合率80.00%(12/15)，应用2对引物的组合进行16S rRNA序列分析鉴定细菌，可以得到更高的准确率. 5例SBP患者(腹水细菌培养阳性组2例，临床感染组3例)经抗感染治疗后，腹水细菌培养阴性，但临床感染控制不理想的患者，16S rRNA序列分析法检测腹水细菌仍为阳性.

结论: 联合应用2对不同引物的16S rRNA序列分析法，可以提高SBP腹水细菌的鉴定能力，并且可以动态应用于临床进行抗感染疗效评价.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 不同引物; 16S rRNA序列分析; 自发性细菌性腹膜炎; 细菌鉴定; 抗感染疗效评价

核心提示: 本研究中应用2对不同的16S rRNA基因通用引物的组合，对腹水细菌进行检测、鉴定，结果发现该方法可提高自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis)腹水细菌的鉴定能力；可以检测抗生素治疗前后腹水的细菌，能动态检测抗感染的效果，评价抗感染治疗疗效.

赵莹莹, 邢卉春. 基于不同引物的16S rRNA序列分析法对SBP腹水细菌的鉴定及抗感染疗效评价的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4713-4719 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4713.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4713

0 引言

失代偿期肝硬化合并腹水患者常见的并发症之一就是自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)，病死率高[1-5]，本实验室前期研究[6]采用16S rRNA基因序列分析方法，探讨了其在快速诊断SBP中的应用价值，结果显示该方法检测腹水细菌的灵敏度、特异度均为100%，鉴定细菌的结果与腹水细菌培养、生化鉴定结果的属符合率为73.33%

(11/15), 因此可以用于SBP的快速诊断, 结合序列测定可对检测阳性的细菌进行鉴定. 但单对引物对细菌鉴定的敏感性及准确性均有待进一步提高. 本研究结合前期工作, 选用2对不同的基于16S rRNA基因的引物形成组合后, 对腹水细菌进行PCR测序, 探讨单独或联合应用2对不同引物的16S rRNA序列分析法, 能否提高腹水细菌检测的敏感性及准确性, 并且观察该方法能否用于检测抗感染治疗过程中的细菌的动态变化, 从而进一步探讨其能否评价抗感染治疗效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取均来自首都医科大学附属北京地坛医院住院患者, 为2012-03/2013-04的77例肝硬化失代偿期伴腹水的住院患者, 同时收集这些患者在抗感染治疗前、抗感染治疗1 wk后这两个时间点的所有临床资料. LH755全自动血液分析仪、全自动H7600生化分析仪(日立, 日本), 微生物鉴定分析仪、厌氧/需氧血培养瓶、Phoenix Spec Nephelometer比浊仪、BD-Phoenix 100微生物鉴定分析仪(BD, 美国), 精巧型恒温混匀仪(Eppendorf Thermomixer compact, 德国), PCR仪(PTC-240 MJ Rearch, 美国), 凝胶成像分析仪(WD-9413B, 六一牌, 北京六一仪器厂). Wizard® Genomic DNA Purification Kit(Promega, USA), PCR上下游引物、GoTaq酶(生工生物工程, 上海), Nuclerase Free Water、1000 bp、500 bp DNA Ladder Marker、10×Loading Buffer(宝生物工程, 大连), Gold View核酸染料(北京泛博生物化学有限公司), BD-Phoenix AST指示剂(BD, 美国).

1.2 方法

1.2.1 SBP诊断标准: 排除腹腔脏器穿孔引起的继发性腹膜炎的情况下: (1)腹水中多形核白细胞计数(polymorphonuclear, PMN)≥0.25×10^9 cells/L的腹水[1]; (2)血性腹水(腹水中红细胞计数>10.00×10^3 cells/L)情况下, 腹水PMN数要根据腹水中红细胞数进行校正计算, 即每250个红细胞计数要减去1个PMN计数[2]; (3)腹水细菌培养阴性, 但是PMN>0.25×10^9 cells/L, 称为是变异性SBP[3]. 其中, 酒精性肝硬化腹水的患者, 出现发热、腹痛、腹水PMN升高就可以认为是SBP[1]. 有些腹水细菌培养结果为阴性, 但是血培养阳性, 且PMN升高, 也应可以诊断为SBP[2].

1.2.2 资料收集: 患者基本信息包括: 生命体征、腹腔感染的症状与体征, 是否合并肝性脑病、感染性休克等严重并发症; 除此之外, 还需收集患者的血常规、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、降钙素原、血氨、肝肾功能等的变化值. 同时腹水床旁接种于血培养瓶及肝素锂抗凝管, 用于腹水细菌培养、腹水生化、鲎试验等检测、另外50 mL腹水标本用于提取细菌DNA并进行16S rRNA序列分析法; 将所有患者按照临床资料分为3组: (1)A组(腹水细菌培养阳性组, n = 15): 明确为腹腔感染[1]、腹水细菌培养阳性的SBP患者, 且排除继发性腹膜炎者; (2)B组(腹水细菌培养阴性且无临床感染组, n = 16): 腹水细菌培养阴性、临床诊疗过程证实无腹腔感染的患者; (3)C组(腹水细菌培养阴性组, n = 46): 腹水细菌培养阴性、有腹腔感染的局部或全身系统症状, 和/或腹部压痛、反跳痛等提示临床腹腔感染症状、体征, 部分患者细菌血培养结果为阳性, 经抗感染治疗后, 患者局部及全身体征消失, 腹水PMN及血中性粒细胞百分比降至正常. 本研究方案已通过伦理委员会的批准, 每位同意参加研究的患者都需要签署知情同意书.

1.2.3 腹水细菌培养, 生化鉴定方法进行细菌鉴定: 腹水20 mL, 床旁接种于血培养瓶, 然后置于BD-100微生物鉴定分析仪进行培养, 应用Phoenix Spec Nephelometer比浊仪及BD专利呈色反应(指示剂随细菌生长过程中的氧化还原反应而变色的反应)结合的双重检测, 进行细菌及药敏的鉴定. (指示剂为246003 AST Broth 4 0.00 DM、246009 AST-S Indicator 100.00 DM).

1.2.4 基于16S rRNA基因的PCR反应: (1)腹水细菌基因组DNA的提取: 按照试剂盒说明书提取; (2)PCR反应: 用于检测腹水的细菌基因组DNA. 参照相关文献[7-9], 以16S rRNA基因通用引物MSQ-F/MSQ-R、27F/1492R进行PCR反应, 前者的PCR产物大小约为500 bp, 后者的PCR产物长度约为1500 bp(表1); (3)PCR反应条件: MSQ-F/MSQ-R: 94 ℃预变性10 min、94 ℃变性45 s、56 ℃退火30 s、72 ℃延伸1 min、重复循环36次, 72 ℃ 10 min、4 ℃保存

相关报道

Srinivasan等利用16S rRNA基因测序法鉴定细菌, 获得较高的属、种的符合率, 可鉴定革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性球菌及革兰氏阴性球菌. Teng等也证实应用16S rRNA基因测序法可以鉴定需氧革兰氏阴性杆菌. 潘红英等应用16S rRNA基因PCR及基因芯片检测了腹水细菌基因组DNA. Hardick等应用高分辨熔融分析技术联合16S PCR检测SBP的腹水细菌, 结果提示其有较高的敏感性、特异性及细菌种的鉴定符合率. 全敏等建立了SBP常见感染菌PCR-单链构象多态性图谱, 可以同时使用2对引物扩增标准菌DNA.

创新盘点

本研究应用基于不同引物的16S rRNA序列分析法对SBP腹水细菌鉴定, 技术路线简便, 省时、可重复性强、费用低、安全性高, 整个实验过程中未应用明显放射性及毒性物质. 应用2对不同的16S rRNA基因通用引物组合, 进行了腹水细菌的检测、鉴定, 尤其是对抗感染治疗前后的腹水细菌也进行了检测及鉴定, 这是不同于以往研究的创新之处; 除了得到更高的准确率、提高SBP腹水细菌的鉴定能力外, 还能动态检测抗感染的效果, 评价抗感染治疗疗效.

表 1 PCR扩增引物

引物	序列(方向5'-3')	位置(以*E. coli*)为准	备注	温度(℃)
MSQ-F	AGAGTTTGATCATGGCTCAG	7-26	针对多数细菌	58
MSQ-R	ACCGCGACTGCTGCTGGCAC	531-512	针对肠道细菌	68
27F	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG	8-27	针对肠道相关细菌	57.8
1492R	GGYTACCTTGTTACGACTT-CTT	1512-1292	针对肠道大部分细菌	54.3

F: 正向引物, 与rRNA序列符合; R: 反向引物, 与rRNA序列互补; Y: 嘧啶碱基, 可以为C也可以为T.

(抗生素治疗前后). 27F/1492R: A组于抗生素治疗前后进行; 94 ℃预变性10 min、94 ℃变性45 s、52 ℃退火30 s、72 ℃延伸1.5 min, 重复循环36次, 72 ℃ 10 min、4 ℃保存.

1.2.5 PCR产物的进行序列测序及细菌鉴定: 将电泳验证结果为阳性的PCR产物的样本外送测序; 测序结果回报后均在网上用BLAST工具分析(http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)与GenBank已知核酸序列(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html)比对分析, 进行细菌种、属的鉴定. 并与腹水细菌培养的结果进行比较.

统计学处理 对计数资料进行分析, 计算16S rRNA序列分析法鉴定细菌的阳性率; 同时比较其与腹水细菌培养的生化方法鉴定的细菌种、属的符合率.

2 结果

2.1 16S rRNA序列分析法检测腹水细菌的阳性率 A组检测腹水细菌的阳性率为100%(15/15), C组检测腹水细菌的阳性率为76.09%(35/46). B组患者的PCR检测及腹水培养均为阴性; C组的腹水PMN≥0.25×10^9 cells/L的标本仅47.82%(22/46).

2.2 分析腹水细菌培养、生化鉴定的结果 应用2对不同引物(16S rRNA与27F/1492R)进行基于16S rRNA基因的PCR反应后, 扩增产物进行序列测定, 经BLAST工具分析及GenBank已知核酸序比对后, 再将得到的细菌鉴定结果进行整理, 发现应用引物MSQ-F/MSQ-R进行16S rRNA序列分析与腹水细菌培养的生化鉴定方法相比, 二者菌属鉴定的符合率为73.33%(11/15), 菌种的符合率66.67%(10/15); 单用27F/1492R引物: 二者菌属鉴定符合率80.00%(12/15)菌种的符合率73.30%(11/15); 联合应用引物16S rRNA与27F/1492R组合: 二者菌属的符合率86.67%(13/15), 菌种的鉴定符合率80.00%(12/15)(图1).

2.3 不同引物进行的16S rRNA序列分析法鉴定细菌的准确性 通过比较腹水细菌培养的生化鉴定与16S rRNA序列分析检测方法, 结果发现与腹水培养的生化鉴定方法相比, 联合应用2对不同引物的组合进行16S rRNA序列分析法鉴定细菌(以MSQ-F/MSQ-R及27F/1492R为引物)的结果, 与腹水细菌培养、生化鉴定细菌的属的符合率更高, 可基本满足临床需要, 要高于单用一种引物对腹水细菌鉴定的方法(以MSQ-F/MSQ-R为引物的16S rRNA基因PCR扩增).

2.4 抗感染治疗前后的腹水细菌的鉴定 抗生素的使用过程中, 在使用的第3、5、7天时均要对抗生素疗效进行评价. 因此, 我们针对抗生素治疗前及治疗1 wk后的患者资料进行了分析.

A组(腹水细菌培养阳性组)的患者经治疗后, 腹水细菌培养及再次进行基于16S rRNA基因的PCR反应均呈阴性的结果有13例; 仍呈阳性的有2例. 这2例在抗生素治疗前的腹水细菌培养结果分别为头状葡萄球菌、屎肠球菌; 应用抗生素后, 腹水细菌培养结果为阴性, 16S rRNA基因PCR的结果分别为克雷伯氏杆菌、大肠杆菌. C组(腹水细菌培养阴性组)的患者经治疗后, 用腹水再次进行基于16S rRNA基因的PCR反应, 有43例患者呈阴性结果; 而仍有3例患者呈阳性: 抗感染治疗前的细菌为克雷伯氏杆菌、大肠埃希氏菌、变形杆菌, 抗感染治疗后分别为克雷伯氏杆菌、大肠埃希氏菌、变形杆菌(图2).

这5例患者PCR反应仍阳性的患者, 经临床分析认为, 其仍存在感染, 调整抗感染治疗后, 发热、腹痛、腹膜刺激征症状明显缓解; 提示该5例患者确实仍然存在腹腔感染.

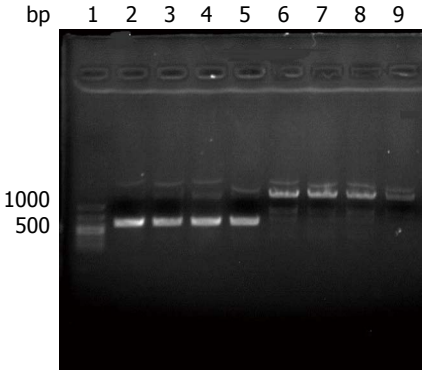


图 1 不同引物的电泳图. 1: DNA ladder marker; 2-9: MSQ-F/MSQ-R扩增的DNA样本a-h的PCR产物.

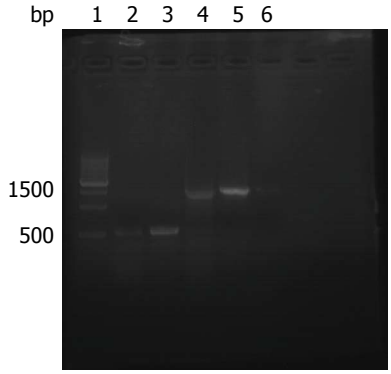


图 2 抗感染治疗前后腹水细菌均为阳性. 1: DNA ladder marker; 2, 3: MSQ-F/MSQ-R扩增的DNA样本c的PCR产物; 4, 5: 27F/1492R扩增的DNA样本d的PCR产物; 6: 阴性对照.

应用要点

16S rRNA基因序列分析法能用于鉴定所有病原细菌, 其稳定性好、准确度高、适用面广、费用低、可重复性强等特点, 无论是在属还是种的层次上, 都有较高的准确率, 因此该方法可用于SBP的快速诊断及提高腹水细菌的鉴定能力, 同时还能检测抗感染过程中的细菌动态变化, 对抗感染治疗效果进行评价. 在SBP的诊断中, 该方法具有较高的细菌检出阳性率、及菌属、种鉴定的符合率、费用低,有希望改变目前SBP的腹水细菌培养阳性率不高、花费昂贵的现状.

3 讨论

SBP患者早期大多数中毒症状不明显, 近半数患者无腹痛, 腹膜刺激征轻微甚至缺如[1,2]. 目前SBP的确诊主要依赖于腹水培养、腹水细菌学检查, 但腹水细菌培养阳性率很低, 即使腹水中PMN≥0.25×10^9 cells/L的腹水, 细菌培养阳性率也仅达65%[3-5], 临床对SBP的疗效评价主要依靠对患者生命体征状况、感染症状、体征及血常规、CRP、降钙素原、蛮试验、腹水细胞计数等综合评价[10-13]. 近年来, 随着分子生物学技术的发展, 许多研究者利用细菌16S rRNA基因恒定区设计引物, 可以对不同菌属、菌种的细菌进行分类鉴定[3,10,14,15]. Srinivasan等[14]利用16S rRNA基因测序法与传统的非16S rRNA基因相比, 鉴定细菌的属的符合率及种的符合率为均较高; 可鉴定临床的革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性球菌及革兰氏阴性球菌. Teng等[15]也证实应用16S rRNA基因测序法可以鉴定需氧革兰氏阴性杆菌. 潘红英等[16]应用16S rRNA基因PCR及基因芯片检测了腹水细菌基因组DNA. Hardick等[17]应用高分辨熔融分析技术诊断SBP. 全敏等[18]建立了SBP常见感染菌PCR-单链构象多态性(single-strand conformation polymorphism)图谱, 同时使用2对引物(ER10/ER11与P11P/P13P)同时扩增标准菌DNA. 本实验室前期研究, 进行了基于16S rRNA基础上的PCR方法在快速诊断自发性细菌性腹膜炎中应用价值的相关研究[6], 结果表明基于16S rRNA基因的方法检测腹水细菌感染的特异性、灵敏度、阳性预测值、阴性预测值均较高, 在快速诊断SBP中有一定的应用价值, 可以从属、种的水平鉴定细菌, 这些结论与既往的研究结论一致[14,15]; 但是测序结果与GenBank核酸数据库中的已知序列进行菌种鉴定时, 有4份标本的菌种与腹水细菌培养得到的生化鉴定菌种不符合, 为此我们设计了2对引物, 以期能提高检测效率及细菌鉴定能力.

本研究通过比较腹水细菌培养的生化鉴定与16S rRNA序列分析检测方法, 结果发现与腹水培养的生化鉴定方法相比, 联合应用2对不同引物的组合进行16S rRNA序列分析法鉴定细菌的结果, 与腹水细菌培养、生化鉴定细菌的属的符合率更高. 当然, 这也可能与2对引物自身的特点有关: 从MSQ-F/MSQ-R及27F/1492R的扩增产物的靶序列位置来看, 后者几乎覆盖16S rRNA细菌基因组DNA的全长, 联合应用2对引物组合进行反应时, 一旦其中1对引物基础上的16S rRNA序列分析法鉴定的结果与生化鉴定结果不一致时, 可以参考另外1对引物的测序结果, 有助于评定细菌的鉴定结果, 指导临床. 以细菌培养、生化鉴定结果为标准, 用2对不同引物组合的进行16S rRNA序列分析, 对细菌菌属鉴定的准确性较好. 5例自发性细菌性腹膜炎患者(A组2例, C组3例)经抗感染治疗后, 腹水细菌培养阴性, 但临床感染控制不理想的患者, 经PCR测序检测腹水细菌仍为阳性. 这5例患者虽然发热、腹痛、腹膜刺激征较用药前明显缓解, 腹水细菌培养阴性, 但血中性粒细胞百分比或降钙素原或CRP较前无明显变化(数值仍超出正常参考值), 用16S rRNA序列分析法检测获得了细菌阳性的结果, 提示基于16S rRNA基因的PCR测序可

名词解释

自发性细菌性腹膜炎: 是失代偿期肝硬化合并腹水患者常见的并发症之一, 病死率高, 是在腹腔和邻近器官无直接细菌感染来源的情况下发生于腹腔的感染;
多形核白细胞计数: 多形核白细胞主要是中性粒细胞, 也包括包括少量嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞;
鲎试验: 是检测内毒素血症的一种试验. 在内毒素性休克、急性化脓性胆管炎、重症肝炎、腹膜炎、肝硬化等临床病例中阳性率较高.

更灵敏地检测到腹水的细菌感染. 这可能因为16S rRNA基因序列分析法能检测的模板起始浓度低; 对标本的纯度要求不高, 可为未经任何处理的临床标本; 具有特异性强、灵敏度高等特点: 只需针对靶序列设计一段通用16S rRNA基因保守区引物即可进行反应. 但是由于不同的引物含有不同的GC含量、Tm值, 导致扩增的效率及产物会有所不同.

由此可见, 本研究与既往的应用16S rRNA基因恒定区设计引物, 来对不同菌属、菌种的细菌进行分类鉴定研究相比, 有以下几个优点: (1)简便的技术路线: 本研究只采用了普通实验室常用的PCR技术, 一般在2-4 h内完成扩增反应, 收集标本的当天便可以应用基于16S rRNA的PCR方法检测腹水是否有细菌感染, PCR方法阳性的再送去测序, 测序结果通常在次日即可回报; 操作更方便、简洁、省时、可重复性强; (2)费用低: 与高通量的深度测序或基因芯片相比, 本研究采用的方法在费用上更为大多数实验室能接受, 应用于临床则会使患者诊断费用大大降低; (3)安全性高: 整个实验过程中未应用明显放射性及毒性物质, 对环境及人体都不具有明显损害性.

本研究中应用的腹水细菌鉴定方法, 与其他方法相比, 有以下3个优点: (1)创新: 研究中应用2对不同的16S rRNA基因通用引物, 并将之进行组合应用于腹水细菌的检测、鉴定, 尤其是对抗感染治疗前后的腹水细菌也进行了检测及鉴定, 这是本研究不同于既往研究的创新之处; (2)准确率更高: 单独应用1对引物的研究方法, 检测腹水细菌的灵敏度、特异度均比较高, 鉴定细菌的结果与腹水细菌培养、生化鉴定的属符合率也可以满足临床的需要, 但是应用2对引物的组合进行16S rRNA基因序列分析鉴定细菌, 可以得到更高的准确率, 提高SBP腹水细菌的鉴定能力; (3)评价抗感染疗效: 通过检测抗生素治疗前后腹水的细菌, 能动态检测抗感染的效果, 评价抗感染治疗疗效.

16S rRNA基因序列分析法能用于鉴定所有病原细菌, 虽步骤相对多于传统的腹水细菌培养、生化鉴定方法, 但是其稳定性好、准确度高、适用面广、费用低、可重复性强等特点, 无论是在属还是种的层次上, 都有较高的准确率. 正是这些特点, 使本研究中应用的, 通过联合应用2对不同引物的16S rRNA基因序列分析法, 可以用于SBP的快速诊断及提高腹水细菌的鉴定能力, 同时可以通过其检测抗感染过程中的细菌, 来对SBP的抗感染治疗效果进行动态评价. 在SBP的诊断中, 该方法具有较高的细菌阳性率、及菌属、种鉴定的符合率, 而且费用低, 有希望改变目前SBP的腹水细菌培养阳性率不高、花费昂贵的现状.

4 参考文献

1 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107 [PMID: 19475696 DOI: 10.1002/hep.22853]
2 Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153 [PMID: 10673079]
3 Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1042-1049 [PMID: 19266595]
4 Shizuma T, Fukuyama N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 122-126 [PMID: 22706739]
5 Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310 [PMID: 22147550 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300779]
6 赵莹莹, 全敏, 王琦, 程丹颖, 段英, 李贲, 杨松, 吴淑玲, 刘顺爱, 邢卉春, 成军. PCR方法在自发性腹膜炎快速诊断中的应用. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2013; 7: 19-22
7 袁春, 黄长形, 连建奇. PCR测肝硬化腹水中细菌DNA的研究. 透析与人工器官 2007; 18: 20-24
8 焦振泉, 刘秀梅. 16S rRNA序列同源性分析与细菌系统分类鉴定. 国外医学卫生分册 1998; 25: 12-16
9 Isoun TT. The histopathology of experimental disease produced in mice infected with Trypanosoma vivax. *Acta Trop* 1975; 32: 267-272 [PMID: 1987]
10 Hwang SM, Kim MS, Park KU, Song J, Kim EC. Tuf gene sequence analysis has greater discriminatory power than 16S rRNA sequence analysis in identification of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 4142-4149 [PMID: 21998419 DOI: 10.1128/JCM.05213-1]
11 刘志娟, 蔡皓东, 张艳华. 血清降钙素原在肝硬化并发自发性腹膜炎患者诊治中的变化. 中华实验和临床感染病杂志 2012; 6: 238-241
12 全敏, 邢卉春. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊断的研究进展. 中华实验和临床感染病杂志 2012; 6: 156-158
13 Koulaouzidis A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1091-1094 [PMID: 21448413 DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1091]

14 Srinivasan R, Karaoz U, Volegova M, MacKichan J, Kato-Maeda M, Miller S, Nadarajan R, Brodie EL, Lynch SV. Use of 16S rRNA gene for identification of a broad range of clinically relevant bacterial pathogens. *PLoS One* 2015; 10: e0117617 [PMID: 25658760 DOI: 10.1371/journal.pone.0117617]
15 Teng JL, Yeung MY, Yue G, Au-Yeung RK, Yeung EY, Fung AM, Tse H, Yuen KY, Lau SK, Woo PC. In silico analysis of 16S rRNA gene sequencing based methods for identification of medically important aerobic Gram-negative bacteria. *J Med Microbiol* 2011; 60: 1281-1286 [PMID: 21498652 DOI: 10.1099/jmm.0.027805-0]
16 潘红英, 谌翠容, 尚志强, 孙洪运, 陈群伟, 徐晶, 叶荣夏, 娄国强, 卢德荣. 定量PCR联合基因芯片检测腹水细菌16S rRNA诊断自发性细菌性腹膜炎. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 297-300
17 Hardick J, Won H, Jeng K, Hsieh YH, Gaydos CA, Rothman RE, Yang S. Identification of bacterial pathogens in ascitic fluids from patients with suspected spontaneous bacterial peritonitis by use of broad-range PCR (16S PCR) coupled with high-resolution melt analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2428-2432 [PMID: 22573594 DOI: 10.1128/JCM.00345-12]
18 全敏, 李炜, 王琦, 邢卉春, 成军. 自发性腹膜炎常见感染菌PCR-SSCP图谱的建立. 中华实验和临床感染病杂志 2013; 7: 9-11

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文联合应用2对不同引物的16S rRNA序列分析法, 证明此方法可以提高SBP腹水细菌的鉴定能力, 并且可以动态应用于临床进行抗感染疗效评价. 研究内容具有一定的重要性, 为诊断SBP提供了依据. 本篇文章有足够的实用性. 研究结果较准确, 实验证据较充分. 讨论部分条理分明, 有系统的理论分析. 文章具有可读性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4720

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4720-4724
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

双重血浆分子吸附治疗急性肝衰竭的临床应用

张 斌, 杨永耿, 巩月英, 陈明迪, 郜 琨, 任辉邦, 张玉红

背景资料
内科治疗、人工肝支持和肝脏移植是急慢性肝衰竭的基本治疗方法. 血浆置换是国内外应用最多的非生物性人工肝技术, 但由于血源紧张等限制了其应用. 以吸附功能为主的人工肝技术目前在国内外迅速发展和普及, 单纯血液吸附及血浆吸附的疗效比较肯定, 但对非特异性炎症介质及特异性胆红素双重吸附的研究很少.

张斌, 巩月英, 陈明迪, 郜琨, 任辉邦, 张玉红, 青海省人民医院急诊ICU 青海省西宁市 810007
杨永耿, 青海省人民医院消化内科 青海省西宁市 810007
张斌, 副主任医师, 主要从事重症血液净化方面的临床与研究.
作者贡献分布: 此课题由张斌设计; 研究过程中由杨永耿提供大部分病例; 郜琨与任辉邦完成资料收集; 巩月英指导完成临床操作; 试剂由陈明迪提供; 数据分析由张玉红完成; 论文写作由张斌完成.
通讯作者: 张斌, 副主任医师, 810007, 青海省西宁市共和路2号, 青海省人民医院急诊ICU. zhangbinx69@126.com
收稿日期: 2015-09-11 修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-09 在线出版日期: 2015-10-18

Clinical application of double plasma molecular adsorption system in treatment of acute liver failure

Bin Zhang, Yong-Geng Yang, Yue-Ying Gong, Ming-Di Chen, Kun Gao, Hui-Bang Ren, Yu-Hong Zhang

Bin Zhang, Yue-Ying Gong, Ming-Di Chen, Kun Gao, Hui-Bang Ren, Yu-Hong Zhang, Department of Emergency Intensive Care Unit, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China
Yong-Geng Yang, Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China
Correspondence to: Bin Zhang, Associate Chief Physician, Department of Emergency Intensive Care Unit, Qinghai Provincial People's Hospital 810007, 2 Gonghe Road, Xining 810007, Qinghai Province, China. zhangbinx69@126.com
Received: 2015-09-11 Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-09 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of an artificial liver support system, double plasma molecular adsorption system (DPMAS), in the treatment of acute liver failure.

METHODS: DPMAS was used to treat 19 cases of non-viral acute liver failure, who were hospitalized in emergency intensive care unit of Qinghai Provincial People's Hospital from November 2012 to June 2015. The changes of symptoms, physical signs, liver function, coagulation function, inflammatory factors and adverse reactions were detected to assess the efficacy and safety of the system.

RESULTS: Thirteen of 19 cases survived, with a survival rate of 68.4%. A total of 68 times of DPMAS treatment were administered (2 to 5 times per case, average 3.6 times). DPMAS treatment resulted in a remarkable improvement in clinical symptoms of nausea, vomiting, fatigue and abdominal swelling. There was a significant decrease in total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), blood ammonia (NH_3), alanine aminotransferase (ALT) and interleukin-6 (IL-6) ($P < 0.01$). The levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and total bile acid (TBA) were significantly decreased ($P < 0.05$), while there was a significant increase in the level of prothrombin activity (TPA) ($P < 0.01$). Of 68 times of DPMAS treatment administered, 62 were successfully completed, 2 were discontinued due to coagulation dysfunction, and 4 were discontinued due to circulatory failure. Infection, fever, bleeding and other adverse reactions did not occur in the treatment.

CONCLUSION: DPMAS treatment can significantly improve the clinical symptoms

同行评议者
郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

and liver function in ALF patients and has good safety.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Artificial liver support system; Double plasma molecular adsorption system; Efficacy; Safety

Zhang B, Yang YG, Gong YY, Chen MD, Gao K, Ren HB, Zhang YH. Clinical application of double plasma molecular adsorption system in treatment of acute liver failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4720-4724 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4720.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4720

摘要

目的: 观察人工肝技术-双重血浆分子吸附(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者的有效性及安全性.

方法: 本研究纳入青海省人民医院急诊ICU于2012-11/2015-06收住的非病毒性ALF患者19例, 观察治疗前后症状和体征改善情况; 监测肝功能、凝血、炎性因子指标以及不良反应等, 判断其疗效及安全性.

结果: 19例ALF患者生存13例, 死亡6例, 抢救成功率68.4%. DPMAS治疗共68次, 治疗次数2-5次, 平均3.6次. 存活者治疗后恶心、呕吐、乏力、腹胀等症状明显缓解; 肝功能及炎性指标中, 血清总胆红素(total bilirubin)、直接胆红素(direct bilirubin)、血氨(blood ammonia)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase)、白介素-6(interleukin-6)等均明显下降, 统计学分析有显著性差异(P<0.01), 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α)及总胆汁酸(total bile acid)下降有显著性差异(P<0.05); 凝血酶原活动度(prothrombin activity)升高有显著性差异(P<0.01). 68例次治疗中顺利完成治疗62例次, 因管路凝血提前终止治疗2例次, 因循环功能衰竭提前终止治疗4例, 治疗过程中未出现感染、发热、大出血等明显不良反应.

结论: DPMAS可显著改善ALF患者的临床症状及肝功能, 同时安全性良好, 为提高ALF抢救成功率提供了新的人工肝模式.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性肝功能衰竭; 人工肝; 双重血浆分子吸附; 疗效; 安全性

核心提示: 双重血浆分子吸附治疗系统可以在迅速改善症状的同时清除炎性介质及胆红素等有害物质, 改善肝功能, 提高了急性肝衰竭的抢救成功率, 改善患者预后, 同时治疗过程中未出现感染、发热、大出血等明显不良反应, 其安全性良好.

张斌, 杨永耿, 巩月英, 陈明迪, 郜琨, 任辉邦, 张玉红. 双重血浆分子吸附治疗急性肝衰竭的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4720-4724 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4720.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4720

0 引言

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)临床并不少见[1], 国内常见病因为病毒性肝炎所致, 但非病毒性因素如药物、毒物、感染、休克、自身免疫性疾病等导致的急性肝功能衰竭也在增多[2]. 多种因素引起的其短期内肝细胞发生大块或亚大块坏死, 导致出现以黄疸、肝性脑病、出血倾向等主要表现的临床综合征, 治疗困难, 病死率高. 近年来随着人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)技术的发展, 为提高ALF的抢救成功率提供了重要途径. 本文作者应用双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗非病毒性ALF患者19例, 取得较好疗效, 现报告如下.

1 材料与方法

1.1 材料 选取2012-11/2015-06在青海省人民医院急诊ICU收住的非病毒性ALF患者19例, 男性14例, 女性5例; 平均年龄43岁; 病因中急性药物中毒8例, 重症感染5例, 创伤失血性休克3例, 妊娠急性脂肪肝3例. 均符合2012年版《肝衰竭诊疗指南》[3]的诊断标准. 本研究得到了医院伦理委员会的批准, 获得了患者家属的充分知情和同意. 设备及耗材: 可乐丽KM-8900α人工肝机, 旭化成PE-08膜型血浆分离器, 健帆一次性使用血浆胆红素吸附器BS330, 健帆一次性使用血液灌流器HA330-Ⅱ, 川澄KPD-89PP体外循环血路, 柯惠13.5 Fr/Ch(4.5 mm)×24 cm单针双腔血液透析通路.

研发前沿
从单一治疗模式向多种方法联合或序贯应用是今后人工肝技术发展的方向. 国内外的研究都倾向于2种或2种以上血液净化模式的组合使用治疗肝衰竭. 本研究病例数较少且病因均为非病毒性, 就国内主要病因为肝炎病毒导致的肝衰竭的双重血浆分子吸附(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗时机、与其他血液净化模式的组合方式以及疗效等仍需要临床上进一步研究.

相关报道
陈佳佳等首先报道DPMAS能有效改善肝功能, 不造成凝血因子进一步的损失减少, 同时不影响小分子物质及氨基酸谱的代谢. 苏春熊等对比分析了血浆置换和DPMAS治疗肝衰竭的疗效, 发现后者可以取得同样的疗效, 解决了血浆来源匮乏的瓶颈, 同时避免了传染疾病及血浆过敏的不良反应.

创新盘点
创新性地联合应用两种吸附柱吸附胆红素及炎症介质治疗急性肝衰竭取得了较好的疗效, 相对于单一的吸附达到了标本兼治的效果.

1.2 方法

1.2.1 内科综合治疗: 严格的生命体征及器官功能监测, 维持水电及酸碱平衡, 保肝、退黄、降酶, 冰冻新鲜血浆、冷沉淀等血液制品输注, 避免使用导致肝损害的药物, 防治并发症.

1.2.2 DPMAS治疗: (1)操作方法: 采用seldinger法建立股静脉体外血液循环通路, 肝素盐水(0.9%盐水3000 mL+肝素100 mg)顺序预冲膜型血浆分离器、胆红素吸附器及血液灌流器. 根据患者凝血功能调整抗凝剂肝素的使用剂量, 全身肝素化, 首剂按出血风险高(10-20 U/kg)、中(21-40 U/kg)、低(50-80 U/kg)静脉给予, 治疗中根据压力监测适度追加肝素, 静脉端鱼精蛋白中和. 先进行血浆分离, 血液泵速度初始80-100 mL/min, 5-10 min后调血液流速为140-150 mL/min, 血浆泵速度30-50 mL/min, 分离后的血浆经BS330胆红素吸附器进行吸附后再经血液灌流器HA330-Ⅱ吸附, 最后通过静脉端回输入患者体内. 目标血浆处理量6 L, 平均治疗时间3 h, 3-5次为1疗程, 每日或隔日治疗1次; (2)监测指标: DPMAS治疗前后的血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、血氨(blood ammonia, NH_3)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, TPA)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件分析, 计量数据以mean±SD表示, 采用*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者治疗情况 19例ALF患者生存13例, 死亡6例, 抢救成功率68.4%. DPMAS治疗共68次, 治疗次数1-5次, 平均3.6次. 存活者治疗后乏力、腹胀、纳差等症状明显缓解, 黄疸及全身出血情况改善.

2.2 肝功能、炎性指标 TBIL、DBIL、NH_3、ALT等均明显下降, 统计学分析有显著性差异($P<0.01$), TBA下降有显著性差异($P<0.05$); TPA升高有显著性差异($P<0.01$); 治疗前后IL-6、TNF-α下降有显著性差异($P<0.01$, $P<0.05$)(表1).

2.3 不良反应 68例次治疗中顺利完成治疗62例次, 因管路凝血提前终止治疗2例次, 因循环功能衰竭提前终止治疗4例次(均为最终病故患者), 治疗过程中未出现感染、发热、大出血等明显不良反应.

应用要点
节省了有限的血浆资源, 而且吸附柱均为国产, 治疗费用比应用进口吸附柱低, 值得临床推广. 国外尚未有此类人工肝模式的报道.

3 讨论

内科综合治疗、人工肝支持治疗和肝脏移植是重型肝炎及肝脏衰竭的3种基本治疗方法. 肝脏移植至今仍然是国际公认治疗各种肝衰竭晚期的最有效的方法, 虽然在我国发展较快, 但由于肝源匮乏, 手术难度大, 费用昂贵, 尚难普及[4]. 人工肝的作用原理基于肝脏损伤的可逆性及肝细胞的强大再生能力, 即通过人工肝辅助治疗, 期望在内环境改善情况下肝脏能够自发恢复或为肝脏移植和其他特效治疗进行准备, 目前人工肝主要有非生物型、生物型及混合型3种[5]. 生物性人工肝[6]虽然在理论上能够较好替代肝脏的合成、代谢、解毒、分泌和生物转化功能, 但其技术复杂, 同时由于免疫原性及生物安全性问题, 在临床上远无非生物型人工肝普及. 非生物性人工肝通过物理或者机械的方法进行治疗, 主要功能以解毒为主, 部分兼有补充体内物质以及调节机体内环境紊乱的作用, 现已成为人工肝治疗的主流技术. 在国外应用较多的是分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS)[7], 普罗米修斯系统, 也即部分血浆分离吸附(fractionated plasma separation and adsorption, FPSA)[8]等, 同样由于设备及耗材昂贵, 在国内并未普遍开展. 血浆置换(plasma exchange, PE)是国内外应用最多的非生物性人工肝技术[9], 但由于血源紧张, 可能感染传染性疾病, 过敏反应以及置换后血浆中非致病性有益物质的丢失等限制了其应用. 找到一种克服上述弊端又能达到治疗效果的人工肝方法势在必行. 以吸附功能为主的人工肝技术目前在国内外迅速发展和普及, 已经成为急慢性肝衰竭及其他相关肝病最重要和最常用的治疗方法之一. 人工肝中的吸附疗法分为血液吸附(血液灌流)和血浆吸附两种, 前者是指吸附剂直接吸附全血中的致病物质, 后者则指通过各种方法将血浆和血细胞分开, 用吸附剂清除血浆中的致病因子. 临床研究证实了血液灌流治疗肝衰竭的可靠疗效[10]. 何群鹏等[11]对比研究发现国产BS330胆红素吸附柱与国际主流的

表 1 DPMAS治疗前后肝功能、炎症因子变化比较 (mean ± SD)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
TBIL(μmol/L)	383.63 ± 181.25	259.26 ± 126.57	3.010	0.005
DBIL(μmol/L)	290.46 ± 162.12	180.26 ± 113.09	2.967	0.006
TBA(μmol/L)	45.09 ± 33.32	30.29 ± 14.36	2.143	0.041
NH_3(μmol/L)	210.19 ± 119.70	90.05 ± 40.70	2.121	0.000
ALT(U/L)	973.03 ± 254.84	734.68 ± 140.56	3.929	0.000
TPA(%)	32.70 ± 9.79	45.54 ± 22.72	−2.814	0.009
IL−6(pg/mL)	32.12 ± 16.81	19.93 ± 7.53	3.431	0.002
TNF−α(pg/mL)	40.36 ± 27.86	26.62 ± 14.72	2.245	0.033

TBIL: 血清总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TBA: 总胆汁酸; NH_3: 血氨; ALT: 谷丙转氨酶; TPA: 凝血酶原活动度; IL−6: 白介素−6; TNF−α: 肿瘤坏死因子−α; DPMAS: 双重血浆分子吸附系统.

名词解释

DPMAS: 指采用中性大孔吸附树脂(HA330-Ⅱ)和离子交换树脂(BS330)2种吸附剂联合进行血浆吸附治疗, 非特异性吸附肿瘤坏死因子-α、白介素-6等炎性介质及特异性吸附胆红素、胆汁酸.

BRS350胆红素吸附柱都能显著降低胆红素水平, 同时二者的疗效及安全性方面无明显差异, 国产的价格便宜, 值得在临床上推广.

本研究联合两种不同的吸附剂进行特异性及非特异性吸附治疗急性肝衰竭. DPMAS治疗模式采用中性大孔吸附树脂(HA330-Ⅱ, 珠海健帆)和离子交换树脂(BS330, 珠海健帆)两种吸附剂联合进行血浆吸附治疗, 其中HA330-Ⅱ血灌流器中的树脂是相对广谱性的吸附剂, 具有大孔结构和极大的比表面积, 依靠范德华力及骨架分子筛作用吸附中大分子毒素, 如炎性介质、TNF-α、IL-6等; BS330胆红素吸附柱内的树脂是针对胆红素的特异性吸附剂, 依靠静电作用力及亲脂结合性特异性吸附胆红素、胆汁酸. 本研究观察到DPMAS治疗后恶心、呕吐、乏力、腹胀等症状明显缓解; 肝功能及炎性指标中, TBIL、DBIL、NH_3、ALT、TBA、IL-6、TNF-α等均明显下降; TPA升高, 说明两种吸附剂结合的DPMAS治疗系统可以在迅速改善黄疸症状的同时清除炎性介质等有害物质, 改善肝功能, 提高了急性肝衰竭的抢救成功率, 改善患者预后, 同时治疗过程中未出现感染、发热、大出血等明显不良反应, 其安全性良好.

国外尚未有此类人工肝模式的报道, 国内报道也较少. Chen等[12]首先报道应用双重血浆分子吸附联合血浆置换治疗急、慢性重症肝炎的患者, 结果显示双重血浆分子吸附能有效改善肝功能, 不造成凝血因子进一步的损失减少, 同时不影响小分子物质及氨基酸谱的代谢. 苏春熊等[13]对比分析了血浆置换和DPMAS治疗肝衰竭的疗效, 发现DPMAS可以取得同样的疗效, 而且解决了血浆来源匮乏的瓶颈, 同时避免了传染疾病及血浆过敏的不良反应.

DPMAS仍然只是通过单一的吸附机制治疗肝衰竭, 从单一治疗模式向多种方法联合或序贯应用是今后人工肝技术发展的方向. 目前, 国内外的研究都倾向于2种或2种以上血液净化模式的组合使用治疗肝衰竭[14,15]. 本研究病例数较少, 而且急性肝衰竭病因均为非病毒性, 就国内主要病因为肝炎病毒导致的肝衰竭的DPMAS治疗的时机、与其他血液净化模式的组合方式以及疗效等仍需要临床上进一步研究.

4 参考文献

1 Lee WM. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 36-45 [PMID: 22447259 DOI: 10.1055/s-0032-1301733]

2 Hiramatsu A, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Uka K, Yamashina K, Takaki S, Kodama H, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Chayama K. Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1216-1222 [PMID: 18637059 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05402.x]

3 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南. 中华肝脏病杂志 2012; 21: 177-183

4 郑树森, 俞军, 张武. 肝移植在中国的发展现状. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 2-4

5 龙波, 雷学忠. 非生物型人工肝治疗肝衰竭的临床应用进展. 华西医学 2007; 22: 454-455

6 McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL. Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 210-217 [PMID: 18452120 DOI: 10.1055/s-2008-1073120]

同行评价

作者总结了自己单位行“双重血浆分子吸附治疗急性肝衰竭的临床应用”的经验, 对于血浆缺乏情况下肝衰竭的治疗有一定临床意义.

7 Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünnler T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153-1162 [PMID: 23213075 DOI: 10.1002/hep.26185]

8 Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc* 2009; 41: 3079-3081 [PMID: 19857681]

9 Gan JH, Zhou XQ, Qin AL, Luo EP, Zhao WF, Yu H, Xu J. Hybrid artificial liver support system for treatment of severe liver failure. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 890-894 [PMID: 15682488]

10 丁丽敏, 许青田. 血液灌流治疗肝功能衰竭68例. 中国实用医刊 2014; 41: 120-121

11 何群鹏, 龚德华, 邬步云, 陈海燕, 季大玺, 刘志红, 徐斌. 国产BS330胆红素吸附柱治疗高胆红素血症患者的临床观察. 肾脏病与透析肾移植杂志 2014; 23: 229-234

12 Chen J, Huang J, Chen Y, Lu Y, Li L. A clinical study on the treatment of severe hepatitis by a combined artificial liver. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2273-2275 [PMID: 22389295 DOI: 10.5754/hge12025]

13 苏春熊, 雷任国, 兰玲鲜, 程万里. 双重血浆分子吸附术治疗肝衰竭的疗效观察. 广西医科大学学报 2014; 31: 818-820

14 谭又文, 叶云, 姜林仙, 潘腾莉, 葛国洪, 吴翠松, 孙丽, 周兴蓓, 甘建和. 血浆置换联合持续血液滤过对肝功能衰竭患者短期生存期的影响. 中华传染病杂志 2014; 32: 243-246

15 Naruse K, Tang W, Makuuch M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1516-1521 [PMID: 17461442]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4725

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4725-4732
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

增强CT瘤内动脉鉴别肝内胆管细胞癌和低分化肝细胞癌的价值

杨翠翠, 杨 慧, 郭沐洁, 李万湖, 吴玉芬

杨翠翠, 吴玉芬, 山东省医学科学院附属医院CT室 山东省济南市 250031
杨翠翠, 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250022
杨慧, 泰山医学院附属医院CT室 山东省泰安市 271000
郭沐洁, 济宁医学院附属医院CT室 山东省济宁市 272129
李万湖, 山东省肿瘤医院MR室 山东省济南市 250117
杨翠翠, 在读硕士, 主要从事影像医学与核医学的研究.
济宁市科技发展计划基金资助项目, No. 2014jnyyf03
山东省医学科学院面上基金资助项目, No. 2014-10
作者贡献分布: 杨翠翠负责收集病例、文献阅读、课题设计及论文写作; 杨慧负责数据分析与图像处理; 郭沐洁负责课题基金与数据处理; 李万湖负责图像分析与课题基金资助; 吴玉芬负责选题、课题思路分析、阅读指导及图像分析.
通讯作者: 吴玉芬, 研究员, 250031, 山东省济南市天桥区无影山路38号, 山东省医学科学院附属医院CT室.
wuyufen_2008@126.com
电话: 13905316459
收稿日期: 2015-08-15 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-18

Contrast-enhanced CT imaging in distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma

Cui-Cui Yang, Hui Yang, Mu-Jie Guo, Wan-Hu Li, Yu-Fen Wu

Cui-Cui Yang, Yu-Fen Wu, CT Division, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Science, Ji'nan 250031, Shandong Province, China
Cui-Cui Yang, School of Medicine and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences; University of Ji'nan, Ji'nan 250022, Shandong Province, China
Hui Yang, CT Division, Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian 271000, Shandong Province, China
Mu-Jie Guo, CT Division, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272129, Shandong Province, China
Wan-Hu Li, MR Division, Shandong Tumor Hospital, Ji'nan 250117, Shandong Province, China
Supported by: Science and Technology Development Program of Jining, No. 2014jnyyf03; Shandong Academy of Medical Sciences Funded Project, No. 2014-10
Correspondence to: Yu-Fen Wu, Researcher, CT Division, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Science, 38 Wuyingshan Road, Tianqiao District, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. wuyufen_2008@126.com
Received: 2015-08-15 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the contrast-enhanced computed tomography (CT) features in differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) from poorly differentiated hepatocellular carcinoma (p-HCC).

METHODS: Sixty-eight patients with pathologically confirmed ICC (n = 28) or p-HCC (n = 40) were enrolled. The clinical and imaging features were investigated retrospectively.

RESULTS: Univariate analysis showed that lobulated shape (P = 0.010), bile duct dilation (P = 0.031), intratumoral artery (P = 0.020), rim enhancement (P = 0.002), delayed enhancement (P = 0.021) and quick washout (P < 0.001) were associated with the differences between ICC and p-HCC. Multivariate logistic regression analysis revealed that intratumoral artery was a significant, independent predictive factor of ICC (P = 0.026), with 13

背景资料
肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率有上升趋势. 但两者治疗方式不同, 对影像学早期准确诊断提出了更高要求. 根据典型的影像学特征, HCC与ICC的鉴别并不困难. 然而, 由于低分化肝细胞癌(poorly differentiated hepatocellular carcinoma, p-HCC)可表现为乏血供表现, 在计算机断层扫描(computed tomography, CT)图像上与ICC鉴别困难. 动态增强CT影像中, 肿瘤内肝动脉显影是ICC常见的征象. 然而, 借此征象对ICC和HCC进行鉴别的报道却少见.

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科; 陈汝福, 教授, 中山大学第二附属医院肝胆胰外科

研发前沿
本研究通过分析CT影像特点及增强方式来鉴别ICC与p-HCC. 同时评价肿瘤内动脉是否可以作为两者鉴别的独立预测因素. 本研究只分析了p-HCC的临床及影像资料, 而没有将高、中分化HCC包括在内; 收集的病例肿瘤体积相对较大, 没有关注小病灶.

(46.43%) ICCs showing this feature. Quick washout significantly favored p-HCC (P = 0.015), and 25 p-HCCs (62.5%) showed this feature.

CONCLUSION: The presence of an intratumoral artery in the arterial phase on contrast-enhanced dynamic CT is an important factor for predicting ICC, while a quick washout is a predictable finding for p-HCC. Accurate imaging diagnosis between ICC and p-HCC can provide an objective basis for making reasonable, timely treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Intratumoral artery; Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced Computed tomography; Differential diagnosis

Yang CC, Yang H, Gao MJ, Li WH, Wu YF. Contrast-enhanced CT imaging in distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4725-4732 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4725.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4725

摘要

目的: 探讨动态增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)的影像特征对肝内胆管细胞癌和低分化肝细胞癌的鉴别价值.

方法: 回顾性分析68例行动态增强CT扫描并经病理证实为肝内胆管细胞癌患者28例、低分化肝细胞癌患者40例的临床资料及影像学资料.

结果: 单因素分析显示分叶征(P = 0.010)、肝内胆管扩张(P = 0.031)、肿瘤内肝动脉(P = 0.020)、环形强化(P = 0.002)、延迟强化(P = 0.021)、迅速廓清(P<0.001)征象在肝内胆管细胞癌组和低分化肝细胞癌组较差异有统计学意义(P<0.05). Logistic回归多因素分析显示肿瘤内肝动脉征象是肝内胆管细胞癌重要的独立预测因素(P = 0.026), 13例(46.43%)病例显示此征象. 迅速廓清征象在低分化肝细胞癌的重要识别征象(P = 0.015), 25例(62.5%)病例显示此征象.

结论: 动态增强CT中瘤内动脉征象是肝内胆管细胞癌的重要识别因素, 而迅速廓清则支持低分化肝细胞癌的诊断. 准确的影像学诊断为及时制定合理的治疗方案提供客观依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝内胆管细胞癌; 瘤内动脉; 肝细胞癌; 增强CT; 鉴别诊断

核心提示: 瘤内动脉指包埋于肿瘤内的肝动脉及其分支, 而非新生肿瘤血管. 尽管此征象较常见, 但其在肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和低分化肝细胞癌(poorly differentiated hepatocellular carcinoma, p-HCC)之间的差异性报道较少见. 通过分析动态增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像特点对ICC与p-HCC进行鉴别, 得出瘤内动脉征象是增强CT中鉴别ICC和p-HCC的独立因素, 同时对比剂的迅速廓清是诊断p-HCC的重要征象.

杨翠翠, 杨慧, 郭沐洁, 李万湖, 吴玉芬. 增强CT瘤内动脉鉴别肝内胆管细胞癌和低分化肝细胞癌的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4725-4732 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4725.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4725

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)起源于肝内胆管的上皮组织, 是第二常见的肝脏原发恶性肿瘤, 发病率仅次于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 有报道显示, 近几年ICC和HCC发病率有上升趋势[1,2]. ICC缺乏有效的非手术治疗方法, 手术治疗预后效果较其他方法预后好, 而HCC合理的治疗包括手术、射频消融、肝动脉化疗栓塞等, 两者治疗方式的差异对影像学早期准确诊断提出了更高要求. 根据典型的影像学特征, HCC与ICC的鉴别并不困难[3-5]. 然而, 由于低分化肝细胞癌(poorly differentiated hepatocellular carcinoma, p-HCC)动脉血供降低, 可表现为乏血供表现, 在计算机断层扫描(computed tomography, CT)图像上与ICC鉴别困难[6]. 动态增强CT影像中, 肿瘤内肝动脉显影是ICC常见的征象. 然而, 借此征象对ICC和HCC进行鉴别的报道却少见. 本研究旨在通过分析CT影像特点及增强方式来鉴别ICC

表 1 ICC和p-HCC临床资料分析

资料	ICC(n = 28)	p-HCC(n = 40)	P值
性别(男/女)	17/11	24/16	0.953
年龄(岁)	57.85(41-79)	57.35(37-72)	0.112
慢性病毒性肝炎(%)	8(28.57)	27(67.50)	0.002
AFP升高[>10 ng/mL, n(%)]	6(21.43)	29(72.50)	<0.001
总胆红素升高[>17.1 μmol/L, n(%)]	9(32.14)	10(25.00)	0.642
CEA升高[>5 ng/mL, n(%)]	16(57.14)	27(67.50)	0.109
CA19-9升高[>37 U/mL, n(%)]	20(71.43)	15(37.50)	0.018

ICC: 肝内胆管细胞癌; p-HCC: 低分化肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖链抗原19-9.

相关报道 Tsunematsu等认为, 动脉期瘤内肝动脉是鉴别ICC和p-HCC的可靠征象, 而迅速廓清征象在两者鉴别中差异无统计学意义. 赵一珺等研究显示p-HCC恶性程度较高, 是膨胀性和浸润性的混合型生长方式, 所以也可以出现肿瘤内动脉征象, 此征象在ICC和p-HCC间差异无统计学意义.

与p-HCC. 同时评价肿瘤内动脉是否可以作为两者鉴别的独立预测因素.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2015-06行动态增强CT腹部三期扫描且经病理证实为ICC患者28例、p-HCC患者40例的临床及影像学资料. 28例肝内胆管细胞癌, 男17例, 女11例, 41-79岁, 平均年龄57.85岁, 中位年龄58岁. 40例低分化肝细胞癌, 男24例, 女16例, 37-72岁, 平均年龄57.35岁, 中位年龄57岁. 肿瘤确诊依据术后组织病理. 混合型肝癌除外.

1.2 方法

1.2.1 扫描: 应用Philips Brilliance 128层螺旋CT扫描. 扫描参数: 管电压120 kV, 管电流250 mA, 螺距1.015 mm, 矩阵512×512, 层厚5.0 mm, 重建层厚1.5 mm. 患者在扫描时取仰卧位, 平静呼吸, 扫描范围从膈顶到肝下极层面. 获得肝脏平扫及三期增强图像, 动脉期、门脉期及延迟期分别在注入造影剂(注射速率为2.5 mL/s)后30、50、180 s进行扫描. 两名高年资影像科医师在对患者病史、肿瘤标志物及病理结果不知晓的情况下对CT图像进行分析, 意见相左时经协调一致确定.

1.2.2 临床及影像评价指标: 慢性病毒性肝炎病史、血清甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、总胆红素(total bilirubin)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)被评价. 以下CT征象被评价: (1)部位: 以肿瘤最大截面所在叶为准分为左叶和右叶; (2)肿瘤大小: 最大直径; (3)边缘分叶; (4)肝叶萎缩; (5)卫星灶; (6)肝包膜内陷; (7)肿瘤周围肝内胆管扩张; (8)胆系结石; (9)动脉期强化; (10)动脉期环形强化; (11)动脉期肿瘤内动脉: 肝动脉进入肿瘤内并在其内延伸; (12)廓清迅速; (13)肿瘤内门静脉; (14)肿瘤内肝静脉; (15)门静脉栓子; (16)延迟强化; (17)淋巴结大小: 最大淋巴结短径.

统计学处理 运用SPSS17.0软件对统计数据进行分析. 计量资料采用独立样本t检验或非参数Mann-Whitney检验, 计数资料采用χ^2检验. 将单因素分析差异有统计学意义的变量应用Logistic回归多因素分析进行检验, 得出有显著差异的因素. 检验水准α = 0.05, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 ICC和p-HCC临床资料分析 因腹痛、胀痛就诊者23例, 无临床症状、体检无意发现者21例, 腹部不适、厌食、乏力、体质量减轻14例, 皮肤、巩膜黄染、尿黄8例, 发热2例. ICC 28例, p-HCC 40例. 慢性病毒性肝炎、血清AFP、CA19-9在两组间比较差异有统计学意义(P<0.05), 性别、年龄、总胆红素水平、血清CEA差异无统计学意义(表1).

2.2 ICC和p-HCC影像资料分析 单因素分析提示分叶征、肝内胆管扩张、肿瘤内肝动脉、环形强化、延迟强化、廓清迅速在ICC和p-HCC间有显著差异. 分叶征在ICC显示较p-HCC更为常见(78.57% *vs* 47.57%, P = 0.01). 肝内胆管扩张在ICC的发生率较p-HCC高(71.43% *vs* 45.00%, P = 0.031). 瘤内动脉征象在ICC较p-HCC多见(46.43% *vs* 20.00%,

创新盘点

本研究通过对ICC和p-HCC的临床及影像资料进行对比性分析, 得出瘤内动脉及迅速廓清征象在两者的鉴别有重要价值.

表 2 ICC和p-HCC增强CT征象单因素分析

因素	ICC(*n* = 28)	p-HCC(*n* = 40)	*P*值
肿瘤部位(左/右)	17/11	17/23	0.139
肿瘤平均大小(平均, 范围, cm)	5.77(2.4-10.7)	5.82(2.9-13.6)	0.321
分叶征*n*(%)	22(78.57)	19(47.57)	0.010
肝叶萎缩*n*(%)	15(53.57)	14(35.00)	0.128
卫星灶*n*(%)	8(28.57)	10(25.00)	0.743
肝包膜内陷*n*(%)	14(50.00)	17(42.50)	0.541
肝内胆管扩张*n*(%)	20(71.43)	18(45.00)	0.031
胆管结石*n*(%)	4(14.29)	3(7.50)	0.616
动脉期			
有强化*n*(%)	10(35.71)	19(47.50)	0.333
环形强化*n*(%)	16(57.14)	8(20.00)	0.002
肿瘤内肝动脉*n*(%)	13(46.43)	8(20.00)	0.020
迅速廓清*n*(%)	3(10.71)	25(62.50)	<0.001
肿瘤内门静脉*n*(%)	3(10.71)	2(5.00)	0.677
肿瘤内肝静脉*n*(%)	7(25.00)	4(10.00)	0.187
门静脉栓子*n*(%)	1(3.57)	3(7.50)	0.878
延迟强化*n*(%)	17(60.71)	13(32.50)	0.021
淋巴结大小(平均, 范围, cm)	1.07(0.0-2.3)	0.90(0.0-2.1)	0.168

ICC: 肝内胆管细胞癌; p-HCC: 低分化肝细胞癌.

表 3 ICC和p-HCC增强CT征象多因素分析 (df = 1)

观察指标	回归系数	标准误	Wald卡方值	*P*值	OR值
分叶征	-0.357	1.046	0.117	0.733	0.700
肝内胆管扩张	1.653	1.034	2.556	0.110	5.224
肿瘤内肝动脉	2.182	0.980	4.962	0.026	8.864
延迟强化	0.522	1.109	0.222	0.637	1.686
环形强化	0.736	0.793	0.862	0.353	2.088
迅速廓清	-2.899	1.196	5.872	0.015	0.055

P = 0.02), 13例ICC影像中显示此征象. 环形强化及延迟强化在ICC中较多见(分别为*P* = 0.021和*P* = 0.002). 迅速廓清在p-HCC较ICC常见(62.50% *vs* 10.71%, *P*<0.001), 25例p-HCC影像中显示此征象. 多因素分析中, 去除混杂因素, 瘤内动脉征象在ICC组与p-HCC组比较差异有统计学意义(*P* = 0.026, OR = 8.864), 是ICC影像学的独立预测因素. 迅速廓清征象在p-HCC组显示较ICC组常见, 差异有统计学意义(*P* = 0.015, OR = 0.055), 是识别p-HCC的重要征象. 而病灶位置、大小、肝叶萎缩、卫星灶、肝包膜内陷、胆系结石、肿瘤内门静脉及肝静脉及门静脉癌栓、淋巴结大小等征象在两组间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表2, 3, 图1, 2).

3 讨论

ICC在CT图像上为乏血供表现, 动脉期薄环状或厚带状强化、门脉或延迟期渐进向心性强化为常见影像特点, 或伴有肝内胆管扩张、肝包膜内陷、肝叶萎缩、卫星灶及淋巴结转移等征象. 动脉期显著强化及“快进快出”的强化模式是HCC较典型的表现[3-5,7,8]. 但是HCC强化程度随其分化程度降低而降低, 分化程度越低, 强化越不明显. 故p-HCC与ICC在CT图像上的表现有类似之处, 而两者的治疗方式却差别较大. HCC的合理治疗方法包括外科治疗(肝部分切除及肝移植术)、局部治疗(射频消

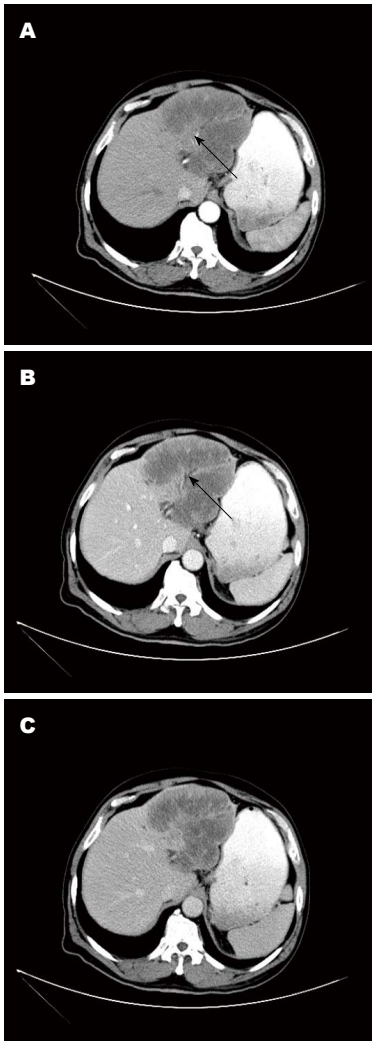


图 1　60岁男性ICC患者增强CT图像. A: 动脉期肿块边缘轻度强化, 内见肝动脉分支(黑色箭头所示); B: 边缘分叶, 肝叶萎缩, 肝包膜内陷及周围胆管扩张(黑色箭头所示); C: 延迟强化. ICC: 肝内胆管细胞癌; CT: 计算机断层扫描.

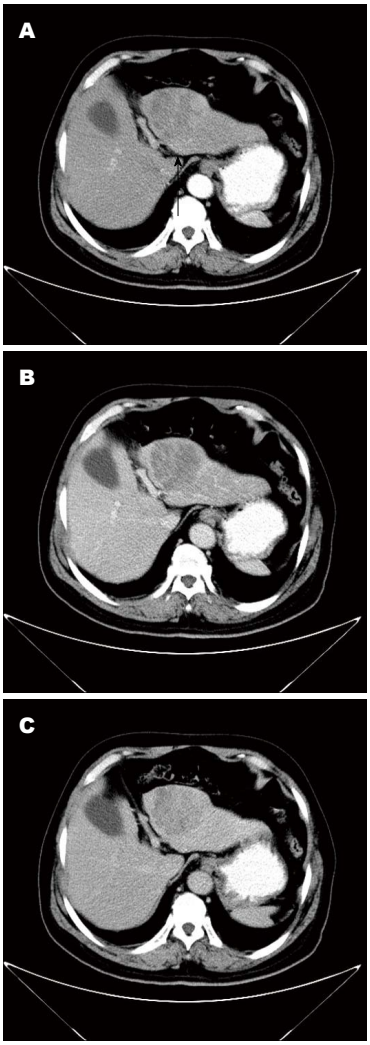


图 2　58岁男性p-HCC患者增强CT图像. A: 动脉期肿块轻度强化(黑色箭头所示); B、C: 肿块在门脉及延迟期相对廓清. p-HCC: 低分化肝细胞癌; CT: 计算机断层扫描.

应用要点

ICC和p-HCC在治疗方式及预后方面差异较大, 影像学早期准确诊断显得尤为重要. 准确的鉴别诊断在及时制定出合适的治疗措施, 避免不恰当的治疗引起的创伤及并发症的发生, 提高疾病根治度及患者生存质量方面有重要价值.

融、肝动脉化疗栓塞)、全身治疗(全身系统化疗、动脉内化疗)等[9,10]. ICC有效的外科治疗方式通常为手术切除加淋巴结清扫[2,11]. 因此, 在选择适当治疗方式时影像诊断显得尤为重要.

本研究中分叶征在ICC较p-HCC更常见, 与以前的研究较一致[5,12-14]. ICC生长方式多为浸润性, 边缘较模糊, 易侵犯周围小门静脉分支并沿其累及周围组织, 形成卫星灶, 继而融合成分叶状的肿块[15]. 而HCC多为膨胀性生长, 周围反应性增生形成纤维包膜, 境界较清, CT扫描多为类圆形, 少有分叶[16]. 但有报道[17]称, p-HCC分化程度低, 恶性程度高, 侵袭性随之增加, 可为膨胀与侵袭性混合生长方式, 因而CT表现可呈分叶状. 肝内胆管扩张在ICC组较p-HCC组更为常见(71.43% *vs* 45.00%), 差异有统计学意义. ICC肝内胆管扩张是由于肿瘤沿邻近胆管浸润生长致管壁增厚、管腔狭窄、胆管内癌栓形成, 远端胆管扩张明显. 而p-HCC呈膨胀性生长, 扩张胆管多位于肿瘤主体周围, 管壁较光滑[18]. 病灶位置、大小、肝叶萎缩、肝包膜内陷、胆系结石、瘤内门静脉、门脉瘤栓等在ICC和p-HCC组差异无统计学意义. ICC由于其侵袭性较HCC易发生淋巴结转移. 本研究中, 淋巴结大小在ICC组和p-HCC组差异无统计学意义(P = 0.168), 与Tsunematsu等[12]研究结果一致. 赵一珺等[13]对ICC组和p-HCC组淋巴结大小及强化程度做了对比研究, 结果显示ICC组淋巴结强化程度和

名词解释
瘤内动脉: 指包埋于肿瘤内的肝动脉及其分支, 而非新生肿瘤血管, 在CT上表现为肝动脉进入肿瘤内并在其内延伸.

平均淋巴结大小明显高于或大于p-HCC组. 研究[15,19,20]认为HCC增大淋巴结多为慢性肝炎、肝硬化等基础病变所致的反应性增生, 多非肿瘤转移.

本研究中Logistic回归多因素分析显示对比剂迅速廓清在ICC和p-HCC之间差异有统计学意义, 可作为ICC和p-HCC鉴别的重要影像征象. 美国肝病研究协会(American Associationfor the Study of Liver Disease)指南表示对于肝硬化患者>1 cm的肝结节, 只有在CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都表现为迅速廓清才可诊断为肝癌. 肿瘤强化方式与其组织成分关系密切[21]. ICC外围多为肿瘤细胞, 中心富含纤维组织, 对比剂在肿瘤内滞留时间延长, 动脉期显著环形强化及延迟期强化. HCC由肝动脉供血, 动脉期强化迅速且显著, 瘤体内及周围门静脉小分支将造影剂快速排出至周围肝实质, 周边肝组织迅速强化, 瘤体在门脉期或延迟期密度相对减低, 形成典型的“快进快出”强化方式. p-HCC肝动脉血供随肿瘤分化程度降低而减少, 瘤体内易形成缺血坏死灶, 动脉期轻度强化且多不均匀, 但是门脉期廓清征象仍较高、中分化 HCC更为常见[22-24].

本研究中13(46.43%)例ICC在动脉期显示肿瘤内肝动脉征象, 差异有统计学意义. 肿瘤内动脉指包埋于肿瘤内的肝动脉及分支, 而非新生肿瘤血管. 尽管此征象较常见, 但其在ICC和p-HCC之间的差异性报道较少. 本研究多因素分析中提示, 瘤内动脉征象是鉴别ICC和p-HCC的独立因素(OR = 8.864, P = 0.026). 动态增强CT中, 肿瘤内肝动脉征象在ICC较p-HCC更为多见(46.43% *vs* 20%). Tsunematsu等[12]认为, 动脉期瘤内肝动脉是鉴别ICC和p-HCC的可靠征象. 肿瘤内动脉表现不同与其肿瘤的生长方式密切相关. 浸润生长为ICC固有生长方式, 在肿瘤生长过程中, 周围正常肝组织逐步被包埋入瘤体. 由于动脉血管壁的弹性, 动脉仅被包埋而未受侵犯. HCC膨胀性生长推压血管于肿瘤外缘[2,16]. 赵一珺等[13]研究显示肿瘤内动脉在ICC和p-HCC间差异无统计学意义. p-HCC恶性程度高, 是膨胀性和浸润性的混合型生长方式, 也可以出现肿瘤内动脉. 周平安等[25]研究发现, 原发性肝癌供血动脉主要为肝动脉及肿瘤异生血管, 镜下可分辨的动脉绝大多数分布于肿瘤边缘处, 而肿瘤内由于动脉分支细小或肿瘤液化坏死明显, 镜下无法分辨. 提示肝癌供血动脉多被推压到肿瘤边缘, 瘤内动脉显示少见. 目前尚缺乏关于肿瘤内肝动脉征象对ICC和p-HCC鉴别的研究报道, 所以对其进行深入研究具有较大的临床价值.

本研究血清肿瘤标志物AFP、CA19-9、慢性肝炎在ICC组与p-HCC组中存在差异. p-HCC血清AFP升高的比例、慢性肝炎比例高于ICC组, 而ICC组血清CA19-9升高的比例较p-HCC组更显著, 支持以往的研究[12,26]. 而Tsunematsu等[12]研究结果显示血清中慢性病毒性肝炎表面抗体、血小板计数及AFP水平在ICC和p-HCC两组差异有统计学意义, 而血清肿瘤标志物CEA和CA199检测在两组差异无统计学意义. 肿瘤标志物及慢性肝炎可作为辅助鉴别诊断的指标, 尤其肿瘤在增强CT上表现不典型时更有鉴别价值.

本研究尚有欠缺之处: (1)只回顾性分析了行动态增强CT 扫描并行外科手术的p-HCC与ICC资料, 从而存在一定的入组偏倚; (2)只分析了p-HCC的资料, 而没有将高、中分化HCC包括在内; (3)收集的病例肿瘤体积相对较大, 分析结果没有关注小病灶.

总之, 肿瘤内肝动脉征象是增强CT中鉴别ICC和p-HCC的独立因素, 同时对比剂的迅速廓清是p-HCC的重要识别征象. 准确的鉴别诊断在及时制定出合适的治疗措施, 避免不恰当的治疗引起的创伤及并发症的发生, 提高疾病根治度及患者生存质量方面有重要价值.

4 参考文献

1 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314 [PMID: 16214602]
2 Singh P, Patel T. Advances in the diagnosis, evaluation and management of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 294-299 [PMID: 16550045]
3 Kim SA, Lee JM, Lee KB, Kim SH, Yoon SH, Han JK, Choi BI. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern--correlation with clinicopathologic findings. *Radiology* 2011; 260: 148-157 [PMID: 21474703]
4 Loyer EM, Chin H, DuBrow RA, David CL, Eftekhari F, Charnsangavej C. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral

cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT--a comparative study. *Radiology* 1999; 212: 866-875 [PMID: 10478259]
5 Valls C, Gumà A, Puig I, Sanchez A, Andía E, Serrano T, Figueras J. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000; 25: 490-496 [PMID: 10931983]
6 Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W28-W34 [PMID: 18094269]
7 Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, Lee JW, Kim TK, Kim SW. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 2002; 22: 173-187 [PMID: 11796906]
8 Baheti AD, Tirumani SH, Rosenthal MH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comprehensive update for the radiologist. *Clin Radiol* 2014; 69: e463-e470 [PMID: 25240565 DOI: 10.1016/j.crad.2014.08.003]
9 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430 [PMID: 11592607]
10 Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005; 10: 269-281 [PMID: 15821247]
11 Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-199 [PMID: 15192791]
12 Tsunematsu S, Chuma M, Kamiyama T, Miyamoto N, Yabusaki S, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Kamachi H, Yokoo H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Orimo T, Wakayama K, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Tsukuda Y, Sho T, Suda G, Morikawa K, Natsuizaka M, Nakanishi M, Ogawa K, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. Intratumoral artery on contrast-enhanced computed tomography imaging: differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1492-1499 [PMID: 25579172 DOI: 10.1007/s00261-015-0352-9]
13 赵一珺, 郑丽荣, 杨帆, 张蔚, 陈卫霞. 肿块型肝内胆管细胞癌与低分化肝细胞癌的CT影像学特征分析. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 628-632
14 Kim KJ, Hong SW, Lee YS, Kim BW, Lee SC, Chang HS, Park CS. Tumor margin histology predicts tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: a study of 514 consecutive patients. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 346-351 [PMID: 21394301 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.3.346]
15 Ko YL, Sun CS, Chung KM, Lin YM, Feng IC, Sheu MJ, Koay LB, Lin CY, Ho CH, Kuo HT. Manifestations of perihepatic lymph nodes in acute flare of chronic hepatitis B: association with HBeAg status and with HBeAg seroconversion. *PLoS One* 2015; 10: e0117590 [PMID: 25689069 DOI: 10.1371/journal.pone.0117590]
16 Kozaka K, Sasaki M, Fujii T, Harada K, Zen Y, Sato Y, Sawada S, Minato H, Matsui O, Nakanuma Y. A subgroup of intrahepatic cholangiocarcinoma with an infiltrating replacement growth pattern and a resemblance to reactive proliferating bile ductules: 'bile ductular carcinoma'. *Histopathology* 2007; 51: 390-400 [PMID: 17553067 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02735.x]
17 Chong YS, Kim YK, Lee MW, Kim SH, Lee WJ, Rhim HC, Lee SJ. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin Radiol* 2012; 67: 766-773 [PMID: 22425613 DOI: 10.1016/j.crad.2012.01.004]
18 阳宁静, 宋彬, 吴芯, 徐隽, 赵黎明. 胆管细胞性肝癌与肝细胞性肝癌侵犯胆管的CT及MRI影像学特征分析. 四川大学学报: 医学版 2009; 40: 525-528
19 Sato M, Hikita H, Hagiwara S, Sato M, Soroida Y, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Kojima S, Matsuura T, Yotsuyanagi H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Potential associations between perihepatic lymph node enlargement and liver fibrosis, hepatocellular injury or hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2015; 45: 397-404 [PMID: 24849617 DOI: 10.1111/hepr.12361]
20 Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni G, Bascone F, Carroccio A, Tripi S, Montalto G. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol* 2003; 58: 372-377 [PMID: 12727165]
21 Ros PR, Buck JL, Goodman ZD, Ros AM, Olmsted WW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1988; 167: 689-693 [PMID: 2834769]
22 Lee JH, Lee JM, Kim SJ, Baek JH, Yun SH, Kim KW, Han JK, Choi BI. Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphasicmultidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br J Radiol* 2012; 85: e573-e583 [PMID: 22919011 DOI: 10.1259/bjr/86767895]
23 Nakachi K, Tamai H, Mori Y, Shingaki N, Moribata K, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, Kato J, Ichinose M. Prediction of poorly differentiated hepatocellular carcinoma using contrast computed tomography. *Cancer Imaging* 2014; 14: 7 [PMID: 25608454 DOI: 10.1186/1470-7330-14-7]
24 Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 1006-1014 [PMID: 20887336

同行评价
实用性较强，具有较好地临床意义，有助于指导手术方案的制定.

DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00703.x]
25 周平安, 林礼务, 薛恩生, 何以枚, 高上达, 林晓东, 林学英. 原发性肝细胞癌超声造影峰值时间与肿瘤动脉密度相关性研究. 中国医学影像技术 2007; 23: 881-883.
26 Zhou XD, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Wu ZQ, Qin LX, Ma ZC, Sun HC, Qiu SJ, Yu Y, Ren N, Ye QH, Wang L, Ye SL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1073-1080 [PMID: 19294418 DOI: 10.1007/s00432-009-0547-y]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4733

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4733-4737
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

急诊内镜治疗高龄急性胆管炎患者的疗效评价

董晓萌, 蔡 旺, 张 超, 李 宁

董晓萌, 天津中医药大学研究生院 天津市 300073
蔡旺, 李宁, 天津中西医结合医院(南开医院)微创外科 天津市 300100
张超, 天津医科大学研究生院 天津市 300070
董晓萌, 在读硕士, 主要从事消化内镜及肝胆胰疾病微创治疗的研究.
天津市卫生局科技基金资助项目, No. 2013KZ054
作者贡献分布: 此课题有蔡旺与董晓萌设计; 张超与董晓萌收集整理数据并进行统计分析; 文章由董晓萌、蔡旺及李宁共同撰写.
通讯作者: 蔡旺, 副主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津南开医院微创外科. caiwangmd@163.com
电话: 022-27435268
收稿日期: 2015-08-24 修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-18

Clinical efficacy of emergency endoscopy in elderly patients with acute cholangitis

Xiao-Meng Dong, Wang Cai, Chao Zhang, Ning Li

Xiao-Meng Dong, Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China
Wang Cai, Ning Li, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), Tianjin 300100, China
Chao Zhang, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2013KZ054
Correspondence to: Wang Cai, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. caiwangmd@163.com
Received: 2015-08-24 Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of emergency endoscopy in elderly patients with acute cholangitis (AC).

METHODS: Clinical data for 148 elderly patients with acute cholangitis who underwent emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) from March 2013 to July 2014 at Tianjin Nankai Hospital were retrospectively analyzed.

RESULTS: Of the 148 cases, 141 underwent successful emergency endoscopy, of whom 65 had stone removal in the first session, and 74 had significant relief of clinical symptoms after endoscopic nasobiliary drainage (ENBD). Two patients died. Of the 141 case who underwent successful ERCP, 7 developed bleeding, and 2 developed pancreatitis after ERCP.

CONCLUSION: Emergency endoscopy is a safe and effective method for the treatment of elderly patients with acute cholangitis. In experienced digestive endoscopy centers, emergency endoscopy can be used as a preferred treatment for elderly patients with acute cholangitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emergency endoscopy; Elderly patients; Acute cholangitis

Dong XM, Cai W, Zhang C, Li N. Clinical efficacy of emergency endoscopy in elderly patients with acute cholangitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4733-4737 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4733.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4733

摘要

目的: 评价急诊内镜在高龄急性胆管炎(acute

背景资料
急性胆管炎是胆道感染中的一种严重疾病, 具有发病急骤、病情凶险、并发症多、死亡率高等特点, 由于高龄患者具有体质差、合并症多、手术及麻醉风险高等特点, 故高龄成为急性胆管炎患者死亡的危险因素.

同行评议者
薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

研发前沿
近些年随着急诊内镜应用于急性胆管炎的治疗, 急性胆管炎患者的死亡率明显下降, 急诊内镜也越来越广泛的应用于高龄急性胆管炎患者, 为高龄急性胆管炎患者的治疗提供了相对安全有效的方法.

aholangitis)患者中的有效性及安全性.

方法: 选取2013-03/2014-07于天津中西医结合医院行急诊内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的老年急性胆管炎患者, 回顾性的分析148例符合条件的患者临床资料.

结果: 148例患者中成功接受急诊内镜的为141例, 失败7例. 其中成功接受急诊内镜的141例中, 65例一次性取出结石, 74例放置内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)后临床症状缓解. 择期行手术或内镜治疗, 2例患者死亡. 141例患者中, 内镜后出血7例, 穿孔0例, 胰腺炎2例.

结论: 急诊内镜是治疗高龄急性胆管炎患者安全有效的方法. 在经验丰富的消化内镜中心, 急诊内镜可以作为高龄急性胆管炎患者首选的治疗方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急诊内镜; 高龄; 急性胆管炎

核心提示: 本文回顾性的统计分析了行急诊内镜148例高龄急性胆管炎患者的临床资料, 及时并有效的急诊内镜可以控制高龄急性胆管炎患者的临床症状, 阻止感染的进一步发展, 急诊内镜的发展及应用, 为高龄患者急性胆管炎的治疗提供了安全有效的方法.

董晓萌, 蔡旺, 张超, 李宁. 急诊内镜治疗高龄急性胆管炎患者的疗效评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4733-4737
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4733.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4733

0 引言

急性胆管炎是胆道感染中的一种严重疾病, 具有发病急骤、病情凶险、并发症多、死亡率高等特点[1]. 由于高龄患者具有体质差、合并症多、手术及麻醉风险高等特点. 故高龄成为急性胆管炎患者死亡的危险因素[2]. 近些年随着急诊内镜应用于急性胆管炎的治疗, 急性胆管炎患者的死亡率明显下降, 不及时的内镜治疗增加了患者重要脏器衰竭及死亡的风险, 延长了患者术后住院时间[3,4]. 但Day等[5]的Meta分析指出>80岁高龄患者, 内镜的死亡率、出血及心肺不利事件发生率明显高于65-80岁患者. 为求进一步研究高龄急性胆管炎患者急诊内镜的安全及有效性. 本研究对2013-03/2014-07于天津南开医院行急诊内镜的高龄急性胆管炎患者进行了回顾性的分析.

相关报道
Day等的Meta分析指出>80岁高龄患者, 内镜的死亡率、出血及心肺不利事件发生率明显高于65-80岁患者. Lee等认为对于急性胆管炎的患者, 不及时的内镜治疗会增加重要脏器衰竭以及死亡的风险.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-03/2014-07于天津南开医院行急诊内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 年龄>80岁的老年急性胆管炎患者148例. 所有患者均符合东京指南2013年标准: A: (1)体温>38 ℃和/或寒战; (2)实验室反应炎症的指标异常; B: (1)黄疸; (2)肝功能异常; C: (1)胆道疾病病史; (2)发现胆管结石、狭窄或支架患者. 符合A中1条+B中1条+C中1条[6]. 仪器设备应用日本Fujinon公司生产的ED-250XL5电子十二指肠镜、美国COOK公司斑马导丝、乳头切开刀、针状乳头切开刀、取石网篮、三腔取石球囊、碎石网篮、鼻胆引流管.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 患者入院后予以抗感染、补液等对症治疗(休克患者包括抗休克治疗), 由于老年患者多伴有心肌缺血, 补液同时需控制输液速度并予以营养心肌药物. 完善入院常规检查及腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等相关检查, 评估内镜风险, 积极予以ERCP治疗前准备. 向患者及家属说明操作过程、操作风险及术中、术后并发症. 让患者家属于知情同意书上签字. 行碘过敏试验. 准备造影剂(碘过敏阴性予以泛影葡胺. 碘过敏阳性予以碘帕醇). 术前30 min予以间苯三酚40 mg、哌替啶10 mg、地西泮10 mg肌注. 术前予以利多卡因胶浆口咽部局麻. 予以心电监护检测血压、心率以及血氧饱和度.

1.2.2 操作过程: 应用Fujinon十二指肠镜, 进镜后观察乳头形态, 若怀疑为肿瘤, 取活检; 若为乳头结石坎顿, 行电针开窗. 插管困难者可行乳头括约肌切开(endoscopic sphincteropapillotomy, EST), 十二指肠乳头插管成功后, 先抽取胆汁, 以降低胆道压力. 应用造影剂和生理盐水按1∶1稀释后进行造影, 明确结石数目、大小或胆管狭窄位置, 若结石数

表 1 治疗前后相关指标比较 (mean ± SD)

指标	术前	术后
WBC(×10^9/L)	10.43 ± 5.45	7.32 ± 2.31[a]
NEUT(%)	80.92 ± 14.41	74.35 ± 9.05[a]
CRP(mg/L)	93.32 ± 76.84	49.65 ± 41.63[a]
TBIL (μmo l/L)	56.87 ± 62.56	18.76 ± 9.46[a]
DBIL(μmo l/L)	37.67 ± 41.17	13.17 ± 8.19[a]
AST(U/L)	125.27 ± 235.63	107.91 ± 221.60[a]
ALP(U/L)	228.56 ± 190.32	160.27 ± 155.06[a]
GGT(U/L)	370.87 ± 323.29	252.23 ± 216.26[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 术前. WBC: 白细胞计数; NEUT: 中性粒细胞百分比; CRP: C反应蛋白; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰氨基转移酶.

目较少且结石较小, 可在短时间内完成操作且无EST禁忌症的可行EST+取石术; 若结石数目较多、较大或造影显示不清无法明确诊断的, 可行EST+内镜下鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)或行ENBD术, 若患者凝血功能障碍可直接行ENBD术. 若寻找乳头困难或插管困难, 操作时间>30 min时, 应及时终止内镜治疗.

1.2.3 内镜后处理: 术后常规予以禁食水, 予以抗感染、抑酸、抑酶以及补液等对症治疗, 予以心电监护检测生命体征. 术后6 h以及24 h查尿淀粉酶, 以注意有无内镜后胰腺炎情况, 2次淀粉酶均正常者予以流质饮食. 术中出血严重者、及时发现鼻胆管出血或胃引出血者予以止血药物, 止血药物应用后仍有活动性出血者, 予内镜下止血或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)治疗.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计学软件处理与分析. 计量资料以mean±SD表达, 计数资料以百分比表达. 两组之间比较时, 符合正态分布采用独立样本*t*检验, 非正态分布分布时采用非参数检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况及实验室检查 148例患者中男性69例, 女性79例, 平均年龄83.99岁±3.46岁. 148例患者中合并急性胰腺炎14例, 合并感染性休克(包括血压下降、心率增快、意识模糊等)5例, 其中伴有高血压66例(44.59%)、糖尿病35例(23.65%)、冠心病63例(42.57%)、脑血管疾病23例(15.54%). 既往有胆囊手术史34例(22.97%). 既往行ERCP 40例(27.02%). 148例患者术前抽取血常规及C反应蛋白观察炎症指标, 抽取胆红素以及肝酶学指标观察肝功能情况. 成功行内镜治疗的136例患者在术后3 d复查血常规、C反应蛋白以及肝功能. 经过术前术后的对比, 炎症指标明显下降, 胆红素明显下降, 肝功能明显好转(表1).

2.2 术中情况 术中造影提示胆总管结石患者136例(91.89%), 胆胰肿瘤患者12例(81.08%), 插管成功141例(95.27%), 一次性取石65例(43.92%), 行EST 101例(68.24%).

2.3 术后情况 术后死亡2例(1.35%), 1例因感染性休克, 1例因呼吸衰竭. 术后并发症18例(12.16%), 出血7例(4.72%), 6例予止血药物保守治疗后好转, 1例予止血、输血治疗后好转, 穿孔0例(0%), 术后胰腺炎2例(1.35%), 予保守治疗后好转, 呼吸道感染9例(6.08%), 予止咳化痰抗感染治疗后好转. 术后恢复进食时间为2.18 d±1.73 d, 平均住院时间为14.82 d±10.06 d.

3 讨论

急性胆管炎是胆道感染中的一种严重疾病, 发病基础为胆道梗阻及细菌感染, 最常见于胆总管结石的患者, 少数见于胆道肿瘤、良性胆管狭窄及胆道寄生虫. 急性胆管炎的临床症状为Charcot三联症, 即腹痛、寒战高热、黄疸, 此时患者体温往往高于38 ℃, 且持续不退. 实验室检查中, 白细胞计数异常, 部分患者可出现白蛋白降低、肝脏酶学异常, 肾功能异常[6]. 当胆道梗阻不能及时解除或感染不能得到有效控制时, 可发展为急性梗阻性化脓性胆管炎(acute obstructive suppurative cholangitis, AOSC), 此时若再救治不及时, 可引起全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多脏功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome)以及弥漫性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation). 短时间内病情恶化引起死亡[7]. 本研究中1例患者死于感染性休克, 虽及时的行急诊内镜引流治疗, 但仍无法控制感染, 最终死亡.

近些年随着人口老龄化, 急性胆管炎患者中的高龄患者越来越多, 而高龄为急性胆

创新盘点

本文评估了80岁及以上高龄急性胆管炎患者内镜下逆行胰胆管造影术的安全性及有效性, 提出了相应的比较详细的治疗方法及方案并结合临床以及研究经验, 提出了对于高龄急性胆管炎的内镜治疗的3条经验.

应用要点

本文为高龄急性胆管炎患者的治疗提供了临床经验, 在经验丰富的消化内镜中心, 急诊内镜可以作为高龄急性胆管炎患者的首选治疗方式.

管炎死亡的危险因素之一. 高龄患者的特征为以下3点: (1)高龄患者合并症多, 多数伴有慢性心肺肾脑等重要脏器疾患, 急性胆管炎引起的感染与原有的慢性疾病相互影响, 病情可进一步恶化[8]; (2)高龄患者内环境稳定性差, 代偿能力下降, 急性发病以及禁食水的情况下可引起机体脱水, 电解质紊乱以及肝肾功能受损[9]; (3)高龄患者不能耐受长时间麻醉和复杂的手术, 长时间麻醉及手术不利于改善低灌注, 并对高龄患者心肺肾功能较差的患者是严峻的考验, 部分患者存在手术禁忌症或麻醉风险高, 手术中长时间的牵张反射, 胆道刺激也使心率血压不断波动, 不利于休克及感染的治疗[10].

因此高龄急性胆管炎的患者需快速引流脓性胆汁, 缓解胆道压力, 并同时纠正休克, 控制感染, 改善中毒症状, 纠正电解质紊乱, 稳定内环境[11]. 在抗炎补液的基础上, 及早采取简单的操作引流胆汁使胆管减压. 随着B超、CT技术的在经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)中的应用及发展, PTCD的成功率有所提高, 效果优于急诊手术被应用于高龄急性胆管炎患者的急诊治疗. 但PTCD的并发症多, 操作难度大且需要长期体外带管, 降低患者的生存质量[12]. 相比于急诊手术及PTCD, 内镜治疗具有操作时间短、腹部无创口、机体损伤小、术后恢复快且无需麻醉等特点, 内镜治疗适用于高龄、心肺功能差、凝血异常的患者[13,14].

对于高龄急性胆管炎的内镜治疗有如下经验: (1)高龄急性胆管炎的患者应及早行急诊内镜治疗, 由于高龄患者病情重并且耐受力差, 遂急诊内镜力求以快速、简单的操作引流胆汁降低胆道压力, 不求一次性解除病因, 待病情稳定后可择期行内镜取石、支架或手术治疗; (2)急诊内镜不宜时间过久, 当寻找乳头或插管困难时, 应及时停止操作, 避免继续盲目延长操作时间, 转行PTCD或手术治疗[15]; (3)术后应将BD管固定牢靠, 防止烦躁患者自行拔出BD管, 若患者仍无法配合, 可行ERBD引流胆汁.

对于高龄急性胆管炎的患者正确并及时的选用内镜治疗, 可以降低死亡率及并发症的发生率, 与外科手术及PTCD相比, ERCP在经验丰富的消化内镜中心可以作为危重高龄急性胆管炎患者的治疗首选.

4 参考文献

1 Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Windsor JA, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Higuchi R, Gabata T, Hata J, Gomi H, Dervenis C, Lau WY, Belli G, Kim MH, Hilvano SC, Yamashita Y. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 8-23 [PMID: 23307004]

2 叶海燕, 唐瑾, 马少林. 老年急性化脓性胆管炎并感染性休克患者预后分析. 中国急救医学 2013; 33: 28-30

3 Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 212-220 [PMID: 25997554 DOI: 10.1111/apt.13253]

4 Khashab MA, Tariq A, Tariq U, Kim K, Ponor L, Lennon AM, Canto MI, Gurakar A, Yu Q, Dunbar K, Hutfless S, Kalloo AN, Singh VK. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1157-1161 [PMID: 22507875 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.029]

5 Day LW, Lin L, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing ERCP: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2: E28-E36 [PMID: 26134610 DOI: 10.1055/s-0034-1365281]

6 Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan ST, Singh H, de Santibanes E, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen XP, Jagannath P, Lee S, Padbury R, Chen MF, Dervenis C, Chan AC, Supe AN, Liau KH, Kim MH, Kim SW. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 24-34 [PMID: 23307001 DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3]

7 廖代祥, 罗成华, 李兵, 于军辉, 张展志, 王岩, 苗成利. 《东京指南》指导223例急性胆管炎诊治的回顾性分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 10637-10641

8 杨联国, 王羽. 老年急性重症胆管炎42例诊治体会. 中国临床研究 2013; 26: 455

9 刘思义, 朱革非. 急性重症胆管炎致死因素分析. 中国现代医学杂志 2015; 25: 93-96

10 江堤, 张莉, 苏剑东. 急诊ERCP治疗老年人急性化脓性胆管炎48例临床分析. 中国医药指南 2012; 10: 455-456

11 Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, Shimada M, Yoshida S, Mitsunaga A. Clinical evaluation of the Tokyo

Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 841-849 [PMID: 25410528 DOI: 10.1002/jhbp.189]
12 张尊祺, 章福彬. 微创化治疗急性化脓性胆管炎17例临床分析. 肝胆外科杂志 2015; 23: 109-110
13 Yun DY, Han J, Oh JS, Park KW, Shin IH, Kim HG. Is endoscopic retrograde cholangiopancreatography safe in patients 90 years of age and older? *Gut Liver* 2014; 8: 552-556 [PMID: 25228977 DOI: 10.5009/gnl13310]
14 Park TY, Choi JS, Oh HC, Kim JW, Do JH, Jung YH. Assessment of safety of non-anesthesiologist-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography based on performance status in elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1943-1948 [PMID: 24730577 DOI: 10.1111/jgh.12608]
15 王蒙, 王广义, 杜晓宏, 吕国悦, 冯秋实. 老年患者治疗性ERCP的危险因素分析. 中国老年学杂志 2012; 32: 3154-3156

同行评价
该研究研究方法比较客观公正, 诊断分类有理有据, 文笔流畅, 论证清楚, 对临床、尤其对内镜医师诊疗工作具有一定的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4738

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4738-4744
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

妊娠期急性胰腺炎的临床特点

汪 洋, 荆 雪, 田字彬, 丁雪丽, 王小玮, 解 曼

汪洋, 荆雪, 田字彬, 丁雪丽, 王小玮, 解曼, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003
汪洋, 在读硕士, 研究消化系病、胰腺疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由荆雪、汪洋及田字彬共同设计; 汪洋与荆雪贡献相同; 文献检索由汪洋完成; 临床资料的收集由汪洋、丁雪丽、王小玮及解曼共同完成; 资料分析与论文撰写由荆雪与汪洋共同完成; 田字彬与荆雪审校.
通讯作者: 田字彬, 教授, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzb@qdumb.qd.sd.cn
电话: 0532-82911302
收稿日期: 2015-08-10 修回日期: 2015-09-22
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-18

背景资料
妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis during pregnancy, APP)近些年来发病率逐年升高, 因其临床特点不典型, 是一种严重威胁母婴健康的疾病; 病因一般认为胆石症占主要, 但现发现高脂血症占有比例增大, 且不同病因在疾病发生、发展、预后方面存在差异.

Clinical characteristics of acute pancreatitis during pregnancy

Yang Wang, Xue Jing, Zi-Bin Tian, Xue-Li Ding, Xiao-Wei Wang, Man Xie

Yang Wang, Xue Jing, Zi-Bin Tian, Xue-Li Ding, Xiao-Wei Wang, Man Xie, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China
Correspondence to: Zi-Bin Tian, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzb@qdumh.qd.sd.cn
Received: 2015-08-10 Revised: 2015-09-22
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To describe the clinical characteristics and causes of acute pancreatitis during pregnancy (APP).

METHODS: A retrospective analysis of clinical data for 23 pregnant women with acute pancreatitis treated at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 1, 2000 to January 1, 2015, including age, body mass index, gestational age, hospitalization time, hospitalization expenses and other numerical variables, as well as fetal sex and other classification variables.

RESULTS: Twenty (86.96%) cases occurred in late pregnancy. Seven (30.43%) cases were moderately severe pancreatitis, and 8 (34.78%) cases were severe pancreatitis. Thirteen (56.52%) cases were caused by hyperlipidemia, 4 (17.39%) cases were caused by gallstones and 6 (26.10%) cases were idiopathic. Maternal death occurred in 1 (4.35%) case, and the rate of fetal mortality was 13.63% (3/22). Compared with non-hyperlipidemic acute pancreatitis, cases caused by hyperlipidemia were more severe, however, the prognoses of both mothers and infants were good.

CONCLUSION: Acute pancreatitis occurs mostly in the third trimester of pregnancy, and is mostly caused by hyperlipidemia and gallstones. The rate of acute pancreatitis in patients with hyperlipidemia is increasing year by year, and it is associated with a high mortality rate of fetuses.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatitis; Pregnancy; Hyperlipidemia

Wang Y, Jing X, Tian ZB, Ding XL, Wang XW, Xie M. Clinical characteristics of acute pancreatitis during pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4738-4744 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4738.asp DOI: http://dx.doi.

同行评议者
刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

org/10.11569/wcjd.v23.i29.4738

摘要

目的: 总结妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis during pregnancy, APP)的病因、临床特点和预后及15年的变迁, 并探讨其临床诊治要点.

方法: 回顾性分析近15年(2000-01-01/2015-01-01)青岛大学附属医院收治的23例APP患者的临床资料, 既包括患者年龄、体质量指数、孕周、住院时间、住院花费等数值变量, 还包括胎儿性别等分类变量.

结果: 23例APP中, 20例(86.96%)发生于妊娠晚期, 中度重症胰腺炎7例(30.43%), 重症胰腺炎8例(34.78%). 病因方面: 高脂血症性胰腺炎13例(56.52%), 胆源性4例(17.39%), 特发性胰腺炎6例(26.10%). 全组孕产妇病死率为4.35%(1/22); 胎儿死亡率为13.63%(3/22). 与非高脂血症性相比, 高脂血症性胰腺炎患者的病情严重, 但婴儿出生评分及预后未见明显差异.

结论: APP多数发生于孕晚期, 高脂血症和胆道疾病是其主要病因, 其中前者所占比例尤为突出, 高脂血症APP发病率逐年上升, 病情较后者严重, 并伴有较高的胎儿病死率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺炎; 妊娠; 高脂血症

核心提示: 本研究通过高脂血症组与非高脂血症组的对比, 总结出高脂血症妊娠急性胰腺炎发病率呈上升趋势, 且病情严重, 愈后差, 住院花费及住院天数有显著差异.

汪洋, 荆雪, 田宇彬, 丁雪丽, 王小玮, 解曼. 妊娠期急性胰腺炎的临床特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4738-4744
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4738.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4738

0 引言

近些年来, 妊娠期急性胰腺炎(acute pancreatitis during pregnancy, APP)发病率呈逐年升高的趋势, 因其临床特点不典型, 是一种严重威胁母婴健康的疾病. APP的发生率文献报道不一, 一般认为发病率为1/10000-1/1000[1], 有文献报道为1∶3333[2], 其特点为妊娠中晚期患者多发[2]. 关于该病的病因也存在争议, 有研究[3]表明, APP最常见的病因是胆石症, 其次是酗酒及高脂血症, 而高脂血症引起的APP因其发病率逐年升高, 症状重、母婴死亡率高、预后较差, 近些年来受到关注. 本研究回顾性分析了APP发病率、人口学统计资料等同时分析研究该病高脂血症与非高脂血症在疾病转归、住院时间、住院花费等方面是否具有差异, 高脂血症与流产史、多胎妊娠史有无关联, 孕妇、胎儿预后, 治疗手段等差异, 总结其发病特征并探讨治疗方案, 减少误诊, 降低母婴死亡率.

相关报道 肖炳华等不仅叙述近些年APP发病率情况, 还使用图片阐释了不同年份增长率的区别, 提示近些年高脂血症病比例升高.

1 材料和方法

1.1 材料 病例来源及诊断标准: 本研究是2000-01-01/2015-01-01的临床诊断为APP患者23例为研究对象. 急性胰腺炎的诊断标准参照中华医学会消化病学会胰腺病学组2013年制定的《急性胰腺炎诊治指南》[4]. APP定义为妊娠期开始至分娩结束整个过程中合并急性胰腺炎. 根据孕龄将妊娠期分为三期: 早期为孕1-12 wk, 中期为孕13-28 wk, 晚期为孕29 wk至分娩. 高脂血症定义为: 血脂>11.3 mmol/L, 或血脂介于5.6-11.3 mmol/L, 肉眼可见乳糜状脂血者. 本研究的22例患者中, 1例患者就诊2次, 共23例, 23例中年龄中位数为28岁(22-36岁), 身高160 cm(154-168 cm), 体质量68 kg(50-97 kg), 孕周36 wk(12-40 wk), 第二次妊娠6例(26.09%), 第三次妊娠1例(4.35%), 第四次妊娠2例(8.70%). 上述患者中4例(17.39%)有1次流产经历, 1例(4.35%)有2次流产史, 1例(4.35%)有3次流产史. 妊娠时期: 妊娠早期患者1例(1/23), 行引产治疗; 妊娠中期患者2例(2/23), 均行剖宫产; 其他20例(20/23)均为晚期妊娠. 病因分布分类情况及严重程度评估: 本研究中, 高脂血症为13例(56.52%); 非高脂血症有10例(43.48%), 非高脂血症中包括4例(4/10)胆系梗阻及6例(6/10)特发急性胰腺炎. 病理分类中有10例为坏死性胰腺炎, 13例为水肿性胰腺炎. 按照2013版急性胰腺炎分类: 亚特兰大国际共识的分类和定义的修订, 8例(34.78%)为轻症, 7例(30.43%)为中度重症, 8例(34.78%)为重度重症. 5例(21.74%)患者胆红素升高, 4例(17.13%)患者转氨酶升高, 9例(39.13%)低氧血症.

创新盘点
本文通过对高脂血症组与非高脂血症组相关数据比较, 阐述了高脂血症APP临床特点、住院花费、住院时间等与非高脂血症有显著差异, 并探讨了患者流产史、多胎妊娠史与该病是否有关联.

1.2 方法

1.2.1 一般资料分析: 进行评估的患者信息包括: 年龄、体质量指数、孕周、孕次/产次、流产史、发病诱因、入院检查[如: 血气分析、血清淀粉酶、血常规、转氨酶、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、血脂、血钙、超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等]、临床表现、体征、治疗[如: 血液滤过、经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)取石、鼻肠管置入等]、母婴治疗效果和预后[如: APGAR(Appearance Pulse Grimace Activity Respiration, APGAR)评分、新生儿出生体质量]、住院时间及住院花费.

1.2.2 治疗措施: 参照中华医学会消化病学会胰腺病学组2013年制定的《急性胰腺炎诊治指南》[4], 治疗措施同指南; 若为高脂血症患者, 嘱每日服用可定或非诺贝特胶囊降低甘油三酯; 若药物无效, 可转入重症医学科行血浆置换或血液净化如连续肾脏替代(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗; 其他侵入性治疗还包括ERCP取石术, 胆囊摘除术等.

统计学处理 本研究使用SPSS19.0软件, 连续变量以中位数表示, 组间比较使用Mann-Whitney *U*检验, 分类变量使用频数(百分数)表示, 组间比较使用χ^2检验或Fisher精确检验双侧检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高脂血症及非高脂血症的临床特征比较 高脂血症与非高脂血症的临床特征比较如表1-6, 两组的年龄、体质量、发病孕周等无明显差异, 而高脂血症组在住院时间、住院费用、CT评分、体温、脉搏、血氧分压等有显著性差异, 但婴儿出生评分及预后未见明显差异. 针对高脂血症组患者血液CRP行ROC曲线分析, 其值为71.14 mg/L时约登指数最高.

2.2 高脂血症组行入院当天血脂及血浆置换治疗结果 入院当天总胆固醇最大值36.48 mmol/L, 最小值7.43 mmol/L, 甘油三酯最大值30.00 mmol/L, 最小值6.58 mmol/L. 13例高脂血症中有7例行血液滤过治疗, 治疗后患者血脂均能有效回降, 其中1例患者治疗前血甘油三酯为25.16 mmol/L, 治疗后可达6.11 mmol/L.

2.3 妊娠多胎妊娠、流产史及高脂血症与否关系 经过线性回归分析提示在该病中多胎妊娠史、流产史与高脂血症与否关系不成线性相关, 即不能证明妊娠急性胰腺炎高脂血症病因与多胎妊娠、流产史有相关线性关系, 但因样本比较少, 该病发病率比较低, 尚缺乏大样本试验来证明.

2.4 预后 本研究收集到的病例中, 1例患者分别在孕34 wk及孕37 wk两次入院, 在孕34 wk时保守治疗后症状好转, 孕37 wk时行剖宫产, 1例患者孕12 wk时流产, 1例患者症状较重胎死腹中行死胎引产, 1例患者病情危重, 经全力抢救但仍母婴均死亡, 其余患者均行剖宫产手术, 本研究中母亲的死亡率为1例(4.35%); 胎儿死亡率为3例(13.63%), 其余新生儿身高48 cm (38-52 cm), 体质量2650 g(1630-3425 g), 出生1 min评分为9分(6-10分), 出生5 min评分为10分(8-10分)(表6).

3 讨论

既往认为APP发病率较低, 有研究表明发病率为1∶3333[2], 近几年仍有较大规模多中心临床回顾性研究[5]表明发病率为1∶3021, 这与上述研究基本相符. 本次研究的发病率为1∶4844. 较多文献指出该病较常发生于妊娠中晚期, 有一项研究[2]从147197妊娠妇女中寻找43例诊断为该病的患者, 妊娠早期占19%, 妊娠中期占26%, 妊娠晚期占53%. 本研究中87%(20/23)的比例患者为晚期妊娠, 与之前文献记载APP多发生于妊娠晚期相符.

在APP中, 既往认为发病原因首先为胆道疾病尤其以胆石症多见, 有多中心临床研究表明63%的患者病因为胆石症, 其他病因中16.5%为特发性, 12.3%为酒精性[5], 也有研究[6]认为胆道疾病高脂血症及酗酒是最常见的急性胰腺炎病因. 本研究中以高脂血症的病例为主, 23例APP中有13(56.52%)为高脂血症, 高脂血症引起的APP的比例可能在增长, 尚缺乏较大规模研究去证实. 在本研究中, 高脂血症组患者的住院时间、花费、疾病严重程度较非高脂血症组有显著差别, 并且, 本研究中8例重度重症急性胰腺炎均存在高脂血症, 2例母婴生命体征不平稳, 其中1例为胎死腹中, 母亲引产后疾病好转; 另有1例为妊娠35 wk时突发重度重症急性胰腺炎, 原因为高脂血症, 经抢救后无效母婴皆死亡. 相比于高脂血症组, 非高

表 1　高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎一般资料的比较

资料	高脂血症组	非高脂血症组	*P*值
年龄(岁)	28(22–36)	29(26–36)	0.1430
身高(cm)	160.00(160.00–168.00)	158.00(154.00–165.00)	0.0140
体质量(kg)	70.00(57.50–87.00)	65.50(50.00–75.00)	0.3820
体质量指数(kg/m^2)	30.630(20.280–47.310)	26.830(15.623–35.600)	0.5350
孕周	35(20–40)	36(12–39)	0.4930
妊娠次数	1(1–4)	2(1–4)	0.3600
流产史	0(0–2)	0(0–3)	0.7140

表 2　高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎生命体征比较

体征	高脂血症组	非高脂血症组	*P*值
体温(℃)	38.40(37.10–39.40)	37.90(36.00–38.50)	0.0190
呼吸(次/min)	20(15–35)	19(17–27)	0.9000
脉搏(次/min)	100(88–10)	87(70–150)	0.0230

表 3　高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎临床检验比较

临床指标	高脂血症组	非高脂血症组	*P*值
血淀粉酶(U/L)	284.00(53.00–2420.00)	1270.00(69.2–2584)	0.1530
尿淀粉酶(U/L)	1295.00(364.00–15300.00)	1881.00(189–49760)	0.4890
白细胞数($\times 10^9$)	15.60(11.84–30.06)	15.27(9.49–32.54)	0.4570
血糖(mmol/L)	11.16(3.64–17.6)	7.28(3.36–14.18)	0.1070
血钙(mmol/L)	1.87(1.15–2.41)	2.01(1.8–2.39)	0.1820
CRP(mg/L)	100.76(11.16–265.54)	19.85(1.84–173.00)	0.0830
LDH(U/L)	304.00(32.50–447.00)	179.50(137.00–1452.00)	0.2220
ALT(U/L)	14.00(10.00–90.00)	14.00(10.00–278.00)	0.7480
AST(U/L)	26.00(10.00–90.00)	21.00(15.00–275.00)	0.8030
血氧分压(mmHg)	70.070(37.00–100.00)	137.00(79.00–158.00)	0.0070
二氧化碳分压	34.00(24.00–45.00)	32.00(26.00–40.00)	0.5000
胆红素(μmol/L)	12.64(3.38–231.37)	11.25(7.18–113.4)	0.8950
肌酐(μmol/L)	63.50(32.00–103.80)	71.50(35.00–81.00)	0.1130
尿素氮(mmol/L)	4.63(0.87–9.16)	3.475(1.12–7.55)	0.4680
白蛋白(g/L)	26.09(15.43–34.60)	26.99(20.63–39.90)	0.5770

应用要点

本文着重研究APP的临床特点及高脂血症在此病的发生发展及预后的作用, 提示高脂血症该病患者比例可能会上升, 对临床有着较为重要的借鉴意义.

脂血症病例多为轻型, 有3例胆源性胰腺炎经剖宫产后行ERCP取石术, 手术较为顺利, 术后恢复良好. 但在本研究中, 高脂血症组及非高脂血症组胎儿分娩后的APGAR评分无显著性差异.

高脂血症引起的急性胰腺炎之前就有报道[7,8], 有研究[9]表明血脂越高的患者患急性胰腺炎的概率越高, 血脂每增加100 mg/dL, 急性胰腺炎的发病可能性将增加4%[10]. 应该询问患者是否有高脂血症家族史, 以便区别是原发性高脂血症或后天获得性高脂血症. 据报道, 家族性高脂血症引起的APP死亡率可达20%-30%[11]. 本研究中通过回访及其他病历资料调查, 得知13例高脂血症急性胰腺炎患者中有3例患者在妊娠前诊断为高脂血症, 具体数值不明, 其中1例患者经内分泌科诊断为家族性高脂血症. 妊娠期妇女在孕激素及雌激素的作用下, 极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)会升高到妊娠前的2.5倍, 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)升高1.6倍, 到临产时血脂浓度最高[12]. 妊娠期雌激素发生变化

名词解释
脂蛋白脂酶: 主要有肝外脂肪酶和HTGL都是细胞溶酶体中的一种水解酶, 在血管内皮表面发生作用, 二者结构相似, 属甘油三酯酶, 与胰脂肪酶有同源酶, 参与体内脂肪代谢功能.

表 4 高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎严重程度、分型及评分的比较

项目	高脂血症组	非高脂血症组	Fisher	*P*值
严重程度			12.790	0.0010
轻型	1(0.08)	7(0.70)		
中度重症	4(0.30)	3(0.30)		
重度重症	8(0.69)	0(0.00)		
病理分型			8.069	0.0010
水肿型	4(0.31)	9(0.90)		
坏死型	9(0.69)	1(0.10)		
CT评分	8(3–13)	4(3–8)		0.0070
Ranson评分	1(0–3)	0(0–2)		0.0610
BISAP评分	2(0–3)	1(0–2)		0.1210

表 5 高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎患者住院比较

项目	高脂血症组	非高脂血症组	*P*值
住院时间(d)	19(8–40)	12.5(4–20)	0.0370
住院花费(元)	79087.37 (24238.59–288779.13)	22732.11 (9693.00–37207.42)	0.0010

表 6 高脂血症与非高脂血症妊娠期急性胰腺炎产儿预后比较

项目	高脂血症组	非高脂血症组	*P*值
胎儿身高(cm)	46.50 (38.00–51.00)	48.00 (40.00–52.00)	0.5830
胎儿体质量(kg)	2650.00 (19.00–3300.00)	3200.00 (1630.00–3425.00)	0.2830
出生后1 min Apgar评分	9(6–10)	10(8–10)	0.0540
出生后5 min Apgar评分	10(8–10)	10(9–10)	0.2980

导致脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)发生变化, 使VLDL-C的清除率大大下降, 这些变化加剧了之前存在的体内脂质代谢紊乱[13,14]. 根据Havel等[15]提出的理论, 正常情况下过多的脂质可以有胰腺脂肪分解酶进行分解, 然而在游离脂肪酸形成并高度集中的情况下, 超过了机体蛋白负载结合力, 并形成微细结构, 进而对胰腺的腺泡及毛细腺管, 造成组织缺血及酸中毒, 并加重了脂肪酸对机体的毒性[15-17]. 有外文研究[18,19]证实, 血TG>1000 mg/dL为危险信号, 在妊娠期将血脂降至1000 mg/dL可有效预防APP的发生.

对于妊娠期高脂血症早期治疗至关重要, 主要的治疗手段有: (1)控制患者饮食、静脉注射的药物等, 并根据患者疾病严重情况给予不同处理, 最好24-48 h处理高脂血症; (2)肝素及胰岛素的注入可能是一直以来解决高脂血症的办法, 肝素的注入可以将黏附在内皮细胞上的LPL释放, 并短暂降低血脂浓度, 但连续使用可能会使LPL耗尽; (3)使用血浆置换, 这种方法可以不进降低血液中的乳糜微粒, 还可以降低蛋白酶及炎症介质. 有研究[20,21]证明, 血浆置换可以有效地将患者血脂降至1000 mg/dL, 并降低了乳糜微粒的聚集, 治疗性血浆置换因其可高效安全地移除血浆中的TG从而延缓疾病的进展, 在临床中得到广泛应用[22]; (4)血液滤过: 血液滤过是治疗高脂血症急性胰腺炎的有效手段[23], 可清除和调整循环内的炎症介质, 同时血滤器又能吸附TG, 故用于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期(起病72 h内), 本研究中高脂血症患者经过血液滤过治疗后, 多数患者的血脂可降至正常, 最高下降幅度可达87.88%.

另外, 通常认为急性胰腺炎主要的病因仍

为胆石症, 有研究[24]报道称在妊娠期孕妇体内性激素水平紊乱导致胆道平滑肌松弛, 加重了胆汁淤积, 胆道形成泥沙样的结石, 这些泥沙样的结石在壶腹部形成梗阻, 并形成了APP. 在治疗方面, 非妊娠期胆石症急性胰腺炎轻症者可选择ERCP取石术, 重度患者在则需先行保守治疗[25]. 但有文献报道[26], 若单纯保守治疗, 再次妊娠形成胆石性急性胰腺炎的发病率为70%. 目前, 对于该病因患者的治疗仍无统一规定, 根据患者个体化及自身情况决定, 本研究中4例诊断为胆系梗阻, 2例中度重症, 2例轻症, 其中3例剖宫产后行ERCP术, 手术顺利, 术后未再并发急性胰腺炎.

本研究中统计了妊娠患者既往的流产史及多胎妊娠史, 通过统计学分析发现高脂血症与否与多胎妊娠及流产无统计学上线性相关, 但因为该病发病率低, 样本量小, 不除外偏倚导致结果为阴性, 但仍有可能其间存在非线性或其他关系, 仍需大量临床回顾分析发现及证实.

另外值得注意的是, 在评价APP的轻重程度方面, 现有的评分比如BISAP评分中存在年龄的限制, 孕妇年龄多为20-40岁, 这对于急性胰腺炎的评分来说造成了一定的偏移, 现有的CT评分或磁共振成像(magnetic resonance imaging)不可或缺, 但需考虑妊娠期妇女这个独特的群体. 辐射可能对其造成一定损伤, 本研究的23例患者中有2例在妊娠期行B超检查, 其余为剖宫产后行CT检查. 值得一提的是, 在2012版《急性胰腺炎分类: 亚特兰大国际共识的分类和定义的修订》[27]中取消了APACHE评分及Ranson评分, 而以改良的Marshall评分系统作为评判急性胰腺炎轻重分级的标准, 这一点较好的符合了APP的诊断分级. 在本研究中23例患者有5例为难以逆转的呼吸衰竭, 均为重症急性胰腺炎, 这一定义很好地适用于育龄期妇女.

总之, APP虽然发病率低, 但危险性大, 病因以胆石症及高脂血症等为主, 因为妊娠妇女为特殊群体, 急性胰腺炎常表现为腹痛, 这一症状通常被误认为与妊娠有关, 发现该病较晚, 延误治疗时机. 本研究证实, 高脂血症APP与非高脂血症妊娠急性胰腺炎在疾病严重程度、住院时间、花费等方面存在显著差异, 虽然目前文献报道仍以胆石症病因为主, 但高脂血症引起的该病严重程度较前者大, 且随着人们生活水平的提高, 高脂血症病因引起的APP发病率可能随上升趋势, 目前仍缺乏大规模多中心研究. 在治疗方面仍以个体化为主, 若在现在基础上继续开展大规模多样本研究, 相信可能会极大提高我国APP的诊疗技术, 降低母婴死亡率, 改善预后.

同行评价

本文研究了一种特殊人群的胰腺炎-孕妇急性胰腺炎的临床特点及高脂血症对其影响, 具有较好的临床指导意义.

4 参考文献

1 McKay AJ, O'Neill J, Imrie CW. Pancreatitis, pregnancy and gallstones. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 47-50 [PMID: 7362789]

2 Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FG. Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 187-191 [PMID: 7631678]

3 Han DH, Moh IH, Kim DM, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Hong EG. Gestational hyperlipidemia and acute pancreatitis with underlying partial lipoprotein lipase deficiency and apolipoprotein E3/E2 genotype. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 609-613 [PMID: 24009459 DOI: 10.3904/kjim.2013.28.5.609]

4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222

5 Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1075-1081 [PMID: 18978108 DOI: 10.1097/AOG.0b013e318185a032]

6 Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 261-266 [PMID: 21840110 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.037]

7 Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma triglyceride level in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 241-242 [PMID: 12114919]

8 Bildirici I, Esinler I, Deren O, Durukan T, Kabay B, Onderoglu L. Hyperlipidemic pancreatitis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 468-470 [PMID: 12027823]

9 Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157 [PMID: 21906399 DOI: 10.1186/1476-511X-10-157]

10 Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 162-164 [PMID: 23183821 DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.477]

11 Kulkarni A, Downes E, Crook M. Successful outcome of pregnancy in a patient with familial hypertriglyceridaemia. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 66-67 [PMID: 16390715]

12 Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB, Nassar AH. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. *Pancreas* 2006; 32: 227-228 [PMID:

16552349]
13 Iverius PH, Brunzell JD. Relationship between lipoprotein lipase activity and plasma sex steroid level in obese women. *J Clin Invest* 1988; 82: 1106-1112 [PMID: 3417867]
14 Sorva R, Kuusi T, Dunkel L, Taskinen MR. Effects of endogenous sex steroids on serum lipoproteins and postheparin plasma lipolytic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 408-413 [PMID: 3339113]
15 Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15: 117-154 [PMID: 4908616]
16 Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977; 82: 60-67 [PMID: 877857]
17 Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184 [PMID: 9013278]
18 Okura Y, Hayashi K, Shingu T, Kajiyama G, Nakashima Y, Saku K. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3691-3695 [PMID: 15534935]
19 Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472-475 [PMID: 11907366]
20 Coca-Prieto I, Valdivielso P, Olivecrona G, Ariza MJ, Rioja J, Font-Ugalde P, García-Arias C, González-Santos P. Lipoprotein lipase activity and mass, apolipoprotein C-II mass and polymorphisms of apolipoproteins E and A5 in subjects with prior acute hypertriglyceridaemic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 46 [PMID: 19534808 DOI: 10.1186/1471-230X-9-46]
21 Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991 [PMID: 19293788 DOI: 10.1038/ajg.2009.27]
22 Hang Y, Chen Y, Lu LX, Zhu CQ. Acute hyperlipidemic pancreatitis in a pregnant woman. *World J Emerg Med* 2013; 4: 311-313 [PMID: 25215139 DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.04.013]
23 Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 290-294 [PMID: 15545847]
24 Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16: 41-57 [PMID: 16546022]
25 Wilson CT, de Moya MA. Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach. *Scand J Surg* 2010; 99: 81-85 [PMID: 20679042]
26 Swisher SG, Hunt KK, Schmit PJ, Hiyama DT, Bennion RS, Thompson JE. Management of pancreatitis complicating pregnancy. *Am Surg* 1994; 60: 759-762 [PMID: 7944038]
27 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4745

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4745-4749
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者早期诱导的肠黏膜屏障功能障碍的改善作用

张 霞, 邵换璋

张霞, 邵换璋, 河南省人民医院重症医学科 河南省郑州市 450000
张霞, 副主任医师, 主要从事重症消化的研究.
作者贡献分布: 本文由张霞写作; 邵换璋协助完成.
通讯作者: 张霞, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院重症医学科. zxzhangxia@yeah.net
收稿日期: 2015-07-01 修回日期: 2015-09-15
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-18

Continuous blood purification improves intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis

Xia Zhang, Huan-Zhang Shao

Xia Zhang, Huan-Zhang Shao, Department of ICU, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Correspondence to: Xia Zhang, Associate Chief Physician, Department of ICU, He'nan Provincial People's Hospital, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. zxzhangxia@yeah.net
Received: 2015-07-01 Revised: 2015-09-15
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the effect of continuous blood purification (CBP) on intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Fifty-two patients with SAP treated by CBP were included into an experiment group, and 40 healthy volunteers were included into a control group. The score of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), serum amylase, diamine oxidase, plasma *D*-lactate, endotoxin (ET), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), nitric oxide (NO), and urinary lactulose/mannitol (L/M) ratio were compared between the two groups.

RESULTS: APACHE Ⅱ score and the level of serum amylase for the experiment after treatment were significantly lower group than before treatment (8.11 ± 2.66 *vs* 14.59 ± 4.67, 519.33 U/L ± 52.06 U/L *vs* 837.58 U/L ± 52.14 U/L, $P < 0.05$); the levels of diamine oxidase, plasma *D*-lactate, ET, TNF-α, NO, and L/M ratio were also significantly lower after treatment than before treatment (5.83 U/L ± 1.33 U/L *vs* 7.99 U/L ± 1.03 U/L, 0.91 mg/L ± 0.47 mg/L *vs* 1.63 mg/L ± 0.55 mg/L, 0.20 EU/L ± 0.04 EU/L *vs* 0.38 EU/L ± 0.06 EU/L, 0.97 ng/mL ± 0.31 ng/mL *vs* 1.97 ng/mL ± 0.35 ng/mL, 87.26 μmol/mL ± 18.75 μmol/mL *vs* 140.02 μmol/mL ± 26.48 μmol/mL, 0.04 ± 0.02 *vs* 0.09 ± 0.03, $P < 0.05$). The levels of diamine oxidase, plasma *D*-lactate, ET, TNF-α, NO, and L/M ratio for the experiment group after treatment were higher than those for the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: CBP can improve the indexes of intestinal mucosal barrier dysfunction and the clinical symptoms of SAP, and is of important significance for protecting the intestinal mucosal barrier function.

背景资料
急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病, 临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状. 生活检验提示其血和尿中淀粉酶含量升高. 一般情况下, 胰液在其腺体组织中含有无活性的胰酶原. 当机体发生病变后, 造成胰酶原活化, 排泄不畅, 引起胰腺炎.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿
近几年对SAP的研究较多, 但依然会造成机体高的死亡率. 当机体肠道黏膜屏障受到损伤的时候, 经一系列的变化, 会发生多器官功能障碍综合征.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Continuous blood purification; Severe acute pancreatitis; Intestinal mucosal barrier function

Zhang X, Shao HZ. Continuous blood purification improves intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4745-4749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4745.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4745

摘要

目的: 探讨连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者早期诱导的肠黏膜屏障功能障碍的改善作用.

方法: 比较河南省人民医院重症医学科收治的52例SAP患者(实验组)经CBP治疗前后急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)、血清淀粉酶、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、血浆*D*-乳酸、内毒素(endotoxin, ET)、血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)及尿乳果糖/甘露醇(urinary lactulose/mannitol, L/M)水平变化情况, 并与40例健康志愿者(对照组)相关指标进行比较.

结果: 实验组患者治疗后APACHEⅡ评分和血清淀粉酶水平与治疗前比较均明显下降(8.11分±2.66分 *vs* 14.59分±4.67分)、(519.33 U/L±52.06 U/L *vs* 837.58 U/L±52.14 U/L), 差异有统计学意义(P<0.05); 实验组患者治疗后DAO、*D*-乳酸、ET、TNF-α、NO及L/M水平与治疗前比较均明显下降(5.83 U/L±1.33 U/L *vs* 7.99 U/L±1.03 U/L、0.91 mg/L±0.47 mg/L *vs* 1.63 mg/L±0.55 mg/L、0.20 EU/L±0.04 EU/L *vs* 0.38 EU/L±0.06 EU/L、0.97 ng/mL±0.31 ng/mL *vs* 1.97 ng/mL±0.35 ng/mL、87.26 μmol/mL±18.75 μmol/mL *vs* 140.02 μmol/mL±26.48 μmol/mL、0.04±0.02 *vs* 0.09±0.03), 差异有统计学意义(P<0.05); 实验组患者治疗后DAO、*D*-乳酸、ET、TNF-α、NO及L/M水平均明显高于对照组(P<0.05).

结论: CBP能够有效改善肠黏膜屏障功能相关指标、改善SAP临床症状, 对保护肠黏膜屏障功能具有重要意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 连续性血液净化; 急性重症胰腺炎; 肠黏膜屏障功能障碍

核心提示: 本研究结果显示, 实验组患者治疗后急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ)评分和血清淀粉酶水平均明显下降, 提示连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)在改善患者临床症状和血淀粉酶方面有显著效果. 治疗后二胺氧化酶(diamine oxidase)、血浆*D*-乳酸、血浆内毒素(endotoxin)、血清肿瘤坏死因子α(tumer necrosis factor-alpha)、血清一氧化氮(nitric oxide)及尿乳果糖/甘露醇(urinary lactulose/mannitol)水平均明显下降, 提示CBP对保护肠黏膜屏障功能具有重要意义.

张霞, 邵换璋. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者早期诱导的肠黏膜屏障功能障碍的改善作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4745-4749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4745.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4745

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病, 临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状[1]. 生活检验提示其血和尿中淀粉酶含量升高[2]. 一般情况下, 胰液在其腺体组织中含有无活性的胰酶原. 当机体发生病变后, 造成胰酶原活化, 排泄不畅, 引起胰腺炎[3]. 近几年对SAP的研究较多, 但依然会造成机体的高的死亡率. 当机体肠道黏膜屏障受到损伤的时候, 经一系列的变化, 会发生多器官功能障碍综合征(mutiple organ dysfunction syndrome, MODS)[4]. 连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)是治疗SAP的有效手段. 现将河南省人民医院在该方面的研究报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2015-05河南省人民医院重症医学科收治的SAP患者52例的临床资料, 作为实验组. 其中, 男性患者28例, 女性

患者24例, 患者年龄为31-69岁, 平均年龄为43.78岁±7.94岁; 有弹道病史24例, 暴饮暴食14例, 饮酒10例, 原因不明4例. 随机选取同时期来河南省人民医院进行体检的健康志愿者40例为对照组. 其中, 男22例, 女18例, 年龄为30-68岁, 平均年龄为42.15岁±6.33岁. 两组的临床资料在性别分布、年龄分布、发病原因等资料方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后, 均禁食、补液、胃肠减压、清肠、营养支持等治疗. 患者从发病到进行CBP治疗均未超过48 h. 采取双腔二囊管在颈静脉位置建立血管通路, 采取血液滤过机进行静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)治疗, 血流量设定为250-300 mL/min, 置换液流量控制在4000 mL/h. 同时使用低分子肝素抗凝, 首剂量为2000-4000 U, 维持剂量为200-400 U/h. 24 h为1治疗周期, 观察治疗1周期后临床效果.

1.2.2 检测指标: 血浆D-乳酸检测: 分别于治疗前、后抽取患者静脉血2-3 mL, 去蛋白后应用酶联紫外分光光度法进行检测[5]. 尿乳果糖/甘露醇(urinary lactulose/mannitol, L/M)测定: 分别于治疗前、后抽取患者清晨口服10 mL乳果糖/甘露醇(乳果糖2 g、甘露醇1 g)后6 h内的全部尿液, 混匀后取其中20 mL样本加入0.2 mg硫柳汞防腐后于-20 ℃保存, 应用高效液相色谱法检测处理样本中的尿果糖和甘露醇的浓度[6]. 血浆内毒素(endotoxin, ET): 采用鲎试剂偶氮基质显色法进行定量检测.

分别于治疗前、后抽取患者静脉血5 mL在2000 r/min下离心10 min, 分离血清采用硝酸还原酶法检测血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、采用放免法检测血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、采用比色法检测血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)[7].

1.2.3 观察指标: 比较实验组患者治疗前后慢性健康状况评分与血清淀粉酶水平变化情况, 慢性健康状况评分参照急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)标准[8].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组患者治疗前后APACHEⅡ评分、血清淀粉酶水平对比 实验组患者治疗后APACHEⅡ评分和血清淀粉酶水平较治疗前均明显下降(8.11分±2.66分 *vs* 14.59分±4.67分, 519.33 U/L±52.06 U/L *vs* 837.58 U/L±52.14 U/L)(P<0.05).

2.2 两组入选者肠黏膜屏障功能对比 实验组患者治疗后DAO、D-乳酸及ET水平均明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 但是这些指标均明显高于对照组(P<0.05)(表1).

2.3 两组入选者TNF-α、NO及L/M水平对比 实验组患者治疗后TNF-α、NO及L/M水平均明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 但是这些指标均明显高于对照组(P<0.05)(表2).

3 讨论

胃肠黏膜屏障功能障碍是造成肠内细菌及毒素易位, 继发感染等的一个重要原因, 是造成脓毒血症的主要原因[9]. 临床及时采取CBP治疗, 可有效较少脓毒血症的发生, 挽救患者生命[10]. 关于CBP对胃肠屏障功能的保护机制, 研究较少. 进一步研究其作用机制, 对于更好的治疗SAP具有重要意义.

L/M是评价肠黏膜通透性的常用指标, 其中甘露醇为单糖, 分子小, 可通过肠黏膜细胞膜上的水溶性微孔[11]; 而尿乳果糖为双糖, 分子较大, 可通过肠黏膜细胞间隙达到透过细胞膜的目的, 与细菌和内毒素通过肠黏膜的方式相同[12]. 因此, L/M可准确反映肠黏膜的屏障功能. SAP患者发病后失液和感染导致患者血液重新排布、全身血容量下降, 从而导致肠黏膜发生缺血和再灌注损伤[13]. 同时肠道中细菌和内毒素的侵入引发了内毒素血症, 而内毒素血症又进一步促进了细菌和内毒素的侵入, 形成了恶性循环, 而内毒素也促进了多种炎性介质(TNF-α、NO等)的分泌[14], 因此血液中TNF-α、NO和ET水平会出现异常升高. 本研究中, 本研究中实验组患者治疗前TNF-α、NO和ET水平明显高于对照组, 与上述研究相符. DAO大多存在于小肠黏膜上, 有

相关报道
关于连续性血液净化对胃肠屏障功能的保护机制研究较少. 进一步研究其作用机制, 对于更好的治疗SAP具有重要意义.

创新盘点

本研究中实验组患者治疗后血清淀粉酶、二胺氧化酶、血浆*D*-乳酸、内毒素、血清肿瘤坏死因子α、一氧化氮及尿乳果糖/甘露醇水平仍明显高于对照组, 分析原因可能与治疗时间较短, 患者病情未完全缓解有关.

表 1　两组入选者肠黏膜屏障功能对比

分组	时间	DAO(U/L)	*D*-乳酸(mg/L)	ET(EU/L)
实验组	治疗前	7.99 ± 1.03	1.63 ± 0.55	0.38 ± 0.06
	治疗后	5.83 ± 1.33[ac]	0.91 ± 0.47[ac]	0.20 ± 0.04[ac]
对照组	–	4.07 ± 1.01	0.79 ± 0.55	0.03 ± 0.01

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. DAO: 血清二胺氧化酶; ET: 血浆内毒素.

表 2　两组入选者TNF-α、NO及L/M水平对比

分组	时间	TNF-α(ng/mL)	NO(μmol/mL)	L/M
实验组	治疗前	1.97 ± 0.35	140.02 ± 26.48	0.09 ± 0.03
	治疗后	0.97 ± 0.31[ac]	87.26 ± 18.75[ac]	0.04 ± 0.02[ac]
对照组	–	0.77 ± 0.27	62.69 ± 15.38	0.02 ± 0.01

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. TNF-α: 血清肿瘤坏死因子α; NO: 血清一氧化氮; L/M: 尿乳果糖/甘露醇.

高度活性的细胞内酶. 当机体的小肠黏膜屏障功能受到损伤时, DAO就会表现为升高, DAO指标能够体现早期肠黏膜的通透性[15]. 另外, 当机体肠道屏障功能受损, 也会出现*D*-乳酸水平的增高[16].

本研究结果显示, 实验组患者治疗后APACHEⅡ评分和血清淀粉酶水平均明显下降, 提示CBP在改善患者临床症状和血淀粉酶方面有显著效果. 实验组患者治疗后DAO、*D*-乳酸、ET、TNF-α、NO及L/M水平均明显下降, 这和已有研究结果一致, 表明CBP能够促进机体内毒素代谢, 降低各种炎症因子指标水平, 对肠黏膜屏障功能有明显保护作用. 但本研究中实验组患者治疗后DAO、*D*-乳酸、ET、TNF-α、NO及L/M水平仍明显高于对照组, 分析原因可能与治疗时间较短, 患者病情未完全缓解有关.

总之, CBP能够有效改善肠黏膜屏障功能相关指标、改善SAP临床症状, 对保护肠黏膜屏障功能具有重要意义.

4　参考文献

1 李凤舞, 王红. 急性胰腺炎伴胃肠功能障碍的中西医结合研究进展. 北京中医药 2015; 34: 253-256
2 盛鹰, 谢晓洪, 金文静, 蔡金芳, 王志华, 高波, 朱念, 王静恩. 培菲康联合马来酸曲美布丁早期治疗对脓毒症患者肠黏膜屏障功能的影响. 疑难病杂志 2015; 14: 265-268
3 马秀颖, 汤茂春, 赵严. 重症急性胰腺炎对肠黏膜屏障功能损伤的研究进展. 同济大学学报(医学版) 2015; 36: 125-128
4 温怡洪, 李国伟, 方海星. 早期肠内营养治疗对急性重症胰腺炎所致SIRS转归的影响. 中国普通外科杂志 2015; 24: 446-448
5 Shabbir S, Jamal S, Khaliq T, Khan ZM. Comparison of BISAP Score with Ranson's Score in Determining the Severity of Acute Pancreatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25: 328-331 [PMID: 26008656]
6 刁永鹏, 陈宏, 李非. 重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍的研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2009; 18: 588-592
7 Chen K, Zhou Z, Zhou B, Li Y. [Potential therapeutic effect of paracrine factors from bone marrow-derived mesenchyme stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 245-248 [PMID: 25997300]
8 刘卫珍, 罗丽, 熊楚梅. 急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ在重症监护病房护理中的应用. 护理研究 2010; 24: 9-11
9 肖萍. 早期肠内营养护理对急性重症胰腺炎患者的影响. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 177-178
10 Vinnik YS, Dunaevskaya SS, Antufrieva DA. [Diagnostic value of integral scoring systems in assessing the severity of acute pancreatitis and patient's condition]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2015; (1): 90-94 [PMID: 26027276 DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1236]
11 程汝兰, 张洪福. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者血清疾病相关指标的影响. 西部医学 2015; 27: 221-223
12 瓦永禄. 早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1484-1488
13 张美华, 黄建伟, 温凌, 王巧瑜, 潘洁. 血必净联合血液净化对急性重症胰腺炎的疗效观察. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 1476-1478

14 李梦秋, 余红菊, 李良海. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及炎性因子的影响. 中国老年学杂志 2015, 35: 630-632
15 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
16 朱妍, 王志勤, 林兆奋. 谷氨酰胺联合早期肠内营养对急性重症胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位以及炎症反应的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 347-349, 352

同行评价
本文语言流畅, 写作规范, 有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4750

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4750-4755
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

饮食疗法、口服益生菌联合艾迪莎气药灌肠对溃疡性结肠炎的临床疗效

刘贵儒, 明 兰, 朱维娜, 施文陆, 赵 敏, 李睿瑛, 陆金良, 张苏闽

背景资料
目前, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的患病率逐年升高, 随着大样本的流行病学研究发现发达国家的患病率任高于发展中国家. 随着“西方饮食”的涌入, 发展中国家的发病率也在逐年升高. 现代研究发现营养学与炎症性肠病的发生发展有着密切的联系.

刘贵儒, 内蒙古自治区通辽市库伦旗中医院普外科 内蒙古自治区通辽市 028000
明兰, 施文陆, 赵敏, 李睿瑛, 陆金良, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029
朱维娜, 南京市中医院中心实验室 江苏省南京市 210001
张苏闽, 南京市中医院全国肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001
刘贵儒, 主治医师, 主要从事肛肠类疾病的研究.
江苏省中医药科技局基金资助项目, No. LZ09088
作者贡献分布: 本文实验研究过程由刘贵儒与明兰完成; 实验设计及论文编写由明兰完成; 数据分析由明兰、朱维娜、施文陆、赵敏、李睿瑛及陆金良完成; 明兰与张苏闽审校.
通讯作者: 张苏闽, 教授, 主任医师, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京市中医院全国肛肠医疗中心.
1269456020@qq.com
收稿日期: 2015-07-24 修回日期: 2015-09-10
接受日期: 2015-09-18 在线出版日期: 2015-10-18

Clinical effects of diet therapy plus oral probiotics plus Etiasa gas enema in ulcerative colitis

Gui-Ru Liu, Lan Ming, Wei-Na Zhu, Wen-Lu Shi, Min Zhao, Rui-Ying Li, Jin-Liang Lu, Su-Min Zhang

Gui-Ru Liu, Department of General Surgery, Kulun Chinese Medicine Hospital, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Lan Ming, Wen-Lu Shi, Min Zhao, Rui-Ying Li, Jin-Liang Lu, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Wei-Na Zhu, Central Laboratory, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China
Su-Min Zhang, Anorectal Center of Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China
Supported by: Medical Science and Technology Bureau Foundation of Jiangsu Province, No. LZ09088
Correspondence to: Su-Min Zhang, Professor, Chief Physician, Anorectal Center of Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. 1269456020@qq.com
Received: 2015-07-24 Revised: 2015-09-10
Accepted: 2015-09-18 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of diet therapy combined with basic therapy (oral probiotics and Etiasa gas enema) for ulcerative colitis (UC).

METHODS: Ninety patients with moderate or mild to moderate UC were randomly divided into an experimental group, a control group and a blank group. The experimental group and control group were given oral probiotics and Etiasa gas enema. The experimental group and blank group received diet therapy. Inflammatory indicators [leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein] indicators were compared between different groups before and after treatments.

RESULTS: The remission rate in the experimental group was higher than those in the control group and blank group (90% *vs* 83.3%, 80.0%). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were significantly different between before and after treatment in the three groups, and the experimental group was better than the control group and the blank group (ESR: $F = 7.879$, $P = 0.000 < 0.01$; C-reactive protein: $F = 22.030$, $P = 0.000 < 0.01$).

同行评议者
马赟, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学

CONCLUSION: Diet therapy combined with basic therapy is superior to either medical therapy or diet therapy alone in ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Diet treatment; Fatty acid; Polyunsaturated fatty acid

Liu GR, Ming L, Zhu WN, Shi WL, Zhao M, Li RY, Lu JL, Zhang SM. Clinical effects of diet therapy plus oral probiotics plus Etiasa gas enema in ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4750-4755 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4750.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4750

摘要

目的: 研究饮食疗法联合基础治疗(口服益生菌、艾迪莎联合气药灌肠)对溃疡性结肠炎的临床疗效.

方法: 选取南京市中医院2014-01/2015-03收治的90例中度及中度以下的溃疡性结肠炎患者, 电脑随机分为实验组、对照组和空白组. 实验组和对照组口服相同药物治疗的同时实验组严格控制饮食, 两组常规口服益生菌、艾迪莎联合气药灌肠. 实验组和空白组同时严格遵守医生交代的饮食习惯. 观察三组治疗前后的炎性指标变化[白细胞、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)].

结果: 实验组总缓解率大于对照组和空白组(实验组90%, 对照组83.3%, 空白组80.0%). 相关炎性治疗中, ESR和CRP治疗前后有统计学意义, 实验组优于对照组和空白组(3组ESR组间治疗前F = 1.796, P = 0.172>0.05, 认为各组回归直线是平行的. 进行协方差分析, 治疗前F = 688.305, P = 0.000<0.01, 组间计量F = 7.879, P = 0.000<0.01; CRP: F = 11.087, P = 0.367>0.05, 治疗前F = 1059.92, P = 0.000<0.01, 组间统计量F = 22.030, P = 0.000<0.01).

结论: 饮食疗法联合药物治疗的治疗效果要优于单纯的药物治疗和单纯饮食疗法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 溃疡性结肠炎; 饮食疗法; 脂肪酸; 不饱和脂肪酸

核心提示: 溃疡性结肠炎的病因不明, 病机不清楚, 随着西方饮食的涌入, 溃疡性结肠炎的发生率逐年增加, 本文结合当下最热的营养学, 报道称ω-3长链不饱和脂肪酸参与免疫炎症反应, 影响肠道菌群, 本实验进行临床观察, 探讨其与炎症性肠病之间的关系, 为进一步的临床研究做铺垫.

刘贵儒, 明兰, 朱维娜, 施文陆, 赵敏, 李睿瑛, 陆金良, 张苏闽. 饮食疗法、口服益生菌联合艾迪莎气药灌肠对溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4750-4755 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4750.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4750

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的肠道非特异性炎症疾病. 随着经济的快速发展和现代人民生活方式的改变(如饮食习惯, 睡眠习惯等). UC的患病率逐年升高, 尤其在发展中国家发病率正在以3.14/10.00的速度增加[1,2]. 由于其高复发率, 严重影响了患者的正常生活. 同时认为他有癌变的风险[1,2]. 其发病机制一直是临床研究的热点. 现在认为他主要与遗传因素、环境因素、饮食因素及免疫因素有关[3]. 随着大样本的流行病学研究发现发达国家的患病率高于发展中国家. 随着“西方饮食”的涌入, 发展中国家的发病率也在逐年升高. 同时更多研究[4]发现营养学与炎症性肠病的发生发展有着密切的联系. 有研究[5,6]指出, 不饱和脂肪酸尤以ω-3多不饱和脂肪酸摄入大大降低了UC的发病率. 研究[7]显示鱼油、植物油、深海鱼油, 菜籽油, 各种鱼类中拥有丰富的ω-3多不饱和脂肪酸. 本文就严格的饮食疗法联合基础治疗对UC患者治疗前后的镜下黏膜愈合率、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)以及C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的变化和临床意义进行阐述.

1 材料和方法

1.1 材料 选择南京市中医院2014-01/2015-03

研发前沿
应用营养学, 肝-肠循环的观点, 研究UC的发生发展与饮食的关系, 通过临床的观察分析, 得出进一步的研究结果.

相关报道
现代研究报道ω-3长链不饱和脂肪酸参与免疫炎症反应. UC的发生发展与其密切相关, 通过严格的饮食习惯, 可以大大降低UC的发生率.

创新盘点

本文结合当下最新热点，严格食用含ω-3长链不饱和脂肪酸的食物可以缓解UC的发生率，这给大家临床治疗提供了一个很好的线索与希望.

表 1 3组镜下疗效比较 (n = 30)

分组	完全缓解	有效	无效	总有效率(%)
实验组	24	3	3	90.0
对照组	23	2	5	83.3
空白组	22	2	6	80.0

收治的90例中度UC患者. 参照2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制订的《症性肠病诊断与治疗的共识意见》[8]改良Mayo评分中的中度患者. 同时排除严重肝肾疾病、过敏体质、严重基础疾病、孕妇以及细菌引起的非特异性肠炎患者. 近期使用过免疫抑制剂、生物制剂、激素的患者也排除在外. 药物艾迪莎, 美沙拉嗪缓释颗粒, 法国爱的发制药集团生产, 规格: 0.5 g/袋, 进口药品注册证号: H20100062; 美常安, 500 mg, 3次/d, 国药准字S0030087, 北京韩美药品有限公司生产, 0.25 g/粒. 灌肠仪器, 南京市中医院张苏闽教授发明的DGY-2型电脑灌肠治疗仪. 实验组30例, 年龄20-24岁, 平均年龄39.73岁±11.21岁; 对照组30例, 年龄22-56岁, 平均年龄38.63岁±10.36岁. 空白组30例, 平均年龄40.03岁±11.50岁, 经统计分析, 3组患者在年龄不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗上口服艾迪莎(1 g, 3次/d)、美常安(500 mg, 3次/d), 运用气药灌肠联合南京市中医院本院制剂溃洁灌肠液. 实验组和空白组控制患者的饮食, 根据2013修订版的中国居民膳食营养素参考摄入量中中国居民膳食蛋白质、碳水化合物、脂肪和脂肪酸的参考摄入量以及中国居民膳食宏量营养素的可接受范围[7]. 同时结合食物频率调查表的结果. 根据食物中含有的相关不饱和脂肪酸的成分规定, 实验组患者家庭用油改为深海鱼油, 每日用量在25 g之内, 1 wk至少食用鱼类(如带鱼、目鱼、草鱼)700 g, 1 wk内至少食用豆类500 g, 同时1 mo外出饮食不超过3次. 两组的疗程为8 wk.

1.2.2 观察指标: (1)临床症状及体征: 大便次数、便血情况、腹痛程度、肛门不适等情况、体温、脉搏; (2)治疗前和治疗后4 wk的肠黏膜病变积分、ESR、CRP.

统计学处理 所有的数据采用SPSS19.0统计软件进行分析. 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 组间比较用方差分析, 以P<0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 镜下黏膜疗效 3组黏膜总有效率比较无明显性差异(P>0.05), 黏膜疗效总有效实验组90%, 对照组83.3%, 空白组80.0%, 经比较无明显性差异(P>0.05)(表1).

2.2 3组ESR、CRP治疗前后变化 3组治疗前后可进行统计学分析, 3组治疗后肠道症状、全身症状均得到了不同程度的缓解. 治疗前3组ESR组间比较F = 1.796, P = 0.172>0.05, 进行协方差分析, 治疗前F = 688.305, P = 0.000<0.01, 可认为治疗前对治疗后的影响有统计学意义. 组间统计量F = 7.879, P = 0.000<0.01, 3组治疗后有统计学意义. 通过治疗后的均数可知, 3组治疗前CRP组间比较F = 11.087, P = 0.367>0.05, 进行协方差分析, 治疗前F = 1059.92, P = 0.000<0.01, 可认为治疗前对治疗后的影响有统计学意义. 组间统计量F = 22.030, P = 0.000<0.01, 3组治疗后有统计学意义(表2).

3 讨论

目前UC病因不明, 发病机制不明确, 病情反复, 严重影响患者的生活. 现在认为UC是肠道非特异性炎症, 同时肠道菌群失调是其重要发病机制, 所以临床常用美沙拉嗪类, 肠道菌群调节剂以及结合中医灌肠治疗. 但许多临床疗效不尽人意, 随着对疾病的深入研究, 免疫抑制剂、生物制剂的引入, 由于高风险, 高费用等使得许多患者望而却步. 当下“西方饮食”的涌入, UC的发病率逐年升高, 同时发现了营养学与炎症性肠病的发生发展有着极其重要的关系. 有文献指出, 不饱和脂肪酸尤以ω-3多不饱和脂肪酸摄入减少加剧了UC的发展.

有研究[9]认为ω-3长链不饱和脂肪酸参与免疫炎症反应. 目前较认可的是UC是非典型的Th2型免疫异常的学说[10]. UC患者肠道黏膜大量的炎性细胞及免疫淋巴细胞异常, 可以产生大量的炎性介质如促炎因子, 白介素等,

表 2　3组治疗前后的ESR、CRP比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	14.97 ± 5.78	11.87 ± 5.12	11.09 ± 4.93	8.28 ± 3.59
对照组	15.80 ± 5.49	14.03 ± 5.52	11.50 ± 4.79	10.29 ± 4.41
空白组	16.17 ± 5.36	14.60 ± 5.39	11.66 ± 4.50	10.52 ± 4.57

ESR治疗前F = 688.305, P<0.01; CRP治疗前F = 1059.92, P<0.01. ESR: 红细胞沉降率; CRP: C-反应蛋白.

应用要点

饮食中的ω-3多不饱和脂肪酸的摄入量减少可以下调淋巴细胞增殖, 抗原呈递和促炎细胞因子的表达以及增加抗炎细胞因子的表达, 可以抑制机体的免疫功能. 所以ω-3多不饱和脂肪酸是潜在有效的抗炎剂,可以通过饮食的干预和基础治疗降低UC的发生与发展, 同时又为临床治疗指明了一个新的方向.

从而导致了UC的免疫反应异常, 加重了肠道炎症反应[11]. 饮食中的ω-3多不饱和脂肪酸的摄入量减少可以下调淋巴细胞增殖, 抗原呈递和促炎细胞因子的表达以及增加抗炎细胞因子的表达, 可以抑制机体的免疫功能. 所以ω-3多不饱和脂肪酸是潜在有效的抗炎剂, 他可以影响人体的脂质代谢. 合理的健康饮食可以获得足够的ω-3多不饱和脂肪酸, 人体大量的ω-3多不饱和脂肪酸可以抑制花生四烯酸(arachidonic acid). 理论研究表明AA可以通过脂氧合酶等途径代谢产生大量的前列腺素(prostaglandins)、白三烯(leukotriene)、血栓素(thromboxane)[9], 这些产物刺激了机体的炎性反应. 而通过ω-3多不饱和脂肪酸, 可以使体内的类二十碳烷酸化合物有所减少. ω-3多不饱和脂肪酸中的DHA可以抑制膜上花生四烯酸的释放而减少生四烯酸合成类二十碳烷酸化合物. ω-3多不饱和脂肪酸中的EPA与花生四烯酸竞争环加氧酶和脂氧合酶, 产生具有弱生物活性PG3和LT5等, 从而减轻机体的炎症反应[12].

肠道菌群失调被认为是UC的另一大发病机制. 有关肠道菌群与UC发病机制之间关系的研究日益深入. 有研究[13]显示UC患者的微生物菌群和健康者存在差异. 与健康人相比, UC患者的结肠黏膜存在严重的细菌感染, 在活动性期患者肠黏膜中有益的菌株诸如双歧杆菌和乳酸杆菌缺失, 而大肠杆菌, 变形梭杆菌, 拟杆菌在黏膜中浓度增加[14]. 现代有研究[15]显示, 随着西方饮食的涌入, 人体的肠道菌群也在发生变化, 尤以厚壁菌门等有害菌群增加. “西方”饮食喂养怀孕小鼠导致其后代继承了微生物群具有整体增加厚壁菌门的现象. ω-3多不饱和脂肪酸的摄入, 可以使得厚壁菌门、大肠杆菌, 变形梭杆菌以及拟杆菌有所减少[16-27]. 肠道系统与肝脏起源上生理上相互影响. 在人体发育时期, 门静脉系统和胆道系统即使肝脏与肠道相联系的结果. 门静脉接受肠道的大部分血液及营养物质并将他传送给肝脏, 激发并维持肝脏的生理功能. 肝脏通过其产生的胆汁影响肠道的机能[20,21]. 现代实验认为肠道菌群的主要产物短链脂肪酸可以调节胆固醇的分布和抑制肝脏脂肪合成酶的生物活性, 从而使血清三酰甘油和胆固醇水平得以降低[23,24]. 其中以嗜酸乳杆菌和双歧杆菌为代表的益生菌已被研究证明具有缓和乳糖不耐受, 优化肠道菌群, 调节黏膜免疫, 减轻炎症和过敏反应及竞争性拮抗致病菌, 抗结肠癌等生物效应, 甚至具有调节血脂的作用[25,26], 而UC患者肠道菌群的失调. 导致肠道黏膜通透性的增加和细菌移位, 肠源性内毒素血症的发生. 诱发机体免疫紊乱, 从而导致一系列脂代谢的异常. 我们可通过使用以ω-3多不饱和脂肪酸的食物, 可以阻止肝脏中的甘油三酯的合成, 减少内源性胆固醇的合成, 增加胆固醇的排泄, 减少血小板活性因子的聚齐, 从而增加人体血液的流动性. 肝脏中的脂肪合成酶活性降低, 血液与肝脏中的胆固醇得以重新分配发调脂的功能. 同时可以增加高密度脂蛋白的合成以发挥抗动脉硬化的作用. 这些发现证实了ω-3长链不饱和脂肪酸在日常生活饮食中的重要性[26,27].

本文将中度UC纳入本次试验研究中, 分为3组, 实验组和对照组进行基础治疗, 同时严格控制实验组的饮食, 空白组进行饮食的调控. 通过治疗发现只有通过严格的饮食加上常规基础治疗才能很好的控制病情. 实验组的炎性

名词解释

ω-3长链不饱和脂肪酸: 是多不饱和酸的一种, 包括α-亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸等. ω-6系列主要包括亚油酸、γ-亚麻酸和花生四烯酸, 他是生长、生殖和保持正常皮肤所必需的.

指标在治疗后的改善也最为显著. 发现联合饮食治疗患者在临床治愈率及炎性指标的恢复均有统计学差异, 从而很好的改善患者的临床症状, 增加了患者的就医信心. 但本次样本量有限, 同时观察时间短, 我们需要再次进行大量的观察研究.

现在对UC的病因和发病机制不明确, 随着人们深入的研究, 发现饮食与炎症性肠病的发生发展密切相关. 尤其以ω-3多不饱和脂肪酸为主. 研究发现ω-3多不饱和脂肪酸在人体的增加与减少直接与肠道炎症反应、肠道菌群的平衡, 肠肝循环息息相关, 虽然还缺少一些临床试验数据研究, 但这为我们以后在临床诊断和治疗中提高了新的思路. 我们除了合理使用药物治疗控制病情外, 同时还要严格指导患者的饮食习惯, 进一步的控制好病情.

4 参考文献

1 Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, Peng L, Chen J, Yin Q, Zhao C, Zhou H, Yuan S, Hao Y, Qian J, Ng SC, Chen M, Hu P. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1148-1153 [PMID: 23432198 DOI: 10.1111/jgh.12164]

2 张苏闽, 明兰. 丁泽民治疗溃疡性结肠炎临证经验探析. 江苏中医药2015; 47: 1-4

3 余时间, 董卫国. 炎症性肠病发病机制的研究新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 124-125

4 樊慧丽, 陈玉梅. 溃疡性结肠炎的发病机制和治疗进展. 中国新进展 2012; 15: 228-230

5 Bernstein CN. New insights into IBD epidemiology: Are there any lessons for treatment? *Dig Dis* 2010; 28: 406-410 [PMID: 20926864 DOI: 10.1159/000320394]

6 田玉玲, 王化虹, 田雨, 张维, 滕贵根, 何群. 不同比例ω-3/ω-6多不饱和脂肪酸对DSS诱导大鼠急性结肠炎的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2008-2015

7 肖会敏, 何悦, 王四旺. 椒目仁油与5种食用油中5种脂肪酸的含量比较. 中国药房 2012; 23: 4488-4490

8 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2012). 中国中西医结合杂志 2012; 30: 527-532

9 陈焰, 婉健敏. 炎症性肠病特殊营养素的补充. 世界胃肠病学杂志 2005; 15: 1577-1580

10 程义勇. 中国居民膳食营养素参考摄入量2013修订版简介. 营养学报 2014; 36: 313-316

11 彭小青, 李夏雨, 王玮, 李楠, 马健, 沈守荣. Th1/Th2细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达. 中南大学学报 2013; 38: 1020-1021

12 Ibrahim A, Mbodji K, Hassan A, Aziz M, Boukhettala N, Coëffier M, Savoye G, Déchelotte P, Marion-Letellier R. Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium. *Clin Nutr* 2011; 30: 678-687 [PMID: 21632157 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.05.002]

13 石计朋, 黄丽密, 钱燕, 尚云. 脂肪乳剂对脂多糖诱导的急性肺损伤中细胞因子IL-1β和IL-6的影响. 临床儿科杂志 2014; 32: 250

14 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7 [PMID: 21219646 DOI: 10.1186/1471-2180-11-7]

15 任婷婷, 卢放根, 张尤历, 程兆明, 徐珉. 高脂饮食对SD大鼠肠道菌群的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2694-2697

16 Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1-4 [PMID: 14684564 DOI: 10.1136/gut.53.1.1]

17 Gibson DL, Gill SK, Brown K, Tasnim N, Ghosh S, Innis S, Jacobson K. Maternal exposure to fish oil primes offspring to harbor intestinal pathobionts associated with altered immune cell balance. *Gut Microbes* 2015; 6: 24-32 [PMID: 25559197 DOI: 10.1080/19490976.2014.997610]

18 Baker J, Brown K, Rajendiran E, Yip A, DeCoffe D, Dai C, Molcan E, Chittick SA, Ghosh S, Mahmoud S, Gibson DL. Medicinal lavender modulates the enteric microbiota to protect against Citrobacter rodentium-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G825-G836 [PMID: 22821949 DOI: 10.1152/ajpgi.00327.2011]

19 Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 428-438 [PMID: 24899389 DOI: 10.1111/pai.12232]

20 Zaret KS. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 499-512 [PMID: 12094228 DOI: 10.1038/nrg837]

21 Pereira DI, McCartney AL, Gibson GR. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing Lactobacillus fermentum strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4743-4752 [PMID: 12902267]

22 卢伟娜, 冯丽英. 肠道微生物在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 340-344

23 Nakamura Y, Yabe K, Shimada K, Sasaki K, Han KH, Okada T, Sekikawa M, Ohba K, Ito N, Horiuchi K, Kawakami S, Fukushima M. Effect of fermented bean paste on serum lipids in rats fed a cholesterol-free diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 2506-2512 [PMID: 19897890 DOI: 10.1271/bbb.90536]

24 Larkin TA, Astheimer LB, Price WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic

food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 238-245 [PMID: 17940545 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602910]
25 Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64: 219-235; discussion 235-238, 251-257 [PMID: 19710525 DOI: 10.1159/000235793]
26 任婷婷, 卢放根. 从高脂血症大鼠模型大、小肠菌群改变探讨肠道菌群与高脂血症的关系. 长沙: 中南大学, 2007
27 丁兆坤, 张海柱, 许友卿. 二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸研究的综述. 生物学通报 2007; 42: 13-15

同行评价
本文结合营养学研究指出含有ω-3长链不饱和脂肪酸的食物可以缓解UC的发生率, 具有一定的新颖性.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4756

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4756-4759
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

新型质子泵抑制剂联合生长抑素对急性胃肠道出血的治疗作用

张 煜, 刘 峰

背景资料
急性上消化道出血治疗的重点在于快速止血, 并提高患者的生活质量. 而药物治疗中以单一用药为主, 整体效果并不是很理想, 联合用药是该病治疗的新型方向.

张煜, 刘峰, 余姚市第二人民医院消化内科 浙江省余姚市 315400
张煜, 住院医师, 主要从事消化内科的工作.
作者贡献分布: 此文主要由张煜完成; 此课题由张煜与刘峰设计; 研究过程由张煜操作完成; 数据分析由张煜和刘峰完成; 本论文写作由张煜与刘峰共同完成.
通讯作者: 张煜, 住院医师, 315400, 浙江省宁波余姚市学弄49号, 余姚市第二人民医院消化内科. 3290526266@qq.com
电话: 0574-62723012
收稿日期: 2015-06-14 修回日期: 2015-08-31
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-18

Clinical efficacy and safety of lansoprazole combined with somatostatin in treatment of acute upper gastrointestinal bleeding

Yu Zhang, Feng Liu

Yu Zhang, Feng Liu, Department of Gastroenterology, Yuyao Second People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Yu Zhang, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Yuyao Second People's Hospital, 49 Xuenong, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. 3290526266@qq.com
Received: 2015-06-14 Revised: 2015-08-31
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of lansoprazole combined with somatostatin in the treatment of acute upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: Eighty-six patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage treated from January 2011 to December 2013 in Yuyao Second People's Hospital were randomly divided into a combination treatment group and a control group. The control group was given lansoprazole alone, and the combination group was given lansoprazole combined with somatostatin. The total response rate, time to successful hemostasis, treatment duration and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The total response rate was significantly higher in the combination group than in the control group (93.0% *vs* 72.9%, $P < 0.05$). The time to successful hemostasis and treatment duration were significantly shorter in the combination group than in the control group (25.7 h ± 8.7 h *vs* 44.7 h ± 10.3 h, 6.7 d ± 1.1 d *vs* 11.8 d ± 1.7 d, $P < 0.05$). There was no adverse reaction in either group.

CONCLUSION: Lansoprazole combined with somatostatin in the treatment of acute upper gastrointestinal bleeding is associated with higher response rate, shorter bleeding time and treatment duration, and fewer adverse reactions compared with lansoprazole alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute; Upper gastrointestinal bleeding; Lansoprazole; Somatostatin; Clinical efficacy

同行评议者
诸葛宇征, 主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

Zhang Y, Liu F. Clinical efficacy and safety of

lansoprazole combined with somatostatin in treatment of acute upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4756-4759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4756.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4756

摘要

目的: 探讨兰索拉唑与生长抑素联合治疗急性上消化道出血的临床疗效与安全性.

方法: 选取2011-01/2013-12余姚市第二人民医院急性上消化道出血患者86例作为此次研究对象, 将其按照随机数字表法分为联合组与对照组, 均43例. 对照组给予常规兰索拉唑治疗, 联合组给予兰索拉唑与生长抑素治疗, 观察两组患者的临床治疗总有效率、成功止血时间、接受治疗时间和不良反应.

结果: 联合组的有效率高于对照组总有效率(93.0% *vs* 72.1%)(P<0.05). 联合组成功止血时间和接受治疗时间均短于对照组(25.7 h±8.7 h *vs* 44.7 h±10.3 h, 6.7 d±1.1 d *vs* 11.8 d±1.7 d)(P<0.05). 联合组与对照组治疗过程中均未见有任何的不良反应.

结论: 临床中对于急性上消化道出血患者给予兰索拉唑与生长抑素联合治疗效果显著, 明显的缩短成功止血时间和接受治疗时间, 且不良反应少, 治疗安全性高, 值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性; 上消化道出血; 兰索拉唑; 生长抑素; 临床疗效

核心提示: 急性上消化道出血采取兰索拉唑联合生长抑素治疗可以提高临床总有效率. 并且缩短止血时间、治疗时间. 同时, 不良反应少, 安全性高, 应用价值高.

张煜, 刘峰. 新型质子泵抑制剂联合生长抑素对急性胃肠道出血的治疗作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4756-4759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4756.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4756

0 引言

上消化道出血是临床中比较常见的疾病, 由于病情比较急, 患者常常表现为失血性休克和多器官的功能衰竭, 甚至出现死亡, 严重的影响患者的身体健康[1]. 临床中常常给予手术治疗与药物治疗, 手术的创伤大, 应用受限. 而药物治疗主要包括血管加压素和垂体后叶素等, 但是总体治疗效果并不是很理想[2]. 因此, 如何有效的提高该病的治疗效果是临床医师们关注的重点. 兰索拉唑与生长抑素均是临床中治疗消化系出血的常见药物, 且止血效果显著, 但是均以单独用药为主. 本文结合作者多年的临床工作经验, 对急性上消化道出血患者实施兰索拉唑与生长抑素联合治疗, 并且取得了较好的临床治疗效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 将选取2011-01/2013-12间86例胃镜检查诊断为急性上消化道出血患者为研究对象, 按照随机数字表法分为联合组与对照组, 均43例. 联合组患者年龄23-77岁, 平均年龄42.4岁±5.2岁. 出血原因: 十二指肠溃疡患者16例、胃溃疡患者13例、急性胃黏膜病变患者9例、胃癌5例. 对照组患者年龄24-79岁, 平均年龄43.6岁±4.7岁. 出血原因: 十二指肠溃疡患者17例, 胃溃疡患者12例, 急性胃黏膜病变患者8例, 胃癌6例. 联合组与对照组患者的性别、年龄和出现原因等资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 兰索拉唑, 国药准字H20130003, 上海新亚药业有限公司, 30 mg; 氯化钠注射液, 国药准字H20023446, 山东洁晶药业有限公司, 100 mL: 0.9 g; 生长抑素, 国药准字H20043837, 青岛国大生物制药股份有限公司, 3 mg.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 此次研究的两组对象均给予常规治疗, 包括卧床休息和补充血容量以及低流量吸氧与补液等对症治疗[3]. 对照组在此基础上给予静脉滴注30.0 mg兰索拉唑+0.9%氯化钠注射液100.0 mL, 2次/d[4]. 联合组在对照组基础上采取静脉注射0.25 mg生长抑素+0.9%氯化钠注射液20.0 mL, 2次/d[5]. 两组患者均连续用药72 h之后进行观察其临床治疗效果, 做好详细的记录.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗总有效率; (2)成功止血时间; (3)接受治疗时间.

1.2.3 疗效评定标准: 主要依据临床症状与体征改善情况进行综合评估[6], 将其分为三个等级:

研发前沿
此次研究重点探讨了联合用药方案在急性上消化道出血治疗中的临床疗效和可行性, 为以后该病的治疗提供参考.

相关报道
临床中对于急性上消化道出血的治疗已经有相关报道, 均认为联合用药的效果明显的优于单一用药效果. 而此次的研究也进一步说明, 联合用药的优越性和可行性.

创新盘点
本研究重点探讨了兰索拉唑与生长抑素联合用药的疗效与安全性, 且研究从主客观的角度进行分析, 更好的阐述其优越性.

表 1 联合组与对照组总有效率对比 [n = 43, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效率
联合组	26(60.5)	14(32.5)	3(7.0)	40(93.0)
对照组	18(41.9)	13(30.2)	12(27.9)	31(72.1)
χ^2值				6.384
P值				<0.05

(1)显效: 经过连续治疗24-48 h, 胃镜检查出血部位停止出血, 且心率和血压也稳定, 血红蛋白明显的改善, 肠鸣音恢复正常; (2)有效: 经过连续治疗48-72 h后, 胃镜检查出血部位停止出血, 且其他的临床症状也恢复正常; (3)无效: 患者连续治疗72 h后胃镜检查依然出血, 且临床上其他的症状也无改善. 临床治疗总有效率 = 显效%+有效%.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床治疗效果与不良反应观察 联合组总有效率93.0%, 对照组总有效率72.1%, 二者总有效率数据比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1). 联合组与对照组治疗过程中均未见有任何的不良反应.

2.2 两组成功止血时间和接受治疗时间对比 联合组成功止血时间和接受治疗时间均低于对照组(25.7 h±8.7 h *vs* 44.7 h±10.3 h, 6.7 d±1.1 d *vs* 11.8 d±1.7 d)(t = 11.381, t = 4.716, 均P<0.05).

3 讨论

上消化道出血是临床中常见的急症, 在临床中具有较高的发病率. 患者常常表现为失血性周围循环功能衰竭和呕血以及黑便等, 并且严重会导致死亡[7]. 因此, 临床中尽早控制出血和预防再次出血是临床治疗的关键. 相关资料显示, 上消化出血时, 胃酸可以有效地激活胃蛋白酶原, 并产生胃蛋白酶, 消化已经凝聚血块, 导致pH降低, 最终妨碍了血小板在出血部位的聚集, 并破坏胃黏膜的凝血作用机制[8]. 相关研究[9]显示, 提高胃内部的pH值, 可以达到止血的效果. 因此, 临床中应积极的抑制胃酸的分泌, 并进一步提高胃内部的pH值, 从而达到止血的效果.

兰索拉唑是临床中一种新型的质子泵抑制剂, 主要是通过子啊胃壁细胞中的细胞内小管酸性作用下转化为活性较强的次磺酸, 并且阻断胃酸分泌, 进一步提高胃内的pH值, 达到止血的效果[10,11]. 生长抑素是临床中比较常见的一种人工合成化合物, 其半衰期比较长, 可以降低门静脉的压力, 并减少消化系血流[12]. 同时, 该药物还可以有效抑制胃蛋白酶和胃酸分泌, 降低了胃蛋白酶中的蛋白水解活性, 从而有效防止了出血部位血栓的溶解, 并快速促进胃黏膜修复, 达到止血的效果[13]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于急性上消化道出血患者在常规治疗基础上采取兰索拉唑与生长抑素联合治疗可以提高其临床治疗效果, 并快速止血, 缩短患者治疗时间. 数据显示, 联合组总有效率达到93.0%, 显著高于对照组的72.9%. 由此说明, 联合用药的效果明显的优于单一用药效果. 同时, 生素抑素和兰索拉唑止血的过程中可以达到协同的作用, 增强效果, 最终提高了整体疗效. 生素抑素除了协调兰索拉唑发挥作用之外, 还可以可以较好的通过收缩内脏的血管, 从而降低内脏血流量与奇静脉血流量, 达到止血的效果. 与此同时, 生长抑素可以抑制胃泌素与胃酸和胃蛋白酶的分泌作用, 从而增加胃液的pH值, 达到降低胃黏膜中的P物质和血管活性肠肽生成, 促进胃肠道黏膜的生成, 达到较强止血效果. 数据还显示, 联合组成功止血时间和接受治疗时间均明显的低于对照组, 差异有统计学意义. 主要是由于生长抑素可以有效减少胰液与胆汁的分泌, 从而抑制了胃肠道的运动, 并快速刺激胃黏膜修复, 达到快速止血的效果, 从而缩短了止血的时间, 更好的促进其痊愈[14,15]. 同时, 生长抑素治疗的过程中未见任何的不良反应, 治疗安全性高.

总之, 急性上消化道出血患者应用兰索拉唑与生长抑素联合治疗效果显著, 提高临床总有效率. 同时, 缩短止血时间和治疗时间, 且不良反应少, 安全性高, 值得临床中应用.

应用要点
本研究对以后联合用药治疗上消化道出血提供了较好的指导意义, 且二者联合治疗方案在临床中的应用前景也比较广泛.

4 参考文献

1 詹海勇, 黄聪武. 不同剂量奥美拉唑治疗非静脉曲

张上消化道出血的疗效比较. 广东医学 2012; 33: 127-128
2 邱教, 项时昊, 李访贤. 奥美拉唑联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血82例. 中国药业 2013; 22: 106-107
3 李海东. 泮托拉唑联合生长抑素治疗急性上消化道出血的疗效及临床分析. 医学综述 2012; 18: 2719-2720
4 龚益清, 雷高, 邹雄飞. 兰索拉唑、奥曲肽、血凝酶联用治疗老年急性上消化道出血80例临床观察. 医学综述 2013; 19: 4568-4570
5 李文娟. 兰索拉唑联合生长抑素治疗急性上消化道大出血疗效观察. 中华全科医学 2014; 12: 1861-1862
6 杨兰艳, 郑盛. 泮托拉唑联合生长抑素治疗310例急性上消化道出血的临床观察. 中国医学创新 2011; 8: 23-24
7 吴惠慈, 何书为. 醋酸奥曲肽联合硝酸甘油治疗肝硬化继发上消化道出血疗效观察. 中国生化药物杂志 2012; 33: 652-653
8 白云磊. 消化性溃疡合并上消化道出血应用潘妥拉唑钠注射液治疗临床分析. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 272-273, 276
9 胡倩, 陈灵, 孙秋虹. 老年上消化道出血97例病因与治疗效果分析. 中国老年学杂志 2012; 32: 3822-3823
10 刁依娜, 杨正兵, 蒋学华. 注射用兰索拉唑治疗65例十二指肠溃疡伴出血患者的疗效. 华西药学杂志 2014; 29: 611-612
11 张双. 兰索拉唑预防心肌梗死后应激性上消化道出血观察. 中国临床研究 2013; 26: 543-544
12 Bai L, Zhang X, Li X, Liu N, Lou F, Ma H, Luo X, Ren Y. Somatostatin prevents lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in the rat substantia nigra by inhibiting the activation of microglia. *Mol Med Rep* 2015; 12: 1002-1008 [PMID: 25777539 DOI: 10.3892/mmr.2015.3494]
13 Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2015; 9: 120-129 [PMID: 25788386 DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9]
14 袁伟, 杨全德, 谭扬. 泮托拉唑联合生长抑素治疗上消化道出血临床疗效观察. 实用临床医药杂志 2012; 16: 81, 87
15 袁兴洪. 泮托拉唑钠治疗上消化道大出血的疗效观察. 现代预防医学 2012; 39: 2614-2615

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

该研究的临床实际应用价值高, 为以后临床中推广兰索拉唑联合生长抑素治疗消化道出血提供指导作用. 文章的观点鲜明, 观察指标可行, 可读性强, 值得推广.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4760

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4760-4764
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

结肠巨大息肉内镜黏膜切除术术中出血1例

朱海丹, 何 理, 赵 秋, 田德安, 黎培员

背景资料
结直肠巨大息肉(直径>2.0 cm)癌变几率较高, 目前, 其首选治疗为内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 效果较好, 较安全. 但是, 随着息肉直径的增大, 手术难度增大, 手术并发症亦增加, 特别是术中出血风险大大增高. 所以, 探讨巨大息肉手术出血发生原因及处理方式对结肠巨大息肉的治疗以及结直肠癌的预防有重要意义.

朱海丹, 何理, 赵秋, 田德安, 黎培员, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
朱海丹, 在读硕士, 主要从事肝癌方向的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81372663
作者贡献分布: 本文写作由朱海丹完成; 何理参与资料收集和整理; 赵秋、田德安及黎培员审校.
通讯作者: 黎培员, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. pyli@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663333 传真: 027-83663585
收稿日期: 2015-06-06 修回日期: 2015-08-27
接受日期: 2015-09-07 在线出版日期: 2015-10-18

A case of hemorrhage after endoscopic mucosal resection of a large colonic polyp

Hai-Dan Zhu, Li He, Qiu Zhao, De-An Tian, Pei-Yuan Li

Hai-Dan Zhu, Li He, Qiu Zhao, De-An Tian, Pei-Yuan Li, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81372663
Correspondence to: Pei-Yuan Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyli@tjh.tjmu.edu.cn.
Received: 2015-06-06 Revised: 2015-08-27
Accepted: 2015-09-07 Published online: 2015-10-18

同行评议者
蔡全才, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

Abstract
Large colonic polyps (with a diameter larger than 2 cm) are associated with an increased risk of malignancy. Endoscopic resection is the first line treatment; however, there is a risk of bleeding. We reported a 56-year-old man with a large pedunculated polyp (3.0 cm × 3.5 cm) located between the rectum and the sigmoid. After endoscopic mucosal resection, the patient suffered from continuous hemorrhage at the wound site. He was then treated by argon plasma coagulation (APC), bipolar coagulation and hemoclip hemostasis. Unfortunately, all these attempts ended in failure. Finally, an operation was performed and a segment of the colon was removed to save his life. From this case we can learn that we should use endoscopic nylon loop as much as possible when treating large pedunculated polyps. In addition, we should do our best to stop the bleeding at the same time.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Large colonic polyps; Endoscopic mucosal resection; Hemorrhage

Zhu HD, He L, Zhao Q, Tian DA, Li PY. A case of hemorrhage after endoscopic mucosal resection of a large colonic polyp. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4760-4764 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4760.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4760

摘要
结直肠巨大息肉(直径>2.0 cm)癌变几率较高, 内镜下微创切除是首选治疗, 但有并发出血风险. 本文报告1例56岁男性患者, 降乙结肠交界处巨大带蒂息肉(3.0 cm×3.5 cm), 行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)切除息肉后, 创面持续渗血, 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)处理后, 创面搏动性出血, 电凝止血钳

钳夹亦难以止血. 以钛夹封闭创面, 创面下方迅速形成血肿, 后送外科急诊手术切除病变肠段. 对类似病例, 应尽可能利用尼龙圈套扎, 术中充分电凝, 较大创面尽早使用钛夹止血和封闭.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠巨大息肉; 内镜黏膜切除术; 出血

核心提示: 本文报告了1例降乙结肠交界处巨大带蒂息肉(3.0 cm×3.5 cm), 行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection)中并发出血的病例, 并分析其出血原因和后续处理方法, 最后讨论对类似结直肠短粗蒂巨大息肉内镜治疗病例的术中出血预防和处理方法.

朱海丹, 何理, 赵秋, 田德安, 黎培员. 结肠巨大息肉内镜黏膜切除术术中出血1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4760-4764 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4760.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4760

0 引言

结直肠息肉是生长自结直肠黏膜并隆起于黏膜表面的病变, 是消化系统一种常见病、多发病, 与结直肠癌有密切关系. 通常将直径>2.0 cm的息肉称为巨大息肉[1], 而且, 巨大腺瘤性息肉癌变的危险性是小息肉(直径<2.0 cm)的4.6倍[2]. 因此, 积极发现并治疗结直肠巨大息肉对预防结直肠癌的发生甚为重要. 目前, 结直肠息肉首选治疗为内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 效果好, 创伤小, 虽有出血、穿孔等并发症, 但发生率低. 本文报告1例结肠巨大息肉EMR术中出血, 并对其出血原因及处理方法进行分析.

1 病例报告

患者男性, 56岁, 因“排便不规律6 mo”于2014-03行肠镜检查发现结直肠多发息肉. 患者既往于2011-10因直肠癌行根治手术, 术后未化疗, 未复查肠镜; 有高血压病史4年, 最高170/110 mmHg, 口服硝苯地平缓释片血压控制满意. 入院后体格检查心率76次/min, 血压135/85 mmHg. 心肺听诊无特殊, 腹平软, 下腹见手术瘢痕, 无压痛, 未触及包块. 入院后完善辅助检查, 血常规、出凝血时间、肝肾功能电解质血糖、肿瘤标志物、心电图、腹部超声等均无异常. 入院次晨以聚乙二醇电解质散行肠道准备, 下午行肠镜检查和治疗. 肠镜于距肛缘8 cm见直肠吻合口, 黏膜光滑. 横结肠见一大小约0.6 cm×0.8 cm小息肉, 表面光滑; 病变基底黏膜下注射肾上腺素美兰生理盐水, 充分抬举后, 圈套器电凝切除(EMR治疗), 创面清洁. 距肛缘约40 cm降乙结肠交界见一大小约3.0 cm×3.5 cm菜花样息肉, 有短粗蒂. 其蒂上另生长一大小约1.0 cm×1.2 cm分叶状息肉(图1A). 息肉基底黏膜下多点注射肾上腺素美兰盐水, 抬举良好. 先以圈套器电凝切除较小息肉, 创面清洁. 较大息肉电凝切除术后创面渗血(图1B), 以氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)处理, 创面见搏动性出血(图1C), 电凝止血钳钳夹止血亦不成功, 出血较多, 且创面水肿, 视野不佳(图1D). 试以钛夹封闭局部创面, 于创面下方迅速形成血肿(图1E). 外科会诊后行急诊开腹手术, 切除病变肠段约5 cm, 剖开见一大小约0.6 cm×0.8 cm溃疡, 黏膜下血肿, 直径约3.5 cm, 未见明显活动性出血(图2). 术后病理切片示: 降乙结肠交界符合息肉状腺瘤(图3A, B); 病变肠段镜下见肠壁黏膜下层内广泛出血, 余未见特殊(图3C, D). 术后行止血肠外营养治疗, 一般情况好, 遂出院. 1年后随访, 患者排便好, 结肠镜未发现息肉.

相关报道
有关结直肠巨大息肉内镜下微创切除的报道以较多, 通常收集大样本该种病例, 对其不同息肉情况进行不同的内镜切除处理, 进而分析总结其切除效果, 归纳出结论.

2 讨论

自20世纪60年代末开展内镜下高频电凝切除消化道息肉以来, 至今已发展有多种内镜下息肉治疗方法, 包括APC、高频电息肉切除法、EMR、ESD以及尼龙绳套扎术等, 内镜下治疗结直肠息肉越来越安全, 巨大息肉也可在内镜下行微创电切除治疗[3]. 随之内镜下结直肠息肉切除术的并发症也逐渐增多, 主要为出血, 发生率为0.3%-10.2%[4,5], 包括切除后立即出血和迟发型出血. 立即出血是指在术中息肉切除后, 残端或创面持续性出血[6], 根据其出血程度分为三级[7]: 1级: 可自发停止的出血, 或者是持续渗血但逐渐减少; 2级: 持续性渗血需要内镜治疗; 3级: 活动性喷血. 迟发型出血是指内镜下息肉切除手术后到术后16 d内的出血[8]. 有学者认为[7,9], 出血相关因素大致可分为3类: (1)患者

创新盘点

本文报道1例结直肠巨大息肉内镜下微创切除术中出血病例, 详细介绍其基本情况, 息肉状态, 对其处理方法和过程, 以及出血后的治疗措施; 相比之多样本病例复习更加详细清晰, 可讨论性更强.

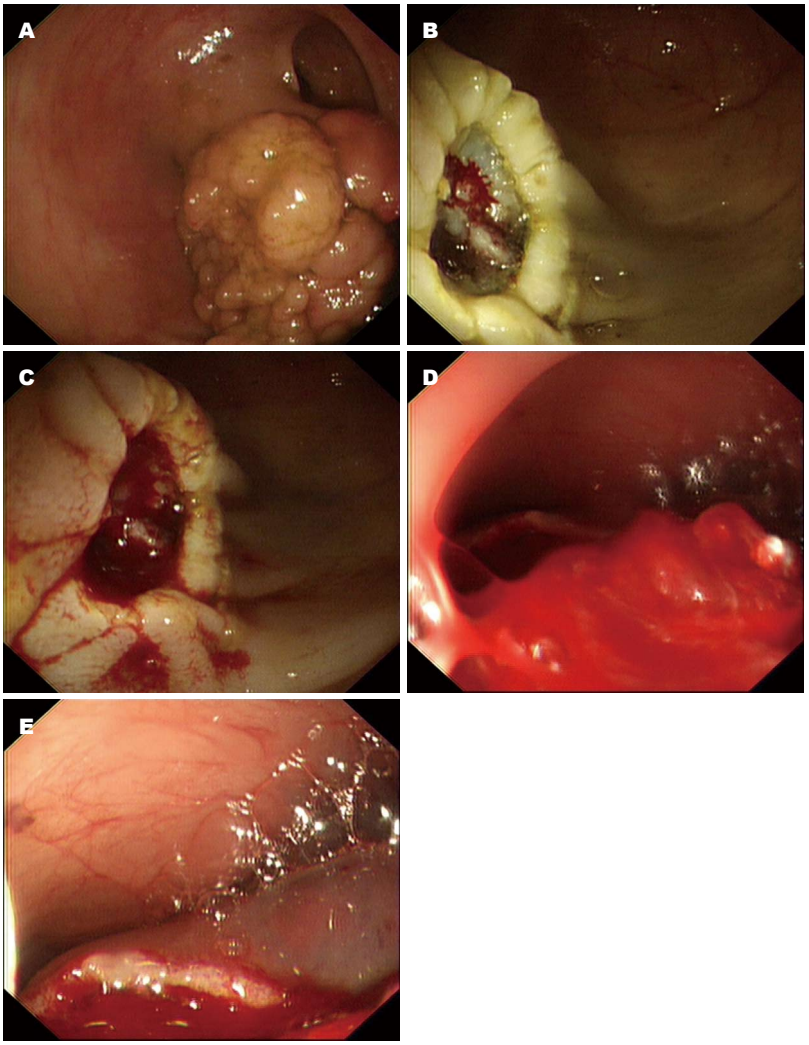


图 1 降乙结肠交界处巨大息肉切除出血. A: 降乙结肠交界处巨大息肉; B: 巨大息肉电凝切除完毕创面渗血; C: 创面APC处理后发生搏动性出血; D: 创面电凝止血钳钳夹后未能止血, 创面水肿; E: 局部创面钛夹封闭后黏膜下形成血肿.

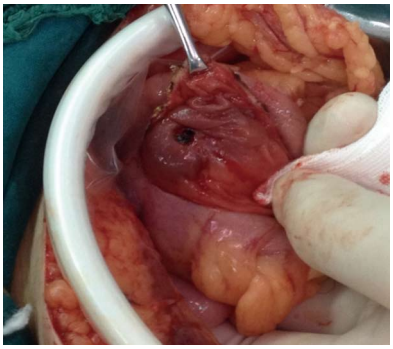


图 2 外科手术切除病变肠段. 创面处黏膜下血肿, 未见活动性出血.

的基本情况, 如年龄是否>65岁、是否患有高血压或凝血功能障碍等基础疾病, 是否使用抗凝药物; (2)与息肉形态(无蒂或是有蒂、蒂的粗细)、尤其是大小相关. 有文献[10]报道, 息肉直径>1.0 cm切除术后出血概率为8%, 而直径是否>1.4 cm为息肉切除后是否出血的重要预测指标; (3)术前肠道准备是否充分, 是否正确选择内镜下息肉切除方法以及操作者的技术水平与出血也密切相关. 而内镜下结直肠息肉切除术后出血, 若不能自止, 根据创面情况不同, 有不同的处理方法: 如少量出血可喷洒1∶10000去甲肾上腺素液[11]止血; 若出血量多, 冲洗明确出血点后, 可使用APC、电凝止血钳、金属夹或是尼龙套圈止血[12,13]. 在息肉直径>2 cm时, 有作者推荐尼龙圈套止血较有效[14].

本病例患者56岁, 有高血压病史, 血压控制尚满意, 未服用抗凝血药物且凝血功能正常, 肠道准备满意. 但息肉巨大(3.0 cm×3.5 cm)、短粗蒂, 估计滋养血管较粗大丰富, 属于切除后出血风险较高者. 患者EMR术后立即出血, 考虑术中圈套器收缩过快, 和/或电凝不充分, 导致创面出血. 初步APC处理后, 息

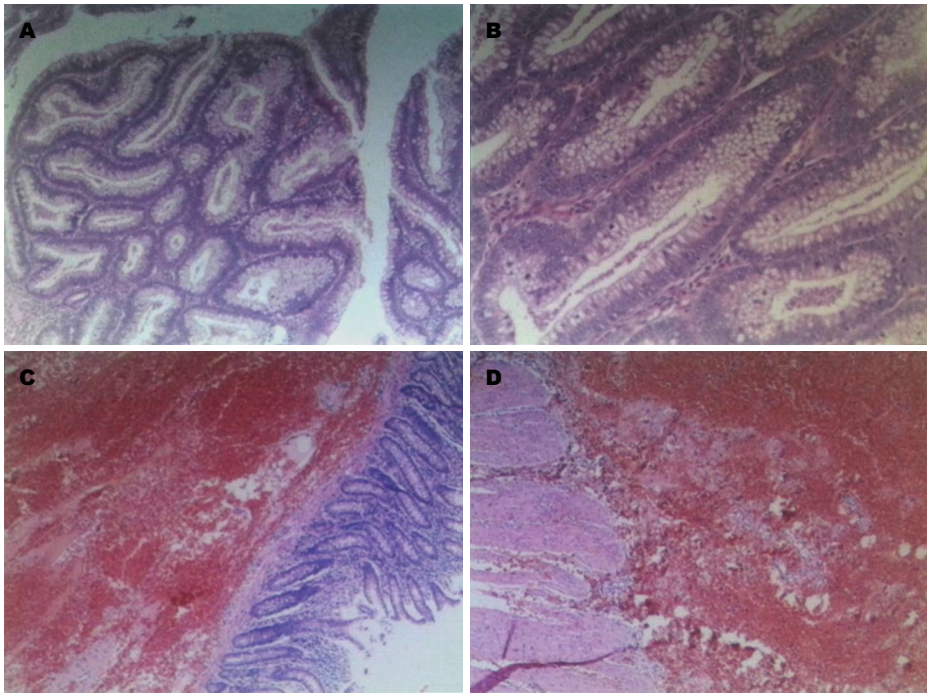


图 3　降乙结肠交界处病理学变化. A, B: 息肉状腺瘤表现(×40); C, D: 肠段肠壁黏膜下层内广泛出血(×100).

同行评价

该文分析了1例结肠巨大息肉EMR术中出血的原因及处理方法, 对于类似结直肠短粗蒂巨大息肉内镜治疗病例的术中出血预防和处理具有一定借鉴价值.

肉滋养动脉断面血痂脱落并收缩至黏膜下层或肌层, 形成搏动性出血. 以电凝止血钳钳夹, 难以发现血痂下准确出血点, 反复操作后创面水肿, 视野不清晰. 后钛夹难以对出血点进行准确夹闭, 局部封闭后, 创面形成黏膜下血肿. 考虑到黏膜下血肿可能继续发展, 或后期形成肠壁压迫性坏死穿孔, 予以手术切除. 术中未发现活动性出血, 或已产生压迫性止血效果.

对于类似结直肠短粗蒂巨大息肉内镜治疗病例, 防止术中术后创面出血是关键. 综合前面分析, 以下几方面措施或可减少出血和利于术中止血: (1)术前患者准备, 调整血压, 注意血小板和出凝血时间, 充分清洁肠道; (2)有蒂者, 尽可能利用尼龙圈套扎息肉蒂部, 阻断血流; (3)和助手密切配合, 圈套器收紧不宜过快, 充分电凝; (4)较大创面尽早使用钛夹止血和封闭, 避免过多使用APC和电凝, 以免后期导致创面水肿后难以再行钛夹止血; (5)蒂部很宽大的情况下, 也可考虑ESD术.

3　参考文献

1 Church JM. Experience in the endoscopic management of large colonic polyps. *ANZ J Surg* 2003; 73: 988-995 [PMID: 14632888]

2 刘俊, 何怀纯, 王崇文. 多原发大肠癌的内镜诊断及其与腺瘤的关系. 中华消化内镜杂志 1999; 16: 144-145

3 Hogan RB, Hogan RB. Epinephrine volume reduction of giant colon polyps facilitates endoscopic assessment and removal. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1018-1022 [PMID: 17892878 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1078]

4 Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC, Sung JJ. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44-48 [PMID: 14722546]

5 Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116-1122 [PMID: 16281142 DOI: 10.1055/s-2005-870512]

6 Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Kim HJ, Yang SK, Myung SJ, Byeon JS, Lee MS, Chung IK, Jung SA, Jeen YT, Choi JH, Choi KY, Choi H, Han DS, Song JS. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1333-1341 [PMID: 16771958 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00638.x]

7 Singh H, Penfold RB, DeCoster C, Kaita L, Proulx C, Taylor G, Bernstein CN, Moffatt M. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 665-671 [PMID: 19251007 DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.046]

8 Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, Kato J, Togo G, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Risk assessment for delayed hemorrhagic

complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 73-78 [PMID: 16813806 DOI: 10.1016/j.gie.2006.02.054]

9 Gimeno-García AZ, de Ganzo ZA, Sosa AJ, Pérez DN, Quintero E. Incidence and predictors of postpolypectomy bleeding in colorectal polyps larger than 10 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 520-526 [PMID: 22465971 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350fcdc]

10 Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Dymecki D, Hać S. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18: 990-993 [PMID: 15108107 DOI: 10.1007/s00464-003-9214-6]

11 Kouklakis G, Mpoumponaris A, Gatopoulou A, Efraimidou E, Manolas K, Lirantzopoulos N. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2009; 23: 2732-2737 [PMID: 19430833 DOI: 10.1007/s00464-009-0478-3]

12 Ji JS, Lee SW, Kim TH, Cho YS, Kim HK, Lee KM, Kim SW, Choi H. Comparison of prophylactic clip and endoloop application for the prevention of postpolypectomy bleeding in pedunculated colonic polyps: a prospective, randomized, multicenter study. *Endoscopy* 2014; 46: 598-604 [PMID: 24830400 DOI: 10.1055/s-0034-1365515]

13 Kapetanos D, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Postpolypectomy bleeding: incidence, risk factors, prevention, and management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 102-107 [PMID: 22487620 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318247c02e]

14 Luigiano C, Consolo P, Scaffidi MG, Strangio G, Giacobbe G, Alibrandi A, Pallio S, Tortora A, Melita G, Familiari L. Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up. *Endoscopy* 2009; 41: 829-835 [PMID: 19750448 DOI: 10.1055/s-0029-1215091]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4765

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): 4765-4770
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例

吴 静, 牛俊坤, 缪应雷

吴静, 牛俊坤, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032
吴静, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074
云南省科技厅昆明医学院联合专项基金资助项目, Nos. 2011FB183, 2007C0010R
云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215
云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021
作者贡献分布: 本文撰写由吴静完成; 牛俊坤参与文献检索及图片收集整理工作; 缪应雷审校.
通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-5324888-2532
收稿日期: 2015-08-06 修回日期: 2015-08-23
接受日期: 2015-09-08 在线出版日期: 2015-10-18

Ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis: A case report

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Jing Wu , Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Confederative Special Foundation of Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical College, Nos. 2011FB183 and 2007C0010R; Medical Academic Leader of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021
Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com
Received: 2015-08-06 Revised: 2015-08-23
Accepted: 2015-09-08 Published online: 2015-10-18

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a chronic multisystemic disorder of unknown etiology that leads to necrotising granulomatous vasculitis, commonly involving the respiratory system and the kidneys. Gastrointestinal involvement is a rare manifestation of this disease. Although uncommon, GPA may involve the small bowel or colon and exhibit symptoms of intestinal ischemia and secondary peritonitis, including abdominal pain, fever, diarrhea and gastrointestinal bleeding which are nonspecific. Here we report a case of ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis to improve the awareness by clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Granulomatosis with polyangiitis; Wegener's granulomatosis; Ischemic bowel disease

Wu J, Niu JK, Miao YL. Ischemic bowel disease associated with granulomatosis with polyangiitis: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(29): 4765-4770 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4765.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4765

摘要

肉芽肿性血管炎(既往称为韦格纳肉芽肿)是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现. 病变累及小肠或结肠时出现肠缺

背景资料
肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现. 累及胃肠道时出现腹痛、腹泻等症状. 目前肉芽肿性血管炎致缺血性肠病在国内外鲜有报道, 临床医师对其缺乏一定认识.

同行评议者
黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

研发前沿
传统的GPA治疗药物包括激素与免疫抑制剂. 虽然疗效显著, 但存在不良反应严重、复发率高等问题. 新近的生物制剂与血浆置换等治疗为GPA的治疗开拓了新的领域.

血和继发性腹膜炎症状, 如腹痛、发热、腹泻、血便, 但缺乏特异性, 容易误诊. 本文报告肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例, 旨在提高临床医生对该病罕见临床表现的认识, 早期诊断、早期治疗以延长患者生存期.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肉芽肿性血管炎; 韦格纳肉芽肿; 缺血性肠病

核心提示: 本文报道肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例, 通过病史及实验室、影像学、内镜、病理检查等资料结合相关文献进行分析讨论, 以提高对该病罕见临床表现的认识.

吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(29): 4765-4770 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4765.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i29.4765

0 引言

肉芽肿性血管炎属于抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性小血管炎, 主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现. 现将昆明医科大学第一附属医院收治的1例肉芽肿性血管炎致缺血性肠病报道如下.

1 病例报告

患者男, 64岁, 因解血便1 mo, 腹痛2 wk入院. 1 mo来无明显诱因解暗红色稀糊状血便, 2-6次/d, 10-50 g/次, 解血便2 wk后出现上腹和右侧腹间断性隐痛, 发热, 最高体温38.5 ℃, 血便8 d后至当地医院就诊, 体格检查: 轻度贫血貌, 上腹部和右侧腹部轻度压痛, 余无阳性体征, 既往史无特殊. 异常检查结果: 红细胞计数(red cell count, RBC)2.97×10^{12}/L, 血红蛋白含量(hemoglobin content, Hb)89 g/L, 血细胞比容(hematocrit, HCT)26.61%; 尿蛋白+, 尿潜血2+; 大便潜血+、红细胞3+、白细胞+; 结肠镜示升结肠、横肠黏膜广泛充血、糜烂坏死、大片状融合, 表面有脓苔、黏液附着、局部渗血; 病检: 肠黏膜上皮坏死脱落, 表面见大量坏死组织及渗出物, 黏膜内血管壁增生、水肿. 胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)示双肺上叶和右肺中叶多发性结节, 边缘分叶、毛糙、形态不规则, 右半结肠肠壁不均匀增厚, 增强扫描强化, 余未见异常(图1). 考虑为溃疡性结肠炎, 肺部结节性质待查, 于便血第13天予口服美沙拉嗪肠溶片1 g, *Qid*、静滴头孢西丁2 g, *Bid*及营养支持治疗, 治疗1 wk后便血不缓解, 并出现腹痛, 于血便第30天转入昆明医科大学第一附属医院消化内科治疗. 体格检查: 轻度贫血貌, 右侧腹部及脐周轻度压痛, 余无阳性体征. 检查示: RBC 3.11×10^{12}/L, Hb 88 g/L, HCT 25.6%, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)173.36 mg/L(<3.3 mg/L), 降钙素原(procalcitonin, PCT)1.69 ng/mL(<0.5 ng/L), 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)59 mm(0-15 mm); 尿蛋白+, 尿潜血3+; 大便潜血+、红细胞+、白细胞3+; 抗中性粒细胞胞浆抗体C-ANCA(+), 抗蛋白酶3 IgG(PR-3 IgG) 157.4 μ/mL(0-5 μ/mL), ANA(-); 大便培养未检出沙门氏菌和志贺菌, T-SPOT(-), 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)(-), 血培养(-); 结肠镜: 升结肠至横结肠脾曲黏膜呈暗红色, 弥漫性充血水肿、糜烂, 表面有黏液附着, 散在大小不等溃疡, 病灶间黏膜正常, 诊断为缺血性肠病并感染可能; 病检示: 上皮细胞脱落、水肿, 炎症细胞浸润, 血管壁增生, 壁外区有中性粒细胞浸润, 诊断为血管炎, 缺血性肠病(图2). 胸腹部CT示: 右肺上、中叶沿支气管血管束分布的多发渗出、结节影, 边界毛糙, 升结肠壁增厚, 增强扫描强化, 周围脂肪间隙欠清, 肠系膜上下动静脉CT血管造影(CT angiography, CTA)未见栓塞(图3). 总结患者病例, 有肺部血管炎、结节, 肾脏损伤, 肠黏膜血管炎, C-ANCA(+), PR-3 IgG升高, 根据1990年美国风湿病学院韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)分类标准[1], 符合WG诊断, 另外患者肠镜表现为缺血性肠病伴有感染, 肠黏膜病检查以缺血性改变为主要特点, 伴有血管炎, 肠系膜血管检查无异常, 感染指标升高, 故诊断为WG致缺血性肠病并感染. 依据WG和缺血性肠病处理原则并结合患者病情, 给予肠内营养乳剂(TP, 瑞素)营养支持、丙胺酰谷氨酰胺促进肠黏膜修复, 莫西沙星, 甲硝唑抗感染治疗1 wk后, 患者体温下

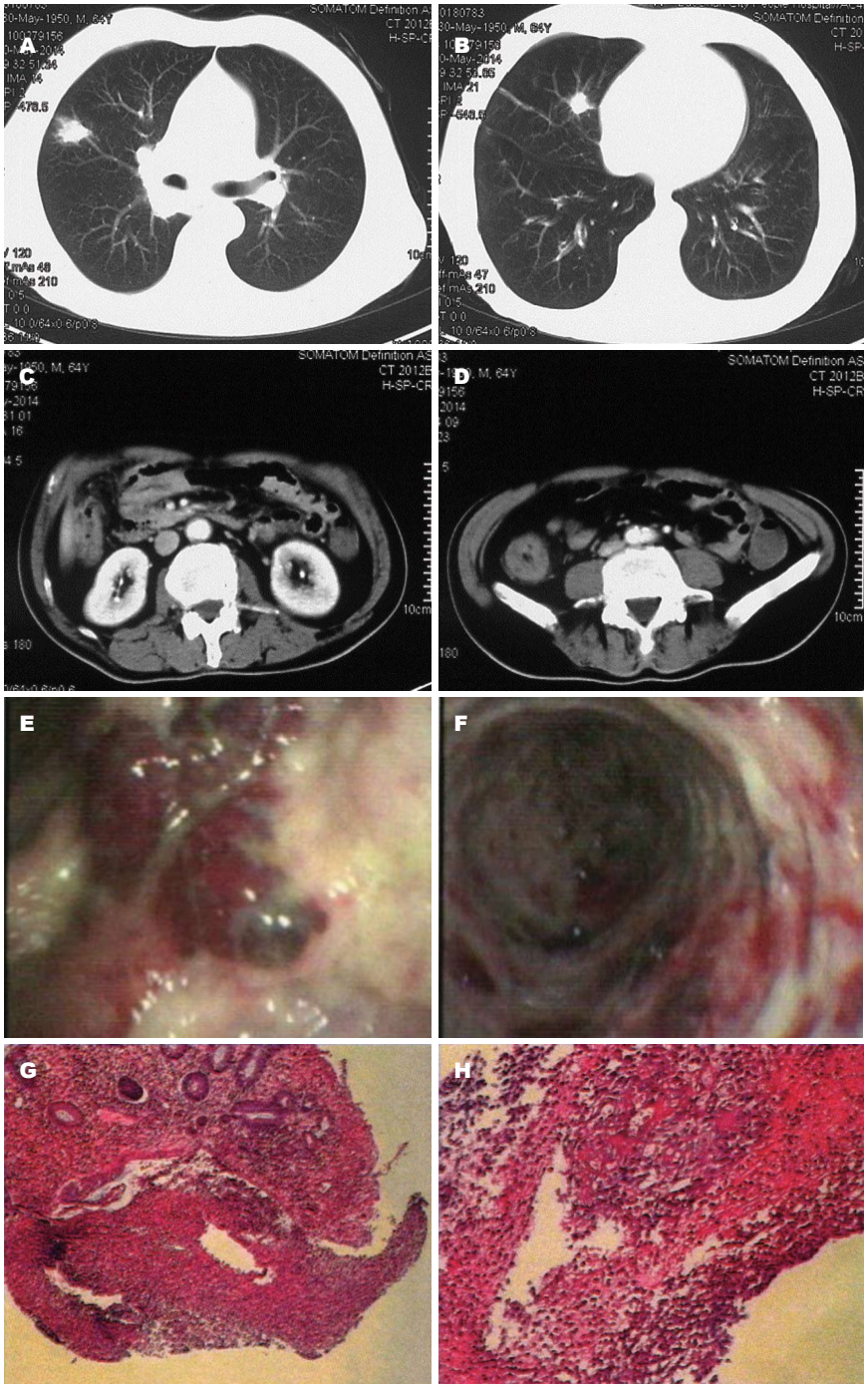


图 1　首次就诊胸腹部CT、肠镜及病理结果. A: 右肺上叶结节, 边缘分叶、毛糙、形态不规则; B: 右肺中叶结节; C、D 右半结肠壁不均匀增厚; E: 升结肠黏膜充血、表面有脓苔、黏液附着; F: 横结肠糜烂、坏死、大片状融合, 局部渗血; G: 肠黏膜上皮坏死脱落, 大量坏死组织及渗出物; H: 黏膜内血管壁增生、水肿. CT: 计算机断层扫描.

降至正常, CRP, PCT下降, 随后加用环磷酰胺200 mg隔天1次静脉滴注, 甲泼尼龙琥珀酸钠1 g/d×3 d静脉滴注, 第4天改为口服醋酸泼尼松片60 mg/d, 诱导缓解, 治疗2 wk后患者腹痛减轻、大便成型, 1-2次/d, 带少量暗红色液, 遂调整用药, 改为口服环磷酰胺片100 mg/d, 醋酸泼尼松片50 mg/d, 口服3 d后患者拒绝继续住院治疗, 自行出院, 嘱患者出院后继续服用环磷酰胺, 醋酸泼尼松片每周减量5 mg, 2 mo后复查肠镜示升结肠至横结肠黏膜节段性片状充血水肿、糜烂, 未见溃疡, 病灶间黏膜正常, 病损较前明显恢复(图4), C-ANCA转阴, PR-3 IgG 89 μ/mL较前下降, 诱导缓解有效, 3 mo后患者拒绝返院随访, 失联.

相关报道

生物制剂的出现, 显著地改善了GPA的临床愈合, 其中以利妥昔单抗研究的最多, 现已被食品药品监督管理局批准用于重度及难治性GPA.

创新盘点

GPA主要累及上、下呼吸道和肾脏, 甚少出现胃肠道表现. 本文报告GPA致缺血性肠病1例, 提高临床医生对该病罕见临床表现的认识, 以利于早期诊断、早期治疗.

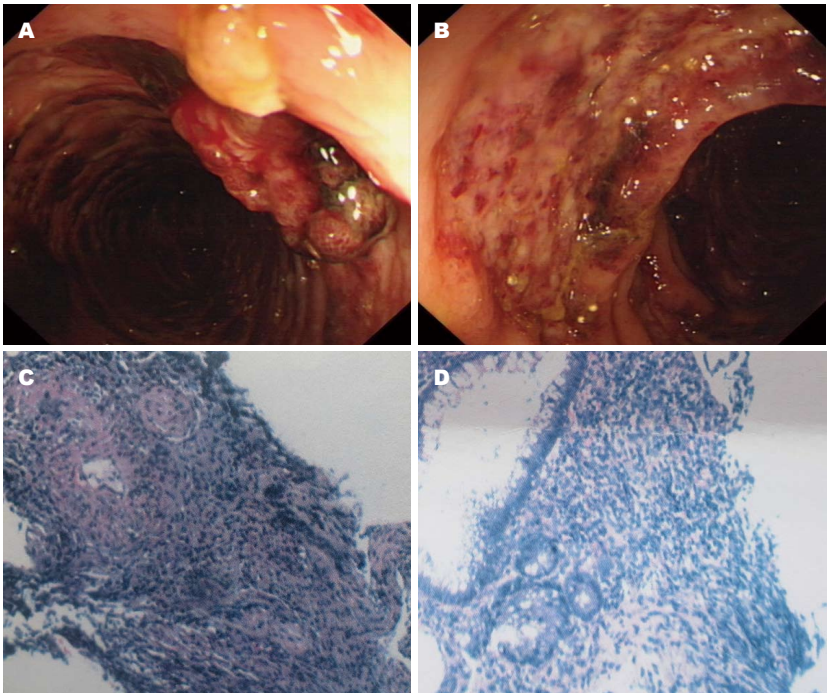


图 2　再次就诊肠镜与病理结果. A: 升结肠黏膜弥漫性充血水肿、糜烂, 息肉样增生; B: 横结肠散在大小不等溃疡; C: 上皮细胞脱落、水肿, 炎症细胞浸润; D: 血管壁增生, 壁外区有中性粒细胞浸润.

2 讨论

基于病因学命名法, 2011年将韦格纳肉芽肿更名为肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA), 属于ANCA相关性小血管炎, 是一种以坏死性肉芽肿性血管炎为病理特征的多系统受累的自身免疫性疾病, 可累及多个系统器官, 临床表现多样, 典型表现为鼻炎、鼻窦炎、肺病变和进行性肾功能衰竭, 甚少出现胃肠道表现, 病变累及小肠或结肠时出现肠缺血和继发性腹膜炎症状, 表现为腹痛、发热、腹泻、血便[2]. 本例患者因病变累及肠系膜血管, 发生坏死性血管炎引起缺血性肠病并发肠道感染, 出现便血、发热和腹痛症状.

就GPA的诊断而言, C-ANCA和PR-3 IgG是其特异性抗体, 敏感性为98%, 特异性为88%, 可以作为诊断、指导治疗和监测病情活动的血清学指标[3]. 在急性期, 炎性指标如ESR、CRP大多升高. 胸部影像学表现为沿支气管血管束分布的多发性空洞、结节、浸润病灶. 肾脏病变表现为新月体肾炎. 累及胃肠道时腹部CT表现为多灶性或弥漫性肠壁增厚、肠系膜血管充血, 肠镜下为缺血性肠病黏膜改变. 病理检查坏死性肉芽肿性血管炎是诊断GPA的金标准[4]. 根据1990年美国风湿病学院WG分类标准[1]: (1)鼻或口腔炎症(痛性或无痛性口腔溃疡, 脓性或血性鼻腔分泌物); (2)胸片异常(胸片示结节、固定浸润病灶或空洞); (3)尿沉渣异常(镜下血尿或出现红细胞管型); (4)病理性肉芽肿性炎性改变. 符合2条或2条以上时可诊断为GPA, 诊断的敏感性和特异性分别为88.2%和92.0%, 本病例有肺部结节, 镜下血尿, 肠黏膜血管炎, C-ANCA(+), PR-3IgG升高, 符合WG诊断.

WG一经诊断, 需立刻进行个体化治疗. 2004年我国风湿病学会推荐的诊断标准治疗包括3个阶段[5]: 诱导缓解、维持治疗和复发后治疗. 环磷酰胺和糖皮质激素被推荐用于WG的诱导缓解, 3-6 mo缓解率可达到85%-90%, 但存在不良反应(感染、白细胞减少、生育受损等)和高复发率的问题, 5年内复发率为50%. 本例患者予环磷酰胺、糖皮质激素治疗, 血便和腹痛症状好转, 2 mo复查肠镜示病损恢复, C-ANCA转阴, PR-3 IgG下降, 诱导缓解成功, 更进一步验证诊断. 除环磷酰胺和糖皮质激素, 尚有利妥昔单抗、甲氨蝶呤用于诱导缓解. 其中生物制剂可显著地提高WG的临床愈合. 利妥昔单抗作为一种抗CD20的单克隆抗体, 已被批准用于重度WG及复发难治性WG, 其临

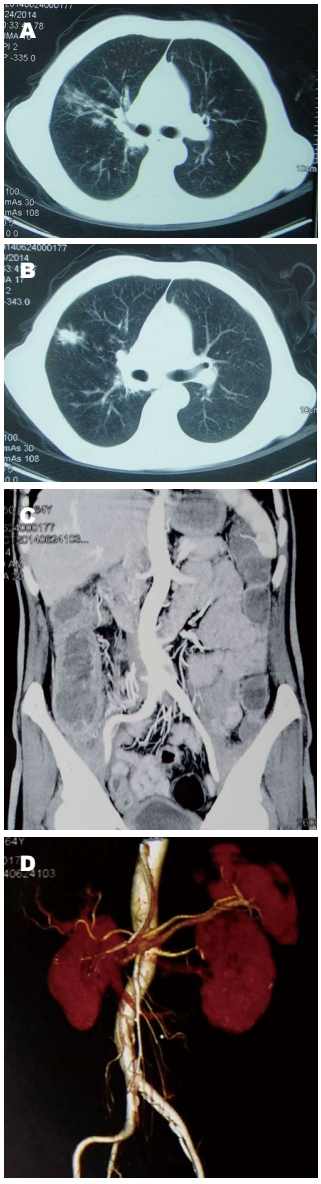


图 3　再次就诊胸腹部CT与肠系膜血管CTA结果. A: 右肺上叶沿支气管血管束分布的渗出、结节影, 边界毛糙; B: 右肺中叶结节, 边缘分叶, 形状不规则; C: 升结肠壁增厚; D: 肠系膜上下动静脉未见栓塞. CT: 计算机断层扫描; CTA: CT血管造影.

床完全缓解率为75%, 部分缓解率为23%. 此外, 尚可用贝利单抗(B细胞刺激因子抑制剂)诱导WG缓解, 已进入临床试验阶段[6,7]. 维持治疗对于降低复发率、防止器官功能进一步受损尤为重要, 时间不应少于12-18 mo, 常用药物包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤以及吗替麦考酚酯等免疫抑制剂. 疾病的随访对本病至关重要, 证据提示C-ANCA在大多数复发、残留病灶时呈阳性, 但联合C-ANCA、临床症状和炎症指标对监测复发更为有效[8].

对于中老年缺血性肠病患者, 除考虑血管

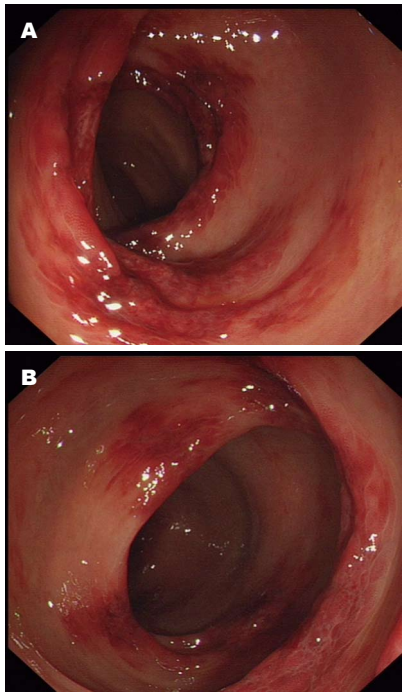


图 4　诱导缓解后复查肠镜结果. A: 升结肠黏膜节段性片状充血水肿、糜烂, 未见溃疡; B: 横结肠黏膜充血、病灶间黏膜正常.

栓塞, 循环灌注不足等常见病因外, 尚需注意ANCA相关性血管炎, 尤其是伴有明显全身炎症反应和多系统受累的患者, WG未治疗平均生存期为5 mo, 早期治疗可存活5年以上, 故早期诊断、早期治疗, 力争在肾功能损害之前给予积极治疗显得尤为重要.

应用要点

对于中老年缺血性肠病患者, 除考虑常见病因外, 尚需注意抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎, 尤其是伴有明显全身炎症反应和多系统受累的患者, 结合实验室指标、影像学及病理检查可明确诊断, 早期治疗以延长患者的生存期.

3　参考文献

1 Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107 [PMID: 2202308 DOI: 10.1002/art.1780330807]

2 Tarzi RM, Pusey CD. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279-293 [PMID: 24790453 DOI: 10.2147/TCRM.S41598]

3 Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun* 2014; 48-49: 94-98 [PMID: 24485158 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028]

4 Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1121-1125 [PMID: 25149391 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.017]

5 中华医学会风湿病学分会. 韦格纳肉芽肿病诊治指南(草案). 中华风湿病学杂志 2004; 8

同行评价

GPA致缺血性肠病的个案鲜有报道, 临床医师对其往往认识不足, 本病例完整的资料对提高临床医生认识GPA的罕见临床表现有一定的价值.

6 Lutalo PM, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 209-212 [PMID: 25907243 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.023]

7 Daikeler T, Kistler AD, Martin PY, Vogt B, Huynh-Do U. The role of rituximab in the treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14103 [PMID: 25658140 DOI: 10.4414/smw.2015.14103]

8 Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 313-318 [PMID: 24225075 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.003]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月18日; 23(29): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

傅晓辉 副教授 副主任医师
东方肝胆外科医院

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

芙卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘亮明 教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张倜 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑素军 副教授 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 10 月 28 日　第 23 卷　第 30 期　(Volume 23 Number 30)



30/2015

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 30>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年十月二十八日 第二十三卷 第三十期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省26位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授

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

消化感染病学

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年10月28日 第23卷 第30期 (总第506期)

述评

4771 影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状及前景

杨薇

4778 胞外基质硬度: 肿瘤侵袭转移不可忽视的因素

郑琼丹, 游洋, 崔杰峰

4785 接触蛋白-1在实体肿瘤中的作用

陈德虎, 俞继卫, 姜波健

基础研究

4792 柴胡疏肝散含药血清对大鼠胃Cajal间质细胞增殖及细胞周期的影响

张智, 凌江红, 宁海恩, 王煜姣, 梁纲, 张钰琴

4800 骨髓间充质干细胞治疗ConA诱导的小鼠急性肝损伤的作用及机制

王丹娜, 郭海英, 刘应莉, 孙朝侠, 徐元富, 刘文天

4808 Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2及DPYD为金雀异黄酮抗肝纤维化大鼠的关键蛋白

霍亚妮, 张学荣, 廖明

4816 Piezo1蛋白的生物信息学分析及其在肠道中的表达

白涛, 钱伟, 张磊, 汪欢, 侯晓华, 宋军

临床研究

4822 白介素8基因mRNA在左右半结肠癌组织中的差异表达及其临床意义

许开宇, 李雨晨, 伍江平, 顾晋

文献综述

4831 胃癌相关危险因素的研究进展

孙洋, 黄晓俊, 陈鹭

4838 肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的研究进展

柳启传, 刘璐璐, 任艺, 林世德

4844 MicroRNAs在肝细胞肝癌中作用的研究进展

张竹青, 卢书明

4852 肠道菌群调控肠黏膜免疫及抗感染功能的研究进展

袁建云, 周燕红

研究快报

4859 表皮生长因子与生长抑素在急性酒精中毒大鼠颌下腺表达的变化

胡赟, 马洪, 夏白娟, 李一欣, 谢莉

4864 威灵仙多糖对实验性NASH大鼠血清IL-17、TNF-α水平和肝脏病理改变的干预作用

叶江锋, 琚坚, 王伟, 赵钰鑫

4871 AQP3在大鼠结肠2/3切除后的自我代偿及白头翁汤对其的影响

陈泰宇, 唐学贵

临床经验

4876 高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断早期胃癌的价值

吴春晓, 王双军, 周斌, 侯光明, 王飞龙, 张军, 苏正虹, 许宏宙

4880 宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例

杨婷, 王冠华, 杨明, 张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君

4887 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症的护理干预效果

李展锋, 颜萍, 张晓莉, 周红意

4892 超声内镜对胆总管良恶性狭窄的鉴别诊断价值

沈妍华, 刘爱群, 刘立义, 耿芳芳

4898 降钙素原在急性胰腺炎中的病情判断价值

徐永红, 闫领, 边城, 田宇彬, 荆雪

4905 不同临床类型胰腺炎患者病原学感染的特点

刘敏雪, 戴仲秋, 王远芳, 马莹, 陈知行, 康梅, 谢轶

4911 美沙拉嗪治疗肠易激综合征的Meta分析

李鹏, 沈淼, 楼国春, 陈有为, 吴伟权

4919 黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者负性情绪的效果评价

熊萍香, 陈昌俊, 林智平

病例报告

4923 胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖1例并文献复习

王英南, 刘剑, 吴明昊, 高宇, 刘晓燕, 王爱辉, 李春辉

4927 超声内镜引导下穿刺诊断胰腺结核1例

潘振国, 许莹, 潘峰, 李倩君

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

4784 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4830 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4837 《世界华人消化杂志》正文要求
4851 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4870 《世界华人消化杂志》栏目设置
4891 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4904 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4926 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘芳芳, 北京大学医学博士, 副主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院病理科. 主要从事消化系统疾病的免疫学、分子病理学及分子生物学方向的研究, 在大肠癌肿瘤免疫学研究方面作出了突出贡献. 2006年在国际上首先发现并鉴定了一个人类新的HLA等位基因, WHO组织正式命名为HLA-A*0279. 以通讯作者或第一作者发表多篇学术论文, SCI影响因子总计26.778, 单篇最高影响因子12.591. 近年作为项目负责人主持五项国家级、省部级等基金项目. 2012年和2014年分别赴美国著名医院病理部访学. 现任中华医学会消化病学分会病理学组委员、中国医促会神经内分泌肿瘤分会学术委员、《世界华人消化杂志》编委、《中华病理学杂志》审稿专家以及多种国际SCI收录杂志的审稿人.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-10-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 30 October 28, 2015

EDITORIAL

4771 Current status and prospective of imaging guided radiofrequency ablation in medium to large sized hepatocellular carcinomas

Yang W

4778 Extracellular matrix stiffness: An important regulatory factor in tumor invasion and metastasis

Zheng QD, You Y, Cui JF

4785 Roles of contactin-1 in solid tumors

Chen DH, Yu JW, Jiang BJ

BASIC RESEARCH

4792 Effect of Chaihu Shugan Powder containing serum on proliferation and cell cycle of rat gastric interstitial cells of Cajal *in vitro*

Zhang Z, Ling JH, Ning HE, Wang YJ, Liang G, Zhang YQ

4800 Therapeutic effects of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on ConA-induced acute liver injury in mice

Wang DN, Guo HY, Liu YL, Sun CX, Xu YF, Liu WT

4808 Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2 and DPYD are involved in anti-fibrotic effects of genistein in rats

Huo YN, Zhang XR, Liao M

4816 Bioinformatics analysis of Piezo1 and detection of its expression in the gut

Bai T, Qian W, Zhang L, Wang H, Hou XH, Song J

CLINICAL RESEARCH

4822 Clinical significance of differential expression of interleukin 8 mRNA in left-sided and right-sided colon cancer

Xu KY, Li YC, Wu JP, Gu J

REVIEW

4831 New progress in study of risk factors for gastric cancer

Sun Y, Huang XJ, Chen L

4838 Neutrophil dysfunction in patients with liver cirrhosis

Liu QC, Liu LL, Ren Y, Lin SD

4844 Roles of microRNAs in hepatocellular carcinoma

Zhang ZQ, Lu SM

4852 Regulation of mucosal immunity and preventing infectious disease occurrence by intestinal microbiota

Yuan JY, Zhou YH

RAPID COMMUNICATION

4859 Expression of epidermal growth factor and somatostatin in submandibular glands of rats with acute alcohol intoxication

Hu Y, Ma H, Xia BJ, Li YX, Xie L

4864 Effect of *Clematis polysaccharide* on serum IL-17 and TNF-α levels and hepatic pathological changes in rats with non-alcoholic steatohepatitis

Ye JF, Ju J, Wang W, Zhao YX

4871 Compensation of aquaporin 3 in rats after resection of two-thirds of the colon: Effect of Pulsatilla decoction

Chen TY, Tang XG

CLINICAL PRACTICE

4876 Diagnostic value of high definition magnifying endoscopy combined with i-scan electronic staining in early gastric cancer

Wu CX, Wang SJ, Zhou B, Hou GM, Wang FL, Zhang J, Su ZH, Xu HZ

4880 Comparison of clinicopathological and prognostic characteristics between Hui and Han patients with gastric cancer in Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 2106 cases

Yang T, Wang GH, Yang M, Zhang R, Ma ZB, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Yang WJ

4887 Clinical effects of integrated perioperative nursing in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic portal hypertension

Li ZF, Yan P, Zhang XL, Zhou HY

4892 Endoscopic ultrasonography for differentiation of malignant and benign common bile duct strictures

Shen YH, Liu AQ, Liu LY, Geng FF

4898 Value of procalcitonin in assessing severity of acute pancreatitis

Xu YH, Yan L, Bian C, Tian ZB, Jing X

4905 Characteristics of pathogens and infections in different clinical types of pancreatitis patients

Liu MX, Dai ZQ, Wang YF, Ma Y, Chen ZX, Kang M, Xie Y

4911 Meta-analysis of mesalazine for irritable bowel syndrome

Li P, Shen M, Lou GC, Chen YW, Wu WQ

4919 Efficacy of Deanxit in management of negative emotions in patients with digestive system malignant tumors

Xiong PX, Chen CJ, Lin ZP

CASE REPORT

4923 Gastric cancer induced non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report and literature review

Wang YN, Liu J, Wu MH, Gao Y, Liu XY, Wang AH, Li CH

4927 Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for diagnosis of pancreatic tuberculosis: Report of one case

Pan ZG, Xu Y, Pan F, Li QJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 30 October 28, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Fang-Fang Liu, Associate Chief Physician, Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4771

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4771-4777
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状及前景

杨 薇

杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142
杨薇, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 主要从事肿瘤疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对超声诊断、纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤热消融疗效的机制及临床应用方面进行系列研究.
国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81471768
北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2013-3-086
作者贡献分布: 本文由杨薇独立完成.
通讯作者: 杨薇, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196141
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-02
接受日期: 2015-06-10 在线出版日期: 2015-10-28

Current status and prospective of imaging guided radiofrequency ablation in medium to large sized hepatocellular carcinomas

Wei Yang

Wei Yang, Department of Ultrasound, Beijing Cancer Institute, Peking University Cancer Hospital; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768; and Beijing Municipal Health System Special Funds of High-Level Medical Personnel Construction, No. 2013-3-086
Correspondence to: Wei Yang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Beijing Cancer Institute, Peking University Cancer Hospital; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com
Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-02
Accepted: 2015-06-10 Published online: 2015-10-28

Abstract

The incidence of liver cancer is high in China and effective treatments are required. Recently, imaging guided radiofrequency ablation (RFA) has become increasingly accepted in treating solid tumors because of minimal invasiveness, easy operation and effectiveness. The outcome of RFA in small liver tumors is even comparable to that of surgery. However, the RFA efficacy in larger (> 3.0 cm) liver tumors is not satisfactory and recurrence after treatment is common. The development of basic research and RFA device has provided more opportunities for us to treat > 3.0 cm liver tumors. The successful ablation of solid tumors relies on three key components, the technology (*i.e.*, the RFA generator and electrodes selected), the biology of the tumor and background tissue, and operator factors. The current development and prospective of the three main elements will be the focus in this review.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radiofrequency ablation; Hepatocellular carcinoma; Medium to large tumor; Outcome

Yang W. Current status and prospective of imaging guided radiofrequency ablation in medium to large sized hepatocellular carcinomas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4771-4777 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4771.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4771

摘要

肝癌在中国的发病率较高, 需要有效的

背景资料
肝癌在中国的发病率较高, 需要有效的治疗手段. 近年来影像引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以与手术相媲美. 然而, >3.0 cm的肿瘤往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效.

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

研发前沿
随着基础研究的开展和消融技术的进步，为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会，其中联合治疗将成为治疗较大肝癌的重要方向.

治疗手段. 近年来影像引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以与手术相媲美. 然而, >3.0 cm的肿瘤往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效. 随着基础研究的开展和消融技术的进步, 为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会. 成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 射频消融; 肝癌; 较大肿瘤; 疗效

核心提示: 影像引导成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

杨薇. 影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状及前景. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4771-4777 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4771.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4771

0 引言

肝癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 至今为止, 手术切除仍为治疗肝癌的首选方法. 但多数肝癌患者出现临床症状时已中晚期, 多因肝功能储备不足、肿瘤解剖位置等原因不能接受手术治疗. 近年来超声引导经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为非手术治疗因其安全有效、对肝功能损伤小等优点已被广泛适用于治疗小肝癌, 甚至可以与手术相媲美[1,2]. 然而, 较大肝癌(>3.0 cm)往往易发生肿瘤残留复发而影响疗效[3-5]. 随着基础研究的开展和消融技术的进步, 为RFA治疗较大肿瘤提供了更多机会. 在此基础上, 陈敏华等[6]提出, 影像引导成功消融较大肝肿瘤的重要因素包括消融的技术设备、肿瘤的生物学特征及操作者手法经验等方面的结合. 本文将根据这三个重要方面探讨较大肝肿瘤的治疗现状及前景.

1 技术设备

提高较大肝肿瘤消融的主要措施是增加RFA发生器的能量输出和改善电极针的设计. 目前市场上四种主要RFA发生器按不同运算方式使能量传递与组织特性相匹配, 分别是ValleyLab、RITA、Radiotherapeutics以及Celon发生器及电极针, 他们运用不同指标结束治疗, 但目前还没有一种终点指标和运算方式在多种生物组织中被充分评价.

扩大消融范围最简单的方法是延长RFA电极针尖的长度, 但这种方法产生的消融灶为圆柱形, 不适合大多数肿瘤的类球形[7]. 因此, 改善RFA电极针的设计对大肿瘤的消融尤为重要. 对电极针的设计主要有以下几种: (1)多针阵列. 已有研究[7]证实同时应用多根传统的单极射频针可扩大消融范围而不延长治疗时间. 运用合理的电极针空间分布、数目及阵列的形状可使RFA的功效明显增大, 消融体积较传统的单根电极针扩大8倍; (2)多针尖电极针. 多针尖电极针克服了多根电极针需多个穿刺点的不足的困难, 可形成伞状或更复杂的几何形状, 从而产生较大的、可重复性的坏死灶; (3)内冷却电极针. 限制射频能量沉积的一个因素是活动电极针周围过热产生组织炭化, 而阻抗提高导致射频电流中断[8,9]. 内冷却电极针克服了此难题, 此技术可减少紧贴电极针处的热能, 避免组织炭化, 使肿瘤内沉积更多的射频能量, 产生更大凝固区[10]; (4)集束电极针. 集束电极针使用多支单电极针和内冷却设备增加了坏死体积, 目前标准系统包括3根2 cm针尖的内冷却电极针, 相距0.5 cm, 可在有血流灌注的肝内产生可重复的>3 cm的消融灶[11]; (5)灌注电极针. 灌注电极针的活动针尖有小缝允许液体进出, 可提高热能弥散度及组织电传导和热传导性, 可改善射频消融的质量, 具有较好的应用前景[12].

随着技术的进步, 新的RFA设备逐渐被研发使用[13,14]. Brace等[15]通过活体的肝脏模型的研究, 报道大功率发生器与阻抗转换装置的联合使用比同等产能器下的单电极针、集束电极针的消融范围显著增加. 另外, 双电极针的动物实验及临床应用治疗较大肝肿瘤均获得较满意的疗效[16-18]. 近年来, 市场有诸多用于消融治疗的新产品, 通过1次消融即可达到5-7 cm消融灶, 今后较大肿瘤的治疗更有望得以实现, 但仍应重视患者体能及肝功能的承受力, 防止灼伤周围重要脏器组织.

2 肿瘤的生物学特征

由于肿瘤的形成为多因素性, 根据肝癌的生物学特征进行RFA联合治疗已成为提高疗效的主要方向, 联合治疗模式包括: RFA联合经动脉导管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、RFA联合化疗、RFA联合生物治疗等.

2.1 TACE联合RFA TACE作为肝癌的微创治疗手段, 已成为国内外肝癌晚期患者的姑息性治疗方法之一. 化疗药物和超液化碘油混合剂能够破坏肿瘤供血, 导致其缺血坏死, 但对正常的肝脏组织没有严重影响[19]. 并且, 治疗时选择性动脉给药可延缓肿瘤的进一步恶化及血管浸润导致的肝内转移. 但由于肿瘤丰富的侧枝供血动脉和肝脏双重供血的特点, 单纯的TACE治疗常会导致碘化油沉积不佳, 影响了治疗的效果, 术后肿瘤残余导致肝癌复发的可能性较大[20].

Goldberg等[21]研究证实肝肿瘤邻近大血管或肿瘤区域血流灌注丰富所致热流损失即“热沉效应”(heat sink effect), 是影响RFA效果、导致肿瘤易残留复发的重要原因, 这也是目前RFA未解决的难题之一. 动物实验及临床研究均证实RFA前TACE有助于减少血流“热沉效果”, 提高富血供肝癌的疗效. Veltri等[22]报道的56例TACE+RFA治疗不可切除3-8 cm大肝癌的患者1、2年生存率分别为89.7%和67.1%, 较单纯RFA疗效有显著的提高. Cheng等[23]对于291例>3 cm肝癌的治疗结果显示: 在平均28.5 mo的随访中, TACE组的平均生存时间是24 mo, RFA组的平均生存时间是22 mo, 而TACE-RFA联合治疗组的平均生存时间明显延长达37 mo. Kurokohchi等[24]曾报道对于肝储备功能较差的大肿瘤患者, TACE后联合经皮乙醇-碘化油注射治疗与RFA, 效果优于单独治疗, 且不损伤肝的储备功能. Morimoto等[25]报道了随机对照临床研究, 比较RFA联合TACE和单独RFA治疗37例单发的3.1-5.0 cm肝癌. 中期结果显示3年局部肿瘤进展的发生率联合组由于RFA组(39% *vs* 6%, $P = 0.012$), 而3年生存率无差异(80% *vs* 93%, $P = 0.369$). 研究结果还提示RFA前TACE有助于扩大消融区的短径, 更有效治疗类球体的肝癌.

2.2 RFA联合化疗 当热消融小肿瘤的效果被证实后, 研究发现RFA联合其他细胞毒性辅助治疗如化疗, 可以增加对肿瘤的破坏性, 改善治疗较大肿瘤的疗效. Ahamed等[26]报道了局部高热可以通过增加血液的流动性、细胞膜的通透性以及药物在肿瘤细胞中的代谢来增加化疗的有效性. 热疗与化疗在杀伤肿瘤上具有协同作用, 加热可使药物作用增强3-10倍[27]. 而且, 化疗药物可有效降低肿瘤组织的耐氧程度, 提高对热损伤的敏感. 近年来, 国外报道2项RFA联合脂质体或微球阿霉素的初期临床应用, 采用静脉注射或导管导入阿霉素(20.0-60.2 mg)的联合方式治疗>3 cm肝癌, 结果显示联合治疗较单独RFA,可显著提高肿瘤坏死体积(32%-61%)并导致更完全彻底的肿瘤破坏[28,29].

由于致癌的多因素性质和不同癌症对抗肿瘤药物反应的差异性, 提示没有一种辅助化疗方案能对所有疾病有效. 对协同作用的机制及作用通路尚不明确. 因此, 我们仍需进一步理解和掌握热消融治疗的物理原理和与不同药物相互作用的病理及分子机制, 在此基础上研究开展更多有效治疗方案, 改善整体疗效.

2.3 RFA联合生物治疗 肝癌生物细胞免疫治疗在抑杀癌细胞的同时会提高免疫力, 保护机体正常机能, 改善患者的临床症状, 对延长其生存期可能具有重要作用. 细胞水平的靶向治疗利用某些细胞具有靶向肿瘤部位的特性, 可直接实施免疫攻击, 也可作为受体细胞携带病毒载体和/或外源基因进行治疗. 这类细胞包括一些免疫细胞, 如巨噬细胞、T细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤浸润淋巴细胞等, 以及仍在探索的干细胞. 细胞因子激活的杀伤细胞(cytokines-induced killer cells, CIK)为多种细胞因子[白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-4、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等]诱导的具有较强杀伤活性的淋巴细胞. Takayama等[30]报道对肝癌手术切除后的76例患者进行CIK随机治疗, 随访4.4年, 接受免疫治疗组患者复发危险性降低41%, 与对照组相比, 3年时首次复发率分别为38%和22%, 且免疫治疗组生存率明显优于对照组($P = 0.01$), 认为CIK细胞具有肝癌等多种实体瘤的治疗潜能. Cui等[31]等探讨RFA联合细胞免疫治疗(自然杀伤细胞、T细胞和CIK细胞)肝癌的临床效果及安全性. 初步结果

相关报道
既往相关述评多数探讨肝肿瘤消融的概况, 或重点介绍小肝癌的RFA疗效分析. 本文重点介绍较大肝癌的RFA治疗策略方法, 疗效以及展望.

创新盘点

近年来影像引导经皮射频消融已被广泛应用于治疗小肝癌, 报道较多. 然而, >3.0 cm的肝肿瘤既往认为不适宜局部消融治疗. 本文重点介绍随着仪器, 基础研究及治疗经验的改善, RFA治疗较大肝癌的策略及展望.

显示细胞免疫治疗辅助RFA治疗肝癌, 有助改善患者的无肿瘤进展生存时间, 未增加不良反应.

总之, 尽管应用肝癌生物免疫治疗近几年已取得一些成绩, 但就免疫治疗而言, 其免疫细胞数量与质量、抗原负载系统、患者免疫状态等多种因素影响免疫治疗效果, 应用于临床尚需进一步探讨与优化, 以及大规模的随机对照临床试验验证.

3 操作者的手法经验

即使应用相同的RFA仪器, 不同研究中心治疗的结果也会不同. 操作者的经验及操作技巧, 会对最终结果产生很大影响.

由于现有的RFA仪器产生的消融灶大小有限, 对较大肿瘤需多灶重叠覆盖消融, 不能准确判断完全灭活大肿瘤所需的消融次数和布针位置是导致治疗失败的重要原因. 2001年Dodd等[32]首先应用计算机模拟计算覆盖类球体肿瘤所需消融灶数目, 结果显示, 对4-6 cm大肿瘤可用6个或14个球灶覆盖消融, 提出随着消融灶数增加, 重叠消融的区域相对小, 所以, 强调科学的布针方案非常重要; 2002年杨薇等[33]报告了通过数学模型计算获得覆盖大肿瘤所需最少消融灶数目, 计算出了对于4.1-4.3 cm、4.4-5.6 cm的肿瘤分别采用正四面体法、正棱柱法、三层重叠法等的布阵方法, 为覆盖消融较大肿瘤提出具体数据. 2004年Chen等[34]进一步根据数学计算及临床经验, 设定相应定位模式及消融程序, 从而为覆盖灭活大肿瘤提出规范的消融方案, 经过临床实践, 对>3.5 cm肝癌可以获得88%的治疗成功率.

继而, Chen等[35]研究对于较大的富血供肝肿瘤, 在RFA前先采用彩超探测肿瘤的血供并找出肿瘤滋养动脉的入口, 采用高功率小消融灶, 快速凝固肿瘤供血动脉的入口区域, 以垒加重叠的消融方式阻挡入瘤血流, 即经皮消融阻断荷瘤血管(percutaneous artery ablation, PAA), 然后再整体消融灭活肿瘤的治疗模式, 并取得了良好的疗效. 侯毅斌等[36]报道采用PAA+RFA治疗>3 cm肝癌, 1 mo和6 mo的肿瘤坏死率分别为92.6%和85.2%, 单纯RFA组为65.2%, 56.5%($P = 0.030$, $P = 0.024$).

除了超声引导肝癌的消融方法外, 对于超声显示不清晰或膈顶的肝肿瘤, CT或MRI引导可清晰的观察肿瘤的边界, 不受肺气等干扰, 具有较好的应用价值[37,38]. Kamei等[39]研究者对CT引导治疗肝癌的引导技术进行改良, 采用肝癌的多切面重建引导的头-足斜位进针模式, 治疗超声显示不清的19例肝肿瘤, 获得较好的疗效, 随访28 mo未见局部进展及严重并发症. Wang等[40]报道TACE 联合同步C-臂CT引导RFA治疗21例大肝癌. 随访结果显示总体6、12、18 mo的生存率为100%.

4 治疗效果

对于RFA治疗>3 cm肝癌而言, 仍存在一定的争议. 2000年Livraghi等[41]曾报道RFA治疗中到大肝癌的疗效, 80个3.1-5.0 cm肝癌的完全坏死率为61%, 46个5.1-9.5 cm肝癌的完全坏死率仅为24%. 近年来, 随着RFA仪器设备的进展及治疗者经验的积累, RFA治疗较大肝癌的疗效明显提高. Chen等[42]报道了分别应用RFA为主和手术切除治疗≤5.0 cm的肝癌71例和90例(RFA组有21例联合PEI治疗, 2例联合TACE)的前瞻性临床随机对照研究, 结果术后1、2、3、4年生存率分别为95.8%、82.1%、71.4%、67.9%和93.3%、82.3%、73.4%、64.0%, 两组间差异没有统计学意义. 多项非随机对照研究亦显示两种方法的疗效无显著差别. Lupo等[43]的非随机对照研究以手术切除($n = 42$)和RFA($n = 60$)治疗肝癌(病灶直径3-5 cm), 发现3年、5年总生存率分别为57% *vs* 53%和43% *vs* 32%, 3年、5年无瘤生存率率分别为35% *vs* 18%和14% *vs* 0%, 两种方法的疗效无显著差别. Hong等[44]的非随机对照研究以手术切除($n = 93$)和RFA($n = 55$)治疗肝癌(单个病灶直径≤4 cm)的患者, 发现1年、3年总生存率分别为97.9% *vs* 100%和83.9% *vs* 72.7%, 1年、3年无瘤存生存率率分别为75.9% *vs* 74.1%和54.7% *vs* 40.2%, 两种方法的疗效无显著差别. 但是, Guglielmi等[45]的非随机对照研究以手术切除($n = 91$)和RFA($n = 109$)治疗肝癌(病灶直径≤6 cm、数目≤3个), 发现3年总生存率分别为64% *vs* 42%, 5年总生存率分别为48% *vs* 20%, 手术组明显比RFA组高. 在子群分析中, 差别特别表现在病灶直径>3 cm者. 而对Child B级、多个病灶、直径<3 cm者的病例, 两种方法的疗效无显著差别. 目前多项RFA与手术切除的比较研究显示手术获得更低的局部复发率, 而肿瘤消融并发症低, 对肝功能

的损伤小[46-49].

Yin等[50]报道了经皮RFA或微波消融109例HCC患者, 肿瘤大小3-7 cm. 其中58例患者接受热消融作为一线治疗, 余51例为手术后复发HCC的再次治疗. 结果显示肿瘤完全消融率达92%, 1、3、5年生存率为75.8%、30.9%、15.4%, 提示经皮RFA治疗3-7 cm肝癌能够获得可接受的疗效. 本中心早期报道[51]RFA治疗266例HCC的5年生存率, <3或≥3 cm肿瘤之间的生存率未见显著性差异, 提示应用优化的治疗方案及策略可以有效治疗3-5 cm肝癌, 缩小疗效差异. 近年来, 本中心总结了以RFA为一线治疗的316例肝癌患者的长期疗效, <3 cm或3-5 cm肿瘤之间的10年总生存率未见显著性差异, 而3-5 cm肿瘤的10年无局部进展生存率降低. 提示肿瘤的大小一定程度上影响了治疗后的局部复发率, 但对于总生存率的影响远远低于肝功能等因素.

5 结论

RFA治疗小肝癌疗效不断提高, 已经成为继手术切除和肝脏移植术之后的根治性治疗手段. 对于治疗≤3 cm的肝癌, 尤其对于合并严重肝硬化并要求微创治疗的患者, 可以作为一线治疗手段. 对于RFA治疗3-5 cm的肝癌, 目前仍存在一定的争议, 越来越多的临床研究正在探讨其有效性. 而治疗>5 cm的肝癌, 手术切除或手术联合RFA仍是治疗的首选方案. 目前对RFA治疗较大肝癌的应用, 众多研究者不断进行着深入的研究, 探索联合治疗的更佳模式. 今后大规模的临床随机对照试验仍是验证疗效的重要发展方向.

6 参考文献

1 Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003; 237: 171-179 [PMID: 12560774 DOI: 10.1097/01.SLA.0000048443.71734.BF]

2 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]

3 Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW. Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 897-908 [PMID: 25260316 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.011]

4 陈敏华, 刘吉斌, 严昆, 武金玉, 霍苓, 杨仁杰, 张晓鹏, 黄信孚. 超声引导射频消融治疗肝脏恶性肿瘤. 中华超声影像学杂志 2001; 10: 404-407

5 Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchianò A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126 [PMID: 11012432 DOI: 10.1148/radiology.217.1.r00se02119]

6 陈敏华, Goldberg SN. 肝癌射频消融-基础与临床. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 16-23

7 Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 1995; 2: 670-674 [PMID: 9419623]

8 de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, Menu Y, Roche A. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 187-192 [PMID: 11133564 DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760187]

9 Burdío F, Navarro A, Berjano EJ, Burdío JM, Gonzalez A, Güemes A, Sousa R, Rufas M, Cruz I, Castiella T, Lozano R, Lequerica JL, Grande L. Radiofrequency hepatic ablation with internally cooled electrodes and hybrid applicators with distant saline infusion using an in vivo porcine model. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 822-830 [PMID: 18042500 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.029]

10 Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 1996; 3: 636-644 [PMID: 8796727]

11 Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, Cosman E, Conrad JE, Fogle R, Gazelle GS. Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998; 209: 371-379 [PMID: 9807561 DOI: 10.1148/radiology.209.2.9807561]

12 Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, Kruskal JB, Gazelle GS, Halpern EF, Afzal SK, Lenkinski RE, Goldberg SN. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 717-724 [PMID: 12119331 DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61850-8]

13 Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, Coderc E, Trinchet JC, Beaugrand M, Sellier N. Large (& gt; or=5.0-cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology* 2008; 248: 288-296 [PMID: 18483229 DOI: 10.1148/radiol.2481071101]

14 Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Guirao X, Lozano R. Large hepatic ablation with bipolar saline-enhanced radiofrequency: an experimental study in in vivo porcine liver with a novel approach. *J Surg Res* 2003; 110: 193-201 [PMID: 12697400 DOI: 10.1016/S0022-4804(02)00091-4]

15 Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, Mukherjee R, Lee FT. Radiofrequency ablation with a high-power generator: device efficacy in an in vivo porcine liver model. *Int J Hyperthermia* 2007; 23: 387-394 [PMID: 17558738 DOI: 10.1080/02656730701397858]

16 Lee JM, Han JK, Kim SH, Sohn KL, Choi SH, Choi

应用要点

RFA对于治疗≤3 cm的肝癌, 尤其对于合并严重肝硬化并要求微创治疗的患者, 可以作为一线治疗手段. 对于RFA治疗3-5 cm的肝癌, 目前仍存在一定的争议, 其中RFA的效果日益改善. 而治疗>5 cm的肝癌, 手术切除或手术联合RFA仍是治疗的首选方案.

名词解释

较大肝癌：对经皮肿瘤消融而言，一般指肝癌直径为3.1-5.0 cm；大肝癌：一般指肝癌直径>5 cm；血流“热沉效应”：指的是消融组织被加热时，相邻区域肉眼可见血管(直径>1 mm)血流会带走热量，所以消融灶的外形会因为血管而改变，消融灶的范围也会相应缩小.

BI. Bipolar radiofrequency ablation in ex vivo bovine liver with the open-perfused system versus the cooled-wet system. *Eur Radiol* 2005; 15: 759-764 [PMID: 15248081]

17 Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Lozano R. Bipolar saline-enhanced electrode for radiofrequency ablation: results of experimental study of in vivo porcine liver. *Radiology* 2003; 229: 447-456 [PMID: 14512509 DOI: 10.1148/radiol.2292020978]

18 Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AA, van Waesberghe JH, Meijer S, van Kuijk C. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur J Radiol* 2011; 77: 167-171 [PMID: 19616911 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.06.025]

19 石长青, 王伟中, 郝春志. 肝癌血流动力学变化与介入治疗. 肝胆胰外科杂志 1995; 7: 24-26

20 李为民, 邹一平, 萧荫祺, 杜继东, 刘浩润, 郑方, 黄辉, 王瑞官, 崔洪涛, 曹兵生. 肝脏超声造影在原发性肝癌导管栓塞治疗效果评价中的应用研究. 中华肝胆外科杂志 2008; 14: 513-515

21 Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 101-111 [PMID: 9468403]

22 Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669 [PMID: 16228211]

23 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1669-1677 [PMID: 18398079 DOI: 10.1001/jama.299.14.1669]

24 Kurokohchi K, Hosomi N, Yoshitake A, Ohgi T, Ono M, Maeta T, Kiuchi T, Matsumoto I, Masaki T, Yoneyama H, Kohi F, Kuriyama S. Successful treatment of large-size advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemoembolization followed by the combination therapy of percutaneous ethanol-lipiodol injection and radiofrequency ablation. *Oncol Rep* 2006; 16: 1067-1070 [PMID: 17016594 DOI: 10.3892/or.16.5.1067]

25 Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-5460 [PMID: 20672352 DOI: 10.1002/cncr.25314]

26 Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, Signoretti S, Horkan C, Monsky WL, Torchilin VP, Goldberg SN. Combination radiofrequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals. *Radiology* 2005; 235: 469-477 [PMID: 15858089 DOI: 10.1148/radiol.2352031856]

27 李鼎九. 临床肿瘤热疗的新动向. 中华放射肿瘤学杂志 1995; 4: 207-208

28 Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, Reynolds K, Monsky WL, Stuart KE, Ahmed M, Raptopoulos V. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 93-101 [PMID: 12076912]

29 Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della Pina C, Bargellini I, Cioni D, Oliveri F, De Simone P, Bartolozzi C, Brunetto M, Filipponi F. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol* 2008; 49: 217-222 [PMID: 18486261 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.021]

30 Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-807 [PMID: 11022927 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02654-4]

31 Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, Terunuma H, He H, Li W. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134: 342-351 [PMID: 23825037 DOI: 10.1002/ijc.28372]

32 Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 777-782 [PMID: 11566672]

33 杨薇, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 霍苓, 张晖, 戴莹, 邹明武. 射频消融对较大肝肿瘤治疗范围与布针方案计算的研究. 中华超声影像学杂志 2002; 4: 244-247

34 Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB, Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004; 232: 260-271 [PMID: 15166323 DOI: 10.1148/radiol.2321030821]

35 Chen MH, Yang W, Yan K, Hou YB, Dai Y, Gao W, Zhang H, Wu W. Radiofrequency ablation of problematically located hepatocellular carcinoma: tailored approach. *Abdom Imaging* 2008; 33: 428-436 [PMID: 17639375]

36 侯毅斌, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 张晖, 杨薇, 吴薇. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性. 中国医学科学院学报 2008; 30: 448-454

37 de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S75-S87 [PMID: 22300468 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60009-9]

38 Zangos S, Eichler K, Balzer JO, Straub R, Hammerstingl R, Herzog C, Lehnert T, Heller M, Thalhammer A, Mack MG, Vogl TJ. Large-sized hepatocellular carcinoma (HCC): a neoadjuvant treatment protocol with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous

MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT). *Eur Radiol* 2007; 17: 553-563 [PMID: 16896704]
39 Kamei S, Matsuda J, Hagihara M, Kitagawa A, Izumi Y, Katsuda E, Oshima Y, Ikeda S, Kimura J, Ota T, Kawamura T, Ishiguchi T. Oblique approach for CT-guided liver radiofrequency ablation using multiplanar reformation images in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 533-539 [PMID: 22528338 DOI: 10.1007/s11604-012-0074-7]
40 Wang ZJ, Wang MQ, Duan F, Song P, Liu FY, Wang Y, Yan JY, Li K, Yuan K. Clinical application of transcatheter arterial chemoembolization combined with synchronous C-arm cone-beam CT guided radiofrequency ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1649-1654 [PMID: 23679250]
41 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761-768 [PMID: 10715043 DOI: 10.1148/radiology.214.3.r00mr02761]
42 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8]
43 Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB* (Oxford) 2007; 9: 429-434 [PMID: 18345289 DOI: 10.1080/13651820701713758]
44 Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Choi D, Lim HK, Lee KW, Joh JW. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 247-252 [PMID: 15718869]
45 Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, Martone E, Nicoli P, Iacono C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 192-198 [PMID: 17999123]
46 Gravante G, Overton J, Sorge R, Bhardwaj N, Metcalfe MS, Lloyd DM, Dennison AR. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 378-387 [PMID: 21061179 DOI: 10.1007/s11605-010-1377-6]
47 Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 190 [PMID: 23941614 DOI: 10.1186/1477-7819-11-190]
48 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78 [PMID: 20618937 DOI: 10.1186/1471-230X-10-78]
49 Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 51-58 [PMID: 22004366 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06947.x]
50 Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kuang M, Liu GJ, Liang JY, Lau WY. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009; 115: 1914-1923 [PMID: 19241423 DOI: 10.1002/cncr.24196]
51 Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, Xing BC, Huang XF. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2008; 67: 336-347 [PMID: 17765421 DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.07.007]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文分析射频消融治疗较大肝癌的现状及前景，对临床应用有较好借鉴作用.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4778

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4778-4784
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胞外基质硬度: 肿瘤侵袭转移不可忽视的因素

郑琼丹, 游 洋, 崔杰峰

背景资料
尽管基质硬度与肿瘤发生进展密切关联, 但由于基质硬度体外实验模拟困难, 致使硬度参与侵袭转移调控研究一直滞后. 近年来, 体外不同基底硬度细胞培养体系建立, 使得基质硬度调控肿瘤恶性特征的机制研究步入加速期.

郑琼丹, 游洋, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032
崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肝癌转移复发临床与基础研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81272583
上海市科委基础重点基金资助项目, No. 11JC1402100
作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由郑琼丹完成; 游洋进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思、写作进行指导与修改.
通讯作者: 崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.
cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2137
收稿日期: 2015-04-28 修回日期: 2015-07-17
接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-28

Extracellular matrix stiffness: An important regulatory factor in tumor invasion and metastasis

Qiong-Dan Zheng, Yang You, Jie-Feng Cui

Qiong-Dan Zheng, Yang You, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272583; the Shanghai Science and Technology Program, No. 11JC1402100
Correspondence to: Jie-Feng Cui, Associate Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
Received: 2015-04-28 **Revised:** 2015-07-17
Accepted: 2015-08-10 **Published online:** 2015-10-28

同行评议者
陈洪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科; 戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

Abstract
It has been well documented that biochemical factors of tumor microenvironment like stromal cells, immune cells, cytokines, and chemokines contribute to the regulation of tumor invasion and metastasis. However, the roles of physical factors, especially matrix rigidity or elasticity resulting from abundant matrix protein deposition and cross-linking, remain largely unexplored. Lately, with the establishment of a series of cell culturing platforms mirroring matrix stiffness, a giant leap has been witnessed in the research into mechanisms of matrix stiffness-mediated effects on tumor invasion and metastasis. This article reviews the impact of matrix stiffness on epithelial-mesenchymal transition (EMT), motility, integrin, invasion and metastasis genes, and stemness in tumors, to illustrate that matrix stiffness is also an important factor in the regulation of tumor invasion and metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Matrix stiffness; Tumor; Invasion and metastasis

Zheng QD, You Y, Cui JF. Extracellular matrix stiffness: An important regulatory factor in tumor invasion and metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4778-4784 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4778.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4778

摘要
肿瘤微环境调控侵袭转移的研究以往多聚焦基质细胞、免疫细胞、细胞因子、趋化因子等生化因素, 而对肿瘤物理微环境, 尤其是基质蛋白大量沉积及交联导致的基质硬度/弹性力学特征, 在肿瘤侵袭转移中的作用却长期被忽视. 近年来, 随着模拟基质硬度的系列细胞培养平台建立, 基质硬度物

理力学因素影响、调控肿瘤侵袭转移分子机制的相关研究取得了明显进展. 本文拟从基质硬度影响肿瘤上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition)发生、迁移运动、整合素、侵袭转移基因、干性特征等几个方面进行综述, 以期说明基质硬度力学物理信号在参与肿瘤侵袭转移调控中, 是一个不容忽视的重要因素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 基质硬度; 肿瘤; 侵袭转移

核心提示: 本文从细胞外物理力学因素-基质硬度角度出发, 对影响肿瘤侵袭转移的系列证据及相关机制进行深入探讨, 为未来针对肿瘤物理微环境-基质硬度进行干预开辟新思路.

郑琼丹, 游洋, 崔杰峰. 胞外基质硬度: 肿瘤侵袭转移不可忽视的因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4778-4784 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4778.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4778

0 引言

以往肿瘤侵袭转移研究多聚焦肿瘤细胞自身恶性生物学特征的改变, 包括肿瘤细胞增殖、凋亡、黏附、侵袭、转移、运动、细胞骨架等[1-6]. 近些年, 针对肿瘤微环境中基质细胞、免疫细胞、细胞因子、趋化因子、基质蛋白等组分参与肿瘤侵袭转移调控的相关研究逐渐成为热点[7-15], 其中, 对肿瘤微环境非细胞固态高丰度组分-基质蛋白生物学作用的认识也不断更新. 目前, 基质蛋白的生物学作用已不仅仅局限于支撑、维持肿瘤细胞组织三维形态结构, 以及贮存被分泌的细胞因子等, 其表达、类型的差异同样对肿瘤侵袭转移病理过程存在重要影响[16,17], 基质蛋白, 如层黏连蛋白(Laminin)、纤维黏连蛋白(Fibronectin)和Ⅰ型胶原(CollagenⅠ)被发现可诱导增强卵巢癌细胞趋化性迁移, 而在细胞侵袭实验中, 仅Laminin和CollagenⅠ被观察到诱导卵巢癌细胞侵袭能力的增强, 用针对整合素亚型α3、α6和β1抗体干预, 可抑制基质蛋白对卵巢癌细胞迁移、侵袭的调控[18]. Laminin-5在肝癌组织中高表达, 且与肝癌转移表型关联, 同时其和转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)协同促进肝癌上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生[19,20]. Laminin-5可影响、调控整合素α3β1和α6β4介导的肝癌细胞黏附、增殖、迁移和侵袭[15]. 除上述基质蛋白类型、表达差异等生化信号在肿瘤细胞恶性生物特征调控中发挥作用外, 由基质蛋白大量沉积及交联导致基质力学特征-硬度/弹性物理信号的变化, 对肿瘤侵袭转移调控的研究近来也引起重视[21-25]. 实际上, 临床很早就注意到, 基质硬度增加与肝癌、乳腺癌等实体肿瘤的发生发展及预后密切关联, 如伴肝硬化背景的肝癌患者中位生存期下降[26], 肝癌患者肝纤维化程度越重, 肝内转移率越高[27], 慢性丙型肝炎患者的肝脏硬度增加为肝癌发生独立危险因素[28], 肝基质硬度改变可用于预测肝癌进展、预后[29,30]. 超30%乳腺癌患者有较高乳腺组织密度[31], 高乳腺组织密度妇女患乳腺癌几率明显增高, 乳腺组织密度是乳腺癌危险性独立预测指标[32,33], 但由于组织基质硬度体外实验模拟的困难, 致使基质硬度参与肿瘤侵袭转移调控研究一直滞后. 随着体外二维、三维不同基质硬度细胞培养体系建立及优化, 基质硬度调控肿瘤细胞恶性特征作用的机制研究开始步入加速期. 本文从基质硬度参与肿瘤侵袭转移的调控的几个方面包括EMT发生、迁移运动、整合素、侵袭转移关联基因表达、干性特征等进行综述, 以期说明基质硬度力学信号在参与肿瘤侵袭转移调控中, 同样是一个不容忽视的重要因素.

创新盘点

肿瘤物理微环境, 尤其是基质蛋白大量沉积及交联导致的基质硬度/弹性力学特征, 在肿瘤侵袭转移中的作用长期被忽视. 本文通过综述基质硬度调控肿瘤侵袭转移相关研究, 证明其是一个不容忽视的重要调控因素.

1 基质硬度与EMT发生

EMT发生是癌细胞浸润转移的早期分子病理事件, EMT发生可增强癌细胞侵袭转移能力[34]. 发生EMT的肿瘤上皮细胞去分化, 失去原有上皮细胞形态及排列极性, 失去细胞间紧密结合, 细胞骨架重塑, 转变为梭形间质化外观, 易从原发瘤脱落, 流动性及侵袭性增强, 主要分子特征表现为[35]: (1)上皮标记蛋白表达下调: E-钙黏蛋白(E-cadherin)、角蛋白(Keratin)、紧密连接蛋白(Occludin)、桥粒蛋白(Desmoplakin)、ZO-1等; (2)间质化蛋白表达上调: N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、α-SMA、纤连蛋白(Fibronectin)、玻连蛋白(Vitronectin)等; (3)EMT转录因子表达活性增强或核转位发生, 包括ZEB1/ZEB2、Twist、Snail、Slug、Smad2/3、β-连环蛋白(β-catenin). 以往细胞EMT发生一般由微环境中可溶性因子信号诱导调控, 近来研究[36-40]显示基质硬度力学信号

应用要点

随着基质硬度参与实体肿瘤侵袭转移调控系列证据的逐渐增多, 为从肿瘤物理微环境角度-基质硬度进行干预以减少、预防肿瘤侵袭转移发生提供了可能, 开辟了治疗新途径.

在疾病进展EMT的调控中同样发挥作用. Lee等[36]发现乳腺生理性组织硬度(软基底硬度)可阻止MMP3诱导EMT发生, 保护上皮细胞样特征, 而模拟乳腺癌组织硬度的硬基底硬度则促进MMP3诱导EMT发生, 胞外硬度信号主要通过控制Rac1b胞膜定位, 与膜上NADPH氧化酶形成复合体促进活性氧产生, 上调Snail表达进而导致EMT发生. 基质硬度增加可促进可溶因子诱导细胞EMT发生进而加速纤维化及肿瘤进展等病理过程. TGF-β在肿瘤发生早期阶段, 具有抑增殖促凋亡作用, 但随着肿瘤进展, TGF-β则呈现促肿瘤作用如EMT发生和细胞运动等. Leight等[37]研究发现基质硬度改变可控制、调节TGF-β1诱导细胞凋亡与细胞EMT之间的转变. 硬度降低增强TGF-β1诱导细胞凋亡, 硬度增加则促进细胞EMT发生, 且硬度信号通过激活PI3K/AKT实现, 而经典的Smad信号通路则未见明显改变. 肌成纤维细胞可由上皮细胞EMT改变而形成, 表现为拉伸形态和骨架蛋白上调, 对周围产生更大收缩力、重塑微环境, 他参与纤维化及肿瘤进展病理过程. 在TGF-β1诱导情况下, 生长于高基质硬度表面的上皮细胞, 较低基质硬度表面生长的上皮细胞, 显示出更多肌成纤维细胞标志, 细胞形态变化和骨架蛋白重塑, 提示硬度可协同促进TGF-β1诱导EMT发生[38]. Schrader等[39]研究发现, 软基底硬度(1 kPa)表面生长的肝癌细胞呈现分化的肝细胞特征, 而硬基底硬度表面(12 kPa)的肝癌细胞呈现不完全间质细胞样改变, 且高硬度信号对TGF-β诱导Smad信号通路的激活远强于软基底表面生长的肝癌细胞. 除了上述基质硬度协同可溶因子诱导细胞EMT发生外, 最近研究显示, 单纯基质硬度因素也可影响肿瘤EMT发生, Wei等[40]在乳腺癌中, 发现高硬度信号刺激, 可使EMT重要转录调节因子TWIST1从其胞浆结合分子G3BP2释放并核转位, 诱导EMT发生促进肿瘤侵袭转移. 上述这些结果, 有力地说明力学基质硬度参与肿瘤细胞EMT分子调节的复杂, 以及物理力学因素在肿瘤侵袭转移调控中的重要性.

2 基质硬度与细胞迁移运动

基质硬度是影响调节细胞运动迁移的一个重要因素. 一般多数细胞都能够感知基质硬度传递的物理信号, 出现肌动蛋白丝的收缩反应, 而肌动蛋白丝产生的机械力可导致整合素调节的细胞黏附构象发生改变, 进而促进细胞游走和迁移. 细胞在胞外基质环境中往往产生改变基质机械力的倾向, 硬基质由于可塑性低于软基质故需更大的机械力, 因此细胞肌动蛋白产生张力更大, 导致细胞收缩更强, 细胞运动更快. 肌动蛋白是细胞运动迁移的主要承担者, 在细胞边缘聚合形成伪足. 有观点[41,42]认为伪足是独立的具有自我组装能力的个体, 并非细胞固定的组成部分, 在细胞运动或癌细胞侵袭转移中频繁形成, 虽细胞运动伪足形态改变甚少, 但肌动蛋白更新非常旺盛, 提示伪足生成时相当活跃的自我催化生成能力.

伪足伸出在硬度促癌细胞侵袭转移的过程中扮演重要的角色. Ulrich等[42]发现两株胶质瘤细胞U373-MG和U87-MG, 平均迁移速度随基质硬度的升高而增加, 细胞运动的模式也随之发生改变. 当细胞生长于软基质表面时, 其运动呈现出“黏附滑移”模式, 即细胞伸展出细长的丝状伪足, 通过其末端黏附周围环境及伪足的收缩和放松以拖动胞体移动; 而在硬基质表面时, 细胞伸展出宽大的板状伪足, 其肌动蛋白的组装更为活跃, 细胞运动也更为流畅, 说明硬度诱导伪足类型改变是癌细胞侵袭转移的一个重要因素. Alexander等[43]发现, 胞外基质硬度可同时上调乳腺癌细胞侵袭性伪足的数量和活性, 这种效应依赖于细胞收缩机制, 若抑制肌球蛋白Ⅱ, 肌球蛋白轻链激酶和Rho激酶则抑制侵袭性伪足相关的胞外基质降解. 侵袭性伪足中信号蛋白Cas和FAK的磷酸化活跃, 过表达Cas或FAK可增加硬基质表面生长细胞侵袭性伪足的活性, 说明基质硬度可通过Cas/FAK信号通路调控侵袭性伪足的活性.

3 基质硬度与整合素亚型、侵袭转移关联基因表达

整合素家族是细胞表面重要的跨膜异二聚体蛋白, 是将胞外基质成分、表达、重塑、硬度等信息改变转化为胞内信号的“桥梁”, 迄今已发现, 整合素家族有18种α亚单位和8种β亚单位, 根据不同组合至少构成23种整合素, 其中15种为基质蛋白受体, β1亚单位可与9个α亚单位组成二聚体与ECM不同基质成分结合. 整合素对胞外基质信号的转导实际是双向模式[44], 外向信号传递根据细胞本身功能状态的

改变, 将胞内信号事件由胞内区传到胞外, 调节整合素与配体的结合、整合素的聚集及后续形成的黏着斑-细胞骨架蛋白与信号分子复合物, 影响整合素与基质的亲和力及胞外基质的变化. 内向信号传递则是基质蛋白配体与整合素受体结合导致其构象转变, 而激活下游不同信号通路. 黏着斑是整合素聚集部位, 连接着细胞骨架与胞外基质, 为胞外基质提供附着点, 传递细胞与微环境间的生化及力学信号, 是肿瘤细胞增殖、生存和转移信号通路的胞内发出点[45,46]. Bae等[47]发现FAK-Cas-Rac-lamellipodin信号通路参与了胞外机械力学信号传导, 认为胞外基质硬度信号可通过整合素与黏着斑及肌动蛋白骨架的关联, 转变为胞内生化信号. Levental等[24]发现, 胶原交联导致胞外基质硬度增加上调黏着斑表达, 增加PI3K活性及促进癌细胞的侵袭. 抑制整合素信号转导使黏着斑下调, PI3K活性降低, 癌细胞在高硬度基质表面的侵袭能力明显减弱, 而促使胞膜整合素信号放大则引起相反的结果, 即黏着斑上调, PI3K活性升高及癌细胞在高硬度基质表面的侵袭能力增加. Paszek等[48]认为通过整合素聚集以激活ERK及增加ROCK控制的细胞收缩和黏着斑表达, 是基质调控细胞骨架张力的一个途径. Provenzano等[33]发现基质中胶原密度增加导致基质硬度增加, 可独立诱导尚未转化乳腺上皮细胞表达恶性表型, 其机制与胞外力学信号通过整合素上调FAK, 进而激活Rho/ROCK通路并增强胞内收缩力, 产生促进细胞恶性表型有关. 尽管整合素下游信号通路各异影响细胞的不同生物学行为, 但整合素作为硬度信号胞内传递的桥梁作用却被不断证实, 为针对硬度进行干预提供了较好靶点.

基质硬度增加除影响肿瘤细胞表型特征改变, 对一些侵袭转移关联基因表达水平也存在调控, 如前期我们发现, 基质硬度增加可通过激活Integrinβ1-PI3K/AKT而上调肝癌细胞VEGF表达[49]. Mouw等[21]发现基质硬度可通过integrin激活β-catenin和MYC上调miR-18a表达, 而减少靶基因*PTEN*表达, 进而促进乳腺癌恶性进展. Tang[50]等发现软基质硬度可使结肠癌细胞HCT-8呈现侵袭样基因表达谱, 包括*ALDH3A1*、*TNS4*、*CLDN2*基因表达上调. 但以培养细胞所用的胶低于常规聚苯乙烯基底硬度而将其称为软基质存在争议, 因为20 kPa的胶硬度已远超出正常结肠组织硬度, 故所获结果实际上是高硬度诱导出的侵袭样基因表达谱. 上述结果也进一步提示, 基质硬度在肿瘤侵袭转移病理过程中发挥调控作用.

4 基质硬度与肿瘤细胞干性特征

与肿瘤细胞迁移、侵袭等恶性特征一样, 肿瘤细胞干性特征的诱导、维持, 对原发肿瘤癌细胞恶性状态维持及进一步转移发生至关重要. 一般肿瘤细胞干性特征主要表现为干性标志物表达[51], 干性相关转录因子表达[52], 化疗耐药[53], 自我更新能力增强[54]等. 目前, 以基质硬度力学物理信号作为始动因素对肿瘤干性特征诱导的研究仅有零星报道. Schrader等[39]研究发现, 生长于低基底硬度(1 kPa)表面的肝癌细胞干性标志物(CD44、CD133、c-kit、CXCR-4、Oct-4、NANOG)表达明显高于生长于高基底硬度表面(12 kPa)的肝癌细胞, 但cisplatin处理后, 生长于高基底硬度胶表面的肝癌细胞较软基底硬度胶表面的肝癌细胞凋亡比率减少, 显示对cisplatin耐受, 该结果不支持高基质硬度胶肝癌细胞呈现低干性标志表达. Tan等[22]对未分化黑色素瘤TRCs细胞自我更新能力维持进行研究, 发现三维纤维蛋白软基质硬度培养可促进TRCs细胞中H3K9去甲基化及SOX2上调表达, 进而维持肿瘤起始细胞的自我更新. 然而, 其他实体瘤基质硬度诱导干性研究中则显示出不一致的结论[55], 我们课题组最近通过对生长于不同基质硬度表面(6、10、16 kPa)肝癌细胞干性特征比较, 发现基质硬度增加可诱导肝癌细胞干性特征增强, 包括$CD133^+$/$EpCAM^+$肝癌细胞数量增加, 表达增加, 化疗耐药增强, 成球能力明显, 证实基质硬度增加激活integrinβ1/AKT/mTOR/SOX2信号通路诱导肝癌干性特征增强. 该研究结果与Schrader报道也不一致, 而造成上述基质硬度对肿瘤细胞干性诱导结果不一致的原因可能与硬度范围的选择有关, 即研究须以体内脏器组织生理病理状况下组织硬度范围作为体外模拟的硬度标准, 而超出组织硬度范围的体外实验设计对反映疾病的生理病理没有意义. 但是尽管硬度对肿瘤干性诱导结果不尽一致, 依然可证明基质硬度力学因素在肿瘤细胞干性特征诱导中所起的重要作用.

同行评价

本文先进性、科学性较好, 属于相关领域的最新进展及研究前沿, 有较好的指导意义.

5 结论

随着基质硬度参与实体肿瘤侵袭转移调控的系列证据逐渐增多, 以及新型硬度关联实验动物模型及理想三维硬度培养平台的不断涌现, 必将加速肿瘤基质硬度物理信号参与侵袭转移调控的实验解析及相关机制的最终阐明, 为未来针对肿瘤物理微环境-基质硬度进行干预开辟新的途径.

6 参考文献

1 Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-348 [PMID: 11357141]
2 Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77: 1605-1613 [PMID: 8608551 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77]
3 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]
4 Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, Firtel RA, Ginsberg MH, Borisy G, Parsons JT, Horwitz AR. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science* 2003; 302: 1704-1709 [PMID: 14657486 DOI: 10.1126/science.1092053]
5 Etienne-Manneville S. Polarity proteins in migration and invasion. *Oncogene* 2008; 27: 6970-6980 [PMID: 19029938 DOI: 10.1038/onc.2008.347]
6 Jiang P, Enomoto A, Takahashi M. Cell biology of the movement of breast cancer cells: intracellular signalling and the actin cytoskeleton. *Cancer Lett* 2009; 284: 122-130 [PMID: 19303207 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.034]
7 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379 [PMID: 11357145]
8 Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004; 432: 332-337 [PMID: 15549095 DOI: 10.1038/nature03096]
9 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
10 Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine* 2008; 43: 374-379 [PMID: 18701317 DOI: 10.1016/j.cyto.2008.07.014]
11 Rubin JB. Chemokine signaling in cancer: one hump or two? *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 116-122 [PMID: 18992347 DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.10.001]
12 Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 786-801 [PMID: 25415508 DOI: 10.1038/nrm3904]
13 Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science* 2009; 326: 1216-1219 [PMID: 19965464 DOI: 10.1126/science.1176009]
14 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]
15 Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]
16 Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. *Breast* 2013; 22 Suppl 2: S66-S72 [PMID: 24074795 DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.012]
17 Cretu A, Brooks PC. Impact of the non-cellular tumor microenvironment on metastasis: potential therapeutic and imaging opportunities. *J Cell Physiol* 2007; 213: 391-402 [PMID: 17657728 DOI: 10.1002/jcp.21222]
18 Ahmed N, Riley C, Rice G, Quinn M. Role of integrin receptors for fibronectin, collagen and laminin in the regulation of ovarian carcinoma functions in response to a matrix microenvironment. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 391-402 [PMID: 16283482 DOI: 10.1007/s10585-005-1262-y]
19 Giannelli G, Fransvea E, Bergamini C, Marinosci F, Antonaci S. Laminin-5 chains are expressed differentially in metastatic and nonmetastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3684-3691 [PMID: 14506159]
20 Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, Sgarra C, Antonaci S. Laminin-5 with transforming growth factor-beta1 induces epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 1375-1383 [PMID: 16285938]
21 Mouw JK, Yui Y, Damiano L, Bainer RO, Lakins JN, Acerbi I, Ou G, Wijekoon AC, Levental KR, Gilbert PM, Hwang ES, Chen YY, Weaver VM. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat Med* 2014; 20: 360-367 [PMID: 24633304 DOI: 10.1038/nm.3497]
22 Tan Y, Tajik A, Chen J, Jia Q, Chowdhury F, Wang L, Chen J, Zhang S, Hong Y, Yi H, Wu DC, Zhang Y, Wei F, Poh YC, Seong J, Singh R, Lin LJ, Doğanay S, Li Y, Jia H, Ha T, Wang Y, Huang B, Wang N. Matrix softness regulates plasticity of tumour-repopulating cells via H3K9 demethylation and Sox2 expression. *Nat Commun* 2014; 5: 4619 [PMID: 25099074 DOI: 10.1038/ncomms5619]
23 Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, Fong SF, Csiszar K, Giaccia A, Weninger W, Yamauchi M, Gasser DL, Weaver VM. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139: 891-906 [PMID: 19931152 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027]
24 Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. *Hepatology* 2008; 47: 1394-1400 [PMID: 18307210 DOI: 10.1002/hep.22193]
25 Wells RG. The role of matrix stiffness in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S158-S161 [PMID: 15758652 DOI: 10.1097/01.mcg.0000155516.02468.0f]
26 Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, Klempnauer J, Galanski M, Manns MP. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862-1868

[PMID: 15870713 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602590]
27 Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S, Sugiyama Y. Hepatic fibrosis influences the growth of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 184-187 [PMID: 18507103]
28 Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, Goto T, Kanai F, Kato N, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954-1961 [PMID: 19434742 DOI: 10.1002/hep.22870]
29 Jung KS, Kim SU, Choi GH, Park JY, Park YN, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Kim KS, Choi EH, Choi JS, Han KH. Prediction of recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement (FibroScan®). *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4278-4286 [PMID: 22752370 DOI: 10.1245/s10434-012-2422-3]
30 Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, Festi D, Pinna AD. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012; 256: 706-712; discussion 712-713 [PMID: 23095613 DOI: 0.1097/SLA.0b013e3182724ce8]
31 Boyd NF, Martin LJ, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 314-321 [PMID: 11389815 DOI: 10.1007/s11912-001-0083-7]
32 McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1159-1169 [PMID: 16775176 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034]
33 Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, Keely PJ. Matrix density-induced mechanoregulation of breast cell phenotype, signaling and gene expression through a FAK-ERK linkage. *Oncogene* 2009; 28: 4326-4343 [PMID: 19826415 DOI: 10.1038/onc.2009.299]
34 Thiery JP, Lim CT. Tumor dissemination: an EMT affair. *Cancer Cell* 2013; 23: 272-273 [PMID: 23518345 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.03.004]
35 Turley EA, Veiseh M, Radisky DC, Bissell MJ. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition--does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 280-290 [PMID: 18349857 DOI: 10.1038/ncponc1089]
36 Lee K, Chen QK, Lui C, Cichon MA, Radisky DC, Nelson CM. Matrix compliance regulates Rac1b localization, NADPH oxidase assembly, and epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 4097-4108 [PMID: 22918955 DOI: 10.1091/mbc.E12-02-0166]
37 Leight JL, Wozniak MA, Chen S, Lynch ML, Chen CS. Matrix rigidity regulates a switch between TGF-β1-induced apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 781-791 [PMID: 22238361 DOI: 10.1091/mbc.E11-06-0537]
38 O'Connor JW, Riley PN, Nalluri SM, Ashar PK, Gomez EW. Matrix Rigidity Mediates TGFβ1-Induced Epithelial-Myofibroblast Transition by Controlling Cytoskeletal Organization and MRTF-A Localization. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1829-1839 [PMID: 25522130 DOI: 10.1002/jcp.24895]
39 Schrader J, Gordon-Walker TT, Aucott RL, van Deemter M, Quaas A, Walsh S, Benten D, Forbes SJ, Wells RG, Iredale JP. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2011; 53: 1192-1205 [PMID: 21442631 DOI: 10.1002/hep.24108]
40 Wei SC, Fattet L, Tsai JH, Guo Y, Pai VH, Majeski HE, Chen AC, Sah RL, Taylor SS, Engler AJ, Yang J. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 678-688 [PMID: 25893917 DOI: 10.1038/ncb3157]
41 Parekh A, Weaver AM. Regulation of cancer invasiveness by the physical extracellular matrix environment. *Cell Adh Migr* 2009; 3: 288-292 [PMID: 19458499 DOI: 10.4161/cam.3.3.8888]
42 Ulrich TA, de Juan Pardo EM, Kumar S. The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 4167-4174 [PMID: 19435897 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4859]
43 Alexander NR, Branch KM, Parekh A, Clark ES, Iwueke IC, Guelcher SA, Weaver AM. Extracellular matrix rigidity promotes invadopodia activity. *Curr Biol* 2008; 18: 1295-1299 [PMID: 18718759 DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.090]
44 Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028-1032 [PMID: 10446041 DOI: 10.1126/science.285.5430.1028]
45 Lock JG, Wehrle-Haller B, Strömblad S. Cell-matrix adhesion complexes: master control machinery of cell migration. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 65-76 [PMID: 18023204 DOI: 10.1016/j.semcancer.2007.10.001]
46 Eke I, Cordes N. Focal adhesion signaling and therapy resistance in cancer. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 65-75 [PMID: 25117005 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.07.009]
47 Bae YH, Mui KL, Hsu BY, Liu SL, Cretu A, Razinia Z, Xu T, Puré E, Assoian RK. A FAK-Cas-Rac-lamellipodin signaling module transduces extracellular matrix stiffness into mechanosensitive cell cycling. *Sci Signal* 2014; 7: ra57 [PMID: 24939893 DOI: 10.1126/scisignal.2004838]
48 Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, Reinhart-King CA, Margulies SS, Dembo M, Boettiger D, Hammer DA, Weaver VM. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005; 8: 241-254 [PMID: 16169468 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.08.010]
49 Dong Y, Xie X, Wang Z, Hu C, Zheng Q, Wang Y, Chen R, Xue T, Chen J, Gao D, Wu W, Ren Z, Cui J. Increasing matrix stiffness upregulates vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin β1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444: 427-432 [PMID: 24472554 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.079]
50 Tang X, Kuhlenschmidt TB, Li Q, Ali S, Lezmi S,

Chen H, Pires-Alves M, Laegreid WW, Saif TA, Kuhlenschmidt MS. A mechanically-induced colon cancer cell population shows increased metastatic potential. *Mol Cancer* 2014; 13: 131 [PMID: 24884630 DOI: 10.1186/1476-4598-13-131]

51 Lu Y, Zhu H, Shan H, Lu J, Chang X, Li X, Lu J, Fan X, Zhu S, Wang Y, Guo Q, Wang L, Huang Y, Zhu M, Wang Z. Knockdown of Oct4 and Nanog expression inhibits the stemness of pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2013; 340: 113-123 [PMID: 23872274 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.009]

52 Tam WL, Ng HH. Sox2: masterminding the root of cancer. *Cancer Cell* 2014; 26: 3-5 [PMID: 25026204 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.06.024]

53 Angeloni V, Tiberio P, Appierto V, Daidone MG. Implications of stemness-related signaling pathways in breast cancer response to therapy. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 43-51 [PMID: 25153354 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.08.004]

54 Monteiro J, Fodde R. Cancer stemness and metastasis: therapeutic consequences and perspectives. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1198-1203 [PMID: 20303259 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.030]

55 Liu C, Liu Y, Xu XX, Wu H, Xie HG, Chen L, Lu T, Yang L, Guo X, Sun GW, Wang W, Ma XJ, He X. Potential effect of matrix stiffness on the enrichment of tumor initiating cells under three-dimensional culture conditions. *Exp Cell Res* 2015; 330: 123-134 [PMID: 25108138 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.07.036]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4785

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4785-4791
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

接触蛋白–1在实体肿瘤中的作用

陈德虎, 俞继卫, 姜波健

陈德虎, 俞继卫, 姜波健, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科 上海市 201900
姜波健, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤基础与临床的研究.
上海交大医学院科研基金资助项目, No. 13XJ10028
上海市卫生局科研基金资助项目, No. 20134393
国家自然科学基金资助项目, No. 81101850
作者贡献分布: 陈德虎负责文献检索与论文撰写; 俞继卫与姜波健负责论文修改与审校.
通讯作者: 姜波健, 教授, 主任医师, 博士后, 博士生导师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科. jiang_md@hotmail.com
电话: 021-56691101-6132
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-28

Roles of contactin-1 in solid tumors

De-Hu Chen, Ji-Wei Yu, Bo-Jian Jiang

De-Hu Chen, Ji-Wei Yu, Bo-Jian Jiang, the First Department of General Surgery, the 3rd People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China
Supported by: Science Research Foundation of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. 13XJ10028; the Shanghai Municipal Health Bureau Foundation of China, No. 20134393; the National Natural Science Foundation of China, No. 81101850
Correspondence to: Bo-Jian Jiang, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery, the 3rd People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201900, China. jiang_md@hotmail.com
Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-08-10 Published online: 2015-10-28

Abstract

The neural cell adhesion molecule contactin-1 (CNTN1), first identified as a member of the contactin subpopulation of the immunoglobulin superfamily, is associated with many other cell surface proteins expressed on a variety of neurocytes, contributing to their functions and maturation. It has been recently found that the abnormal expression of CNTN1 has a close correlation with tumor initiation, development, invasiveness, metastasis and prognosis. The acquired metastatic ability of malignant tumors is caused by a population of cancer cells with the capacities of invasiveness, metastasis, adherence and proliferation, in which abnormal gene expression may play an important role. This review focuses on the current advances in research of CNTN1 in the nerve system, and mainly in the malignant tumors, with an aim to provide new clues to clinical prevention, diagnosis and treatment of these malignancies.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contactin-1; Neoplasm; Targeted therapy

Chen DH, Yu JW, Jiang BJ. Roles of contactin-1 in solid tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4785-4791 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4785.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4785

摘要

神经细胞黏附分子接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)最早作为神经接触分子免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)的一员被发现, 与多种神经细胞表面蛋白存在关联, 参与介导了多种神经细胞的功能和神经系统的生长发育. 近年来随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联. 恶性肿瘤具有转移能力是因为其中的

背景资料
接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)介导了多种神经细胞的功能和神经系统的生长发育. 随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联.

同行评议者
吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

研发前沿

近年来, 肿瘤靶向治疗的进展随着分子生物学技术的发展和对发病机制从细胞、分子水平的进一步认识已经进入了一个全新的时代. CNTN1参与神经系统的生长发育, 但其在肿瘤中的作用及其确切机制目前仍不清楚, 本文着重探讨CNTN1其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

一些细胞族群具有侵袭、转移、黏附及增殖的能力, 而基因表达的异常在其中发挥着重要的作用. 本文综述了CNTN1在神经系统中的作用, 并着重探讨其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 接触蛋白-1; 肿瘤; 靶向治疗

核心提示: 接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)参与神经系统的生长发育. 随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联. 本文着重探讨CNTN1其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

陈德虎, 俞继卫, 姜波健. 接触蛋白-1在实体肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4785-4791 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4785.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4785

0 引言

肿瘤是严重威胁人类健康的高发病率和高死亡率的疾病, 研究[1]证实, 早期发现、早期诊断及早期治疗对于防治肿瘤、降低死亡率及改善预后具有重要的意义. 因此, 长期以来寻找能作为早期诊断, 靶向治疗的肿瘤标志物一直是肿瘤基础和临床研究关注的焦点. 接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)是一种神经细胞黏附因子(neural cell adhesion molecule, NCAM), 属于神经接触分子免疫超家族中的一员, 最初被发现表达在多种神经元细胞表面. 目前, 针对CNTN1的研究主要集中在两方面: 一方面是CNTN1参与神经细胞分化、迁移、轴突生长、突触形成、髓鞘形成和神经冲动传导等神经系统的生长发育[2-6]以及多种神经细胞功能[7-9]; 另一方面是*CNTN1*是近年来发现的一个与肿瘤侵袭转移能力相关的基因, 在肿瘤的浸润和转移过程中发挥着重要作用[10-12]. 而研究CNTN1与肿瘤的侵袭转移的关系在肿瘤早期诊断、靶向治疗和改善预后中具有重要意义. 已有临床和基础实验发现, CNTN1在肿瘤原发灶中的表达高于其癌旁组织, 并与肿瘤分期和淋巴结转移相关[13,14], 干扰肿瘤细胞中CNTN1的表达能抑制肿瘤细胞的侵袭转移能力[10]. 因此, CNTN1有望成为新型的肿瘤诊断标志物和肿瘤靶向治疗的靶点, 在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景.

1 CNTN1的蛋白结构

接触蛋白是免疫球蛋白超家族中的一个亚群, 其成员包括CNTN1、CNTN2、CNTN3、CNTN4、CNTN5和CNTN6[7,15]. CNTN1是第一个被识别的接触蛋白成员[16], 基因位于染色体12q11-q12区域, 分子量为135 kDa, 其结构由6个Ig样的区域, 4个III型纤维连接蛋白样(fibronectin type III-like, FN III-like)片段和以锚定的方式连接在细胞膜上的糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidy linositol, GPI)组成[17].

2 CNTN1在神经系统中研究进展

CNTN1是一种GPI锚定的细胞表面蛋白, 在神经元细胞和神经胶质细胞均有不同程度的表达, 参与了神经系统的生长发育. 体外实验研究[18,19]表明, CNTN1在神经元细胞轴突延伸, 神经胶质细胞髓鞘和神经元细胞轴突隔膜样连接过程中, 均发挥重要作用. CNTN1与多种已被证实具有信号传导功能的细胞表面蛋白连结, 参与了多种信号传导通路. 通过与受体蛋白酪氨酸激酶α(receptor protein tyrosine phosphatase α, RPTP-α)顺式连结, 将细胞外信号传导至Scr激酶家族中的一员Fyn激酶上, 参与调节细胞的活动性; 通过与RPTP-β反式连结, 参与介导了神经元细胞突触的生长[20]; 通过与PTPRZ连结, 促进神经元轴突生长[21]和少突胶质前体细胞的发育[22]. 此外, CNTN1充当配体与Notch受体结合, 促进少突胶质细胞的发育成熟[23]. 同样, 体内实验研究[24-26]显示, CNTN1对于神经元细胞的轴突导向和突触形成至关重要. 相反, *CNTN1*基因敲除的老鼠在数周后死于严重的共济失调综合征[27]. 老年化伴随的记忆力下降过程中, *CNTN1*基因表达量也随之降低[28]. *CNTN1*基因突变使神经肌肉结合点的*CNTN1*基因表达缺失可最终导致致命的先天性肌病[29].

3 CNTN1在肿瘤中作用的研究进展

上述研究专注于CNTN1在神经系统中的调控作用, 但在神经系统之外, CNTN1的相关研究却很少被报道. 然而, 近年来随着对CNTN1研究的逐渐深入, 有学者认为CNTN1可能参与肿瘤的发生和发展. 其基于以下两方面的考虑:

一方面, 研究[30,31]表明NCAM中某些成员具有促进肿瘤细胞的移动, 侵袭和转移的能力, 而CNTN1是一种NCAM; 另一方面, *CNTN1*基因位于染色体12q11-q12区域, 而在人类多种肿瘤中, 12q11-q12是一个基因断裂点区域[17]. 正因如此, CNTN1在人类肿瘤中的调控作用得到日益关注.

3.1 肺癌 近年来, Su等[10]通过基因芯片技术, 针对一系列具有不同侵袭能力的肺癌细胞系, 分析其基因表达的差异性, 首次发现*CNTN1*基因是影响肺癌细胞侵袭能力的基因之一. 另外, 研究人员对具有不同侵袭能力的肺癌细胞系进行CNTN1 mRNA和蛋白进行检测, 发现侵袭能力越高的肺癌细胞系, CNTN1的mRNA和蛋白的表达量越高. 反之, 侵袭能力较弱的肺癌细胞系的CNTN1的mRNA和蛋白的表达量也较弱. 通过上述实验进一步证实了*CNTN1*基因在肺癌细胞系的侵袭力中具有重要作用. 临床研究中, 研究人员利用免疫组织化学技术(immunohistochemistry, IHC)检测临床65例的肺癌患者原发灶中CNTN1的表达含量. 发现早期肺癌患者原发灶中的CNTN1表达较弱, 而进展期肺癌患者原发灶中的CNTN1表达较高. 并且, 利用实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)技术检测原发灶中CNTN1 mRNA的表达, 发现其在已发生转移的肺癌患者原发灶中的表达比未发生转移的肺癌患者原发灶中的表达明显增加. 此外, 原发灶中CNTN1的表达也与患者的术后复发时间和生存率有关. 体内实验中, 应用小发夹RNA技术(short hairpin RNA, shRNA)对肺癌细胞系进行CNTN1的基因干扰, 可降低肺癌细胞的活动性及黏着能力. 纤维状肌动蛋白(filamentous-actin, F-actin)是一种与细胞活动性相关的蛋白, 在细胞迁移活动中扮演着重要的角色[32]. 利用shRNA技术干扰*CNTN1*基因表达后, F-actin表达量也随之下降. 而针对裸鼠的体内实验, 也得到了相应的结果. 通过裸鼠尾静脉注射肿瘤细胞建立肺转移模型中, 实验组和对照组之间出现了显著的差异, 实验组裸鼠在肺内转移结节上明显小于对照组, 并且生存时间也显著优于后者[10].

众所周知, 吸烟是引发肺癌的主要危险因素之一. 研究证实, 4-甲基亚硝胺基-1-3-吡啶基-1-丁酮[4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNK]不但在烟草中含量较高[33], 而且体内和体外实验发现其是强致癌物质[34]. 令人新奇的是, NNK是通过调控CNTN1的表达从而增强肺癌细胞的侵袭转移能力[35]. 总之, 我们认为CNTN1在肺癌的侵袭转移过程中发挥着重要作用. 以CNTN1为新靶点的药物治疗和基因治疗为肺癌的新辅助治疗技术提供了更多的可能.

3.2 口腔鳞状细胞癌 研究人员采用IHC技术, 观察临床上45例口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者原发灶CNTN1的表达, 统计分析CNTN1的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、病理分级和淋巴道转移的关系, 发现CNTN1的表达与OSCC患者的淋巴道转移相关. 此外, 统计分析CNTN1的表达与OSCC复发、转移和生存的关系, 发现其与OSCC患者的5年生存率及无瘤存活率相关. 体内实验表明, RNA干扰高表达CNTN1的OSCC细胞增殖活性没有变化, 但是侵袭能力显著降低. 因此, CNTN1可作为OSCC患者淋巴道转移和预后的标志物, 并有望成为抗OSCC作用新型靶点[36].

3.3 食管鳞状细胞癌 针对CNTN1是否在食管鳞状细胞癌(oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中起到调控作用的研究中, 研究人员分别检测临床上ESCC患者的原发灶和对应的癌旁组织中的CNTN1蛋白和mRNA的表达含量. 结果表明, 相对于ESCC患者的癌旁组织, ESCC患者原发灶CNTN1 mRNA含量要明显增加, 并且与其血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)mRNA和低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)mRNA相关. 此外, ESCC患者原发灶CNTN1蛋白的表达与其肿瘤分期、淋巴结转移和淋巴管侵袭相关[13]. 研究表明, VEGF和其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)促进了肿瘤的血管和淋巴管生成[37,38]. 针对体外ESCC细胞系研究中, 发现VEGF-C是通过调控CNTN1的表达, 从而促进ESCC细胞系的侵袭能力[12]. 因此, *CNTN1*在ESCC的发生和发展中发挥重要作用, 并有望成为治疗ESCC的新型基因靶点.

3.4 胃癌 CNTN1在胃癌中的表达情况和调控作用鲜有报道. 然而, 近年来国内学者研究证实CNTN1可能参与了胃癌的发生、淋巴结

创新盘点

本文通过检索最近几年来国内外有关CNTN1与肿瘤研究的文献, 首次较为系统地阐述CNTN1在肿瘤中的作用, 以便研究者更好地了解CNTN1在肿瘤中的研究进展, 进一步深入研究CNTN1在肿瘤中的作用及确切机制, 为肿瘤的预防及诊治提供新的研究方向.

应用要点
本文通过系统地阐述CNTN1在肿瘤中的生物学作用及促进肿瘤侵袭转移的机制, 寻找与肿瘤侵袭转移密切相关新的关键分子及新靶点, 为临床预防和诊治肿瘤提供新的理论依据和策略.

转移, 并且与胃癌患者的预后相关. 临床研究中, 研究人员选取原发性胃癌患者肿瘤原发灶和癌旁的正常胃黏膜组织标本, 行IHC检测VEGF-C、VEGFR-3和CNTN1蛋白表达, 测定VEGFR-3阳性淋巴管密度(VEGFR-3-positive vessel density, FVD)和D2-40阳性淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD). 结果表明, 胃癌组织中VEGF-C、VEGFR-3和CNTN1蛋白表达显著高于癌旁胃黏膜组织, 并且与TNM分期、淋巴管浸润、淋巴结转移和患者预后相关. 应用VEGFR-3检测胃癌淋巴管密度时, CNTN1蛋白阳性表达者FVD明显高于阴性者. 同时, 相关分析发现CNTN1蛋白表达与VEGF-C、VEGFR-3蛋白表达呈正相关[14,39]. 研究表明许多肿瘤中VEGF-C和VEGFR-3参与新生淋巴管的形成、肿瘤细胞迁移、浸润及远处播散[40-43]. 因此, VEGF-C/VEGFR-3轴在胃癌组织淋巴管生成和淋巴道转移过程中具有重要作用. CNTN1或许是VEGF-C/VEGFR-3轴作用通路上的一个重要因子. 而最近有学者研究证实CNTN1确实是VEGF-C/VEGFR-3轴作用通路上的一个关键分子, 增强了胃癌细胞的侵袭能力. 研究人员干扰胃癌细胞系MKN45中的VEGFR-3的表达可导致CNTN1的表达降低[11].

此外, 最近我们的科研小组研究[44]证实, 胃癌原发灶中CNTN1蛋白的表达与胃癌患者的TNM分期、淋巴结转移和患者预后相关. 体内体外研究发现, CNTN1通过增加EMT转录因子Slug的表达抑制E-cadherin表达, 相反促进N-cadherin的表达从而增强胃癌细胞迁移、侵袭和转移的能力.

总之, CNTN1在胃癌原发灶中异常表达, 可能是胃癌新生淋巴管生成的分子基础, 影响胃癌淋巴道的转移, 对胃癌的诊断治疗及预后有一定的指导价值.

3.5 其他肿瘤 在神经系统中, CNTN1一般只参与了正常神经系统的生长发育. 然而, 近年来国外学者研究证实CNTN1也参与神经系统星形细胞胶质瘤中的发生和发展. 研究[45,46]表明, CNTN1在正常星形细胞胶质中并不表达. 相反, CNTN1在星形细胞胶质瘤呈高表达, 调控胶质细胞的侵袭能力. 并且CNTN1表达与星形细胞胶质瘤的恶性程度相关[47].

此外, 研究发现CNTN1与黑色素瘤[48]、子宫内膜癌[49]、肝细胞癌[50]及前列腺癌[51]均有一定程度的关联. 但是, 在其肿瘤组织中, CNTN1调控肿瘤的发生和发展过程的具体机制, 仍有待于更深层次的研究.

4 CNTN1参与肿瘤进展的调控机制

随着生物分子学技术的迅速发展, 以各种功能基因作为靶点的肿瘤治疗方法成为目前研究的一个热点. 针对CNTN1在肿瘤中具体的调控机制引起国内外研究者的兴趣. 已有研究[42]报道CNTN1能促进肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力的生物学效应, 很可能是由于他作为VEGF-C/VEGFR-3轴的下游效应分子, 参与到肿瘤的浸润和转移过程中, Src/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)介导的C/EBP信号通路是其作用机制上不可或缺的一环. 此外, 研究证实CNTN1可通过以下两个途径促进肿瘤细胞的迁移和侵袭. (1)F-actin与肿瘤细胞活动性相关, 可促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力. CNTN1通过上调下游效应分子RhoA的表达间接的促进F-actin的表达, 从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭; (2)E-钙黏蛋白(E-cadherin)是上皮细胞黏着连接的黏附分子, 在很多上皮肿瘤中, 通常其表达降低或功能缺失[52]. 抑制E-cadherin的表达, 可有效增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[53,54]. 转录因子Snail、Slug、Twist、ZEB1及SIP1在mRNA水平可有效抑制E-cadherin的表达[55]. 已有研究报道, 一方面CNTN1通过抑制转录因子Slug的表达, 间接抑制E-cadherin的表达从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭; 另一方面CNTN1通过抑制PH结构域富含亮氨酸蛋白磷酸酶2(PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2)的表达间接促进蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)表达, 达到抑制E-cadherin表达的效应, 最终促进肿瘤细胞的迁移和侵袭.

5 结论

目前针对CNTN1的研究主要集中在神经系统中, 在肿瘤中的研究还比较少. 其次, 在肿瘤的相关研究中, 主要集中在CNTN1的表达及功能方面的研究, CNTN1影响肿瘤的发生、发展及转移等机制仍不是很清楚. CNTN1在肿瘤中调控的具体机制的研究仅处于初步阶段, 随着研究者对CNTN1与肿瘤关系研究的不断深入, 其

异常表达对肿瘤的影响机制也将被逐渐揭示. 而异常表达的CNTN1则可能成为肿瘤早期诊断的重要检测指标, 揭示CNTN1影响肿瘤进展的机制则为肿瘤分子靶向治疗提供更多的可能, 有望为肿瘤的预防、诊断、治疗和预后提供新的思路.

6 参考文献

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

2 Bizzoca A, Corsi P, Polizzi A, Pinto MF, Xenaki D, Furley AJ, Gennarini G. F3/Contactin acts as a modulator of neurogenesis during cerebral cortex development. *Dev Biol* 2012; 365: 133-151 [PMID: 22360968 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.02.011]

3 Çolakoğlu G, Bergstrom-Tyrberg U, Berglund EO, Ranscht B. Contactin-1 regulates myelination and nodal/paranodal domain organization in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E394-E403 [PMID: 24385581 DOI: 10.1073/pnas.1313769110]

4 Fujita N, Nagata S. Contactin 1 knockdown in the hindbrain induces abnormal development of the trigeminal sensory nerve in Xenopus embryos. *Dev Genes Evol* 2007; 217: 709-713 [PMID: 17891416 DOI: 10.1007/s00427-007-0183-y]

5 Massaro A, Bizzoca A, Corsi P, Pinto MF, Carratù MR, Gennarini G. Significance of F3/Contactin gene expression in cerebral cortex and nigrostriatal development. *Mol Cell Neurosci* 2012; 50: 221-237 [PMID: 22579730 DOI: 10.1016/j.mcn.2012.05.003]

6 Puzzo D, Bizzoca A, Privitera L, Furnari D, Giunta S, Girolamo F, Pinto M, Gennarini G, Palmeri A. F3/Contactin promotes hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, and memory in adult mice. *Hippocampus* 2013; 23: 1367-1382 [PMID: 23939883 DOI: 10.1002/hipo.22186]

7 Bouyain S, Watkins DJ. The protein tyrosine phosphatases PTPRZ and PTPRG bind to distinct members of the contactin family of neural recognition molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2443-2448 [PMID: 20133774 DOI: 10.1073/pnas.0911235107]

8 Huang J, Asawa T, Takato T, Sakai R. Cooperative roles of Fyn and cortactin in cell migration of metastatic murine melanoma. *J Biol Chem* 2003; 278: 48367-48376 [PMID: 13129922 DOI: 10.1074/jbc.M308213200]

9 Zeng L, D'Alessandri L, Kalousek MB, Vaughan L, Pallen CJ. Protein tyrosine phosphatase alpha (PTPalpha) and contactin form a novel neuronal receptor complex linked to the intracellular tyrosine kinase fyn. *J Cell Biol* 1999; 147: 707-714 [PMID: 10562275 DOI: 10.1083/jcb.147.4.707]

10 Su JL, Yang CY, Shih JY, Wei LH, Hsieh CY, Jeng YM, Wang MY, Yang PC, Kuo ML. Knockdown of contactin-1 expression suppresses invasion and metastasis of lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 2553-2561 [PMID: 16510572 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2645]

11 Qin XJ, Dai DJ, Gao ZG, Huan JL, Zhu L. Effect of lentivirus-mediated shRNA targeting VEGFR-3 on proliferation, apoptosis and invasion of gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2011; 28: 761-768 [PMID: 21805024 DOI: 10.3892/ijmm.2011.758]

12 Liu P, Zhou J, Zhu H, Xie L, Wang F, Liu B, Shen W, Ye W, Xiang B, Zhu X, Shi R, Zhang S. VEGF-C promotes the development of esophageal cancer via regulating CNTN-1 expression. *Cytokine* 2011; 55: 8-17 [PMID: 21482472 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.03.008]

13 Liu P, Chen S, Wu W, Liu B, Shen W, Wang F, He X, Zhang S. Contactin-1 (CNTN-1) overexpression is correlated with advanced clinical stage and lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 612-618 [PMID: 22581910 DOI: 10.1093/jjco/hys066]

14 Yu JW, Wu SH, Lu RQ, Wu JG, Ni XC, Zhou GC, Jiang HG, Zheng LH, Li XQ, Du GY, Jiang BJ. Expression and significances of contactin-1 in human gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 210205 [PMID: 23606831 DOI: 10.1155/2013/210205]

15 Bizzoca A, Corsi P, Gennarini G. The mouse F3/contactin glycoprotein: structural features, functional properties and developmental significance of its regulated expression. *Cell Adh Migr* 2009; 3: 53-63 [PMID: 19372728 DOI: 10.4161/cam.3.1.7462]

16 Shimoda Y, Watanabe K. Contactins: emerging key roles in the development and function of the nervous system. *Cell Adh Migr* 2009; 3: 64-70 [PMID: 19262165 DOI: 10.4161/cam.3.1.7764]

17 Berglund EO, Ranscht B. Molecular cloning and in situ localization of the human contactin gene (CNTN1) on chromosome 12q11-q12. *Genomics* 1994; 21: 571-582 [PMID: 7959734 DOI: 10.1006/geno.1994.1316]

18 Gennarini G, Durbec P, Boned A, Rougon G, Goridis C. Transfected F3/F11 neuronal cell surface protein mediates intercellular adhesion and promotes neurite outgrowth. *Neuron* 1991; 6: 595-606 [PMID: 2015094 DOI: 10.1016/0896-6273(91)90062-5]

19 Pesheva P, Gennarini G, Goridis C, Schachner M. The F3/11 cell adhesion molecule mediates the repulsion of neurons by the extracellular matrix glycoprotein J1-160/180. *Neuron* 1993; 10: 69-82 [PMID: 7678967 DOI: 10.1016/0896-6273(93)90243-K]

20 Umemori H, Sato S, Yagi T, Aizawa S, Yamamoto T. Initial events of myelination involve Fyn tyrosine kinase signalling. *Nature* 1994; 367: 572-576 [PMID: 7509042 DOI: 10.1038/367572a0]

21 Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M. Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol* 1997; 136: 907-918 [PMID: 9049255 DOI: 10.1083/jcb.136.4.907]

22 Lamprianou S, Chatzopoulou E, Thomas JL, Bouyain S, Harroch S. A complex between contactin-1 and the protein tyrosine phosphatase PTPRZ controls the development of oligodendrocyte precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 17498-17503 [PMID: 21969550 DOI: 10.1073/pnas.1108774108]

23 Hu QD, Ang BT, Karsak M, Hu WP, Cui XY, Duka T, Takeda Y, Chia W, Sankar N, Ng YK, Ling

同行评价

本文对于神经细胞黏附因子家族中的CNTN1与肿瘤的相关性的综述, 认为CNTN1可能与肿瘤的发生发展存在一定关系, 为肿瘤治疗提供可能有用的信息.

EA, Maciag T, Small D, Trifonova R, Kopan R, Okano H, Nakafuku M, Chiba S, Hirai H, Aster JC, Schachner M, Pallen CJ, Watanabe K, Xiao ZC. F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. *Cell* 2003; 115: 163-175 [PMID: 14567914 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00810-9]

24 Berglund EO, Murai KK, Fredette B, Sekerková G, Marturano B, Weber L, Mugnaini E, Ranscht B. Ataxia and abnormal cerebellar microorganization in mice with ablated contactin gene expression. *Neuron* 1999; 24: 739-750 [PMID: 10595523 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81126-5]

25 Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET. Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* 2001; 30: 707-723 [PMID: 11430805 DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00315-4]

26 Falk J, Bonnon C, Girault JA, Faivre-Sarrailh C. F3/contactin, a neuronal cell adhesion molecule implicated in axogenesis and myelination. *Biol Cell* 2002; 94: 327-334 [PMID: 12500940]

27 Fetissov SO, Bergström U, Johansen JE, Hökfelt T, Schalling M, Ranscht B. Alterations of arcuate nucleus neuropeptidergic development in contactin-deficient mice: comparison with anorexia and food-deprived mice. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 3217-3228 [PMID: 16367788 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04513.x]

28 Shimazaki K, Hosoya H, Takeda Y, Kobayashi S, Watanabe K. Age-related decline of F3/contactin in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1998; 245: 117-120 [PMID: 9605499 DOI: 10.1016/S0304-3940(98)00179-7]

29 Compton AG, Albrecht DE, Seto JT, Cooper ST, Ilkovski B, Jones KJ, Challis D, Mowat D, Ranscht B, Bahlo M, Froehner SC, North KN. Mutations in contactin-1, a neural adhesion and neuromuscular junction protein, cause a familial form of lethal congenital myopathy. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 714-724 [PMID: 19026398 DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.10.022]

30 Prag S, Lepekhin EA, Kolkova K, Hartmann-Petersen R, Kawa A, Walmod PS, Belman V, Gallagher HC, Berezin V, Bock E, Pedersen N. NCAM regulates cell motility. *J Cell Sci* 2002; 115: 283-292 [PMID: 11839780]

31 Shtutman M, Levina E, Ohouo P, Baig M, Roninson IB. Cell adhesion molecule L1 disrupts E-cadherin-containing adherens junctions and increases scattering and motility of MCF7 breast carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 11370-11380 [PMID: 17145883 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2106]

32 Cooper JA. The role of actin polymerization in cell motility. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 585-605 [PMID: 2042972 DOI: 10.1146/annurev.ph.53.030191.003101]

33 Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. IARC Working Group. Lyon, 23-30 October 1984. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1985; 37: 1-268 [PMID: 3866741]

34 Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988; 9: 875-884 [PMID: 3286030 DOI: 10.1093/carcin/9.6.875]

35 Hung YH, Hung WC. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) enhances invasiveness of lung cancer cells by up-regulating contactin-1 via the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor/ERK signaling pathway. *Chem Biol Interact* 2009; 179: 154-159 [PMID: 19027725 DOI: 10.1016/j.cbi.2008.10.042]

36 Wu HM, Cao W, Ye D, Ren GX, Wu YN, Guo W. Contactin 1 (CNTN1) expression associates with regional lymph node metastasis and is a novel predictor of prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2012; 6: 265-270 [PMID: 22580838 DOI: 10.3892/mmr.2012.910]

37 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611 [PMID: 15294883 DOI: 10.1210/er.2003-0027]

38 Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 549-580 [PMID: 15602010 DOI: 10.1124/pr.56.4.3]

39 吴生华, 俞继卫, 郑林海, 吴巨钢, 倪晓春, 李晓强, 杜光烨, 姜波健. CNTN-1、VEGF-C和VEGFR-3在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 142-148

40 Matsumura S, Oue N, Mitani Y, Kitadai Y, Yasui W. DNA demethylation of vascular endothelial growth factor-C is associated with gene expression and its possible involvement of lymphangiogenesis in gastric cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1689-1695 [PMID: 17230534 DOI: 10.1002/ijc.22433]

41 Morita H, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Nishimura C, Igarashi Y, Miki K, Ishii T. Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer. *Virchows Arch* 2009; 454: 143-151 [PMID: 19104832 DOI: 10.1007/s00428-008-0717-3]

42 Su JL, Yang PC, Shih JY, Yang CY, Wei LH, Hsieh CY, Chou CH, Jeng YM, Wang MY, Chang KJ, Hung MC, Kuo ML. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells. *Cancer Cell* 2006; 9: 209-223 [PMID: 16530705 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.018]

43 Mäkinen T, Norrmén C, Petrova TV. Molecular mechanisms of lymphatic vascular development. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1915-1929 [PMID: 17458498 DOI: 10.1007/s00018-007-7040-z]

44 Chen H, Yu JW, Wu JG, Wang SL, Jiang BJ. Significances of contactin-1 expression in human gastric cancer and knockdown of contactin-1 expression inhibits invasion and metastasis of MKN45 gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 May 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25952582 DOI: 10.1007/s00432-015-1973-7]

45 Cho H, Shimazaki K, Takeuchi K, Kobayashi S, Watanabe K, Oguro K, Masuzawa T, Kawai N. Biphasic changes in F3/contactin expression in the gerbil hippocampus after transient ischemia. *Exp Brain Res* 1998; 122: 227-234 [PMID: 9776521]

46 Koch T, Brugger T, Bach A, Gennarini G, Trotter J. Expression of the immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule F3 by oligodendrocyte-

lineage cells. *Glia* 1997; 19: 199-212 [PMID: 9063727 DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199703)19: 3<199: : AID-GLIA3>3.0.CO; 2-V]
47 Eckerich C, Zapf S, Ulbricht U, Müller S, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K. Contactin is expressed in human astrocytic gliomas and mediates repulsive effects. *Glia* 2006; 53: 1-12 [PMID: 16078236 DOI: 10.1002/glia.20254]
48 Mauerer A, Roesch A, Hafner C, Stempfl T, Wild P, Meyer S, Landthaler M, Vogt T. Identification of new genes associated with melanoma. *Exp Dermatol* 2011; 20: 502-507 [PMID: 21410771 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01254.x]
49 Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Kesterson J, Clark K, Monhollen L, Odunsi K, Lele S, Liu S. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different tumor histology, stage and disease outcomes in endometrial adenocarcinoma. *PLoS One* 2010; 5: e15415 [PMID: 21079744 DOI: 10.1371/journal.pone.0015415.s001]
50 Tsai KH, Hsien HH, Chen LM, Ting WJ, Yang YS, Kuo CH, Tsai CH, Tsai FJ, Tsai HJ, Huang CY. Rhubarb inhibits hepatocellular carcinoma cell metastasis via GSK-3-β activation to enhance protein degradation and attenuate nuclear translocation of β-catenin. *Food Chem* 2013; 138: 278-285 [PMID: 23265488 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.10.038]
51 Vinarskaja A, Yamanaka M, Ingenwerth M, Schulz WA. DNA Methylation and the HOXC6 Paradox in Prostate Cancer. *Cancers* (Basel) 2011; 3: 3714-3725 [PMID: 24213107 DOI: 10.3390/cancers3043714]
52 Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 118-132 [PMID: 14964308 DOI: 10.1038/nrc1276]
53 Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989; 108: 2435-2447 [PMID: 2661563 DOI: 10.1083/jcb.108.6.2435]
54 Qin Y, Capaldo C, Gumbiner BM, Macara IG. The mammalian Scribble polarity protein regulates epithelial cell adhesion and migration through E-cadherin. *J Cell Biol* 2005; 171: 1061-1071 [PMID: 16344308 DOI: 10.1083/jcb.200506094]
55 Peng Z, Wang CX, Fang EH, Wang GB, Tong Q. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5403-5410 [PMID: 24833870 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5403]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4792

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4792-4799
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

柴胡疏肝散含药血清对大鼠胃Cajal间质细胞增殖及细胞周期的影响

张 智, 凌江红, 宁海恩, 王煜姣, 梁 纲, 张钰琴

背景资料
胃肠动力障碍疾病是临床上常见的胃肠道疾病之一, 疏肝理气法经典方柴胡疏肝散在临床上治疗胃肠动力障碍性疾病疗效肯定, 但其具体作用机制还不十分明确, 可能与促胃动力有关. 以Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)为作用靶点探讨柴胡疏肝散治疗胃肠动力障碍性疾病的作用机制还未见相关报道.

同行评议者
刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科; 齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院

张智, 凌江红, 宁海恩, 王煜姣, 张钰琴, 广西医科大学第一附属医院中医科 广西壮族自治区南宁市 530021
梁纲, 广西医科大学病理生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530021
张智, 在读硕士, 主要从事中西医临床消化疾病方向的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81360544
广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019139
广西中医药民族医药继承创新工程攻关课题基金资助项目, No. GZGG13-04
作者贡献分布: 此课题由凌江红设计; 实验研究过程由凌江红与梁纲指导; 张智、宁海恩、王煜姣及张钰琴共同操作完成; 研究所用试剂由凌江红提供; 数据分析及论文写作由张智与凌江红共同完成.
通讯作者: 凌江红, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院中医科. 459183870@qq.com
电话: 0771-5356515
收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Effect of Chaihu Shugan Powder containing serum on proliferation and cell cycle of rat gastric interstitial cells of Cajal *in vitro*

Zhi Zhang, Jiang-Hong Ling, Hai-En Ning, Yu-Jiao Wang, Gang Liang, Yu-Qin Zhang

Zhi Zhang, Jiang-Hong Ling, Hai-En Ning, Yu-Jiao Wang, Yu-Qin Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Gang Liang, Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360544; Guangxi Natural Science Foundation Program, No. 2013GXNSFAA019139; Guangxi Research Fund for Inheritance and Innovation Projects of Chinese National Minority Medicine, No. GZGG13-04
Correspondence to: Jiang-Hong Ling, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 459183870@qq.com
Received: 2015-08-18 Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of Chaihu Shugan Powder containing serum on proliferation and cell cycle of rat gastric interstitial cells of Cajal (ICCs) *in vitro*.

METHODS: ICCs were identified by immunofluorescence and then divided into different groups to co-culture *in vitro* with Chaihu Shugan Powder containing serum (5%, 10%, or 20%) or domperidone (10%). Untreated cells were used as a blank control. Cell proliferation was detected by CCK-8 assay, and the cell cycle was measured by flow cytometry (FCM). Western blot was used to detect the expression of CDK2 and cyclin E in ICCs.

RESULTS: Compared with the blank group, Chaihu Shugan Powder containing serum (5%, 10%, and 20%) and domperidone (10%) significantly promoted ICC proliferation ($P < 0.01$ for all) and increased the proportions of cells in G_0/G_1 and S phases ($P < 0.01$ for all). Chaihu Shugan Powder containing serum (10%) and 10% domperidone significantly upregulated the expression of CDK2 and cyclin E ($P < 0.01$ for all). Drug containing serum at concentrations of 10% and 20% was significantly better than 5% in promoting cell

proliferation and increasing the proportions of cells in G_0/G_1 and S phases ($P < 0.05$ for all). The difference between 10% and 20% concentrations in increasing the proportion of cells in G_0/G_1 phase was significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference in increasing the proportion of cells in S phase or cell proliferation ($P > 0.05$ for all). Compared with 10% domperidone, 10% drug containing serum was significantly better in promoting ICC proliferation and upregulating the expression of CDK2 and cyclin E ($P < 0.05$ for all). In terms of increasing the proportion of cells in G_0/G_1 and S phases, 10% and 20% drug containing serum was better than 10% domperidone ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Chaihu Shugan Powder containing serum can increase the activity and proliferation of rat gastric ICCs *in vitro*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chaihu Shugan Powder containing serum; Gastric interstitial cells of Cajal; Proliferation; Cell cycle

Zhang Z, Ling JH, Ning HE, Wang YJ, Liang G, Zhang YQ. Effect of Chaihu Shugan Powder containing serum on proliferation and cell cycle of rat gastric interstitial cells of Cajal *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4792-4799 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4792.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4792

摘要

目的: 研究柴胡疏肝散含药血清对体外大鼠胃Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)增殖及其细胞周期的影响.

方法: 体外培养的大鼠胃ICC经荧光鉴定, 取生长对数期内的ICC与各含药血清共孵. 实验分为空白组、柴胡疏肝散含药血清组(5%、10%、20%)及10%多潘立酮含药血清组. 通过CCK-8法检测ICC的增殖作用; 使用流式细胞术检测ICC细胞周期; Western blot检测ICC细胞周期素依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)、cyclin E的表达.

结果: 与空白组比较, 柴胡疏肝散含药血清各浓度组及10%多潘立酮含药血清组可显著促进ICC增殖(均$P<0.01$), 可提高ICC细胞周期G_0/G_1期及S期比例(均$P<0.01$), 同时10%柴胡疏肝散及10%多潘立酮含药血清组可显著上调ICC周期蛋白CDK2、cyclin E的表达(均$P<0.01$). 柴胡疏肝散各浓度组内比较, 10%、20%浓度组对促进ICC增殖及提高G_0/G_1期和S期比例均优于5%浓度组(均$P<0.05$); 10%与20%浓度组在促进ICC增殖作用及提高S期比例上差异无统计学意义(均$P>0.05$). 与10%多潘立酮含药血清组比较, 10%柴胡疏肝散组对ICC增殖作用及上调CDK2、cyclin E的表达均优于10%多潘立酮组(均$P<0.05$); 10%、20%柴胡疏肝散含药血清组提高G_0/G_1期及S期比例亦优于10%多潘立酮组(均$P<0.05$).

结论: 柴胡疏肝散含药血清可提高ICC生长活性, 对ICC的增殖分化起促进作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 柴胡疏肝散含药血清; 胃Cajal间质细胞; 细胞增殖; 细胞周期

核心提示: 5%、10%、20%柴胡疏肝散含药血清均可促进胃Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)的增殖, 提高ICC细胞周期G_0/G_1及S期比例, 10%柴胡疏肝散含药血清可显著上调细胞周期素依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2)及cyclin E的表达, 这提示柴胡疏肝散含药血清促进ICC增殖分化是通过影响细胞周期起作用的.

张智, 凌江红, 宁海恩, 王煜姣, 梁纲, 张钰琴. 柴胡疏肝散含药血清对大鼠胃Cajal间质细胞增殖及细胞周期的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4792-4799 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4792.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4792

0 引言

功能性消化不良、胃食管反流病、肠易激综合症等胃肠动力障碍性疾病是目前的多发病和常见病[1,2], 在祖国医学属于“胃脘痛”、“痞证”、“纳呆”、“便秘”、“胃反”等范畴, 精神心理障碍如焦虑抑郁、情志不舒等[3-5]是其明显促发因素. 柴胡疏肝散是疏肝理气法的经典代表方, 具有疏肝行气、活血止痛之功, 主治肝气郁滞证. 现代有关研究[6-10]表明, 柴胡疏肝散对功能性消化不良、肠易激综合征等胃肠动力障碍性疾病有明显疗效, 缓解率高, 但其具体作用机制尚不清楚, 可能与促胃动力作

研发前沿
近年来有关促胃肠动力的相关中药药理药效的研究较多, 但对具体的促胃肠动力机制研究较欠缺, 许多涉及细胞分子水平的研究还有待解决.

相关报道
课题组前期研究提示柴胡疏肝散可减轻长期夹尾应激大鼠抑郁、饮食量减低、体质量增长缓慢等情况, 改善胃组织学, 同时可上调其中枢和外周胃泌素的表达, 下调外周胃组织生长抑素表达. 周吕等研究发现柴胡疏肝散可增加慢性激怒应激大鼠胃窦平滑肌动力, 改善脑肠肽水平. 张铮铮等通过复制大鼠腹泻型肠易激综合征模型, 发现加味柴胡疏肝散可提高结肠黏膜中CCK水平, 从而缓解肠易激综合征模型大鼠的肠功能紊乱.

用有关. Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)广泛分布于胃肠道, 是胃肠活动的起搏者和调节者, 同时也是胃肠道壁内神经信息的传递者, 对胃肠道活动有重要的影响[11]. ICC的数量和/或结构发生改变, 可引起胃肠功能活动的改变[12,13]. 那么, 柴胡疏肝散治疗胃肠动力障碍性疾病的机制是否可能通过影响ICC的增殖分化及活性从而促进胃肠动力? 本实验旨在通过体外ICC的培养, 利用血清药理学技术、CCK-8法、流式细胞术、蛋白免疫印迹法等, 观察柴胡疏肝散含药血清对ICC的影响, 探讨疏肝理气法治疗胃肠动力障碍性疾病可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD大鼠, 雌雄不限, 体质量200 g左右(广西医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK桂2014-0002). 中药饮片(陈皮、柴胡、川芎、枳壳、白芍、香附、炙甘草)及多潘立酮(西安杨森公司生产)均购自广西医科大学第一附属医院药房; M199培养基购自美国hyclone公司; 胎牛血清购自美国SCIENCELL公司; Ⅱ型胶原酶、胰蛋白酶、大鼠干细胞因子均购自美国Sigma公司; 青链霉素混悬液、D-Hanks缓冲液、抗荧光淬灭封片液购自杭州吉诺公司; 一抗兔抗大鼠C-kit蛋白多克隆IgG抗体(CD117/c-kit antibody)购自美国pierce公司; 二抗Dylight^{TM}488 Conjugate Goat anti-Rabbit IgG购自联科生物公司; 一抗CDK2兔抗鼠多克隆抗体、cyclin E小鼠抗大鼠多克隆抗体均购自美国CST公司; 抗兔及抗小鼠荧光二抗均购自美国LI-COR公司; 50 mL/L CO_2培养箱、酶标仪购自美国Thermo公司; 正置荧光显微镜、倒置相差显微镜购自日本OLYMPUS公司, 流式细胞仪购自美国BD公司.

1.2 方法

1.2.1 含药血清的制备: 参照相关文献[14,15], 取SD大鼠30只, 雌雄不限, 分为柴胡疏肝散组、多潘立酮组、空白血清组, 按随机数字表法每组分配10只大鼠. 柴胡疏肝散(来源《景岳全书》, 原方组成及用量: 陈皮6 g、柴胡6 g、川芎4.5 g、枳壳4.5 g、白芍4.5 g、香附4.5 g、炙甘草1.5 g)按照普通成人(60 kg/人)临床用量的10倍[16], 以1∶5的容积比用蒸馏水泡30 min, 煎煮2次(30 min/次), 过滤, 去渣取汁, 合并滤液加热蒸发至浓度为105%(1.05 g/mL); 多潘立酮按成人(60 kg/人)临床用量的10倍, 用蒸馏水制成浓度为0.1%; 空白组给予生理盐水. 每组灌胃量均为1.5 mL/100g, 每天灌胃2次, 间隔12 h, 连续给药3 d. 采血及处理: 末次给药后1 h采血. 水合氯醛腹腔麻醉后, 剖腹并用真空采血管采集腹主动脉血, 室温静置至有血清析出, 3500 r/min离心15 min分离血清, 同组血清混合后, 于56 ℃水浴中灭活30 min, 用0.22 μm微孔滤膜过滤除菌, 置-80 ℃保存备用.

1.2.2 大鼠胃ICC的提取、培养: 参考相关文献中关于ICC的分离培养方法并进行适当调整[17-19], 取SD大鼠2只, 雌雄不限, 禁食不禁水8 h, 10%水合氯醛按0.3 mL/100 g腹腔注射麻醉后无菌开腹取胃, 沿胃小弯剪开, 用D-hanks缓冲液(含双抗)清洗3遍, 在解剖显微镜下用锐性镊子剥去胃黏膜层, 将胃肌条剪碎至0.1 cm×0.1 cm大小, Ⅱ型胶原酶消化液(用不含血清的M199培养基配制, 终浓度1.3 mg/mL)于37 ℃恒温水浴箱中消化胃组织碎块50 min左右, 1000 r/min、5 min离心弃上清, D-hanks缓冲液重悬并吹打5 min, 再离心弃上清, M199完全培养基(含M199培养基、10%胎牛血清、1%双抗、0.5 μg/mL两性霉素B和25 ng/mL干细胞因子)重悬细胞并过200目筛网, 加入等量的Ficoll 400密度梯度液1000 r/min、离心7 min, 最后调整细胞密度为1×10^{6}个/mL, 每个25 cm^{2}的培养瓶接种4 mL, 50 mL/L 37 ℃、CO_2培养箱内培养, 24 h后换液, 冲去未贴壁的细胞, 此后每隔3 d换液1次, 倒置显微镜下观察拍照.

1.2.3 大鼠胃ICC的鉴定: 取培养5-7 d的细胞, 经0.25%的胰蛋白酶消化成细胞悬液, 收集后离心并弃上清, 加入M199完全培养基重悬, 调整细胞密度, 接种至含无菌圆形盖玻片的24孔板中, 每孔接种1×10^{4}的细胞量, 贴壁24 h后经冰冻甲醇固定10 min, PBST清洗3次, 每次5 min; 5%脱脂奶粉封闭10 min, PBST清洗3次, 每次5 min; 加入一抗兔抗大鼠C-kit蛋白多克隆IgG抗体(1∶100), 4 ℃冰箱孵育过夜, PBST液冲洗3遍, 加入二抗Dylight^{TM}488 Conjugate Goat anti-Rabbit IgG(1∶200), 37 ℃培养箱避光孵育1 h, PBST清洗3遍, 最后加抗淬灭封片液封片, 置荧光显微镜下观察并拍照.

1.2.4 大鼠胃ICC生长对数期的确定: 经酶解法制备大鼠胃ICC单细胞悬液(方法同1.2.2), 接种至96孔板, 每孔接种1×10^{4}的细胞量, 50 mL/L

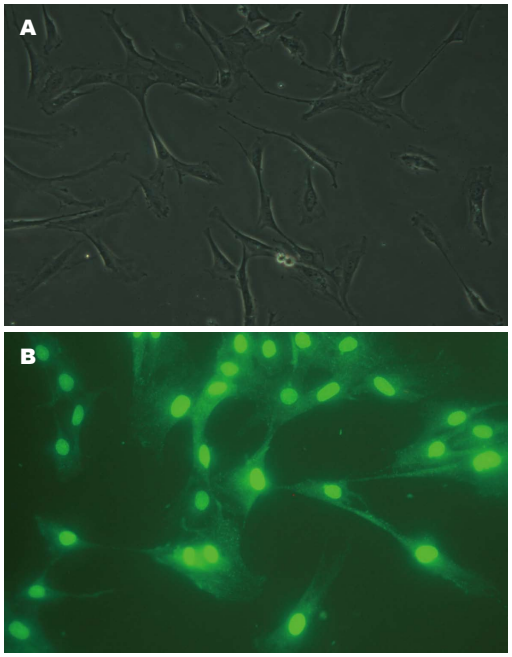


图 1 ICC的形态及鉴定(×200). A: 普通倒置显微镜下ICC的形态; B: 正置荧光显微镜对ICC的荧光鉴定. ICC: Cajal间质细胞.

CO_2培养箱内培养24 h后, 按顺序取3孔加入20 μL浓度为5 mg/mL的MTT液培养4 h, 去掉培养液, 加入150 μL DMSO孵育10 min, 振荡30 s后, 酶标仪单波长492 nm处测光密度(optical density, OD)值, 培养板放回培养箱内继续培养, 之后分别在细胞培养的第2-14天重复上述操作, 测定OD值, 以培养细胞的天数为横坐标, 以OD值为纵坐标, 制作细胞生长曲线.

1.2.5 CCK-8法检测ICC的增殖作用: 取生长对数期ICC, 经胰酶消化并收集离心, 重悬计数后接种于96孔板, 每孔接种1×10^4细胞量, 24 h后换液并加入5%、10%、20%浓度的柴胡疏肝散含药血清及10%多潘立酮含药血清, 每组重复6孔, 于培养箱培养24 h后, 分别加入10 μL CCK-8, 孵育4 h后, 酶标仪以450 nm为主波长、630 nm为次波长, 采用单步测量法测其OD值.

1.2.6 流式细胞术检测ICC细胞周期: 取生长对数期ICC, 经胰酶消化离心后计数接种至6孔板, 每孔接种1×10^6的细胞量, 贴壁24 h后, 弃去孔内旧培养基, 将5%、10%、20%浓度的柴胡疏肝散含药血清及10%多潘立酮含药血清分别作用于ICC, 24 h后经胰酶消化并离心收集细胞, 700 mL/L冰冻乙醇4 ℃固定过夜, 余下步骤按照细胞周期试剂盒操作. 设空白血清孵育的细胞作空白对照组. 实验数据使用BD Accuri C6 Software处理.

1.2.7 Western blot检测ICC周期蛋白CDK2、cyclin E的表达: 取生长对数期ICC, 经胰酶消化离心后计数并接种至6孔板, 每孔接种1×10^6的细胞量, 贴壁24 h后, 弃去孔内旧培养基, 将10%浓度的柴胡疏肝散含药血清及多潘立酮含药血清分别作用于ICC, 24 h后经预冷PBS洗涤3次, 每次5 min, 用微量移液器吸净残余PBS, 加入100 μL含1%PMSF的RIPA细胞裂解液, 细胞刮子收集细胞, 冰浴30 min后4 ℃ 12000 r/min离心20 min, 吸取上清液, BCA法测量蛋白浓度, 取30 μg蛋白与相应的上样缓冲液混合, 沸水中变性5 min, 置于冰上备用. 蛋白经10%SDS-PAGE分离胶分离后转移至0.45 μm PVDF膜. 5%脱脂奶粉封闭PVDF膜1 h, 加入cyclin E、CDK2一抗(1∶1000), 4 ℃过夜. 洗膜3次, 每次5 min, 加入荧光二抗(1∶10000), 37 ℃孵育2 h, 洗膜3次, 每次5 min, 最后使用Odyssey双色红外成像系统进行扫膜成像, 通过Quantity One软件对Western条带进行定量分析, 以GAPDH作为内对照,确定目标蛋白的相对表达量.

统计学处理 所有实验数据均以mean±SD表示, 并采用SPSS16.0软件处理. 两组以上均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 若方差齐, 组间及组内两两比较采用LSD方法, 若方差不齐, 组间及组内两两比较采用Dunnett's C法, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 显微镜下的ICC形态 细胞培养5-7 d, 其形态显现清晰, 胞体呈三角形或梭形, 胞体上有2个以上的长突起, 并可形成二级突起, 以此与周围细胞紧密相连, 胞核大, 核周胞浆较少(图1A). ICC内*kit*基因编码酪氨酸激酶受体c-kit蛋白, 免疫荧光染色法可对培养的原代细胞进行特异性c-kit蛋白鉴定, 如图1B所示, 着色者即为阳性.

2.2 ICC的生长曲线 前3-5 d细胞生长处于滞留期, 生长缓慢, 6-8 d处于生长对数期, 增殖分裂速度快, 第9天以后进入平台期, 保持着相对稳定的生长状态(图2).

2.3 各组ICC增殖作用的比较 与空白组比较, 柴胡疏肝散含药血清各浓度组及10%多潘

创新盘点

本实验通过制备柴胡疏肝散含药血清, 观察柴胡疏肝散含药血清对体外大鼠胃ICC的影响, 研究柴胡疏肝散治疗胃肠动力障碍性疾病可能的作用机制, 为深层次探讨疏肝理气法促胃肠动力机制奠定基础.

应用要点

ICC广泛分布于胃肠道, 是胃肠活动的起搏者和调节者, 同时也是胃肠道壁内神经信息的传递者, 对胃肠道活动有重要的影响. 本研究证实柴胡疏肝散含药血清可提高体外大鼠胃ICC生长活性, 促进增殖, 这可能是柴胡疏肝散治疗胃肠动力障碍性疾病可能的作用机制, 可为临床用药提供相应的理论依据.

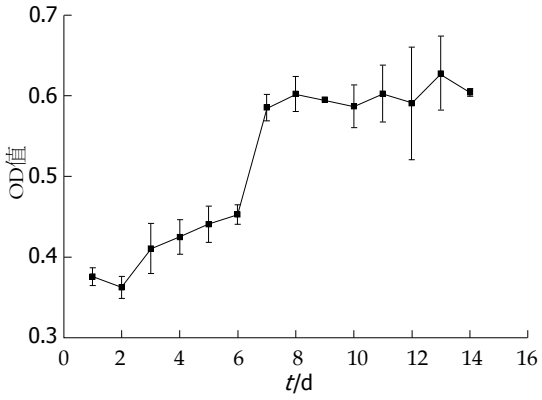


图 2 ICC的生长曲线. ICC: Cajal间质细胞.

立酮含药血清组可显著促进ICC的增殖(均P<0.01). 柴胡疏肝散含药血清各浓度组内比较中, 10%、20%浓度组增殖效果优于5%浓度组(均P<0.05), 但10%与20%浓度组相比较差异无统计学意义(P>0.05). 与10%多潘立酮含药血清组相比较, 10%柴胡疏肝散含药血清组促进ICC增殖有差异(P<0.05)(表1).

2.4 各组ICC细胞周期的比较 与空白组比较, 柴胡疏肝散含药血清各浓度组及10%多潘立酮含药血清组均可显著提高G_0/G_1期及S期比例(均P<0.01). 柴胡疏肝散含药血清组内比较中, 10%、20%浓度组提高G_0/G_1期比例显著优于5%浓度组(均P<0.05), 20%浓度组亦优于10%浓度组(P<0.05); 在提高S期比例上, 10%、20%浓度组亦优于5%浓度组(均P<0.05), 但10%与20%浓度组比较差异无统计学意义(P>0.05). 与10%多潘立酮含药血清组比较, 10%、20%柴胡疏肝散含药血清组均可显著提高G_0/G_1期及S期比例(均P<0.05)(表2, 图3).

2.5 各组ICC周期蛋白CDK2、cyclin E表达的比较 与空白组比较, 10%柴胡疏肝散及10%多潘立酮含药血清组ICC周期蛋白CDK2、cyclin E的表达显著增加(均P<0.01); 与10%多潘立酮含药血清组比较, 10%柴胡疏肝散含药血清组CDK2、cyclin E的表达有差异(P<0.05)(图4).

3 讨论

ICC广泛分布于胃肠道, 其在胃肠活动的起搏和调节作用已得到证实[20]. 临床上许多胃肠动力异常性疾病如胃食管反流病[21]、胃轻瘫[22,23]、慢传输型便秘[24]、假性肠梗阻[11]等, 均存在ICC数量和/或生理结构的异常. 胃肠道慢波节律和兴奋传导异常等, 是胃肠动力障碍性疾病

表 1 各组ICC增殖作用的比较 (n = 6, mean ± SD)

分组	OD值
空白组	0.834 ± 0.02
10%多潘立酮含药血清组	1.175 ± 0.04[b]
5%柴胡疏肝散含药血清组	1.063 ± 0.08[b]
10%柴胡疏肝散含药血清组	1.222 ± 0.07[bce]
20%柴胡疏肝散含药血清组	1.161 ± 0.07[be]

[b]P<0.01 *vs* 空白组; [c]P<0.05 *vs* 10%多潘立酮含药血清组; [e]P<0.05 *vs* 5%柴胡疏肝散含药血清组. ICC: Cajal间质细胞.

的共同原因, ICC发育分化障碍、生理结构异常是多种胃肠疾病的关键机制[25]. 这无疑给临床治疗胃肠动力障碍性疾病提供了新的思路. 课题组前期研究[26-28]表明, 柴胡疏肝散可减轻长期夹尾应激大鼠抑郁、饮食量减低、体质量增长缓慢等情况, 改善胃组织学, 同时可上调其中枢和外周胃泌素的表达, 下调外周胃组织生长抑素表达. 基于柴胡疏肝散良好的临床疗效及前期实验研究, 本实验以ICC为切入点, 从细胞水平进一步探讨其治疗胃肠动力障碍性疾病可能的作用机制. 实验结果表明, 柴胡疏肝散含药血清各浓度组对ICC的增殖作用均优于空白组, 柴胡疏肝散含药血清可显著提高ICC的生长活性, 对ICC的增殖起促进作用, 但这种促进作用并不呈浓度依赖性, 而以10%浓度组效果较佳, 提高浓度并不能发挥更大的促进作用. 多潘立酮为外周多巴胺受体阻滞药, 是促胃动力经典药物, 实验中10%多潘立酮含药血清对ICC的增殖效果亦明显优于空白组, 而相同浓度的柴胡疏肝散含药血清对ICC的增殖效果则略优于多潘立酮组, 因此不排除柴胡疏肝散具有阻滞多巴胺受体的作用从而促进胃肠动力, 但这亦需要更多实验研究加以论证.

细胞周期(cell cycle)是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程, 细胞周期的变化通常以各周期时相所占百分比来表示. 细胞增殖分化过程中各细胞周期时相得以有序交替和变更, 又依赖于CDKs及cyclins的调节. cyclin E是细胞从G_1期向S期转化的关键调节因子[29], 现有的研究[30,31]提示, G_1/S转换顺利与否是细胞增殖快慢的关键. 在药物或其他方式作用产生的生长信号刺激下, cyclin E表达上调, 并与CDK2结合形成活化的cyclin E-CDK2复合体, 促使视网膜母细胞瘤基

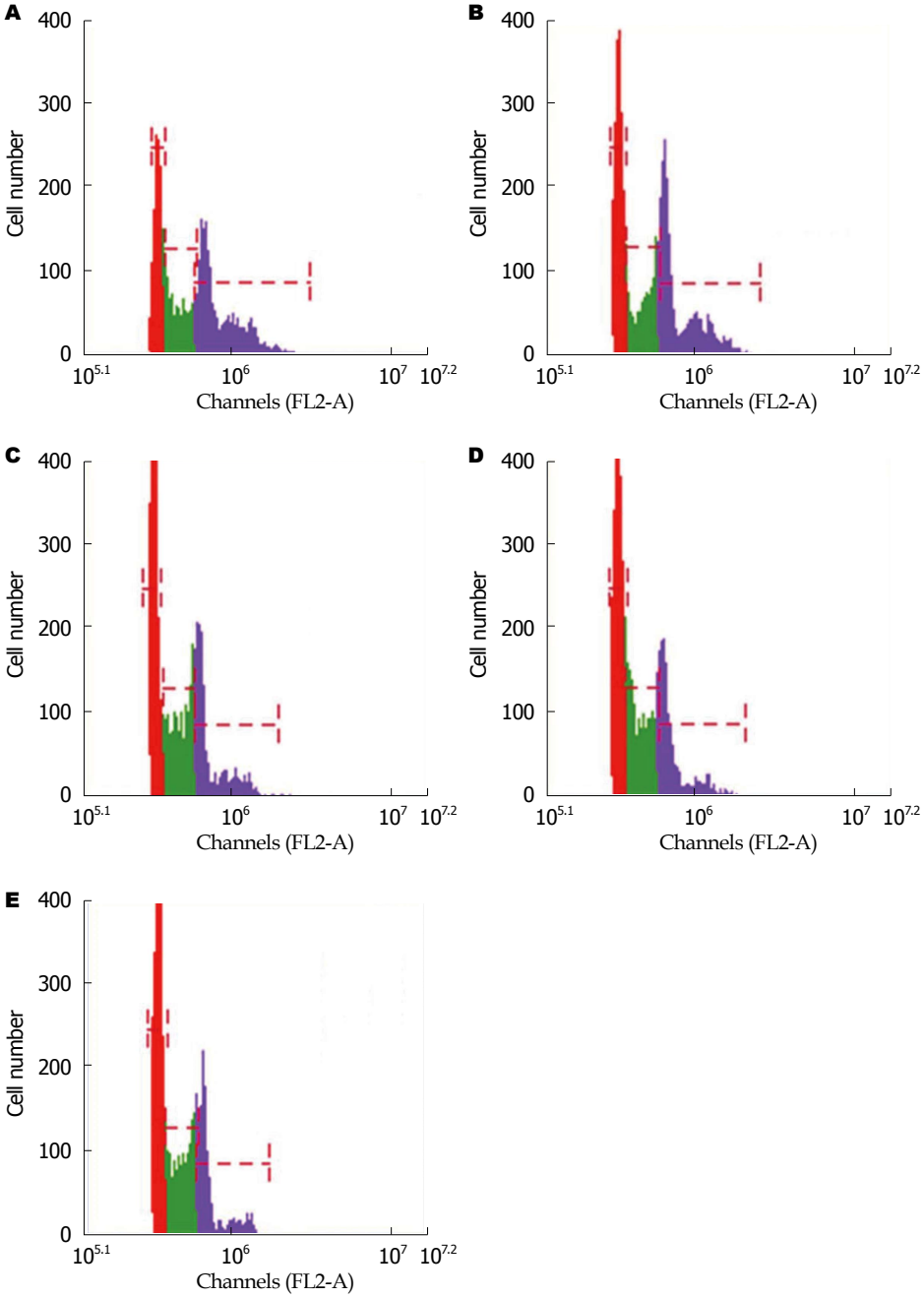


图 3　流式细胞术检测ICC细胞周期. A: 空白组; B: 10%多潘立酮含药血清组; C: 5%柴胡疏肝散含药血清组; D: 10%柴胡疏肝散含药血清组; E: 20%柴胡疏肝散含药血清组. ICC: Cajal间质细胞.

因蛋白(pRb)磷酸化并释放出重要的核转录因子E2F, S期有关靶分子的表达增加, 加速DNA复制从而促进细胞增殖. 本实验中, 在柴胡疏肝散及多潘立酮含药血清干预下, ICC的细胞周期相关蛋白表达发生了改变, cyclin E、CDK2表达上调, 流式细胞术示G_0/G_1、S期比例较空白组显著升高, 说明该含药血清可使DNA合成所需物质和能量合成加速, 并促进DNA复制, G_1/S转换加速, 最终促进细胞的增殖.

总之, 柴胡疏肝散作为疏肝理气法的经典代表方, 其含药血清可提高体外培养的大鼠胃ICC生长活性, 促进增殖分化, 这种促进作用是通过影响DNA合成所需的物质能量和DNA复制的速度起作用的. 这些可能是柴胡疏肝散治疗胃肠动力障碍性疾病的作用机制之一, 也可能是疏肝理气法促胃动力的作用机制, 但其深层的分子生物学作用机制(比如通过何种信号通路促进ICC增殖分化等)以及其他可能的作

同行评价

论文设计合理, 研究过程规范, 立意新颖, 从ICC角度探讨柴胡疏肝散对胃肠道作用机制具有一定的理论指导意义.

表 2　各组ICC细胞周期的比较 (n = 3, mean ± SD, %)

分组	细胞周期		
	G_0/G_1	S	G_2
空白组	29.15 ± 0.07	18.25 ± 1.34	46.75 ± 1.48
10%多潘立酮含药血清组	35.25 ± 0.64[b]	24.90 ± 0.28[b]	39.45 ± 0.35[b]
5%柴胡疏肝散含药血清组	42.70 ± 0.85[bc]	25.45 ± 0.07[b]	28.10 ± 1.84[bc]
10%柴胡疏肝散含药血清组	44.40 ± 1.70[bce]	28.45 ± 0.64[bce]	25.10 ± 1.41[bce]
20%柴胡疏肝散含药血清组	48.90 ± 0.71[bceg]	27.55 ± 0.07[bce]	23.25 ± 0.21[bce]

[b]P<0.01 *vs* 空白组; [c]P<0.05 *vs* 10%多潘立酮含药血清组; [e]P<0.05 *vs* 5%柴胡疏肝散含药血清组; [g]P<0.05 *vs* 10%柴胡疏肝散含药血清组. ICC: Cajal间质细胞.

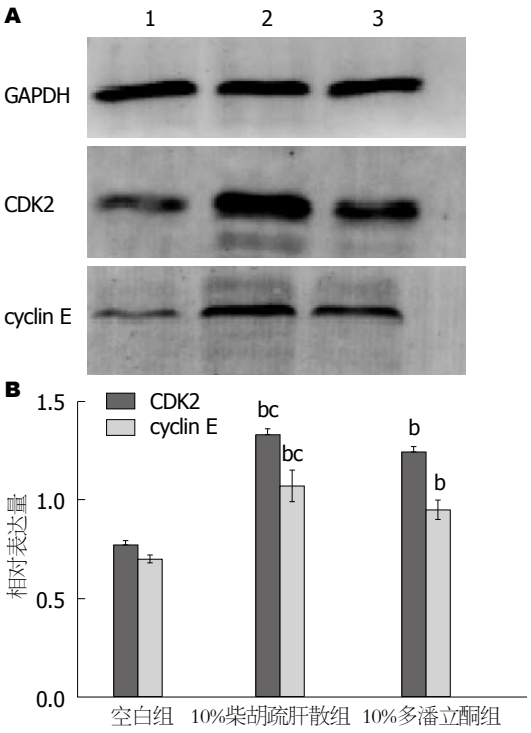


图 4　Western blot检测各组蛋白的表达. A: Western blot条带; B: CDK2、cyclin E相对表达量. [b]P<0.01 *vs* 空白组; [c]P<0.05 *vs* 10%多潘立酮组. 1: 空白组; 2: 10%柴胡疏肝散组; 3: 10%多潘立酮组. CDK2: 细胞周期素依赖性激酶2.

用机制尚有待进一步研究.

4　参考文献

1 Ohara S, Kawano T, Kusano M, Kouzu T. Survey on the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 603-611 [PMID: 21359521 DOI: 10.1007/s00535-011-0382-1]

2 Wang A, Liao X, Xiong L, Peng S, Xiao Y, Liu S, Hu P, Chen M. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 43 [PMID: 18808723 DOI: 10.1186/1471-230X-8-43]

3 许卫华, 姚树坤, 李妮娇, 张艳丽, 柯美云. 中医辨证论治对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态影响的研究. 北京中医药大学学报 2013; 36: 640-644

4 李勇, 贺丹军, 魏睦新. 功能性消化不良与精神心理因素的相关性及中药的干预作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3081-3086

5 Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 158-167 [PMID: 23358396 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.10]

6 Yang N, Jiang X, Qiu X, Hu Z, Wang L, Song M. Modified chaihu shugan powder for functional dyspepsia: meta-analysis for randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 791724 [PMID: 23762161 DOI: 10.1155/2013/791724]

7 侯全忠, 晏桂华, 常小荣. 柴胡疏肝散加减治疗功能性消化不良60例疗效分析. 实用中医药杂志 2011; 27: 510-512

8 刘汶, 范萌, 陈諳, 周吕. 柴胡疏肝散对功能性消化不良肝气郁结证患者胃动力及胃肠激素的影响. 中医杂志 2010; 51: 30-33

9 张向荣, 杨丽萍, 周艳玲. 柴胡疏肝散加减治疗便秘型肠易激综合征临床研究. 新中医 2011; 43: 20-21

10 乔成安. 柴胡疏肝散加味治疗功能性消化不良的临床研究. 四川中医 2010; 28: 85-86

11 Jain D, Moussa K, Tandon M, Culpepper-Morgan J, Proctor DD. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 618-624 [PMID: 12650797]

12 Kito Y, Suzuki H. Properties of pacemaker potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the mouse small intestine. *J Physiol* 2003; 553: 803-818 [PMID: 14565995]

13 Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology* 2007; 50: 176-189 [PMID: 17222246]

14 石艳婷, 司春峰, 刘斌, 刘传勇, 郭建强. 四种中药含药血清对大鼠离体结肠平滑肌细胞作用的筛选研究. 中国中西医结合杂志 2009; 29: 422-424

15 杨植媛, 吴红彦, 李海龙, 邱家权, 邓健男, 王红蕾, 师金凤. 当归含药血清对阿尔兹海默病细胞模型损伤的保护作用. 辽宁中医杂志 2014; 41: 164-167

16 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202-204

17 Xu WD, Jiang X, Lan L, Wang CH, Tong HX, Wang BX. Long-term culture and cryopreservation of

interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 89-98 [PMID: 22050097 DOI: 10.3109/00365521.2011.627445]
18 刘勇, 齐清会. 大鼠胃Cajal间质细胞的分离和培养. 世界华人消化杂志 2005; 13: 495-498
19 Ordög T, Redelman D, Horowitz NN, Sanders KM. Immunomagnetic enrichment of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G351-G360 [PMID: 14563669]
20 Lee JC, Thuneberg L, Berezin I, Huizinga JD. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1999; 277: G409-G423 [PMID: 10444456]
21 Shafik A, Ahmed I, El Sibai O, Shafik AA. Interstitial cells of cajal in reflux esophagitis: role in the pathogenesis of the disease. *Med Sci Monit* 2005; 11: BR452-BR456 [PMID: 16319782]
22 Forster J, Damjanov I, Lin Z, Sarosiek I, Wetzel P, McCallum RW. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 102-108 [PMID: 15623450]
23 Zárate N, Mearin F, Wang XY, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada JR. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management. *Gut* 2003; 52: 966-970 [PMID: 12801952]
24 Lee JI, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1292-1298 [PMID: 16048580]
25 Yin J, Chen JD. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1118-1129 [PMID: 18429936 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00352]
26 凌江红, 张钰琴, 梁纲, 韦连明, 陈业强, 刘耀利, 李勇杰. 疏肝理气法对夹尾应激大鼠行为学及胃组织学的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 299-302
27 凌江红, 韦连明, 张钰琴, 梁纲, 王道刚, 刘耀利, 李勇杰. 疏肝理气法对功能性消化不良大鼠下丘脑和胃窦胃泌素, 生长抑素表达的影响. 中国中药杂志 2010; 35: 3069-3073
28 凌江红, 韦连明, 张钰琴, 王道刚, 梁纲, 陈业强, 刘耀利, 李勇杰. 疏肝理气法对功能性消化不良大鼠下丘脑胃血浆胃泌素的影响. 辽宁中医杂志 2009; 36: 1812-1813
29 Farley J, Smith LM, Darcy KM, Sobel E, O'Connor D, Henderson B, Morrison LE, Birrer MJ. Cyclin E expression is a significant predictor of survival in advanced, suboptimally debulked ovarian epithelial cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Res* 2003; 63: 1235-1241 [PMID: 12649182]
30 Huang Q, Li J, Wang F, Oliver MT, Tipton T, Gao Y, Jiang SW. Syncytin-1 modulates placental trophoblast cell proliferation by promoting G1/S transition. *Cell Signal* 2013; 25: 1027-1035 [PMID: 23333240 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.01.008]
31 Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Blelloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid proliferation. *Nat Genet* 2008; 40: 1478-1483 [PMID: 18978791 DOI: 10.1038/ng.250]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4800

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4800-4807
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

骨髓间充质干细胞治疗ConA诱导的小鼠急性肝损伤的作用及机制

王丹娜, 郭海英, 刘应莉, 孙朝侠, 徐元富, 刘文天

背景资料
本研究主要对刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的急性肝损伤的合适剂量及骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)治疗急性肝损伤的剂量和表型进行摸索. 为急性肝损伤模型的建立及BMMSCs的临床应用提供更为准确的实验依据.

王丹娜, 郭海英, 刘应莉, 刘文天, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
孙朝侠, 徐元富, 中国医学科学院血液病医院 天津市 300052
王丹娜, 硕士, 主要从事免疫性肝炎的研究.
作者贡献分布: 此课题由王丹娜、刘文天、郭海英、刘应莉、孙朝侠及徐元富设计; 研究过程由王丹娜、刘文天、郭海英及刘应莉操作完成; 研究所用试剂与工具由孙朝侠与徐元富提供; 数据分析由王丹娜、刘文天及郭海英完成; 本论文写作由王丹娜与刘文天完成.
通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山西道154号, 天津医科大学总医院消化科.
lwentian@sohu.com
电话: 022-60363800
收稿日期: 2015-09-08 修回日期: 2015-10-07
接受日期: 2015-10-12 在线出版日期: 2015-10-28

Therapeutic effects of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on ConA-induced acute liver injury in mice

Dan-Na Wang, Hai-Ying Guo, Ying-Li Liu, Chao-Xia Sun, Yuan-Fu Xu, Wen-Tian Liu

Dan-Na Wang, Hai-Ying Guo, Ying-Li Liu, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Chao-Xia Sun, Yuan-Fu Xu, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300052, China
Correspondence to: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Medical University, 154 Anshan West Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian@sohu.com
Received: 2015-09-08 Revised: 2015-10-07
Accepted: 2015-10-12 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To assess the therapeutic action of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCs) on concanavalin A (ConA)-induced acute liver injury in mice.

METHODS: BMMSCs were isolated from bone tissues of C57BL/6 mice, cultured, identified, and labeled with CM-Dil *in vitro*. C57BL/6 mice were injected with different doses of ConA to find the optimal concentration to generate a mouse model of ConA-induced hepatitis. C57BL/6 mice were randomly divided into groups I-IV and a control group. Groups I-IV were injected with CM-Dil labeled BMMSCs at 1×10^5, 5×10^5, 1×10^6, and 1×10^7, respectively. The control group was injected with PBS. Serum levels of liver enzymes [alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST)], cytokines [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interferon-γ (IFN-γ), and interleukin-4 (IL-4)], histopathology, and localization of BMMSCs were investigated at 24 h after injection.

RESULTS: We collected cells in line with the characteristics of BMMSCs, and the rate of CM-Dil labeling was over 90%. With increasing doses of ConA, the severity of liver injury increased, and 15 mg/kg was the optimal dose for inducing acute liver injury in C57BL/6 mice. Serum levels of ALT, AST, TNF-α, IFN-γ, IL-4 and Knodell score were significantly reduced in groups II and III as compared with the control group ($P < 0.05$). Injected CM-Dil labeled BMMSCs were located in the liver of ConA-injected mice, but were not detected in the heart, lung or spleen.

CONCLUSION: The therapeutic efficacy

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

of BMMSCs for ConA-induced hepatitis is defined. It is possible that BMMSCs migrate to the inflammatory sites and reduce the production of TNF-α, IFN-γ and IL-4 to alleviate liver injury induced by ConA.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells; Concanavalin A; Acute liver injury; Immune regulation

Wang DN, Guo HY, Liu YL, Sun CX, Xu YF, Liu WT. Therapeutic effects of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on ConA-induced acute liver injury in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4800-4807 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4800.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4800

摘要

目的: 观察骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)在刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导小鼠急性肝损伤中的治疗效果, 并对其可能的治疗机制进行探讨.

方法: 将C57BL/6小鼠的股骨骨髓进行分离、培养、鉴定并体外标记获得BMMSCs; 小鼠尾静脉注射不同浓度ConA, 选择最适剂量建立急性肝损伤模型; 小鼠模型分别经尾静脉注射移植不同剂量(1×10^5、5×10^5、1×10^6、1×10^7)的氯甲基苯甲酰胺(CM-Dil)标记的BMMSCs, 对照组给予等量磷酸盐缓冲液. 治疗后24 h检测血清样本中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)的水平, 酶联免疫吸附分析法检测血清中肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素γ(interferon-γ, IFN-γ)及白介素-4(interleukin-4, IL-4)的水平, 取肝脏的病理, 荧光显微镜下观察BMMSCs在肝组织内的定植情况, 并进行肝脏炎症活动度Knodell评分.

结果: 小鼠BMMSCs体外培养及鉴定后符合BMMSCs的特征, CM-DiL体外标记率可达90%以上; 随着ConA注射剂量的增加, 小鼠肝组织损伤严重程度增加, 15 mg/kg是诱导C57BL/6小鼠急性肝损伤的最合适剂量; Ⅱ组、Ⅲ组小鼠血清ALT、AST、TNF-α、IFN-γ、IL-4的水平以及肝脏Knodell评分均明显低于对照组($P<0.05$). 肝组织内可见到植入的被标记的BMMSCs, 而在心、脾、肺等重要脏器并未观察到标记的BMMSCs.

结论: BMMSCs可治疗ConA诱导的小鼠急性肝损伤, 其机制可能是通过降低TNF-α、IFN-γ及IL-4而实现.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 骨髓间充质干细胞; 刀豆蛋白A; 急性肝损伤; 免疫调节

核心提示: 免疫介导的肝损伤是导致急性肝衰竭、慢性炎症与纤维化的重要机制之一, 寻找一种有效控制免疫性肝炎的新的治疗方法至关重要. 本实验旨在证实骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)治疗刀豆蛋白A诱导的急性肝损害的有效性, 并对其可能的机制进行探讨, 为临床上利用BMMSCs的应用提供实验依据.

王丹娜, 郭海英, 刘应莉, 孙朝侠, 徐元富, 刘文天. 骨髓间充质干细胞治疗ConA诱导的小鼠急性肝损伤的作用及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4800-4807 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4800.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4800

0 引言

免疫介导的肝损伤是导致急性肝衰竭、慢性炎症与纤维化的重要机制之一[1], 因此, 寻找一种有效控制甚至根治免疫性肝炎的新的治疗方法至关重要. 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)是来源于骨髓基质的一类具有自我更新能力及多向分化潜能的干细胞, 多种自身免疫性疾病存在着骨髓间充质干细胞的缺陷[2,3], 同时在动物模型的研究中也发现间充质干细胞的移植可以明显改善多种自身免疫性疾病的病情[4,5]. 已有多篇文献报道[4,6]BMMSCs对刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的急性肝损害的小鼠模型有很好的治疗作用, 本实验前期研究[7]也证实BMMSCs移植治疗ConA诱导的急性肝损害可改善一般状况、降低肝功能损伤和缓解肝脏炎性细胞浸润等. 本实验旨在证实BMMSCs治疗ConA诱导的急性肝损害的有效性及安全性, 并对其可能的作用

研发前沿

目前, 探索免疫性肝炎的新的治疗方法至关重要. 多种自身免疫性疾病存在着BMMSCs的缺陷, 同时在动物模型的研究中也发现间充质干细胞的移植可以明显改善病情. 本研究观察BMMSCs在ConA诱导小鼠急性肝损伤中的治疗效果, 并对其可能的治疗机制进行探讨.

相关报道 MSC通过影响脾脏$CD4^+$T淋巴细胞亚群降低Th1、Th2细胞比例, 导致外周血中后者分泌的细胞因子(肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ及白介素-4)水平下降; 升高Treg比例, 降低Th17比例, 维持Th17与Treg平衡, 进而起到治疗ConA诱导的小鼠急性免疫性肝损伤的作用. 该文献更深入的研究了MSC治疗急性肝损伤的机制, 为免疫性肝炎的治疗提供了有力的依据.

机制进行初步探讨, 为临床上利用BMMSCs的应用提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 C57BL/6 ♂小鼠, 5-6周龄, 购自中国医学科学院血液病研究所, 体质量20 g±5 g. 饲养于中国医学科学院血液病研究所动物实验室, 恒温, 恒湿条件下自由摄食摄水, 饲养1 wk. 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准. BD公司CantoⅡ流式细胞仪、Sigma公司ConA(白色冻干粉)、BD公司Cytofix/Cytoperm™ Plus、欣博盛ELISA反应试剂盒等、上海涡旋混合器厂XW-80Y型微型漩涡混合仪器.

1.2 方法

1.2.1 C57BL/6小鼠BMMSCs的分离、培养、鉴定及标记: 采用冲骨髓法[8]以C57BL/6小鼠的股骨骨髓作为BMMSCs的供体来源, 应用骨髓贴壁法[9]对其进行体外培养, 当培养至第3代, 采用流式细胞仪对其细胞表型进行鉴定, 并采用油红O和茜素红染色对其成脂及成骨分化能力进行鉴定[10]. 将生长状态较好的第3代BMMSCs移入CM-DiL溶液中进行标记, 荧光显微镜下观察并计数其细胞标记率.

1.2.2 肝损伤模型建立与标本采集: 将C57BL/6♂小鼠随机分组, 实验组A、B、C及对照组各5只, 分别经尾静脉注射200 μL ConA, 剂量分别为10、15、20 mg/kg, 对照组注射等体积的磷酸盐缓冲液. 8 h后麻醉小鼠, 眼球取血, 检测血清样本中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)的水平. 处死小鼠后, 取其肝脏做病理切片, 并行HE染色, 观察肝组织的病理变化并参考Knodell肝炎活动指数评分系统对肝组织的炎症程度做出评分. 从中选择最合适的ConA的计量再次建立小鼠急性肝损伤模型.

1.2.3 尾静脉移植CM-Dil标记的BMMSCs, 观察其对急性肝损伤模型的影响: 将造模成功的C57BL/6 ♂小鼠随机分组, 于ConA输注30 min后模型Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组、Ⅳ组各5只, 分别经尾静脉注射1×10^5、5×10^5、1×10^6、1×10^7个CM-Dil标记的BMMSCs的细胞悬液, 对照组注射等量的磷酸盐缓冲液. 24 h后麻醉小鼠, 眼球取血, 检测血清样本中ALT、AST的水平. 酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素γ(interferon-γ, IFN-γ)及白介素-4(interleukin-4, IL-4)等细胞因子的水平. 处死小鼠后, 取肝组织行HE染色并对其炎症程度做出Knodell评分; 取模型组小鼠心、肝、脾、肺组织在荧光显微镜下观察冰冻切片组织荧光分布情况.

统计学处理 采用SPSS18.0分析软件分析, 对计数资料采取χ^2检验或Fisher确切概率法, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 BMMSCs鉴定及标记结果 造血细胞来源的标志抗原CD34呈阴性表达, 而间充质干细胞来源的有关标志抗原CD29、CD90表达阳性, 表明培养细胞符合BMMSCs表面特征(图1); 小鼠的第3代BMMSCs加入成脂诱导剂14 d后成功分化为脂肪细胞, 经成骨诱导培养液培养21 d后成功分化为成骨细胞(图2), 可见贴壁培养法分离获得的BMMSCs具有多向分化能力, 细胞活性较好; 荧光显微镜下CM-Dil标记后的BMMSCs发出红色荧光, 且能保持细胞较好的形态(图3), 标记率可达90%以上, 该方法简单、方便、稳定、无毒性, 不影响标记细胞的存活、生长, 标记时间长[11], 可清晰地显示被标记的BMMSCs的分布.

2.2 肝损伤模型建立 注射ConA 8 h后, 实验组小鼠血清ALT、AST的水平及处死后肝脏Knodell评分均明显高于对照组($P<0.05$), 且随ConA注射剂量的增加而增高(表1). 实验组病理显示肝实质内及汇管区炎症细胞浸润以及肝细胞的点状坏死、局灶坏死及大范围坏死等病理变化, 心、脾、肺等组织未见损伤(图4), 且随着ConA注射剂量的增加肝组织坏死及炎细胞浸润的程度逐渐加重, 而对照组小鼠镜下肝小叶结构正常, 肝实质内未见肝细胞坏死及汇管区炎症细胞浸润. 因此15 mg/kg为ConA诱导C57BL/6小鼠急性肝损伤模型的合适剂量, 这与Zhu等[12]、董魁等[13]以♀小鼠为研究对象建立的模型所选用的ConA剂量是一致的.

2.3 BMMSCs对ConA诱导的急性肝损伤治疗效果及可能的作用机制 接受BMMSCs输注治

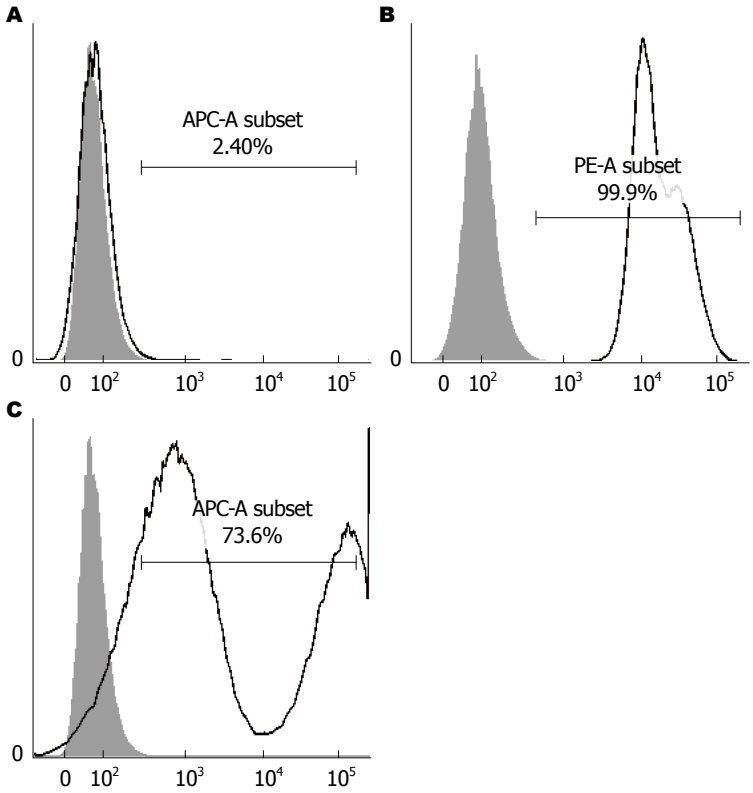


图 1　BMMSCs表面特征. A: CD34表达阴性; B: CD29表达阳性; C: CD90表达阳性. BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

创新盘点

本研究主要对ConA诱导的急性肝损伤的合适剂量及BMMSCs治疗急性肝损伤的剂量和表型进行摸索.

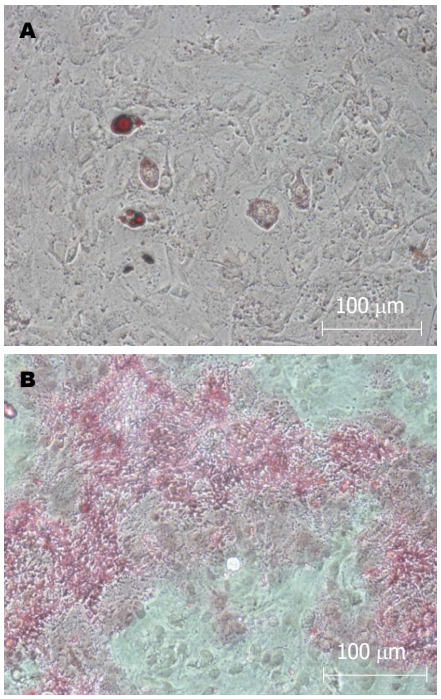


图 2　BMMSCs成脂、成骨分化能力的鉴定(×10). A: 油红染色呈红色; B: 茜素红染色矿化结节呈现红色. BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

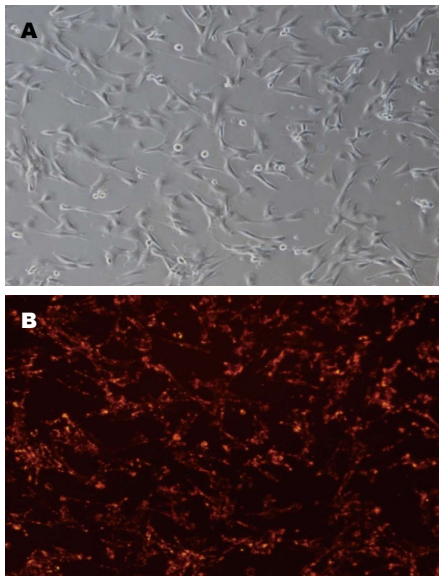


图 3　CM-DiI标记BMMSCs 24 h后(×100). A: 可见光下; B: 荧光下. BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

疗后, 模型Ⅳ组小鼠出现4只死亡(因此模型Ⅳ组小鼠未能进行血清学各项指标的检测), 其余各组小鼠未见死亡. 小鼠血清ALT、AST的水平及肝脏Knodell评分: Ⅱ组和Ⅲ组均明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 而Ⅲ组和Ⅱ组相比较, 差异亦有统计学意义(P<0.05); Ⅰ组与对照组比较无显著性差异(表1). 小鼠血清TNF-α、IFN-γ及IL-4的水平: Ⅱ组和Ⅲ组明显低于空白对照组(P<0.05)(图5). 荧光显微镜下在受损的肝组织内可以观察到植入

应用要点

本文为临床采用骨髓间充质干细胞治疗免疫性肝损伤提供了实验依据, 有一定学术意义和临床价值.

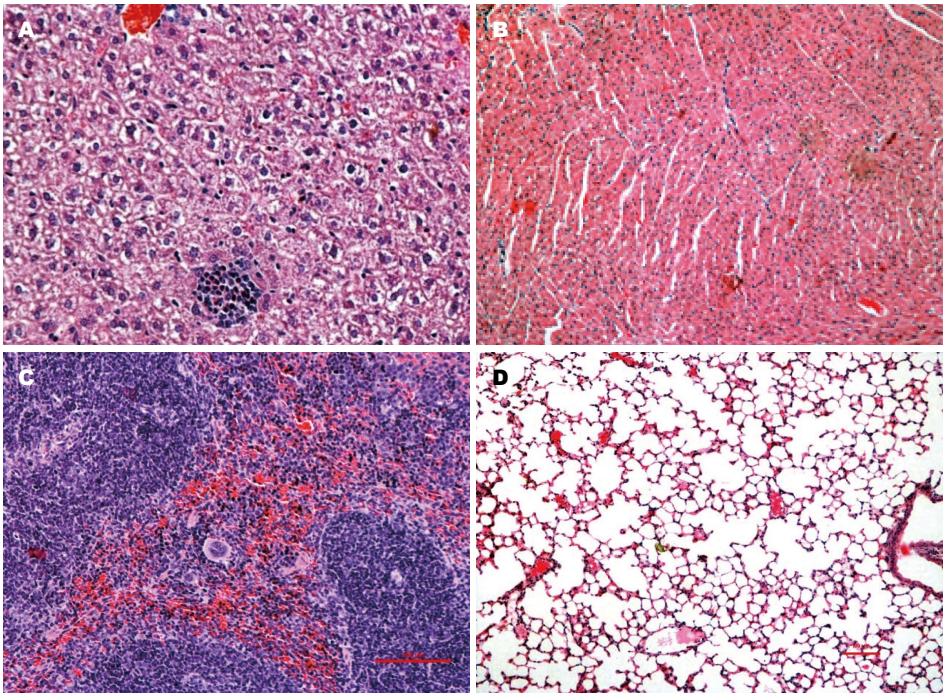


图 4　CM-DiI标记的BMMSCs治疗后小鼠肝脏、心肌、脾、肺的病理变化(×100). A: 肝组织出现炎症坏死; B: 心肌组织未见损伤; C: 脾组织未见损伤; D: 肺组织未见损伤. BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

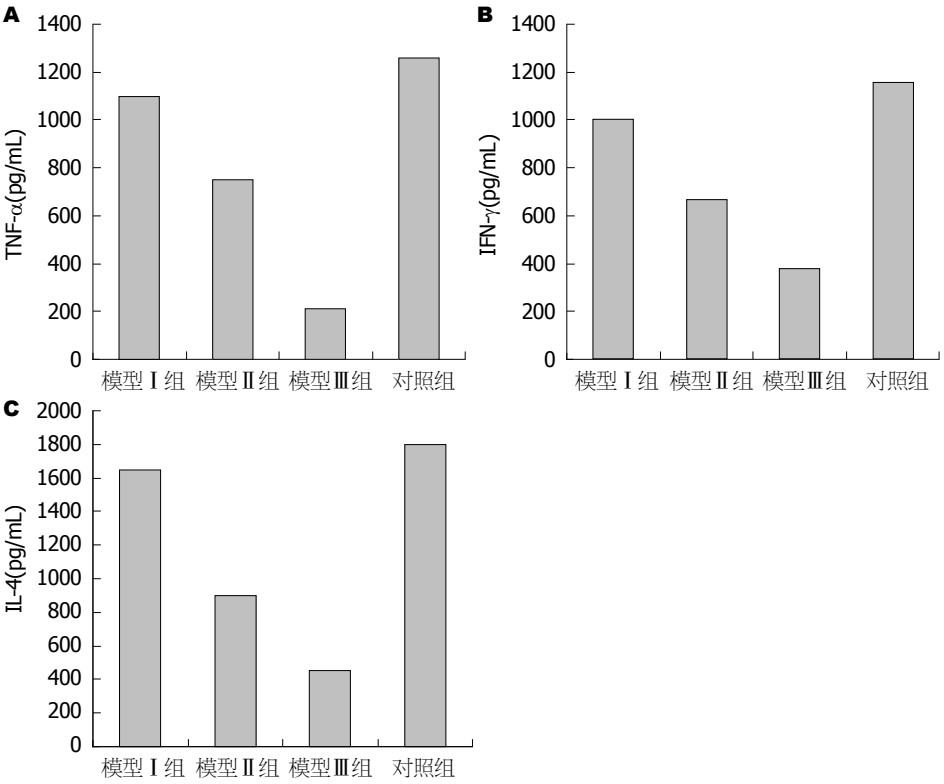


图 5　BMMSCs治疗后小鼠血清TNF-α、IFN-γ及IL-4的水平. A: TNF-α; B: IFN-γ; C: IL-4. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IFN-γ: 干扰素-γ; IL-4: 白介素-4; BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

的被标记的BMMSCs发出红色荧光(图6), 而在心、脾、肺等重要脏器并未观察到标记的BMMSCs.

3 讨论

以往用于BMMSCs移植示踪的技术主要有5-溴脱氧尿嘧啶核苷、绿色荧光蛋白和磁

表 1　小鼠血清ALT、AST水平及肝脏Knodell评分 (mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	Knodell评分(分)
A组	390.2 ± 85.3[a]	380.2 ± 70.3[a]	2.3 ± 1.3[a]
B组	637.0 ± 95.9[ac]	748.9 ± 75.2[ac]	3.1 ± 0.5[ac]
C组	859.6 ± 116.1[ace]	969.7 ± 110.1[ace]	4.1 ± 0.5[ace]
对照组	62.3 ± 5.4	82.3 ± 8.4	0
模型Ⅰ组	620.2 ± 10.3	730.2 ± 11.4	2.9 ± 1.1
模型Ⅱ组	397.1 ± 15.1[g]	390.2 ± 10.2[g]	2.0 ± 0.3[g]
模型Ⅲ组	179.6 ± 46.1[gi]	169.7 ± 61.1[gi]	1.5 ± 0.5[gi]
模型对照组	632.3 ± 115.4	742.3 ± 118.4	3.8 ± 0.5

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组; [c]*P*<0.05 *vs* A组; [e]*P*<0.05 *vs* B组; [g]*P*<0.05 *vs* 对照组; [i]*P*<0.05 *vs* 模型Ⅱ组.
ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

同行评价
本文主要对剂量和表型进行摸索, 设计合理, 结果分析整理规整, 结果足够支持推论.

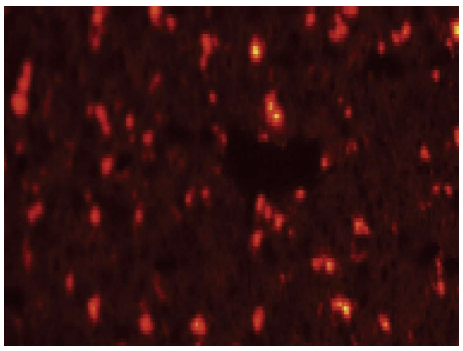


图 6　小鼠肝组织可见CM-Dil标记的BMMSCs. BMMSCs: 骨髓间充质干细胞.

性标记法等, 但均存在操作复杂, 成功率低等缺点[14-16]. 四甲基吲哚羰基花青高酸盐(1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate, Dil)是一种标记细胞膜的新型亲脂羰花青类荧光活体染料[17], 表达稳定, 无细胞毒性, 荧光衰减慢而且Dil不会从标记细胞扩散到非标记细胞, 避免了交叉染色[18], 有实验报道[19]Dil可标记肝细胞、骨髓基质干细胞. CM-Dil是在传统Dil的基础上增加了一个硫醇氯甲基, 对丙酮或醛类固定的组织及石蜡包埋的组织能够进行稳定地标记, 而且CM-Dil保留了传统Dil无细胞毒性, 不影响标记细胞的存活、生长. 本实验应用CM-Dil标记C57BL/6小鼠的第3代BMMSCs, 整个标记过程用时30 min, 24 h后荧光显微镜下观察, 细胞发出红色荧光, 标记率可达90%以上, 标记后的BMMSCs在小鼠的肝脏组织可以清晰地显示红色荧光, 可明确的分辨出BMMSCs且不影响其特性. 其染色方法简单、方便、稳定、无毒性, 荧光标记持续时间较长, 为BMMSCs体内、体外示踪的有效方法.

ConA又名刀豆素, 通过激活$CD4^+$ T细胞和自然杀伤T细胞介导而诱发特异性肝损害[20], 类似人类自身免疫性肝炎[21], 1992年, Tiegs等[22]首次成功的应用ConA诱发了小鼠特异性免疫性肝损伤. 本实验前期研究[23]也显示ConA模型呈急性病程, 造模时间短, 操作简单, 可重复性强. 对于最合适的诱导急性肝损伤模型ConA的用量, 文献报道并不一致, 我们实验中应用10、15、20 mg/kg 3种不同的剂量, 结果显示小鼠肝损害的程度随药物剂量的加大而加重. 当剂量达20 mg/kg时, 已有实验小鼠死亡. 因此, 15 mg/kg是诱导C57BL/6小鼠急性肝损伤模型的合适剂量. 此外, 我们研究发现ConA静脉注射后8 h, 组织学检查未发现心、肺、脾等肝外器官的损伤, 表明ConA诱导的组织损伤具有肝脏特异性, 其原因还有待于进一步研究.

目前研究认为自身免疫性肝炎的发病过程可能涉及到遗传易感性、环境诱发因素、自身抗原、免疫紊乱等多种因素之间的相互作用, 最终引起免疫耐受机制受损, 产生了针对肝脏自身抗原的免疫反应, 从而破坏肝细胞导致肝脏炎症坏死, 并可能进展为肝脏纤维化和肝硬化[24], 传统治疗方案是单用糖皮质激素或联合免疫抑制剂硫唑嘌呤治疗, 但研究[25]发现约10%的患者在高剂量的泼尼松治疗下仍无组织学缓解或出现激素相关的不良反应, 而且长期应用硫唑嘌呤还存在骨髓抑制和增加肿瘤发生率的危险. MSCs不仅具有多分化潜能, 还具有免疫调节功能[26], 近年有研究[27]报道BMMSCs对ConA诱导的急性肝损害的小鼠

模型有很好的治疗作用, BMMSCs能够特定的迁移到免疫器官, 并集中聚集在受损组织和炎症反应部位[4], 明显减轻小鼠肝损害的严重程度. 本实验将体外扩增培养的BMMSCs经尾静脉移植入ConA诱导的急性肝损伤模型小鼠体内, 对标记移植的细胞进行体内示踪, 结果在受损的肝组织观察到植入的BMMSCs, 而在心、脾、肺等重要脏器并未观察到标记的BMMSCs, 这与文献[28]中报道的BMMSCs能够特定的迁移到免疫器官是一致的, 这种作用对治疗ConA诱导的急性肝损伤更具特异性而不影响其他器官功能. 本实验也证实ConA诱导的急性肝损伤模型小鼠经BMMSCs治疗后血清肝酶的水平减低, 肝脏组织病理损伤减轻, 证明BMMSCs治疗ConA诱导的急性肝损伤模型小鼠是有效的.

免疫性肝炎患者的肝脏内有大量的$CD4^+$的辅助型T细胞和$CD8^+$的细胞毒型T细胞浸润. $CD4^+$的辅助型T细胞激活后可以分化成Th1和Th2两个亚型, Th1细胞主要分泌TNF-α和IFN-γ等细胞因子, Th2细胞分泌多种白介素, 如IL-4、IL-10等, 前者可以促进细胞毒性T细胞增殖, 从而上调细胞免疫反应, 损伤肝细胞, 后者促进B细胞分泌免疫球蛋白, 上调体液免疫反应, 杀伤肝细胞[29], 可以证实TNF-α、IFN-γ及IL-4在免疫性肝炎中发挥着重要作用[30]. 本实验给予ConA诱导的急性肝损伤小鼠模型尾静脉输注培养扩增的BMMSCs, 治疗后小鼠ALT、AST的水平及肝脏Knodell评分均明显减低, 且血中TNF-α、IFN-γ、IL-4的水平亦明显减低. 由此推测, BMMSCs可能是通过降低炎症因子的水平, 从而抑制细胞免疫及体液免疫发挥治疗ConA诱导的急性肝损伤的作用. 这与Chen等[31]研究结果BMMSCs移植可通过其免疫抑制作用缓解AIH的肝细胞损伤一致.

总之, BMMSCs已成为近年来医学和生物学领域中最引人注目的研究热点之一, 对ConA诱导的急性肝损伤的治疗安全有效, 将具有极为广阔的应用前景.

4 参考文献

1 翁书强, 姚群燕, 李希, 涂传涛, 沈锡中. 槲皮素对刀豆蛋白A诱导小鼠急性肝损伤的保护作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 40-44

2 Bacigalupo A, Valle M, Podestà M, Pitto A, Zocchi E, De Flora A, Pozzi S, Luchetti S, Frassoni F, Van Lint MT, Piaggio G. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 2005; 33: 819-827 [PMID: 15963858 DOI: 10.1016/j.exphem.2005.05.006]

3 Del Papa N, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, Maglione W, Comina DP, Vitali C, Fraticelli P, Gabrielli A, Cortelezzi A, Lambertenghi-Deliliers G. Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2605-2615 [PMID: 16868984 DOI: 10.1002/art.22035]

4 Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E, Giunti D, Ceravolo A, Cazzanti F, Frassoni F, Mancardi G, Uccelli A. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005; 106: 1755-1761 [PMID: 15905186 DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496]

5 Zhang J, Li Y, Chen J, Cui Y, Lu M, Elias SB, Mitchell JB, Hammill L, Vanguri P, Chopp M. Human bone marrow stromal cell treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Exp Neurol* 2005; 195: 16-26 [PMID: 15904921 DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.03.018]

6 Ryu KH, Kim SY, Kim YR, Woo SY, Sung SH, Kim HS, Jung SC, Jo I, Park JW. Tonsil-derived mesenchymal stem cells alleviate concanavalin A-induced acute liver injury. *Exp Cell Res* 2014; 326: 143-154 [PMID: 24954408 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.06.007]

7 陈楠, 刘应莉, 刘文天, 王邦茂, 孙朝侠, 王玫, 韩明哲. 骨髓间充质干细胞治疗小鼠自身免疫性肝炎. 中华消化杂志 2013; 33: 23-27

8 刘应莉, 刘文天, 韩明哲, 王玫, 孙朝侠. 乙醇抑制大鼠骨髓间充质干细胞参与的肝细胞更新. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 55-57

9 León D, Albasanz JL, Ruíz MA, Iglesias I, Martín M. Effect of chronic gestational treatment with caffeine or theophylline on Group I metabotropic glutamate receptors in maternal and fetal brain. *J Neurochem* 2005; 94: 440-451 [PMID: 15998294 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03211.x]

10 Zhu H, Guo ZK, Jiang XX, Li H, Wang XY, Yao HY, Zhang Y, Mao N. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone. *Nat Protoc* 2010; 5: 550-560 [PMID: 20203670 DOI: 10.1038/nprot.2009.238]

11 Hemmrich K, Meersch M, von Heimburg D, Pallua N. Applicability of the dyes CFSE, CM-DiI and PKH26 for tracking of human preadipocytes to evaluate adipose tissue engineering. *Cells Tissues Organs* 2006; 184: 117-127 [PMID: 17409737 DOI: 10.1159/000099618]

12 Zhu X, He B, Zhou X, Ren J. Effects of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in animal models of acute hepatitis. *Cell Tissue Res* 2013; 351: 477-486 [PMID: 23143676 DOI: 10.1007/s00441-012-1524-3]

13 董魁, 张续乾, 郭海英, 王伟强, 李文文, 王邦茂, 刘文天. 间充质干细胞对小鼠急性免疫性肝损伤治疗作用的机制研究. 中华消化杂志 2015; 35: 104-109

14 Burns TC, Ortiz-González XR, Gutiérrez-Pérez M, Keene CD, Sharda R, Demorest ZL, Jiang Y, Nelson-Holte M, Soriano M, Nakagawa Y, Luquin MR, Garcia-Verdugo JM, Prósper F, Low WC, Verfaillie CM. Thymidine analogs are transferred

from prelabeled donor to host cells in the central nervous system after transplantation: a word of caution. *Stem Cells* 2006; 24: 1121-1127 [PMID: 16373692 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0463]
15 杨林, 朱剑虹, 王宇倩. 绿色荧光蛋白标记神经干细胞的体外研究. 中华实验外科杂志 2004; 21: 1236-1238
16 Kobayashi T, Ochi M, Yanada S, Ishikawa M, Adachi N, Deie M, Arihiro K. A novel cell delivery system using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device for clinical cartilage repair. *Arthroscopy* 2008; 24: 69-76 [PMID: 18182205 DOI: 10.1016/j.arthro.2007.08.017]
17 王美华, 胡锴勋, 邱泽武. 改良小鼠骨髓间充质干细胞培养方法及长效荧光标记的可行性. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 8929-8934
18 Markus PM, Koenig S, Krause P, Becker H. Selective intraportal transplantation of DiI-marked isolated rat hepatocytes. *Cell Transplant* 1997; 6: 455-462 [PMID: 9331496 DOI: 10.1016/S0963-6897(97)00051-1]
19 李东, 崔磊, 舒朝锋, 柳向东, 张英, 柴岗, 刘伟, 曹谊林. 荧光活性染料DiI标记观察人骨髓基质干细胞与部分脱钙骨粘附的实验研究. 中华创伤骨科杂志 2004; 6: 311-314
20 Hong F, Jaruga B, Kim WH, Radaeva S, El-Assal ON, Tian Z, Nguyen VA, Gao B. Opposing roles of STAT1 and STAT3 in T cell-mediated hepatitis: regulation by SOCS. *J Clin Invest* 2002; 110: 1503-1513 [PMID: 12438448 DOI: 10.1172/JCI0215841]
21 Tu CT, Han B, Yao QY, Zhang YA, Liu HC, Zhang SC. Curcumin attenuates Concanavalin A-induced liver injury in mice by inhibition of Toll-like receptor (TLR) 2, TLR4 and TLR9 expression. *Int Immunopharmacol* 2012; 12: 151-157 [PMID: 22138522 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.11.005]
22 Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A. *J Clin Invest* 1992; 90: 196-203 [PMID: 1634608 DOI: 10.1172/JCI115836]
23 伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂. ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4113-4118
24 王倩怡, 贾继东. 自身免疫性肝炎发病机制研究进展. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 572-576
25 王娟. 自身免疫性肝炎的临床研究进展. 中国药物与临床 2011; 11: 56-58
26 Constantin G, Marconi S, Rossi B, Angiari S, Calderan L, Anghileri E, Gini B, Bach SD, Martinello M, Bifari F, Galiè M, Turano E, Budui S, Sbarbati A, Krampera M, Bonetti B. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells* 2009; 27: 2624-2635 [PMID: 19676124 DOI: 10.1002/stem.194]
27 黄颖秋. 间充质干细胞在消化系统疾病治疗中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2688-2696
28 Kubo N, Narumi S, Kijima H, Mizukami H, Yagihashi S, Hakamada K, Nakane A. Efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for fulminant hepatitis in mice induced by concanavalin A. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 165-172 [PMID: 21649723 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06798.x]
29 范列英, 仲人前. 自身免疫性肝炎分子免疫机制研究进展. 中华消化杂志 2003; 23: 52-54
30 Trautwein C, Rakemann T, Brenner DA, Streetz K, Licato L, Manns MP, Tiegs G. Concanavalin A-induced liver cell damage: activation of intracellular pathways triggered by tumor necrosis factor in mice. *Gastroenterology* 1998; 114: 1035-1045 [PMID: 9558294 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70324-5]
31 Chen Y, Chen S, Liu LY, Zou ZL, Cai YJ, Wang JG, Chen B, Xu LM, Lin Z, Wang XD, Chen YP. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune hepatitis by activation of the programmed death 1 pathway. *Immunol Lett* 2014; 162: 222-228 [PMID: 25445618 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.10.021]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4808

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4808-4815
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2及DPYD为金雀异黄酮抗肝纤维化大鼠的关键蛋白

霍亚妮, 张学荣, 廖 明

背景资料
金雀异黄酮为天然产物大豆的提取物, 有许多报道发现其对肝癌、乳腺癌、鼻咽癌等多种肿瘤细胞具有较为好的抑制作用. 同位素相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)标记联合质谱分析的蛋白质组学定量技术, 可同时定量和鉴定成百上千蛋白质, 是研究药物作用的关键蛋白及发现蛋白标志物的强有力工具. 本实验中用CCl_4制备大鼠肝纤维化模型已是较成熟技术, 可利用此模型进行实验研究.

霍亚妮, 张学荣, 廖明, 广西医科大学医学科学实验中心 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室 广西壮族自治区南宁市 530021
霍亚妮, 在读硕士, 主要从事肝纤维化药物治疗方向的研究.
国家自然科学基金项资助目, Nos. 81160063, 81460128
广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019167
广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室基金资助项目, Nos. GK2013-13-A-01-03, GK2014-ZZ05
作者贡献分布: 此课题由廖明设计; 研究过程由霍亚妮操作完成; 研究所用试剂与分析工具由廖明与张学荣提供; 数据分析由廖明与霍亚妮完成; 本论文写作由霍亚妮与廖明完成.
通讯作者: 廖明, 副研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路22号, 广西医科大学医学科学实验中心, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室.
lminggx@163.com
电话: 0771-5358354
收稿日期: 2015-08-21 修回日期: 2015-09-18
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-28

Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2 and DPYD are involved in anti-fibrotic effects of genistein in rats

Ya-Ni Huo, Xue-Rong Zhang, Ming Liao

Ya-Ni Huo, Xue-Rong Zhang, Ming Liao, Experimental Center for Medical Sciences, Guangxi Medical University; Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment, Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160063 and 81460128; Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFBA019167; Fund of Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, Nos. GK2013-13-A-01-03 and GK2014-ZZ05
Correspondence to: Ming Liao, Associate Researcher, Experimental Center for Medical Sciences, Guangxi Medical University, Key Laboratory of High-Incidence-Tumor Prevention & Treatment (Guangxi Medical University), Ministry of Education, 22 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lminggx@163.com
Received: 2015-08-21 Revised: 2015-09-18
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To investigate the molecular mechanism of genistein in therapy of CCl_4-induced liver fibrosis in rats by utilizing isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) coupled with liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS).

METHODS: SD rats were randomly divided into a control group, a model group and a genistein therapy group. The rats of the model group and genistein therapy group were given intragastric administration of 50% CCl_4 for 15 wk to induce liver fibrosis. Genistein therapy was started at the 9th week and lasted for 6 wk. Proteins differentially expressed in the tissue were identified by iTRAQ coupled with LC-ESI-MS/MS technology and analyzed with bioinformatics tools. The expression of representative differentia1 protein (Cyp4 A2 and A1) was validated by Western blot.

RESULTS: A total of 585 proteins were identified by MS, of which 63 were differentially expressed, including 32 up-regulated and 31 down-regulated ones. The differentially expressed proteins are involved in post-translational modification, transcription, recombination and signal transduction pathways. The tissue level of Cyp4 A2 decreased significantly in genistein therapy group compared with the model group,

同行评议者
庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

but Apoa1 showed a reverse trend.

CONCLUSION: Genistein can impact rat tissue protein expression. The antifibrotic effects of genistein may be due to regulation of protein expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Genistein; iTRAQ; Liver fibrosis; Tissue proteins

Huo YN, Zhang XR, Liao M. Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2 and DPYD are involved in anti-fibrotic effects of genistein in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4808-4815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4808.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4808

摘要

目的: 分析金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后, 肝组织中蛋白质的差异表达, 以探讨药物作用的关键蛋白.

方法: 将SD大鼠分为对照组、模型组和金雀异黄酮组, 除对照组外, 其余各组灌胃50% CCl_4溶液连续15 wk, 于第9周开始以金雀异黄酮组进行给药治疗, 连续6 wk之后, 取大鼠肝组织, 提取蛋白质, 以同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术标记蛋白, 经质谱定量、鉴定蛋白质, 采用生物信息学分析蛋白质的功能; 以Western blot对有代表性的药物作用关键蛋白细胞色素C 4A2(Cyp4 A2)和载脂蛋白A1(apolipoprotein A-1, Apoa1)进行验证.

结果: 质谱共鉴定到585种蛋白质, 其中差异蛋白为63个, 含上调蛋白32个, 下调蛋白31个. 对这些差异表达蛋白进行功能分析, 发现参与信号传导、分子催化、分子绑定等过程, 差异表达蛋白之间存在紧密的相互作用. Western blot验证显示, 与模型组相比, 蛋白质相互作用的关键节点蛋白Cyp4 A2的表达明显降低, 而Apoa1的表达明显增加.

结论: 金雀异黄酮能通过调节肝组织中的多种蛋白质表达从而达到抗肝纤维化的效果, 其中对Cyp4 A2、Apoa1、膜联蛋白A2、二氢嘧啶脱氢酶等蛋白的调节可能是其抗肝纤维化作用的关键.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 金雀异黄酮; iTRAQ; 肝纤维化; 肝组织蛋白

核心提示: 本研究以CCl_4大鼠肝纤维化模型作为研究对象, 采用iTRAQ结合质谱分析的方法, 研究金雀异黄酮作用大鼠后肝组织中蛋白质的表达变化, 并采用Western blot验证药物作用的关键蛋白, 进一步从蛋白质组学水平揭示金雀异黄酮抗肝纤维化作用的关键蛋白及机制.

霍亚妮, 张学荣, 廖明. Cyp4 A2, Apoa1, ANXA2及DPYD为金雀异黄酮抗肝纤维化大鼠的关键蛋白. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4808-4815 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4808.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4808

0 引言

金雀异黄酮为天然产物大豆的提取物, 有许多研究[1-5]发现其对肝癌、乳腺癌、鼻咽癌等多种肿瘤细胞具有较为好的抑制作用. 同位素相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)标记联合质谱分析的蛋白质组学定量技术, 可同时定量和鉴定成百上千蛋白质, 是研究药物作用的关键蛋白及发现蛋白标志物的强有力工具[6,7]. 我们前期的研究显示金雀异黄酮具有明显的减轻大鼠的肝纤维化程度[8,9], 并采用iTRAQ标记结合液相-质谱联用技术分析了金雀异黄酮作用大鼠肝星状细胞后的差异表达蛋白[10]. 本研究以CCl_4大鼠肝纤维化模型作为研究对象, 采用iTRAQ结合质谱分析的方法, 研究金雀异黄酮作用大鼠后肝组织中蛋白质的表达变化, 并采用Western blot验证药物作用的关键蛋白, 进一步从蛋白质组学水平揭示金雀异黄酮抗肝纤维化作用的关键蛋白及机制.

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD♂大鼠, 体质量220 g±30 g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(桂)2014-0003; 金雀异黄酮购自Sigma公司; DMEM购自GIBICO公司; 蛋白提取及电泳分析所用的试剂RIPA裂解液、丙酮、过硫酸铵、TEMED、SDS、考马斯亮蓝等购自Thermo公司; iTRAQ Reagents-4plex Chemistry试剂盒、TEAB等主要质谱试剂购自美国Applied Biosystems公司. 电泳仪(美国BIO-

研发前沿
分析金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后, 肝组织中蛋白质的差异表达, 以探讨药物作用的关键蛋白.

相关报道
最近Yang等在研究大鼠CCl_4肝损伤中, 发现细胞色素C 4A2(Cyp4 A2)在肝脏组织中高表达, 但在水芹提取物治疗后, 肝损伤获得修复, Cyp4 A2蛋白的表达恢复到正常水平. 肝纤维化大鼠在金雀异黄酮治疗后, 与模型组相比, Cyp4 A2的表达明显下降, 有可能金雀异黄酮通过影响细胞色素P450酶系家族的表达, 达到抗肝纤维化的目的.

RAD), 质谱仪(美国Applied Biosystems公司的5600型号).

1.2 方法

1.2.1 动物处理: SD健康大鼠(60只)随机分为正常对照组、模型组和金雀异黄酮组, 每组20只. 除模型组和金雀异黄酮组大鼠于首次在背部皮下注射纯CCl_4(5 mL/kg), 以后皮下注射40% CCl_4溶液(2 mL/kg), 2次/wk, 共15 wk, 对照组普通饲养. 自注射CCl_4之后的第9周, 金雀异黄酮组开始灌胃给金雀异黄酮(10 mg/kg, 1次/d), 至15 wk末处死大鼠留肝组织[8].

1.2.2 肝组织总蛋白的提取: 肝组织蛋白的提取方法详见文献[8]. 具体为: 对金雀异黄酮组和模型组大鼠的1 g肝组织进行剪碎, 转入玻璃匀浆管中加蛋白裂解液10 mL研磨均匀, 后30 s超声破碎; 接着在4 ℃以20000 *g*转速离心30 min, 取5 mL上清液与-20 ℃预冷丙酮以1∶5混合均匀, 置于-20 ℃冰箱2 h, 以5000 *g*转速于4 ℃离心5 min; 弃上清液, 沉淀用iTRAQ试剂盒中自带的溶解液dissolution buffer(40 μL)和1%SDS(2 μL)充分混悬溶解, 然后在4 ℃ 25000 *g*转速离心20 min, 取上清液, 以Bradford方法对蛋白质含量进行测定, 以SDS-PAGE电泳分析提取到的蛋白质的质量.

1.2.3 蛋白质酶解和iTRAQ标记: 取以上肝组织蛋白100 μg, 置于EP管中, 加入还原剂2 μL, 混匀, 60 ℃反应1 h; 加入1 μL半胱氨酸封闭试剂, 室温下放置10 min. 分2次按蛋白∶酶 = 20∶1的比例加入Trypsin, 首次加入时酶解4 h(37 ℃), 再次加入酶解12 h(37 ℃). 然后对酶解产物进行真空冷冻干燥, 接着0.5 mol/L TEAB复溶酶解产物. 依照iTRAQ标记试剂盒程序进行肽段标记, 113标记模型组, 114标记用金雀异黄酮组, 置室温下2 h. 最后采用SymmetryC18柱对标记后的样品进行脱盐处理, 真空冷冻干燥, 4 ℃备用. 以上方法参考文献[10-13].

1.2.4 蛋白的液相分离: 将以上的2组标记肽段进行混合, 用200 μL缓冲液A液复溶, 然后进行液相分离. 液相分离条件: 第一维强阳离子柱分离: 缓冲液A液含10 mmol/L KH_2PO_4和25% ACN, pH 3; 缓冲液B液含10 mmol/L KH_2PO_4、500 mmol/L KCl和25%ACN, pH 3. 进行2次梯度洗脱, 每次进样100 μL, 214 nm/280 nm紫外检测波长, 200 μL/min流速. 线性梯度洗脱程序: 15-65 min, 0%-80%缓冲液B; 65-70 min, 80%-100%缓冲液B. 依据洗脱时间和峰形, 最终得到20个馏分, 用Symmetry C18柱对各馏分进行脱盐处理, 真空冷冻干燥备用. 以上方法参考文献[10-13].

1.2.5 蛋白质的质谱分析: 多肽的分析采用反相液-质联分析. 具体分析条件: 流动相A(甲酸∶乙腈∶水 = 0.1∶2∶98)流动相B(甲酸∶乙腈∶水 = 0.1∶98∶2), 进样量8.8 μL, 液相线性梯度洗脱程序为: 0-10 min, 进样; 10-12 min, 5%缓冲液B; 12-16 min, 5%-13%缓冲液B; 16-71 min, 13%-30%缓冲液B; 71-85 min, 30%-40%缓冲液B; 85-90 min, 40%-80%缓冲液B; 90-95 min, 80%缓冲液B; 5 min恢复柱料, 运行时间100 min. 质谱分析的技术参数: 一级质谱(MS)激光激发1250次, 在阳离子模式下用反射模式进行检测, 随后选择信噪比>50的母离子做二级质谱(MS/MS)分析, 每个样品点上最多选择25个母离子. 二级MS/MS激光激发2500次, 碰撞能量为2 kV, CID碰撞小室内的氮气压力维持在2.0 $\times 10^{-4}$ Pa, 以上方法参考文献[10-13].

1.2.6 蛋白质鉴定和定量: 质谱分析数据采用ProteinPilot3.0在Uniprot数据库中进行检索鉴定蛋白, 报告置信度在95%以上的蛋白质同时用m/z 113和114报告离子的峰面积积分进行相对定量分析, 以m/z 113为对照, 选择$P<0.05$的结果进行报告. 对有1个以上高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白不再进行人工确认, 对不含高置信度(不低于99%)唯一多肽匹配的蛋白, 用手工方法对MS/MS图谱碎片离子进行检查确认. 当差异倍数达到1.2倍以上或低于0.7倍, 且经统计检验其$P<0.05$时, 视为差异表达蛋白质.

1.2.7 生物信息学分析: iTRAQ鉴定分析到的肝组织差异表达蛋白的生物信息学分析: 采用GO分析数据库(http://www.geneontology.org/), 从分别从分子功能(molecularfunction, MF)、细胞成分(cellular component, CC)和生物学进程(biological process, BP)这3方面进行GO分析. 采用STRING10.0数据库构建肝组织差异表达蛋白相互作用网络图.

1.2.8 细胞色素C 4A2(Cyp4 A2)和载脂蛋白的Western blot验证: 取15 μg蛋白样品进行12%的SDS-PAGE蛋白电泳. 电泳条件: 80 V, 电泳20 min; 120 V, 电泳1 h. 电泳完毕后, 打开玻璃板, 按照

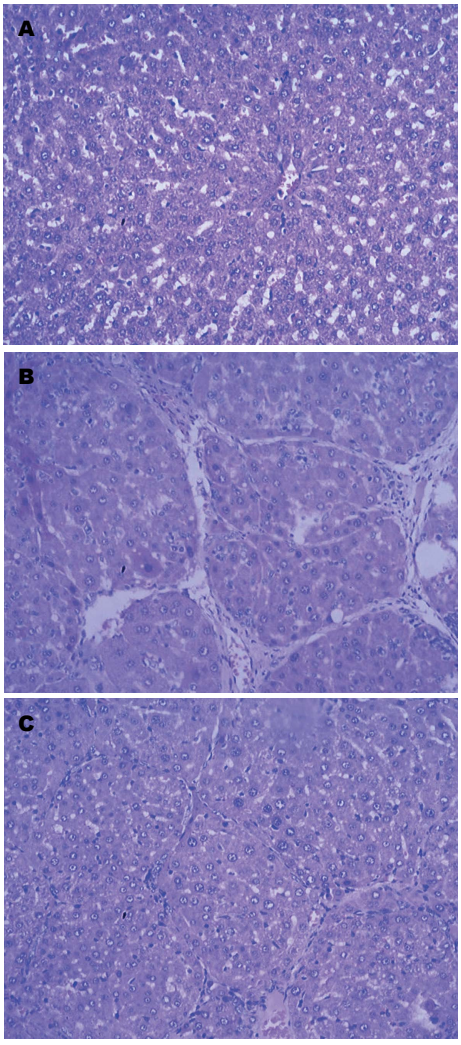


图 1　肝组织HE染色结果(×100). A: 正常组; B: 模型组; C: 金雀异黄酮组.

预染标准的蛋白分子量Marker切取目的蛋白所在的胶条. 100 V冰内PVDF膜电转移1 h. 转膜完毕后, 5%的脱脂奶粉于37 ℃封闭1.5 h. 在封闭过的膜中加入一抗4 ℃过夜, 用TBST洗膜3次, 每次5 min. 洗膜后, 加入1∶7000二抗荧光羊抗兔IgG, 37 ℃孵育1 h. TBST洗膜4次, 每次5 min后扫膜, 其中GAPDH为内参[14].

统计学处理 实验数据的结果用mean±SD进行表示, 组间比较采用单因素方差分析, 数据处理使用SPSS16软件, 以$P<0.05$时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后肝组织的病理变化 金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后, 采用HE染色观察肝组织病理变化, 正常组的肝脏小叶的结构整齐, 中央静脉及静脉窦状隙正常, 肝细胞排列整齐, 未见变性或硬化; 模型组的大鼠肝细胞现中度或高浊性肿大, 可见椭圆或圆形的大小不等的肝细胞结节构成的假小叶, 结节周围纤维组织增生、沉积. 金雀异黄酮治疗组大鼠的肝组织纤维程度有不同程度减轻, 肝小叶结构基本完整, 少量肝细胞轻度肿浊, 汇管区少量增生纤维组织且间隔变窄, 极少炎脂肪空泡(图1).

2.2 肝组织差异表达蛋白的iTRAQ分析 金雀异黄酮和模型组的肝组织蛋白经iTRAQ标记及质谱分析, 共鉴定到585种蛋白. 设定蛋白丰度差异达到>1.2倍(上调)或<0.7倍(下调), 且经统计检验其$P<0.05$的为差异蛋白, 与模型组相比, 金雀异黄酮组鉴定到的差异表达的蛋白质为63个, 含上调蛋白32个, 下调蛋白31个(表1).

2.3 差异表达蛋白的生物信息学分析 采用DAVID富集的GO分析对63个差异表达的蛋白进行功能分析, 发现这些蛋白参与的占比例较高的前3类细胞成分所占比例较高的前3类分别是胞外区(29.2%), 细胞内部分25%和细胞器Organelle 20.8%; 生物学进程(BP)是蛋白代谢进程(35.4%)、细胞生理过程(21.2%)和发育过程(7.1%); 分子功能所占比例较高的前3类分别是催化活性(41.2%)、分子绑定(26.5%)和结构分子活性(11.8%). STRING分析表明, 63个差异表达蛋白之间存在紧密的相互作用, 载脂蛋白A1(apolipoprotein A-1, Apoa1)、蛋白Cyp4 A2, 二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD)、膜联蛋白A2(annexin A2 ANXA2)为相互作用关键节点蛋白(图2).

2.4 Cyp4 A2和Apoa1的Western blot验证结果 与模型组相比, 在金雀异黄酮组大鼠的肝组织中Cyp4 A2的表达明显降低, 而Apoa1的表达明显增加, 肝组织表达水平与iTRAQ检测结果一致(图3).

3 讨论

大豆类和大豆类植物性雌激素对人体健康的作用正在受到广泛关注[15]. 金雀异黄酮为豆科植物金雀花中天然存在的异黄酮类物质, 以通过天然存在的食物被人体摄入体内, 从而发挥其抗肿瘤效应, 其机制可能是通过对细胞周期、细胞凋亡、血管形成等的影响而发生效应[16]. 在前期的研究中, 项目组发现金雀异黄酮能明显抑制肝星状细胞的增殖, 调控细胞中

创新盘点
本文通过动物模型观察金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后, 肝组织中蛋白质的差异表达, 以探讨药物作用的关键蛋白及发现蛋白标志物.

应用要点

金雀异黄酮能通过调节肝组织中的多种蛋白质表达从而达到抗肝纤维化的效果, 其中对Cyp4 A2、载脂蛋白A1、膜联蛋白A2、二氢嘧啶脱氢酶等蛋白的调节可能是其抗肝纤维化作用的关键.

表 1 金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后肝组织中差异表达的蛋白质

序号	蛋白收录号	基因名称	蛋白质名称	114:113
1	P04906	*GSTP1*	Glutathione S–transferase P	2.331
2	G3V786	*G3V786*	Protein Akr1b8	1.722
3	Q5RJK5	*Q5RJK5*	Chromobox homolog 3	2.549
4	Q5XFV4	*Q5XFV4*	Fabp4 protein	1.852
5	Q6B345	*S100a11*	Protein S100–A11	2.086
6	P14480	*Fgb*	Fibrinogen beta chain	2.508
7	D3ZY96	*D3ZY96*	Neutrophilic granule protein	2.771
8	P01048	*Map1*	T–kininogen 1	1.668
9	P50116	*S100A9*	Protein S100–A9	1.254
10	P02680	*Fgg*	Fibrinogen gamma chain	2.065
11	Q63279	*Krt19*	Keratin, type I cytoskeletal 19	3.043
12	D3ZC07	*D3ZC07*	Protein Pkn3	3.682
13	M0R4B8	*M0R4B8*	Pyruvate kinase	3.612
14	Q05BA4	*Q05BA4*	Myadm protein	1.538
15	Q6PDW1	*Q6PDW1*	40S ribosomal protein S12	1.508
16	M0R9G2	*M0R9G2*	Protein L	3.203
17	P31977	*EZR*	Ezrin	3.015
18	A0JPN2	*Slc39a4*	Zinc transporter ZIP4	2.079
19	6UPE1	*Etfdh*	Electron transfer flavoprotein–ubiquinone	2.968
20	M0R9D5	*M0R9D5*	Protein Ahnak	2.959
21	D3ZQN7	*D3ZQN7*	Protein Lamb1	2.892
22	B0BNA5	*COTL1*	Coactosin–like protein	2.824
23	P04639	*APOA1*	Apolipoprotein A–I	2.689
24	P68255	*Ywhaq*	14–3–3 protein theta	1.672
25	G3V6H9	*G3V6H9*	Nucleosome assembly protein 1–like 1	1.667
26	Q9Z144	*Lgals2*	Galectin–2	2.651
27	G3V9M6	*G3V9M6*	Fibrillin 1, isoform	1.633
28	P62890	*RPL30*	60S ribosomal protein L30	2.625
29	Q5U216	*DDX39A*	ATP–dependent RNA helicase	3.558
30	Q5U2T9	*Q5U2T9*	FK506 binding protein 5	2.554
31	Q56B11	*PELP1*	Proline, glutamic acid and leucine–rich protein 1	2.535
32	G3V6C2	*G3V6C2*	Protein Hgd	0.364
33	Q5BK21	*Q5BK21*	Protein Tm7sf2	0.664
34	P33273	*Cyp2c24*	Cytochrome P450 2C24	0.263
35	A0A096MKG	*Mnadk*	NAD kinase 2, mitochondrial	0.462
36	Q5HZY2	*SAR1B*	GTP–binding protein	0.462
37	P07150	*ANXA1*	Annexin A1	0.462
38	Q920D2	*Dhfr*	Dihydrofolate reductase	0.462
39	P20817	*Cyp 4a2*	Cytochrome P450 4A2	0.262
40	Q66HK8	*Q66HK8*	Cytochrome P450 4F1	0.662
41	Q7TP52	*CMBL*	Carboxymethylenebutenolidase homolog	0.661
42	P97519	*HMGCL*	Hydroxymethylglutaryl–CoA lyase	0.359
43	F1LZJ4	*F1LZJ4*	Hydroxypyruvate isomerase	0.559
44	M0RC77	*M0RC77*	Kynurenine formamidase	0.558
45	F1M0Q9	*F1M0Q9*	Protein Pm20d1 (Fragment)	0.457
46	M0RBL9	*M0RBL9*	Protein Vwa8 (Fragment)	0.557
47	Q5RJR8	*Lrrc59*	Leucine–rich repeat–containing protein 59	0.657
48	P05544	*Serpina3l*	Serine protease inhibitor A3L	0.256
49	P97524	*Slc27a2*	Very long–chain acyl–CoA synthetase	0.156
50	B0BNE5	*Esd*	S–formylglutathione hydrolase	0.155
51	P41562	*Idh1*	Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic	0.355

52	M0R5Y9	*M0R5Y9*	Protein Zbtb8os	0.354
53	D4A5G8	*D4A5G8*	Pyruvate dehydrogenase E1	0.554
54	D4AB01	*D4AB01*	Histidine triad nucleotide binding protein 2	0.453
55	Q66HG4	*GALM*	Aldose 1–epimerase	0.453
56	Q07936	*ANXA2*	Annexin A2	0.653
57	D3ZTP0	*D3ZTP0*	Protein Aldh1l2	0.653
58	D3ZF07	*D3ZF07*	Protein RGD1562402	0.452
59	O89000	*DPYD*	Dihydropyrimidine dehydrogenase [NADP(+)]	0.652
60	Q06884	*Q06884*	Cytochrome P450 3A1	0.552
61	B5DFH4	*B5DFH4*	Papss2 protein	0.252
62	Q7TPA1	*Q7TPA1*	Ab1–114	0.251
63	Q5BJZ3	*Q5BJZ3*	Nicotinamide nucleotide transhydrogenase	0.151

名词解释

iTRAQ技术: 利用多种胺活性试剂对蛋白质水解的肽段进行标记, 再结合串联质谱对肽段进行标记精确的鉴别和定量.

113: 模型组; 114: 联合用药组.

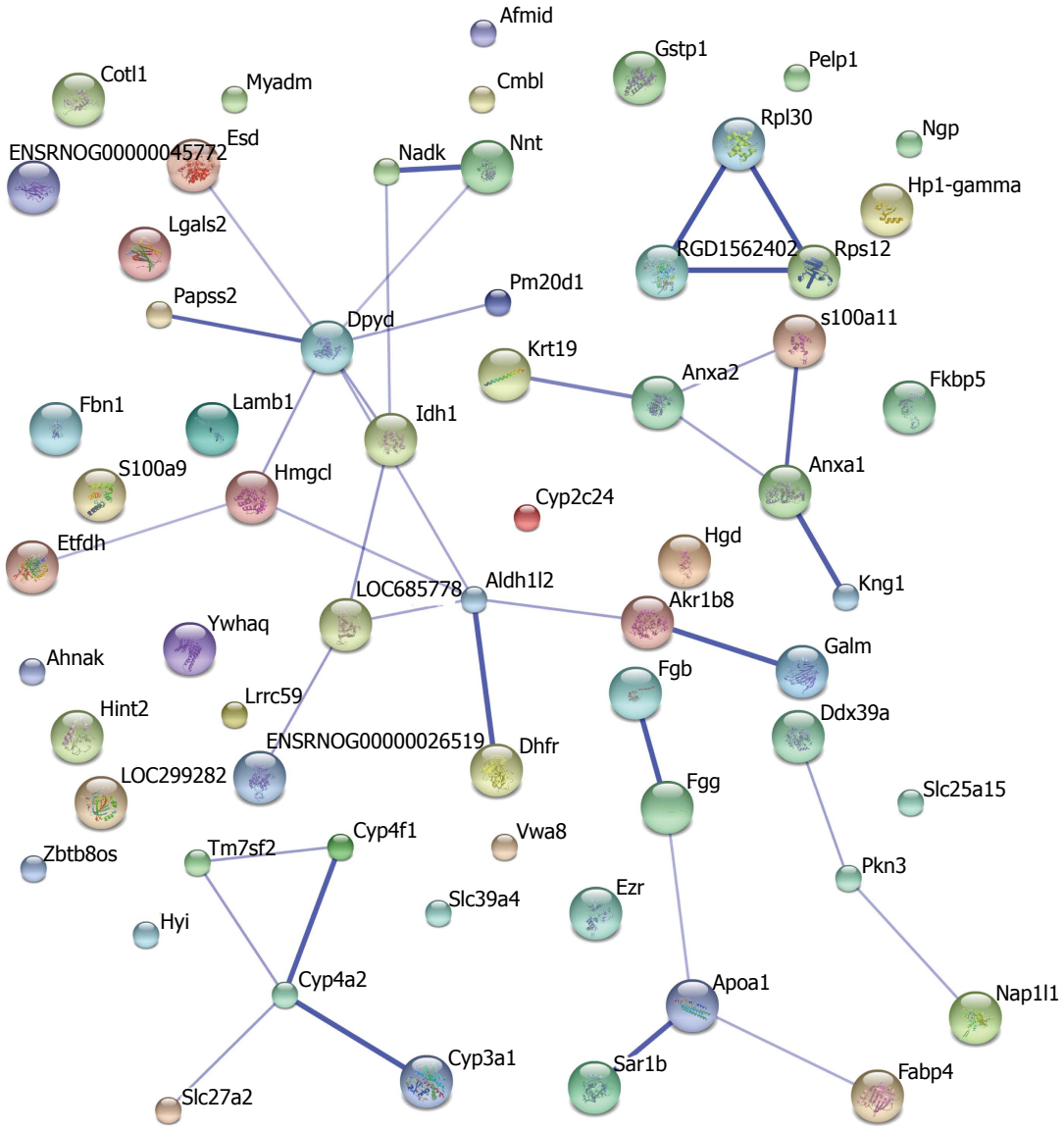


图 2 差异表达蛋白相互作用的STRING分析图.

Ⅰ型胶原等多个肝纤维化因子, 并对CCl_4诱导的肝纤维化大鼠的肝脏起保护作用[8,9]. 为分析金雀异黄酮的抗肝纤维化机制, 课题组还研究了金雀异黄酮作用大鼠肝星状细胞后蛋白质

同行评价

本研究的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平. 该研究重要, 提供了有意义的信息, 内容较新颖. (1)肝纤维化是各种肝病共同的病理基础, 找到有效抗肝纤维化治疗的有效药物, 是有效控制肝脏疾病进展的重要方法; (2)有研究显示金雀异黄酮有抗肝纤维的作用.

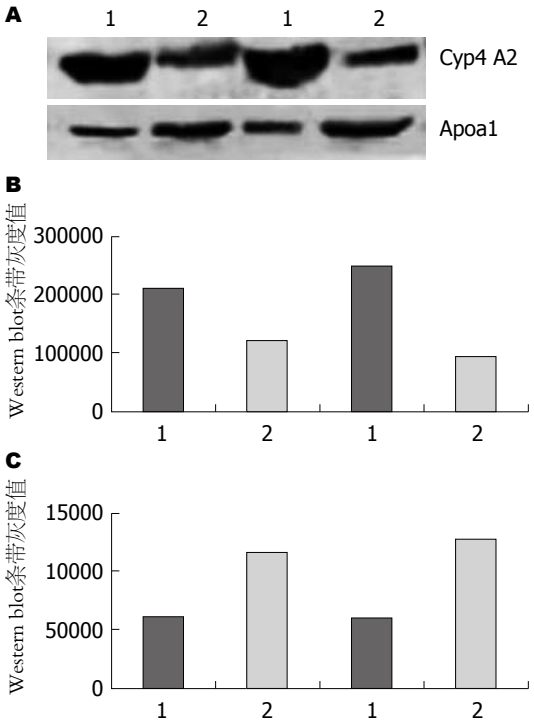


图 3 Western blot结果图. A: Western blot结果; B: Cyp4 A2灰度值分析; C: Apoa1灰度值分析. 1: 模型组; 2: 金雀异黄酮组. Cyp4 A2: 蛋白细胞色素C 4A2; Apoa1: 载脂蛋白A1.

的表达变化, 明确了一些参与金雀异黄酮抗肝纤维化过程的关键蛋白[10].

为进一步的深入探讨金雀异黄酮的抗肝纤维化的机制, 本研究以CCl_4诱导的肝纤维化大鼠为模型, 采用iTRAQ技术结合质谱技术分析金雀异黄酮作用肝纤维化大鼠后, 肝组织蛋白质的表达变化. 经功能分析发现Apoa1、蛋白Cyp4 A2、ANXA2、DPYD在蛋白质的相互作用网络中处于功能网络交叉点, 这些蛋白可能在肝纤维化发生发展和药物抗肝纤维化作用过程中扮演重要角色, 并可能直接参与了金雀异黄酮的抗大鼠肝纤维化的过程.

Apoa1是肝脏合成用于转运胆固醇的一种蛋白. 肝纤维化时, Apoa1自肝脏细胞的释放受到细胞外基质中的胶原纤维阻碍, 且转录也减少, 被认为是诊断肝纤维化程度的指标之一[17], 通常在肝纤维化时表达显著降低[18]. 肝纤维化大鼠在金雀异黄酮治疗后, Apoa1的表达升高, 可能金雀异黄酮治疗后, 随着大鼠肝脏的纤维化程度减轻, Apoa1的表达恢复.

细胞色素P450酶是混合功能氧化酶系, 多表达于肝脏, 人体内约有75%的药物通过细胞色素P450代谢, 药物在体内的许多代谢动力学特征、不良反应等均与细胞色素P450有关. 研究[19]表明, 细胞色素P450酶系在人类肝脏中与药物代谢密切相关的主要有Cyp4 A2、Cyp4 A1等几种亚族, Cyp4 A2等酶家族往往在肝脏受到化学损伤代谢过程中高表达, 最近Yang等[19]在研究大鼠四氯化碳肝损伤中, 发现Cyp4 A2在肝脏组织中高表达, 但在水芹提取物治疗后, 肝损伤获得修复, Cyp4 A2蛋白的表达恢复到正常水平. 肝纤维化大鼠在金雀异黄酮治疗后, 与模型组相比, Cyp4 A2的表达明显下降, 有可能金雀异黄酮通过影响细胞色素P450酶系家族的表达, 达到抗肝纤维化的目的.

抗癌药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)主要通过抑制胸苷酸合成酶发挥抗癌作用, 而二氢嘧啶脱氢酶主要在肝细胞合成, 是5-Fu体内代谢的一个起始酶和限速酶[20,21], 有研究发现3-ω多不饱和脂肪酸可能降低裸小鼠肝脏的双氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD), 降低DPD的活性能提高肿瘤细胞对5-Fu的敏感性[22,23]. 在金雀异黄酮作用肝纤维化的大鼠后, DPD的表达降低, 是否金雀异黄酮影响肝纤维化类似5-Fu的抗癌作用, 通过降低DPD的活性, 提高抗肝纤维化作用, 这有待进一步的研究.

ANXA2是一种钙离子介导的磷脂结合特性的蛋白质, 属于膜联蛋白家族成员, 广泛分布于胞核、胞浆及细胞质膜外表面. ANXA2在细胞内参与膜形成、膜转运、胞吞、胞吐、细胞增殖、信号转导、分化及凋亡等一系列重要的生命过程. 大量研究[24-29]发现, 该蛋白质与肝纤维化密切相关. 随着纤维化程度的发展其水平而增高, 且与肝组织损伤和肝纤维化活动呈正相关. 有研究[30]发现经过鳖甲软肝片治疗后, 该蛋白质表达量下调. 在金雀异黄酮作用肝纤维化的大鼠后, ANXA2表达下降, 预示该药物可能通过减少ANXA2的表达量而有效地逆转肝纤维化进程.

4 参考文献

1 Li Y, Ahmed F, Ali S, Philip PA, Kucuk O, Sarkar FH. Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6934-6942 [PMID: 16061678 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4604]

2 Mohammad RM, Banerjee S, Li Y, Aboukameel A, Kucuk O, Sarkar FH. Cisplatin-induced antitumor

activity is potentiated by the soy isoflavone genistein in BxPC-3 pancreatic tumor xenografts. *Cancer* 2006; 106: 1260-1268 [PMID: 16475211 DOI: 10.1002/cncr.21731]
3 周海波, 颜云, 蔡建庭, 杜勤, 陈金明. 三羟基异黄酮诱导胃癌原代细胞凋亡的分子机制. 世界华人消化杂志 2005; 13: 82-85
4 杨锦林, 王琼, 吴宗英, 李献, 王一平. Genistein对肝癌细胞株SMMC-7721的抑制作用及对其癌基因表达的影响. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 622-623
5 阿依恒•曲库尔汗, 阿孜古丽•吐尔逊, 卢晓梅, 刘立中. Genistein对人鼻咽癌细胞系CNE抑制增殖和促进凋亡的研究. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2007; 42: 783-785
6 王林纤, 戴勇, 涂植光. iTRAQ标记技术与差异蛋白质组学的生物标志物研究. 生命的化学 2010; 30: 135-140
7 Bouchal P, Roumeliotis T, Hrstka R, Nenutil R, Vojtesek B, Garbis SD. Biomarker discovery in low-grade breast cancer using isobaric stable isotope tags and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry (iTRAQ-2DLC-MS/MS) based quantitative proteomic analysis. *J Proteome Res* 2009; 8: 362-373 [PMID: 19053527 DOI: 10.1021/pr800622b]
8 廖明. 三羟基异黄酮对肝纤维化大鼠血清和肝组织中TGF-β1表达的影响. 中国实用医药 2010; 5: 1-3
9 廖明, 李彦, 舒伟. Genistein对大鼠肝星状细胞的增殖及TGF-β1、MMP-2和TIMP-2表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 229-233
10 李彦, 曹雯, 胡仁统, 张学荣, 廖明. 以iTRAQ技术分析金雀异黄酮作用大鼠肝星状细胞差异表达的蛋白. 中国新药杂志 2014; 24: 2905-2911
11 李彦, 朱敏, 曹雯, 胡仁统, 张学荣, 廖明. 基于iTRAQ技术分析联合用药作用大鼠肝星状细胞后差异表达的蛋白. 中国现代应用药学 2014; 31: 1302-1307
12 张钦乐, 杨小丽, 李刚, 何晓, 臧宁, 胡艳玲, 张学荣, 何敏. 基于质谱鉴定的肝癌标志物的血清iTRAQ分析. 肿瘤 2011; 31: 638-643
13 付娆, 张学荣, 廖明, 付道莹. 以iTRAQ技术分析大鼠肝纤维化发展成肝癌过程中肝组织差异表达的蛋白质. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1873-1882
14 曹雯, 廖明, 周燕. 基于同位素标记相对和绝对定量技术的联合用药抗肝纤维化作用的蛋白质组学研究. 中草药 2015; 16: 73-79
15 Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-1143 [PMID: 11356939]
16 Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-242 [PMID: 18492603 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.052]
17 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075 [PMID: 11297957]
18 Poynard T, Munteanu M, Ngo Y, Torres M, Benhamou Y, Thabut D, Ratziu V. Diagnostic value of FibroTest with normal serum aminotransferases. *Hepatology* 2006; 43: 374-375; author reply 375-376 [PMID: 16440358]
19 Yang SA, Jung YS, Lee SJ, Park SC, Kim MJ, Lee EJ, Byun HJ, Jhee KH, Lee SP. Hepatoprotective effects of fermented field water-dropwort (Oenanthe javanica) extract and its major constituents. *Food Chem Toxicol* 2014; 67: 154-160 [PMID: 24582681 DOI: 10.1016/j.fct.2014.02.010]
20 Fakih MG, Groman A, McMahon J, Wilding G, Muindi JR. A randomized phase II study of two doses of vorinostat in combination with 5-FU/LV in patients with refractory colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 743-751 [PMID: 22020318 DOI: 10.1007/s00280-011-1762-1]
21 Li XL, Wang CZ, Sun S, Mehendale SR, Du W, He TC, Yuan CS. American ginseng berry enhances chemopreventive effect of 5-FU on human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 22: 943-952 [PMID: 19724877]
22 吴月琴, 白文启, 李灵敏, 郝彦凤. 结直肠癌中 5 –氟尿嘧啶代谢酶的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2015; 31: 619-623
23 谭耀宗, 黄文革, 周静雅, 杨阳, 朱惠莲. 3-ωPUFA通过抑制DPD和TS促进5FU抗SW480移植瘤的作用. 华南预防医学 2013; 39: 12-16
24 Seth D, Hogg PJ, Gorrell MD, McCaughan GW, Haber PS. Direct effects of alcohol on hepatic fibrinolytic balance: implications for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 614-627 [PMID: 18289715 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.015]
25 Abou-Agag LH, Tabengwa EM, Tresnak JA, Wheeler CG, Taylor KB, Booyse FM. Ethanol-induced increased surface-localized fibrinolytic activity in cultured human endothelial cells: kinetic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 351-361 [PMID: 11290845]
26 Tabengwa EM, Abou-Agag LH, Benza RL, Torres JA, Aikens ML, Booyse FM. Ethanol-induced up-regulation of candidate plasminogen receptor annexin II in cultured human endothelial cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 754-761 [PMID: 10888061]
27 Falcone DJ, Borth W, Khan KM, Hajjar KA. Plasminogen-mediated matrix invasion and degradation by macrophages is dependent on surface expression of annexin II. *Blood* 2001; 97: 777-784 [PMID: 11157497]
28 Pluskota E, Soloviev DA, Bdeir K, Cines DB, Plow EF. Integrin alphaMbeta2 orchestrates and accelerates plasminogen activation and fibrinolysis by neutrophils. *J Biol Chem* 2004; 279: 18063-18072 [PMID: 14769799]
29 Ling Q, Jacovina AT, Deora A, Febbraio M, Simantov R, Silverstein RL, Hempstead B, Mark WH, Hajjar KA. Annexin II regulates fibrin homeostasis and neoangiogenesis in vivo. *J Clin Invest* 2004; 113: 38-48 [PMID: 14702107]
30 彭霞, 袁松华, 冯艳玲, 贾小芳, 杨华, 张丽军. 复方鳖甲软肝片治疗免疫性肝纤维化大鼠肝细胞质膜蛋白质组分的变化. 实用肝脏病杂志 2009; 12: 407-410

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4816

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4816-4821
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Piezo1蛋白的生物信息学分析及其在肠道中的表达

白 涛, 钱 伟, 张 磊, 汪 欢, 侯晓华, 宋 军

背景资料
Piezo1蛋白是2010年Coste等发现并定义的机械门控离子通道蛋白, 其表达在物种间保守. 研究发现, Piezo1是细胞膜感受机械刺激的关键蛋白之一. Piezo1的发现是离子通道研究领域的里程碑.

白涛, 钱伟, 张磊, 汪欢, 侯晓华, 宋军, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科 湖北省武汉市 430022
白涛, 博士, 主要从事功能性胃肠病的临床与基础研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81200271
作者贡献分布: 此课题由宋军与侯晓华设计; 生物信息学分析由白涛与汪欢完成; 免疫组织化学与RT-PCR由钱伟与张磊完成; 论文写作由白涛完成.
通讯作者: 宋军, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科. song111jun@126.com
收稿日期: 2015-08-10 修回日期: 2015-09-21
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-28

Bioinformatics analysis of Piezo1 and detection of its expression in the gut

Tao Bai, Wei Qian, Lei Zhang, Huan Wang, Xiao-Hua Hou, Jun Song

Tao Bai, Wei Qian, Lei Zhang, Huan Wang, Xiao-Hua Hou, Jun Song, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200271
Correspondence to: Jun Song, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. song111jun@126.com
Received: 2015-08-10 Revised: 2015-09-21
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To predict and analyze the physical and chemical properties of Piezo1, and to detect its expression in the intestine.

METHODS: Physical and chemical properties of Piezo1 were predicted with Protparam. Subcellular location was analyzed with ProtComp Version 9.0. Protein secondary structure was predicted with SOPMA program. Three-dimensional model was created with SWISS-MODEL. Location of Piezo1 in the intestine was analyzed by immunohistochemical staining, and real-time quantitative PCR was performed to compare its expression in different segments of the intestine.

RESULTS: Piezo1 has a molecular weight of 286.6453 kDa, with an isoelectric point of 7.27. Piezo1 has many transmembrane domains and post-translational modification sites. Piezo1 was expressed in intestinal epithelial tissue and ganglion cells. Expression of Piezo1 in the colon was much more abundant than that in the small intestine ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The intestine is rich in Piezo1. Piezo1 may play a key role in regulating the function of the intestinal epithelium and enteric nervous system.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mechanically gated ion channels; Piezo1; Enteric nervous; Enteric epithelium

Bai T, Qian W, Zhang L, Wang H, Hou XH, Song J. Bioinformatics analysis of Piezo1 and detection of its expression in the gut. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4816-4821 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4816.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4816

摘要

目的: 预测分析Piezo1理化性质和结构等, 并检测其在肠道的表达.

同行评议者
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室; 陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

方法: 利用Protparam程序预测Piezo1蛋白基本理化性质; 利用ProtComp Version 9.0分析亚细胞定位; 利用SOPMA程序预测其二级结构; 利用SWISS-MODEL服务器生成其三维模型. 利用免疫组织化学方法检测Piezo1在肠道组织的表达及定位, 以实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR)检测Piezo1在不同肠段的表达量.

结果: Piezo1蛋白分子量为286.6453 kDa, 等电点pI = 7.27. Piezo1蛋白多次跨膜, 并有多个转录后蛋白修饰位点. Piezo1蛋白表达于肠道上皮与神经节, 其在结肠表达含量较回肠丰富(P<0.01).

结论: Piezo1在肠道表达丰富, 在肠上皮功能和肠道感觉调控方面的可能有关键作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 机械门控离子通道; Piezo1; 肠神经; 肠上皮

核心提示: 本文利用生物信息学工具, 对Piezo1蛋白理化性质、分子结构、生物学功能进行预测分析, 并运用实验室方法检测其在肠道组织中的表达, 以期为进一步探讨Piezo1蛋白特性和功能、开发药物等提供理论依据, 为Piezo1蛋白在肠道功能和肠道疾病中的作用进行相关性的研究中奠定基础.

白涛, 钱伟, 张磊, 汪欢, 侯晓华, 宋军. Piezo1蛋白的生物信息学分析及其在肠道中的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4816-4821 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4816.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4816

0 引言

Piezo1蛋白是2010年Coste等[1]发现并定义的机械门控离子通道蛋白, 其表达在物种间保守, 广泛存在于多个组织, 如肺、膀胱、皮肤、结肠等. 研究发现, Piezo1是拥有超过2000个氨基酸残基的多次跨膜离子通道蛋白, 是细胞膜感受机械刺激的关键蛋白之一. 当表达Piezo1蛋白的细胞感受机械刺激时, Piezo1即受到激活开放, 形成非选择性阳离子内流, 从而将机械刺激信号转化为生物电信号. Piezo1的发现是离子通道研究领域的里程碑. 本文利用生物信息学工具, 对Piezo1蛋白理化性质、分子结构、生物学功能进行预测分析, 并运用实验室方法检测其在肠道组织中的表达, 以期为进一步探讨Piezo1蛋白特性和功能、开发药物等提供理论依据, 为Piezo1蛋白在肠道功能和肠道疾病中的作用进行相关性的研究中奠定基础.

研发前沿

Piezo1是新近发现的机械门控离子通道蛋白, 参与多种生物调控, 在各个器官广泛表达. Piezo1表达于肠神经系统, 可能在其参与内脏感觉功能调控中有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 Piezo1蛋白的基因及其编码蛋白的GenBank登录号依次为KC602455与AGH27891. 免疫组织化学SP试剂盒购自武汉博士德公司; 多克隆抗体Piezo1购自Abcam公司; DAB显色液购自武汉博士德公司; TRIzol购自Gibco公司; 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)由上海英俊生物有限公司合成; 逆转录酶试剂盒购自TAKARA公司; NIH小鼠购自广东省实验动物中心.

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析: 利用Protparam在线程序[2]预测Piezo1蛋白基本理化性质, 如分子量、等电点、平均疏水系数等; 利用ProtComp Version9.0在线工具分析亚细胞定位; 利用SOPMA在线程序[3]预测其二级结构; 利用SWISS-MODEL服务器[4]生成其三维模型, 并在PyMOL Version1.7.4中编辑.

1.2.2 免疫组织化学检测: 4%多聚甲醛固定组织标本24 h后, 石蜡包埋. 切片厚度为4 μm, 脱蜡水化后, 5%BSA 37 ℃封闭30 min, 一抗工作浓度为1∶250, 4 ℃过夜. 二抗为生物素标记的羊抗兔IgG, DAB显色, 苏木素复染, 脱水封片. PBS缓冲液代替一抗做阴性对照.

1.2.3 不同肠道Piezo1 RNA的表达: 采用TRIzol提取组织RNA(步骤按照产品说明书), 运用逆转录试剂盒使RNA逆转录为cDNA, 应用SYBRGreen和实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测仪检测Piezo1的mRNA水平. 引物如下: β-actin: 上游5'-TGTTACCAACTGGGACGACA-3', 下游5'-CTGGGTCATCTTTTCACGGT-3'; Piezo1: 上游5'-TCATCATCCTTAACCACATGGTG-3', 下游5'-TGAAGACGATAGCTGTCATCCA-3'.

统计学处理 运用R2.11.1软件, 使用t检验方法进行统计分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Piezo1蛋白基本理化性质预测 通过Protparam预测Piezo1蛋白基本理化性质, 推测蛋白分

相关报道
自Piezo1被发现感知机械力以来, Piezo1被证实参与多种生物功能调节, 包括细胞形态、发育、迁移功能等, 既往的研究阐述了Piezo1在红细胞、口腔、泌尿道、肿瘤等领域的调节机制, 同时提出了更值得研究的问题.

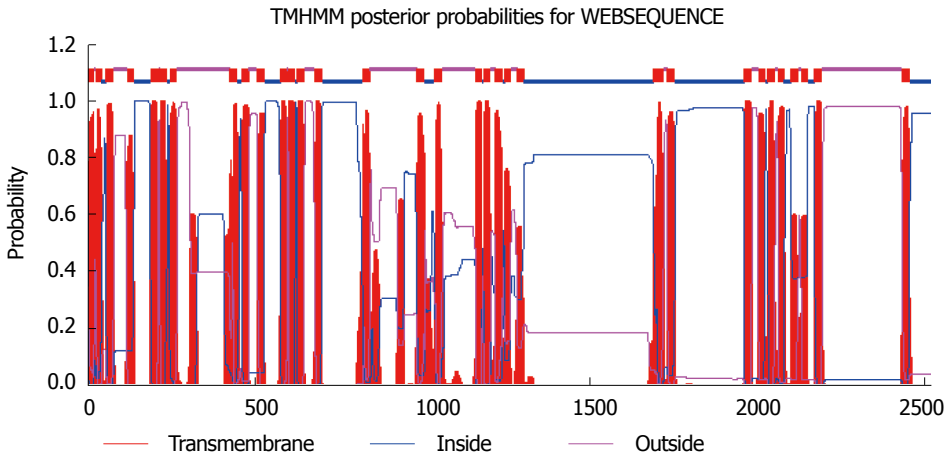


图 1 Piezo1蛋白进行跨膜结构域预测分析.

表 1 Piezo1氨基酸组成

氨基酸	构成比(%)	氨基酸	构成比(%)	氨基酸	构成比(%)	氨基酸	构成比(%)
Ala	8.1	Gln	5.0	Leu	14.6	Ser	5.7
Arg	7.0	Glu	6.3	Lys	2.9	Thr	4.8
Asn	1.9	Gly	5.8	Met	2.1	Trp	2.4
Asp	3.6	His	2.2	Phe	5.1	Tyr	3.5
Cys	2.3	Ile	4.1	Pro	5.5	Val	7.1

子量为286.6453 kDa, 等电点pI = 7.27, 波长280 nm时摩尔消光系数为464620, 半衰期为30 h, 平均疏水性系数为0.078, 脂肪系数101.55. 不稳定参数为49.44, 属不稳定蛋白. Piezo1蛋白所含氨基酸残基数为2520, 其中碱性残基数目为248, 酸性残基数为249. 所含氨基酸组成如表1, 含亮氨酸和丙氨酸最多, 不含吡咯赖氨酸和硒半胱氨酸.

2.2 Piezo1蛋白亚细胞定位及翻译后修饰位点分析 使用ProtComp Version9.0在线工具分析Piezo1蛋白亚细胞定位, 结果显示存在于细胞膜、高尔基体、内质网等生物膜结构中(图1). 使用MotifyScan进行翻译后修饰位点分析, 预测人Piezo1蛋白理论上存在1个酰胺化位点1922-1925, 8个*N*-糖基化位点(295-298、658-661、885-888、892-895、1095-1098、1222-1225、2293-2296、2330-2333), 2个cAMP-和cGMP-依赖性蛋白激酶磷酸化位点(1867-1870、1910-1913), 24个酪蛋白激酶Ⅱ磷酸化位点(96-99、108-111、306-309、374-377、378-381、552-555、567-570、676-679、709-712、758-761、1153-1156、1423-1426、1538-1541、1571-1574、1602-1605、1619-1622、1644-1647、1820-1823、1837-1840、1857-1860、1906-1909、1993-1996、2260-2263、2339-2342), 21个豆蔻酰化位点(169-174、253-258、474-479、505-510、762-767、918-923、995-1000、1008-1013、1058-1063、1475-1480、1608-1613、1620-1625、1640-1645、1668-1673、1775-1780、1832-1837、1853-1858、2090-2095、2271-2276、2393-2398、2441-2446), 21个蛋白激酶C磷酸化位点(56-58、179-181、241-243、328-330、455-457、500-502、1027-1029、1132-1134、1259-1261、1726-1728、1866-1868、1870-1872、1906-1908、1937-1939、2052-2054、2094-2096、2154-2156、2212-2214、2299-2301、2332-2334、2423-2425), 3个酪氨酸激酶磷酸化位点(1562-1569、1761-1768、2152-2158).

2.3 Piezo1蛋白二级、三级结构及功能预测 SOPMA在线程序分析结果显示, Piezo1蛋白含2520个氨基酸, 主要的结构元件为α螺旋(48.29%), 延伸链(14.88%), β转角(7.14%)和无规则卷曲(29.68%). 通过SWISS-MODEL服务

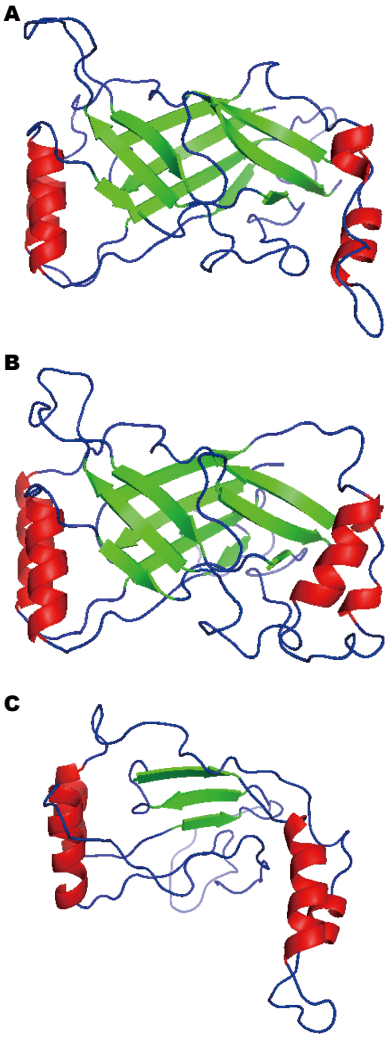


图 2　人Piezo1蛋白二级、三级结构及功能预测. A-C: 人Piezo1蛋白的三种三维模型.

器生成三维模型, 在PyMOL Version1.7.4中进行结构编辑, 生成Piezo1蛋白三维模型如图2.

2.4 Piezo1蛋白在肠道中的表达 Piezo1蛋白在小鼠结肠组织中表达如图3A, 在小鼠回肠组织中表达如图3B, 阴性对照如图3C, D, 可见Piezo1蛋白在肠道表达丰富, 主要表达于上皮细胞与肠道神经节. 且同回肠组织比较, 小鼠结肠表达更丰富.

2.5 *Piezo1*基因在小鼠肠道表达差异 qRT-PCR检测小鼠不同肠段*Piezo1*基因表达情况, 结肠Piezo1表达较回肠明显丰富(P<0.01)(图4).

3 讨论

通过生物信息学分析发现, Piezo1是拥有超过2000氨基酸残基的多次跨膜通道蛋白, 主要定位于细胞膜系统. Piezo1蛋白具备多个修饰位点, 可能与通道活性和功能状态密切相关. 通过二级结构预测, 发现α螺旋在蛋白中占重要比例(48.29%), 符合跨膜蛋白的一般规律. 其中无规则卷曲(29.68%)和β转角(7.14%)占有较大比例, 提示可能存在抗原特性. 三种三级结构预测模型基本一致, 对于了解Piezo1蛋白空间结构具有重要意义. Coste等[1]发现Piezo1在肠道有表达, 其表达具体定位尚未见报道. 本研究证实, Piezo1主要表达于肠道上皮与肠神经节, 小鼠中证实, 结肠表达量较小肠明显丰富.

已有研究[1]表明, Piezo1为机械敏感性受体, 在感受机械刺激中发挥重要作用, 干预Piezo1蛋白能明显降低机械刺激引起的机械激活电流强度. Piezo1蛋白在果蝇感受伤害性机械刺激中起关键作用, 敲除*Piezo1*基因, 果蝇对伤害性机械刺激反应明显受损[5]. 此外, Piezo1在细胞形态、黏附、发育等方面至关重要: 机械力刺激是调节红细胞体积和形态的重要因素, 机械门控钙通道被预测为可能在红细胞功能调节中有至关重要的作用[6-11], 与此同时, 红细胞的衰老和状态也与钙离子的通透性相关[12-14], Piezo1的发现解释了红细胞形态功能调节与机械刺激的关系, 研究[15-19]发现, Piezo1的突变与遗传性干瘪红细胞增多症的红细胞病理现象息息相关[15], 参与红细胞体积和功能的调节[16,17]; Piezo1表达于泌尿道, 机械刺激后产生的钙离子内流和ATP释放, 是泌尿道感知尿流和压力的重要机制[18,19]; Piezo1的表达影响肿瘤细胞的黏附、迁移功能及相关通路的激活; 体内敲除*Piezo1*基因致使小鼠胚胎期死亡证实Piezo1参与发育和结构功能成熟, 结果证实血管发育受到限制, 内皮功能紊乱[20,21], 证实了Piezo1感受血流机械刺激从而发挥调节作用的生物学功能至关重要. 生物信息学分析提示, Piezo1蛋白具备离子通道功能的同时, 可能具备抗原特性, 与Yang等[22]试验研究相符, 在肿瘤细胞的黏附、迁移功能起到关键作用[23,24]. 而在肠道中, 关于Piezo1尚未有研究结果. 由于结肠内容物含水分较少并含较多微生物, 来源于肠腔的机械刺激和抗原刺激比小肠更复杂, 而Piezo1在结肠中表达较小肠丰富, 提示Piezo1在结肠上皮功能调控中可能有重要作用, 可感受肠腔内的机械刺激, 在肠道微环境稳态维持、内脏感觉等功能调控中发挥关键作用, 值得进一步研究. 另外, 内脏高敏感参与肠道疾病的症状发生[25-28], 肠神经系统是调控肠道感觉功

创新盘点
本文以生物信息学方法分析了Piezo1的蛋白结构, 首次预测了活化位点, 并检测了其在肠道的分布, 为其在肠道的功能调节进一步研究奠定理论基础.

应用要点

本研究结果为深入探讨Piezo1蛋白在肠上皮功能和肠道感觉调控方面的作用提供理论依据, 为进一步研究Piezo1蛋白功能提供参考.

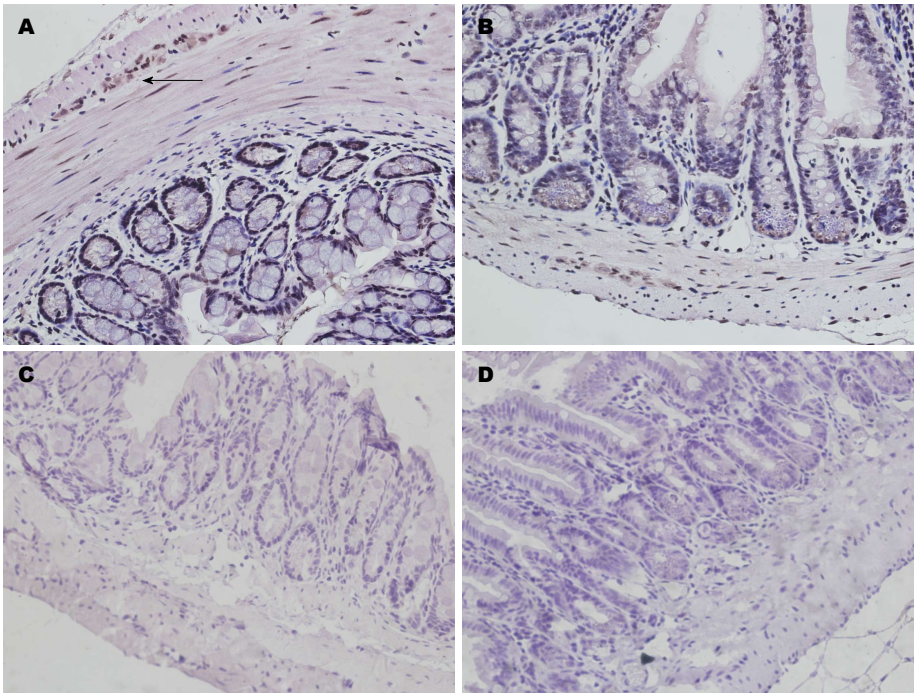


图 3 Piezo1蛋白在肠道中的表达(×400). A: Piezo1蛋白在小鼠结肠组织中表达(箭头所指为肠神经节); B: Piezo1蛋白在小鼠回肠组织中表达; C: 结肠阴性对照; D: 回肠阴性对照.

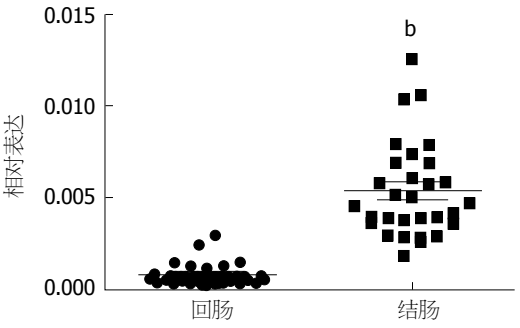


图 4 Piezo1蛋白在小鼠不同肠段组织中表达. $^{b}P<0.01$ *vs* 回肠中表达.

能的重要机制[29,30], Piezo1在肠神经节的表达, 强烈提示其在肠道感觉功能调节中的重要作用, Piezo1可能是内脏感觉产生及调控的关键分子. Piezo1表达和功能的异常在肠易激综合征、溃疡性结肠炎等疾病中内脏高敏感性的发生有至关重要的作用. 同时, 可能参与肠道上皮损伤的完整性修复, 在肠上皮屏障功能中发挥关键调节作用.

本研究结果为深入探讨Piezo1蛋白在肠上皮功能和肠道感觉调控方面的作用提供理论依据, 为进一步研究Piezo1蛋白功能提供参考.

4 参考文献

1 Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60 [PMID: 20813920 DOI: 10.1126/science.1193270]

2 沈通一, 张明, 周玉坤, 陈红旗, 张鹏, 杭晓敏, 秦环龙. 基于生物信息学的植物乳酸杆菌表层黏附蛋白的筛选及鉴定. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1626-1631

3 Geourjon C, Deléage G. SOPMA: significant improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments. *Comput Appl Biosci* 1995; 11: 681-684 [PMID: 8808585]

4 Arnold K, Bordoli L, Kopp J, Schwede T. The SWISS-MODEL workspace: a web-based environment for protein structure homology modelling. *Bioinformatics* 2006; 22: 195-201 [PMID: 16301204]

5 Bagriantsev SN, Gracheva EO, Gallagher PG. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. *J Biol Chem* 2014; 289: 31673-31681 [PMID: 25305018 DOI: 10.1074/jbc.R114.612697]

6 Brain MC, Pihl C, Robertson L, Brown CB. Evidence for a mechanosensitive calcium influx into red cells. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 349-352 [PMID: 15121090]

7 Johnson RM. Membrane stress increases cation permeability in red cells. *Biophys J* 1994; 67: 1876-1881 [PMID: 7858123]

8 Ma YL, Rees DC, Gibson JS, Ellory JC. The conductance of red blood cells from sickle cell patients: ion selectivity and inhibitors. *J Physiol* 2012; 590: 2095-2105 [PMID: 22411011 DOI: 10.1113/jphysiol.2012.229609]

9 Vandorpe DH, Xu C, Shmukler BE, Otterbein LE, Trudel M, Sachs F, Gottlieb PA, Brugnara C, Alper SL. Hypoxia activates a Ca2+-permeable cation conductance sensitive to carbon monoxide and to

GsMTx-4 in human and mouse sickle erythrocytes. *PLoS One* 2010; 5: e8732 [PMID: 20090940 DOI: 10.1371/journal.pone.0008732]
10 Dyrda A, Cytlak U, Ciuraszkiewicz A, Lipinska A, Cueff A, Bouyer G, Egée S, Bennekou P, Lew VL, Thomas SL. Local membrane deformations activate Ca2+-dependent K+ and anionic currents in intact human red blood cells. *PLoS One* 2010; 5: e9447 [PMID: 20195477 DOI: 10.1371/journal.pone.0009447]
11 Larsen FL, Katz S, Roufogalis BD, Brooks DE. Physiological shear stresses enhance the Ca2+ permeability of human erythrocytes. *Nature* 1981; 294: 667-668 [PMID: 6458770]
12 Lew VL, Daw N, Perdomo D, Etzion Z, Bookchin RM, Tiffert T. Distribution of plasma membrane Ca2+ pump activity in normal human red blood cells. *Blood* 2003; 102: 4206-4213 [PMID: 12920020]
13 Lew VL, Tiffert T. Is invasion efficiency in malaria controlled by pre-invasion events? *Trends Parasitol* 2007; 23: 481-484 [PMID: 17804296]
14 Romero PJ, Romero EA. Differences in Ca2+ pumping activity between sub-populations of human red cells. *Cell Calcium* 1997; 21: 353-358 [PMID: 9174647]
15 Gallagher PG. Disorders of red cell volume regulation. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 201-207 [PMID: 23519154 DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835f6870]
16 Hua SZ, Gottlieb PA, Heo J, Sachs F. A mechanosensitive ion channel regulating cell volume. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C1424-C1430 [PMID: 20457830 DOI: 10.1152/ajpcell.00503.2009]
17 Faucherre A, Kissa K, Nargeot J, Mangoni ME, Jopling C. Piezo1 plays a role in erythrocyte volume homeostasis. *Haematologica* 2014; 99: 70-75 [PMID: 23872304 DOI: 10.3324/haematol.2013.086090]
18 Peyronnet R, Martins JR, Duprat F, Demolombe S, Arhatte M, Jodar M, Tauc M, Duranton C, Paulais M, Teulon J, Honoré E, Patel A. Piezo1-dependent stretch-activated channels are inhibited by Polycystin-2 in renal tubular epithelial cells. *EMBO Rep* 2013; 14: 1143-1148 [PMID: 24157948 DOI: 10.1038/embor.2013.170]
19 Miyamoto T, Mochizuki T, Nakagomi H, Kira S, Watanabe M, Takayama Y, Suzuki Y, Koizumi S, Takeda M, Tominaga M. Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca2+ influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem* 2014; 289: 16565-16575 [PMID: 24759099 DOI: 10.1074/jbc.M113.528638]
20 Li J, Hou B, Tumova S, Muraki K, Bruns A, Ludlow MJ, Sedo A, Hyman AJ, McKeown L, Young RS, Yuldasheva NY, Majeed Y, Wilson LA, Rode B, Bailey MA, Kim HR, Fu Z, Carter DA, Bilton J, Imrie H, Ajuh P, Dear TN, Cubbon RM, Kearney MT, Prasad KR, Evans PC, Ainscough JF, Beech DJ. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature* 2014; 515: 279-282 [PMID: 25119035 DOI: 10.1038/nature13701]
21 Ranade SS, Qiu Z, Woo SH, Hur SS, Murthy SE, Cahalan SM, Xu J, Mathur J, Bandell M, Coste B, Li YS, Chien S, Patapoutian A. Piezo1, a mechanically activated ion channel, is required for vascular development in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 10347-10352 [PMID: 24958852 DOI: 10.1073/pnas.1409233111]
22 Yang XN, Lu YP, Liu JJ, Huang JK, Liu YP, Xiao CX, Jazag A, Ren JL, Guleng B. Piezo1 is as a novel trefoil factor family 1 binding protein that promotes gastric cancer cell mobility in vitro. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1428-1435 [PMID: 24798994 DOI: 10.1007/s10620-014-3044-3]
23 McHugh BJ, Murdoch A, Haslett C, Sethi T. Loss of the integrin-activating transmembrane protein Fam38A (Piezo1) promotes a switch to a reduced integrin-dependent mode of cell migration. *PLoS One* 2012; 7: e40346 [PMID: 22792288 DOI: 10.1371/journal.pone.0040346]
24 McHugh BJ, Buttery R, Lad Y, Banks S, Haslett C, Sethi T. Integrin activation by Fam38A uses a novel mechanism of R-Ras targeting to the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci* 2010; 123: 51-61 [PMID: 20016066 DOI: 10.1242/jcs.056424]
25 陈艳, 刘诗. 功能性胃肠病的最新研究新进展. 临床消化病杂志 2012; 24: 367-370
26 Törnblom H, Van Oudenhove L, Tack J, Simrén M. Interaction between preprandial and postprandial rectal sensory and motor abnormalities in IBS. *Gut* 2014; 63: 1441-1449 [PMID: 24142965 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305853]
27 Liu L, Liu BN, Chen S, Wang M, Liu Y, Zhang YL, Yao SK. Visceral and somatic hypersensitivity, autonomic cardiovascular dysfunction and low-grade inflammation in a subset of irritable bowel syndrome patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 907-914 [PMID: 25294380 DOI: 10.1631/jzus.B1400143]
28 Lowén MB, Mayer E, Tillisch K, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Thorell LH, Ström M, Engström M, Walter S. Deficient habituation to repeated rectal distensions in irritable bowel syndrome patients with visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 646-655 [PMID: 25777251 DOI: 10.1111/nmo.12537]
29 杨小军, 官阳, 钱伟, 沈蕾, 侯晓华. 突触可塑性在肠道感染大鼠模型内脏高敏感形成中的意义. 中华消化杂志 2009; 28: 660-665
30 Ibeakanma C, Ochoa-Cortes F, Miranda-Morales M, McDonald T, Spreadbury I, Cenac N, Cattaruzza F, Hurlbut D, Vanner S, Bunnett N, Vergnolle N, Vanner S. Brain-gut interactions increase peripheral nociceptive signaling in mice with postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 2098-2108.e5 [PMID: 21856270 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.006]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

文章通过生物信息学方法利用相关软件对Piezo1蛋白进行理化性质、分子机构、生物学功能进行预测, 并通过一些实验手段证明了该蛋白在肠道中的分布及表达情况, 为探讨此蛋白在疾病的发生发展中的作用以及进一步探讨该蛋白的生物功能、开发新药奠定了基础.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4822

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4822-4830
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

白介素8基因mRNA在左右半结肠癌组织中的差异表达及其临床意义

许开宇, 李雨晨, 伍江平, 顾 晋

背景资料
"One for All"的治疗模式已经不适应当代肿瘤的个体化治疗要求. 尤其对于结直肠癌这样一个具有复杂异质性的疾病, 更不能当作一个同质的整体来对待. 越来越多的证据认为结直肠癌并不是遵循统一的致癌模式, 其内部至少存在3条致癌途径, 即染色体不稳定途径, 微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)途径和锯齿途径, 并且与肿瘤位置密切相关. 3者间必然存在复杂的分子差异.

许开宇, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤外科 北京市 100038
李雨晨, 伍江平, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤研究室 北京市 100038
顾晋, 北京大学肿瘤医院结直肠外科 北京市 100142
许开宇, 主治医师, 博士, 主要从事胃肠肿瘤的外科治疗.
作者贡献分布: 许开宇与顾晋对此文所作贡献均等; 此课题由顾晋与许开宇设计; 研究过程由许开宇、李雨晨及伍江平操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由许开宇提供; 数据分析由许开宇完成; 本论文写作由许开宇与顾晋完成.
通讯作者: 顾晋, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100142, 北京市海淀区阜石路52号, 北京大学肿瘤医院结直肠外科.
zlgujin@126.com
电话: 010-88196238
收稿日期: 2015-09-02 修回日期: 2015-10-09
接受日期: 2015-10-12 在线出版日期: 2015-10-28

Clinical significance of differential expression of interleukin 8 mRNA in left-sided and right-sided colon cancer

Kai-Yu Xu, Yu-Chen Li, Jiang-Ping Wu, Jin Gu

Kai-Yu Xu, Department of Oncological Surgery, Affiliated Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China
Yu-Chen Li, Jiang-Ping Wu, Department of Cancer Laboratory, Affiliated Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China
Jin Gu, Department of Colorectal Surgery, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China
Correspondence to: Jin Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Peking University Cancer Hospital, 52 Fushi Road, Haidian District, Beijing 100142, China. zlgujin@126.com
Received: 2015-09-02 Revised: 2015-10-09
Accepted: 2015-10-12 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of interleukin 8 (IL-8) between left-sided and right-sided colon cancer and to analyze its clinical significance.

METHODS: Eighty patients who received radical resection for stage II or III colon cancer were involved, including 40 patients with left-sided colon cancer (LSCC) and 40 with right-sided colon cancer (RSCC). Paired cancer and normal colon mucosal specimens were collected from each patient. The gene expression of *IL-8* was detected by real-time quantitative PCR. Subsequently, the relationship between *IL-8* expression and clinicopathological variables as well as prognosis was analyzed.

RESULTS: The mRNA expression of IL-8 in colon cancer was significantly higher than that in normal colon mucosa ($P < 0.01$). IL-8 expression was significantly higher in RSCC than in LSCC ($P = 0.004$). High IL-8 expression was closely related with RSCC (65% *vs* 35%, $P = 0.007$), bigger tumor size (5.2 cm *vs* 4.1 cm, $P = 0.014$) and tumor infiltrating lymphocytes (27.5% *vs* 10%, $P = 0.045$). In patients with LSCC, the survival of patients with high IL-8 expression was significantly shorter than that in patients with low IL-8 expression (37.0 mo *vs* 59.2 mo, $P = 0.006$). However, among patients with RSCC, patients with high IL-8 expression tended to have a better prognosis than patients with low expression (63.8 mo *vs* 54.5 mo, $P = 0.151$). Multivariate analysis demonstrated that T4 infiltration (RR = 6.514, 95%CI: 1.209-35.102, $P = 0.029$) and lymphatic/vascular invasion (RR = 6.272, 95%CI: 1.352-29.092, $P = 0.019$) were independent prognostic factors of RSCC, and high IL-8

同行评议者
肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院; 顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

expression (RR = 3.279, 95%CI: 0.973-11.051, *P* = 0.045), T4 infiltration (RR = 4.546, 95%CI: 1.335-15.481, *P* = 0.015), lymph node metastasis (RR = 5.918, 95%CI: 1.439-24.334, *P* = 0.014) and lymphatic/vascular invasion (RR = 3.663, 95%CI: 1.089-12.320, *P* = 0.036) were independent prognostic factors of LSCC.

CONCLUSION: The gene expression of *IL-8* is significantly different between RSCC and LSCC. High IL-8 expression has a different prognostic impact on RSCC and LSCC. RSCC and LSCC are two potentially heterogeneous groups with differences in molecular and carcinogenic mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin 8; Left-sided colon cancer; Right-sided colon cancer; Prognosis

Xu KY, Li YC, Wu JP, Gu J. Clinical significance of differential expression of interleukin 8 mRNA in left-sided and right-sided colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4822-4830 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4822.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4822

摘要

目的: 基于右半结肠癌(right-sided colon cancer, RSCC)和左半结肠癌(left-sided colon cancer, LSCC)2个亚群, 探索白介素8(interleukin 8, *IL-8*)基因在2组癌组织中的表达及其临床意义.

方法: 选择接受根治性手术切除的病理Ⅱ和Ⅲ期结肠癌患者80例, 以结肠脾曲为界, 分成RSCC组40例和LSCC组40例, 采集每个患者的癌组织及其自身配对正常结肠黏膜组织共80对. 应用实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)的方法检测*IL-8*基因mRNA在2组患者组织中的表达, 并分析其表达和临床病理变量的关系及其对各自预后的影响.

结果: 无论RSCC还是LSCC, *IL-8*基因mRNA在癌组织中的表达均显著高于自身正常结肠黏膜的表达($P<0.01$); 然而, IL-8在RSCC中的表达明显高于LSCC, 经检验具有显著性. IL-8高表达患者与RSCC(65% *vs* 35%, $P = 0.007$), 较大肿瘤直径(5.2 cm *vs* 4.1 cm, $P = 0.014$), 和肿瘤浸润淋巴细胞(27.5% *vs* 10%, $P = 0.045$)显著相关; LSCC患者中IL-8高表达者的中位生存时间明显短于低表达者(37.0 mo *vs* 59.2 mo, $P = 0.006$), 而对RSCC患者的单独分析却发现IL-8高表达者的预后好于低表达者(63.8 mo *vs* 54.5 mo, $P = 0.151$). 多因素分析发现, T4结肠壁浸润(RR = 6.514, 95%CI: 1.209-35.102, $P = 0.029$)和脉管癌栓(RR = 6.272, 95%CI: 1.352-29.092, $P = 0.019$)是RSCC的独立预后因子; IL-8高表达(RR = 3.279, 95%CI: 0.973-11.051, $P = 0.045$)、T4结肠壁浸润(RR = 4.546, 95%CI: 1.335-15.481, $P = 0.015$)、淋巴结转移(RR = 5.918, 95%CI: 1.439-24.334, $P = 0.014$)和脉管癌栓(RR = 3.663, 95%CI: 1.089-12.320, $P = 0.036$)是LSCC的独立预后因子.

结论: *IL-8*基因在RSCC的表达明显高于LSCC, 且对两者具有不同的预后意义, 是LSCC不良的独立预后因子. 可见根据肿瘤部位的不同分析基因表达的临床意义是很有必要. RSCC和LSCC是具有复杂分子差异和不同致癌机制的两个潜在的结肠癌异质性群体.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素8; 左半结肠癌; 右半结肠癌; 预后

核心提示: 本研究以探索结肠癌内部异质性为出发点, 从结肠癌不同亚群的角度对白介素8基因进行研究, 并发现其在右半结肠癌和左半结肠癌中的表达具有显著差异, 而且对二者具有不同的临床意义. 揭示了左右半结肠癌是2个具有复杂分子差异的群体.

许开宇, 李雨晨, 伍江平, 顾晋. 白介素8基因mRNA在左右半结肠癌组织中的差异表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4822-4830 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4822.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4822

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在发达国家居第2位[1], 在中国城市居第3位[2]. 尽管治疗方法不断进展, 仍有近一半的患者最终死于复发和转移[3]. 把结直肠癌当作一个同质的整体, 仍然延用“One for All”的治疗模式, 远远不能满足当代肿瘤个体化治疗的要求, 因而探究结直肠癌内部所具有复杂异质性的亚型成为迫切需要. 早在1997年Distler等[4]就提出左半结肠癌

研发前沿

基于不同的致癌机制, 对结直肠癌的不同亚型进行分子分类, 并基于不同的分类指导肿瘤的个体化分子分期和分子靶向治疗, 以提高治疗的精准性, 避免临床上的过度治疗和治疗不足, 这是结直肠癌内部复杂异质性研究方面亟待解决的问题.

相关报道
既往对白介素8(interleukin 8, IL-8)的研究都是基于结直肠癌的整体, 并发现其功能具有相反的生物学特性. 即一方面他是结直肠癌强效的生长因子和血管生成效应子, 与结肠癌细胞迁移和侵袭能力相关, 与结直肠癌的组织分级和转移相关. 另一方面, 他还是宿主抗肿瘤免疫反应的重要调节剂, 具有抗肿瘤活性. IL-8协同其他许多介导宿主抗肿瘤免疫的基因在MSI结肠癌中较微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)结肠癌表达明显上调.

(left-sided colon cancer, LSCC)和右半结肠癌(right-sided colon cancer, RSCC)是两个不同的肿瘤, 因为两者在胚胎发生, 基因改变和生物学特性诸多方面存在广泛的差异. 随着研究的深入, 越来越多的证据认为结直肠癌并不是遵循统一的致癌模式, 其内部至少存在3条致癌途径, 即染色体不稳定途径, 微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)途径和锯齿途径[5-7], 并且与肿瘤位置密切相关, 前者主要累及左半结肠, 后两者主要累及右半结肠. 由于致癌机制不同, 其内部存在许多差异表达的易感基因. 因此, 以结肠脾曲为界分成左半和右半结肠是研究结直肠疾病内部复杂异质性的重要途径. 遗憾的是, 至今许多有关结直肠癌的基础研究和临床试验仍然忽视基于这两个异质性亚群的评价.

白介素8(interleukin 8, IL-8)作为炎症趋化因子, 对肿瘤的进展起重要作用, 是强效的肿瘤生长因子和血管生成效应子[8]. 实验证明IL-8主要在CRC肿瘤细胞胞浆表达, 是结肠癌细胞的生长因子, 与结肠癌细胞迁移和侵袭能力相关[9-12]. IL-8表达与CRC的组织分级和转移相关[13]. 另一方面, IL-8还是宿主抗肿瘤免疫反应的重要调节剂, 他协同其他细胞因子促进树突状细胞向效应T细胞的抗原递呈, 并且调节辅助性T细胞中TH1细胞的激活, 从而促进免疫激活, 因而又具有抗肿瘤活性. 鉴于上述IL-8对结肠癌演变可能存在的相反作用, 临床上IL-8对CRC的预后影响尚不肯定. 这很可能与结肠癌内部的复杂异质性有关.

然而, 目前以结肠癌内部异质性出发, 从结肠癌不同亚群的角度对IL-8的研究报道较少. 本研究的目的着眼于探索IL-8在左、右半结肠这两个不同的结肠癌异质性群体中的表达及其对二者可能不同的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择接受根治性手术切除的结肠癌患者的80例, 以结肠脾曲为界, 包括RSCC组40例和LSCC组40例, 并符合下列条件: (1)散发性结肠癌; (2)术前未进行放射治疗, 化疗等各种形式的治疗; (3)接受结肠癌根治性手术切除, 术后切缘病理检查阴性; (4)术后病理检查确认为腺癌, AJCC分期为Ⅱ期和Ⅲ期; (5)有完整的临床、病理、随访资料. 组织标本离体后立即取自肿瘤腔面非坏死组织处, 并配对采集自身正常结肠黏膜组织(距肿瘤边缘5 cm以上), 迅速投入液氮中, 继而冻存于-80 ℃冰箱. 患者年龄范围29-82岁, 中位年龄57.9岁, 包括盲肠癌7例(8.8%), 升结肠癌14例(17.5%), 结肠肝曲癌14例(17.5%), 横结肠癌5例(6.3%), 结肠脾曲癌3例(3.8%), 降结肠癌6例(7.5%), 乙状结肠癌29例(36.3%), 直乙交界处癌2例(2.5%). 2组标本中, 各组的男/女比例和Ⅱ期/Ⅲ期比例均为20∶20. 随访时间7-71 mo, 平均39.2 mo. 本研究均经患者书面知情同意和医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 RNA提取: 冰冻组织标本100 mg在液氮下研磨匀浆化加入1 mL Trireagent(美国MRC公司)根据产品说明书用氯仿和异丙醇依次超速离心抽提, 总RNA用DEPC(美国Invitrogen产品)水溶解后, 用Dnase Ⅰ(美国Promega)去除RNA中的基因组DNA. 用1%琼脂糖凝胶电泳检测RNA条带, 并用分光光度计(美国Beckman公司)检测纯度和浓度.

1.2.2 实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测: 2 μg总RNA 70 ℃变性5 min, 然后在20 μL终反应体系中[Oligo(dT)180.5 μg, 1×第一链合成缓冲液, RNase酶抑制剂20 U, 10 mmol/L each dNTP, H Minus M-MuLV逆转录酶200 U, DEPC水](RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthsis Kit, 美国MBI Fermentas公司)42 ℃逆转录1 h.

使用iCycler iQ qRT-PCR仪(美国BIO-RAD公司)进行Taqman探针法qRT-PCR扩增. 研究基因和内参基因(*ACTB*)引物及探针序列, PCR反应条件如表1(引物由北京奥科生物技术有限公司合成, 探针由北京赛百盛基因技术有限公司合成). 每个样品做2个平行反应, 平行反应Ct值肿瘤组织相差<0.5, 正常组织相差<1. 将各基因的PCR扩增产物倍比稀释成5个梯度相同条件下做qRT-PCR反应, 绘制相对标准曲线图, 根据直线的斜率求出各基因的扩增效率(E); 根据Ct值用扩增效率校正相对定量法计算出每个样品的基因表达; 最后PCR扩增产物测序验证.

qRT-PCR扩增结果用扩增效率校正相对定量法统计, 即将每个样品的Ct平均值代入qRT-PCR扩增效率校正的标准化表达公式

表 1　基因引物和Taqman探针序列及qRT-PCR反应条件

基因	引物及Taqman探针序列 (5'-3')	反应条件 T(℃)	循环数	产物(bp)
IL-8	F: GAGAGTGATTGAGAGTGGACCA	59	43	143
	R: ATGAATTCTCAGCCCTCTTCAAAA			
	Probe: TCTCCACAACCCTCTGCACCCAGT			
ACTB	F: GACTACCTCATGAAGATCCTCACC	59	40	124
	R: CCATCTCTTGCTCGAAGTCCAG			
	Probe: CGGCTACAGCTTCACCACCACGGC			

IL-8: 白介素8; F: 上游引物; R: 下游引物.

创新盘点

与既往的研究不同, 本文从结肠癌不同的亚群的角度对IL-8的表达及其与临床病理和预后的相关性进行研究, 证实了IL-8是左右半结肠癌间显著差异表达的分子, 并对二者的预后具有不同甚至相反的影响.

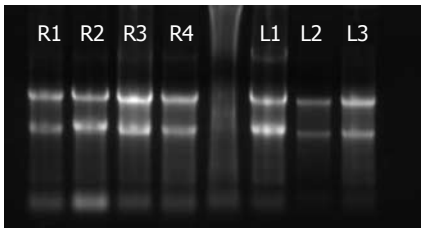


图 1　RNA 1%琼脂糖凝胶电泳. R1-4: 4例右半结肠癌总RNA; L1-3: 3例左半结肠癌总RNA.

[Q = 10^{K}, K = (cttarget-B target)/slope target-(ctreference-B reference)/slope reference][14,15]. 其中, cttarget和ctreference分别为目的基因和内参基因*ACTB*的Ct值, B和slope分别为由相对标准曲线得出的目的基因和内参基因的截距和斜率. 此法校正了由于目的基因和内参基因扩增效率不同造成的基因表达量的计算误差.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件, 采用配对*Wilcoxon*和*Mann-Whitney U*非参数检验比较组间基因表达差异; 用Pearson χ^2分析基因表达与临床病理参数的关系; 基因表达对生存的影响采用Kaplan-Meier生存分析法, 作Log-rank test检验; 用Cox proportion hazard model多因素分析患者的独立预后因子, 初步检验研究以P<0.1接受差异具有显著性, 其他统计结果均以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 IL-8在LSCC和RSCC组织中的表达 TRIzol法提取组织总RNA经1%琼脂糖凝胶电泳检测质量合格(图1), 紫外分光光度计检测RNA纯度在1.8-2.0之间. IL-8扩增产物测序后, 将结果与GeneBank中的核苷酸序列进行比对证实均为目的基因产物(图2).

*IL-8*基因mRNA在结肠癌组织中的表达高于自身正常结肠黏膜的比例为92.5%; 从表2可以看出, 无论RSCC还是LSCC其mRNA在癌组织中的表达均显著高于自身正常黏膜(P<0.01); 相对于自身正常结肠黏膜, 对IL-8在癌组织中相对表达量(F)的统计显示, IL-8在RSCC中的表达明显高于LSCC, 差异具有显著性(表2, 图3).

2.2 IL-8表达与临床病理因素的相关性 本研究以结肠癌组织中本底标准化的基因表达量的中位数为界把所有患者分成基因高表达组和低表达组, 进行相关性分析发现, IL-8高表达患者在RSCC中的比例明显高于LSCC(65% *vs* 35%, P = 0.007), 肿瘤最大径也明显大于低表达患者(5.2 cm *vs* 4.1 cm, P = 0.014), 而且肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)也较低表达患者更多见(27.5% *vs* 10.0%, P = 0.045); 另外, IL-8高表达与女性患者(P = 0.074)、隆起型肿瘤(P = 0.084)及发生异时性远处脏器转移(P = 0.172)具有非显著性正相关趋势(表3).

2.3 IL-8预后影响的分层分析 全组患者随访时间7-71 mo, 平均39.2 mo. 生存分析发现, 对于全体患者, IL-8高表达和低表达患者的生存时间无显著差异(55.1 mo *vs* 60.2 mo, P = 0.398); 但是分层分析发现, LSCC患者中IL-8高表达者的中位生存时间明显短于低表达者, 差异具有显著性(37.0 mo *vs* 59.2 mo, P = 0.006)(图4A); 而对RSCC患者显示出了与LSCC患者相反的趋势, 即IL-8的高表达者的预后具有好于低表达者的趋势, 尽管P值没有达到显著性(63.8 mo *vs* 54.5 mo, P = 0.151)(图4B).

把变量性别、年龄、组织分化程度、TIL、浸润深度、淋巴结转移、脉管癌栓、IL-8表达对RSCC和LSCC患者分别进行单

应用要点

对肿瘤标志物的研究, 无论是基础还是临床领域, 把结肠癌作为一个同质性的整体进行分析势必会得出偏颇的结论. 根据肿瘤部位的不同对IL-8表达的临床意义进行分析是十分必要的.

表 2 IL-8 mRNA在RSCC、LSCC和正常组织中的表达

分组	$Q_T \pm SD$	$Q_N \pm SD$	F ± SD	*P*1值	*P*2值
RSCC	$9.42\times10^{-3}\pm2.03\times10^{-1}$	$2.04\times10^{-4}\pm1.06\times10^{-3}$	36.46 ± 97.90	<0.001	0.004
LSCC	$2.86\times10^{-3}\pm1.61\times10^{-2}$	$1.94\times10^{-4}\pm9.67\times10^{-3}$	18.98 ± 22.29	<0.001	

Q_T和Q_N: 癌组织和正常组织中经内参标准化的IL-8表达量的中位数; F: 癌组织和正常组织中IL-8表达量比值的中位数; *P*1: *Wilcoxon*配对检验; *P*2: *Mann-Whitney*检验; IL-8: 白介素8; RSCC: 右半结肠癌; LSCC: 左半结肠癌.

GENE ID: 3576 IL8 interleukin 8 [Homo sapiens]
Score = 196 bits (106), Expect = 3e-48
Identities = 106/106 (100%), Gaps = 0/106 (0%)
Strand = Plus/Plus

Query 1 AAATTATTGTAAAGCTTTCTGATGGAAGAGAGCTCTGTCTGGACCCCAAGGAAAACTGGG 60
Sbjct 295 AAATTATTGTAAAGCTTTCTGATGGAAGAGAGCTCTGTCTGGACCCCAAGGAAAACTGGG 354
Query 61 TGCAGAGGGTTGTGGAGAAGTTTTTGAAGAGGGCTGAGAATTCATA 106
Sbjct 355 TGCAGAGGGTTGTGGAGAAGTTTTTGAAGAGGGCTGAGAATTCATA 400

图 2 IL-8扩增产物测序结果与GenBank BLAST比对结果. Query: 测序结果; Sbjct: 比对结果; IL-8: 白介素8.

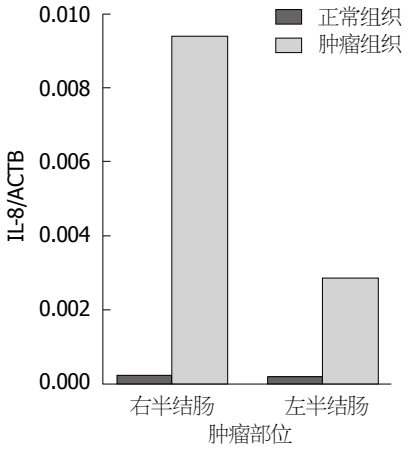


图 3 *IL-8*基因mRNA在结肠癌组织和正常结肠黏膜组织间及其在RSCC和LSCC之间的表达. IL-8: 白介素8; RSCC: 右半结肠癌; LSCC: 左半结肠癌.

变量分析, 将*P*<0.1的变量纳入Cox回归用倒推wald法进行多变量分析, 最后由*P*<0.05的变量构成Cox比例风险模型作为独立预后因子(表4). 结果显示, 对本研究患者群体肿瘤浸润深度(RR = 6.514, 95%CI: 1.209-35.102, *P* = 0.029)和脉管癌栓(RR = 6.272, 95%CI: 1.352-29.092, *P* = 0.019)是RSCC的独立预后因子; IL-8高表达(RR = 3.279, 95%CI: 0.973-11.051, *P* = 0.045)、淋巴结转移(RR = 5.918, 95%CI: 1.439-24.334, *P* = 0.014)和脉管癌栓(RR = 3.663, 95%CI: 1.089-12.320, *P* = 0.036)是LSCC的独立预后因子.

3 讨论

个体化治疗是肿瘤治疗的理想目标, 能在延长患者生存时间的同时降低医疗成本, 避免治疗给患者可能带来的不利因素. 患者之间不同的致癌机制是个体化治疗的分子基础, 这在CRC中尤为显著. 由于正常左、右半结肠之间从胚胎发生, 生理生化过程、正常黏膜的分子表达、致癌环境、致癌物代谢到致癌的分子机制等方面存在诸多差异, 即使是结肠癌和直肠癌之间也可能存在不同[16,17], 因此为了排除更多混杂因素的干扰, 本研究未包括直肠癌患者, 并且配对采集了80对结肠癌组织及其自身远端正常结肠黏膜组织, 分成左半和右半结肠癌组, 且组间性别和病理分期匹配. qRT-PCR的实验结果经过2次标准化处理校正了可能存在的PCR反应初始模板量和正常组织本底差异所致的偏畸.

本研究发现IL-8在LSCC和RSCC中均较正常结肠黏膜显著高表达, 其他的研究[18]从蛋白水平上也验证了这个表达模式. 然而本研究

表 3　临床病理因素和IL-8 mRNA在80例结肠癌患者肿瘤组织中表达的关系 (n = 40)

分组	IL-8表达		P值
	高表达	低表达	
年龄(岁)	57.5 ± 11.9	58.3 ± 10.3	0.734
性别			0.074
男	16	24	
女	24	16	
肿瘤部位			0.007
RSCC	26	14	
LSCC	14	26	
肿瘤最大径(cm)	5.2 ± 2.4	4.1 ± 1.5	0.014
肿瘤大体形态			0.084
隆起型	15	8	
溃疡型	25	32	
肿瘤组织分级			0.588
高分化	5	5	
中分化	22	26	
低分化和未分化	13	9	
组织学类型			0.363
腺癌	32	35	
黏液腺癌	8	5	
TIL			0.045
无	29	36	
有	11	4	
肿瘤浸润深度			0.626
T3	29	27	
T4	11	13	
淋巴结转移			0.655
无	21	19	
有	19	21	
LVI			0.606
无	31	29	
有	9	11	
异时性远处脏器转移			0.172
无	29	34	
有	11	6	
癌相关死亡			0.302
存活	28	32	
死亡	12	8	

IL-8: 白介素8; RSCC: 右半结肠癌; LSCC: 左半结肠癌; TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞; LVI: 脉管癌栓.

进一步还发现IL-8 mRNA在RSCC中的表达明显高于LSCC, 为后者的1.92倍(P = 0.004). 与临床病理因素相关分析发现, IL-8高表达与RSCC、TIL及较大的肿瘤直径显著相关, 和女性患者、隆起型肿瘤大体形态虽未及显著性, 但具有正相关趋势; 其中分析显示TIL、较大的肿瘤直径和隆起型肿瘤又均与RSCC显

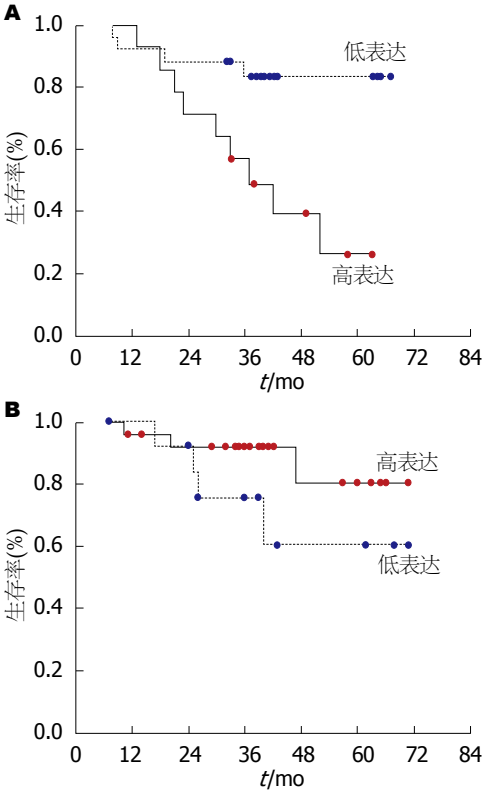


图 4　IL-8表达对不同部位结肠癌患者预后的影响(n = 20). A: 左半结肠癌; B: 右半结肠癌. IL: 白介素.

著相关; 目前已知MSI CRC也具有女性患者多见, 右半结肠聚集和富TIL等临床病理特点. 因而推测, IL-8在RSCC中的高表达与MSI途径的CRC可能密切相关. 有研究[19]通过将29例MSI CRC组织和104例微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)CRC组织进行基因芯片的对比研究也证实, IL-8在MSI CRC中的表达较MSS CRC明显上调, 是MSS肿瘤的3.6倍. 此外, 在对RSCC患者的生存分析中发现IL-8高表达较低表达患者有预后较好的趋势, 分析这可能与IL-8在RSCC中发挥了抗肿瘤作用有关. 有研究发现[20]紫杉醇在治疗卵巢癌过程中可以诱导IL-8的表达, 转染了IL-8的卵巢癌细胞其增殖特性在体外观察并无改变, 然而将此IL-8表达上调的细胞注射动物后表现成瘤性缺失, 注射了IL-8中和抗体后可以逆转这种表型再现肿瘤生长. 相应的报道[21,22]在鼠结肠癌模型中, IL-8通过激活T淋巴细胞显现出高度的抗肿瘤性. 在MSI CRC中较MSS CRC明显上调的基因除了*IL-8*外还有许多其他介导宿主抗肿瘤免疫的基因, 如热休克蛋白HSP-70、HSP-110、促炎症因子IL-18、IL-15、IL-24、IL-7、细胞毒调节剂Granulysin、Granzyme A. 这些上调的

名词解释

MSI结直肠癌: 由于基因短重复序列发生移码突变所致的结直肠癌亚型, 约占散发型结直肠癌的5%-10%, 多累及右半结肠. 认为与错配修复基因MMR缺陷有关, 有遗传性家族史者是因*MMR*基因的胚系突变所致, 散发型者因MMR的CpG岛甲基化沉默所致. 目前发现该部分人群肿瘤突变抗原负荷高, 对肿瘤的免疫治疗较为敏感.

同行评价
本研究就IL-8在左半和右半结肠中表达进行研究, 研究方法准确, 结果可靠. 对临床增进对结直肠癌生物学行为的认识具有一定的帮助.

表 4 RSCC和LSCC的预后多因素分析

分组	RSCC		LSCC	
	RR(95%CI)	*P*值	RR(95%CI)	*P*值
单因素分析				
性别(女)	0.713(0.158–3.207)	0.659	1.283(0.428–3.840)	0.657
年龄(>65岁)	1.174(0.227–0.060)	0.848	1.227(0.411–3.664)	0.714
组织分化(低分化)	2.924(0.300–28.536)	0.356	3.417(1.043–11.200)	0.042
TIL(+)	0.320(0.037–2.745)	0.299	0.858(0.111–6.634)	0.884
穿透浆膜(T4)	8.724(1.687–45.107)	0.010	3.673(1.196–11.277)	0.023
淋巴结转移(+)	1.772(0.383–7.738)	0.478	4.087(1.122–14.884)	0.033
LVI(+)	9.333(2.011–43.314)	0.004	5.311(1.723–16.367)	0.004
高IL-8	0.350(0.078–1.568)	0.170	4.587(1.408–14.940)	0.011
多因素分析				
穿透浆膜(T4)	6.514(1.209–35.102)	0.029	4.546(1.335–15.481)	0.015
淋巴结转移(+)	6.272(1.352–29.092)	0.019	3.663(1.089–12.320)	0.036
LVI(+)			5.918(1.439–24.334)	0.014
高IL-8			3.279(0.973–11.051)	0.045

RSCC: 右半结肠癌; LSCC: 左半结肠癌; IL-8: 白介素8; TIL: 肿瘤浸润淋巴细胞; LVI: 脉管癌栓.

因子协同促进宿主的抗肿瘤免疫应答, 最终通过MSI肿瘤中特征性存在的TIL效应T细胞发挥靶细胞杀伤作用. 而MSI-H肿瘤细胞自身可以释放移码突变性异常肽在体外可以激活细胞毒T细胞反应[23,24], 在活体内作为肿瘤特异性抗原激发宿主免疫应答. 鉴于IL-8高表达与右半结肠及TIL之间的显著相关性, 推测IL-8在RSCC中的高表达很可能是他在这部分肿瘤中抗肿瘤免疫反应的体现, 因而其对RSCC组患者的生存上体现出了预后较好的趋势. 接下来的研究, 我们将进一步明确IL-8与MSI CRC二者间的内在联系, 及其IL-8在MSI致癌途径下存在的调节与被调节机制.

与上述RSCC形成对照, 本研究发现IL-8高表达在LSCC显示了相反的临床意义, 即IL-8高表达是LSCC患者较差预后的指标. 而且发现IL-8高表达与异时性远处脏器转移有正相关趋势(P = 0.172). 这些可归因于前述的IL-8在肿瘤中具有的促细胞生长[10]和促血管生成的活性[25,26]. 近来研究[27]发现, IL-8在结肠癌中的促增殖和促迁移作用与金属蛋白酶依赖的对EGFR配体的剪切继而激活EGFR有关. 研究[13]发现IL-8在肝转移组织中的表达明显高于自身对应的原发癌组织, 表明IL-8与CRC肝转移有关. 对CRC患者血清检测的研究也发现IL-8明显高于正常对照, 而且与患者的临床分期, 结肠壁浸润和肝转移显著相关[28,29], 可以有助于对CRC患者的异时性肝转移风险进行预测; 其他研究也同样发现, IL-8高表达与肿瘤的浸润深度, Duke分期和较差预后显著相关[18,30], 这些均与本研究IL-8作为不良预后的独立预后因子相符.

从本研究可以看出结肠癌是一个具有复杂异质性的疾病, LSCC和RSCC是具有复杂分子差异的2个不同的结肠癌亚型, 因此无论在基础研究还是临床试验中把他作为一个同质性的整体进行分析势必会得出偏颇的结论. 根据肿瘤部位的不同对肿瘤标志物表达的临床意义进行分析是有必要的. 对不同异质性亚群的分子分类必将促进基于致癌途径特异性的结肠癌的个体化治疗.

4 参考文献

1 Stewart BW, Kleihues P. Colorectal cancer. In: World Cancer Report. 2003. Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/WorldCancerReport.pdf
2 陈万青. 2014年中国肿瘤登记年报. 北京: 全国肿瘤登记中心, 2014
3 Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383: 1490-1502 [PMID: 24225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
4 Distler P, Holt PR. Are right- and left-sided colon neoplasms distinct tumors? *Dig Dis* 1997; 15: 302-311 [PMID: 9359018 DOI: 10.1159/000171605]
5 Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 2014; 1: 400-406 [PMID: 25594038

DOI: 10.18632/oncoscience.59]
6 Simons CC, Hughes LA, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, de Bruïne AP, Carvalho B, Meijer GA, Schouten LJ, van den Brandt PA, Weijenberg MP, van Engeland M. A novel classification of colorectal tumors based on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2048-2056 [PMID: 23532114 DOI: 10.1093/annonc/mdt076]
7 Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 97-102 [PMID: 23417071]
8 Xie K. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 375-391 [PMID: 11544106 DOI: 10.1016/S1359-6101(01)00016-8]
9 Brew R, Southern SA, Flanagan BF, McDicken IW, Christmas SE. Detection of interleukin-8 mRNA and protein in human colorectal carcinoma cells. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2142-2147 [PMID: 9014758 DOI: 10.1016/S0959-8049(96)00221-3]
10 Brew R, Erikson JS, West DC, Kinsella AR, Slavin J, Christmas SE. Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. *Cytokine* 2000; 12: 78-85 [PMID: 10623446 DOI: 10.1006/cyto.1999.0518]
11 Wilson AJ, Byron K, Gibson PR. Interleukin-8 stimulates the migration of human colonic epithelial cells in vitro. *Clin Sci* (Lond) 1999; 97: 385-390 [PMID: 10464065 DOI: 10.1042/cs0970385]
12 Li A, Varney ML, Singh RK. Expression of interleukin 8 and its receptors in human colon carcinoma cells with different metastatic potentials. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3298-3304 [PMID: 11595728]
13 Rubie C, Frick VO, Pfeil S, Wagner M, Kollmar O, Kopp B, Graber S, Rau BM, Schilling MK. Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4996-5002 [PMID: 17854143]
14 张驰宇, 徐顺高, 黄新祥. 一种新颖简便的荧光实时RT-PCR相对定量方法的建立. 生物化学与生物物理进展 2005; 32: 883-887
15 Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: e45 [PMID: 11328886 DOI: 10.1093/nar/29.9.e45]
16 Kapiteijn E, Liefers GJ, Los LC, Kranenbarg EK, Hermans J, Tollenaar RA, Moriya Y, van de Velde CJ, van Krieken JH. Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *J Pathol* 2001; 195: 171-178 [PMID: 11592095 DOI: 10.1002/path.918]
17 Konishi K, Fujii T, Boku N, Kato S, Koba I, Ohtsu A, Tajiri H, Ochiai A, Yoshida S. Clinicopathological differences between colonic and rectal carcinomas: are they based on the same mechanism of carcinogenesis? *Gut* 1999; 45: 818-821 [PMID: 10562578 DOI: 10.1136/gut.45.6.818]
18 Baier PK, Eggstein S, Wolff-Vorbeck G, Baumgartner U, Hopt UT. Chemokines in human colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 3581-3584 [PMID: 16101183]
19 Banerjea A, Ahmed S, Hands RE, Huang F, Han X, Shaw PM, Feakins R, Bustin SA, Dorudi S. Colorectal cancers with microsatellite instability display mRNA expression signatures characteristic of increased immunogenicity. *Mol Cancer* 2004; 3: 21 [PMID: 15298707 DOI: 10.1186/1476-4598-3-21]
20 Bleeker WA, Hayes VM, Karrenbeld A, Hofstra RM, Hermans J, Buys CC, Plukker JT. Impact of KRAS and TP53 mutations on survival in patients with left- and right-sided Dukes' C colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2953-2957 [PMID: 11051374 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02327.x]
21 Lejeune P, Reisser D, Onier N, Lagadec P, Lindley I, Jeannin JF. Interleukin-8 has antitumor effects in the rat which are not associated with polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 38: 167-170 [PMID: 8124684 DOI: 10.1007/BF01525637]
22 Reisser D, Lejeune P, Lagadec P, Onier N, Dasilva C, Lindley I, Jeannin JF. Interleukin-8 antitumour effect is associated with a local infiltration but not with a systemic activation of T lymphocytes. *Anticancer Res* 1994; 14: 977-979 [PMID: 8074501]
23 Saeterdal I, Gjertsen MK, Straten P, Eriksen JA, Gaudernack G. A TGF betaRII frameshift-mutation-derived CTL epitope recognised by HLA-A2-restricted CD8+ T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 469-476 [PMID: 11761441 DOI: 10.1007/s002620100222]
24 Saeterdal I, Bjørheim J, Lislerud K, Gjertsen MK, Bukholm IK, Olsen OC, Nesland JM, Eriksen JA, Møller M, Lindblom A, Gaudernack G. Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13255-13260 [PMID: 11687624 DOI: 10.1073/pnas.231326898]
25 Glebov OK, Rodriguez LM, Nakahara K, Jenkins J, Cliatt J, Humbyrd CJ, DeNobile J, Soballe P, Simon R, Wright G, Lynch P, Patterson S, Lynch H, Gallinger S, Buchbinder A, Gordon G, Hawk E, Kirsch IR. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 755-762 [PMID: 12917207]
26 Li A, Varney ML, Valasek J, Godfrey M, Dave BJ, Singh RK. Autocrine role of interleukin-8 in induction of endothelial cell proliferation, survival, migration and MMP-2 production and angiogenesis. *Angiogenesis* 2005; 8: 63-71 [PMID: 16132619 DOI: 10.1007/s10456-005-5208-4]
27 Itoh Y, Joh T, Tanida S, Sasaki M, Kataoka H, Itoh K, Oshima T, Ogasawara N, Togawa S, Wada T, Kubota H, Mori Y, Ohara H, Nomura T, Higashiyama S, Itoh M. IL-8 promotes cell proliferation and migration through metalloproteinase-cleavage proHB-EGF in human colon carcinoma cells. *Cytokine* 2005; 29: 275-282 [PMID: 15749028 DOI: 10.1016/j.cyto.2004.11.005]
28 Kaminska J, Nowacki MP, Kowalska M, Rysinska A, Chwalinski M, Fuksiewicz M, Michalski W, Chechlinska M. Clinical significance of serum cytokine measurements in untreated colorectal cancer patients: soluble tumor necrosis factor receptor type I--an independent prognostic factor. *Tumour Biol* 2005; 26: 186-194 [PMID: 16006772

DOI: 10.1159/000086951]
29 Ueda T, Shimada E, Urakawa T. Serum levels of cytokines in patients with colorectal cancer: possible involvement of interleukin-6 and interleukin-8 in hematogenous metastasis. *J Gastroenterol* 1994; 29: 423-429 [PMID: 7951851 DOI: 10.1007/BF02361238]
30 Terada H, Urano T, Konno H. Association of interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer. *Eur Surg Res* 2005; 37: 166-172 [PMID: 16088182 DOI: 10.1159/000085964]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4831

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4831-4837
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

胃癌相关危险因素的研究进展

孙 洋, 黄晓俊, 陈 鹭

孙洋, 黄晓俊, 陈鹭, 兰州大学第二医院消化科 甘肃省兰州市 730030
孙洋, 主要从事消化系肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文由孙洋与陈鹭完成; 黄晓俊审校.
通讯作者: 黄晓俊, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门80号, 兰州大学第二医院消化科. huangxj62@163.com
电话: 0931-8942371
收稿日期: 2015-09-17 修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-13 在线出版日期: 2015-10-28

New progress in study of risk factors for gastric cancer

Yang Sun, Xiao-Jun Huang, Lu Chen

Yang Sun, Xiao-Jun Huang, Lu Chen, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China
Correspondence to: Xiao-Jun Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 80 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. huangxj62@163.com
Received: 2015-09-17 Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-13 Published online: 2015-10-28

Abstract
Gastric cancer is one of the most common malignant tumors, and its etiology is not clear yet. Numerous studies show that the development of gastric cancer is a complex process related with many factors, such as demographic, lifestyle and diet, infectious, hereditary, socioeconomic, and mental factors. Early prevention can effectively reduce the incidence of gastric cancer. Here we make a review of the new progress in research of risk factors for gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Risk factors; Prevention

Sun Y, Huang XJ, Chen L. New progress in study of risk factors for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4831-4837 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4831.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4831

摘要
胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 但其发病机制至今不明. 大量研究表明, 胃癌的发生是多因素参与的复杂过程, 主要包括: 人口学因素、生活饮食因素、感染因素、遗传因素、社会经济因素、精神因素等. 早期预防胃癌的危险因素可以有效降低胃癌的发病率和死亡率, 本文就胃癌相关危险因素的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 危险因素; 预防

核心提示: 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发生是一个多种危险因素参与的复杂过程. 人口学因素、生活饮食因素、感染因素、遗传因素、社会经济因素、精神因素等在其发生、发展过程中其重要作用.

孙洋, 黄晓俊, 陈鹭. 胃癌相关危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4831-4837 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4831.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4831

0 引言
尽管近年来胃癌的全球发病率在下降, 但每年仍有大约990000人被诊断出胃癌, 发病率

背景资料
胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 每年大约990000人被诊断出胃癌, 大约738000人死于胃癌, 使得胃癌位居全球癌症发病率第4位, 死亡率第2位. 在我国, 胃癌发病率和死亡率均超过世界平均水平的2倍, 研究胃癌发病的相关危险因素对胃癌的预防意义重大, 可以有效降低胃癌的发病率和死亡率.

同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

研发前沿
胃癌的发生、发展是一个多因素参与、多步骤进行的发杂过程, 研究各危险因素与胃癌之间的关系, 有助于进一步明确胃癌的发病机制, 进而提高胃癌的诊断和治疗水平.

为14.1/10万; 大约738000人死于胃癌, 死亡率10.3/10万, 使得胃癌位居全球癌症发病率第4位, 死亡率第2位[1]. 我国是胃癌高发区, 发病率和死亡率均超过世界平均水平的2倍[2]. 此外, 由于早期胃癌患者多无症状, 大部分胃癌的诊断发生在晚期阶段, 5年生存率仅为30%左右[3], 可见早期预防十分重要, 研究胃癌发病的相关危险因素对胃癌的早期预防至关重要, 最终目的是降低胃癌的发病率和死亡率.

1 人口学因素: 胃癌发病的性别、年龄、种族差异性

胃癌的发病率随着年龄的增加而增加, 在美国2005-2009年诊断出的胃癌中, 20-30岁这一年龄段的患者仅占1%, 75-84岁这一年龄段的患者却占29%[4]. 在我国, 40岁以后人群中胃癌的发病率大幅上升[5]. 与女性相比, 男性患胃癌的风险增加2-3倍, 这可能与雌激素的保护作用有关, 有研究[6]表明, 更年期推迟或多次妊娠者患胃癌风险降低, 而抗雌激素类药物, 如三苯氧胺, 可以增加胃癌的发病风险, 这一保护作用在更年期后减弱, 因此老年男女发病率可能差异不大. 此外, 白人贲门癌的患病风险约为其他人种的2倍, 而患非贲门胃癌的风险则减少50%[7]. 总体来说, 白人的胃癌患病率显著低于其他人种. 胃癌种族发病率不同可能与环境因素影响有关, 例如日本人移民美国后, 其子女胃癌患病率仍然很高, 但经过两代之后, 其后代患病率与当地美国人相近[8].

2 生活饮食因素

2.1 吸烟、酗酒、熏制食物 大部分研究表明, 吸烟是胃癌发病的危险因素, 据估计18%的胃癌发病与吸烟有关[9]. Koizumi等[10]发现, 相对于从未吸烟者, 当前吸烟者发生胃癌的相对危险度(relative risk, RR)为1.84, 而既往吸烟者发生胃癌的RR为1.77. 胃癌患病风险还与吸烟强度及持续时间有关, 在欧洲的一项调查研究中将吸烟者根据吸烟时间长短分为<30年、30-39年、>40年3组, 其发生胃癌的危害比分别为: 1.31、1.58和2.36[9]. 烟草的烟雾和焦油中含有多环芳烃、苯丙芘、亚硝基化合物、环氧化物、尼古丁等多种致癌物质, 这些物质随唾液进入胃内直接刺激胃黏膜上皮细胞发挥致癌作用可能与胃癌的发生有关[2].

长期大量饮酒是胃癌发病的危险因素, 在一项7150人的队列研究中, 经过30年观察, 每天饮酒超过0.5 L的人患胃癌分险增加2.95倍, 且与肠型非贲门胃癌的关系更加密切, 而少量饮酒(<60 g/d)与胃癌的发生无明显关联[11]. 据报道, 胃癌的发生还与酒的种类及酿造工艺有关, 例如啤酒和伏特加与胃癌的发生无明显关联[12]. 研究表明, 乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)2基因多态性在酒精与胃癌的关系中扮演重要角色, Shin等[13]发现在酗酒者中ALDH2*1/*2杂合子基因型胃癌患病风险较ALDH2*1/*1纯合子基因型增加4倍, 而ALDH2*2等位基因翻译出的蛋白亚单位不具备乙醛代谢能力, 导致饮酒后乙醛在胃肠道和血液中积聚, 有学者认为乙醛损伤胃黏膜上皮细胞产生慢性炎症及随后多种细胞因子损伤胃黏膜屏障增加亚硝基化合物的吸收可能与胃癌的发生有关[14].

20世纪60年代, 人们发现芬兰和冰岛的胃癌发病率很高, 而当地人经常食用熏鱼、熏肉等熏制食品, 进一步研究发现熏制食品中的多环芳烃化合物有致癌作用, 此外在烧烤、熏制过程中, 增加了亚硝基化合物的形成, 进而增加了胃癌的发病风险[15].

2.2 新鲜蔬菜、水果、膳食纤维的摄入量不足 大量前瞻性研究表明, 新鲜蔬菜、水果、膳食纤维的摄入不足增加了胃癌的患病风险. 日本的一项研究[16]显示, 每周至少1次食用新鲜蔬菜、水果的人群胃癌患病率明显降低. Wiseman[17]发现, 每天摄入50 g葱属植物使胃癌的发病风险降低23%. 新鲜蔬菜、水果中含有丰富的维生素C、类胡萝卜素、β-胡萝卜素等抗氧化剂, 维生素C可以降低肿瘤细胞的核分裂能力, 抑制其增殖. 胡萝卜素可以使正常细胞避免自由基的损伤. β-胡萝卜素为视黄醇的前体物质, 也具有抗癌能力[18]. 膳食纤维可以降低体内亚硝酸盐的浓度, 从而降低胃癌的患病风险. 有研究表明, 膳食纤维摄入量不足者每天增加10 g膳食纤维能使胃癌的患病风险降低44%[19].

2.3 高盐饮食、腌制食品 世界癌症研究基金会(World Cancer Research Fund, WCRF)和美国癌症研究所(American Institute for Cancer Research, AICR)在2008年的一项报告中指出: 食盐和腌制保藏食物的高摄入可能与胃癌的

发生有关[17], 大量流行病学和实验研究也支持这一论断. 胃癌患病风险在一定范围内随食盐摄入量的增加而增加, Shikata等[20]发现当食盐摄入>10 g/d时, 胃癌的发病率明显增加. 此外, 习惯于用盐腌制保藏食物的地区胃癌患病率高, 而随着冰箱的普及, 腌制食物的食用减少, 这些地区的胃癌患病率也随之降低[12]. 关于高盐饮食增加胃癌发病风险的具体机制, 迄今为止没有统一结论. 有研究认为, 高浓度NaCl导致胃黏膜细胞发生萎缩、肠化, 提高了胃癌的患病风险, 这在许多动物实验中已被证实, 还有学者认为高盐饮食不仅可以破坏胃黏膜屏障、损伤胃黏膜细胞产生炎症反应, 促进细胞发生增殖修复, 增加基因突变的可能, 增强致癌物的致癌作用, 且高盐食物中的大量硝酸盐在胃内被还原并与食物中的胺结合后形成亚硝酸胺等*N*-亚硝基化合物, 从而增加了胃癌的患病风险[5,21]. 此外, 胃内高盐环境能够诱导幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)毒力因子细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin associated protein A, CagA)的高表达, 增强其致胃癌作用[22]. 低盐饮食不仅可以降低胃癌发病率, 还对其他疾病有预防作用, 如高血压、心肌梗塞等. 世界卫生组织推荐的食盐摄入量<5 g/d, 但不应低于人体所需[23].

2.4 肥胖 近几十年来, 虽然胃癌的整体发病率在下降, 但贲门癌的发病率却在不断上升, 与此同时肥胖人群也在不断增加, 二者之间是否存在联系? Hoyo等[24]发现相对于身体质量指数(body mass index, BMI)<25 kg/m^{2}的人, BMI为30-35 kg/m^{2}的人患贲门癌风险高2-3倍, 而与非贲门胃癌的发生无明显关联. 在全球6个国家, 11项队列研究中, 其中9项表明肥胖是贲门癌的危险因素[25]. 肥胖导致贲门癌的确切机制不明, 可能与胰岛素抵抗、胃食管反流及脂肪因子代谢异常等有关. 几乎所有的肥胖患者均有胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗可产生高胰岛素血症, 而高胰岛素血症可以抑制胰岛素样生长因子结合蛋白的合成和激活胰岛素样生长因子的活性, 胰岛素样生长因子1过度表达可促进细胞分裂, 抑制细胞凋亡从而刺激肿瘤细胞形成[26]. 腹部脂肪增加导致腹内压增大, 食管下括约肌松弛从而提高了胃食管反流的发生几率, 后者是食管癌和贲门癌的高危因素. 此外, 肥胖者代谢活跃, 其体内代谢产物脂联素的减少、瘦素的增加能够促进细胞分裂、血管生成、抑制细胞凋亡可能与恶性肿瘤的发生有关[26].

3 感染因素

3.1 *H. pylori* *H. pylori*是一种选择性定植于胃内的革兰阴性微需氧杆菌. Marshall等[27]在1984年首先描述了*H. pylori*感染和消化性溃疡之间的关系, 在此之后, *H. pylori*感染便和胃癌的发生联系在了一起. Correa[28]最先提出了肠型胃癌的发展模型: 浅表性胃炎、萎缩性胃炎、小肠上皮化生、结肠上皮化生、异型增生, 最终发展为胃癌, *H. pylori*感染可能是胃癌发生、发展的重要启动因子. Watanabe等[29]在1998年首先报道了单独使用*H. pylori*长期感染蒙古沙鼠能成功诱导出胃腺癌, 并且观察到胃癌是由慢性活动性胃炎、溃疡、肠上皮化生、异型增生等过程衍进而来. 据流行病学调查, 全球75%的胃癌与*H. pylori*感染有关[30], 世界卫生组织将*H. pylori*列为1级致癌物. 但*H. pylori*感染引起胃癌的确切机制尚不完全清楚, 目前认为*H. pylori*的多种毒力因子在胃癌发病过程中起重要作用, 例如: CagA可以导致胃上皮细胞间连接断裂、极性丧失, 促进细胞增殖, 减少细胞凋亡, 导致肿瘤发生[31]. Held等[32]发现, CagA(+)*H. pylori*感染者胃癌患病危险为CagA(-)*H. pylori*感染者的4倍. 空泡毒素(vacuolar protein toxin -related human A, VacA)是*H. pylori*产生的另一毒力因子, VacA可以使*H. pylori*成功定殖于胃黏膜表面并诱导胃黏膜细胞发生胞浆空泡变性、线粒体膜损伤. 几乎所有*H. pylori*菌株均携带*VacA*基因, 研究发现, 携带VacA s1/m1基因型和VacA s1/m1/i1基因型的*H. pylori*菌株与胃癌的关系更加密切[31]. 这些毒力因子与宿主遗传因素、环境因素相互作用共同促进*H. pylori*的致胃癌作用. 虽*H. pylori*感染与胃癌的发生关系密切, 但目前是否需要在大规模人群中根除*H. pylori*尚存在争议, 因为只有1%的*H. pylori*感染者最终发展为胃癌[33], 此外也考虑到大量使用抗生素对肠道菌群的影响, 以及细菌耐药性的产生. 但对于已经发生萎缩、肠化及轻、中度不典型增生的*H. pylori*感染者, 大部分研究主张根除*H. pylori* [34-36]. 有胃癌家族史的*H. pylori*感染者建议及早根除, 胃大部切除术后、内镜黏膜

相关报道
近年来, 各种危险因素相互作用促进胃癌的发生越来越引起人们的重视, 例如: 高盐饮食对于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)增殖、黏附以及毒力因子表达均有影响, 对*H. pylori*感染者患胃癌有促进作用. 此外, 多个前瞻性及病例对照研究证实吸烟能增加*H. pylori*感染者患胃癌的风险.

创新盘点

本文综述了胃癌发病的各种危险因素, 以及各危险因素导致胃癌发病的可能机制, 通过有效预防这些危险因素, 可以降低胃癌的发病率和死亡率.

下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后*H. pylori*感染者也建议根除, 预防异时癌的发生[37,38].

3.2 EB病毒 EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)与许多恶性肿瘤的发生及自身免疫性疾病密切相关, 自从Burke等[39]在1990年报道了EBV与胃癌的相关性之后, 国内外学者采用PCR、DNA原位杂交、EBV编码RNA原位杂交等技术相继在多种类型的胃癌组织中检测到EBV. 大约10%的胃癌和35%的残胃癌组织中存在EBV[40], EBV相关胃癌多发生在胃贲门部和胃体部, 男性多于女性. 与普通腺癌相比, 超过90%的淋巴上皮瘤样胃癌与EBV感染相关[41]. EBV相关胃癌的发病机制目前尚不十分清楚, 有研究[42]显示, 只有在癌变细胞内发现EBV感染, 癌旁及正常细胞均无EBV, 可能与EBV感染胃黏膜上皮细胞进而使受感染细胞不断单克隆增生, 逃避宿主免疫反应, 抑制细胞凋亡等有关.

4 遗传因素

国内、外病例对照研究显示胃癌具有一定程度的家族聚集性, 胃癌患者的一级直系亲属患胃癌风险比对照组增加1.5-3.5倍[43], 胃癌的遗传易感性有强、弱之分, 前者多见于那些遗传综合征家族, 遗传综合征包括: 遗传性弥漫性胃癌、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、P-J综合征. 遗传性弥漫性胃癌由钙黏蛋白种系基因突变引起, 种系基因突变携带者一生有80%的概率发生胃癌; FAP是一种常染色体显性遗传疾病, 由腺瘤性息肉病大肠杆菌基因突变导致[44], FAP患者在35-40岁之间有100%的结直肠癌患病风险, 同时其他恶性肿瘤的患病风险也很高, 包括胃癌; P-J综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 以胃肠道息肉病、口唇、颊黏膜黑色素沉着为特征, 与*LKB1*基因胚系突变有关. 但这些遗传综合征导致的家族性胃癌仅占1%-3%[45], 占胃癌90%以上的散发性胃癌属弱遗传易感性, 可能与单核苷酸的基因多态性(single nucleotide genetic polymorphisms, SNP)有关, 例如: 前列腺干细胞抗原基因(prostate stem cell antigen gene, PSCA)多态性、MUC1黏蛋白基因多态性与弥漫性胃癌的发生有关, 而*PLCE1*基因多态性可能与贲门癌的发生有关, 细胞因子基因多态性可能与胃癌前炎症反应有关[4], DNA合成和修复基因的多态性, 如亚甲基四氢叶酸还原酶、DNA修复基因、抑癌基因等亦与胃癌遗传易感性有关[46]. 但这些基因多态性导致胃癌发病的具体机制仍在进一步研究当中.

5 社会经济因素

大量流行病学研究表明, 在社会经济落后地区胃癌的发病率更高, 全球70%的胃癌患者生活在发展中国家[47], 这些地区卫生条件差, *H. pylori*感染率高, 吸烟、酗酒者多, 新鲜蔬菜、水果摄入量低, 由于经济条件差, 冰箱的普及率低, 导致腌制、熏制食品大量食用, 增加了胃癌的患病风险. 即使在发达国家, 胃癌发病率在社会经济地位不同的人群中亦存在差异, 在西班牙, 最贫穷男性人群中胃癌的患病率升高约2倍[48]. 日本的一项调查研究[49]表明, 失业者和手工业者患胃癌的风险较职业白领人群高1.68倍. 综合世界各地36项研究结果表明, 社会经济地位与胃癌的发生率密切相关, 社会经济地位低下人群(受教育水平低, 职业环境差)胃癌的患病风险升高2.64倍[50]. 提高社会经济水平, 改善就业环境, 可以避免许多胃癌的危险因素, 从而更好、更有效的降低胃癌的发病率.

6 精神因素

正常机体的免疫系统具有监视、抑制和杀灭肿瘤细胞的能力, 而在抑郁、焦虑、悲伤等精神压抑状态下, 机体产生的T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞的数量减少, 导致机体免疫力降低, 直接对胃癌的发生、发展有促进作用[46]. 此外, 精神压抑与吸烟、酗酒等不良生活方式关系密切, 可以间接增加胃癌的发病风险. Lee等[51]发现精神压抑是胃癌发生的独立危险因素. 在我国胃癌危险因素的调查研究中亦发现, 胃癌患者中长期精神压抑者所占比例明显高于普通人群[52]. 虽然精神因素与胃癌的关系密切, 但是否对所有胃癌患者进行心理评估及如何评估目前仍在研究当中.

7 结论

许多危险因素与胃癌的发生密切相关, 但具体机制尚不清楚, 此外, 免疫因素、放射暴露、饮用水污染等均可能与胃癌的发生有一定关联, 但仍需进一步研究证实. 目前, 胃癌的预防

需戒烟限酒、控制体质量, 避免高盐饮食、熏制食物, 防治*H. pylori*、EBV感染, 多食用新鲜蔬菜水果, 保持乐观心态. 相信随着流行病学及分子生物学的不断发展, 各种危险因素导致胃癌发生的具体机制终将被揭示, 为胃癌的预防及进一步治疗打下坚实的基础.

8 参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 邹文斌, 蔡全才. 胃癌危险因素研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 415-420

3 李亚强, 刘正新. 早期胃癌的诊断进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 332-333

4 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]

5 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月•长沙). 胃肠病学 2014; 34: 433-448

6 Sheh A, Ge Z, Parry NM, Muthupalani S, Rager JE, Raczynski AR, Mobley MW, McCabe AF, Fry RC, Wang TC, Fox JG. 17β-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in Helicobacter pylori-infected INS-GAS male mice. *Cancer Prev Res* (Phila) 2011; 4: 1426-1435 [PMID: 21680705 DOI: 10.1158/1940-6207]

7 Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, Boreiri M, Parsaeian M, Babaei M, Alimohammadian M, Samadi F, Etemadi A, Pourfarzi F, Ahmadi E, Delavari A, Islami F, Farzadfar F, Sotoudeh M, Nikmanesh A, Alizadeh BZ, de Bock GH, Malekzadeh R. Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *Int J Cancer* 2014; 134: 181-188 [PMID: 23797606 DOI: 10.1002/ijc.28344]

8 Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis* 2004; 14: 431-439 [PMID: 15328946]

9 González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107: 629-634 [PMID: 14520702 DOI: 10.1002/ijc.11426]

10 Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2004; 112: 1049-1055 [PMID: 15386347 DOI: 10.1002/ijc.20518]

11 Everatt R, Tamosiunas A, Kuzmickiene I, Virviciute D, Radisauskas R, Reklaitiene R, Milinaviciene E. Alcohol consumption and risk of gastric cancer: a cohort study of men in Kaunas, Lithuania, with up to 30 years follow-up. *BMC Cancer* 2012; 12: 475 [PMID: 23066954 DOI: 10.1186/1471-2407-12-475]

12 Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med* 2014; 17: 514-520 [PMID: 24979566 DOI: 0141707/AIM.0013]

13 Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 1047-1055 [PMID: 21507992 DOI: 10.1093/ije/dyr067]

14 Bartsch H, Nair J. Accumulation of lipid peroxidation-derived DNA lesions: potential lead markers for chemoprevention of inflammation-driven malignancies. *Mutat Res* 2005; 591: 34-44 [PMID: 16099477 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.04.013]

15 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]

16 Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* 2002; 102: 39-44 [PMID: 12353232 DOI: 10.1002/ijc.10659]

17 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256 [PMID: 18452640 DOI: 10.1017/S002966510800712X]

18 Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13842-13862 [PMID: 25320521 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842]

19 Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 113-120.e3 [PMID: 23567349 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.001]

20 Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119: 196-201 [PMID: 16450397 DOI: 10.1002/ijc.21822]

21 Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 808120 [PMID: 23125851 DOI: 10.1155/2012/808120]

22 Loh JT, Friedman DB, Piazuelo MB, Bravo LE, Wilson KT, Peek RM, Correa P, Cover TL. Analysis of Helicobacter pylori cagA promoter elements

名词解释

身体质量指数(BMI): 主要用于统计, 当需要比较及分析一个人的体质量对于不同高度的人所带来的健康影响时, BMI值是一个中立而可靠的指标, 是国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准.

同行评价
本文就胃癌发生的相关危险因素作了一些综述, 具有一定的指导意义.

required for salt-induced upregulation of CagA expression. *Infect Immun* 2012; 80: 3094-3106 [PMID: 22710874 DOI: 10.1128/IAI.00232-12]

23 Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. *N Engl J Med* 2013; 368: 1229-1237 [PMID: 23534562 DOI: 10.1056/NEJMra1212606]

24 Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Wu AH, Ward MH, Casson AG, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Pandeya N, Vaughan TL, Chow WH, Gammon MD. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1706-1718 [PMID: 23148106 DOI: 10.1093/ije/dys176]

25 Olefson S, Moss SF. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2015; 18: 23-32 [PMID: 25209115 DOI: 10.1007/s10120-014-0425-4]

26 Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2014; 146: 357-373 [PMID: 24315827 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.051]

27 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023 DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6]

28 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]

29 Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648 [PMID: 9721161 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70143-X]

30 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7]

31 Wroblewski LE, Peek RM. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 285-298 [PMID: 23639641 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.006]

32 Held M, Engstrand L, Hansson LE, Bergström R, Wadström T, Nyrén O. Is the association between Helicobacter pylori and gastric cancer confined to CagA-positive strains? *Helicobacter* 2004; 9: 271-277 [PMID: 15165264 DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00222.x]

33 de Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2: 22-31 [PMID: 17991173 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00562.x]

34 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888 [PMID: 11106679 DOI: 10.1093/jnci/92.23.1881]

35 Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121-128 [PMID: 19620164 DOI: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009]

36 Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, Nakatsu M, Ando M. Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 544-547 [PMID: 19817964 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05995.x]

37 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625

38 Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, Murakami K, Satoh K, Sugano K. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010; 15: 1-20 [PMID: 20302585 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00738.x]

39 Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-380 [PMID: 2163534]

40 Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789-1798 [PMID: 17521398 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01335.x]

41 Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137: 824-833 [PMID: 19445939 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.001]

42 Piazuelo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb Med* (Cali) 2013; 44: 192-201 [PMID: 24892619]

43 Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 237-242 [PMID: 19888225 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605380]

44 Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398 [PMID: 16454848 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x]

45 Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90: 114-133; discussion 133 [PMID: 15895459 DOI: 10.1002/jso.20214]

46 万晶晶, 马兴刚. 胃癌病因学的研究进展. 医学综述 2014; 20: 2542-2544

47 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]

48 Aguilar I, Compés L, Feja C, Rabanaque MJ, Martos C. Gastric cancer incidence and geographical variations: the influence of gender and rural and socioeconomic factors, Zaragoza (Spain). *Gastric Cancer* 2013; 16: 245-253 [PMID: 22806416 DOI: 10.1007/s10120-012-0175-0]

49 Kuwahara A, Takachi R, Tsubono Y, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Socioeconomic status and gastric cancer survival in Japan. *Gastric Cancer* 2010; 13: 222-230 [PMID: 21128057 DOI: 10.1007/s10120-010-0561-4]
50 Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013; 67: 854-860 [PMID: 23929615 DOI: 10.1136/jech-2012-201108]
51 Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 273-282 [PMID: 25779692 DOI: 10.5056/jnm14116]
52 刘爱民, 赵金扣, 武鸣, 圣龙贵, 袁峰, 陈娟, 张作风. 江苏省大丰市胃癌危险因素病例对照研究. 中国肿瘤 2007; 16: 152-154

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4838

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4838-4843
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的研究进展

柳启传, 刘璐璐, 任 艺, 林世德

背景资料
各种原因引起的慢性肝炎发展到肝硬化阶段时, 患者面临感染的风险明显增加, 而中性粒细胞是机体抵御各种侵害因子的第一道防线, 有研究证实肝硬化患者中性粒细胞功能不同程度受损, 研究其发生机制及改善功能措施为临床工作提供理论依据和指导.

柳启传, 刘璐璐, 任艺, 林世德, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563003
柳启传, 在读硕士, 主要从事传染病学的临床与基础研究.
国家自然科学基金, Nos. 81460124, 81160067
作者贡献分布: 本文由柳启传撰写完成; 刘璐璐与任艺参与文献的检索和整理; 林世德审校.
通讯作者: 林世德, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院感染科.
linshide6@hotmail.com
电话: 0851-28609183
收稿日期: 2015-08-12 修回日期: 2015-09-30
接受日期: 2015-10-12 在线出版日期: 2015-10-28

Neutrophil dysfunction in patients with liver cirrhosis

Qi-Chuan Liu, Lu-Lu Liu, Yi Ren, Shi-De Lin

Qi-Chuan Liu, Lu-Lu Liu, Yi Ren, Shi-De Lin, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 814600124 and 81160067
Correspondence to: Shi-De Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. linshide6@hotmail.com
Received: 2015-08-12 Revised: 2015-09-30
Accepted: 2015-10-12 Published online: 2015-10-28

Abstract
Liver cirrhosis is the final stage of chronic liver disease of any causes, in which the defensive reaction to infections is reducing. Patients with liver cirrhosis are at an increased risk of infections, sepsis and death. Neutrophils are an essential component of the innate immune response and the first line of defense to resist all kinds of detrimental factor, and participate in specific immunity. Immune dysfunction in cirrhosis is associated with neutrophil dysfunction. This paper reviews the neutrophil dysfunction and its pathogenesis in liver cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Neutrophil; Respiratory burst; Endotoxin

Liu QC, Liu LL, Ren Y, Lin SD. Neutrophil dysfunction in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4838-4843 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4838.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4838

摘要
肝硬化是由各种致病因素引起的慢性肝病发展的终末阶段, 对细菌、病毒、真菌等感染的免疫反应性减弱, 肝硬化患者发生感染、败血症和死亡的风险增加, 研究表明与免疫功能障碍有关. 而中性粒细胞是机体固有免疫重要组成部分, 为机体抵抗各种侵害因子的第一道防线, 并参与特异性免疫反应, 中性粒细胞功能受损是肝硬化患者免疫功能障碍重要环节和组成部分. 本文就肝硬化患者中性粒细胞功能受损及机制作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 中性粒细胞; 呼吸爆发; 内毒素

核心提示: 肝硬化患者性粒细胞数目减少和功能受损是肝硬化相关免疫障碍综合征的一个重要表现, 并与肝硬化患者预后差有密切关系. 通过对肝硬化患者体内的中性粒细胞数量及功能改变、相关损伤机制和改善功能措施进行综

同行评议者
单云峰, 主任医师, 温州医科大学附属第一医院; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

述, 为临床工作提供参考意见.

柳启传, 刘璐璐, 任艺, 林世德. 肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4838-4843
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4838.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4838

0 引言

肝硬化患者发生各种感染的比例明显增加, 感染又是影响肝硬化患者转归的重要因素[1-4]. 肝硬化患者存在不同程度的免疫功能缺陷是其容易发生感染的重要因素. 近几年就有学者把肝硬化患者合并的免疫功能损伤称为肝硬化相关免疫障碍综合征(cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome, CAIDS)[5,6]. 中性粒细胞是人体免疫系统的重要组成部分, 肝硬化患者免疫功能障碍与中性粒细胞功能受损有很大关系. 本文重点阐述肝硬化患者中性粒细胞功能受损及机制研究进展.

1 中性粒细胞功能

中性粒细胞(neutrophil)是机体抵抗防御细菌、病毒和真菌等致病因子的第一道防线, 是人体非特异性免疫的重要组成部分, 中性粒细胞还与人体特异性免疫反应密切相关[7,8]. 当致病因子侵入机体后, 中性粒细胞在脂多糖(lipopolysaccarides, LPS)、炎症细胞因子及趋化因子等作用下, 从血管中向炎症部位趋化, 借助其表面免疫球蛋白Fc受体及补体受体系统吞噬病原体. 中性粒细胞通过氧依赖及氧非依赖途径消灭病原体. 在氧非依赖途径中, 中性粒细胞主要通过溶酶体酶、组织蛋白酶等发挥其杀伤功能; 在氧依赖途径中, 激活的中性粒细胞通过产生大量的超氧阴离子(O^{2-})和活性氧(reactive oxygen species, ROS), 与病原微生物的细胞膜、核酸分子及蛋白质发生氧化还原反应, 造成病原微生物的损伤和死亡. 由于该过程中性粒细胞的耗氧量激增, 可达正常消耗量的2-20倍, 因此又称该反应为呼吸爆发(respiratory burst, RB)[9,10]. 此外, ROS还通过上调中性粒细胞、单核细胞细胞因子及黏附分子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达水平, 放大炎症效应, 而ROS的大量产生又可通过多种途径诱导中性粒细胞的凋亡[11-13].

2 肝硬化患者中性粒细胞数量及功能改变

肝硬化患者存在不同程度白细胞减少[14], 目前认为主要与脾功能亢进引起白细胞在脾脏潴留及破坏增加有关[15,16]. 另外, 有研究[17]发现肝硬化患者血清中存在骨髓前体细胞抑制因子, 抑制粒细胞分化. 还有研究[18,19]发现失代偿期肝硬化患者外周血中性粒细胞凋亡增加. 因而, 肝硬化患者白细胞减少可能是多方面因素共同作用的结果. 肝硬化患者中性粒细胞减少对其免疫功能及预后的影响目前尚不清楚, 有研究[15,20]发现白细胞及中性粒细胞减少增加肝硬化患者发生感染及食道静脉曲张的机会, 提示白细胞数量减少可能是引起肝硬化患者免疫功能下降的重要因素. 因与肝硬化患者发生感染的相关因素很多, 肝硬化患者又存在不同程度的中性粒细胞功能障碍, 很难评价白细胞数量减少这一独立因素在肝硬化患者免疫功能障碍及病程进展中的作用.

肝硬化患者中性粒细胞不但数量减少, 吞噬、趋化、呼吸爆发等功能还存在不同程度的损伤, 是其中性粒细胞功能损伤的主要原因. Rajkovic等[21]早在1985年就发现酒精性肝硬化患者中性粒细胞吞噬及杀菌能力下降, 之后发现肝硬化患者中性粒细胞基础RB升高, 基础ROS分泌量增加[22,23], 弹性蛋白酶水平增加[24], 但对大肠杆菌及12-豆蔻酸-13-乙酸佛波醇刺激后的呼吸爆发功能下降[23], 并与肝硬化程度呈正相关[25]. 在体内也观察到肝硬化患者中性粒细胞趋化及对大肠杆菌的吞噬功能有不同程度降低[26], 即使部分代偿期肝硬化患者外周血中性粒细胞吞噬功能无明显下降, 但在周围炎症部位的中性粒细胞吞噬能力明显下降[27]. 中性粒细胞吞噬功能下降及基础RB增加程度与肝硬化患者90 d及1年预后相关, RB≥12%预测患者90 d死亡的敏感性达到80%, 特异性达到71%[28]. 在急性肝衰竭及慢加急性肝衰竭中也发现中性粒细胞吞噬功能下降与短期预后相关. 这些研究提示肝硬化患者虽然中性粒细胞处于激活状态, 但在病原微生物入侵时其RB能力降低, 实际上处于不同程度的功能耗竭状态. 然而, 进来也有研究发现慢加急性肝衰竭及急性肝衰竭患者基础RB并未明

研发前沿
中性粒细胞功能受损是由多因素导致的, 针对改善其功能的治疗在临床上已取得一定的疗效. 深入开展综合性研究, 探索其功能受损机制和能够防治疾病的最佳干预手段是目前研究的重点和热点.

相关报道
目前大量研究证明许多因素参与肝硬化中性粒细胞功能受损机制中, 如内毒素、氨、酒精等, 去除这些因素或采用多种临床干预手段可使中性粒细胞功能得到不同程度改善.

创新盘点

本文对肝硬化患者中性粒细胞功能受损及其机制、改善其功能措施进行具体阐述, 有一定的参考价值, 需指出许多因素参与其机制中, 应重视多种机制的预防和综合治疗, 开展综合性研究, 推动临床发展.

显增加, 对大肠杆菌诱导的RB功能也没有明显损害, 其原因尚不清楚, 可能与这些患者同时进行了血液透析、抗生素及低温治疗等因素有关[29]. 在最近的研究[30]中发现对乙酰氨基酚诱导的急性肝衰竭患者, 即使没有发生感染, 其外周血中性粒细胞胞浆也有空泡形成, 原因尚不清楚.

3 与肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的相关因素

肝硬化患者中性粒细胞功能受损的原因尚不清楚, 多种因素可能参与其中. 肝硬化患者中性粒细胞受损随着肝硬化程度而加重, 肝硬化患者血浆与正常人中性粒细胞孵育后可使正常人中性粒细胞基础RB增加, 吞噬功能下降, 临床上通过肝移植治疗可以使肝硬化患者中性粒细胞功能得到大部分恢复[31]. 这些发现都提示严重肝功能损伤及其并发的多器官损伤可能是肝硬化中性粒细胞功能损伤的重要因素, 而中性粒细胞功能受损是肝硬化患者多器官损害的一部分.

肝硬化患者由于肝脏网状内皮系统损害、门脉高压及肠道菌群移位等原因外周血细菌DNA及内毒素水平升高. 有研究[32]发现LPS结合到中性粒细胞膜上的脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP), 可通过Toll样受体持续激活中性粒细胞, 上调ROS的表达及释放, ROS的持续表达使中性粒细胞功能耗竭, 对外源性病原体吞噬及杀菌能力下降. 另外, 还有研究[25,33]发现高水平的LPS、内毒素、TNF-α及IL-6还可上调LBP的表达, 而高水平LBP可抑制中性粒细胞的吞噬和呼吸爆发功能. 肝硬化患者中性粒细胞功能损伤与血清内毒素水平相关, 通过去除肝硬化患者血清内毒素或服用益生菌抑制大肠杆菌可使中性粒细胞功能部分恢复[22,34]. 这些研究提示外周血内毒素水平升高是肝硬化患者中性粒细胞功能下降及基础RB升高的重要原因. 但也有研究[27]发现中性粒细胞功能下降与内毒素及细菌DNA水平无直接相关性, 提示内毒素升高并可能不是肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的唯一因素.

高氨血症和低钠血症是肝硬化患者的常见并发症, 有研究[35]表明, 氨可以降低中性粒细胞化学趋化因子受体的亲和力. 正常人中性粒细胞在高氨和低钠环境中孵育后会引起其功能下降, 进一步研究发现. 氨主要通过降低中性粒细胞吞噬能力和增加自发性呼吸爆发而损害其功能, 高氨和低钠改变细胞内外晶体渗透压, 导致细胞水肿, 通过p38MAPK途径增加中性粒细胞基础RB, MAPK拮抗剂可使氨处理的中性粒细胞吞噬功能得到部分恢复. 还发现氨可通过诱导髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)而增加自发性呼吸爆发[36].

尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2是中性粒细胞合成ROS的关键酶, 发现在酒精性肝硬化患者其活性降低与中性粒细胞功能下降有关[37]. 另外, 有研究[38]发现肝硬化患者促吞噬素随肝硬化程度加重而降低, 还有研究[39]发现肝硬化患者中性粒细胞磷脂酶C含量降低, 促吞噬素可以促进中性粒细胞吞噬功能, 而磷脂酶C与中性粒细胞呼吸爆发时ROS的合成有关, 这些因素可能也参与了肝硬化患者中性粒细胞功能损伤.

TNF-α是巨噬细胞和活化的T淋巴细胞分泌的具有广泛生物活性作用的免疫调节因子, 可通过腺苷酸磷酸化激酶、酪氨酸蛋白激酶、p38MAPK等途径[40,41], 激活中性粒细胞, 诱导中性粒细胞黏附、趋化及呼吸爆发, 并激活NADPH氧化酶, 产生ROS, 增强其吞噬、脱颗粒及对血管内皮细胞黏附功能[9]. 肝硬化患者外周血中TNF-α水平随着肝硬化程度加重而升高, TNF-α使中性粒细胞ROS升高, 而ROS又进一步上调TNF-α的表达, 最终使中性粒细胞的呼吸爆发功能受损[28]. 有研究[22]发现酒精性肝硬化患者中性粒细胞功能损伤程度较其他原因引起的肝硬化患者明显加重, 其血浆中TNF-α水平也相应明显增高, 提示酒精可能为通过上调TNF-α表达损伤中性粒细胞功能.

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染是我国肝硬化的主要病因, 体外研究[42]发现HBeAg一方面抑制单核细胞趋化因子产生, 还使中性粒细胞及单核细胞向炎症部位的迁移延迟, 同时HBeAg在体外抑制单核细胞及中性粒细胞的呼吸爆发功能. 另有研究[43]发现, HBV的前S1抗原可刺激中性粒细胞的自发性呼吸爆发, 在慢性HBV感染者外周血中性粒细胞中发现HBV DNA, 提示HBV感染可能引起乙型肝炎后肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的一个因素. 但慢性轻度乙型肝炎及无症状

HBV携带者中性粒细胞功能往往无明显改变, 提示HBV感染不是肝硬化患者中性粒细胞功能损伤的主要因素.

4 提高肝硬化患者中性粒细胞功能的措施

因中性粒细胞吞噬、趋化及杀菌功能损伤与肝硬化患者发生感染、病情进展有直接关系, 提高肝硬化患者中性粒细胞功能将有助于防止感染, 改善肝硬化患者预后. 但是, 也有大量的研究[44,45]证实中性粒细胞参与了多种肝脏疾病的病理损伤, 提高中性粒细胞功能是否会加重肝脏损伤需要进一步的研究.

研究[46]发现, 生理浓度的白蛋白可以通过降低内毒素水平提高肝硬化患者中性粒细胞吞噬功能. 也发现益生菌通过改善肠道菌群有助于提高肝硬化患者中性粒细胞功能[34], 诺氟沙星通过降低肝硬化患者LBP及细胞因子水平、增强中性粒细胞功能[47]. 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)一方面可以增加肝硬化患者中性粒细胞数量, 另一方面还可以提高肝硬化患者中性粒细胞吞噬功能[48], G-CSF还可以提高肝硬化患者中性粒细胞的趋化能力[49], 可能与G-CSF增加中性粒细胞表面CD11b/CD18的表达水平有关[50]. 另外, 还有研究[51]发现肝硬化患者口服支链氨基酸3 mo后中性粒细胞功能明显增强.

5 结论

大量研究证实肝硬化患者中性粒细胞功能受到了不同程度的损伤, 其原因可能与肝硬化患者肝功能严重损伤及其并发的内毒素血症、高氨血症等有关. 中性粒细胞功能降低增加肝硬化患者发生感染的机会, 感染又通过增加细菌毒素及细胞因子水平加重肝硬化患者肝功能及中性粒细胞功能损伤. 因此临床医生应了解肝硬化患者中性粒细胞的功能紊乱及其危害, 才能为肝硬化患者制定综合治疗方案.

应用要点

本文阐述了肝硬化患者中性粒细胞功能受损及机制、改善其功能措施, 对肝硬化患者综合治疗方案的制定有着重要意义, 但其具体机制和确切性的治疗措施, 仍需进一步研究.

6 参考文献

1 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]

2 Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 80-95 [PMID: 22447263 DOI: 10.1055/s-0032-1301737]

3 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]

4 Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551-1561 [PMID: 22183941 DOI: 10.1002/hep.25532]

5 Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61: 1385-1396 [PMID: 25135860 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.010]

6 Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2564-2577 [PMID: 24627592 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2564]

7 Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 181-218 [PMID: 24050624 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023]

8 Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron* 2014 Jun 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24895166 DOI: 10.1007/s12307-014-0147-5]

9 Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, Benarafa C, Roos D, Skokowa J, Hartl D. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004651 [PMID: 25764063 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651]

10 Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol* 2010; 31: 318-324 [PMID: 20620114 DOI: 10.1016/j.it.2010.05.006]

11 Dingayan LP. p38 Mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) and NADPH Oxidase (NOX) are cytoprotective determinants in the trophozoite-induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells. *Cell Immunol* 2011; 272: 25-32 [PMID: 22014391 DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.09.011]

12 Zielińska-Przyjemska M, Olejnik A, Kostrzewa A, Łuczak M, Jagodziński PP, Baer-Dubowska W. The beetroot component betanin modulates ROS production, DNA damage and apoptosis in human polymorphonuclear neutrophils. *Phytother Res* 2012; 26: 845-852 [PMID: 22076941 DOI: 10.1002/ptr.3649]

13 Zeng KW, Song FJ, Wang YH, Li N, Yu Q, Liao LX, Jiang Y, Tu PF. Induction of hepatoma carcinoma cell apoptosis through activation of the JNK-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase-ROS self-driven death signal circuit. *Cancer Lett* 2014; 353: 220-231 [PMID: 25064608 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.022]

14 Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2009; 23:

名词解释

肝硬化相关免疫障碍综合征(CAIDS): 肝硬化患者合并不同程度免疫系统功能障碍, 中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞和免疫器官不同程度功能受损, 从而对各种病原体反应性下降, 患者面临感染的风险明显增加, 预后不良.

441-445 [PMID: 19543577]

15 Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 689-695 [PMID: 19281860 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021]

16 Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2003; 326: 111-116 [PMID: 14501224 DOI: 10.1097/00000441-200309000-00001]

17 Ohki I, Dan K, Kuriya S, Nomura T. A study on the mechanism of anemia and leukopenia in liver cirrhosis. *Jpn J Med* 1988; 27: 155-159 [PMID: 3418979 DOI: 10.2169/internalmedcine1962.27.155]

18 Ramírez MJ, Titos E, Clària J, Navasa M, Fernández J, Rodés J. Increased apoptosis dependent on caspase-3 activity in polymorphonuclear leukocytes from patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2004; 41: 44-48 [PMID: 15246206 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.011]

19 Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, Sata M, Tanikawa K. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 1998; 37: 11-17 [PMID: 9510393 DOI: 10.2169/internalmedicine.37.11]

20 胡万峰. 肝硬化患者中性粒细胞减少与医院感染的关系. 浙江预防医学 2008; 20: 38-39

21 Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-262 [PMID: 3007318 DOI: 10.1002/hep.1840060217]

22 Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831-840 [PMID: 17680644 DOI: 10.1002/hep.21737]

23 Panasiuk A, Wysocka J, Maciorkowska E, Panasiuk B, Prokopowicz D, Zak J, Radomski K. Phagocytic and oxidative burst activity of neutrophils in the end stage of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7661-7665 [PMID: 16437695]

24 Stanley AJ, MacGregor IR, Dillon JF, Bouchier IA, Hayes PC. Neutrophil activation in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 135-138 [PMID: 8723417 DOI: 10.1097/00042737-199602000-00008]

25 Bruns T, Peter J, Hagel S, Herrmann A, Stallmach A. The augmented neutrophil respiratory burst in response to Escherichia coli is reduced in liver cirrhosis during infection. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 346-356 [PMID: 21413941 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04373.x]

26 Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 526-533 [PMID: 10915084 DOI: 10.1086/315742]

27 Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, Mookerjee RP, Such J, Jalan R. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 55: 574-581 [PMID: 21236309 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.034]

28 Taylor NJ, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W, Ma Y, Wendon JA, Shawcross DL. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 705-715 [PMID: 25060167 DOI: 10.1111/apt.12886]

29 Taylor NJ, Nishtala A, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W, Ma Y, Wendon JA, Shawcross DL. Circulating neutrophil dysfunction in acute liver failure. *Hepatology* 2013; 57: 1142-1152 [PMID: 23079896 DOI: 10.1002/hep.26102]

30 Manakkat Vijay GK, Kronsten VT, Bain BJ, Shawcross DL. Neutrophil vacuolation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Am J Hematol* 2015; 90: 461 [PMID: 25728567 DOI: 10.1002/ajh.23993]

31 Jüttner B, Younes A, Weissig A, Ahrens J, Becker T, Scheinichen D. Reduced post-operative neutrophil activation in liver transplant recipients suffering from post-hepatitic cirrhosis. *Clin Transplant* 2009; 23: 921-929 [PMID: 19563486 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01016.x]

32 Yan SR, Al-Hertani W, Byers D, Bortolussi R. Lipopolysaccharide-binding protein- and CD14-dependent activation of mitogen-activated protein kinase p38 by lipopolysaccharide in human neutrophils is associated with priming of respiratory burst. *Infect Immun* 2002; 70: 4068-4074 [PMID: 12117913 DOI: 10.1128/IAI.70.8.4068-4047.2002]

33 Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, Schumann RR. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998; 101: 2065-2071 [PMID: 9593762 DOI: 10.1172/JCI2338]

34 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 945-951 [PMID: 18433921 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.105]

35 Coppi M, Niederman R. Effects of ammonia on human neutrophil N-formyl chemotactic peptide receptor-ligand interaction and cytoskeletal association. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 377-383 [PMID: 2590235 DOI: 10.1016/0006-291x(89)91081-4]

36 Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, Hodges SJ, Davies NA, Wheeler-Jones C, Pitsillides AA, Jalan R. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008; 48: 1202-1212 [PMID: 18697192 DOI: 10.1002/hep.22474]

37 Rolas L, Makhezer N, Hadjoudj S, El-Benna J, Djerdjouri B, Elkrief L, Moreau R, Périanin A. Inhibition of mammalian target of rapamycin aggravates the respiratory burst defect of neutrophils from decompensated patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 1163-1171 [PMID: 23080369 DOI: 10.1002/hep.26109]

38 Garfia C, García-Ruiz I, Solís-Herruzo JA. Deficient phospholipase C activity in blood polimorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 749-756 [PMID:

15094221 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004]
39 Liu J, Liu Z, Chuai S, Shen X. Phospholipase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling are involved in the exogenous arachidonic acid-stimulated respiratory burst in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 428-437 [PMID: 12949247 DOI: 10.1189/jlb.1102537]
40 Ji H, Zhang Y, Shen XD, Gao F, Huang CY, Abad C, Busuttil RW, Waschek JA, Kupiec-Weglinski JW. Neuropeptide PACAP in mouse liver ischemia and reperfusion injury: immunomodulation by the cAMP-PKA pathway. *Hepatology* 2013; 57: 1225-1237 [PMID: 22532103 DOI: 10.1002/hep.25802]
41 Mouzaoui S, Djerdjouri B, Makhezer N, Kroviarski Y, El-Benna J, Dang PM. Tumor necrosis factor-α-induced colitis increases NADPH oxidase 1 expression, oxidative stress, and neutrophil recruitment in the colon: preventive effect of apocynin. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 312484 [PMID: 25276054]
42 Leu CM, Lu YC, Peng WL, Chu HT, Hu CP. The hepatitis B virus e antigen suppresses the respiratory burst and mobility of human monocytes and neutrophils. *Immunobiology* 2014; 219: 880-887 [PMID: 25123430 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.07.008]
43 Sułowska Z, Pietruszynski R, Dworniak D, Tchórzewski H, Sidorkiewicz M. Oxidative burst response of neutrophils primed with PreS1 antigen of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B and convalescents. *J Viral Hepat* 1996; 3: 293-299 [PMID: 8947880 DOI: 10.1111/j.1365-2893.1996.tb00101.x]
44 Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2014; 11: 224-231 [PMID: 24633014 DOI: 10.1038/cmi.204.2]
45 Gao B, Seki E, Brenner DA, Friedman S, Cohen JI, Nagy L, Szabo G, Zakhari S. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G516-G525 [PMID: 21252049 DOI: 10.1152/ajpqi.00537.2010]
46 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Wright GA, Davies NA, Jürgens G, Hallström S, Jalan R. Role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in mediating neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G15-G22 [PMID: 19033535 DOI: 10.1152/ajpqi.90512.2008]
47 Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37: 208-217 [PMID: 12500206 DOI: 1053/jhep.2003.50038]
48 Garcia-González M, Boixeda D, Herrero D, Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 527-531 [PMID: 8335207]
49 Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. Granulocyte colony-stimulating factor improves deficient in vitro neutrophil transendothelial migration in patients with advanced liver disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 433-439 [PMID: 11874890 DOI: 10.1128/cdli.9.2.433-439.2002]
50 Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 505-512.e1 [PMID: 22119930 DOI: 10.1053/j.qastro.2011.11.027]
51 Nakamura I, Ochiai K, Imawari M. Phagocytic function of neutrophils of patients with decompensated liver cirrhosis is restored by oral supplementation of branched-chain amino acids. *Hepatol Res* 2004; 29: 207-211 [PMID: 15288012 DOI: 10.1016/j.hepres.2004.04.005]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文就肝硬化患者中性粒细胞数目减少和功能受损及其相关机制、改善中性粒细胞功能措施进行综述, 内容丰富, 参考文献较全面, 有一定的临床运用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4844

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4844-4851
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

MicroRNAs在肝细胞肝癌中作用的研究进展

张竹青, 卢书明

背景资料
肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国居恶性肿瘤发病率的第4位, 恶性肿瘤死亡的第2位, 严重威胁着人们的身体健康. miRNAs在个体发育、细胞增殖、分化及肿瘤发生等过程中发挥重要作用. 研究显示miRNAs与HCC发生发展关系密切.

张竹青, 大连市中心医院病理科 辽宁省大连市 116033
卢书明, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011
张竹青, 主治医师, 主要从事消化系恶性肿瘤的基础研究.
辽宁省自然科学基金资助项目, No. 2015020324
大连市卫生局课题资助项目
作者贡献分布: 张竹青负责查找文献并撰写文章; 卢书明负责审校.
通讯作者: 张竹青, 主治医师, 116033, 辽宁省大连市西南路826号, 大连市中心医院病理科. zzqdl_2004@126.com
电话: 0411-84412001-8204
收稿日期: 2015-09-17 修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12 在线出版日期: 2015-10-28

Roles of microRNAs in hepatocellular carcinoma

Zhu-Qing Zhang, Shu-Ming Lu

Zhu-Qing Zhang, Department of Pathology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China
Shu-Ming Lu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 2015020324; Research Project of Dalian Health Bureau
Correspondence to: Zhu-Qing Zhang, Attending Physician, Department of Pathology, Dalian Municipal Central Hospital, 826 Xi'nan Road, Dalian 116033, Liaoning Province, China. zzqdl_2004@126.com
Received: 2015-09-17 Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12 Published online: 2015-10-28

Abstract
MicroRNAs (miRNAs) are small, non-coding RNA molecules consisting of 22 nucleotides, regulating the expression of target genes at the post-transcriptional or translational level. miRNAs play important roles in several physiological and physiopathological processes such as individual development, cell proliferation, apoptosis, differentiation and tumorigenesis. miRNAs may promote the development of malignant tumors by participating in the regulation of oncogenes and tumor suppressor genes, or they may function as oncogenes or tumor suppressor genes themselves. Studies have indicated that miRNAs are closely associated with hepatocellular carcinoma (HCC) formation and progression. In this review, we summarize the recent knowledge about the roles of miRNAs in the occurrence and development of HCC, as well as the value of miRNAs in the diagnosis and therapy of HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; MicroRNA; Diagnosis

Zhang ZQ, Lu SM. Roles of microRNAs in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4844-4851 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4844.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4844

摘要
MicroRNAs(miRNAs)是近年来发现的长度约为22 nt的一类非编码小分子RNA, 通过在转录后或翻译水平调节靶基因功能, 进而在生物个体发育、细胞增殖、凋亡、分化、肿瘤发生等生理及病理过程中发挥重要作用. miRNAs可能通过参与调控癌基因和抑癌基因的表达, 促进恶性肿瘤的发生发展, 或者其本身就是潜在的癌基因或抑癌基因. 越来越多的研究显示miRNAs与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)关系密切. 本

同行评议者
任宁, 主任医师, 复旦大学附属中山医院

文就miRNAs在HCC发生发展中的作用以及在HCC诊断与治疗中的应用价值等方面的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞性肝癌; 微小RNA; 诊断

核心提示: miRNAs的异常表达与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展密切相关, 可作为HCC早期诊断的标志物及用于HCC预后的判断, 通过调控miRNAs表达可增加HCC细胞对化疗药物的敏感性及改善化疗药物抵抗, 为HCC治疗提供新策略.

张竹青, 卢书明. MicroRNAs在肝细胞肝癌中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4844-4851 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4844.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4844

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的消化系恶性肿瘤之一, 世界范围内居常见癌症的第5位, 处于癌症相关死亡病因的第3位[1], 在我国居恶性肿瘤发病率的第4位, 处于肿瘤死亡的第2位[2,3]. HCC恶性程度高、病情进展快, 发病较隐匿, 多数患者在诊断时即已出现肝内或肝外转移, 失去了根治性手术治疗的机会, 而且放、化疗效果也不理想[4]. HCC的发生与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)感染、慢性酒精摄入、非酒精性脂肪性肝病及环境因素等有关[5], 癌变过程中涉及多种基因的异常改变[6].

MicroRNAs(miRNAs)是近年来新发现的长度约为22 nt一类非编码小分子RNA, 在生物个体发育、细胞增殖、分化及肿瘤发生等生理及病理过程中发挥重要作用[7,8]. 近来研究[9]报道多种miRNAs可能通过参与调控癌基因和抑癌基因的表达, 促进肿瘤的发生发展, 或者其本身就是潜在的癌基因或抑癌基因. 越来越多的研究显示miRNAs与HCC发生发展关系密切, 本文总结了miRNAs在HCC发生发展中的作用及其在HCC诊断与治疗中的应用价值等方面的最新进展, 为进一步研究提供参考.

1 miRNA的合成与作用

miRNA在一系列RNaseⅡ内切酶和转运蛋白的作用下, 逐步被剪切、转运, 再剪切并加工完成[10]. 在细胞核内首先由RNA聚合酶Ⅱ转录生成初级转录产物, 然后被剪切成miRNA前体, 在转运蛋白5的作用下被运送到细胞质中, 被另一种RNaseⅢ-Dicer核酸内切酶复合物剪切成miRNA双链RNA, 其中的一条链结合到RNA介导的沉默复合物, 另一条链被降解[11-13]. miRNA主要通过与靶基因mRNA的3'端基因非翻译区(untranslated regions, UTR)区互补结合发挥作用, 当两者能完全互补配对结合时, 可导致靶基因mRNA的降解; 当两者不完全互补时, 则抑制靶基因mRNA的翻译, 影响靶基因蛋白的表达, 而对靶基因mRNA无影响[14,15]. miRNA通过在转录后或翻译水平调节靶基因功能, 进而调控细胞增殖、凋亡、代谢等多种生物学活动[7,16]. 研究显示miRNAs参与了恶性肿瘤的发生, 被认为是癌基因及抑癌基因的调控因子, 多数miRNA可作为恶性肿瘤潜在的生物学标志物. miRNA的靶点及其相关信号通路的发现有助于恶性肿瘤治疗方案的研发[17].

研发前沿
HCC发生过程中涉及到多种miRNA的异常改变, 目前研究集中于miRNAs在HCC中的作用与机制, 需要进一步临床大规模筛选HCC特异性高的miRNAs, 以及针对异常表达miRNAs设计靶点以提高HCC治疗效果.

2 miRNA与HCC发生发展

越来越多的研究显示HCC组织中存在miRNA异常表达. Murakami等[18]采用miRNA芯片技术对HCC组织、HCC周围正常肝组织及慢性肝炎细针穿刺组织进行研究, 鉴定出差异表达的miRNA有30个, 进一步研究发现, 与肝癌分化程度相关的miRNA有miR-92、miR-20、miR-18等, 而且其表达水平与肝癌分化程度呈负相关. Wojcicka等[19]研究也表明miRNA的异常表达与HCC发生发展相关, 在HCC组织中有10种miRNAs表达明显上调, 有16种miRNAs表达明显下调, 而包括miR-199a-3p/miR-199b-3p等在内的miRNAs的变化可能发生在HCC癌变的早期, 即慢性肝炎、肝硬化时就已出现.

2.1 癌性miRNA 研究[20]认为在HCC组织中明显上调、高表达的miRNAs在HCC的发展过程中呈现出类似癌基因的作用. Wang等[21]应用实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法分析HCC早期阶段miRNAs的表达情况, 发现miR-155、miR-221、miR-222和miR-21表达上调, 其中miR-155的异常表达促进癌细胞的增殖. miR-21被作为癌基因, 可通过抑制抑癌基因*PTEN*和*MAP2K3*促进肝脏肿瘤生长和转移[22]; miR-21还通过调节PDCD4

相关报道
国外学者首次采用miRNA芯片技术检测HCC组织、癌周正常肝组织及慢性肝炎细针穿刺组织中miRNA的表达, 发现了30个差异表达的miRNA, 部分与HCC分化程度显著相关. 该报道开启了miRNAs与HCC关系研究的热潮.

蛋白在促进HCC发生和发展中起着重要作用[23]. 研究[24]报道miR-224、miR-34a、miR-362-5p在HCC组织中表达显著上调, 而且与HCC的发展密切相关. 应用siRNA抑制HCC细胞miR-362-5p表达可显著降低细胞的增殖、克隆形成、侵袭和迁移及裸鼠肝癌的生长和转移, 进一步研究[25]发现miR-362-5p通过靶基因*CYLD*激活NF-κB信号通路促进HCC的进展.

Yu等[26]研究发现miR-543在HCC组织和HCC细胞株中表达明显升高, 而且miR-543能够促进肝癌HepG2细胞的增殖潜能及侵袭力, miR-543通过靶基因*PAQR3*在HCC中发挥类似癌基因作用. Chuang等[27]报道miR-494通过直接靶向调控*TET1*(ten eleven translocation 1)基因, 使多种侵袭抑制miRNAs的基因组DNA去甲基化从而使基因沉默, 进而导致HCC的血管浸润. Yuan等[28]等报道miR-106a在36例HCC组织中的表达较癌旁正常肝组织中表达明显升高, miR-106a启动子的甲基化状态与其表达呈负相关, 进一步研究证实miR-106a的靶基因是*TP53INP1*和*CDKN1A*. 与低表达miR-106a的肝癌细胞株相比, 高表达miR-106a的HCC细胞株具有更强的侵袭性、更快的细胞周期进程及更多的凋亡抵抗. Kan等[29]报道miR-520g在HCC组织中表达上调, 并与肿瘤复发、转移等密切相关, 功能研究显示miR-520g能促进HCC细胞的侵袭、迁移和上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 而Smad7是其作用的直接靶点. miR-181a在HCC组织中表达明显上调, 而在TGF-β处理后miR-181a也是上调miRNA之一, miR-181a过表达能够诱导细胞发生EMT样变化[30]. Yau等[31]报道miR-106b在HCC中过度表达, 且与肿瘤分级显著相关, miR-106b可通过过表达Rho GTP酶、RhoA和RhoC来促进细胞迁移, 而且miR-106b过表达能促进HCC的转移, 这些作用都与EMT过程的激活有关.

2.2 抑癌性miRNA 另一类miRNA称为“抑癌性miRNA”, 即在正常组织中高表达、肿瘤组织中低表达, 如miR-122、miR-126、miR-375等[20]. miR-122、miR-125a/b、miR-26、miR-199和miR-375在HCC组织中表达下调, 部分miRNA在HCC的进展中发挥关键作用[24]. miR-122表达下调导致染色体的不稳定性, 从而解除细胞周期G_1期相关蛋白的调控, 间接地通过细胞周期调节蛋白P53依赖途径发挥作用, 使PPZA磷酸酶去磷酸化, 激活Mdm-2导致p53失活, 抑制肝癌细胞的增殖, 促进癌细胞的凋亡[32]. miR-122还可抑制血管内皮细胞的分化, 抑制肿瘤血管的生成[33]. 此外, 有报道[34]认为在非酒精性脂肪性肝病发生癌变过程中miR-122基因的沉默是个早期事件, miR-122可作为评估患者发生HCC风险的理想指标. Bandopadhyay等[35]报道miRNA-21、miRNA-222和miRNA-145在HCC中发挥肿瘤抑制基因的作用, 其下游靶基因有*PTEN*、*p27*和*MAP3K*. Lin等[36]研究发现miR-744在HCC组织及细胞株中均明显下调, 而恢复miR-744的表达能降低HCC细胞的增殖及引起细胞周期G_1期阻滞, miR-744可能通过靶向调控*c-myc*基因在HCC中发挥肿瘤抑制基因的功能. 研究[37]报道在HCC中miR-1285-3p也充当抑癌基因, 而且血清中miR-1285-3p和miR-4741还能预测HCC对经皮肝动脉化疗栓塞术的治疗反应. miR-148b在HCC组织的表达显著低于正常对照肝组织, 而且miR-148b的异常表达与HCC血管浸润及TNM分期显著相关[38].

研究[39]发现miR-26b在多种HCC细胞株如HepG2、MHCC97H、Hep3B及MHCC97L等中表达下降, 且与HCC的分级显著相关, 而恢复miR-26b表达能够抑制HCC细胞株的侵袭及迁移力, 同时伴随上皮标志物E-cadherin表达的降低、间质标志物Vimentin表达的增高以及USP9X和Smad4蛋白表达受抑, miR-26b可能通过USP9X、Smad4和TGF-β信号通路抑制HCC细胞的EMT. Zhou等[40]报道在众多的miRNAs中, miR-125b在HCC组织中表达下调, 与HCC细胞分化程度明显相关, miR-125b的过表达可抑制HCC细胞的EMT; miR-125b主要通过作用于Smad2和Smad4来抑制EMT, 改善EMT相关的HCC化疗耐药等. Kim等[41]报道miR-31主要通过调节细胞周期相关蛋白(如HDAC2、CDK2)及EMT相关蛋白(如N-cadherin、E-cadherin、Vimentin等)的表达在HCC中发挥抑癌基因的功能.

3 miRNA与HCC诊断

miRNA在组织中含量稳定, 而血液中含有大量RNA酶(RNase), 可能会影响血液中miRNA的检测, 但研究[42]显示miRNA在血液中表达水平

稳定. 研究[43,44]认为可能是某种保护miRNA的附加结构, 如膜性物质包裹miRNA分子, 避免其与RNase接触, 或是某种物质能够对miRNA进行保护性的修饰或结合, 使miRNA免于被降解, 从而对血液miRNA起到保护作用. 因此有越来越多的研究探讨检测血清中miRNA的表达水平在恶性肿瘤患者中的诊断价值.

多项研究[45]报道血清中miRNAs的检测可用于HCC患者的诊断. Qi等[46]检测HCC患者和健康对照组中血清miR-122、miR-222、miR-223、miR-21、miR-221、miR-301的表达水平, 发现HCC中miR-122、miR-222、miR-223的表达显著上调(P<0.05), miR-21表达显著下调(P<0.01), 而miR-221、miR-301的表达水平与健康对照组之间比较差异无统计学意义(P>0.05); 对于HBV感染患者发生HCC组和未发生HCC组之间miR-222、miR-223及miR-21的表达水平比较无显著性差异(P>0.05), 并发HCC组血清miR-122表达水平明显高于未合并HCC组(P<0.05), 提示血清miR-122可作为在HBV感染者筛查HCC潜在的分子标志物. 日本学者也报道miR-21在HCC患者的血浆中和组织中表达增高, 血浆miR-21可作为HCC的诊断标志物[47]. Gong等[24]也报道血清miR-21的变化能够比甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)更早、更准确地反映HCC的发生, miR-21可作为HCC的早期诊断标志物.

Meng等[48]检测合并HBV感染的HCC和慢性肝脏病患者血清中miR-155-5p、miR-24-3p、miR-490-3p、miR-210-3p、and miR-335-5p的表达水平, 结果发现血清中miR-24-3p水平明显升高, 且与HCC患者血管浸润密切相关, 而血清miR-24-3p水平能够很好地鉴别HCC与慢性肝脏病, 曲线下面积(area under the curve, AUC)是0.636(95%CI: 0.524-0.748), 当联合AFP时, AUC可增加至0.834%(95%CI: 0.745-0.923, P<0.001), 联合检测血清miR-24-3p和AFP较单一指标能够显著增加HCC诊断的准确度. 另有报道[49]miR-125和miR-233可用于HBV阳性或伴有乙型病毒性肝炎的HCC患者早期诊断.

我们前期研究[50]应用qRT-PCR方法检测HCC、慢性肝炎及正常对照人群血浆miR-143和miR-215的水平, 并应用ROC曲线分析miR-143和miR-215对于慢性肝炎及肝癌的诊断价值, 结果显示miR-143和miR-215在HCC、慢性肝炎患者血浆中表达上调, 血清miR-143和miR-215可作为HCC患者诊断的潜在的标志物. Jiang等[51]检测27例HCC患者、31例慢性肝脏病患者及50例健康人群血清中miR-106b、miR-10b及miR-181a的表达水平, 结果发现三者可以很好地鉴别HCC与慢性肝脏病及健康对照, 血清miR-106b、miR-10b及miR-181a可作为准确且无创的HCC初步筛选的生物学标志物. 虽然研究报道显示部分miRNA在HCC的诊断价值, 但还需进一步大规模的临床研究来证实循环miRNAs在HCC筛查的临床意义.

创新盘点

本文重点讨论了miRNAs在HCC发生发展、诊断、治疗及预后判断中作用及机制的最新进展, 为HCC早期诊断、有效治疗等方面引入了新思路和新策略.

4 miRNA与HCC治疗

miRNA有癌基因和抑癌基因的作用, 而且miRNA还可以影响化疗效果, 因此可以可通过调控miRNA开展对肿瘤的治疗[52]. 针对miRNA治疗肿瘤主要有两个策略, 一种策略是针对在肿瘤组织中上调的miRNA, 通过应用反义技术抑制miRNA的表达, 可以抑制肿瘤细胞的增殖或诱导其凋亡, 另一种策略是转染pre-miRNA或直接使用人工合成特异性miRNA, 恢复肿瘤组织细胞miRNA表达, 进而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用.

通过应用寡核苷酸技术沉默肿瘤组织中高表达的miRNA, 可抑制肿瘤细胞的增殖和转移. 腺病毒载体介导或小分子螯合物能够降低肝癌细胞中miR-221的表达水平, 使CDKN1B/p27蛋白表达增加, 进而促进肝癌细胞Hep3B的凋亡[53]. 将抗miR-184导入肝癌HepG2细胞沉默miR-184表达, 可抑制肝癌细胞增殖, 并通过调节Caspase3/7的表达促进肝癌细胞的凋亡[54].

应用腺病毒载体介导miR-122转染到人HCC细胞株HepG、Hep3B、Huh7及PLC/PRF/5等中, 能提高miR-122在HCC细胞中的表达, 促进细胞凋亡及使细胞周期停滞, 从而抑制HCC细胞的增殖[55]. 研究[56]显示miR-26a在肝癌组织中表达明显下调, 而构建miR-26a自身互补型腺病毒载体注入小鼠肝癌模型, 肿瘤生长明显受到抑制. 应用脂质体^{TM}2000将miR-206转染至HepG2细胞, 可引起细胞增殖受抑、凋亡增加[57]. 恢复或上调miR-34a表达

应用要点
本文系统阐述了miRNAs与HCC的关系, 希望引起更多研究者关注miRNA在HCC发生中的具体作用, 以期发现有价值的miRNAs用于HCC的诊断及治疗.

及功能可以预防肿瘤细胞对化疗药物抵抗, 小分子激活剂Rubone可激活miR-34a表达, 抑制肝癌的生长[58].

Yin等[59]报道miR-193b可作为肝癌化疗药物顺铂的增敏剂, 主要通过Caspase3通路、靶向调控Mcl-1来发挥作用. Huang等[60]研究显示紫杉醇可诱导miR-877表达上调进而抑制肝癌细胞的增殖, miR-877通过靶向调控*FoxM1*基因影响肝癌细胞株对化疗药物的敏感性. 有研究[61]报道miR-141通过下调KEAP1表达在5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药中发挥关键作用, 而其可通过激活Nrf2依赖的抗氧化途径克服肝癌细胞对5-Fu的耐药, miR-141可成为HCC治疗的一个潜在靶点.

5 miRNA与HCC预后

目前临床中评价HCC预后依据主要包括临床病理学分期及AFP等, 一些生物学标志物的预后价值处于研究探索中. 研究[45,62]报道血清miRNAs的检测可预判和监测治疗反应, 能够用于HCC患者预后判断. 血清中miR-21、miR-520g、miR-140的水平与HCC患者预后密切相关[24,29,63]. 研究[38]对HCC患者进行生存分析, 结果显示miR-148b是HCC的独立预后因素, 类似的研究显示血清miR-24-3p水平是HBV相关HCC患者独立预后因素[48]. 研究[64]检测327例HCC组织标本中miRNAs的表达情况, 并分析与HCC患者预后的关系, 结果发现共有7种miRNAs与患者生存期显著相关(P<0.001), 其中hsa-miR-326、hsa-miR-3677、hsa-miR-511-1、hsa-miR-511-2、hsa-miR-9-1和hsa-miR-9-2与HCC总体生存率呈负相关, 而hsa-miR-30d与之呈正相关, 建立在检测这7种miRNAs基础上的预后模型, 可用于判断HCC患者生存.

6 结论

miRNA在肿瘤中的研究已取得较大的进展, 为HCC诊断、治疗、预后判断等方面引入了新思路、新策略. 由于HCC发生机制极其复杂, 发生过程中涉及到多个miRNA的异常改变, 因此除了深入研究miRNA的具体作用及机制, 还需要临床大规模研究包括不同病因、不同性别、不同年龄段及不同阶段HCC患者血清miRNA表达水平变化, 筛选出HCC特异性高的miRNA. 血清中miRNA检测虽具有创伤小、可重复的优势, 尚需要可靠的内源性参照物提高检测的准确性, 以期达到很好地在临床上应用于HCC的诊断. 而针对多种过表达或低表达miRNA设计能够增强治疗效果的有效的调控方案还需要深入的探讨与研究.

7 参考文献

1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 517-520 [PMID: 20448528]
2 Liu XY, Xu JF. Liver resection for young patients with large hepatocellular carcinoma: a single center experience from China. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 175 [PMID: 24894964]
3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10
4 Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, Nagata H, Kawase J, Arakawa S, Yoshida R, Isetani M. Recent advances in liver resection for hepatocellular carcinoma. *Front Surg* 2014; 1: 21 [PMID: 25593945 DOI: 10.3389/fsurg.2014.00021]
5 Mlynarsky L, Menachem Y, Shibolet O. Treatment of hepatocellular carcinoma: Steps forward but still a long way to go. *World J Hepatol* 2015; 7: 566-574 [PMID: 25848480 DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.566]
6 Nault JC. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 937-947 [PMID: 25260319 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.006]
7 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
8 Thorsen SB, Obad S, Jensen NF, Stenvang J, Kauppinen S. The therapeutic potential of microRNAs in cancer. *Cancer J* 2012; 18: 275-284 [PMID: 22647365 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b5d6]
9 Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302: 1-12 [PMID: 16989803]
10 Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419 [PMID: 14508493]
11 Liu W, Mao SY, Zhu WY. Impact of tiny miRNAs on cancers. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 497-502 [PMID: 17278213]
12 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354]
13 Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 3509-3512 [PMID: 15867338]
14 Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 2005; 123: 631-640 [PMID: 16271387]
15 Tang F, Hajkova P, O'Carroll D, Lee C, Tarakhovsky A, Lao K, Surani MA. MicroRNAs are tightly associated with RNA-induced gene silencing

complexes in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 24-29 [PMID: 18474225 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.137]
16 Taylor MA, Schiemann WP. Therapeutic Opportunities for Targeting microRNAs in Cancer. *Mol Cell Ther* 2014; 2: 1-13 [PMID: 25717380 DOI: 10.1186/2052-8426-2-30]
17 Zhu Z, Zhang X, Wang G, Zheng H. Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2014; 14: e18672 [PMID: 25337143 DOI: 10.5812/hepatmon.18672]
18 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and nontumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254]
19 Wojcicka A, Swierniak M, Kornasiewicz O, Gierlikowski W, Maciag M, Kolanowska M, Kotlarek M, Gornicka B, Koperski L, Niewinski G, Krawczyk M, Jazdzewski K. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 53: 208-217 [PMID: 24875649 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.05.020]
20 Song Y, Wang F, Huang Q, Cao Y, Zhao Y, Yang C. MicroRNAs Contribute to Hepatocellular Carcinoma. *Mini Rev Med Chem* 2015; 15: 459-466 [PMID: 25807945]
21 Wong QW, Lung RW, Law PT, Lai PB, Chan KY, To KF, Wong N. MicroRNA-223 is commonly repressed in hepatocellular carcinoma and potentiates expression of Stathmin1. *Gastroenterology* 2008; 135: 257-269 [PMID: 18555017 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.003]
22 Xu G, Zhang Y, Wei J, Jia W, Ge Z, Zhang Z, Liu X. MicroRNA-21 promotes hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation through repression of mitogen-activated protein kinase-kinase 3. *BMC Cancer* 2013; 13: 469 [PMID: 24112539 DOI: 10.1186/1471-2407-13-469]
23 Wang X, Zhang J, Zhou L, Lu P, Zheng ZG, Sun W, Wang JL, Yang XS, Li XL, Xia N, Zhang N, Dou KF. Significance of serum microRNA-21 in diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): clinical analyses of patients and an HCC rat model. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1466-1478 [PMID: 25973032]
24 Gong J, He XX, Tian A. Emerging role of microRNA in hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Lett* 2015; 9: 1027-1033 [PMID: 25663852]
25 Ni F, Zhao H, Cui H, Wu Z, Chen L, Hu Z, Guo C, Liu Y, Chen Z, Wang X, Chen D, Wei H, Wang S. MicroRNA-362-5p promotes tumor growth and metastasis by targeting CYLD in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 356: 809-818 [PMID: 25449782 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.041]
26 Yu L, Zhou L, Cheng Y, Sun L, Fan J, Liang J, Guo M, Liu N, Zhu L. MicroRNA-543 acts as an oncogene by targeting PAQR3 in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2014; 4: 897-906 [PMID: 25520877]
27 Chuang KH, Whitney-Miller CL, Chu CY, Zhou Z, Dokus MK, Schmit S, Barry CT. MicroRNA-494 is a master epigenetic regulator of multiple invasion-suppressor microRNAs by targeting ten eleven translocation 1 in invasive human hepatocellular carcinoma tumors. *Hepatology* 2015; 62: 466-480 [PMID: 25820676 DOI: 10.1002/hep.27816]
28 Yuan R, Zhi Q, Zhao H, Han Y, Gao L, Wang B, Kou Z, Guo Z, He S, Xue X, Hu H. Upregulated expression of miR-106a by DNA hypomethylation plays an oncogenic role in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 3093-3100 [PMID: 25510666 DOI: 10.1007/s13277-014-2945-2]
29 Kan H, Guo W, Huang Y, Liu D. MicroRNA-520g induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD7. *FEBS Lett* 2015; 589: 102-109 [PMID: 25436421 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.031]
30 Brockhausen J, Tay SS, Grzelak CA, Bertolino P, Bowen DG, d'Avigdor WM, Teoh N, Pok S, Shackel N, Gamble JR, Vadas M, McCaughan GW. miR-181a mediates TGF-β-induced hepatocyte EMT and is dysregulated in cirrhosis and hepatocellular cancer. *Liver Int* 2015; 35: 240-253 [PMID: 24576072 DOI: 10.1111/liv.12517]
31 Yau WL, Lam CS, Ng L, Chow AK, Chan ST, Chan JY, Wo JY, Ng KT, Man K, Poon RT, Pang RW. Over-expression of miR-106b promotes cell migration and metastasis in hepatocellular carcinoma by activating epithelial-mesenchymal transition process. *PLoS One* 2013; 8: e57882 [PMID: 23483935 DOI: 10.1371/journal.pone.0057882]
32 Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, Veronese A, Ferracin M, Sabbioni S, Calin GA, Grazi GL, Croce CM, Tavolari S, Chieco P, Negrini M, Bolondi L. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 5761-5767 [PMID: 19584283 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4797]
33 Bai S, Nasser MW, Wang B, Hsu SH, Datta J, Kutay H, Yadav A, Nuovo G, Kumar P, Ghoshal K. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. *J Biol Chem* 2009; 284: 32015-32027 [PMID: 19726678 DOI: 10.1074/jbc.M109.016774]
34 Takaki Y, Saito Y, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, Saito H. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis. *Cancer Sci* 2014; 105: 1254-1260 [PMID: 25117675 DOI: 10.1111/cas.12498]
35 Bandopadhyay M, Banerjee A, Sarkar N, Panigrahi R, Datta S, Pal A, Singh SP, Biswas A, Chakrabarti S, Chakravarty R. Tumor suppressor micro RNA miR-145 and onco micro RNAs miR-21 and miR-222 expressions are differentially modulated by hepatitis B virus X protein in malignant hepatocytes. *BMC Cancer* 2014; 14: 721 [PMID: 25260533 DOI: 10.1186/1471-2407-14-721]
36 Lin F, Ding R, Zheng S, Xing D, Hong W, Zhou Z, Shen J. Decrease expression of microRNA-744 promotes cell proliferation by targeting c-Myc in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int* 2014; 14: 58 [PMID: 24991193 DOI: 10.1186/1475-2867-14-58]
37 Liu J, Yan J, Zhou C, Ma Q, Jin Q, Yang Z. miR-1285-3p acts as a potential tumor suppressor miRNA via downregulating JUN expression in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015;

同行评价

本文就miRNAs在HCC的研究进展和最新动态作了系统性、全面性的综合分析，总结其在HCC诊断、治疗、预后中的作用以及对化疗药物的敏感性和耐药性方面的影响，对临床有一定的指导意义. 文章条理清晰、通顺简练.

36: 219-225 [PMID: 25230788 DOI: 10.1007/s13277-014-2622-5]
38 Zhang Z, Zheng W, Hai J. MicroRNA-148b expression is decreased in hepatocellular carcinoma and associated with prognosis. *Med Oncol* 2014; 31: 984 [PMID: 24805877 DOI: 10.1007/s12032-014-0984-6]
39 Shen G, Lin Y, Yang X, Zhang J, Xu Z, Jia H. MicroRNA-26b inhibits epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting USP9X. *BMC Cancer* 2014; 14: 393 [PMID: 24890815 DOI: 10.1186/1471-2407-14-393]
40 Zhou JN, Zeng Q, Wang HY, Zhang B, Li ST, Nan X, Cao N, Fu CJ, Yan XL, Jia YL, Wang JX, Zhao AH, Li ZW, Li YH, Xie XY, Zhang XM, Dong Y, Xu YC, He LJ, Yue W, Pei XT. MicroRNA-125b attenuates epithelial-mesenchymal transitions and targets stem-like liver cancer cells through small mothers against decapentaplegic 2 and 4. *Hepatology* 2015; 62: 801-815 [PMID: 25953743 DOI: 10.1002/hep.27887]
41 Kim HS, Lee KS, Bae HJ, Eun JW, Shen Q, Park SJ, Shin WC, Yang HD, Park M, Park WS, Kang YK, Nam SW. MicroRNA-31 functions as a tumor suppressor by regulating cell cycle and epithelial-mesenchymal transition regulatory proteins in liver cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 8089-8102 [PMID: 25797269]
42 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
43 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
44 Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010; 101: 2087-2092 [PMID: 20624164 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x]
45 He S, Zhang DC, Wei C. MicroRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 426-434 [PMID: 25746139 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.006]
46 Qi P, Cheng SQ, Wang H, Li N, Chen YF, Gao CF. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2011; 6: e28486 [PMID: 22174818 DOI: 10.1371/journal.pone.0028486]
47 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-175 [PMID: 21749846 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.026]
48 Meng FL, Wang W, Jia WD. Diagnostic and prognostic significance of serum miR-24-3p in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2014; 31: 177 [PMID: 25129312 DOI: 10.1007/s12032-014-0177-3]
49 Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, Ulger M, Serin MS, Sezgin O, Altintas E, Tiftik EN. Profiles of serum microRNAs; miR-125b-5p and miR223-3p serve as novel biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 4513-4519 [PMID: 24595450 DOI: 10.1007/s11033-014-3322-3]
50 Zhang ZQ, Meng H, Wang N, Liang LN, Liu LN, Lu SM, Luan Y. Serum microRNA 143 and microRNA 215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Diagn Pathol* 2014; 9: 135 [PMID: 24993656 DOI: 10.1186/1746-1596-9-135]
51 Jiang L, Cheng Q, Zhang BH, Zhang MZ. Circulating microRNAs as biomarkers in hepatocellular carcinoma screening: a validation set from China. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e603 [PMID: 25761179 DOI: 10.1097/MD.0000000000000603]
52 Hung CH, Chiu YC, Chen CH, Hu TH. MicroRNAs in hepatocellular carcinoma: carcinogenesis, progression, and therapeutic target. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 486407 [PMID: 24800233 DOI: 10.1155/2014/486407]
53 Moshiri F, Callegari E, D'Abundo L, Corrà F, Lupini L, Sabbioni S, Negrini M. Inhibiting the oncogenic mir-221 by microRNA sponge: toward microRNA-based therapeutics for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 43-54 [PMID: 25436097]
54 Gao B, Gao K, Li L, Huang Z, Lin L. miR-184 functions as an oncogenic regulator in hepatocellular carcinoma (HCC). *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 143-148 [PMID: 24183204 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.09.005]
55 Ma L, Liu J, Shen J, Liu L, Wu J, Li W, Luo J, Chen Q, Qian C. Expression of miR-122 mediated by adenoviral vector induces apoptosis and cell cycle arrest of cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 554-561 [PMID: 20150764]
56 Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, Wentzel EA, Montgomery CL, Hwang HW, Chang TC, Vivekanandan P, Torbenson M, Clark KR, Mendell JR, Mendell JT. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009; 137: 1005-1017 [PMID: 19524505 DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.021]
57 Liu W, Xu C, Wan H, Liu C, Wen C, Lu H, Wan F. MicroRNA-206 overexpression promotes apoptosis, induces cell cycle arrest and inhibits the migration of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2014; 34: 420-428 [PMID: 24919811 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1800]
58 Xiao Z, Li CH, Chan SL, Xu F, Feng L, Wang Y, Jiang JD, Sung JJ, Cheng CH, Chen Y. A small-molecule modulator of the tumor-suppressor miR34a inhibits the growth of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 6236-6247 [PMID: 25217526 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0855]

59 Yin W, Nie Y, Zhang Z, Xie L, He X. miR-193b acts as a cisplatin sensitizer via the caspase-3-dependent pathway in HCC chemotherapy. *Oncol Rep* 2015; 34: 368-374 [PMID: 25997995 DOI: 10.3892/or.2015.3996]
60 Huang X, Qin J, Lu S. Up-regulation of miR-877 induced by paclitaxel inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation though targeting FOXM1. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1515-1524 [PMID: 25973036]
61 Shi L, Wu L, Chen Z, Yang J, Chen X, Yu F, Zheng F, Lin X. MiR-141 Activates Nrf2-Dependent Antioxidant Pathway via Down-Regulating the Expression of Keap1 Conferring the Resistance of Hepatocellular Carcinoma Cells to 5-Fluorouracil. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 2333-2348 [PMID: 25896253 DOI: 10.1159/000374036]
62 Anwar SL, Lehmann U. MicroRNAs: Emerging Novel Clinical Biomarkers for Hepatocellular Carcinomas. *J Clin Med* 2015; 4: 1631-1650 [PMID: 26295264 DOI: 10.3390/jcm4081631]
63 Yang H, Fang F, Chang R, Yang L. MicroRNA-140-5p suppresses tumor growth and metastasis by targeting transforming growth factor β receptor 1 and fibroblast growth factor 9 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 205-217 [PMID: 23401231 DOI: 10.1002/hep.26315]
64 Zhang J, Chong CC, Chen GG, Lai PB. A Seven-microRNA Expression Signature Predicts Survival in Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0128628 [PMID: 26046780 DOI: 10.1371/journal.pone.0128628]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4852

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4852-4858
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠道菌群调控肠黏膜免疫及抗感染功能的研究进展

袁建云, 周燕红

背景资料
肠道菌群不仅对宿主摄取食物和获取营养起着重要的作用, 他还调控肠道内特异性免疫反应以阻止病原菌的入侵. 因此, 近些年来肠道菌群调控下的肠黏膜系统对动物的免疫与健康作用引起了研究者的高度重视.

袁建云, 湖北医药学院附属随州医院 随州市中心医院季梁院区门诊内科 湖北省随州市 441300
周燕红, 湖北科技学院临床医学院 湖北省咸宁市 437100
袁建云, 主治医师, 主要从事常见胃肠道疾病的临床诊疗研究.
湖北省卫生计生委基金资助项目, No. WJ2015MB236
作者贡献分布: 本文综述由袁建云完成; 周燕红审校
通讯作者: 周燕红, 教授, 437100, 湖北省咸宁市咸宁大道88号, 湖北科技学院临床医学院. yanhongzhou326@163.com
电话: 07158151280
收稿日期: 2015-08-30 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Regulation of mucosal immunity and preventing infectious disease occurrence by intestinal microbiota

Jian-Yun Yuan, Yan-Hong Zhou

Jian-Yun Yuan, Suizhou Hospital of Hubei University of Medicine; Outpatient Department of Internal Medicine of Jiliang District, Central Hospital of Suizhou City, Suizhou 441300, Hubei Province, China
Yan-Hong Zhou, Clinical Medical College, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China
Supported by: Fund Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission, No. WJ2015MB236
Correspondence to: Yan-Hong Zhou, Professor, Clinical Medical College, Hubei University of Science and Technology, 88 Xianning Road, Xianning 437100, Hubei Province, China. yanhongzhou326@163.com
Received: 2015-08-30 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract
Trillions of bacteria are colonizing in the mammalian intestine, and most of these bacteria have co-evolved with the host in a symbiotic relationship. A principal function of the intestinal microbiota is to regulate the gut immune response and protect the intestine against pathogen infection. In this review, we provide an overview of the current understanding of the role of intestinal microbiota both in the development of intestinal lymphoid tissue and immune cells, and in directly or indirectly preventing the occurrence of infectious diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microbiota; Lymphoid development; Immune cells; Resistance to pathogens

Yuan JY, Zhou YH. Regulation of mucosal immunity and preventing infectious disease occurrence by intestinal microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4852-4858 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4852.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4852

摘要
哺乳动物的肠道共生着数量庞大, 结构复杂的菌群. 菌群中的大部分细菌在长期的进化过程中与宿主形成一种共生关系. 这些肠道菌群具有促进肠黏膜免疫系统发育和调控肠黏膜免疫抗感染的功能. 本文主要从肠道菌群的定植、肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能调控以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微生物; 淋巴发育; 免疫细胞; 抗病原菌感染

核心提示: 本文全面总结了肠道菌群对肠黏膜免疫的影响及其抗感染功能的最新研究进展,

同行评议者
庹必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

为益生菌的研究和炎性肠炎的预防和治疗提供了新的思路.

袁建云, 周燕红. 肠道菌群调控肠黏膜免疫及抗感染功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4852-4858 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4852.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4852

0 引言

肠道是动物机体与外界环境接触最为密切的组织之一, 也是机体最大的免疫器官. 肠道中共生着大量结构复杂的菌群, 主要由专性厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成, 其中专性厌氧菌占99%以上, 在这些细菌中类杆菌和双歧菌占细菌总数的90%以上. 这些肠道菌群不仅对宿主摄取食物和获取营养起着重要的作用, 而且肠道菌群调控下的肠黏膜系统也直接影响着宿主的免疫与健康. 肠道正常菌群能够影响肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissues, GALTs)的发育, 调控肠道内特异性免疫反应以阻止病原菌的入侵和菌群内毒素的位移. 本文主要从肠道菌群的定植、肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能调控, 以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行综述, 旨在为益生菌制剂和黏膜口服疫苗的研究和应用提供理论依据.

1 肠道菌群对肠道免疫系统的作用

1.1 GALTs GALTs包括: 淋巴集结, 腺窝集结和分散的淋巴滤泡[1,2]. 肠道相关淋巴组织是抗原递呈细胞的抗原递呈部位, 他的结构能够影响淋巴细胞的功能包括引起炎症和诱导免疫耐受等. 通过比较无菌小鼠和正常环境饲喂的小鼠, 研究人员发现肠道菌群缺失能够影响GALTs的生成和成熟. Moreau等[3]发现胎儿体内的淋巴组织诱导细胞在缺乏正常菌群的情况下能够促进淋巴集结的形成, 但是无菌小鼠的淋巴集结比无特定病原体的小鼠的淋巴集结要小. 进一步研究发现回肠和盲肠的分散淋巴集结在Toll样受体2(Toll-like receptor 2, *TLR2*)、*TLR4*、*NOD2*、*MyD88*、*TRIF*(TIR domain-containing adaptor protein inducing IFNβ)基因敲除的小鼠体内都发育不完全[4]. 另外作为细菌肽聚糖分子受体的NOD1的缺失也能够影响分散淋巴集结的发育. 与淋巴集结不同, 分散的淋巴滤泡的发育需要肠道菌群的刺激[5]. 因此正常菌群能够通过病原模式分子受体来调控GALTs的发育.

1.2 辅助性T细胞17 现在人们越来越认识到正常菌群在调节肠道各淋巴细胞亚群发育中的重要作用. 辅助性T细胞17(T helper 17, TH17)是$CD4^+$ TH细胞的一个亚群, 他通过分泌促炎性因子如白介素17A(interleukin-17A, IL-17A), IL-17F和IL-22对于机体的防御起着重要的作用, 但在某些情况下也能够引起自身免疫性疾病[6]. 与其他$CD4^+$ TH细胞亚群如TH1和TH2细胞不同, TH17细胞主要分布在肠道, 这表明TH17细胞的发育可能被肠道内在的一些机制所调控[7]. Atarashi等[7]研究发现在无菌小鼠或者抗生素处理的小鼠的肠道内, TH17细胞的数量显著降低, 这表明肠道正常菌群对于TH17细胞的发育起到很重要的作用. Ivanov等[8]的进一步研究发现, 梭状芽孢杆菌中的一类分节段丝状杆菌能够促进TH17的产生, 研究其具体机制发现分节段丝状杆菌能够黏附到肠上皮细胞, 诱导血清淀粉样蛋白A的表达, 从而刺激肠道固有层$CD11c^+$树突状细胞分泌细胞因子IL-6和IL-23, 最终诱导TH17细胞的分化[9]. Atarashi等[7]发现正常菌群产生的肠腔中的ATP也能够促进TH17细胞的发育, 但其机制与分节段丝状杆菌诱导TH17产生的机制不同. 另外也有报道表明肠道菌群诱导产生的IL-1β对于TH17细胞的分化起到很重要的作用[10].

1.3 调节性T细胞 $FOXP3(forkhead\ box\ P3)^+$调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是$CD4^+$ TH细胞的一个亚群, 主要分布在肠道来维持肠道的稳态. 研究表明当剔除掉Treg细胞时, 肠道菌群会诱导$CD4^+$ TH的过度增殖, 从而诱发肠道的炎症[11]. Geuking等[12]比较正常饲喂的小鼠与无菌小鼠中Treg数量时发现外周来源的Treg在无菌小鼠的盲肠固有层显著的低于正常饲喂的小鼠, 表明Treg的发育部分依赖于肠道的正常菌群. 进一步研究发现Treg能够被正常菌群中的某些特定的细菌诱导产生, 如在无菌小鼠肠道内定植46种梭菌中cluster Ⅳ和XIVa菌株混合物或共生菌脆弱拟杆菌能够诱导盲肠中分泌IL-10的Treg的产生[13], 但是这些细菌诱导Treg产生的机制目前还不是很清楚.

1.4 分泌IgA的B细胞和浆细胞 肠道菌群与肠道特异性B细胞激活也存在紧密的联系. IgA是肠道黏膜组织中的主要免疫球蛋白, 他能够

研发前沿

目前有关肠道菌的研究主要集中在利用基因缺陷或无菌小鼠模型来研究肠道菌群对肠道黏膜免疫系统的影响, 对某些种类菌群单独作用的研究及来自人体的相应研究很少. 因此, 建立合适的动物模型用于研究一些益生菌对肠道稳态的作用非常必要.

相关报道
肠道功能紊乱, 如肠道黏膜免疫系统失调, 肠道菌群组成的破坏, 与代谢性疾病和炎症性肠炎密切相关. 因此, 筛选具有肠道功能调节作用的活性物质具有十分重要的意义. Mazmanian等从脆弱拟杆菌中获得荚膜多糖A, 并阐述了其对肠道相关T细胞的调节作用.

以一种多聚体的形式在肠腔内大量存在[14]. 多聚体IgA通过肠上皮细胞的免疫球蛋白受体运输到肠腔后, 被称为分泌性IgA[15]. 分泌性IgA能够结合到正常菌群和他们的一些分泌性抗原上从而抑制这些细菌黏附到肠上皮细胞, 并阻止这些细菌侵入到肠黏膜固有层[14]. 因此, 分泌性IgA能够促进肠道的屏障功能, 并且有助于建立宿主和肠道菌群的互利共生关系. 另外IgA还能够调控肠道菌群的组成和功能. Fagarasan等[16]报道激活诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶的缺失或者突变能够造成IgA分泌的缺失或者功能异常, 从而导致肠道菌群组成的改变. Peterson等[17]的研究表明肠道的IgA黏附到正常菌群中的多形拟杆菌后会改变该细菌的基因表达来抑制宿主的先天性免疫反应. 另外肠道菌群也能够调控IgA的表达. Suzuki等[18]观察发现分泌IgA的细胞数量在无菌小鼠肠道内要显著的低于正常饲喂小鼠肠道内的数量, 进一步研究表明滤泡样树突细胞识别细菌的模式分子受体后通过MyD88分子, 从而诱导IgA的产生. 另外肠道菌群也能够通过促进肠黏膜固有层中的树突状细胞表达肿瘤坏死因子, 诱导性的一氧化氮合酶, B细胞激活因子等, 来促进分泌IgA的B细胞的产生[19]. 除了分泌肿瘤坏死因子和诱导型的一氧化氮合酶的树突状细胞外, 肠道的一些浆细胞在受到微生物的刺激后, 也能够分泌肿瘤坏死因子和诱导型的一氧化氮合酶, 从而进一步促进肠道内B细胞分泌IgA[20]. 因此, 肠道菌群能够刺激固有层的树突状细胞和滤泡样树突状细胞来诱导分泌IgA的B细胞分化, 而宿主分泌的IgA也能够调控肠道菌群的组成和功能来维持宿主和正常菌群的互利共生关系.

1.5 先天性淋巴样细胞 先天性淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs)具有T细胞的一些功能特点, 被认为是一种先天性的免疫细胞[21]. 该细胞起源于共同的淋巴样前体细胞, 但能够分化为多种淋巴细胞系. 先天性淋巴样细胞可以分为三大类: T-bet$^+$ ILCs、GATA3$^+$ ILCs和RORγt$^+$ ILCs[22]. 但是目前关于肠道菌群在先天性淋巴样细胞的发育和功能上的作用存在一些争议. Satoh-Takayama等[23]研究报道表明肠道菌群对于先天性淋巴样细胞的分化和细胞因子IL-22的产生起着重要的作用. 但是另有一些研究[24]发现肠道菌群能够抑制RORγt$^+$ ILCs分泌IL-22. 因为IL-22的一个重要功能是促进肠上皮细胞产生抗菌肽如REGⅢβ和REGⅢγ, 当敲除IL-22或者剔除掉分泌IL-22的先天性淋巴样细胞时会导致潜在的病原菌的生长和扩散, 从而引起肠道的损伤和系统性感染[25]. 以上研究表明正常菌群调控肠道相关的淋巴细胞除了维持肠道的免疫稳态外, 也能够维持正常菌群中的有益菌和潜在的病原菌之间的平衡, 从而防止由于病原菌过度生长引起的肠道损伤.

2 正常菌群在宿主抗病原菌感染中的作用

人们在研究中发现无菌小鼠要比正常条件饲喂的小鼠对病原菌更加易感. 除此以外, 人或者小鼠在接受抗生素的处理后也更容易被病原菌所感染[26]. 这些现象说明肠道内的正常菌群在保护宿主抗感染方面发挥着重要作用, 目前的研究表明正常菌群可能通过直接的或者间接的方式来帮助宿主抗病原菌感染.

2.1 共生菌与病原菌竞争营养 一些研究表明肠道的正常菌群可以通过限制营养的方式来阻止病原菌在肠道定植. 例如, 非致病性大肠杆菌能够和肠出血性大肠杆菌竞争有机酸, 氨基酸和其他营养成分来抑制病原菌的生长[27]. 虽然关于正常菌群是如何与病原菌进行竞争的机制还不很清楚, 但目前的研究表明肠道细菌往往更加容易竞争过与自己在代谢方面类似的病原菌. Kamada等[28]研究表明大肠杆菌能够更容易竞争过与其代谢类似的病原菌-柠檬酸杆菌. 除了直接竞争营养外, 正常菌群的代谢活动也能够通过其他方式来阻止病原菌在肠道的定植. 例如, 多形拟杆菌通过利用宿主肠道里的多糖产生多种岩藻糖苷酶, 这些酶能够激活肠出血性大肠杆菌的海藻糖受体, 从而影响肠出血性大肠杆菌毒性因子的表达来阻止其定植到肠道内[29]. 另外病原菌也进化出一些策略来对抗正常菌群的这种竞争. 其中一种策略是病原菌利用正常菌群非主要依赖的一些代谢营养成分来满足营养需要. 例如, 肠出血性大肠杆菌能够利用宿主的共生大肠杆菌不常利用的一些营养成分(如半乳糖、甘露糖、核糖和氨基乙醇)来作为其代谢的碳和氮的来源[30], 因此病原菌可以通过这种方式来获取一些不被宿主共生菌所利用的营养成分来进行生长. 病原菌的另外一个策略是通过表达毒性

因子来诱导炎症反应. 例如, 鼠伤寒沙门氏菌感染会导致嗜中性粒细胞产生活性氧来促进内源性的硫代硫酸盐转变为连四硫酸盐, 这些硫代硫酸盐会被鼠伤寒沙门氏菌利用从而促进其生长[31]. 另外肠出血性大肠杆菌和肠致病性大肠杆菌能够侵入到接近肠上皮的一些部位来使用这些部位的一些营养成分来进行生长, 从而避免直接与共生菌竞争营养物质[28]. Murdoch等[32]研究表明一些革兰氏阴性病原菌如灵杆菌能够通过T6SS分泌一些毒素直接对与其有竞争性的共生菌进行杀伤.

2.2 共生菌能够促进黏膜的屏障功能 病原菌黏附到肠上皮表面是其感染发生的关键步骤, 但是肠上皮通常会表达一些黏液和抗菌分子来抑制病原菌的侵入. 盲肠的黏液层形成一道很大的屏障来阻止病原菌和共生菌接触肠上皮表面[33], 因此在小肠和大肠中, 靠近肠上皮的黏液层是没有共生菌的[34]. Petersson等[35]研究发现无菌小鼠的黏液层厚度要显著低于正常饲喂的小鼠, 表明正常菌群能够促进黏液的分泌. 当无菌小鼠口服细菌的脂多糖和肽聚糖成分时, 其黏液层厚度会恢复到正常小鼠的水平, 进一步证实正常菌群在肠黏膜黏液分泌中的作用[35]. 正常菌群也能够促进大肠和小肠上皮细胞分泌抗菌分子. Cash等[36]发现潘氏细胞能够分泌REGIIIγ和REGIIIβ来调节宿主和细菌之间的相互作用. 进一步实验发现REGIIIγ和REGIIIβ在上皮细胞特异性敲除MyD88的小鼠中显著下降, 表明TLR分子能够通过识别正常菌群来调控抗菌分子的表达. 另外这些REGIIIγ和REGIIIβ表达量低的小鼠更容易被一些肠道病原菌包括: 单核李斯特菌, 假结核耶尔森氏菌和肠道沙门氏菌所感染[37]. 正常菌群也能够通过其代谢产物来增强肠上皮的屏障功能. 例如, 双歧杆菌能够通过产生醋酸盐作用于肠上皮细胞, 从而抑制大肠杆菌O157: H7产生的志贺毒素的移位[38].

2.3 共生菌能够增强宿主对病原菌的先天性免疫反应 位于肠黏膜固有层的单核吞噬细胞如巨噬细胞和树突状细胞能够促进对正常菌的免疫耐受, 有助于维持肠道的稳态[39]. 肠道常驻的吞噬细胞对于正常菌群及微生物的模式分子受体往往表现为低反应, 在受到刺激后不会产生很高的促炎性分子[40]. 但是, 正常菌群能够提高单核吞噬细胞中的IL-1β的前体水平. 当肠上皮比较完整时, 正常菌群并不能诱导IL-1β的前体成熟为有活性的IL-1β, 因此肠道的这种低免疫反应能够维持. 当肠道被一些病原菌例如鼠伤寒沙门氏菌和绿脓假单胞菌感染时, 这些病原菌能够通过NLRC4(NOD-, LRR- and CARD-containing 4)激活Caspase1从而诱导IL-1β的前体为成熟的IL-1β. 与正常菌群不同的是, 这些病原菌能够通过III型分泌系统将NLRC4受体注入到细胞质内来激活炎性小体, 从而促使IL-1β成熟. 因此, NLRC4或者IL-1受体缺失的Balb/c小鼠对于经口沙门氏菌的感染更加易感. 进一步研究发现IL-1β对于肠道的免疫保护至少部分依赖于其通过促进内皮黏附分子的表达来招募嗜中性粒细胞, 从而促进病原体的清除. 肠道的正常菌群也能够诱导ILC3s分泌IL-22来提高肠道的免疫反应[23]. Satoh-Takayama等[23]观察发现无菌小鼠肠道中产生的IL-22要显著低于正常的小鼠, 表明肠道正常菌群或者其代谢产物能够调控IL-22的表达. 其进一步研究发现, 与野生型小鼠相比, IL-22缺失的小鼠对于柠檬酸杆菌的感染更加敏感, 表明正常菌群诱导ILC3s产生的IL-22对于肠道防止病原菌感染发挥着重要作用.

2.4 共生菌促进宿主的获得性免疫反应 某些共生菌也能够促进肠道不同的T细胞亚群的产生, 而产生的这些T细胞亚群在病原菌感染过程中发挥着独特的作用. Ivanov等[9]的研究表明分节丝状菌在肠道里的定植能够诱导TH17细胞的分化, 从而帮助宿主抵抗柠檬酸杆菌的感染. 共生菌也能够诱导调节性T细胞来减轻由于病原菌感染诱导的过强免疫反应造成的机体损伤[13]. 例如, 脆弱类杆菌能够诱导调节性T细胞分泌IL-10来保护宿主免受肝螺杆菌感染引起的机体损伤[41]; 婴儿双歧杆菌能够通过增加调节性T细胞的数量来降低沙门氏菌感染造成的肠损伤[42]. 目前的研究表明共生菌诱导的针对病原菌特异性的获得性免疫反应不仅对于限制共生菌的全身性感染起着非常重要的作用, 而且能够通过调理作用或者其他的免疫机制来消灭病原菌, 但其具体作用机制还有待于后续的研究.

2.5 共生菌对全身性感染的保护作用 肠道里的共生菌不仅能够调控肠道的局部免疫反应, 也能够影响宿主产生针对全身性感染的免疫应答. Fagundes等[43]用脂多糖处理无菌小鼠, 诱导

创新盘点

本文对肠道菌群调控黏膜免疫及其抗感染功能进行了整体性的报道, 对临床炎性肠炎的预防, 治疗及其益生菌的研究具有较高的参考价值.

应用要点
通过研究肠道中某些特殊菌群与肠黏膜免疫系统之间的相互作用, 以期开发利用一些益生菌, 或者发现一些具有诊断和治疗作用的免疫分子.

产生的炎性因子和嗜中性粒细胞能够防止全身性细菌感染, 表明共生菌通过释放一些微生物分子能够诱导远离共生菌的部位产生保护性免疫反应. 进一步研究证实共生菌产生的肽聚糖分子能够进入机体的外周血, 并且能够通过NOD1受体激活嗜中性粒细胞来增强他的杀菌作用[44]. 共生菌在诱导全身性的抗病毒免疫反应方面也发挥着重要作用. Ichinohe等[45]研究发现无菌小鼠或抗生素处理的小鼠其抗流感病毒的先天性和获得性免疫反应显著下降, 在受到流感病毒感染后体内组织的病毒含量比正常的小鼠要高. 共生菌能够通过刺激炎性小体和诱导先天性免疫分子来提高机体的抗病毒免疫反应. 例如, 共生菌能促进巨噬细胞分泌Ⅰ型干扰素来激活NK细胞, 从而增强机体抵抗鼠巨细胞病毒和淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染的能力[46]. 另外肠道的共生菌也能够通过肠道的TLR激活树突状细胞, 从而抑制全身性寄生虫感染[47]. Naik等[48]研究发现常驻皮肤的共生菌能够保护宿主抵抗局部的病原菌感染, 表明共生菌也能够为宿主提供组织特异性的防御机制. 通过使用不同的动物感染模型, 上述的研究表明共生菌能够为宿主的全身性感染提供免疫保护作用, 但是其具体机制以及皮肤和呼吸道的共生菌对于宿主防御机制的作用还需要将来进行深入研究. 另外共生菌也不是在任何条件下都对宿主抗病原菌的感染提供免疫保护, 在某些条件下也能够促进病原菌的感染[49,50].

3 结论

近年来, 肠道菌群在调控宿主的免疫功能、影响宿主的健康中发挥的重要作用正日益受到研究者的高度重视, 其相关的研究也越来越深入. 肠道里的益生菌能够调控肠道黏膜的免疫系统, 有助于肠道的健康, 因此研究这些益生菌的使用方法(如合适菌种选择或联用多种细菌, 需要的剂量)及研究其作用机制是一个应用前景广阔的研究领域. 目前, 国内外学者对肠道有益菌的开发还处于初级阶段, 许多问题尚待进一步深入研究. 例如, 一些肠道益生菌对宿主防止病原菌感染的机制还不完全清楚; 各类肠道益生菌调控肠道黏膜免疫系统的途径还不明确; 许多肠道有益菌的研究多源自基因缺陷或无菌小鼠模型等动物实验, 来自人体的相应研究很少. 因此, 利用功能基因组学、代谢组学以及蛋白质组学等研究手段, 对益生菌的营养和代谢及其与宿主的关系进行深入的研究, 建立合适的动物模型(如猪、大鼠等)用于研究益生菌对肠道稳态的作用, 将是未来的重点发展方向.

4 参考文献

1 Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, Kaminogawa S, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T, Kiyono H, Yamamoto H, Ishikawa H. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol* 2002; 168: 57-64 [PMID: 11751946]
2 Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Wostmann BS. Aging in germ-free mice: life tables and lesions observed at natural death. *J Gerontol* 1966; 21: 380-387 [PMID: 5944800]
3 Moreau MC, Corthier G. Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1988; 56: 2766-2768 [PMID: 3417356]
4 Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-510 [PMID: 18987631 DOI: 10.1038/nature07450]
5 Pabst O, Herbrand H, Friedrichsen M, Velaga S, Dorsch M, Berhardt G, Worbs T, Macpherson AJ, Förster R. Adaptation of solitary intestinal lymphoid tissue in response to microbiota and chemokine receptor CCR7 signaling. *J Immunol* 2006; 177: 6824-6832 [PMID: 17082596]
6 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]
7 Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, Yagita H, Ishii N, Evans R, Honda K, Takeda K. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature* 2008; 455: 808-812 [PMID: 18716618 DOI: 10.1038/nature07240]
8 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
9 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-498 [PMID: 19836068 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033]
10 Shaw MH, Kamada N, Kim YG, Núñez G. Microbiota-induced IL-1β, but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med* 2012; 209: 251-258 [PMID:

22291094 DOI: 10.1084/jem.20111703]
11 Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol* 1993; 5: 1461-1471 [PMID: 7903159]
12 Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794-806 [PMID: 21596591 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.021]
13 Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974-977 [PMID: 21512004 DOI: 10.1126/science.1206095]
14 Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 243-273 [PMID: 20192805 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101314]
15 Strugnell RA, Wijburg OL. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 656-667 [PMID: 20694027 DOI: 10.1038/nrmicro2384]
16 Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, Nagaoka H, Hiai H, Honjo T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002; 298: 1424-1427 [PMID: 12434060 DOI: 10.1126/science.1077336]
17 Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JI. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 328-339 [PMID: 18005754 DOI: 10.1016/j.chom.2007.09.013]
18 Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, Fagarasan S. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity* 2010; 33: 71-83 [PMID: 20643338 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.003]
19 Tezuka H, Abe Y, Asano J, Sato T, Liu J, Iwata M, Ohteki T. Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 2011; 34: 247-257 [PMID: 21333555 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.002]
20 Fritz JH, Rojas OL, Simard N, McCarthy DD, Hapfelmeier S, Rubino S, Robertson SJ, Larijani M, Gosselin J, Ivanov II, Martin A, Casellas R, Philpott DJ, Girardin SE, McCoy KD, Macpherson AJ, Paige CJ, Gommerman JL. Acquisition of a multifunctional IgA+ plasma cell phenotype in the gut. *Nature* 2012; 481: 199-203 [PMID: 22158124 DOI: 10.1038/nature10698]
21 Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cell interactions with microbiota: implications for intestinal health and disease. *Immunity* 2012; 37: 601-610 [PMID: 23084357 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.003]
22 Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011; 12: 21-27 [PMID: 21113163 DOI: 10.1038/ni.1962]
23 Satoh-Takayama N, Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, Mention JJ, Thiam K, Cerf-Bensussan N, Mandelboim O, Eberl G, Di Santo JP. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 2008; 29: 958-970 [PMID: 19084435 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.001]
24 Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Bérard M, Kleinschek M, Cua D, Di Santo JP, Eberl G. RORγt+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011; 12: 320-326 [PMID: 21336274 DOI: 10.1038/ni.2002]
25 Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J, Shibata N, Grunberg S, Sinha R, Zahm AM, Tardif MR, Sathaliyawala T, Kubota M, Farber DL, Collman RG, Shaked A, Fouser LA, Weiner DB, Tessier PA, Friedman JR, Kiyono H, Bushman FD, Chang KM, Artis D. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 2012; 336: 1321-1325 [PMID: 22674331 DOI: 10.1126/science.1222551]
26 Hentges DJ, Freter R. In vivo and in vitro antagonism of intestinal bacteria against Shigella flexneri. I. Correlation between various tests. *J Infect Dis* 1962; 110: 30-37 [PMID: 13906576]
27 Fabich AJ, Jones SA, Chowdhury FZ, Cernosek A, Anderson A, Smalley D, McHargue JW, Hightower GA, Smith JT, Autieri SM, Leatham MP, Lins JJ, Allen RL, Laux DC, Cohen PS, Conway T. Comparison of carbon nutrition for pathogenic and commensal Escherichia coli strains in the mouse intestine. *Infect Immun* 2008; 76: 1143-1152 [PMID: 18180286 DOI: 10.1128/IAI.01386-07]
28 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
29 Pacheco AR, Curtis MM, Ritchie JM, Munera D, Waldor MK, Moreira CG, Sperandio V. Fucose sensing regulates bacterial intestinal colonization. *Nature* 2012; 492: 113-117 [PMID: 23160491 DOI: 10.1038/nature11623]
30 Bertin Y, Girardeau JP, Chaucheyras-Durand F, Lyan B, Pujos-Guillot E, Harel J, Martin C. Enterohaemorrhagic Escherichia coli gains a competitive advantage by using ethanolamine as a nitrogen source in the bovine intestinal content. *Environ Microbiol* 2011; 13: 365-377 [PMID: 20849446 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2010.02334.x]
31 Winter SE, Thiennimitr P, Winter MG, Butler BP, Huseby DL, Crawford RW, Russell JM, Bevins CL, Adams LG, Tsolis RM, Roth JR, Bäumler AJ. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella. *Nature* 2010; 467: 426-429 [PMID: 20864996 DOI: 10.1038/nature09415]
32 Murdoch SL, Trunk K, English G, Fritsch MJ, Pourkarimi E, Coulthurst SJ. The opportunistic pathogen Serratia marcescens utilizes type VI secretion to target bacterial competitors. *J Bacteriol*

名词解释
共生菌：共生菌也被称为共生细菌，是指与生物体共同生存的细菌，健康的人体也藏匿着庞大的各种不同的细菌群和生存在人体肠道中的其他病菌.

同行评价

肠道菌群在调控宿主的免疫功能、影响宿主的健康中发挥着重要作用. 该综述内容新颖, 详细, 对肠道菌群调控肠黏膜免疫组织或免疫细胞的功能, 以及肠道菌群直接或者通过调控免疫系统来对抗病原菌感染等方面进行了全面的报道.

2011; 193: 6057-6069 [PMID: 21890705 DOI: 10.1128/JB.05671-11]

33 Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]

34 Bergstrom KS, Kissoon-Singh V, Gibson DL, Ma C, Montero M, Sham HP, Ryz N, Huang T, Velcich A, Finlay BB, Chadee K, Vallance BA. Muc2 protects against lethal infectious colitis by disassociating pathogenic and commensal bacteria from the colonic mucosa. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000902 [PMID: 20485566 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000902]

35 Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G327-G333 [PMID: 21109593 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010]

36 Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006; 313: 1126-1130 [PMID: 16931762 DOI: 10.1126/science.1127119]

37 Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal Listeria monocytogenes infection. *J Exp Med* 2007; 204: 1891-1900 [PMID: 17635956 DOI: 10.1084/jem.20070563]

38 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]

39 Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol* 2007; 8: 1086-1094 [PMID: 17873879 DOI: 10.1038/ni1511]

40 Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, Burberry A, Kuffa P, Suzuki S, Shaw MH, Kim YG, Núñez G. NLRC4-driven production of IL-1β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol* 2012; 13: 449-456 [PMID: 22484733 DOI: 10.1038/ni.2263]

41 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625 [PMID: 18509436 DOI: 10.1038/nature07008]

42 O'Mahony C, Scully P, O'Mahony D, Murphy S, O'Brien F, Lyons A, Sherlock G, MacSharry J, Kiely B, Shanahan F, O'Mahony L. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF-kappaB activation. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000112 [PMID: 18670628 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000112]

43 Fagundes CT, Amaral FA, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM, Souza DG. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice. *J Immunol* 2012; 188: 1411-1420 [PMID: 22210917 DOI: 10.4049/jimmunol.1101682]

44 Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010; 16: 228-231 [PMID: 20081863 DOI: 10.1038/nm.2087]

45 Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5354-5359 [PMID: 21402903 DOI: 10.1073/pnas.1019378108]

46 Ganal SC, Sanos SL, Kallfass C, Oberle K, Johner C, Kirschning C, Lienenklaus S, Weiss S, Staeheli P, Aichele P, Diefenbach A. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 2012; 37: 171-186 [PMID: 22749822 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.05.020]

47 Benson A, Pifer R, Behrendt CL, Hooper LV, Yarovinsky F. Gut commensal bacteria direct a protective immune response against Toxoplasma gondii. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 187-196 [PMID: 19683684 DOI: 10.1016/j.chom.2009.06.005]

48 Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, Deming C, Quinones M, Koo L, Conlan S, Spencer S, Hall JA, Dzutsev A, Kong H, Campbell DJ, Trinchieri G, Segre JA, Belkaid Y. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115-1119 [PMID: 22837383 DOI: 10.1126/science.1225152]

49 Giel JL, Sorg JA, Sonenshein AL, Zhu J. Metabolism of bile salts in mice influences spore germination in Clostridium difficile. *PLoS One* 2010; 5: e8740 [PMID: 20090901 DOI: 10.1371/journal.pone.0008740]

50 Kane M, Case LK, Kopaskie K, Kozlova A, MacDearmid C, Chervonsky AV, Golovkina TV. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science* 2011; 334: 245-249 [PMID: 21998394 DOI: 10.1126/science.1210718]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4859

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4859-4863
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

表皮生长因子与生长抑素在急性酒精中毒大鼠颌下腺表达的变化

胡 赟, 马 洪, 夏白娟, 李一欣, 谢 莉

胡赟, 贵州医科大学口腔医学院口腔组织病理学教研室 贵州省贵阳市 550004
马洪, 贵州医科大学口腔医学院口腔颌面外科学教研室 贵州省贵阳市 550004
夏白娟, 李一欣, 谢莉, 贵州医科大学组织学与胚胎学教研室 贵州省贵阳市 550004
胡赟, 副教授. 主要从事颌下腺神经内分泌活性物质及疾病的研究.
贵州省社会发展科技攻关计划项目, No. 黔科合SY[2010]3083
贵州省教育厅自然科学研究项目, No. 黔科教20090135
贵阳医学院青年基金资助项目, No. K2007-42
作者贡献分布: 胡赟、夏白娟、李一欣及谢莉完成动物模型的制作; 标本染色、数据采集及分析由胡赟完成; 文章起草由胡赟与马洪共同完成.
通讯作者: 胡赟, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学口腔医学院口腔组织病理学教研室.
huyun0403@163.com
电话: 0851-86908308
收稿日期: 2015-07-30 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Expression of epidermal growth factor and somatostatin in submandibular glands of rats with acute alcohol intoxication

Yun Hu, Hong Ma, Bai-Juan Xia, Yi-Xin Li, Li Xie

Yun Hu, Department of Oral Histopathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Hong Ma, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Bai-Juan Xia, Yi-Xin Li, Li Xie, Department of Histology and Embryology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Supported by: the Social Developmental Science and Technology Project of Guizhou Province, No. SY[2010]3083; the Natural Science Research Program of Education Department of Guizhou Province, No. 20090135; the Youth Fund of Guiyang Medical College, No. K2007-42
Correspondence to: Yun Hu, Associate Professor, Department of Oral Histopathology, Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. huyun0403@163.com
Received: 2015-07-30 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To detect the expression of epidermal growth factor (EGF) and somatostatin (SS) in submandibular glands of rats with acute alcohol intoxication.

METHODS: Male rats (n = 36) were divided into a normal control group (NCG, n = 12) and an experiment group (EG, n = 24). The EG was intragastrically given 53% alcohol. Submandibular gland tissue samples were taken from each group at 0.5, 1.0, 1.5, and 2.0 h to detect the expression of EGF and SS by immunohistochemistry.

RESULTS: As compared with the NCG, the numbers of EGF and SS positive cells increased during the period of acute alcohol intoxication, which were statistically significant since 1.5 h, especially prominent at 2.0 h (NCG *vs* EG 2 h: 50.56 ± 4.21 *vs* 62.99 ± 6.59, F = 8.297, P < 0.05; 43.29 ± 4.88 *vs* 53.88 ± 7.63, F = 9.161, P < 0.05); the mean grey values decreased gradually, which were statistically significant since 1.5 h, especially prominent at 2.0 h (NCG *vs* EG 2 h: 169.38 ± 7.88 *vs* 156.92 ± 6.81, F = 28.137, P < 0.05; 156.97 ± 12.24 *vs* 148.31 ± 7.41, F = 20.387, P < 0.05).

CONCLUSION: Acute alcohol intoxication

背景资料
目前国内、外对酒精中毒引起的消化系统损伤相关病理改变及机制已经有了一定研究. 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及生长抑素(somatostatin, SS)的临床应用也日渐广泛. 颌下腺是机体神经内分泌轴的重要组成部分, 其分泌的生物活性多肽与胃肠生理功能的调节密切相关, 其中EGF能促进胃肠上皮细胞增殖, 减轻酒精引起的炎症反应, 对浅表性胃炎、胃肠道溃疡等有积极作用. SS对胃肠道有明显的细胞保护作用, 对胃肠出血等有较好的治疗效果. 已有学者利用颌下腺的神经内分泌功能将其作为基因治疗的靶器官并获较好疗效.

同行评议者
黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

研发前沿
酒精中毒和酒精滥用引起的健康、心理和社会问题已成为众多学者关注的公共卫生问题之一. 而如何使酒精中毒患者胃肠功能恢复正常仍是目前需要进一步解决的问题之一. 本实验通过灌胃方法, 使大鼠血液中保持较高酒精浓度, 符合人类的饮酒习惯, 建立急性酒精中毒大鼠模型, 观察颌下腺分泌EGF、SS的变化情况.

alters EGF and SS which are synthetized and secreted by the submandibular glands.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submandibular gland; Alcohol intoxication; Epidermal growth factor; Somatostatin; Immunohistochemmistry

Hu Y, Ma H, Xia BJ, Li YX, Xie L. Expression of epidermal growth factor and somatostatin in submandibular glands of rats with acute alcohol intoxication. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4859-4863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4859.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4859

摘要

目的: 观察表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、生长抑素(somatostatin, SS)在急性酒精中毒大鼠颌下腺表达的变化.

方法: 正常♂SD大鼠36只, 按配对原则随机分为正常对照组(normal control group, NCG)(n = 12)及实验组(experiment group, EG)(n = 24). 实验组大鼠予53度白酒按10 g/kg的剂量灌胃, 并于灌胃后0.5、1.0、1.5、2.0 h取其颌下腺, 用免疫组织化学SABC法及图像分析方法观察EGF、SS的表达变化.

结果: 与正常对照组比较, 在急性酒精中毒期间, 颌下腺EGF、SS阳性细胞数量增加, 自灌胃后1.5 h始有统计学意义, 尤以灌胃后2.0 h最为明显(正常对照组 *vs* 实验2.0 h组: 50.56±4.21 *vs* 62.99±6.59, F = 8.297, P<0.05; 43.29±4.88 *vs* 53.88±7.63, F = 9.161, P<0.05); 平均灰度值逐渐下降, 自灌胃后1.5 h始有统计学意义, 以2.0 h最为显著(正常对照组 *vs* 实验2.0 h组: 169.38±7.88 *vs* 156.92±6.81, F = 28.137, P<0.05; 156.97±12.24 *vs* 148.31±7.41, F = 20.387, P<0.05).

结论: 急性酒精中毒对大鼠颌下腺EGF、SS的合成和分泌有明显影响.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 颌下腺; 酒精中毒; 表皮生长因子; 生长抑素; 免疫组织化学

核心提示: 近年来, 临床常将表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、生长抑素(somatostatin, SS)用于治疗胃肠出血、胃溃疡、浅表性胃炎等. 颌下腺是体内EGF的主要来源, 也能分泌SS参与胃肠功能调节. 本实验通过建立急性酒精中毒大鼠模型, 探讨颌下腺分泌的EGF及SS在胃肠保护方面的可能作用.

胡赟, 马洪, 夏白娟, 李一欣, 谢莉. 表皮生长因子与生长抑素在急性酒精中毒大鼠颌下腺表达的变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4859-4863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4859.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4859

0 引言

酒精中毒和酒精滥用引起的健康、心理和社会问题已成为众多学者关注的公共卫生问题之一. 目前国内、外对酒精中毒引起的消化系统损伤相关病理改变及机制已经有了一定研究. 颌下腺除参与消化外, 还是机体神经内分泌轴的重要组成部分, 有学者将其作为基因治疗的靶器官并获较好疗效[1]. 其分泌的生物活性多肽与胃肠道生理功能的调节密切相关[2,3], 其中以表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及生长抑素(somatostatin, SS)的研究最为常见. EGF能促进胃肠上皮细胞增殖和分化, 与胃肠功能调节密切相关[4-6], SS及其类似物在临床应用范围广泛, 对胃肠道出血及其他疾病的治疗效果较好[7,8], 二者对胃肠道均有较好的保护作用. 迄今为止, 尚未见有关急性酒精中毒大鼠颌下腺EGF及SS表达改变的相关报道. 本实验通过制备急性酒精中毒大鼠模型, 应用免疫组织化学及图像分析法, 检测颌下腺EGF、SS的表达变化情况, 探讨颌下腺对急性酒精中毒所致胃肠功能损伤所起的可能作用, 以期为进一步研究和探讨颌下腺对胃肠功能的调节机制提供形态学资料, 并试图为进一步通过利用颌下腺神经内分泌功能治疗酒精中毒引起的胃肠功能损伤提供相应的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 正常♂SD大鼠36只, 体质量180-220 g, 由贵州医科大学实验动物中心提供. 53度北京红星二锅头为北京红星股份有限公司生产. EGF抗血清、SS抗血清、羊抗兔 IgG, 由武汉博士得生物工程公司提供.

1.2 方法

1.2.1 造模: 按配对原则将大鼠随机分为正常对照组(normal control group, NCG)(n = 12)及实

表 1 各时段大鼠颌下腺EGF、SS阳性细胞的图像分析 (mean ± SD)

蛋白	测量指标	NCG	酒精灌胃各时段			
			0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h
EGF	细胞数量	50.56 ± 4.21	52.48 ± 4.33	54.82 ± 5.70	59.43 ± 6.69[a]	62.99 ± 6.59[a]
	平均灰度值	169.38 ± 7.88	168.26 ± 9.34	164.18 ± 8.66	160.27 ± 5.19[a]	156.92 ± 6.81[a]
SS	细胞数量	43.29 ± 4.88	44.92 ± 6.76	46.37 ± 2.81	49.77 ± 5.59[a]	53.88 ± 7.63[a]
	平均灰度值	156.97 ± 12.24	155.78 ± 10.15	153.52 ± 8.62	150.33 ± 7.34[a]	148.31 ± 7.41[a]

[a]P<0.05 *vs* NCG. EGF: 表皮生长因子; SS: 生长抑素; NCG: 正常对照组.

创新盘点

本实验结果表明, 在急性酒精中毒期间, 颌下腺EGF、SS合成和分泌增加, 表明与胃肠黏膜损伤后的修复有关, 提示颌下腺对酒精中毒造成的胃肠损伤有保护作用. 而急性酒精中毒时胃SS合成和分泌减少, 可以推测颌下腺分泌增多的SS是对胃SS分泌减少的一种代偿, 对酒精造成的胃肠功能损害有保护作用.

验组(experiment group, EG)(n = 24), 实验前12 h禁食不禁水[9]. 实验组大鼠按10 mL/kg剂量给予53度北京红星二锅头灌胃, 并于灌胃后0.5、1.0、1.5、2.0 h处死(每时段6只), 取其颌下腺. 正常对照组不予任何处理, 同期处死, 每次3只. 多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋, 制成4 μm厚的连续切片.

1.2.2 免疫组织化学染色: 按免疫组织化学SABC法进行, 分别显示EGF和SS阳性细胞. 主要步骤为: 切片常规脱蜡至水, 室温10%甲醇-过氧化氢 10 min, 正常羊血清(1∶50)室温下封闭20 min, 分别滴加EGF抗血清(1∶100)、SS抗血清(1∶100), 4 ℃孵育过夜, 羊抗兔IgG(1∶100)37 ℃孵育20 min, SABC复合物(1∶100)37 ℃孵育20 min, DAB-H_2O_2液显色, 苏木精轻度复染, 中性树胶封片. 方法对照: 以PBS缓冲液代替特异性抗血清作为阴性对照, 用已知阳性片作阳性对照, 余步骤相同.

1.2.3 图像分析: 随机选取各时段实验组及同期正常对照组大鼠颌下腺切片各3例, 应用BioMias图像分析系统进行检测. 在40倍物镜下, 每例切片随机选取5个视野, 计数每个视野内有核EGF和SS阳性细胞数, 并检测其平均灰度值.

统计学处理 应用SPSS16.0软件包进行统计学分析, 数据采用mean±SD形式表示, 对所得数据进行单因素方差分析(One-way analysis of variance, ANOVA)进行统计分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠颌下腺EGF、SS阳性细胞免疫组织化学染色观察结果 光镜下, 可见EGF阳性产物呈棕黄色细颗粒状, 分布于以颗粒曲管(granular convoluted tubule cell, GCT)为主的颌下腺各级导管上皮细胞胞质内, 各阳性细胞反应强弱不等, 腺泡细胞为阴性反应(图1A). 实验组大鼠颌下腺EGF阳性细胞的分布与正常对照组大鼠基本一致, 但细胞数量逐渐增多, 免疫染色变深(图1B), 以2 h最为明显(图1C). SS阳性产物主要分布于纹状管和GCT细胞细胞质中, 腺泡细胞呈阴性反应(图1D). 实验组大鼠各时段SS阳性细胞的分布未见明显改变, 但细胞数量增加, 阳性反应强度增加(图1E), 其中以灌胃后2 h阳性染色最深(图1F).

2.2 各时段大鼠颌下腺EGF、SS阳性细胞的图像分析结果 与正常对照组大鼠相比, 实验组各时段EGF、SS阳性细胞数量逐渐增加, 自灌胃后1.5 h始有统计学意义, 以2 h为明显(F = 8.297, P<0.05; F = 28.137, P<0.05); 图像分析测得平均灰度值逐渐下降, 自灌胃后1.5 h始有统计学意义, 尤以灌胃后2 h最为显著(F = 28.137, P<0.05; F = 20.387, P<0.05, 表1).

3 讨论

已有的研究[10]证实, 酒精对胃肠道有直接损害, 能引起胃肠上皮损伤、黏膜糜烂出血、浅表溃疡等. 颌下腺除分泌消化酶参与机体消化功能外, 还能分泌多种活性物质对胃肠功能进行调节. 本实验通过建立急性酒精中毒大鼠模型, 观察酒精对颌下腺活性物质分泌的影响. 实验中应用灌胃的方法, 保证酒精的摄入量, 使其容易控制, 从而保持大鼠血液中较高的酒精浓度, 符合人类的饮酒习惯. 这种方法优于采用腹腔注射法.

EGF是最早发现的生长因子, 对调节细胞生长、增殖和分化起着重要作用. 颌下腺是体内EGF的主要来源, 主要以腔分泌形式释放, 消化道中EGF的含量远远高于血液循环中的浓度. 唾液中的EGF能促进胃肠上皮细胞增殖,

应用要点

为进一步研究和探讨颌下腺对胃肠功能的调节机制提供形态学资料, 并试图为进一步通过利用颌下腺神经内分泌功能治疗酒精中毒引起的胃肠功能损伤提供相应的理论依据.

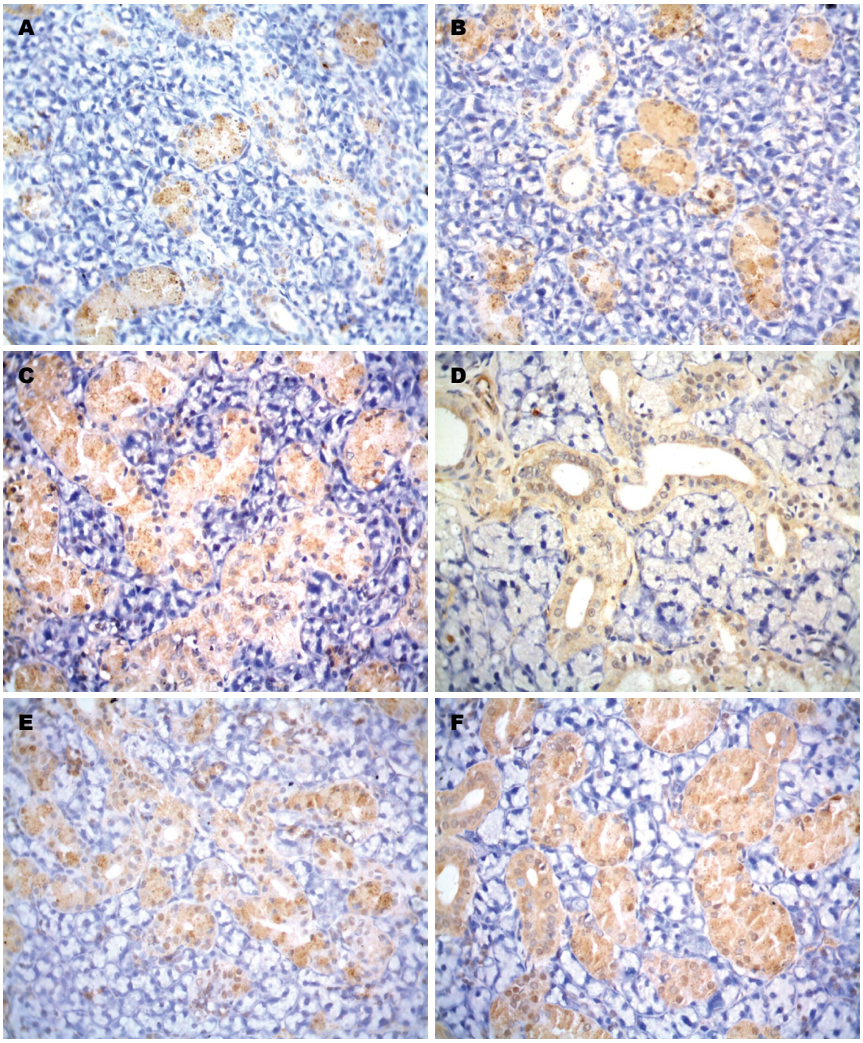


图 1　大鼠颌下腺表达EGF和SS阳性细胞(SABC × 400). A-C: 表达EGF阳性细胞; D-F: 表达SS阳性细胞. A, D: NCG; B, E: EG 1 h; C, F: EG 2 h. EGF: 表皮生长因子; SS: 生长抑素; NCG: 正常对照组; EG: 实验组.

维持胃肠黏膜的完整性, 同时也能抑制胃酸分泌, 对浅表性胃炎、胃肠道溃疡等均有积极作用[6,11,12]. 另有研究[13]报道, EGF能减轻酒精引起的炎症反应, 还能促进肠干细胞的增殖[14]. 本实验结果表明, 在急性酒精中毒期间, 颌下腺EGF阳性细胞数量增加, 平均灰度值下降, 表明颌下腺合成EGF增加, 提示颌下腺通过分泌EGF增多, 修复胃肠黏膜, 对抗酒精对胃肠道的损伤.

SS是从下丘脑分离和提纯的一种生长激素释放抑制因子, 不仅是一种内分泌激素, 而且还具有神经递质或神经调质的作用, 对多种生理功能均具有抑制作用, 影响广泛, 对几乎所有的内、外分泌活动及胃肠运动均有较强的抑制作用, 同时对胃肠道有明显的细胞保护作用[8,15]. 近年来SS及其类似物在临床应用范围非常广泛, 对胃肠出血、胰腺炎及胃肠道肿瘤等均有较好的治疗效果[7,16,17]. 研究[18]报道, SS衍生物善得定能促进胃溃疡的愈合. 在急性酒精中毒大鼠, 颌下腺SS阳性细胞数量增加, 平均灰度值下降, 表明此时SS合成增多. 已有的研究[19]证实, 急性酒精中毒时胃内分泌细胞合成和分泌SS减少. 故推测颌下腺分泌增多的SS是对胃SS分泌减少的一种代偿, 对酒精造成的胃肠功能损害有保护作用.

总之, 在急性酒精中毒大鼠, 颌下腺合成和分泌EGF、SS增多, 提示与酒精对胃肠道造成的损伤有关, 表明颌下腺对酒精中毒大鼠的胃肠功能有保护作用. 但其具体作用机制有待于进一步研究.

4　参考文献

1　Racz GZ, Zheng C, Goldsmith CM, Baum BJ, Cawley NX. Toward gene therapy for growth hormone deficiency via salivary gland expression

of growth hormone. *Oral Dis* 2015; 21: 149-155 [PMID: 24320050 DOI: 10.1111/odi.12217]
2 Cetik S, Hupkens E, Malaisse WJ, Sener A, Popescu IR. Expression and localization of glucose transporters in rodent submandibular salivary glands. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 1149-1161 [PMID: 24731998 DOI: 10.1159/000358684]
3 Wu JF, Zhang J, Xue G, Zhang HQ. Expression and localization of trefoil factor family genes in rat submandibular glands. *Biotech Histochem* 2014; 89: 424-432 [PMID: 24588600 DOI: 10.3109/10520295.2014.885565]
4 Cui XF, Zhou WM, Yang Y, Zhou J, Li XL, Lin L, Zhang HJ. Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter and its association with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13521-13529 [PMID: 25309082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13521]
5 Gill RK, Anbazhagan AN, Esmaili A, Kumar A, Nazir S, Malakooti J, Alrefai WA, Saksena S. Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter in human intestinal epithelial cells via transcriptional mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G627-G636 [PMID: 21273531 DOI: 10.1152/ajpgi.00563.2010]
6 郝正魁, 刘希双, 王秀娟. 表皮生长因子及其受体在糜烂胃黏膜中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21: 332-335
7 杨英碧, 李玲, 陈金春, 熊韦韦, 陈祥. 生长抑素治疗消化性溃疡大出血的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2977-2980
8 Liu L, Tan Q, Hu B, Wu H, Wang C, Tang C. Somatostatin inhibits the production of interferon-γ by intestinal epithelial cells during intestinal ischemia-reperfusion in macaques. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2423-2432 [PMID: 24798997 DOI: 10.1007/s10620-014-3177-4]
9 王亚南. 酒精中毒大鼠动物模型的研究. 中国康复理论与实践 2006; 12: 319-320
10 Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14652-14659 [PMID: 25356028 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14652]
11 Arda-Pirincci P, Bolkent S. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Histochem* 2014; 116: 167-175 [PMID: 23932386 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.07.005]
12 Rijcken E, Sachs L, Fuchs T, Spiegel HU, Neumann PA. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing. *J Surg Res* 2014; 187: 202-210 [PMID: 24290527 DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.013]
13 Chen YL, Peng HC, Hsieh YC, Yang SC. Epidermal growth factor improved alcohol-induced inflammation in rats. *Alcohol* 2014; 48: 701-706 [PMID: 25174268 DOI: 10.1016/j.alcohol.2014.07.008]
14 Biteau B, Jasper H. EGF signaling regulates the proliferation of intestinal stem cells in Drosophila. *Development* 2011; 138: 1045-1055 [PMID: 21307097 DOI: 10.1242/dev.056671]
15 Herszényi L, Mihály E, Tulassay Z. [Somatostatin and the digestive system. *Clinical experiences]. Orv Hetil* 2013; 154: 1535-1540 [PMID: 24058098 DOI: 10.1556/OH.2013.29721]
16 Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013; 40: 56-68 [PMID: 23391113 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.006]
17 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
18 Nassar NN, Schaalan MF, Zaki HF, Abdallah DM. Octreotide ameliorates gastric lesions in chronically mild stressed rats. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1135-1142 [PMID: 21448417 DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1135]
19 夏百娟, 胡赟, 李一欣, 谢莉. 胃泌素、5-羟色胺和生长抑素在急性酒精中毒大鼠胃窦的表达. 贵阳医学院学报 2011; 36: 481-484

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文选题很接近临床, 对研究急性酒精中毒有一定的帮助.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4864

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4864-4870
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

威灵仙多糖对实验性NASH大鼠血清IL-17、TNF-α水平和肝脏病理改变的干预作用

叶江锋, 琚 坚, 王 伟, 赵钰鑫

背景资料
非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的确切发病机制目前仍不清楚, 近年来研究发现, 肝脏的免疫应答可能参与NASH的发生发展, Th17细胞通过分泌白介素17(interleukin 17, IL-17)、血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)等多种效应分子介导肝脏的炎症反应.

叶江锋, 琚坚, 赵钰鑫, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101
王伟, 昆明医科大学第二附属医院急诊医学部 云南省昆明市 650101
叶江锋, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2012WS0091
作者贡献分布: 此课题由琚坚设计; 试验操作过程由王伟、叶江锋及赵钰鑫共同完成; 数据分析由叶江锋与王伟共同完成; 论文撰写由叶江锋与王伟共同完成; 论文修改与审校由琚坚指导完成.
通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科. jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281
收稿日期: 2015-08-06 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Effect of *Clematis polysaccharide* on serum IL-17 and TNF-α levels and hepatic pathological changes in rats with non-alcoholic steatohepatitis

Jiang-Feng Ye, Jian Ju, Wei Wang, Yu-Xin Zhao

Jiang-Feng Ye, Jian Ju, Yu-Xin Zhao, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Wei Wang, Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Supported by: Yunnan Provincial Health Science and Technology Program, No. 2012WS0091
Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com
Received: 2015-08-06 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of *Clematis polysaccharide* on serum levels of interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and hepatic pathological changes in rats with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and to analyze the correlation between serum levels of IL-17 and TNF-α.

METHODS: A rat model of NASH was established by feeding SD rats a high-fat diet. The levels of fasting IL-17 and TNF-α were tested, and the liver fatty degeneration grade and liver inflammation grade were assessed for NASH model rats, NASH rats treated with *Clematis polysaccharide*, NASH rats treated with polyene phosphatidylcholine, and normal rats. The differences in fasting IL-17 and TNF-α levels and hepatic pathological changes among all groups were compared, and the correlation between serum levels of IL-17 and TNF-α was analyzed.

RESULTS: Compared with the model group, NASH rats treated with *Clematis polysaccharide* had milder liver fatty degeneration and liver inflammation ($P < 0.05$ for both) and lower serum levels of IL-17 and TNF-α ($P < 0.01$ for both). Compared with the polyene phosphatidylcholine group, NASH rats treated with *Clematis polysaccharide* had a similar liver fatty degeneration grade and liver inflammation grade, and similar serum IL-17 and TNF-α levels ($P > 0.05$ for all).

CONCLUSION: *Clematis polysaccharide* is

同行评议者
陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室; 郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

effective in NASH rats, its therapeutic effect is equivalent to that of polyene phosphatidylcholine, and the underlying mechanism may be associated with reducing serum IL-17 and TNF-α levels, and improving hepatic pathological change.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Clematis polysaccharide*; Non-alcoholic steatohepatitis; Interleukin-17

Ye JF, Ju J, Wang W, Zhao YX. Effect of *Clematis polysaccharide* on serum IL-17 and TNF-α levels and hepatic pathological changes in rats with non-alcoholic steatohepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4864-4870 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4864.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4864

摘要

目的: 研究威灵仙多糖对实验性非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠血清白介素17(interleukin 17, IL-17)水平、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)水平和脏脏病理改变的干预作用, 并探讨血清IL17水平与TNF-α水平的相关性.

方法: 采用高脂饲料饲养SD大鼠建立实验性NASH大鼠模型, 通过检测实验性NASH大鼠模型组、威灵仙多糖组、易善复组及空白组空腹IL-17、TNF-α的含量及观察评估肝脏脂肪变分度、肝脏炎症分级后, 统计分析各组血清IL17水平、血清TNF-α水平的差异和肝脏病理改变, 并探讨血清IL17水平和TNF-α水平的相关性.

结果: 威灵仙多糖组NASH大鼠与模型组相比, 肝脏脂肪变、肝脏炎症程度均减轻(均$P<0.05$), 血清IL-17、TNF-α水平均明显降低(均$P<0.01$); 威灵仙多糖组NASH大鼠与易善复组相比, 肝脏脂肪变、肝脏炎症、血清TNF-α、IL-17水平均相当(均$P>0.05$).

结论: 威灵仙多糖可有效治疗NASH大鼠, 疗效与易善复相当, 其主要机制之一可能是降低NASH大鼠血清IL-17及TNF-α水平、并改善NASH大鼠肝脏病理改变.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 威灵仙多糖; 非酒精性脂肪性肝炎; 白介素17

核心提示: 高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠血清白介素17(interleukin 17, IL-17)及血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)水平均明显升高, 且呈正相关, 并存在明显的肝脏脂肪变和肝脏炎症; 威灵仙多糖能有效降低高脂饮食诱导的NASH大鼠血清IL-17及TNF-α水平、改善NASH大鼠肝脏病理改变, 或许能够为NASH的预防和治疗提供新的思路.

叶江锋, 琚坚, 王伟, 赵钰鑫. 威灵仙多糖对实验性NASH大鼠血清IL-17、TNF-α水平和肝脏病理改变的干预作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4864-4870 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4864.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4864

研发前沿

在NASH治疗方面, 关于生活方式修正的临床证据越来越多, 为大家认识和使用饮食、运动处方提供了依据, 但肝组织学、代谢方面的长期获益仍需要观察, 治疗依从性也需要提高; 益生菌和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)活性上调剂的作用似乎值得期待, 但药物治疗总的进展不大, 提示发病机制的研究仍需要加强, 以便于针对性治疗手段的开发.

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是以无过量饮酒史(或酒精摄入量<20 g/d)为前提条件, 并以肝细胞脂肪变性、气球样变、弥散性肝小叶轻度炎症和/或肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积等为病理特征的慢性肝脏炎性疾病[1,2]. NASH是与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢疾病, 作为单纯性脂肪肝发展为肝纤维化的关键病理阶段, 常见于肥胖、2型糖尿病、高脂血症等患者[3,4]. NASH是全球范围内慢性肝脏疾病越来越常见的原因, 即使在没有形成肝硬化的情况下, 该病也与增加肝脏相关的死亡率和肝细胞癌有关系[5-7]. NASH若不给予及时有效的治疗, 肝脏组织受损严重, 则有进展为肝硬化、甚至肝癌的可能[8,9]. 有研究[10]显示, NASH患者的10-15年肝硬化发生率高达15%-25%. 在治疗上, 经基础治疗无效者和肝活检证实为NASH及病程呈慢性进展性者, 可采用针对肝病的药物进行辅助治疗, 以抗氧化、抗炎、抗肝纤维化为主, 可依药物性能、疾病活动及病理检查结果, 合理选用烯磷脂酰胆碱(易善复)、维生素E、水飞蓟宾及熊去氧胆酸等相关药物, 但不宜同时应用多种药物[11]. 威灵仙多糖是毛茛科植物威灵仙(*Clematis chinensis Osbeck*)的活性成分之一, 具有抗氧化和抗肿瘤等功效[12,13]. 本文旨在探讨威灵仙多糖对实验性NASH大鼠模型血清白介素17(interleukin 17, IL-17)水平、血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor

相关报道 NASH在药物治疗包括合理选用烯磷脂酰胆碱、维生素E、水飞蓟宾及熊去氧胆酸等, 上述药物虽然有理论的支持, 但是在临床上尚无任何一种药物对NASH有明确治疗作用.

alpha, TNF-α)及肝脏脂肪变分度、肝脏炎症分级的影响, 并与易善复进行对比, 探讨应用威灵仙多糖治疗NASH的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级健康♂SD大鼠50只, 平均体质量70 g±10 g, 购自昆明医科大学动物实验中心: SCXK(滇)2005-0008, 大鼠饲养于昆明医科大学动物实验中心. 所有大鼠分笼放在室温22 ℃±2 ℃, 湿度50%±5%, 通风良好, 自然昼夜光线, 安静环境下饲养, 期间大鼠自由进食、饮水. 猪油购自昆明市农贸市场; 蛋黄粉、胆固醇、胆酸钠购自上海源叶生物科技有限公司; 威灵仙多糖(纯度 = 61.5%)购自安徽大学生命科学院; 多烯磷脂酰胆碱胶囊(228 mg/粒)购自赛诺菲(北京)制药有限公司; 戊巴比妥钠购自上海西塘生物科技有限公司; 福尔马林溶液购自上海远慕生物科技有限公司; 大鼠血IL-17检测试剂盒采用美国eBioscience公司产品(85-BMS635 IL-17 Platinum ELISA 96tests); TNF-α检测试剂盒采用美国Raybiotech公司产品(ELR-TNF-α-001 96T); 主要仪器设备: LT202精密电子天平200 g/0.01 g、B600B型医用低速离心机、7020全自动生化分析仪、石蜡切片机、光学显微镜、SHH420恒温水浴箱、Mix Ⅱ Type 37600涡旋混匀器、连续波长酶标仪.

1.2 方法

1.2.1 造模阶段实验动物分组: 从50只清洁级健康♂SD大鼠中随机抽取14只组成空白组, 剩余的36只作为模型组.

1.2.2 NASH大鼠模型的建立: 空白组予普通饲料喂养16 wk; 模型组予高脂饲料(饲料配比: 82.5%普通饲料+10%猪油+5%蛋黄粉+2%胆固醇+0.5%胆酸钠)喂养16 wk. 然后在造模期间的第4周末随机选择空白组和模型组各1只、第8周末各1只、第12周末各2只、第16周末各2只, 下腔静脉取血测定空腹IL17、TNF-α的值; 于肝右叶中央部位取适量肝组织, 行HE染色后在光镜下观察肝脏脂肪变、炎症情况, 统计分析空白组和模型组大鼠血清中空腹血清IL-17、TNF-α水平的差异, 最后根据检测及观察的相关指标来判断实验性NASH大鼠模型成功建立[14].

1.2.3 药物干预阶段实验动物分组: 实验性NASH大鼠模型成功建立后, 将余下的30只原模型组大鼠随机分为模型组、易善复组和威灵仙多糖组, 每组分别10只; 余下的8只原空白组大鼠作为空白组. 药物干预: 模型组、易善复组、威灵仙多糖组、空白组依次分别予0.9%氯化钠注射液、易善复[195.4 mg/(kg•d)]、威灵仙多糖[50 mg/(kg•d)][12]、0.9%氯化钠注射液配成3 mL溶液, 灌胃干预8 wk.

1.2.4 大鼠血清采集及指标测定: 剖杀大鼠前禁食禁饮24 h, 3%戊巴比妥钠0.10-0.15 mL/100 g行腹腔麻醉, 然后下腔静脉采血测定IL17、TNF-α水平. 血清IL17与TNF-α测定步骤严格按照大鼠血清ELISA试剂盒说明书进行操作.

1.2.5 大鼠肝脏病理结果判定: 摘取全部肝脏、滤纸拭干称质量后, 于肝右叶中央部适量取材一块置于40 g/L甲醛溶液中固定, 行石蜡切片, HE染色观察评估肝细胞脂肪变分度和肝脏炎症分级, 评判标准如下: 根据《非酒精性脂肪肝诊疗指南(2006)》[15]评估肝细胞脂肪变分度; 根据《肝纤维化诊断及疗效评估共识》[16]评估肝脏炎症分级.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计分析. 定量资料采用mean±SD表示, 符合正态分布采用*t*检验和单因素方差分析; 相关性分析非正态分布采用Spearson相关性分析; 等级资料的统计方法采用秩和检验. $P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般状况观察 造模阶段: 模型组大鼠逐渐出现皮毛光泽度变差, 活动量减少, 食欲降低, 大便质软、稀, 饮水增多, 而空白组大鼠普遍毛发光整, 活动力强, 进食饮水量无异常, 大便性状正常. 干预阶段: 经灌胃干预后, 易善复组、威灵仙多糖组大鼠食欲欠佳, 活动力, 皮毛不光整情况较模型组有所改善; 但各组大鼠体质量增加都相对放缓; 空白组大鼠进食饮水量无异常、活动力正常、毛发较为光整. 模型组、易善复组、威灵仙多糖组大便性状仍旧软、稀, 饮水仍较多, 三组间无明显差别且与造模期间无明显区别; 空白组大便性状正常.

2.2 各组大鼠血清IL-17、TNF-α的含量 干预结束后, 空白组血清IL-17、TNF-α的含量与模型组相比, 差异具有显著统计学意义($P<0.01$), 而分别与易善复组、威灵仙多糖组相比, 差

表 1　各组间血清IL-17和TNF-α的比较 (mean ± SD, pg/mL)

分组	*n*	干预后血清IL-17	干预后血清TNF-α
空白组	8	118.95 ± 21.00	0.007 ± 0.004
模型组	10	257.91 ± 28.38[b]	0.046 ± 0.010[b]
易善复组	10	122.04 ± 22.30[d]	0.007 ± 0.003[d]
威灵仙多糖组	10	112.26 ± 15.10[d]	0.009 ± 0.005[d]

[b]*P*<0.01 *vs* 空白组; [d]*P*<0.05 *vs* 模型组. IL-17: 白介素17; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

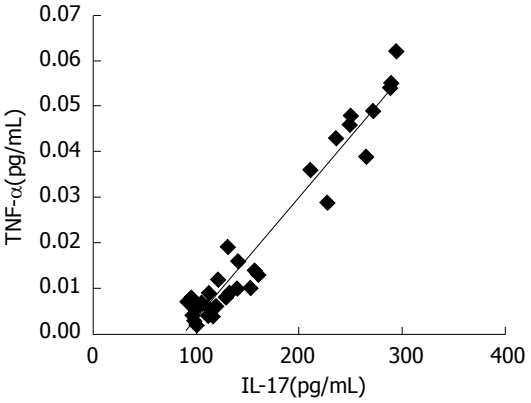


图 1　血清IL-17与TNF-α的相关性散点图. IL-17: 白介素17; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

异不具有统计学意义(均*P*>0.05); 模型组血清IL-17、TNF-α的含量分别与易善复组、威灵仙多糖组相比, 差异具有显著统计学意义(*P*<0.01); 易善复组血清IL-17、TNF-α的含量与威灵仙多糖组相比, 差异不具有统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.3 大鼠血清IL-17与TNF-α的相关性 IL-17和TNF-α的相关性分析采用Spearson相关性分析, r = 0.882, *P*<0.001, 提示IL-17与TNF-α正相关(图1).

2.4 肝脏病理观察 空白组: 肝板结构正常, 肝窦存在, 窦内及汇管区个别炎症细胞(淋巴细胞及浆细胞)浸润. 模型组: 肝板结构消失, 部分肝窦闭锁, 部分肝窦扩张, 大量红细胞外渗, 肝细胞重度脂肪变性及细胞气球样变性, 肝小叶内及汇管区大量慢性炎症细胞(淋巴细胞及浆细胞)浸润, 点状坏死灶明显. 易善复组: 肝板结构消失, 部分肝窦闭锁, 红细胞外渗, 肝细胞广泛脂肪变性, 部分细胞气球样变性, 可见个别点状坏死灶. 威灵仙多糖组: 肝板结构消失, 肝细胞广泛脂肪变性, 部分细胞气球样变性, 可见个别点状坏死灶, 汇管区慢性炎症细胞(淋巴细胞及浆细胞)浸润(图2).

2.5 各组大鼠肝脏脂肪变性分度、肝脏炎症分级 干预结束后, 空白组肝脏脂肪变性分度、炎症分级与模型组、易善复组、威灵仙多糖组相比, 差异具有显著统计学意义(*P*<0.01); 模型组肝脏脂肪变性分度、炎症分级与易善复组相比, 差异具有显著统计学意义(*P*<0.01); 模型组肝脏脂肪变性分度、炎症分级与威灵仙多糖相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 易善复组肝脏脂肪变性分度、炎症分级与威灵仙多糖组相比, 差异不具有统计学意义(*P*>0.05)(表2).

3 讨论

NASH是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎性坏死及纤维化形成为特征的病理状态. NASH常见于2型糖尿病、高血压、高脂血症及肥胖患者. 研究[17]表明胰岛素抵抗、氧应激及脂质过氧化损伤、炎症细胞因子、抵抗素、瘦素、脂联素、过氧化物酶增殖激活的受体-α(peroxisome proliferator activated receptors-α, PPAR-α)等脂肪因子、细胞凋亡、细胞核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肝组织固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)、肠源性内毒素血症以及铁超载等都参与了NASH发病机制.

威灵仙是毛茛科植物威灵仙(*Clematis chinensis Osbeck*)的干燥块根, 是我国一种传统中药, 具有祛风除湿、通络止痛之功效[18]. 威灵仙含有多糖、皂苷等多种重要活性成分, 随着现代药理研究的深入, 威灵仙多糖显示出解痉[19]、镇痛抗炎[20,21]、抗菌杀菌[22]、抗肿瘤作用[23]、利胆作用[23]、降血压作用[24]、抗利尿作用[24], 有学者对其皂苷等进行过研究[25], 也有学者对多糖进行研究后发现, 多糖在体内外均有较强的抗氧化作用、在体内能抑制肿

创新盘点

随着现代药理研究的深入, 威灵仙多糖显示出多种药理作用, 如较强的抗氧化作用、在体内能抑制肿瘤的生长, 增加小鼠机体的免疫力等, 本文就威灵仙多糖对高脂饮食诱导的NASH大鼠治疗作用进行了探讨, 发现威灵仙多糖可能通过降低IL-17及TNF-α水平而发挥作用.

应用要点
威灵仙多糖可有效治疗高脂饮食诱导的NASH大鼠, 其主要机制之一可能是降低NASH大鼠血清IL-17及TNF-α水平、改善NASH大鼠肝脏病理改变.

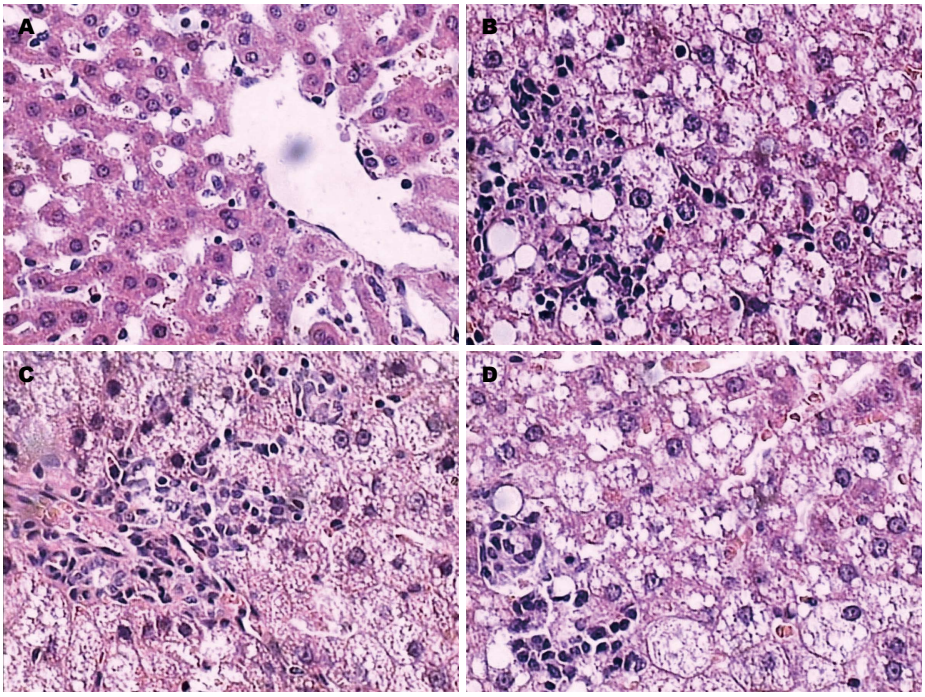


图 2　干预结束后光镜下肝脏病理学变化(HE × 200). A: 空白组; B: 模型组; C: 易善复组; D: 威灵仙多糖组.

表 2　各组间肝脏脂肪变性分度、肝脏炎症分级的比较

分组	*n*	干预后肝脏脂肪变性分度(度)	干预后肝脏炎症分级(级)
空白组	8	4.5	6.0
模型组	10	30.5[b]	29.9[b]
易善复组	10	18.5[bd]	18.25[bd]
威灵仙多糖组	10	21.5[bc]	21.15[bc]

[b]*P*<0.01 *vs* 空白组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 模型组.

瘤的生长, 增加小鼠机体的免疫力[26].

人白介素17(human interleukin-17, hIL-17)即细胞毒T淋巴细胞抗原8(cytotoxic T lymphocytes antigen 8, CTLA-8)是近年发现的新的细胞因子, 他主要表达于激活的$CD4^+$的T淋巴细胞, IL-17家族可诱导多种趋化因子以及前炎性因子分泌, 可以参与免疫调节及炎性反应. IL-17由Th17细胞分泌, 是一重要的炎症介质, 可诱导其他炎症细胞因子(如IL-6)、TNF、趋化因子[如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、MCP-2]和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达, 引起炎症细胞浸润和组织损伤[27].

汤艳丽等[28]发现: IL-17明显增加了脂肪变性肝细胞内脂滴形成; 而Tang等[29]通过用高脂肪饮食饲养小鼠8 wk, 成功在小鼠肝脏造出脂肪肝模型, 研究发现: 饲养8 wk高脂肪小鼠肝内Th17细胞是正常组的两倍, 但两组小鼠脾内Th17细胞却无明显差异; 同时实验组中肝内Th17细胞比例明显高于实验组和对照组中脾内Th17细胞. 这表明高脂肪饮食介导的脂肪肝中Th17细胞可能参与非酒精脂肪肝病, 且具有器官特异性; 研究同时还发现: Th17细胞和IL-17与非酒精性脂肪性肝的脂肪变性和炎性反应有关, 而且促进单纯性脂肪肝发展到脂肪性肝炎, 与Harley等[30]的结论基本一致, 说明Th17细胞和IL-17在肝细胞脂肪变性和炎症进程中起着关键的作用; 高脂饮食诱导的NASH小鼠由于Th17细胞的异常活化使其分泌的促炎因子IL-17增多, 后者可明显诱导趋化因子、IL-6、黏附分子等促炎症细胞因子的表达, 并介导中性粒细胞在肝脏的浸润, 导致肝脏发生炎症反应和免疫病理反应[31]. 而在体外, IL-17可以促进髓样树突状细胞和单核细胞活性, 并加强产生促炎性细胞因子TNF-α的能力[32]. Xu等[33]用高脂肪饮食成功在小鼠肝脏造出NASH模型后, 肝HE染色图片示肝细胞脂质沉积及空泡变性. 在使用抗IL-17抗体治疗后, 这些病理改变得以改善; 并发现抗IL-17抗体明显抑制了IL-17、IL-6、TNF-α等细胞因子的产生, 抗IL-17抗体同时还被发现能抑制由高脂饮食

诱发的肝内巨噬细胞的激活和分泌[34].

此外, 还发现IL-17与非酒精性脂肪性肝病中的胰岛素抵抗有关. Xu等[33]发现, 肝细胞内脂肪酸的过量蓄积能够激发肝细胞产生细胞因子(如TNF-α和IL-6), 从而调节胰岛素敏感性. Ogura等[35]发现, 在体外, 模型组中IL-6较对照组明显增高, 加入IL-17干预后IL-6更进一步升高. 而IL-6与TGF-β能促进Th17细胞的增殖、分化. IL-6不仅作用于IL-17A的上游, 而且是其下游的一个重要靶点: IL-6能促进Th17细胞生成, 进而产生IL-17, 而IL-17能够诱导IL-6产生, 如此, IL-17和IL-6相互促进, 形成正反馈环路, 从而加重胰岛素抵抗, 进一步促进NASH的发生发展.

本研究发现: 与正常大鼠相比, NASH大鼠肝组织内肝细胞脂肪变性, 肝脏炎症浸润, 血清IL-17及TNF-α含量均升高, 二者呈正相关, 而经威灵仙多糖干预后, NASH大鼠血清IL-17、TNF-α含量则明显降低, 且二者亦呈正相关, 提示IL-17、TNF-α在NASH的发病过程中可能具有重要作用, 而威灵仙多糖可减轻NASH大鼠IL-17、TNF-α的释放, 从而达到缓解NASH进展的目的. 威灵仙多糖这一疗效与易善复相当. 本研究还发现, 经威灵仙多糖干预后, NASH大鼠肝脏脂肪样变、炎症浸润程度较干预前虽然有所减轻, 但减轻程度却不理想, 与易善复组情况相似, 提示NASH相关肝脏脂肪样变、炎症浸润可能较难完全改善.

总之, 基于本研究可以推测, NASH的治疗, 或许可以侧重于减少Th17细胞的异常活化从而减少IL-17的释放来达到治疗目的. 我们可以把减少NASH大鼠体内的炎症因子(如IL-17、TNF-α等)作为治疗NASH的研究方向, 或许能够为NASH的预防和治疗提供新的思路.

4 参考文献

1 Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023-1030 [PMID: 17710666 DOI: 10.1080/00365520701514529]
2 Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-465 [PMID: 17064291 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02416.x]
3 Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13: 9-19 [PMID: 19240815]
4 Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 320-327 [PMID: 18408460 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fbccf2]
5 Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-1354 [PMID: 12447858 DOI: 10.1053/jhep.2002.36939]
6 Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 631-647 [PMID: 19818310 DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.007]
7 Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2183-2191 [PMID: 20666689 DOI: 10.1185/03007995.2010.506375]
8 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878]
9 Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-161 [PMID: 20460905 DOI: 10.1159/000282080]
10 Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837-858 [PMID: 22446927 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.011]
11 李学军, 孙倩. 非酒精性脂肪性肝炎的诊治. 诊断学理论与实践 2014; 13: 133-137
12 陈彦, 孙玉军, 方伟. 威灵仙多糖的抗氧化活性研究. 中华中医药杂志 2008 23: 266-270
13 李俊妍, 钟辉, 李德超. 威灵仙多糖对舌鳞癌细胞生长抑制作用的研究. 生物技术通讯 2011; 22: 255-257
14 王伟. 威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠内毒素血症的疗效观察. 昆明: 昆明医科大学, 2014
15 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
16 曾民德, 王泰龄, 王宝恩. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 327-328
17 黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3181-3188
18 孙玉军, 陈彦, 余宏凯. 威灵仙多糖的提取工艺研究. 中国农学通报 2006; 22: 86-89
19 李家实, 肖培根, 楼之岑. 中药威灵仙的原植物和生物学研究. 药学学报 1980; 15: 288-297
20 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977: 1632-1634
21 何明, 张静华, 胡昌奇, 蔡建国, 邓修. 威灵仙中挥发性成分的GC-MS分析. 中草药 1999; 30: 811-812
22 杨美林, 仲崇林, 朱惠京, 崔东宾, 李淑子. 东北铁线莲果的挥发油化学成分研究. 中草药 1997; 28: 204
23 Shao B, Qin G, Xu R, Wu H, Ma K. Triterpenoid saponins from Clematis chinensis. *Phytochemistry* 1995; 38: 1473-1479 [PMID: 7786477]
24 典灵辉. 中药材威灵仙的研究进展. 西北药学杂志 2004; 19: 231
25 王亚, 陈彦, 孙玉军. 中药威灵仙研究概况. 中药材 2006; 29: 513-515
26 孙玉军. 威灵仙多糖的分离纯化及其活性研究. 合肥: 安徽大学, 2007
27 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517 [PMID: 19132915]

同行评价
本文对研究NASH有一定的帮助.

28 汤艳丽, 邱德凯, 马雄. Th17细胞与肝细胞脂肪变性的相互作用初探. 肝脏 2010; 15: 105-108

29 Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, Han X, Peng Y, Chen X, Shen L, Qiu D, Li Z, Ma X. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 281-290 [PMID: 21985374 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04471.x]

30 Harley IT, Stankiewicz TE, Giles DA, Softic S, Flick LM, Cappelletti M, Sheridan R, Xanthakos SA, Steinbrecher KA, Sartor RB, Kohli R, Karp CL, Divanovic S. IL-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1830-1839 [PMID: 24115079 DOI: 10.1002/hep.26746]

31 李剑霜, 陈芝芸, 蒋剑平, 何蓓晖. 胡柚皮黄酮对非酒精性脂肪性肝炎小鼠Th17/Treg平衡的调节作用. 中国中药杂志 2015; 40: 2644-2648

32 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]

33 Xu R, Tao A, Zhang S, Zhang M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2013; 45: 726-733 [PMID: 23786840 DOI: 10.1093/abbs/gmt065]

34 Dixon LJ, Berk M, Thapaliya S, Papouchado BG, Feldstein AE. Caspase-1-mediated regulation of fibrogenesis in diet-induced steatohepatitis. *Lab Invest* 2012; 92: 713-723 [PMID: 22411067 DOI: 10.1038/labinvest.2012.45]

35 Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, Nishihara M, Iwakura Y, Hirano T. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29: 628-636 [PMID: 18848474]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4871

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4871-4875
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

AQP3在大鼠结肠2/3切除后的自我代偿及白头翁汤对其的影响

陈泰宇, 唐学贵

陈泰宇, 唐学贵, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科 四川省南充市 637000
陈泰宇, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠疾病的研究与治疗.
作者贡献分布: 本实验及文章主要由陈泰宇完成; 唐学贵指导及审校.
通讯作者: 唐学贵, 教授, 博士, 博士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区茂源南路1号, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科. 182410302@qq.com
电话: 0817-2262060
收稿日期: 2015-08-27 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-10-14 在线出版日期: 2015-10-28

Compensation of aquaporin 3 in rats after resection of two-thirds of the colon: Effect of Pulsatilla decoction

Tai-Yu Chen, Xue-Gui Tang

Tai-Yu Chen, Xue-Gui Tang, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Xue-Gui Tang, Professor, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 182410302@qq.com
Received: 2015-08-27 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-10-14 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To detect the expression of aquaporin 3 (AQP3) in rats after resection of two-thirds of the colon, and to assess the effect of Pulsatilla decoction on AQP3 expression.

METHODS: Resection of two-thirds of the colon was performed in rats. Rats were randomly divided into a normal control group, a model group, and a Chinese intervention group, with nine rats in each group. The Chinese intervention group was treated with Pulsatilla decoction. The expression of AQP3 protein and mRNA was detected by immunohistochemistry and real-time PCR, respectively.

RESULTS: At the first week, AQP3 compensation was observed in the colon of rats in the model group colon, and diarrhea was improved. At the second and fourth weeks, Pulsatilla decoction treatment significantly reduced the compensation time compared with rats in the model group, but did not alter the expression level of AQP3.

CONCLUSION: The expression of AQP3 is increased in rats after resection of two-thirds of the colon, and Pulsatilla decoction plays a positive role in promoting Aquaporin 3 compensation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Aquaporin 3; Pulsatilla decoction; Colectomy; Diarrhea; Immunohistochemistry; RT-PCR

Chen TY, Tang XG. Compensation of aquaporin 3 in rats after resection of two-thirds of the colon: Effect of Pulsatilla decoction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4871-4875 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4871.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4871

摘要

目的: 通过对大鼠行结肠2/3切除后对模型

背景资料
国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)在2008年关于全世界各大肿瘤的发病率及死亡率的报告显示: 全球结直肠癌的发病率仅次于肺癌和乳腺癌, 而其死亡率又仅次于肺癌及胃癌, 两者皆排第3位. 目前, 国内外对于结直肠癌的治疗最有效的方法是外科手术治疗, 但术后腹泻率高, 寻找安全有效的改善方法是当前医疗的一大重点.

同行评议者
邓安梅, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院实验诊断科

及用白头翁汤干预后的观察, 探讨剩余结肠水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)在不同时间段的表达情况及白头翁汤对其影响, 从而为临床上治疗因结直肠术后发生腹泻的患者提供理论指导依据.

方法: 用大鼠造模, 将大鼠分为对照组、实验组、中药干预实验组, 每组9只, 利用白头翁汤干预, 免疫组织化学及实时荧光定量PCR等技术, 观察AQP3的代偿情况.

结果: 通过实验发现, 术后第1 wk实验组大鼠剩余结肠AQP3通过自身代偿有所增加, 腹泻症状逐步好转; 而通过术后第2、4 wk对中药干预组对比实验组的观察可发现: 白头翁汤能显著缩短AQP3的代偿时间, 但又不会改变其正常代偿的量.

结论: AQP3在结肠切除术后会自我代偿行增加, 白头翁汤对此有促进作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠水通道蛋白3; 白头翁汤; 结肠切除; 腹泻; 免疫组织化学; RT-PCR

核心提示: 结直肠术后腹泻为常见并发症, AQP3已证实与肠道水分吸收密切相关, 中西医结合治疗越来越受重视, 本文通过制作大鼠结肠2/3切除模型, 模拟临床上结直肠切除术后发生腹泻的症状, 再利用经典方剂-白头翁汤干预, 发现白头翁汤能明显改善此类腹泻症状.

陈泰宇, 唐学贵. AQP3在大鼠结肠2/3切除后的自我代偿及白头翁汤对其的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4871-4875
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4871.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4871

0 引言

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是分布在细胞膜上类似“孔道”的存在, 主要控制水在细胞的进出. 已发现13个亚种(AQP0-AQP12)[1-3]. 其中, AQP3主要在肠道和肾脏等处表达, 对水的吸收起重要作用[4-6]. 有调查显示, 结直肠切除术后患者发生腹泻可达5%-30%[7], 术后需一段艰难的缓冲期才能恢复正常[8]. 国外学者证实, 该腹泻与肠道中AQPs有关, 且AQPs的含量与肠道长度成正比. 袁维堂的系列研究[9,10]表明: AQP3在大鼠结肠大部切除后有代偿性增加. 目前, 中西结合治疗是国内的一大医疗趋势, 充分发挥传统中医药的特长和特色, 并结合现代医学, 取长补短, 方可达到更好的治疗效果. 根据中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会归纳出的中医在治疗腹泻中的辨证分型及治疗原则[11]; 同时, 针对模型大鼠进行中医病因病机的分析: 首先, 手术切除结肠可谓外邪侵入, 致大肠受损, 传导之功受阻, 湿蕴化热; 其次, 传导受阻, 食物淤积小肠、胃, 加重脾胃负担, 导致脾胃运化失调, 不能升清降浊, 消化水谷, 致清浊不分, 故《景岳全书•泄泻》中说道: “泄泻之本, 无不由于脾胃, 起居不时, 以致脾胃受伤, 则水反为湿, 谷反为滞, 精华之气不能输化, 乃致合污下降, 而泻痢作矣. 脾强者滞去即愈……脾弱者, 因虚所以易泻. ”最后, 湿又郁化生热, 相互影响, 所谓“无湿不成泻”. 据此, 本实验的模型大鼠所患泄泻症属湿热泄泻. 故当选白头翁汤干预实验, 利用其清热解毒, 凉血止痢之功效, 观察对AQP3的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂成年SD大鼠, 由川北医学院实验动物中心提供[编号: SCXK(川)2008-18]; 白头翁汤组成药物: 白头翁、黄连、黄柏、秦皮均由川北医学院附属医院中药房提供(根据Meeh-Rubner公式的计算法可以算出大鼠的生药剂量是人的6.25倍, 成人以60 kg为准, 那么换算后的大鼠药物剂量为: 白头翁0.15 g/100 g、黄连0.1 g/100 g、黄柏0.1 g/100 g、秦皮0.1 g/100 g); 水通道蛋白3抗体(SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY); PCR试剂盒(上海罗氏制药有限公司); LightCycler96荧光定量PCR仪(北京昊特伟业科技有限公司); 荧光显微镜(日本OLYMPUS公司).

1.2 方法

1.2.1 建立模型: 将大鼠随机分为对照组(A组)、实验组(B组)和中药干预实验组(C组), 每组9只, 分别编号为A1-9、B1-9、C1-9. 3组大鼠术前禁食1 d. 戊巴比妥钠麻醉后, A组行假手术. B、C组行结肠2/3切除术, 剩余结肠端端吻合, 术后腹腔内均匀注入庆大霉素1 mL预防感染, 逐层缝合肌肉及皮肤, 复温后单笼常规饲养. 其中, C组大鼠从术后第1天起予以白头翁汤灌胃1 wk.

1.2.2 标本取材: 于术后第1、2、4周每次随机处死各组3只大鼠, 尽量选取盲肠到吻合口间相同部位的肠组织, 一部分立即液氮冻存待检;

研发前沿
现有研究发现, 水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)与肠道水分的吸收密切相关, 他在人类多组织有表达, 以肠、肾和支气管上皮细胞为甚. 因肾是人体内最主要水液代谢器官, 故当下主流研究还集中在肾脏方面. 但人体每天约有150 mL水分通过粪便排除体外, 在腹泻等病理情况下可达更多. 所以, 研究肠道中AQP3的表达情况非常重要.

相关报道
袁维堂的系列研究表明: AQP3在大鼠结肠上的表达会在其结肠大部切除后有代偿性增加; 任东林等利用AQP3在肠道水分吸收中的作用, 通过结肠切除法来治疗慢传输型便秘. 充分说明AQP3无论在腹泻, 还是便秘中, 都扮演重要角色.

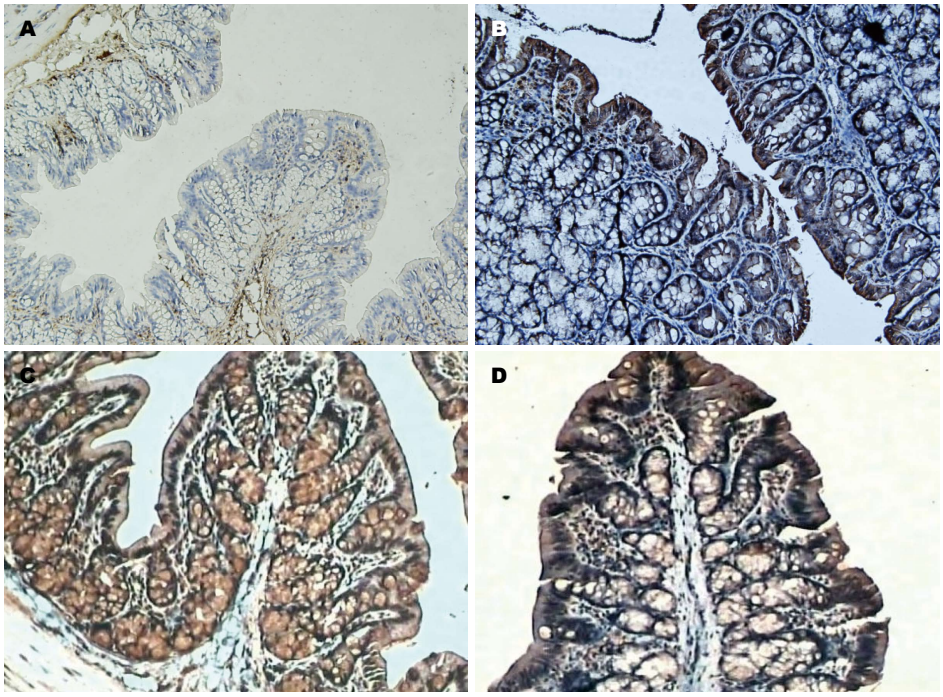


图 1　大鼠结肠免疫组织化学结果(×100). A: 阴性对照组; B: 对照组第1周; C: 实验组第2周; D: 中药干预实验组第4周.

一部分放入固定液中准备制片. 取材后的大鼠交由川北医学院实验动物中心做统一处理.

1.2.3 检测: (1)将冻存的标本研磨提取RNA并反转录出cDNA, 行RT-PCR检测; (2)固定液浸泡8-12 h后进行组织脱水, 石蜡包埋, 组织切片, 免疫组织化学染色及显微镜观察, 并用Image-Pro Plus 6.0软件进行光密度分析得到平均光密度值(mean density = IOD/area).

统计学处理 用SPSS19.0软件对结果进行统计学处理: 对大鼠体质量、平均光密度值, 以及RT-PCR所得到的$2^{-\triangle\triangle Ct}$值等以mean±SD表示, 符合正态分布行单因素方差分析(One way-ANOVA), 两两比较用LSD法, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠术后大便情况 A组大鼠均于术后第1天开始排便, 大便正常. B、C组大鼠于术后1-3 d陆续解便, 初为大便稀溏或不成形, 随着时间的推移, 腹泻症状减轻, 大便逐渐成形, 且C组症状先于B组改善. 其中, B、C组各有1只大鼠术后一直未解便, 于术后第5天和第6天死亡, 解剖发现吻合口狭窄, 黏连, 大便淤积; 另有B组1只大鼠于术后第1天解血色稀便, 第2天死亡, 解剖发现肠道颜色暗红, 臭味较浓, 肠道吻合口未见明显狭窄及阻塞, 但用力挤压时有大便溢出吻合口, 死因考虑为吻合口瘘伴腹腔感染.

2.2 免疫组织化学染色镜下观 在显微镜下观察经免疫组织化学染色的组织切片示: 切片组织符合大鼠结肠病理结构, 显色清楚, 可见大量杯状细胞, 腺体及间质; 对比阴性染色组可以发现, AQP3的表达主要集中在结肠的黏膜层表面及基底部, 着色为棕色(图1).

2.3 平均光密度值 用Image-Pro Plus 6.0软件求得其平均光密度值. 统计结果如表1, 显示: B、C组剩余结肠中AQP3的表达在第1、2、4周均较A组有所增加($P<0.05$), C组较B组的AQP3阳性表达的光密度值在第1周增加更明显($P<0.05$); 但到第2、4周时, 两组对比差异无统计学意义($P>0.05$).

2.4 RT-PCR检测并计算$2^{-\triangle\triangle Ct}$值 3组标本经RT-PCR检测, 加引物组和加内参基因组所有Ct值均在15-25之间, 基因表达呈中、高度表达, 所得cDNA浓度及纯度符合RT-PCR检测要求, 所得结果有实际意义. 统计学结果如表2, B、C组AQP3在剩余结肠的表达在第1、2、4周较A组高($P<0.05$); C组AQP3表达较B组在第1周增加更明显($P<0.05$); 但到第2、4周, 两组对比差异无统计学意义.

3 讨论

3.1 动物模型的选择 SD大鼠解剖和生理性质

创新盘点

本文利用大鼠结肠2/3切除的造模为基础, 模拟肠切除术后腹泻的症状, 印证AQP3在结肠切除术后有代偿性增加, 并通过加入中药白头翁汤干预, 证实了中国传统医药对西医手术后的并发症同样有非常安全且有效的改善情况.

应用要点

通过大鼠结肠切除来模拟临床病症, 在研究AQP3表达情况的同时, 印证临床实际情况; 再结合中药汤剂的干预, 模拟治疗过程, 为临床改善此类腹泻提供了理论依据和方向, 更为中药的推广应用铺垫基础.

名词解释

白头翁汤, 史记于东汉著名医家张仲景所著《伤寒论》, 主治热毒深陷血分, 下迫大肠之痢疾, 有清热解毒, 凉血止痢的功效. 方中以白头翁为君药, 清热解毒, 凉血止痢; 臣以黄连之苦寒, 清热解毒, 燥湿厚肠; 黄柏为佐, 泻下焦之湿热, 共奏燥湿止痢之效; 再以秦皮之苦寒性涩, 启收敛之效.

表 1　AQP3表达情况比较

分组	第1周		第2周		第4周	
	n	OD	*n*	OD	*n*	OD
A组	3	0.3516 ± 0.0521	3	0.4147 ± 0.0814	3	0.3795 ± 0.0758
B组	2	0.5364 ± 0.0737^{bc}	2	0.6938 ± 0.0856^{b}	3	0.7372 ± 0.0677^{b}
C组	2	0.6582 ± 0.0325^{b}	3	0.7290 ± 0.0523^{b}	3	0.7528 ± 0.0671^{b}

^{b}P<0.01 *vs* A组; ^{c}P<0.05 *vs* C组. AQP3: 水通道蛋白3.

表 2　AQP3 mRNA表达情况比较

分组	第1周		第2周		第4周	
	n	$2^{-\triangle\triangle Ct}$	*n*	$2^{-\triangle\triangle Ct}$	*n*	$2^{-\triangle\triangle Ct}$
A组	3	1.4197 ± 0.3521	3	1.3544 ± 0.4012	3	1.4791 ± 0.4457
B组	2	4.9564 ± 0.8739^{bc}	2	6.5238 ± 0.8856^{b}	3	9.1274 ± 0.6675^{b}
C组	2	6.7782 ± 0.6325^{b}	3	7.5390 ± 0.6523^{b}	3	8.9323 ± 0.5674^{b}

^{b}P<0.01 *vs* A组; ^{c}P<0.05 *vs* C组. AQP3: 水通道蛋白3.

与人相似, 适于做结肠切除模型; 对环境适应性强, 对疾病的抵抗力较强, 有助于术后饲养. 此外, SD大鼠对药物敏感性高, 且其生理解剖结构决定了大鼠不会呕吐, 所以, 适于行中药灌胃, 便于观察中药对其的影响.

3.2 取标本时间的选择 Purdy等[12]在对大鼠进行肠道切除实验后的第1天就观察到了其结肠中AQP3的表达有所增加; 国内外许多相关研究都以wk为观察的时间单位; 此外, 按中医中药的一般疗程规律, 以7 d为一个标准疗程; 所以, 选择术后第1周作为第1次取标本的时间, 这样即保证了中药的药效, 又保证了AQP3的代偿期. 第2次取材的目的是了解中药对AQP3的影响是单纯的促进作用还是持续的诱导作用, 以及该作用是否与中药的代谢有关, 再根据中药半衰期, 故选择第2 wk作为第2次取材的时间, 保证中药充分代谢. 最后, 根据袁维堂等[9]对AQPs的系列研究, 大鼠肠道切除术后腹泻的自我代偿期一般为28 d; 再结合自身实验条件, 以及预实验中对大鼠术后大便的持续观察, 以第4周作为取标本的第3个时间.

3.3 水通道蛋白亚种的选择 鉴于AQPs的主要作用, 其异常表达或缺失都可能导致水代谢的紊乱及相关疾病的发生[13], 如腹泻和便秘. 国外有学者通过抑制大鼠结肠上AQP3的表达实验, 得到结果是所有实验大鼠均发生了持续性的腹泻, 更进一步证实AQP3在机体结肠水代谢中的重要地位和作用, 当其发生缺失时就会引起腹泻[14]. 同时, 还有相关研究证实, 促进或者刺激结肠对水的吸收功能, 肠黏膜上AQP3的表达将会伴随肠道吸收水分功能的活跃程度而增加, 即AQP3与水代谢的紊乱有关[15]. 最终确定以AQP3作为本次实验的监测对象.

3.4 中药的选择和使用 本实验大鼠经结肠切除术后发生的泄泻属性湿热, 根据中医辨别病因病机, 对症治疗的观点, 当选主治湿热下痢, 匡扶正气的方剂. 白头翁汤, 史记于东汉著名医家张仲景所著《伤寒论》, 主治热毒深陷血分, 下迫大肠之痢疾, 有清热解毒, 凉血止痢之功效. 有研究[16-18]已表明, 白头翁汤对治疗各类肠道疾病引起的腹泻有良好的疗效及抗菌杀菌作用. 因此, 白头翁汤适用于治疗结肠切除术后湿热下利又兼阴虚的泄泻.

3.5 关于实验结果的讨论 大鼠经过24 h的禁食后结肠段基本排空, 在术中偶发现未完全排尽的大鼠予以手法辅助清理肠道. 从观察结果看, 大鼠的大便在由回肠排向结肠的时候就已基本成形, 可能与大鼠结肠袋装运动有关; 但该段粪质软, 含水量多, 触之易变形; 当大便推送到结直肠交接的时候, 形状固定, 质硬, 水分含量明显减少, 说明结肠不仅是大便成形的重要部位, 同时也是水分吸收重要部位. A组大鼠术后解便未见明显异常, 说明实验的抗感染治疗是有效的; B、C组大鼠出现不同程度的腹泻,

结肠的大部缺失是主要原因, 但随着时间的推移, 腹泻症状逐步缓解. 同时, 手术刺激减少了肠道的蠕动功能, 可能影响大便的成形. 另外, 通过后期取材和解剖发现, 1 wk时吻合口已基本愈合, 瘢痕不易发觉, 结扎线脱落不全; 2 wk时吻合口硬化, 与其他部位比较肠壁增厚纤维化, 失去蠕动功能, 但大鼠大便逐渐恢复正常, 形状与正常未见明显差距, 说明结肠水分吸收功能得到代偿, 肠道蠕动功能基本恢复.

B、C组大鼠结肠的丢失, 减少AQP3的表达, 但随着时间的推移, 腹泻得到缓解和恢复, 说明结肠AQP3有自我代偿功能. 而C组能较B组更快的恢复, 说明白头翁汤能有效改善此类腹泻症状, 并促进AQP3的代偿表达; 而最终两组结肠AQP3的表达并无明显差异, 说明中药在该过程中扮演着类似催化剂的身份和功能, 他显著的缩短了AQP3的代偿期, 但未额外增加AQP3的代偿表达, 并未出现水分代谢紊乱吸收过多而导致便秘的情况, 这对临床治疗结直肠术后腹泻具有指导意义.

总之, AQP3在大鼠行结肠2/3切除后剩余结肠上的表达会出现代偿性的增加, 且白头翁汤能显著缩短此代偿期; 但中药对其促进作用会随着体内药量的代谢而逐渐减弱, 并不会明显增加AQP3的正常代偿表达量, 说明白头翁汤对缓解结直肠术后腹泻具有实际价值和临床指导意义. 最后, 本实验的结果有助于为临床上各类肠切除患者发生腹泻时提供治疗参考, 一是机体会自我代偿, 弥补失去的肠道对水分的吸收功能的影响; 二是白头翁汤可用于此类病情, 其有效性和安全性将有助于患者肠道功能的恢复, 缩短代偿期, 提高医疗质量.

4 参考文献

1 Skowronski MT, Skowronska A, Nielsen S. Fluctuation of aquaporin 1, 5, and 9 expression in the pig oviduct during the estrous cycle and early pregnancy. *J Histochem Cytochem* 2011; 59: 419-427 [PMID: 21411812 DOI: 10.1369/0022155411400874]

2 Damiano AE. Review: Water channel proteins in the human placenta and fetal membranes. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2: S207-S211 [PMID: 21208655 DOI: 10.1016/j.placenta.2010.12.012]

3 Nielsen CH. Major intrinsic proteins in biomimetic membranes. *Adv Exp Med Biol* 2010; 679: 127-142 [PMID: 20666229 DOI: /10.1007/978-1-4419-6315-4_10]

4 Mobasheri A, Wray S, Marples D. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays. *J Mol Histol* 2005; 36: 1-14 [PMID: 15703994 DOI: 10.1007/s10735-004-2633-4]

5 Masyuk AI, Marinelli RA, LaRusso NF. Water transport by epithelia of the digestive tract. *Gastroenterology* 2002; 122: 545-562 [PMID: 11832467]

6 Morinaga T, Nakakoshi M, Hirao A, Imai M, Ishibashi K. Mouse aquaporin 10 gene (AQP10) is a pseudogene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 630-634 [PMID: 12056815 DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00536-3]

7 He D, Wang HY, Feng JY, Zhang MM, Zhou Y, Wu XT. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 406-415 [PMID: 23182673 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.10.007]

8 Theodoropoulos GE, Papanikolaou IG, Karantanos T, Zografos G. Post-colectomy assessment of gastrointestinal function: a prospective study on colorectal cancer patients. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 525-536 [PMID: 23605189 DOI: 10.1007/s10151-013-1008-9]

9 杨会锋, 袁维堂. 水通道蛋白3和水通道蛋白9在结肠黏膜的表达及意义. 医药论坛杂志 2001; 28: 12-14

10 张国平, 袁维堂. 水通道蛋白3、8、9在结肠大部切除大鼠剩余结肠黏膜中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2315-2319

11 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃痛性结肠炎中西医结合诊疗共识. 中国中西医结合杂志 2010; 18: 416-419

12 Purdy MJ, Cima RR, Doble MA, Klein MA, Zinner MJ, Soybel DI. Selective decreases in levels of mRNA encoding a water channel (AQP3) in ileal mucosa after ileostomy in the rat. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 54-60 [PMID: 10457325 DOI: 10.1016/S1091-255X(99)80009-2]

13 King LS, Yasui M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 355-360 [PMID: 12217493 DOI: 10.1016/S1043-2760(02)00665-3]

14 Ikarashi N, Kon R, Iizasa T, Suzuki N, Hiruma R, Suenaga K, Toda T, Ishii M, Hoshino M, Ochiai W, Sugiyama K. Inhibition of aquaporin-3 water channel in the colon induces diarrhea. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 957-962 [PMID: 22687538 DOI: 10.1248/bpb.35.957]

15 Ikarashi N, Ushiki T, Mochizuki T, Toda T, Kudo T, Baba K, Ishii M, Ito K, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of magnesium sulphate administration on aquaporin 3 in rat gastrointestinal tract. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 238-242 [PMID: 21415534 DOI: 10.1248/bpb.34.238]

16 宋崇顺, 王积福, 任映, 刘新槐, 师园, 高金福. 白头翁汤与清热解毒药相配伍的实验研究. 中国中医基础医学杂志 1998; 4: 23-25

17 曹景花, 李玉兰, 邱世翠, 孟玮, 孙旭红. 白头翁的体外抑菌作用研究. 时珍国医国药 2003; 14: 528-552

18 王孝先. 黄琴汤、白头翁汤、葛根答连汤对肠道菌株抑菌作用的实验观察. 中国中医基础医学杂志 2001; 7: 42-44

同行评价

AQP3是时下研究的热点, 模型制作有一定难度, 结合中药干预是本实验的亮点, 中医辨证分型科学准确, 得到的结果科学、可信, 有进一步研究的价值. 鼓励学者多做基础实验, 是科学研究及学术发展的根本.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4876

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4876-4879
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断早期胃癌的价值

吴春晓, 王双军, 周 斌, 侯光明, 王飞龙, 张 军, 苏正虹, 许宏宙

背景资料
胃癌是临床中常见疾病, 对患者的生活质量和身体健康具有重要的影响. 如何有效地提高其早期诊断对改善患者的预后具有重要的意义. 一些新型诊断技术的不断应用, 如高清放大胃镜与i-scan电子染色在临床中的应用, 尤其在肿瘤诊断中具有较好的应用价值. 因此, 本次研究重点对高清放大胃镜与i-scan电子染色联合诊断胃癌的价值进行探讨.

吴春晓, 王双军, 周斌, 侯光明, 王飞龙, 张军, 苏正虹, 许宏宙, 无锡市锡山人民医院分院消化内科 江苏省无锡市 214105
吴春晓, 副主任医师, 主要从事消化内科方面的研究.
江苏省无锡市科技局社会发展计划项目, No. CSE01N1238
作者贡献分布: 课题设计由吴春晓完成; 课题研究过程由吴春晓、王双军、周斌、王飞龙、侯光明、张军、苏正虹及许宏宙共同完成; 本文数据分析由吴春晓完成; 论文写作由吴春晓、王双军、王飞龙、侯光明、周斌、张军、苏正虹及许宏宙共同完成.
通讯作者: 吴春晓, 副主任医师, 214105, 江苏省无锡市锡山区安镇东兴路158号, 无锡市锡山人民医院分院消化内科.
2689438981@qq.com
电话: 0510-88781651
收稿日期: 2015-07-07 修回日期: 2015-08-05
接受日期: 2015-08-20 在线出版日期: 2015-10-28

Diagnostic value of high definition magnifying endoscopy combined with i-scan electronic staining in early gastric cancer

Chun-Xiao Wu, Shuang-Jun Wang, Bin Zhou, Guang-Ming Hou, Fei-Long Wang, Jun Zhang, Zheng-Hong Su, Hong-Zhou Xu

Chun-Xiao Wu, Shuang-Jun Wang, Bin Zhou, Guang-Ming Hou, Fei-Long Wang, Jun Zhang, Zheng-Hong Su, Hong-Zhou Xu, Department of Gastroenterology, Xishan People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214105, Jiangsu Province, China
Supported by: Social Development Project of Wuxi City, Jiangsu Province, No. CSE01N1238
Correspondence to: Chun-Xiao Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xishan People's Hospital of Wuxi City, 158 Anzhen Dongxing Road, Xishan District, Wuxi 214105, Jiangsu Province, China. 2689438981@qq.com
Received: 2015-07-07 Revised: 2015-08-05
Accepted: 2015-08-20 Published online: 2015-10-28

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军解放军空军总医院

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of high-definition magnifying endoscopy (HD-ME) combined with i-scan electronic staining in early gastric cancer.

METHODS: Seventy patients with suspected gastric cancer treated at Wuxi City People's Hospital from January 2011 to December 2013 were included. All patients underwent HD-ME combined with i-scan electronic staining. Using surgical biopsy as the gold standard, the diagnostic performance of HD-ME combined with i-scan electronic staining was evaluated.

RESULTS: Pathological analysis revealed 50 cases of benign lesions and 20 cases of malignant lesions. By HD-ME combined with i-scan electronic staining, 48 cases were diagnosed to be benign lesions and 22 cases to be malignant lesions. The sensitivity and specificity of HD-ME combined with i-scan electronic staining were 95.0% and 94.0%, respectively, and there was a good consistency between HD-ME combined with i-scan electron staining and histologic diagnosis (Kappa = 0.825). Of 20 patients with early gastric cancer, 8 underwent endoscopic submucosal dissection, and 12 were treated by surgery. The consistency between HD-ME combined with i-scan electron staining and histology in assessing the depth of invasion was 90.0% (Kappa = 0.981).

CONCLUSION: HD-ME combined with i-scan electron staining has good diagnostic performance and relatively high diagnostic sensitivity and specificity in early gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early; Gastric cancer; HD magnifying

endoscopy; i-scan; Electronic staining; Diagnostic value

Wu CX, Wang SJ, Zhou B, Hou GM, Wang FL, Zhang J, Su ZH, Xu HZ. Diagnostic value of high definition magnifying endoscopy combined with i-scan electronic staining in early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4876-4879 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4876.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4876

摘要

目的: 探讨高清放大胃镜联合i-scan电子染色对早期胃癌的诊断价值.

方法: 选取无锡市锡山人民医院分院2011-01/2013-12 70例疑似胃癌患者作为研究对象, 并对其进行高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查, 并且以手术病理检查作为金标准, 评价高清放大胃镜联合i-scan电子染色对早期胃癌的诊断效果.

结果: 病理诊断检查良性病灶50例, 恶性病灶20例. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查良性病灶48例, 恶性病灶22例. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查敏感度与特异度分别为95.0%、94.0%. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查与病理诊断结果一致性, Kappa = 0.825. 20例早期胃癌患者中8例内镜黏膜下剥离术, 12例胃癌根治术. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度与病理结果一致性达到90.0%, 且Kappa = 0.981.

结论: 临床中对于早期胃癌应用高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断具有较好的诊断效果. 同时, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断的敏感度和特异度也比较高, 且临床应用价值高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 早期; 胃癌; 高清放大胃镜; i-scan; 电子染色; 诊断价值

核心提示: 高清放大胃镜与i-scan电子染色诊断技术均是临床中重要的诊断方法, 且临床应用也比较广泛. 此文重点阐述二者联合诊断在胃癌中的应用价值, 并从敏感度和特异度进行分析.

吴春晓, 王双军, 周斌, 侯光明, 王飞龙, 张军, 苏正虹, 许宏宙. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断早期胃癌的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4876-4879 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4876.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4876

0 引言

胃癌是临床中常见恶性肿瘤之一, 在临床中具有较高的发病率, 尤其对患者的身体健康具有重要的影响. 资料显示, 该病在临床中具有较高死亡率, 且每年呈现上升的趋势[1]. 临床中对于早期胃癌的诊断率相对比较低, 且多数患者在临床就诊时处于进展期[2]. 因此, 加强胃癌早期诊断对其预后具有重要的意义. 常规的胃镜检查在临床中的诊断率相对比较低, 很容易造成漏诊与误诊的情况. 随着诊断水平的提高和新技术的应用, i-scan电子染色诊断技术得到临床中应用, 尤其对恶性肿瘤诊断具有较好的应用效果[3]. 本研究重点探讨高清放大胃镜联合i-scan电子染色在早期胃癌诊断中的价值, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选取无锡市锡山人民医院分院2011-01/2013-12 70例疑似胃癌患者为研究对象, 男性40例, 女性30例, 患者的年龄为38-70岁, 平均年龄为47.4岁±5.5岁. 本次的研究均获取医院伦理委员会知情同意, 并且患者均签署知情同意书. 排除凝血功能障碍和急腹症, 存在明确胃癌, 近期伴有上消化道出血或者其他可能影响胃镜检查的对象.

1.2 *方法* 首先, 对患者进行常规的放大胃镜检查, 采取PANTEX-EPK-i系列EG2990Zi电子放大胃镜进行密切的观察, 对于发现疑似病变之后需要进行冲洗病灶, 并将其放大到40-100倍进行观察病灶大体形态. 然后, 在放大胃镜检查基础上进行i-scan电子染色检查, 对早发现的病灶进行0.2%靛胭脂染色处理, 放大之后观察黏膜胃小凹和微血管颜色以及形态与结构等, 采取靶向活检技术进行完成病理检查. 胃镜活检组织经过40 g/L甲醛进行固定和常规石蜡包埋、切片和HE染色, 并且由2名经验丰富医师对其结果进行判断[4].

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取χ^2进行检验, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色与病理诊断结果以及高清放大胃镜联合i-scan电子染色与术后浸润深度一致

研发前沿
临床中对于胃癌的诊断方法也比较多, 如何更好地提高该病的诊断效果是医师们关注的重点. 本文对临床中的新诊断技术进行分析, 探讨其对早期胃癌的诊断效果及价值.

相关报道
临床中对于早期胃癌的诊断方法也有较多的报道, 但是敏感度和特异度不高. 而i-scan电子染色检查属于一种新技术, 在临床中的报道并不多见, 但是对于肿瘤诊断效果具有重要的效果.

创新盘点
本研究分析新型诊断技术对胃癌早期的诊断效果, 并从其诊断敏感度和特异度以及高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度与病理结果一致性等方面进行分析, 判断诊断效果.

性采取Kappa检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高清放大胃镜联合i-scan电子染色与病理诊断结果比较 病理诊断检查良性病灶50例, 恶性病灶20例. 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查良性病灶48例, 恶性病灶22例. 两种共同诊断恶性病灶19例, 良性47例, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查敏感度与特异度分别为95.0%、94.0%. 胃癌早期高清放大胃镜联合i-scan电子染色情况观察如图1.

2.2 高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度与病理结果对比 20例早期胃癌患者中8例内镜黏膜下剥离术, 12例胃癌根治术. 术后病理检查浸润深度中黏膜层1例、黏膜肌层2例、黏膜下层3例、固有肌层14例, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查浸润深度中黏膜层2例、黏膜肌层2例、黏膜下层3例、固有肌层13例, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度与病理结果一致性达到90.0%, 且Kappa = 0.981.

3 讨论

胃癌是消化内科常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率与死亡率, 严重威胁患者的身体健康. 胃癌的发病比较隐匿, 且多数早期患者无特异性, 不被发现, 很容易发生转移, 患者预后也比较差[5]. 加强对胃癌的早期诊断对其治疗具有重要的意义. 胃癌的诊断主要以胃镜与活检组织病理学检查为主, 但是常规胃镜检查诊断率并不是高, 而活检组织病理学检查创伤比较大, 患者的耐受力低[6]. 因此, 如何更好地提高胃癌早期诊断率是临床医师们关注的重点.

随着内镜技术的不断发展, 高清放大胃镜得到临床中应用, 这种内镜诊断方法可以对疑似病灶进行放大观察, 提高临床诊断价值[7]. 一般情况下, 放大内镜下正常的胃黏膜呈现海星状, 且早期胃癌出现颜色的变化, 部分出现上皮下毛细血管与集合静脉的消失, 从而出现不规则肿瘤新生血管[8,9]. 因此, 可以依此进行诊断. 随着医疗诊断水平的发展, i-scan电子染色技术得到临床中应用, 这种内镜外径与常规电子胃镜比较相似, 且可以先对患者进行常规检查, 若发现有疑似病例能够立即将其切换到智能染色或者变焦放大, 从而避免更换胃镜, 提高临床诊断效果[10,11]. 资料显示[12], i-scan电子染色诊断技术可以强调黏膜内血管走向和病变黏膜与周围正常黏膜间的对比情况, 并且可以针对不同部位黏膜特征进行实现色调变化的多通道颜色比对. 这种诊断技术可以较好显示病灶黏膜和周围正常黏膜之间的界限. 尤其对于普通的胃镜下难以发现的病灶, 这种诊断技术可以更好的发挥靶向活检的作用, 从而提高了临床诊断正确率[13]. 此次的数据也显示, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查敏感度与特异度分别为95.0%、94.0%. 由此说明, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查方法可以提高胃癌早期诊断率. 同时, 对于良性与恶性病灶的鉴别也具有较好的效果. i-scan电子染色检查的TE模式可以更好的显示病变和表面黏膜纹理与微血管的结构, CE模式可以更好辨别黏膜表面微结构边界的具体变化, 而SE模式能够准确对黏膜表面高低起伏结构进行观察[14]. 同时, 通过对高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度与病理结果一致性分析, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色评估浸润深度较好, 其一致性可以达到90.0%. 由此说明, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色检查在

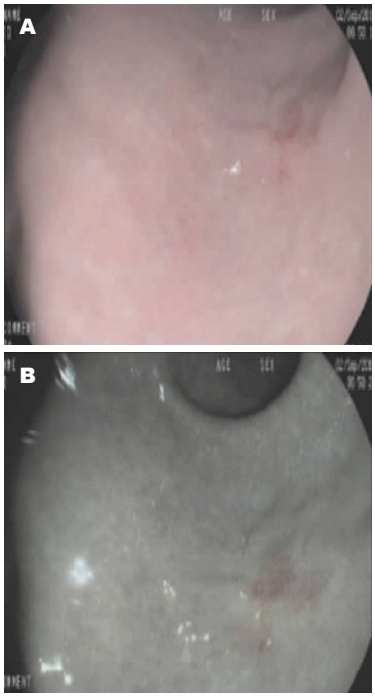


图 1 内镜下观察情况. A: 普通白光模式. 病灶周围开口可见, 中央消失, 微血管不清晰; B: i-scan功能模式. 病灶开口清晰, 中央消失, 微血管清晰可见.

应用要点
本研究在实际的临床应用中价值高, 尤其对早期胃癌的诊断具有较好的指导作用. 同时, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色诊断技术在临床中的应用前景也比较优越.

临床中的应用价值高, 尤其对胃癌的诊断效果明显[15]. 此次的研究进一步说明, i-scan电子染色技术具有强度黏膜内血管的走形和病变黏膜以及周围正常黏膜间的对比功能, 从而使得对消化道不同部位的黏膜特征进行了解, 从而实现了色调变化的多通道多颜色的比较. 而且能够更好的显示病灶黏膜与周围正常黏膜之间的界限, 并对于普通内镜无法确定的病灶可以发挥其“靶向”活检的作用, 进一步提高该病的诊断率.

总之, 高清放大胃镜联合i-scan电子染色在早期胃癌的诊断中具有较好的诊断效果, 提高诊断准确性. 同时, 诊断的敏感度和特异度也比较高, 且临床应用价值高, 值得应用推广.

4 参考文献

1 于劲, 邓磊, 王雷, 杨小军, 樊超强, 赵晓晏. 色素内镜在早期胃癌及癌前病变诊断中的应用价值. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 168-171
2 赵世恺. 胃蛋白酶原联合智能染色内镜诊断早期胃癌的临床研究. 大连: 大连医科大学, 2013
3 徐夏, 张志强, 关晓军, 卢润章, 吴丹西, 郑丹. 胃镜活检组织kiss-1基因检测与肿瘤分期及预后的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 726-729
4 黄永华, 邱纯, 王琳. 内镜下美兰-靛胭脂双重染色法诊断早期胃癌及癌前病变的临床价值. 西部医学 2015; 27: 50-51, 54
5 张大伟, 张锦红. CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达及与胃癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 610-615
6 周彩芳, 刘铁梅, 梁暖. 醋酸-靛胭脂染色放大内镜在早期胃癌诊断中的作用研究. 哈尔滨医科大学学报 2015; 49: 60-62
7 鄂连成. 电子染色内镜在确定早期胃癌及癌前病变中的应用. 中国实用医药 2014; 9: 122-123
8 陈萍, 张利. 胃癌患者幽门螺杆菌感染和Smad4表达及其临床病理学意义的研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 3208-3211
9 夏阳. 电子染色内镜对早期胃癌及癌前病变边界的评估价值. 实用癌症杂志 2014; 29: 290-291
10 Hoffman A, Loth L, Rey JW, Rahman F, Goetz M, Hansen T, Tresch A, Niederberger T, Galle PR, Kiesslich R. High definition plus colonoscopy combined with i-scan tone enhancement vs. high definition colonoscopy for colorectal neoplasia: A randomized trial. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 991-996 [PMID: 25151550 DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.169]
11 袁华魏, 王朝晖, 王青. 胃蛋白酶原联合智能染色内镜对早期胃癌的诊断. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 21-24
12 刘芳, 郑勇, 黎永军, 阮开学, 陈卫刚. 26例早期胃癌的内镜下诊断及治疗分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 653-656
13 Lee CK, Lee SH, Hwangbo Y. Narrow-band imaging versus I-Scan for the real-time histological prediction of diminutive colonic polyps: a prospective comparative study by using the simple unified endoscopic classification. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 603-609 [PMID: 21762907 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.049]
14 余世界, 李艳霞, 沈磊, 董卫国, 罗和生. 电子染色内镜在确定早期胃癌及癌前病变边界中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 36-38
15 王文波. 放大染色内镜在早期胃癌诊断中的应用效果. 实用临床医药杂志 2014; 18: 170-171

名词解释

敏感度: 称真阳性率, 即实际患病又被诊断标准正确地诊断出来的百分比;
特异度: 称真阴性率, 即实际无病按该诊断标准被正确地判为无病的百分比, 他反映筛检试验确定非患者的能力.

同行评价

本研究对早期胃癌内镜诊断新技术的应用具有临床参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4880

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4880-4886
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例

杨 婷, 王冠华, 杨 明, 张 瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢 琳, 于梦雅, 杨文君

背景资料
宁夏回族自治区地处我国西北, 是我国回族聚居区, 也是我国胃癌的高发区. 但是有关宁夏地区胃癌, 特别是回族胃癌发病特点的流行病学资料非常有限.

杨婷, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏回族自治区银川市 750004
王冠华, 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002
杨明, 北京化工大学生命科学院 北京市 100029
张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室 宁夏回族自治区银川市 750004
杨婷, 在读硕士, 主要从事肿瘤与营养的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160249, 81460434
宁夏自然科学基金重点资助项目, No. Z13057
宁夏医科大学大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. S2014013
作者贡献分布: 此课题由杨文君设计; 数据收集由王冠华、张宏飞、谢琳及于梦雅完成; 数据处理由杨婷与张瑞完成; 指导意见由杨明、马占兵及杨文君完成; 本论文写作由杨婷与杨文君完成.
通讯作者: 杨文君, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街1160号, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室. yw001@nxmu.edu.cn
电话: 0951-6980092
收稿日期: 2015-09-01 修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Comparison of clinicopathological and prognostic characteristics between Hui and Han patients with gastric cancer in Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 2106 cases

Ting Yang, Guan-Hua Wang, Ming Yang, Rui Zhang, Zhan-Bing Ma, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, Wen-Jun Yang

Ting Yang, Wen-Jun Yang, College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Cardio-cerebrovascular Disease Hospital of General Hospital Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Ming Yang, College of Life Sciences, Beijing Chemical Industry University, Beijing 100029, China
Rui Zhang, Zhan-Bing Ma, Hong-Fei Zhang, Lin Xie, Meng-Ya Yu, Wen-Jun Yang, Key Lab of Reproduction and Genetics, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160249 and 81460434; Key Project of Ningxia Natural Science Foundation, No. Z13057; Ningxia Medical University Innovation and Venture Training Plan Funds for College Students, No. S2014013
Correspondence to: Wen-Jun Yang, Professor, Key Lab of Reproduction and Genetics, Ningxia Medical University, 1160 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yw001@nxmu.edu.cn
Received: 2015-09-01 Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To retrospectively compare the clinicpathological features and prognostic characteristics between Hui and Han gastric cancer (GC) patients.

METHODS: A total of 2106 GC patients hospitalized at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2003 to December 2012 were involved, including 345 (16.4%) Hui and 1761 (83.6%) Han patients. GC was diagnosed gastroscopically and pathologically. Clinical data including age, gender, occupation, blood type, alcohol addiction, pathological differentiation, Borrmann type, and TNM stage were collected and input into an Excel spreadsheet. SPSS18.0 software was used to perform statistical analyses. Data collected were analyzed by the Chi-square test. Kaplan-Meier analysis was employed to

同行评议者
吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

estimate the survival time.

RESULTS: Both 345 Hui and 1761 Han GC patients were mostly older (> 40 years) (88.4% *vs* 91.1%, χ^2 = 3.126, *P* = 0.210), male (69.0% *vs* 73.0%, χ^2 = 2.288, *P* = 0.130), and farmers (52.5% *vs* 42.9%, χ^2 = 14.040, *P* = 0.003). The number of Hui patients who had either smoking or drinking history was significantly less than that of Han patients (χ^2 = 68.199, *P* = 0.000; χ^2 = 32.974, *P* = 0.000). There were no statistically significant difference between Hui and Han patients in family medical history (χ^2 = 0.186, *P* = 0.666), blood type distribution (χ^2 = 5.049, *P* = 0.282), curative resection (85.51% *vs* 84.1%, χ^2 = 0.433, *P* = 0.805), tumor size distribution (28.1% *vs* 32.0%, χ^2 = 0.049, *P* = 0.152), or pathological differentiation type (45.5% *vs* 46.9%, χ^2 = 7.545, *P* = 0.110). The TNM stage of both Hui and Han patients was mainly stage II (42.6% *vs* 35.2%), and there was a statistical difference between the two groups (χ^2 = 9.316, *P* = 0.025), The macroscopic type in both Hui and Han patients was mainly Borrmann II (59.7% *vs* 64.6%), and there was no statistical difference between them (χ^2 = 5.011, *P* = 0.286). Although the survival time of Hui patients was slightly longer than that of Han patients, there was no statistical significance (χ^2 = 0.467, *P* = 0.494).

CONCLUSION: Hui and Han gastric cancer patients have no significant differences in age, gender, most clinicopathological features, or prognosis except smoking and drinking history. Both groups of GC patients were mainly elderly males with high degree of malignancy and short survival time.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Ethnic group; Clinicpathological features; Prognosis

Yang T, Wang GH, Yang M, Zhang R, Ma ZB, Zhang HF, Xie L, Yu MY, Yang WJ. Comparison of clinicopathological and prognostic characteristics between Hui and Han patients with gastric cancer in Ningxia Hui Autonomous Region: Analysis of 2106 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4880-4886
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4880.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4880

摘要

目的: 回顾性分析宁夏回族自治区2106例回、汉族胃癌(gastric cancer, GC)患者的临床病理及预后特征与差异.

方法: 选择2003-01/2012-12在宁夏医科大学总院住院治疗的2106例回、汉族胃癌患者为研究对象, 所有患者均经胃镜和病理证实, 其中回族345例(16.4%), 汉族1761例(83.6%). 收集整理包括年龄、性别、职业、血型、烟酒嗜好、病理分化、Borrmann分型及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库. 采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析, 计数资料均采用χ^2检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法.

结果: 2106例回、汉族胃癌患者在年龄构成上均以中老年(>40岁)为主(305例: 1604例; 88.4% *vs* 91.1%), 分布差异无统计学意义(χ^2 = 3.126, *P* = 0.210); 回、汉族胃癌患者性别构成均以男性为主(69.0% *vs* 73.0%), 分布差异无统计学意义(χ^2 = 2.288, *P* = 0.130); 回、汉族胃癌患者间职业构成均以农民为主(52.5% *vs* 42.9%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 14.040, *P* = 0.003); 回族胃癌患者有吸烟、饮酒史者少于汉族患者, 两民族间分布差异有统计学意义(χ^2 = 68.199, *P* = 0.000; χ^2 = 32.974, *P* = 0.000); 回、汉族胃癌患者家族史构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.186, *P* = 0.666); 回、汉族胃癌患者ABO型血型分布差异无统计学意义(χ^2 = 5.049, *P* = 0.282); 回、汉族胃癌患者所采用的手术方式均以根治术为主(85.5% *vs* 84.1%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.433, *P* = 0.805); 回族胃癌患者肿瘤<4 cm者低于汉族患者(28.1% *vs* 32.0%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.049, *P* = 0.152); 回、汉族胃癌患者均以低分化腺癌为主(45.5% *vs* 46.9%), 两民族间分布差异无统计学意(χ^2 = 7.545, *P* = 0.110); 回、汉族胃癌患者TNM分期以Ⅱ期为主(42.6% *vs* 35.2%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 9.316, *P* = 0.025); Borrmann分型以Ⅱ型为主(59.7% *vs* 64.6%), 两民族间分布差异无统计学意(χ^2 = 5.011, *P* = 0.286); 回族胃癌患者生存时间略长于汉族, 但分布差别无统计学意义(χ^2 = 0.467, *P* = 0.494).

结论: 宁夏回、汉民族胃癌患者在年龄、性别、绝大多数临床病理特征及预后等因素方面均无明显差异; 两个民族胃癌患者均多见于中老年男性, 且恶性程度高, 预后及生存差.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研发前沿

胃癌是常见的恶性消化系肿瘤之一, 我国是胃癌高发区. 但是目前针对回、汉族胃癌临床病理特征的对比分析报道较少. 本研究将针对2106例回、汉族胃癌患者的临床资料进行对比分析, 以探讨回、汉族胃癌患者发病及预后特点, 为临床胃癌患者的诊治及预后评估提供参考依据.

相关报道
邹文斌等对全国及不同地区胃癌发病及死亡情况进行研究分析发现宁夏是我国胃癌高发区之一, 但是目前针对回、汉族胃癌临床病理特征的对比分析还鲜有报道.

关键词: 胃癌; 民族; 临床病理特征; 预后

核心提示: 回顾性分析宁夏回族自治区2106例回、汉族胃癌(gastric cancer)患者的临床病理及预后特征与差异. 研究观察到回、汉族胃癌患者肿瘤早中期(TNMⅠ+Ⅱ期)及Borrmann分型Ⅰ+Ⅱ型所占比例较高, 提示随着我区居民生活水平和健康意识的提高, 特别是我国医保的全民覆盖, 可以确保越来越多的居民及时就诊和治疗.

杨婷, 王冠华, 杨明, 张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君. 宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4880-4886
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4880.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4880

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的恶性消化系肿瘤之一, 我国是胃癌高发区. 据世界卫生组织/国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的统计数据显示, 2012年全球胃癌新发病例95.2万, 其中我国胃癌新发病例40.5万, 约占全球的42.6%; 同期范围内全球胃癌死亡病例72.3万, 我国胃癌死亡病例32.5万, 约占全球的40%[1-4]. 到2012年, 我国胃癌死亡病例占恶性肿瘤死亡总人数的14.71%, 位居第3[2-5], 所以, 胃癌依然严重威胁着我国居民生命健康.

宁夏地处我国西北, 是我国回族聚居区, 也是我国胃癌的高发区[6]. 据相关文献报道, 全国1973-1975年、1990-1992年和2004-2005年胃癌的标化死亡率分别为19.54/10万、25.16/10万和24.71/10万, 同期宁夏胃癌的标化死亡率分别为45.86/10万、38.66/10万和23.5/10万[6-8], 均高于或接近全国同期水平. 近年许多流调数据显示胃癌的发生年龄、部位和组织学类型等都在发生改变, 但是有关宁夏地区胃癌, 特别是回族胃癌发病特点的流行病学资料非常有限. 宁夏医科大学总医院是宁夏地区规模最大的一所综合性三级甲等医院, 全年开放床位3233张, 患者来源丰富, 病案信息准确. 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2003-2012年胃镜活检经病理证实的所有回、汉族胃癌患者临床病理特征等资料进行系统分析, 以明确我区回、汉族胃癌的流行特点及异同点, 为宁夏地区胃癌的基础研究、临床诊治及预后评估提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2003-01/2012-12在宁夏医科大学总院住院治疗的2106例回、汉族胃癌患者为研究对象进行回顾性分析, 所有患者均经胃镜和病理证实, 其中回族345例, 年龄26-83岁, 男性238例, 女性107例; 汉族1761例, 年龄15-86岁, 男性1285例, 女性476例.

1.2 方法

1.2.1 诊断依据: 胃癌诊断标准以胃镜加病理组织学检查为依据. 病理类型根据其分化程度, 分为高分化型、中分化型、低分化型、黏液腺癌、印戒细胞癌5类. TNM分期按国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer Staging, AJCC)联合制定的第7版《癌症分期手册》对其进行分期.

1.2.2 临床资料分析: 收集整理包括性别、年龄、职业、血型、烟酒嗜好、病理分化、Borrmann分型及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析, 计数资料均采用χ^2检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 宁夏回、汉族胃癌患者不同分化程度病理切片 整个癌组织均有清楚的腺管结构, 癌细胞呈柱状, 间质少或中等量, 偶见硬癌结构为高分化腺癌(图1A); 癌组织呈小或不完整的腺管结构, 癌细胞呈立方或扁平型, 间质不等量, 有时见筛状结构为中分化腺癌(图1B); 仅在局部区域可见腺管形成或黏液分泌, 其组织象变异较多为低分化腺癌(图1C); 癌组织含有大量黏液, 在间质中形成黏液池为黏液腺癌(图1D); 癌细胞可有部分或多数细胞呈印戒状, 核偏位, 胞浆内充满黏液, 有微弱的腺管形成倾向为印戒细胞癌(图1E).

2.2 宁夏回、汉族胃癌患者临床病理特征比较

2.2.1 回、汉族胃癌患者年龄构成、性别构成及职业构成特点: 回、汉族胃癌患者以中老年患者为主, 年龄构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 3.126, P = 0.210). 回、汉族胃癌患者以男性

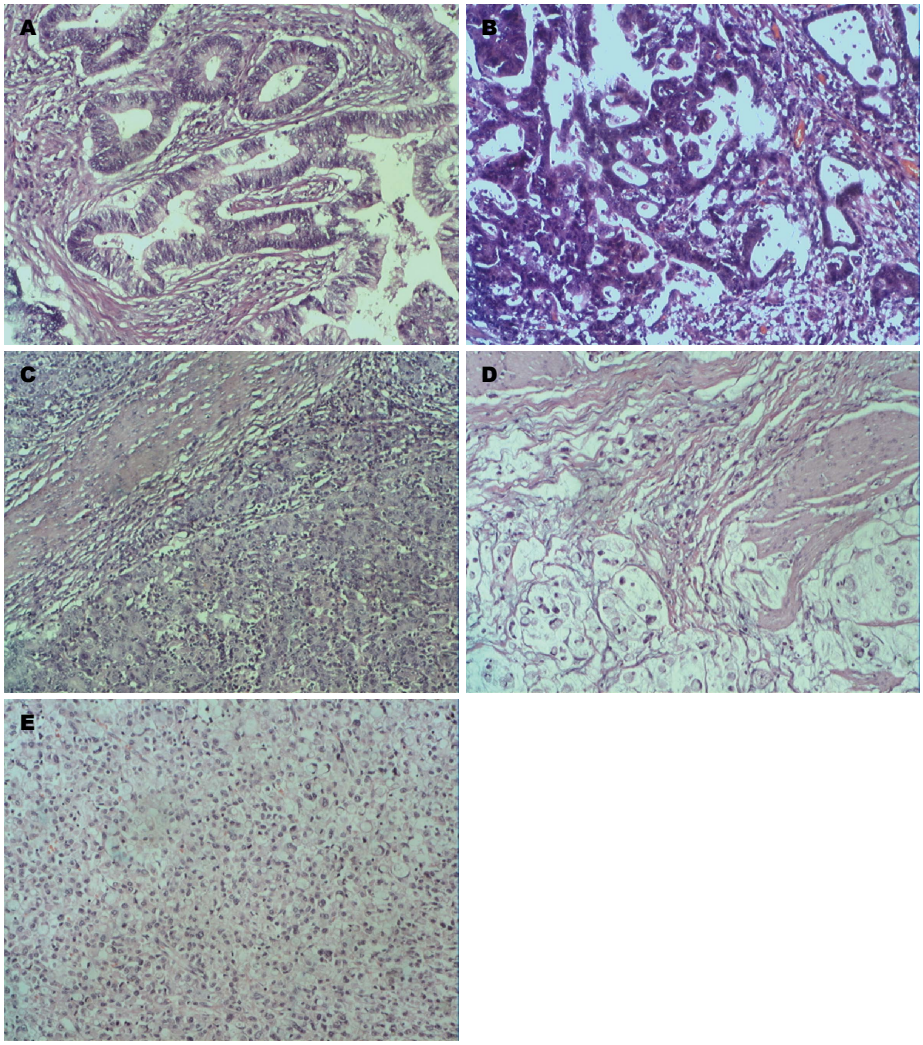


图 1　胃癌患者不同分化程度组织病理学改变(HE × 200). A: 高分化腺癌; B: 中分化腺癌; C: 低分化腺癌; D: 黏液腺癌; E: 印戒细胞癌.

创新盘点

宁夏回、汉民族胃癌患者在年龄、性别、绝大多数临床病理特征及预后等因素方面均无明显差异; 两个民族胃癌患者均多见于中老年男性, 且恶性程度高, 预后及生存差.

居多, 回族患者男女比例为2.22∶1; 汉族患者男女比例为2.70∶1, 两民族间性别构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 2.288, P = 0.130). 回、汉族胃癌患者均以农民为主, 职业构成分布差异有统计学意义(χ^2 = 14.040, P = 0.003)(表1).

2.2.2 回、汉族胃癌患者吸烟、饮酒史及家族史分布特点: 回、汉族胃癌患者有吸烟史者分别为73例和794例(21.2% *vs* 45.1%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 68.199, P = 0.000); 回族胃癌患者有饮酒史者23例, 低于汉族胃癌患者343例(6.7% *vs* 19.5%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 32.974, P = 0.000). 回、汉族胃癌患者有家族史者分别为53例和287例(15.4% *vs* 16.3%), 分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.186, P = 0.666)(表1).

2.2.3 回、汉族胃癌患者的ABO血型、手术分类及肿瘤大小特点: 回、汉族胃癌患者ABO血型分布差异无统计学意义(χ^2 = 5.049, P = 0.282). 手术方式以根治术治疗为主, 两民族间差异无统计学意义(χ^2 = 0.433, P = 0.805). 回、汉族患者均以肿瘤>4 cm者为主, 两民族间差异无统计学意义(χ^2 = 0.049, P = 0.152)(表1).

2.2.4 回、汉族胃癌患者的病理分化、TNM分期及Borrmann分型特点: 回、汉族胃癌患者以低、中分化为主, 两民族间病理分化程度分布差异无统计学意义(χ^2 = 7.545, P = 0.110). 回、汉族胃癌患者TNM分期以Ⅱ、Ⅲ期为主, 两民族间TNM分期分布差异有统计学意义(χ^2 = 9.316, P = 0.025), 其中T1+T2期与T3+T4期相比, 两民族间分布差异有统计学意义(χ^2 = 6.857, P = 0.009), N0与N≥1期及M0与M1期相比, 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 1.608, P = 0.205; χ^2 = 0.001, P = 0.979). 回、汉族胃癌患者Borrmann分型以Ⅱ型居多, 两民族间Borrmann分型分布差异无统计学意义(χ^2 =

应用要点

本研究将针对2106例回、汉族胃癌患者的临床资料进行对比分析，为探讨回、汉族胃癌患者发病特点提供询证依据，为临床胃癌患者的诊治及预后评估提供参考依据.

表 1　2106例回、汉族胃癌患者情况描述

项目	回族 (*n* = 345)	汉族 (*n* = 1761)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			3.126	0.210
≤40	40(11.6)	157(8.9)		
40–60	169(49.0)	847(48.1)		
≥60	136(39.4)	757(43.0)		
性别			2.288	0.130
女	107(31.0)	476(27.0)		
男	238(69.0)	1285(73.0)		
职业			14.04	0.003
农民	181(52.5)	755(42.9)		
工人	52(15.1)	395(22.4)		
其他	51(14.8)	261(14.8)		
无业	61(17.7)	350(19.9)		
吸烟			68.199	0.000
是	73(21.2)	794(45.1)		
否	272(78.8)	967(54.9)		
饮酒			32.974	0.000
是	23(6.7)	343(19.5)		
否	322(93.3)	1418(80.5)		
家族史			0.186	0.666
有	53(15.4)	287(16.3)		
无	292(84.6)	1474(83.7)		
血型			5.049	0.282
O型	107(31.0)	514(29.1)		
A型	105(30.4)	524(29.8)		
B型	108(31.4)	538(30.6)		
AB型	25(7.2)	171(9.7)		
手术分类			0.433	0.805
根治	295(85.5)	1481(84.1)		
姑息	19(5.5)	106(6.0)		
剖腹	31(9.0)	174(9.9)		
肿瘤大小(cm)			0.049	0.152
<4	97(28.1)	564(32.0)		
≥4	248(71.9)	1197(68.0)		
病理分化			7.545	0.110
高	37(10.7)	217(12.3)		
中	136(39.4)	556(31.6)		
低	157(45.5)	826(46.9)		
印戒细胞癌	4(1.2)	41(2.3)		
黏液腺癌	9(2.6)	51(2.9)		
T			6.857	0.009
T1+T2	124(35.9)	515(29.2)		
T3+T4	216(62.7)	1241(70.5)		
N			1.608	0.205
N0	160(46.4)	736(41.8)		
N≥1	162(47.0)	870(49.4)		
M			0.001	0.979
M0	321(93.0)	1646(93.5)		
M1	21(6.1)	107(6.1)		
TNM分期			9.316	0.025

Ⅰ期	68(19.7)	462(26.2)		
Ⅱ期	147(42.6)	620(35.2)		
Ⅲ期	109(31.6)	574(32.6)		
Ⅳ期	21(6.1)	105(6.0)		
Borrmann分型			5.011	0.286
Ⅰ型	25(7.2)	92(5.2)		
Ⅱ型	206(59.7)	1139(64.6)		
Ⅲ型	70(20.3)	348(19.8)		
Ⅳ型	35(10.2)	140(8.0)		

名词解释

截尾数据: 如果在规定的结束时间, 由于失访, 死亡, 未愈(未复发, 痰菌未转阴)等没有出现结果事件者称之为截尾, 从起点到截尾日的时间称为截尾数据.

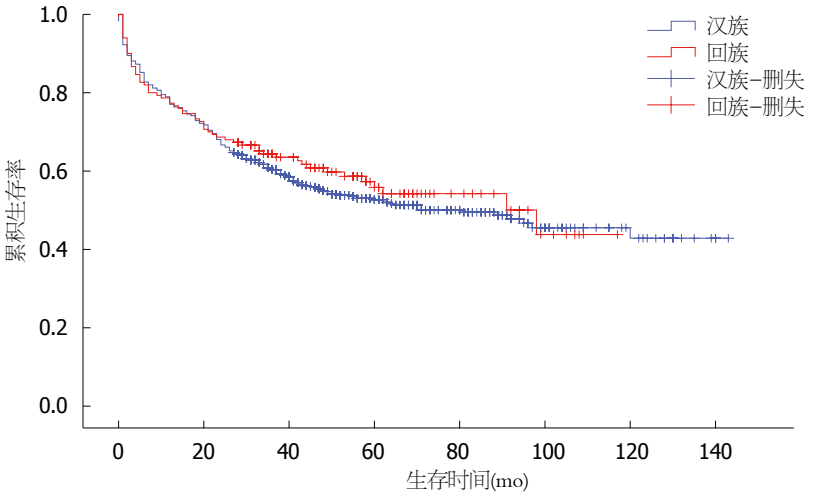


图 2　宁夏回、汉族胃癌患者生存曲线图.

5.011, $P = 0.286$)(表1).

2.3 宁夏回、汉族胃癌患者生存分析　对宁夏回族自治区2003-2012年回、汉族胃癌患者进行生存分析, 电话回访到873例, 占41.45%(873/2106), 其中回族150例, 汉族723例, 死亡例数分别为回族64例(42.67%)、汉族333例(46.06%), 截尾数据为476例, 占22.60%(476/2106). 中位生存时间回、汉族分别为98 mo *vs* 81 mo, 生存分析可见, 回族胃癌患者生存质量略高于汉族患者(图2), 两民族间生存时间差别无统计学意义($\chi^2 = 0.467$, $P = 0.494$).

3 讨论

现阶段研究[9]表明, 胃癌的发病在世界各地及各民族之间存在差异, 通过对宁夏回族自治区2106例回、汉族胃癌患者的病理临床资料进行对比分析, 我们发现回、汉族胃癌患者年龄、性别分布不存在差异, 与文献报道[7-10]相一致, 但是回、汉族胃癌患者中, 中、老年患者(>40岁)所占比例较高(回、汉族分别为88.4%和91.1%), 男性患者多于女性患者(回、汉族男性患者分别为69.0%和73.0%), 农民患者远多于工人等其他职业患者(回、汉族农民患者分别为52.5%和42.9%), 可能原因是: 首先, 随着社会经济水平的提高以及医疗条件的改善, 我国已步入老龄化社会, 在一定程度加大了胃癌的发病风险; 其次, 男性相对于女性而言, 劳动强度高、工作压力大、社会应酬多、饮食不规律等均增大了胃癌的患病风险; 另外, 宁夏地处我国西北, 一些居住在宁夏偏远落后地区的居民饮水及食品保存条件差、营养缺乏或者仍保持高盐及腌制食品等的生活习惯, 更容易刺激胃黏膜等机体其他机制发生病变.

在本研究中我们还发现回族患者中吸烟、饮酒人数明显少于汉族患者, 这与回族信仰伊斯兰教, 把烟酒视作禁忌的生活习俗相符. 但是, 我们也观察到回族胃癌患者有吸烟、饮酒史者也存在一定比率(吸烟21.2%, 饮酒6.7%), 可能是随着社会发展, 回族聚居的格局逐渐被打破, 许多回族居民的生活习惯受到其他民族人群不同程度影响所致.

既往研究表明, ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性. 任慧子等[11]关于胃癌与ABO血型相关性的研究显示: A型血患胃癌的

同行评价
对于西部地区回、汉族胃癌流行病学等等, 临床病理特征以及手术干预及预后的分析比较, 可以了解同一地区不同民族肿瘤发病的一些特点.

风险较高. 王在标等[12]最近的一篇有关ABO血型与胃癌发生风险的Meta分析指出血型A可能是胃癌发生危险因素之一. 本研究结果发现, 345例回族与1761例汉族胃癌患者血型分布B型均略高于其他血型, 但是无统计学差异. 此外, 我们同期收集总共10555例汉族胃癌与502538例汉族对照人群的血型资料进行Meta统计分析, 结果显示, A血型个体较非A血型个体患胃癌风险增加(OR = 1.27, 95%CI: 1.21-1.33, 数据待发表), 具体原因与机制还有待于进一步探究.

另外, 本研究还显示回、汉族胃癌患者高度恶性组(低分化腺癌+黏液腺癌+印戒细胞癌)所占比例皆较高(回族49.3%, 汉族52.1%), 结果与沈炜等[13]、王喜等[15]、袁建青等[15]的相关报道研究相一致. 不过我们同时也观察到回、汉族胃癌患者肿瘤早中期(TNM Ⅰ+Ⅱ期)及Borrmann分型Ⅰ+Ⅱ型所占比例较高, 其中TNMⅡ期与而BorrmannⅡ型所占比例最高(42.6% *vs* 35.2%; 59.7% *vs* 64.6%), 提示随着我区居民生活水平和健康意识的提高, 特别是我国医保的全民覆盖, 可以确保越来越多的居民及时就诊和治疗. 但是毋庸置疑的是, 依然有35%左右的患者就诊时已是晚期, 病理分化差, 丧失最佳治疗时机.

总之, 本研究数据显示回、汉族胃癌患者在多数临床病理特征及预后方面差异并不明显. 但是, 在宁夏提高胃癌“早发现, 早诊断, 早治疗”的任务仍然十分艰巨, 加强胃镜普查力度是发现早期胃癌患者的必要手段. 此外加强胃癌的三级预防极为重要, 积极宣传倡导本地群众科学饮食, 养成良好的生活和饮食习惯, 定期体检等都将为预防胃癌发生以及改善预后有积极作用.

4 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
2 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2014; 23: 795-800
3 中华人民共和国卫生部. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008
4 Li GL, Chen WQ. Representativeness of population-based cancer registration in China--comparison of urban and rural areas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 559-564 [PMID: 19827869]
5 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]
6 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415
7 刘贺荣, 宋辉, 赵建华, 芦晓红, 刘秀英. 宁夏居民主要恶性肿瘤潜在寿命损失分析. 宁夏医学杂志 2003; 25: 596-598
8 李正直, 郭东更, 赵建华, 郭忠琴, 赵金明, 张学明, 冯月梅. 宁夏地区消化系统恶性肿瘤死亡率变化趋势分析. 上海医学 2007; 30: 61-63
9 艾孜买提•热合木吐拉, 帕尔哈提•沙依木, 艾克热木•玉素甫, 派祖拉•马木提, 王海江. 新疆老年与中青年胃癌临床特征的比较分析. 现代预防医学 2010; 37: 3197-3199
10 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 4-9
11 任慧子, 申希平. ABO血型与9种恶性肿瘤相关性研究. 甘肃医药 2015; 34: 241-243
12 王在标, 尹慢慢, 蔡慧, 李勃, 赵昕, 马立业. ABO血型与胃癌发生风险的病例–对照研究及meta分析. 第二军医大学学报 2014; 35: 560-565
13 沈炜, 邵正才. 老年人与中青年人胃癌临床特征比较分析. 实用癌症杂志 2008; 23: 59-60
14 王喜, 吴春晓, 郑莹, 王杰军. 上海市区胃癌发病的时间趋势和特点分析. 中华流行病学杂志 2007; 28: 875-880
15 袁建青, 李兰英, 赵明臻. 青海地区近十年胃癌构成分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1763-1765

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4887

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4887-4891
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症的护理干预效果

李展锋, 颜 萍, 张晓莉, 周红意

李展锋, 颜萍, 张晓莉, 周红意, 宁波医疗中心李惠利医院消化内科 浙江省宁波市 315040
李展锋, 主管护师, 主要从事消化内科护理方面研究.
作者贡献分布: 此课题由李展锋、颜萍、张晓莉及周红意设计; 研究过程及数据分析由李展锋、颜萍及张晓莉共同实施完成; 本论文写作由李展锋完成.
通讯作者: 李展锋, 主管护师, 315040, 浙江省宁波市兴宁路57号, 宁波医疗中心李惠利医院消化内科.
1989757808@qq.com
电话: 0574-87018586
收稿日期: 2015-08-31 修回日期: 2015-09-21
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Clinical effects of integrated perioperative nursing in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic portal hypertension

Zhan-Feng Li, Ping Yan, Xiao-Li Zhang, Hong-Yi Zhou

Zhan-Feng Li, Ping Yan, Xiao-Li Zhang, Hong-Yi Zhou, Department of Gastroenterology, Lihuili Hospital of Ningbo Medical Treatment Center, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Zhan-Feng Li, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Lihuili Hospital of Ningbo Medical Treatment Center, 57 Xingning Road, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. 1989757808@qq.com
Received: 2015-08-31 Revised: 2015-09-21
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of integrated perioperative nursing in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for cirrhotic portal hypertension.

METHODS: One hundred and twenty patients with cirrhotic portal hypertension who underwent TIPS treatment at Lihuili Hospital of Ningbo Medical Treatment Center from January 2011 to December 2013 were divided into either a study group or a control group based on the method of care. The control group received conventional care, and the study group received integrated perioperative nursing care on the basis of conventional care, including preoperative and postoperative care. Patient's satisfaction with nursing care, postoperative complications and comfort level were compared for the two groups.

RESULTS: Patient's satisfaction with nursing care was significantly higher in the study group than in the control group (93.3% *vs* 73.3%, $P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was significantly lower in the study group than in the control group (6.7% *vs* 18.3%, $P < 0.05$). The percentages of patients with mild, moderate and high levels of discomfort were 71.7%, 15.0%, and 13.3%, respectively, significantly higher than those in the control group (11.7%, 26.7%, and 61.6 %, respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION: Integrated perioperative nursing in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic portal hypertension can facilitate postoperative recovery, effectively reduce postoperative complications, and improve patient's satisfaction with clinical care and postoperative comfort.

背景资料
经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosstemin shunt, TIPS)是治疗肝硬化门脉高压症的重要方法, 在临床中具有较好的应用效果. 由于该治疗方法的操作性难, 很容易引发术后相关并发症, 甚至导致患者的临床护理满意度. 因此, 在常规护理的基础上加强针对性的护理在临床中具有重要的作用.

同行评议者
李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

研发前沿
本研究重点对TIPS治疗肝硬化门脉高压症的临床护理方法进行分析, 全面地分析了围术期的临床护理方法及应用效果, 为以后临床中TIPS治疗肝硬化门脉高压症的护理提供参考依据, 从而进一步提高患者的临床护理满意度.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis and portal hypertension; Transjugular intrahepatic portosstemin shunt; Nursing; Effect

Li ZF, Yan P, Zhang XL, Zhou HY. Clinical effects of integrated perioperative nursing in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4887-4891 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4887.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4887

摘要

目的: 探讨临床中经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosstemin shunt, TIPS)治疗肝硬化门脉高压症的临床护理方法及效果, 为以后TIPS的临床护理提供参考.

方法: 本研究选取2011-01/2013-12宁波医疗中心李惠利医院的120例TIPS治疗肝硬化门脉高压症患者为研究对象, 并且依据不同护理方法分为研究组与对照组, 均60例. 对照组患者实施TIPS的常规护理, 研究组患者在常规护理基础上采取围术期综合护理, 主要包括术前和术后的护理. 同时, 对两组患者护理后的临床护理满意度和术后并发症以及舒适度情况进行统计学观察.

结果: 相比对照组, 研究组护理满意度高(93.3% *vs* 73.3%)(P<0.05), 术后并发症发生率少(6.7% *vs* 18.3%)(P<0.05), 术后轻度不适、中度不适和重度不适率分别为71.7%、15.0%、13.3%; 对照组为11.7%、26.7%、61.6%; 两组数据比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症是可行的, 其创伤比较小, 且临床效果显著. 手术的过程中实施围术期针对性的护理, 更好的便于患者术后恢复, 且有效地降低术后并发症. 同时, 针对性护理提高患者的临床护理满意度, 提高术后舒适度, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化门脉高压症; 经颈静脉肝内门体分流术; 护理; 效果

相关报道
临床中对于肝硬化门脉高压症治疗的护理方法已经有相关报道, 并且认为针对性的护理对促进患者的恢复具有重要的意义. 另外, 对于TIPS的临床护理也有相关的报道, 针对性的护理对提高手术效果具有较好的效果.

核心提示: 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症是可行的, 在其临床治疗的过程中实施围术期针对性的护理, 便于患者术后恢复, 降低术后并发症. 同时, 提高患者的临床护理满意度与舒适度, 极大促进患者的恢复.

李展锋, 颜萍, 张晓莉, 周红意. 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症的护理干预效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4887-4891 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4887.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4887

0 引言

肝硬化门脉高压症在临床中属于常见疾病, 常常表现为腹水和脾脏肿大以及侧支循环开放, 严重的会导致消化道出血, 危及生命[1]. 而临床中应用经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosstemin shunt, TIPS)治疗是治疗该病的重要方法, 且创伤比较小, 并发症较少, 但是其操作技术难度大, 加强手术的针对性护理具有重要的意义[2,3]. 因此, 本研究重点对TIPS治疗肝硬化门脉高压症的临床护理方法进行分析, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取TIPS治疗肝硬化门脉高压症的120例患者为研究对象, 均取得患者的知情同意, 并将其按照不同护理方法分为研究组与对照组, 均60例. 研究组男性35例, 女性25例, 患者年龄25-66岁, 平均年龄为35.5岁±4.4岁. 肝炎后肝硬化30例, 酒精肝硬化20例, 不明原因肝硬化10例. 对照组男性36例, 女性24例, 患者年龄24-65岁, 平均年龄为34.9岁±4.1岁. 肝炎后肝硬化32例, 酒精肝硬化19例, 不明原因肝硬化9例. 研究组与对照组患者的基本资料比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法 对照组患者实施一般的护理, 主要包括戒烟指导和呼吸道管理以及输液护理与引流护理, 并加强术后穿刺点的加压包扎和手术肢体伸直制动及下床活动等, 研究组在一般护理基础上实施综合护理, 以舒适度贯彻整个护理, 具体的方法如下.

1.2.1 术前护理: (1)无菌消毒护理[3]. 为了有效地避免患者出现交叉感染, 护理人员应为患者准备单人间. 同时, 对房间进行彻底的清洁和

表 1 研究组与对照组临床护理满意度对比 [n = 60, n(%)]

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度(%)
研究组	30	16	10	4	56(93.3)
对照组	19	11	14	16	44(73.3)
χ^2值					6.217
P值					<0.05

消毒, 并且采取乳酸熏蒸处理12 h, 之后应开窗通风应用紫外线进行照射1 h. 床头和桌子上的摆设物品应采取0.5%的84消毒液进行擦拭, 避免感染; (2)心理护理[4]. 临床中多数患者对TIPS的治疗方法相对比较陌生, 甚至担心手术的效果与风险. 因此, 护理人员应加强患者的沟通, 详细的介绍TIPS的方法及效果, 消除其恐惧与焦虑心理. 施护的过程中护理人员应依据患者的身体状况和教育程度以及经济状况进行实施, 护理中应亲切、热情, 提高患者对医护人员的信任度. 同时, 让患者详细的了解TIPS技术的创伤性小, 安全性高, 并发生症少, 及时的消除患者紧张心理, 使其能够保持良好的心态, 更主动的配合手术; (3)舒适护理. 护理人员应在患者入院之后纤细的介绍病区环境设施, 合理的安排患者, 确保室内的安静和通风. 护理人员在执行护理操作时候应做好解释, 更好的满足患者的知情权. 同时, 各项护理的操作应追求稳准快, 动作轻柔和娴熟.

1.2.2 术后护理: (1)体位护理[5]. 护理人员应对患者的股动脉采取指压法进行按压, 且按压2 h之后采取1 kg的盐袋进行按压7 h, 让患者平卧位24 h. 同时, 护理人员应在患者卧床期间进行密切的观察其动脉搏动状况和生命体征以及皮肤的色泽和温度; (2)心理护理[6]. 护理人员应加强患者术后的心理沟通, 及时的了解其心理变化. 对于出现有焦虑和烦躁等情况, 及时的沟通, 并报告医师. 同时, TIPS术后患者的恢复较快, 部分患者会提早下床活动或者进食, 很容易引起出血和肝性脑病, 并进一步完善术后的宣教; (3)舒适护理[7]. 护理人员应加强患者的舒适度护理, 耐心的倾听与关注患者的主诉, 且在不影响正常护理的情况下尽可能的满足患者的需求. 同时, 保持病房的环境清洁, 控制好温湿度, 叮嘱工作人员和探视人员不要大声喧哗, 且限制探视的时间和人数, 更好的便于患者的休息. 护理人员应为患者创造良好的睡眠环境, 必要的情况下给予镇静和镇痛药物, 确保其睡眠质量; (4)社会护理[8]. 临床护理中家庭矛盾和角色冲突等方面的压力均会让患者感到不适, 护理人员应密切的观察患者的言行情况, 且采取语言和倾听的技巧方式沟通, 详细的了解患者的压力来源, 并指导患者运用三级压力防卫系统, 更好的缓解患者的压力, 减轻其压力所带来的伤害; (5)出院指导[9]. 护理人员应积极的鼓励患者保持良好的心情, 且加强休息. 同时, 避免过劳与重体力活动. 同时, 对于饮食方面应叮嘱患者低脂低盐, 禁烟禁酒, 且避免粗糙和坚硬的食物摄入. 另外, 遵医嘱给予保肝和利尿以及养胃的药物服用, 做好定期复查.

1.2.3 观察指标: (1)临床护理满意度, 主要依据百分制评分标准进行评估[10], 主要包括生活护理、健康教育以及出院宣教3个方面, 分值为0-100分, 将其分为4个等级: 非常满意: 评分在90分以上; 满意: 评分在80-89分之间; 一般: 评分在60-79分之间; 不满意: 评分不足60分. 临床护理满意度 = 非常满意%+满意%+一般%; (2)术后舒适度, 术后48 h进行评估患者的舒适度, 采取0-10级线性视觉模拟评分法进行评估, 轻度不适: 评分为1-4分; 中度不适: 评分为5-7分; 重度不适: 评分为8-10分; (3)并发症.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组护理满意度对比 研究组护理满意度93.3%, 对照组护理满意度73.3%, 研究组明显高于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 两组术后并发症观察 研究组恶心与呕吐2例, 发热2例, 并发症发生率6.7%; 对照组恶心

创新盘点
此次临床研究采取临床对照的方法, 对TIPS治疗肝硬化门脉高压症的临床护理方法进行分析, 并且从患者的临床护理满意度和舒适度以及术后并发症等方面进行比较, 从而全面的阐述针对性的护理其整个治疗中的应用价值.

应用要点
此次研究在临床实际应用价值高, 对以后TIPS治疗肝硬化门脉高压症的临床护理具有较好的指导作用. 同时, 进一步说明TIPS临床应用中加强必要的护理对提高其临床治疗具有一定的优越性.

名词解释

门脉高压症: 指由门静脉系统压力升高所引起的一系列临床表现, 是一个临床病症, 为各种原因所致门静脉血循环障碍的临床综合表现; 肝性脑病: 又称肝性昏迷, 是严重肝病引起的、以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调的综合病征, 其主要临床表现是意识障碍、行为失常和昏迷.

表 2 研究组与对照组术后舒适度对比观察 [n = 60, n(%)]

分组	轻度不适	中度不适	重度不适
研究组	43(71.7)	9(15.0)	8(13.3)
对照组	7(11.7)	16(26.7)	37(61.6)
χ^2值	7.242	5.033	9.714
P值	<0.05	<0.05	<0.05

与呕吐4例, 腹腔出血2例, 发热5例, 并发症发生率18.3%, 研究组明显低于对照组(χ^2 = 4.523, P<0.05).

2.3 两组术后舒适度观察 研究组术后中度不适和重度不适率均明显低于对照组, 轻度不适率明显高于对照组(P<0.05)(表2).

3 讨论

肝硬化门脉高压症在临床中属于常见疾病之一, 是由于多种原因所导致其门静脉血循环障碍的一种综合疾病, 严重的影响患者的身体健康. 临床中常常采取TIPS术进行治疗, 并且在临床中具有较好的应用效果[11]. 资料显示, TIPS是一种将分流术和断流术紧密结合的一种方式, 并且在门静脉与下腔静脉通道建立, 并置入不同支架, 最终达到限流的效果, 降低门脉压[12,13]. 临床中应用这种手术可以更好的控制分流量, 从而有效地避免分流过大而导致肝功能的损害和肝性脑病的发生.

临床中由于手术操作的特殊性和手术要求技术程度高, 手术的过程中加强综合性的护理对促进术后的恢复具有重要的作用. 临床研究显示, 对于TIPS治疗肝硬化门脉高压症患者的围术期除了加强手术的一般护理之外, 加强术前、术后的心理和舒适度护理以及社会护理很有必要, 并且对促进术后的康复具有重要的作用. 临床研究显示, 综合性的护理可以减轻TIPS治疗肝硬化门脉高压症术后并发症的发生. 数据显示, 研究组术后并发症发生率6.7%, 明显的低于对照组的18.3%, 差异有统计学意义. 进一步说明, 综合性的护理实施可以更好的避免术后各种并发症的发生, 且此次的研究也证实这一点[14]. 同时, 临床研究还显示, 临床中对于TIPS治疗肝硬化门脉高压症是可行的, 手术的过程中加强针对性的临床护理是很有必要的, 且对提高患者的临床护理满意度和术后舒适度具有重要的意义[15]. 研究组护理满意度93.3%, 明显地高于对照组的73.3%, 差异有统计学意义. 研究组术后中度不适和重度不适率均明显的低于对照组, 轻度不适率明显地高于对照组(P<0.05). 进一步说明, TIPS治疗肝硬化门脉高压症过程中实施围术期针对性的护理可以更好的提高患者的术后舒适度, 从而使其能够积极的配合临床护理工作, 提高患者对医护人员的认可和临床满意度.

总之, 临床中对于TIPS治疗肝硬化门脉高压症过程中实施围术期针对性的护理, 更好的便于患者术后恢复, 降低术后并发症. 同时, 提高患者的临床护理满意度.

4 参考文献

1 蔡薇, 马世宁, 周晓亮, 秦争艳, 葛靖, 蔡炜, 诸葛宇征, 李雯. 经颈静脉肝内门体静脉分流术后并发肝性脑病病人的观察及护理. 全科护理 2014; 12: 597-598
2 晏中锦. 70例经颈静脉肝内门体静脉分流术病人的护理. 护理实践与研究 2011; 8: 77-78
3 顾露, 谢坪, 李刚, 程美雄, 刘亚犇, 张天. 经颈静脉肝内门腔静脉支架分流术的护理体会. 实用医院临床杂志 2013; 10: 126-127
4 吴荷玉. 手助式腹腔镜下脾切除联合贲门周围血管离断术29例护理配合. 齐鲁护理杂志 2012; 23: 103-104
5 周晓亮, 李雯. 75例食管胃底静脉曲张破裂出血患者行颈静脉肝内门体静脉分流术的护理. 现代临床护理 2012; 11: 47-49
6 王福利. 9例经颈静脉肝内门体分流术围手术期相关并发症的护理. 国际护理学杂志 2009; 28: 564-565
7 罗红梅, 张桂敏. 经颈内静脉肝内门腔静脉分流术后患者并发症原因分析与护理. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 71-72
8 张玲, 王倩. 经颈静脉肝内门腔静脉分流术后患者并发症的观察及护理. 解放军护理杂志 2012; 29: 38-40
9 罗书兰, 庞玉玲, 姚欣, 秦建平, 蒋明德, 樊晓鸽, 陈燕. 肝硬化门脉高压TIPS术后并发症的观察与护理. 西南国防医药 2011; 21: 647-648
10 Su AP, Cao SS, Le Tian B, Da Zhang Z, Hu WM, Zhang Y, Wang ZL, Babu SR, Hu T. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabolism in cirrhosis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 53-59 [PMID: 22099870 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.09.011]
11 谢德芬, 黄芸, 朱艳娇. 经颈静脉肝内门腔静脉分流术患者的护理. 中国实用护理杂志 2011; 27: 23-24
12 庞玉玲, 秦建平, 姚欣, 蒋明德, 徐辉, 罗书兰, 陈燕. 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压症的

护理. 中华现代护理杂志 2010; 16: 3400-3401
13 陆素芳, 苗桂玲. 经颈静脉肝内门体支架分流术病人的护理. 护理研究 2010; 24: 1919-1920
14 许多, 金婷, 陈思希, 钱黄静. 肝硬化门脉高压行经颈静脉肝内门体分流术后并发症的观察及护理. 中国实用护理杂志 2009; 25: 25-26
15 于晓莉, 张慧, 文凤, 祁小宝, 黄烁. 吸收性明胶海绵和无菌橡皮塞联合IV3000透明敷料在预防腹腔穿刺渗漏液中的应用. 齐鲁护理杂志: 中旬刊 2012; 18: 124

同行评价
本研究实际应用价值高, 在同行中具有较好的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4892

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4892-4897
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

超声内镜对胆总管良恶性狭窄的鉴别诊断价值

沈妍华, 刘爱群, 刘立义, 耿芳芳

背景资料
胆总管狭窄的病因主要源于胆道或胰腺疾病, 其良恶性的诊断对患者的治疗方法、预后都有重要影响. 随着B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的广泛应用和经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的发展, 临床上对胆总管狭窄诊断和治疗都得到了提高, 但鉴别诊断仍是临床上的难点.

同行评议者
毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

沈妍华, 刘爱群, 刘立义, 耿芳芳, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜室 广西壮族自治区南宁市 530021
沈妍华, 住院医师, 主要从事消化内镜诊疗的研究.
广西壮族自治区卫生厅自筹课题基金资助项目, No. Z2014583
作者贡献分布: 此课题由刘爱群与沈妍华设计; 研究过程由沈妍华、刘爱群、刘立义及耿芳芳操作完成; 数据分析与论文写作由沈妍华完成.
通讯作者: 刘爱群, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院内镜室.
liuaiqun_2004@163.com
电话: 0771-5310521
收稿日期: 2015-08-30 修回日期: 2015-09-23
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Endoscopic ultrasonography for differentiation of malignant and benign common bile duct strictures

Yan-Hua Shen, Ai-Qun Liu, Li-Yi Liu, Fang-Fang Geng

Yan-Hua Shen, Ai-Qun Liu, Li-Yi Liu, Fang-Fang Geng, Department of Endoscopy, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: Self-raised Fund of Guangxi Health Department, No. Z2014583
Correspondence to: Ai-Qun Liu, Associate Chief Physician, Department of Endoscopy, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liuaiqun_2004@163.com
Received: 2015-08-30 **Revised:** 2015-09-23
Accepted: 2015-09-28 **Published online:** 2015-10-28

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of endoscopic ultrasonography (EUS) in the differentiation of malignant and benign common bile duct strictures.

METHODS: A retrospective review was undertaken of 39 patients with clinically suspected bile duct stricture who underwent EUS. EUS findings were compared with transabdominal ultrasound and MRI findings. The final diagnosis was based on clinical data, histopathology, cytology and follow-up results (≥ 4 mo). The diagnostic value of EUS for malignant or benign common bile duct strictures was analyzed.

RESULTS: Of all the 39 patients, 30 were diagnosed with malignant common bile duct stricture and 9 were diagnosed with benign disease. The accuracy rates of EUS, MRI, and B-ultrasound in the differential diagnosis of bile duct strictures were 92.3%, 76.9% and 61.8%, respectively, which were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of EUS were 96.4%, 81.2%, 93.1%, and 90.0%, respectively. The sensitivity and negative predictive value of these three methods were statistically significant, with EUS having the highest values ($P < 0.05$). In contrast, the specificity and positive predictive value had no statistically significant differences among different groups ($P > 0.05$). Four of 39 patients had a pathological or cytological diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA). The accuracy rate of the EUS-FNA was 100%, which was statistically significant compared with those of EUS, MRI, and B-ultrasound ($P < 0.05$).

CONCLUSION: EUS has a higher accuracy rate in the differential diagnosis of benign and malignant common bile duct strictures than B-ultrasound and MRI, and EUS-FNA can improve the ability to distinguish benign and malignant common bile duct strictures.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Common bile duct stricture; Differentiation

Shen YH, Liu AQ, Liu LY, Geng FF. Endoscopic ultrasonography for differentiation of malignant and benign common bile duct strictures. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4892-4897 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4892.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4892

摘要

目的: 探讨超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对胆总管良恶性狭窄的鉴别诊断价值.

方法: 回顾性分析39例临床上疑为胆总管狭窄患者EUS检查结果, 并与B超、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果进行比较, 根据患者临床资料、组织病理或细胞学诊断及随访结果(≥4 mo)综合确定诊断患者胆总管狭窄的良恶性, 从而对比分析EUS对胆总管良恶性狭窄鉴别诊断的价值.

结果: 39例胆管狭窄患者中恶性病变30例, 良性病变9例. EUS、MRI、B超对胆总管良恶性狭窄鉴别诊断的准确率分别为92.3%、76.9%、61.8%, 三种方法诊断的准确率比较差异有统计学意义, 以EUS最高(P<0.05); EUS对胆管狭窄性疾病鉴别诊断的敏感性、特异性、阳性预测值与阴性预测值分别为: 96.4%、81.2%、93.1%、90.0%; 三种检查相比, 敏感性、阴性预测值差异有统计学意义, 以EUS最高(均P<0.05); 特异性、阳性预测值差异无统计学意义(均P>0.05). 39例患者中4例行超声内镜下细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)取得组织病理或细胞学诊断, 诊断准确率为100%, 与EUS、MRI、B超相比差异有统计学意义, EUS-FAN明显高于其他三种检查方法(P<0.05).

结论: EUS对胆总管良恶性狭窄鉴别诊断率较B超、MRI高, 其对胆总管良恶性狭窄鉴别诊断率有一定的提高作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 超声内镜; 胆总管狭窄; 良恶性鉴别

核心提示: 胆总管狭窄病因的诊断是临床工作中的难点, B超、核磁共振成像(magnetic resonance imaging)、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查是临床上常用的几种无创的检查方法, 对胆总管良恶性狭窄的鉴别各有优势. 本文对39例患者上述检查结果进行回顾性分析, 以评价EUS在其中的价值.

沈妍华, 刘爱群, 刘立义, 耿芳芳. 超声内镜对胆总管良恶性狭窄的鉴别诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4892-4897 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4892.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4892

0 引言

胆道系统疾病的诊断及鉴别诊断是消化系统疾病诊断的难点. 临床上对这类疾病非创伤性的诊断主要依靠经腹超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)等. 对胆总管狭窄病变良恶性的正确判断, 对患者后续治疗至关重要. 超声内镜能够胃腔及十二指肠上段后进行实时超声扫描, 以获得管道壁各层次的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像, 根据病变回声的强弱及其与周围组织的关系能够判断病变的良恶性. 本文回顾性分析39例临床上考虑胆管下段狭窄的患者EUS检查结果, 并与B超、MRI进行比较, 对其判断良恶性结果进行对比, 以评价超声内镜在这方面的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 广西医科大学附属肿瘤医院内镜室2013-10/2015-03采EUS方法对临床上考虑胆管狭窄的39例患者进行诊断, 患者主要表现为上腹胀痛不适、黄疸、恶心呕吐、发热、皮肤瘙痒和实验室指标异常等. 全部患者均行超声内镜、B超、MRI检查, 且每项检查均有良恶性倾向的诊断结果, 其中4例患者行超声内镜下细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration EUS-FNA). 患者中男性25例, 女性14例, 年龄35岁-84岁, 平均57岁. 奥林巴斯GF-UCT260扇扫型电子超声内镜, 具有7.5-12.0 MHz多种频率, 可互换, 奥林巴斯NA-220H18022穿刺针.

1.2 方法

1.2.1 检查: 所有纳入本研究的患者均使用注

研发前沿
本次临床研究回顾性分析B超、MRI、EUS三种检查方法对胆管下段良恶性狭窄的鉴别诊断情况, 重点分析和评价EUS在其中的价值, 为临床广泛应用该检查提供参考.

相关报道
临床上对EUS对胆胰系统疾病的诊断已有相关的报道, 认为EUS及超声内镜下细针穿刺(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)对胆胰系统疾病的诊断有较大的优势. 此次临床研究进一步说明EUS对胆总管下段良恶性狭窄的鉴别价值优于B超及MRI, EUS-FNA在一定程度上能提高这一价值.

创新盘点

临床上对胆总管下段良恶性狭窄的鉴别诊断是一大难点, 也鲜有关于EUS及EUS-FNA对胆总管下段良恶性狭窄的鉴别诊断的报道. 此次临床研究通过回顾性分析认为EUS在这一方面较B超及MRI更有优势, EUS-FNA在一定程度上能提高这方面诊断率.

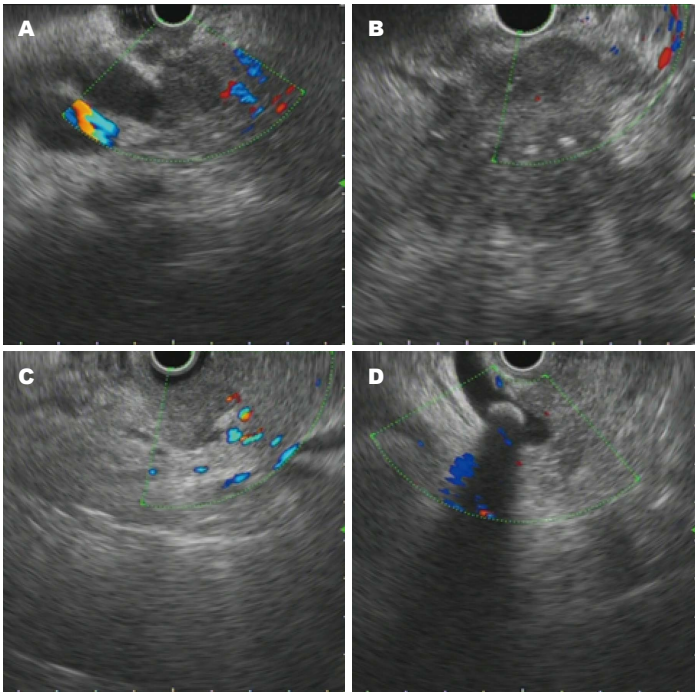


图 1 EUS下胆总管狭窄的影像表现. A: 胆管下段癌; B: 胰腺癌; C: 十二指肠乳头癌; D: 胆总管结石. EUS: 超声内镜.

水法或水囊直接接触法进行超声内镜检查, 了解胆胰系统情况后, 重点对胆管下段进行检查, 发现高回声的, 注意其后有无声影, 能否随体位改变而移动; 发现低回声病变的, 判断其范围及与周围组织的关系, 必要时在EUS引导下避开血管等重要结构, 选择最合适穿刺路径进行穿刺. 将穿刺针连同针芯插入超声内镜工作管道, 穿刺针手柄固定于内镜工作管道外口. 解除手柄上的固定锁, 根据病变的大小, 确定进针长度后锁定固定锁, 快速将穿刺针插入病变内, 将针芯回位后拔出, 连接负压注射器, 保持负压15-20 mL, 在病灶中反复抽插10-15次, 解除负压, 退出穿刺针. 将组织条用滤纸包裹后固定于5 mL 40 g/L甲醛的瓶中, 送病理检查; 将穿刺物行细胞学涂片2-4张, 固定于950 mL/L中送细胞学检查; 每针穿刺获得的剩余标本收集至盛有约10 mL cytolyt液的标本管中, 震荡标本管数次, 穿刺结束后, 静置标本管片刻, 待标本中有形成分沉淀后, 将上层液体送检液基细胞学检查; 剩余的固体穿刺物收拢至滤纸片上, 40 g/L甲醛溶液固定后送病理检查. 以肉眼可见组织条或当场见靶细胞为满意取材.

1.2.2 诊断依据: 根据EUS下见回声的高低、大小、边界、与周围组织的关系及有无肿大的淋巴结(边界清, 低回声, 直径一般>1 cm, 常有多个融合的表现)来判断良恶性; 行EUS-FNA患者, 由所获得的组织病理或细胞学结果来判断.

统计学处理 计算诊断准确率、敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值. 应用SPSS17.0分析, 两样本率的比较采用χ^2检验, P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 EUS下胆总管狭窄的影像主要表现 胆管癌: 病变近端胆总管不同程度扩张, 其内可见低回声团块, 向腔内凸起, 边界不规整, 侵犯管壁甚至周围血管和淋巴结等(图1A). 胰腺癌: 胰腺增大, 病灶一般呈低回声的或混合回声, 边界欠清, 呈“蟹足样”改变, 累及周围血管、淋巴结等, 常伴胆管和胰管扩张(图1B). 十二指肠乳头癌: 十二指肠乳头增大, 边界欠清, 常累及胆总管肠壁内段, 受累部分胆总管狭窄, 远端胆管不同程度扩张, 侵犯管壁及周围组织等(图1C). 胆总管结石: 胆总管腔内见伴有声影的强回声团块, 个别呈中等回声或低回声, 结石回声与管壁之间界限清晰, 一般可随体位移动, 近端胆管不同程度扩张(图1D).

2.2 胆总管狭窄的最终诊断情况 39例患者均行B超、MRI及EUS检查; 根据手术、EUS-FNA、经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)获得的组织或细胞学病理结果、病史及4 mo以上的随访, 39例胆总管狭窄患者最终确诊为

表 1　胆总管狭窄的最终诊断情况

确诊疾病	例数*n*(%)
恶性胆总管狭窄	30
胰腺癌侵犯胆总管	10(33.3)
胆管细胞癌	8(26.7)
十二指肠乳头癌	6(20.0)
肝癌侵犯胆总管	2(6.7)
胆囊癌累及胆总管	2(6.7)
恶性间质瘤	1(3.3)
神经内分泌癌	1(3.3)
良性胆总管狭窄	9
单纯胆管炎性狭窄	3(33.3)
胆总管结石	2(22.2)
肝吸虫病	2(22.2)
外部压迫	2(22.2)

表 2　EUS、B超及MRI对胆管良恶性狭窄鉴别诊断准确率的比较

检测方法	确诊	漏诊	准确率(%)
EUS	36	3	92.3
MRI	30	9	76.9
B超	24	15	61.5
EUS-FNA	4	0	100.0

EUS: 超声内镜; MRI: 核磁共振成像; EUS-FNA: 超声内镜下细针穿刺.

恶性病变30例(76.9%)、确诊为良性病变9例(23.1%). 具体诊断结果如表1.

2.3 EUS、B超及MRI对胆管良恶性狭窄鉴别诊断准确率情况 EUS、MRI及B超对胆总管狭窄性疾病良恶性鉴别诊断的准确率分别为92.3%、76.9%、61.5%, EUS-FNA对胆管狭窄性疾病鉴别诊断的准确率达100%. EUS诊断准确率显著高于MRI和B超(P<0.05); EUS-FNA诊断准确率显著高于这三项检查(P<0.05)(表2).

2.4 三种检查方法诊断敏感性等的对比情况 EUS、MRI及B超对胆管狭窄性疾病良恶性鉴别诊断的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值如表3. 相比, EUS、MRI及B超三者的敏感性、阴性预测值差异有统计学意义, 以EUS最高(均P<0.05); 特异性、阳性预测值差异无统计学意义(均P>0.05).

2.5 患者的治疗及随访情况 39例患者均EUS、MRI和B超检查, 最终30例确诊为恶性狭窄, 9例确诊为良性狭窄; 30例确诊胆管恶性狭窄患者, 行外科手术17例(56.7%)、行胆道射频治疗介入治疗5例、行单纯化疗2例、行ERCP治疗1例、放弃治疗9例, 手术患者中3例行B超引导下放射性粒子^{125}I植入术, 6例行辅助化疗. 上述30例患者随访期间死亡7例, 9例患者病情出现不同程度的恶化. 9例确诊胆管良性狭窄者, 行手术治疗3例, ERCP治疗3例, 肝吸虫驱虫治疗2例, 介入治疗1例, 所有良性患者随访期间一般情况可, 未见出现特殊不适. 行EUS-FNA的4例患者术后均无胰腺炎、出血、穿孔并发症发生.

应用要点

本研究对今后临床上推广EUS及EUS-FNA对胆总管良恶性狭窄的诊断有较好指导作用, 且EUS检查无创, 诊断准确率高, 在临床上应用前景优越, 安全性高, 值得大力推广.

3 讨论

胆总管狭窄病因主要源于胆道或胰腺疾病, 其良恶性的诊断对患者的治疗方法、预后都有重要影响. 随着B超、多层螺旋CT、MRI的广泛应用, 以及ERCP和超声内镜的发展, 临床上对胆总管狭窄诊断和治疗都得到了提高.

ERCP是胆管狭窄的诊断和治疗的重要方法, 能间接显示胆胰管的形态, 经十二指肠乳头插管后能进行扩张、支架放置引流等方法使胆道达到迅速减压; 同时可通过胆道细胞刷检或活检能够获得的细胞学或组织学样本. 但是ERCP不能对肿瘤的侵袭范围、血液供应、有无周围淋巴结转移等做出判断, 而且其为有创检查, 可能造成消化道出血、急性梗阻性化脓性胆管炎和出血坏死型胰腺炎等. 本次研究选择B超、MRI、EUS三种临床上常用的对胆总管下段狭窄性疾病无创的诊断方法.

B超以其经济、便捷、无痛、可重复性等优点, 成为临床上考虑胆总管狭窄性疾病首选的影像学检查手段, 但胆总管末端因受胃及十二指肠等空腔脏器内的气体干扰、病灶位于腹腔深部等原因影响, 致使胆总管下段在超声图像上显示不清易造成漏诊或误诊, 文献报道超声检查对胆总管下段结石的显示率仅达36%-54%[1]. 经腹部超声是用于怀疑胆道病变的最初的检查方法, 但并不是检查胆总管的可靠方法, 因为肠气的干扰[2]. 通常认为积极的发现问题是B超检查的重点, 此外还需要其他检查方法来进一步验证并确定问题[3]. 本次研究中, B超对胆总管狭窄的良恶性鉴别诊断准确率仅为61.5%, 临床上还需行其他检查以提高诊断的准确率.

MRI对软组织对比分辨率高, 可获得多种

名词解释
超声内镜下细针穿刺术(EUS-FNA): 在内镜的引导下通过内镜管道穿刺入目标组织, 以获取目标的细胞和组织用于病理学等检查的方法.

表 3 EUS、MRI及B超对胆管良恶性狭窄鉴别诊断敏感性等的比较 %(n1/n)

检测方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
EUS	96.4(27/28)	81.2(9/11)	93.1(27/29)	90.0(9/10)
MRI	92.3(24/26)	75.0(6/8)	92.3(24/26)	46.2(6/13)
B超	53.3(16/30)	88.9(8/9)	94.1(16/17)	36.4(8/22)

EUS: 超声内镜; MRI: 核磁共振成像.

图像, 信息量大, 便于诊断, 但其扫描时间较长, 受患者配合度的影响, 部分病例图像边缘不同程度模糊. MRI对下段胆管癌与炎性改变鉴别诊断有一定限度[4]; 是壶腹区病变诊断及鉴别诊断的重要方法, 但也存在一定限度, 必要时进行ERCP等检查, 并密切随访观察, 减少漏诊及误诊的发生[5]. MRCP可清晰显示胆管系统的形态结构, 能较好地显示腔内病变, 但同ERCP一样不能对肿瘤的侵袭范围、血液供应、有无周围淋巴结转移等做出判断, 故MRCP不列入本次研究范畴. 本次研究中, MRI对胆总管良恶性狭窄的鉴别有较高的准确率和阳性预测值, 但阴性预测值较低, 对诊断有一定的影响.

EUS结合了内镜直视技术和超声成像技术, 探头直接进入所要检查的最近部位, 不受胆道是否狭窄及结石大小的影响, 能最大限度地避免腹壁脂肪和胃肠气体的干扰, 从而获得十分清晰的胆道超声成像, 是胆总管狭窄性疾病诊断中最有效的工具之一[6,7]. 与腹部B超相比, EUS避免了腹壁脂肪和肠道气体的影响, 获得更加清晰直观的超声图像; 与MRI相比, EUS对软组织的层次成像更加清晰, 可避免MRI出现的伪影影响判断等问题. 关于422例病理诊断为壶腹癌患者的Meta分析显示, EUS对预测壶腹癌的浸润程度、淋巴结转移情况与病理结果有较高的一致性[8]. EUS对胆管癌淋巴结转移检出率达70%-90%, 对肿瘤TN分期评估正确率为65%-85%, 优于体表超声、CT、ERCP和MRCP等检查[9]. 对临床怀疑的胆源性胰腺炎的确诊率, EUS优于ERCP、CT、体表超声等检查[10]. 故EUS对胆胰系统良恶性病变均有较高的诊断准确率. 此外, EUS能提高其他检查方法难以解释的胆管狭窄的诊断率[11]. 本次研究中, EUS对胆总管良恶性狭窄的诊断准确率、敏感性和阴性预测值均较其他两种检查方法高, 可作为临床上对此类疾病无创性检查的首选.

EUS-FNA能克服传统超声引导下穿刺过程中腹壁脂肪、肠腔气体及胃前壁等可能干扰图像质量并延长了穿刺距离等缺点, 可更直接获得组织细胞标本, 从而提高穿刺取材的成功率及阳性率[12]. 文献报道, 若疑诊为肝外胆管恶性狭窄, 且已行ERCP或胆道镜引导下活检和/或细胞刷检仍未明确诊断者, 则应考虑行EUS探查, 必要时行EUS-FNA, 可提高肝外胆管狭窄的诊断率[13]. Hewitt等[13]纳入36个研究进行Meta分析, 得出EUS-FNA对胰腺实质性占位病变的诊断灵敏度为85%, 特异度为98%; 通过穿刺取得细胞块行免疫组织化学等技术有助于胰腺实性占位病变的定性诊断和组织学分型诊断[14,15]. 一项对35例患者行EUS-FNA检查结果的回顾性研究表明, 以外科手术结果作为金标准, EUS-FNA对胆管恶性肿物或狭窄的诊断率为100%, EUS-FNA能提高EUS的诊断价值[16]. 本次研究中, 4例患者考虑胰腺恶性病变引起的胆总管狭窄, 经超声内镜穿刺后取得组织病理或细胞学结果, 与患者后续手术治疗病理结果一致, 均为胰腺癌侵犯胆总管, 与上述研究结果一致. 由此我们认为, EUS-FAN对胆总管良恶性狭窄鉴别诊断率有一定的提高作用, 由于EUS-FNA样本量较少, 有待进一步研究.

4 参考文献

1 Sodickson A, Mortele KJ, Barish MA, Zou KH, Thibodeau S, Tempany CM. Three-dimensional fast-recovery fast spin-echo MRCP: comparison with two-dimensional single-shot fast spin-echo techniques. *Radiology* 2006; 238: 549-559 [PMID: 16436816 DOI: 10.1148/radiol.2382032065]

2 Songür Y, Temuçin G, Sahin B. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of dilated common bile duct. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 302-305 [PMID: 11588544 DOI: 10.1097/00004836-200110000-00009]

3 Hashimoto M, Itoh K, Takeda K, Shibata T, Okada T, Okuno Y, Hino M. Evaluation of biliary abnormalities with 64-channel multidetector CT.

Radiographics 2008; 28: 119-134 [PMID: 18203934 DOI: 10.1148/rg.281075058]
4 王占秋, 卢武胜, 刘兰祥, 李京龙. MRI不同检查方法诊断壶腹区域病变的价值. 华西医学 2008; 23: 1097-1098
5 Poddar U, Thapa BR, Bhasin DK, Prasad A, Nagi B, Singh K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of pancreaticobiliary disorders in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 927-931 [PMID: 11555109 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02545.x]
6 Lin LF, Huang PT. Linear endoscopic ultrasound for clinically suspected bile duct stones. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 251-254 [PMID: 22721618 DOI: 10.1016/j.jcma.2012.04.006]
7 Fabbri C, Polifemo AM, Luigiano C, Cennamo V, Fuccio L, Billi P, Maimone A, Ghersi S, Macchia S, Mwangemi C, Consolo P, Zirilli A, Eusebi LH, D'Imperio N. Single session versus separate session endoscopic ultrasonography plus endoscopic retrograde cholangiography in patients with low to moderate risk for choledocholithiasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1107-1112 [PMID: 19638088 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05828.x]
8 Trikudanathan G, Njei B, Attam R, Arain M, Shaukat A. Staging accuracy of ampullary tumors by endoscopic ultrasound: meta-analysis and systematic review. *Dig Endosc* 2014; 26: 617-626 [PMID: 24533918 DOI: 10.1111/den.12234]
9 Zerbi A, Balzano G, Leone BE, Angeli E, Veronesi P, Di Carlo V. Clinical presentation, diagnosis and survival of resected distal bile duct cancer. *Dig Surg* 1998; 15: 410-416 [PMID: 9845623 DOI: 10.1159/000018654]
10 Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 28-32 [PMID: 10625791 DOI: 10.1016/S0016-5107(00)70382-8]
11 Lee JH, Salem R, Aslanian H, Chacho M, Topazian M. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1069-1073 [PMID: 15180727 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30223.x]
12 杨秀疆, 谢渭芬, 任大宾, 刘苏, 陈伟忠, 胡志前, 蔡洪培. 内镜超声引导细针穿刺对胰腺癌的诊断价值. 中华消化杂志 2005; 25: 462-465
13 Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 319-331 [PMID: 22248600 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.049]
14 杨秀疆, 孙波诊. 超声内镜对胆道疾病的诊断. 诊断学理论与实践 2015; 14: 91-94
15 Qin SY, Zhou Y, Li P, Jiang HX. Diagnostic efficacy of cell block immunohistochemistry, smear cytology, and liquid-based cytology in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic lesions: a single-institution experience. *PLoS One* 2014; 9: e108762 [PMID: 25259861 DOI: 10.1371/journal.pone.0108762]
16 Byrne MF, Gerke H, Mitchell RM, Stiffler HL, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Jowell PS. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions. *Endoscopy* 2004; 36: 715-719 [PMID: 15280978 DOI: 10.1055/s-2004-825657]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

EUS对胆总管下段良恶性狭窄的鉴别较B超、MRI有较高的诊断准确率, EUS-FNA通过获得组织病理和细胞学检查结果能在一定程度上提高EUS诊断的准确率, 临床上值得进一步的研究及推广.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4898

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4898-4904
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

降钙素原在急性胰腺炎中的病情判断价值

徐永红, 闫 领, 边 城, 田字彬, 荆 雪

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症之一, 部分患者病情严重, 进展迅速, 病死率高. 目前临床常用的评估AP病情的指标存在耗时长、检查繁琐、受主观因素影响等局限. 近年来研究发现降钙素原(procalcitonin, PCT)是早期评估AP严重程度的可靠指标.

徐永红, 闫领, 田字彬, 荆雪, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266000
边城, 青岛大学附属医院感染科 山东省青岛市 266000
徐永红, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 此课题由徐永红设计; 研究过程由闫领、荆雪及边城操作完成; 数据分析由田字彬与闫领完成; 本论文写作由徐永红与闫领完成.
通讯作者: 徐永红, 副主任医师, 266000, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. yonghong6868@sina.com
电话: 18661808913
收稿日期: 2015-08-04 修回日期: 2015-09-23
接受日期: 2015-10-13 在线出版日期: 2015-10-28

Value of procalcitonin in assessing severity of acute pancreatitis

Yong-Hong Xu, Ling Yan, Cheng Bian, Zi-Bin Tian, Xue Jing

Yong-Hong Xu, Ling Yan, Zi-Bin Tian, Xue Jing, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China
Cheng Bian, Department of Infection, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China
Correspondence to: Yong-Hong Xu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. yonghong6868@sina.com
Received: 2015-08-04 Revised: 2015-09-23
Accepted: 2015-10-13 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of procalcitonin (PCT) in assessing the severity of acute pancreatitis (AP).

METHODS: A total of 154 unrelated patients diagnosed with AP and 41 healthy control subjects were enrolled in this study. The 154 patients with AP were divided into three groups according to the severity of AP: mild acute pancreatitis (MAP) (n = 56), mild-severe acute pancreatitis (MSAP; n = 51), and severe acute pancreatitis (SAP; n = 47). Serological assays of PCT, C-reactive protein, hematocrit, and leukocytes were carried out in accordance with the standard clinical laboratory methods. The score of Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) was determined for all patients. Differences in the serum indexes between two groups, and the association between PCT and AP mortality were evaluated.

RESULTS: The levels of serum PCT were the highest in the SAP group, followed by the MSAP group, the MAP group, and the control group (P = 0.000). The levels of serum PCT were positively associated with BISAP score in patients with AP. The sensitivity and specificity of serum PCT in diagnosis of SAP, similar to those of the score of BISAP, were 77.8% and 87.1%, respectively. AP patients with a PCT level > 2.0 ng/mL had a poor prognosis.

CONCLUSION: Our results indicate that the levels of serum PCT may represent an early sensitive biomarker for evaluating the severity of AP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Procalcitonin; BISAP score

Xu YH, Yan L, Bian C, Tian ZB, Jing X. Value of procalcitonin in assessing severity of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4898-4904

同行评议者
李淑德, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4898.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4898

摘要

目的: 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)中的病情判断价值.

方法: 本研究纳入了154例AP患者和41例健康对照人群. 根据AP诊治指南将病例组分为三组: 轻症组(56例)、中重症组(51例)和重症组(47例). 检测受试者的血清PCT、C-反应蛋白、红细胞比容及白细胞水平. 计算病例急性胰腺炎严重程度床边评分(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP). 比较各组间血清学指标的差异及血清PCT水平与AP患者病死率的关系.

结果: 血清PCT浓度在各组间均不相同: 重症组>中重症组>轻症组>对照组(P = 0.000). AP患者血清PCT水平与BISAP评分呈正相关. PCT诊断SAP的敏感度、特异度分别为77.8%和87.1%, 与BISAP评分的诊断价值相当. PCT浓度高于2.0 ng/mL时, AP患者预后较差.

结论: PCT可以作为早期评估AP严重程度的敏感指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; 降钙素原; BISAP评分

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者血清降钙素原(procalcitonin, PCT)浓度与急性胰腺炎严重程度床边评分(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis)对AP的病情判断价值相当; PCT浓度高于2.0 ng/mL时, AP患者预后较差.

徐永红, 闫颂, 边城, 田宇彬, 荆雪. 降钙素原在急性胰腺炎中的病情判断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4898-4904
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4898.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4898

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症之一, 全球发病率在1.75/万-7.34/万, 且近年来有上升趋势[1]. 大多数急性胰腺炎有自限性, 10%-20%的患者病情严重, 进展迅速, 合并局部或全身并发症, 成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 病死率达36%-50%[2]. 早期预测病情并尽早防治对指导治疗、改善预后具有重要意义. 目前临床常用的评估AP病情的指标包括多因素预后评价系统和成像研究[3], 如Ranson评分、急性生理与慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score Ⅱ, APACHE Ⅱ)、Balthazar CT分级等, 但存在耗时长、检查繁琐、受主观因素影响等局限. 近年来研究发现降钙素原(procalcitonin, PCT)是早期评估AP严重程度的可靠指标[4], 但关于PCT诊断SAP的具体界值、PCT与AP病死率之间的关系、AP病程中PCT水平的变化等问题尚无统一标准. 本研究通过分析AP患者发病早期血清PCT、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞比容(hematocrit, HCT)、白细胞(leukocyte, WBC)的水平及急性胰腺炎严重程度床边评分(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP), 评价PCT对AP病情的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-04/2015-04青岛大学附属医院收治的154例急性胰腺炎患者作为试验组, 根据患者的临床表现及辅助检查结果, 分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)组(56例)、中重症急性胰腺炎(mild-severe acute pancreatitis, MSAP)组(51例)和SAP组(47例), 全部患者的临床诊断及分型诊断过程均符合中国急性胰腺炎诊断指南(2014)[5]的诊断和分型标准. 其中, MAP组中男28例, 女28例, 年龄16-82岁, 平均年龄44岁±16岁; MSAP组中男25例, 女26例, 年龄25-85岁, 平均年龄51岁±20岁; SAP组中男27例, 女20例, 年龄24-90岁, 平均年龄52岁±17岁. 选择41例健康体检者作为对照组, 其中男21例, 女20例, 年龄32-73岁, 平均年龄54岁±12岁. 受检者排除标准: (1)伴胶原血管疾病、肿瘤等严重衰竭性疾病; (2)慢性胰腺炎; (3)严重贫血、重大外伤、重大手术; (4)心、肝、肾等器质性疾病者; (5)真性红细胞增多症和继发性红细胞增多症等血液系统疾病. 三组受检者在性别比例、年龄及一般资料上无显著性差异(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法 登记受试者的年龄、性别、病史、

研发前沿
PCT诊断重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的具体界值、PCT与AP病死率之间的关系、AP病程中PCT水平的变化等问题尚无统一标准. Lankisch研究认为AP患者发病24 h内红细胞比容(hematocrit, HCT)对SAP的阴性预测值较大, SAP患者中HCT增高者较多见. 而本研究中发现病例组与对照组HCT水平并无统计学差异, 因此HCT与AP的关系有待进一步研究.

相关报道 Mofidi等认为PCT浓度越大, 发生坏死性急性胰腺炎风险越大, 病情越重, 与本研究结果一致. 国内外研究表明, 不同检测方法所得PCT浓度不一致, 可以解释各研究中PCT诊断SAP的界值不一致, 同时有助于选择合适的检测方法来进行有效的检测.

表 1 SAP组、MSAP组、MAP组与对照组PCT、HCT水平

分组	PCT(ng/mL)	HCT(%)
SAP组	2.87(5.80)	40.25 ± 9.30
MSAP组	0.87(1.12)	39.67 ± 7.77
MAP组	0.26(0.24)	39.07 ± 5.71
对照组	0.03(0.03)	40.10 ± 2.73
*P*值	0.000	0.488

PCT: 降钙素原; HCT: 红细胞比容; SAP: 重症急性胰腺炎; MSAP: 中重症急性胰腺炎; MAP: 轻症急性胰腺炎.

血压、心率、体温等一般资料. AP组入院24 h内取其静脉血检测淀粉酶、血糖、血钙、肝肾功、PCT、HCT、CRP、WBC等实验室指标并进行BISAP评分, 随机入选41例体检健康者为对照组, 同样抽取外周静脉血用于检测血清PCT、CRP、WBC、HCT浓度. 目前PCT检测方法包括胶体金层析法、双抗夹心免疫发光法、酶联免疫荧光法、电化学发光法等多种检测方法. 国内外研究[6-8]表明, PCT浓度高于2.0 ng/mL时各种检测方法所测结果的一致性较好, PCT 浓度低于2.0 ng/mL时电化学发光法定量检测PCT的结果更为确切. 我们采用电化学发光法测定PCT, 全自动干化学法测定血淀粉酶, 应用全自动生化分析仪测定血糖、血钙、肝肾功、CRP, 应用全自动血液细胞分析仪检测WBC及HCT. 将所得数据进行统计学分析.

统计学处理 采用SPSS19.0软件分析. 正态分布的计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用非配对*t*检验; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示, 两个独立样本间比较采用Mann-whitney *U*方法检验, 多个独立样本间比较采用Kruskal-Wallis *H*方法检验; 计数资料以百分率表示, 采用χ^2(*n*>40)检验和Fisher确切概率法检验(*n*<40). 相关性分析采用非参数Spearman等级相关分析. 通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC curve)评价各指标对SAP的诊断效能, 选择最大约登指数(Youden's index, YI)时PCT水平作为诊断SAP的界值(cut-off point)并计算其特异度(specificity, Spe)和敏感度(sensitivity, Sen). 采用双侧检验进行统计学推断, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SAP组、MSAP组、MAP组与对照组PCT、HCT水平比较 在本试验中PCT浓度不满足正态分布的条件, 以中位数(四分位数间距)表示, HCT水平符合正态分布, 以mean±SD表示, 采用单因素方差分析比较4组的血清HCT水平, 结果显示*F*(HCT)值 = 2.428, *u* = 3, *P* = 0.488, 按α<0.05检验水准, 4组HCT水平无统计学差异(表1). 采用Kruskal-Wallis *H*检验方法比较四组PCT浓度有无差别, 结果显示*H*(PCT)值 = 90.282, *u* = 3, *P*<0.001, 按α<0.05检验水准, 4组PCT浓度差异有统计学意义. 再采用Mann-Whimey *U*检验对4组患者PCT浓度进行两两比较, 结果显示PCT浓度: SAP组>MSAP组>MAP组>正常对照组, 差别有统计学意义.

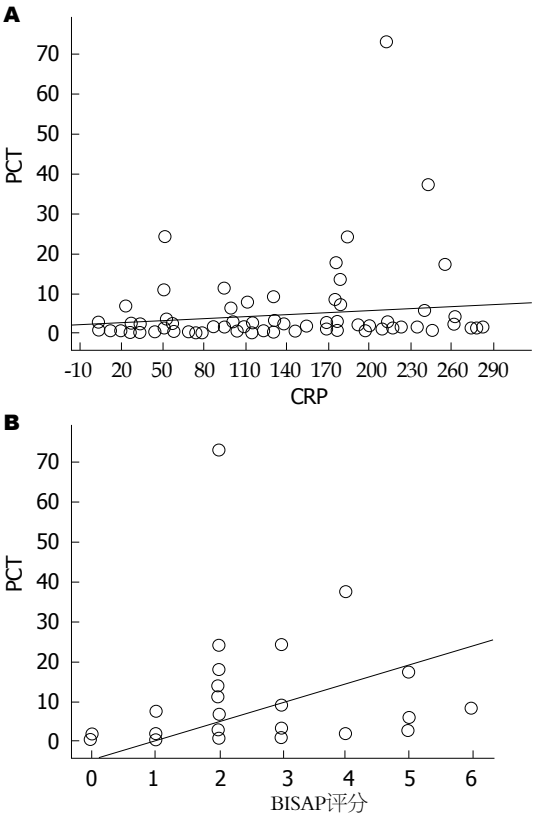


图 1 PCT浓度与CRP浓度、BISAP评分的相关性. A: PCT浓度与CRP浓度的散点图; B: PCT浓度与BISAP评分的散点图. PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边评分.

2.2 PCT与CRP、BISAP评分的相关性分析 经非参数等级相关分析显示: PCT与CRP的Spearman相关系数为0.432(*P*<0.001), PCT与BISAP评分的Spearman相关系数为0.581(*P*<0.001), 可见AP患者PCT水平与BISAP评分、CRP水平呈正相关(图1).

2.3 PCT、CRP与BISAP评分对SAP的诊断效能比较 本试验中选取CRP及BISAP评分作为

表 2　CRP、PCT、BISAP评分诊断SAP的曲线下面积

指标	曲线下面积	95%置信区间	*P*值
CRP	0.676	0.581–0.771	0.001
PCT	0.858	0.795–0.921	0.000
BISAP评分	0.847	0.780–0.914	0.000

零假设为AUC = 0.5. PCT: 降钙素原; CRP: C–反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边评分.

表 3　PCT、CRP及BISAP评分诊断SAP的cut–off值、敏感度、特异度

指标	cut–off 值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
PCT(ng/mL)	2.05	77.80	80.60	0.584
	2.11	77.80	83.90	0.617
	2.17	77.80	87.10	0.649
	2.18	74.10	87.10	0.612
	2.22	70.40	87.10	0.575
BISAP评分	1.00	100.00	4.70	0.047
	2.00	95.70	41.10	0.368
	3.00	74.50	84.10	0.586
	4.00	23.40	100.00	0.234
CRP(mg/L)	122.89	66.00	69.20	0.352
	127.89	66.00	70.10	0.361
	130.05	66.00	71.00	0.370
	130.36	63.80	71.00	0.348
	133.595	55.30	71.00	0.263

PCT: 降钙素原; CRP: C–反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边评分.

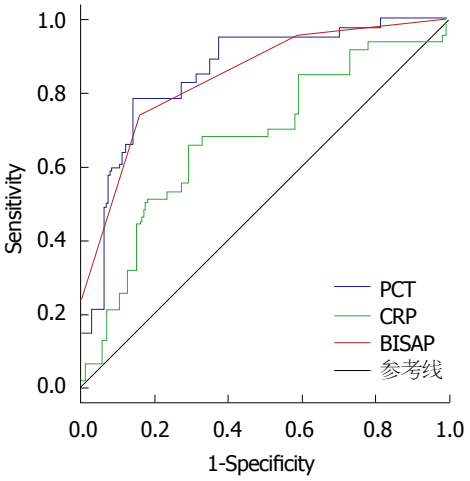


图 2　PCT、CRP及BISAP评分诊断SAP的ROC曲线. PCT: 降钙素原; CRP: C–反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边评分; SAP: 重症急性胰腺炎.

PCT诊断SAP的对照指标, 绘制PCT、CRP与BISAP评分诊断SAP的ROC曲线(图2), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC)(表2). 分别选取最大YI时PCT、CRP、BISAP评分的cut-off值作为其对SAP的临床诊断参数, 并记录Sen和Spe(表3). 结果显示PCT浓度诊断SAP的敏感性、特异性与BISAP评分相当, PCT与BISAP评分对SAP的诊断效能均优于CRP.

2.4 PCT不同浓度组病死率的比较　结合各种检测方法的精确度, 目前国内外学者普遍认为, PCT浓度低于0.5 ng/mL为正常, 0.5-2.0 ng/mL为轻度升高, 2.0 ng/mL以上为明显升高, 10.0 ng/mL以上为极度升高[9,10]. 我们将154例AP患者以PCT浓度<0.5, 0.5-2.0, ≥2.0 ng/mL为标准分成PCT正常组、PCT轻度升高组和PCT明显升高组, 采用行×列表χ^2检验对3组住院期间的病死率进行比较, 结果提示3组AP患者病死率不同, 进一步采用Fisher确切概率法进行两两比较, 发现PCT正常组和PCT轻度升高组的病死率无差别, PCT明显升高组的病死率大于其他两组的病死率(表4).

2.5 ABP组与ANBP组血清PCT、HCT、CRP、WBC水平的比较　将所有AP患者按照发病诱因分为急性胆源性胰腺炎(acute biliar

创新盘点
本文选择国内外研究公认的有效检测方法进行研究, 同时样本量有所增多, 结合BISAP评分提高PCT早期诊断SAP的可信度.

应用要点
探讨PCT对AP病情判断的价值, 有助于通过PCT早期评估AP患者的病情严重程度, 改善患者预后.

表 4 PCT不同浓度组病死率的比较

分组	死亡	存活	合计	病死率(%)	χ^2值	*P*值
PCT正常组	0	51	51	0	1.823	0.497
PCT轻度升高组	2	55	57	3.509	11.049	0.001[b]
PCT明显升高组	12	34	46	26.087	15.183	0.000[d]

[b]*P*<0.01 *vs* PCT明显升高组; [d]*P*<0.01 *vs* PCT正常组. PCT: 降钙素原.

表 5 ABP组、ANBP组血清PCT、HCT、CRP、WBC水平的比较

分组	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	HCT(%)	WBC($\times 10^9$/L)
ABP组	0.85(1.90)	99.94(122.18)	38.83 ± 6.33	13.38(6.2)
ANBP组	0.87(1.96)	98.50(144.92)	40.23 ± 8.40	13.76(6.4)
*P*值	0.808	0.683	0.239	0.458

PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; HCT: 红细胞比容; WBC: 白细胞; ABP: 急性胆源性胰腺炎; ANBP: 急性非胆源性胰腺炎.

pancreatitis, ABP)组和急性非胆源性胰腺炎(ANBP)组. ABP组69例, 其中男34例, 女35例, 年龄16岁-85岁, 平均年龄50岁±18岁; ANBP组85例, 其中男46例, 女39例, 年龄20岁-90岁, 平均年龄49岁±18岁. 两组患者在性别、年龄上无明显统计学差异. 两组患者PCT、CRP、WBC浓度为非正态分布, 以中位数(四分位数间距)表示, 两组患者HCT水平符合正态分布, 以mean±SD表示, 采用 Mann-Whimey *U*检验方法分别比较两组PCT、CRP、WBC浓度, 采用两独立样本*t*检验比较两组患者HCT水平(表5). 按照$\alpha = 0.05$的检验水准, 两组患者发病早期PCT、HCT、CRP、WBC水平均无统计学差异.

3 讨论

PCT是一种无激素活性的糖蛋白, 正常生理状态下为甲状腺C细胞分泌的血清降钙素前肽, 外周血PCT的半衰期为25-30 h, 稳定性好, 其浓度取决于血浆中PCT的衰减和新生成的PCT间的平衡. 严重细菌感染引起全身炎症反应时, PCT可由肝、肺、肾等器官的单核细胞和白细胞分泌[11], 浓度明显升高. 目前PCT已广泛应用于脓毒症、感染性休克、MODS、SIRS等危重症临床诊断, 被认为是全身细菌感染的一种特异性指标[12].

近年来国内外研究认为PCT与AP严重程度密切相关[13]. Mofidi等[14]、Rau等[15]认为PCT浓度越大, 发生感染坏死性急性胰腺炎风险越大, 病情越重. Bezamrevic等[16]的研究发现, 入院24 h SAP患者的血清PCT浓度明显高于MAP患者. 本研究通过检测154例AP患者入院24 h内的血清PCT浓度, 同时检测41例健康受试者的PCT水平, 发现AP患者PCT浓度明显升高, 且浓度越高, 病情越重, 说明PCT可以作为AP早期病情评估的指标, 这与Makay等[17]、Oláh等[18]研究一致.

Woo等[19]、Rau等[20]分别利用化学发光免疫法检测AP患者PCT浓度, 提出PCT诊断SAP的临床界值分别为1.77 ng/mL、1.8 mg/L. 在本试验中, 我们利用电化学发光法检测AP患者血清PCT浓度, 发现PCT浓度为2.17 ng/mL时诊断SAP的效能最大. 各研究中PCT对SAP诊断界值的不一致考虑与检测方法、样本量等方面不同有关.

Ammori等[21]曾报道AP患者入院时血清PCT浓度高于2.0 ng/mL能精确预测发生脓毒症并发症和死亡. Rau等[15]曾报道PCT高于2.0 ng/mL时急性胰腺炎患者合并死亡或多器官功能障碍的风险性明显升高.在本试验中, AP患者入院24 h内的PCT浓度高于2.0 ng/mL时病死率为26.087%, 较PCT浓度低于2.0 ng/mL时明显升高, 说明PCT高于2.0 ng/mL是AP患者病情严重、预后不良的指征.

2008年, 美国Wu等[22]提出了应用于AP病情评估的BISAP评分, 研究[23,24]显示, 该评分方

法预测AP患者器官衰竭、并发症和死亡率的准确性与传统的Ranson's、APACHEⅡ和CTSI评分相当. Papachristou等[23]报道BISAP≥3分时发生SAP的风险明显增大. 本研究中, AP患者入院24 h内的PCT水平与BISAP评分呈正相关, 进一步分析显示PCT与BISAP评分对诊断SAP的敏感度、特异度相当, 表明PCT可以作为早期诊断SAP的敏感性指标.

HCT是临床常用的实验室检测指标之一, 其升高提示血液浓缩, 反映了体液向腹腔、肠腔和腹膜后等间隙转移的程度及病情的严重程度. SAP早期因炎症和血管活性物质的激活, 导致微血管通透性升高, 血液浓缩, 引起微循环障碍和多器官组织的低灌注损伤, 提示HCT与AP发展相关. Lankisch 等[25]的研究均表明AP患者发病24 h内HCT对SAP的阴性预测值较大, 当男性HCT≤43.0%, 女性HCT≤39.6%时发生SAP的可能性较小, 提示SAP患者中HCT增高者较多见. 本研究中发现MAP组、MSAP组、SAP组与对照组HCT水平并无统计学差异.

本研究表明, 降钙素原可以作为早期诊断重症急性胰腺炎的敏感指标, 其浓度越高, 病情越重, 高于2.0 ng/mL时患者病死率升高.

4 参考文献

1 Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 18-31 [PMID: 22339380 DOI: 10.3109/10408363.2012.658354]
2 Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *CMAJ* 2011; 183: 673-677 [PMID: 21422134 DOI: 10.1503/cmaj.101433]
3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
4 Wang YS, Li XJ, Zhao WO. TREM-1 is a positive regulator of TNF-α and IL-8 production in U937 foam cells. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12: 94-101 [PMID: 22642593]
5 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中华外科杂志 2015; 53: 50-53
6 Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30: 556-573 [PMID: 17766633]
7 吴金斌, 郑若洋, 欧嘉文. 定量检测降钙素原的方法学评价. 检验医学与临床 2015; 12: 780-782
8 王树.电化学发光法和胶体金免疫层析法测定血清降钙素原优劣性分析. 淮海医药 2015; 33: 131-132
9 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 944-951
10 Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 228-233 [PMID: 21992929 DOI: 10.1136/archdischild-2011-300178]
11 Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 4: S346-S350 [PMID: 21460294 DOI: 10.1093/cid/cir050]
12 Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 182-189 [PMID: 21228358 DOI: 10.1309/AJCP1MFYINQLECV2]
13 Sato N, Endo S, Kasai T, Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Kitamura M, Wakabayashi G. Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2004; 115-116: 243-249 [PMID: 17564321]
14 Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81 [PMID: 19541012 DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.013]
15 Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754 [PMID: 17457167]
16 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
17 Makay R, Issekutz A, Banga P, Belágyi T, Oláh A. [Role of procalcitonin rapid test in the differential diagnosis of uninfected and infected forms of acute pancreatitis]. *Magy Seb* 2003; 56: 31-33 [PMID: 12764990]
18 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Makay R, Zaborszky A. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 243-245 [PMID: 15783040]
19 Woo SM, Noh MH, Kim BG, Hsing CT, Han JS, Ryu SH, Seo JM, Yoon HA, Jang JS, Choi SR, Cho JH. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 31-37 [PMID: 21778801]
20 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*

同行评价

本文探讨降钙素原对急性胰腺炎病情判断的价值, 有重要临床指导意义.

1997; 41: 832-840 [PMID: 9462219]
21 Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylén ES, White JC, Larvin M, McMahon MJ. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br J Surg* 2003; 90: 197-204 [PMID: 12555296]
22 Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703 [PMID: 18519429 DOI: 10.1136/gut.2008.152702]
23 Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441; quiz 442 [PMID: 19861954 DOI: 10.1038/ajg.2009.622]
24 张嘉, 杨骥. BISAP评分系统对急性胰腺炎严重程度评估的荟萃分析. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 149-153
25 Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2081-2085 [PMID: 11467635]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4905

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4905-4910
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

不同临床类型胰腺炎患者病原学感染的特点

刘敏雪, 戴仲秋, 王远芳, 马 莹, 陈知行, 康 梅, 谢 轶

刘敏雪, 戴仲秋, 王远芳, 马莹, 陈知行, 康梅, 谢轶, 四川大学华西医院实验医学科 四川省成都市 610041
刘敏雪, 主要从事病原微生物学的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81000712
作者贡献分布: 数据分析与文章起草由刘敏雪完成; 数据收集、讨论由戴仲秋、王远芳、马莹、陈知行及康梅完成; 课题设计、文章修改及审阅由谢轶完成.
通讯作者: 谢轶, 副主任技师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院实验医学科. xie_yi_77@163.com
电话: 028-85422618
收稿日期: 2015-08-31 修回日期: 2015-09-22
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Characteristics of pathogens and infections in different clinical types of pancreatitis patients

Min-Xue Liu, Zhong-Qiu Dai, Yuan-Fang Wang, Ying Ma, Zhi-Xing Chen, Mei Kang, Yi Xie

Min-Xue Liu, Zhong-Qiu Dai, Yuan-Fang Wang, Ying Ma, Zhi-Xing Chen, Mei Kang, Yi Xie, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81000712
Correspondence to: Yi Xie, Associate Senior Technician, Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Road, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. xie_yi_77@163.com
Received: 2015-08-31 Revised: 2015-09-22
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To explore the pathogen and infection characteristics of different clinical types of pancreatitis patients.

METHODS: Pancreatitis patients hospitalized at West China Hospital from January 2008 to December 2013 were divided into a chronic pancreatitis group and an acute pancreatitis group. Acute pancreatitis patients were further divided into a severe acute pancreatitis group and a mild acute pancreatitis group. Clinical data and infection characteristics were analyzed and compared between different groups.

RESULTS: The main pathogen in pancreatitis patients was *Escherichia coli* (infection rate, 18.4%-23.4%), followed by *Enterococcus spp.* (infection rate, 14.1%-18.4%). The isolation rates of *Acinetobacter baumannii* and *Candida albicans* in acute pancreatitis patients were significantly higher than those of the chronic pancreatitis group ($P < 0.05$). Bloodstream infection was the most common type in single-site infection, and the multi-site infection gave priority to abdominal and tissue infections. The multiple infection and multi-site infection rates in severe acute pancreatitis patients were significantly higher than those in mild acute pancreatitis patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The most common bacteria that cause pancreatitis infection are *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* Acute pancreatitis patients are more likely infected with *Acinetobacter baumannii* and *Candida spp.* Patients with severe acute pancreatitis have a higher risk of multiple infection and multi-site infection, with abdominal and tissue infections being the primary infection type.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatitis; Acute pancreatitis; Chronic pancreatitis; Pathogen; Infection

背景资料
由于胰腺的解剖部位特殊, 发生炎症时常伴发肠道定植微生物的感染, 常有多重菌感染和多部位感染的特点, 这将直接影响患者的住院时间、生存率及预后. 目前缺乏对胰腺炎各临床类型病原学特点的分析报道.

同行评议者
周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科

研发前沿
胰腺炎伴感染的临床研究热点与重点主要包括胰腺炎伴感染的机制、快速诊断方法、抗生素治疗、致病菌的耐药性以及临床预后等. 但目前尚缺乏对胰腺炎伴感染致病菌的毒力与致病关系的研究.

Liu MX, Dai ZQ, Wang YF, Ma Y, Chen ZX, Kang M, Xie Y. Characteristics of pathogens and infections in different clinical types of pancreatitis patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4905-4910 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4905.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4905

摘要

目的: 对各型胰腺炎伴感染患者的病原学和感染特征进行探讨.

方法: 对华西医院2008-01/2013-12收治的急慢性胰腺炎患者进行分组, 并对患者临床基本资料和感染特点进行对比分析.

结果: 各类型胰腺炎伴感染患者中病原菌均以大肠埃希菌为主(18.4%-23.4%), 其次为肠球菌(14.1%-18.4%). 急性胰腺炎鲍曼不动杆菌及白色念珠菌分离率显著高于慢性胰腺炎组(P<0.05). 单一部位感染类型以血流感染为主, 多部位感染以腹部和软组织感染为主. 重症急性胰腺炎患者多重菌感染率和多部位感染率均显著高于轻症急性胰腺炎组(P<0.05).

结论: 胰腺炎感染中常见菌为大肠埃希菌和肠球菌. 鲍曼不动杆菌和念珠菌易引起急性胰腺炎患者感染. 重症急性胰腺炎患者发生多重菌感染和多部位感染的风险较高, 以血流、腹部和软组织感染为主.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺炎; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 病原菌; 感染

核心提示: 胰腺炎患者伴发感染中, 大肠埃希菌和肠球菌为主要病原菌. 鲍曼不动杆菌和念珠菌在急性胰腺炎感染中扮演重要角色. 胰腺炎感染中血流感染的发生率较高, 但多为单一部位感染. 发生腹部感染时, 常伴有其他部位感染.

刘敏雪, 戴仲秋, 王远芳, 马莹, 陈知行, 康梅, 谢轶. 不同临床类型胰腺炎患者病原学感染的特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4905-4910 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4905.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4905

0 引言

胰腺炎是临床常见急腹诊之一, 由于胰腺的解剖部位与十二指肠相接, 邻近总胆管、门静脉和下腔静脉, 因此发生炎症反应时常伴发肠道定植微生物的感染[1,2]. 机体肠道微生物种类多, 数量大, 加上胰腺炎患者机体受损, 因此胰腺炎伴发的感染常有多重菌感染和多部位感染的特点[3,4]. 这将直接影响患者的住院时间、生存率及预后[4,5]. 对不同临床类别的胰腺炎进行感染特点分析, 可为感染患者严重程度的判断和及时控制提供数据支持. 目前的文献报道大多针对某一胰腺炎类型(如慢性胰腺炎或急性胰腺炎)进行临床数据调查分析, 缺乏对胰腺炎各临床类型病原学数据的统计与比较以及各类型多重菌感染的对比分析. 因此, 本研究收集了2008-01/2013-12华西医院住院诊断胰腺炎的患者, 对不同临床类型的胰腺炎组从患者性别、年龄、感染类型、病原菌构成、多重菌感染、多部位感染及不同病房感染情况等方面进行统计分析, 为胰腺炎伴感染患者的感染特点以及早期控制提供数据.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入华西医院2008-01/2013-12住院诊断胰腺炎的患者611例, 男性363例(59.4%), 女性248例(40.6%), 好发年龄段为41-50岁, 占30.3%. 包括急性胰腺炎368例, 男性220例(59.8%), 女性148例(40.2%), 平均年龄为47.38岁±14.65岁; 慢性胰腺炎243例, 男性143例(58.8%), 女性100例(41.2%), 平均年龄为51.69岁±14.08岁. 急性胰腺炎又分为重症急性胰腺炎120例[男性75例(62.5%), 女性45例(37.5%), 平均年龄46.66岁±14.26岁]和轻症急性胰腺炎248例[男性145例(58.5%), 女性103例(41.5%), 平均年龄47.86岁±15.02岁]. 纳入与排除标准: (1)各型胰腺炎患者符合陆再英等[6]对相应类型胰腺炎诊断的临床表现、实验室检查及影像学检查标准; (2)住院期间伴随其他部位的感染症状, 并在相应标本中培养出致病菌; 排除有感染症状, 但相应标本培养阴性者; 因临床对肺部感染诊断标准不明确, 故排除胰腺炎伴肺部感染患者. 胰腺炎伴其他感染类型包括: 泌尿系统感染、血流感染、肝胆感染、软组织感染和其他感染. 患者临床资料包括性别、年龄、感染类型、病原菌构成、多重菌感染和多部位感染及不同病房感染情况等. 多重菌感染的临床定义为同时感染两种或两种以上病原菌, 也称混合感染. 多部位感染的临

表 1 胰腺炎伴感染患者的基本临床特点

临床基本特点	慢性胰腺炎	急性胰腺炎(n = 368)			P值[1]
	(n = 243)	重症(n = 120)	轻症(n = 248)	P值	
性别n(%)				0.266	0.441
男	143(58.8)	75(62.5)	145(58.5)		
女	100(41.2)	45(37.5)	103(41.5)		
年龄(岁)	51.69 ± 14.08	46.66 ± 14.26	47.86 ± 15.02	0.124	0.560
感染类型n(%)					
泌尿系统	32(10.1)	14(8.2)	41(12.5)	0.095	0.382
血流	95(30.1)	55(32.4)	97(29.7)	0.302	0.469
腹部	74(23.4)	42(24.7)	66(20.2)	0.148	0.316
肝胆	34(10.8)	13(7.6)	39(11.9)	0.091	0.490
组织	48(15.2)	35(20.5)	50(15.3)	0.413	0.268
其他	33(10.4)	11(6.5)	34(10.4)	0.098	0.295
病原菌n(%)					
细菌	359(91.1)	197(89.5)	356(89.6)	0.960	0.437
大肠杆菌	92(23.4)	34(15.5)	73(18.4)	0.209	0.184
凝固酶阴性葡萄球菌	26(6.6)	17(7.7)	32(8.1)	0.509	0.075
金黄色葡萄球菌	19(4.8)	14(6.4)	19(4.8)	0.256	0.538
肠球菌属	64(16.2)	31(14.1)	73(18.4)	0.104	0.082
肺炎克雷伯菌	36(9.1)	26(11.8)	36(9.1)	0.171	0.095
鲍曼不动杆菌	50(12.7)	32(14.5)	63(15.9)	0.377	0.013
铜绿假单胞菌	24(6.1)	12(5.5)	19(4.8)	0.426	0.526
其他细菌	48(12.2)	31(14.1)	41(10.3)	0.104	0.256
真菌	35(8.9)	23(10.5)	41(10.3)	0.531	0.059
白色念珠菌	10(2.5)	10(4.5)	17(4.3)	0.514	0.030
非白色念珠菌	25(6.3)	13(5.9)	24(6.0)	0.555	0.369

[1]急性胰腺炎组(重症急性胰腺炎组与轻症急性胰腺炎组的合并值)与慢性胰腺炎组统计值.

相关报道 杨晓楠等报道了重症急性胰腺炎伴感染的感染原依次为: G^-、真菌、G^+; 常见部位依次为: 胰腺或胰周、肺部、血液、肠道及尿道. 现有报道显示, 胰腺炎患者中感染的发生率和死亡率都较高, 需要对胰腺炎患者进行分层, 进一步分析其临床感染的特点, 为胰腺炎患者控制感染提供科学支持.

床定义为一个患者身体同一部位发生2次以上或身体发生两个部位以上的感染[7].

1.2 方法

1.2.1 数据分组: (1)将患者分为急性胰腺炎组与慢性胰腺炎组, 其中, 急性胰腺炎组又分为重症急性胰腺炎组与轻症急性胰腺炎组; (2)将患者按住院病房进行分组; (3)将胰腺炎患者按感染部位进行感染类型分组.

1.2.2 数据分析: 分别分析比较急性胰腺炎组与慢性胰腺炎组、重症急性胰腺炎组与轻症急性胰腺炎组的性别、年龄、感染类型、病原菌构成与分布、多重菌感染的感染率及菌种构成、多部位感染的感染率及感染部位; 分析比较不同病房胰腺炎伴感染患者单一菌感染率与多重菌感染率; 分析比较不同感染类型的单一部位感染率及多部位感染率.

统计学处理 运用IBM SPSS statistics 21软件, 符合正太分布的连续型变量用mean±SD表示, 用t检验; 不符合正太分布的连续型变量用中位数及四分位数间距表示, 用秩和检验; 二变量用构成比表示, 用χ^2检验或Fisher确切概率法分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料及感染情况 胰腺炎好发年龄段为41-50岁, 占30.3%, 男性好发率略高于女性. 慢性胰腺炎患者平均年龄为51.7岁±14.1岁, 略高于急性胰腺炎患者平均年龄47.4岁±14.6岁. 各组胰腺炎并发感染均以血流感染为主(29.7%-32.4%), 其次为腹部感染(20.2%-24.7%). 大肠埃希菌分离率在各组胰腺炎伴感染患者中均为第一(15.5%-23.4%). 急性胰腺炎患者中鲍曼不动杆菌和白色念珠菌分离率(15.4%, 4.4%)显著高于慢性胰腺炎组(12.7%, 2.5%)(P<0.05)(表1).

2.2 单一菌感染及多重菌感染分析 慢性胰腺炎和急性胰腺炎多重菌感染中细菌分离率第一位分别为肠球菌(18.6%, 13.0%)和鲍曼不动杆

创新盘点

本文研究了胰腺炎伴感染病原学特点，与现有文献具有部分相似结果，但本文研究中进一步对胰腺炎患者进行分层分析，对比不同临床类型胰腺炎伴感染的感染特点、病原菌构成、多重菌感染和多部位感染及不同病房感染情况等，为临床根据胰腺炎类型，进行感染治疗与防控提供了经验.

表 2　胰腺炎多重菌感染患者临床资料分析 *n*(%)

感染情况	慢性胰腺炎	急性胰腺炎			*P*值[1]
		重症	轻症	*P*值	
多重菌感染	79(32.5)	53(44.2)	80(32.3)	0.018	0.442
菌种构成					
大肠杆菌	35(16.1)	17(11.5)	27(12.7)	0.497	0.244
凝固酶阴性葡萄	6(2.8)	8(5.4)	9(4.2)	0.346	0.163
金黄色葡萄球菌	13(6.0)	9(6.1)	13(6.1)	0.546	0.574
肠球菌属	36(18.6)	17(11.5)	30(14.1)	0.326	0.092
肺炎克雷伯菌	22(10.4)	17(11.5)	22(10.3)	0.353	0.337
鲍曼不动杆菌	32(14.7)	25(16.9)	40(18.8)	0.443	0.149
铜绿假单胞菌	16(7.4)	8(5.4)	11(5.2)	0.509	0.173
其他细菌	39(18.0)	27(18.2)	30(14.1)	0.088	0.218
念珠菌属	18(8.3)	20(13.5)	31(14.6)	0.527	0.014
白色念珠菌	7(3.2)	7(4.7)	13(6.1)	0.413	0.137
非白色念珠菌	11(5.1)	13(8.8)	18(8.5)	0.473	0.068

[1]急性胰腺炎组(重症急性胰腺炎组与轻症急性胰腺炎组的合并值)与慢性胰腺炎组统计值.

表 3　胰腺炎多部位感染患者临床资料 *n*(%)

感染情况	慢性胰腺炎	急性胰腺炎			*P*值[1]
		重症	轻症	*P*值	
多部位感染	62(25.5)	45(37.5)	70(28.2)	0.047	0.327
感染类型					
泌尿系统	14(8.6)	8(6.6)	16(9.2)	0.479	0.467
血流	40(24.5)	25(20.7)	38(21.8)	0.524	0.137
腹部	42(25.8)	32(26.4)	49(28.2)	0.535	0.418
胆道	11(6.7)	11(9.1)	9(5.2)	0.090	0.554
组织	40(24.5)	34(28.1)	40(23.0)	0.034	0.558
其他	13(8.0)	11(9.1)	22(12.6)	0.277	0.145

[1]急性胰腺炎组(重症急性胰腺炎组与轻症急性胰腺炎组的合并值)与慢性胰腺炎组统计值.

菌(14.7%, 18.0%). 重症急性胰腺炎多重菌感染率显著高于轻症急性胰腺炎组多重菌感染率(44.2% *vs* 32.3%, $P<0.05$). 在念珠菌引起的多重菌感染中, 急性胰腺炎感染率(14.1%)显著高于慢性胰腺炎(8.3%)($P<0.05$)(表2). 急性胰腺炎中, ICU病房多重菌感染显著高于单一菌感染(58.8% *vs* 21.4%, $P<0.001$); 中西医结合病房和消化内科病房单一菌感染率显著高于多重菌感染率(48.1% *vs* 25.0 %, $P<0.001$; 24.0% *vs* 13.8%, $P = 0.044$)(图1).

2.3 单一部位感染及多部位感染分析　胰腺炎伴多部位感染分析中, 慢性胰腺炎和轻症急性胰腺炎均以腹部感染率最高(25.8%, 28.2%). 重症急性胰腺炎以软组织感染率最高(28.1%), 显著高于轻症急性胰腺炎组(28.1% *vs* 23.0%)($P<0.05$). 重症急性胰腺炎多部位感染率显著高于轻症急性胰腺炎(37.5% *vs* 28.2%)($P<0.05$)(表3). 腹部、组织发生的多部位感染率显著高于单一部位感染($P<0.001$, $P = 0.041$), 而血流、泌尿系统单一部位感染率高于多部位感染, 且有统计学差异($P<0.001$, $P = 0.047$)(图2).

3 讨论

近年来, 胰腺炎发病率呈上升趋势, 胰腺炎伴感染后增加诊断复杂性和治疗难度, 若未及时正确诊断和治疗易引起患者死亡, 故在临床中引起极度重视[8,9]. 本研究显示, 611例胰腺炎患

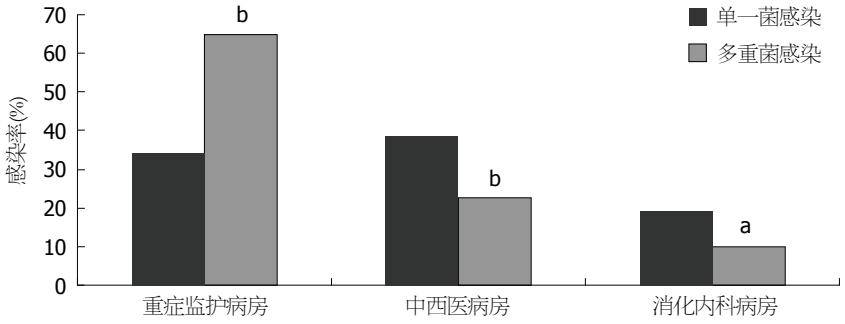


图 1　急性胰腺炎各病房单一菌与多重菌感染比较. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 多重菌感染.

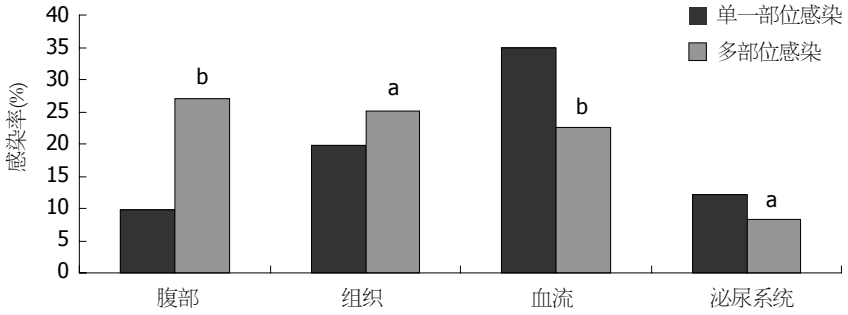


图 2　胰腺炎各感染类型多部位和单一部位感染率. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 多部位感染.

应用要点

了解各类胰腺炎患者伴发感染的病原菌种类和特点，为临床医生判断患者病情，早期控制感染、制定合理的用药方案提供参考.

者男性占59.4%, 女性40.6%, 男性比例高于女性. 胰腺炎好发年龄段为41-50岁, 慢性胰腺炎患者平均年龄51.7岁±14.1岁, 急性胰腺炎患者平均年龄47.4岁±14.6岁, 与卫生计生委发布的我国慢性胰腺炎患者平均年龄46.6岁; 急性胰腺炎患者平均年龄45岁比较, 四川大学华西医院胰腺炎患者年龄略高.

由于肠道黏膜上皮细胞损伤, 肠道通透性的增加及由此导致的细菌从肠道移位入血及远隔器官是胰腺炎感染的主要原因之一[10-12]. 胰腺炎感染的病原菌主要源于肠道, 而大肠埃希菌和肠球菌均为常见的肠道菌群[13]. 本研究结果显示, 各组胰腺炎伴感染患者中均以大肠埃希菌感染为主(18.4%-23.4%). 而在慢性胰腺炎患者多重菌感染中肠球菌分离率占第1位(18.6%). 急性胰腺炎患者病情较重, 入院后发生院内感染的危险因素多, 使用抗生素的时间也相对较长[14]. 本研究显示, 急性胰腺炎多重菌感染中鲍曼不动杆菌分离率占第1位(18.0%), 鲍曼不动杆菌及白色念珠菌分离率显著高于慢性胰腺炎组分离率(P<0.05), 进一步研究发现, 急性胰腺炎组念珠菌引起的感染率显著高于慢性胰腺炎(P<0.05). 鲍曼不动杆菌为院内感染常见阴性杆菌, 而患者长期使用抗生素是导致真菌感染增加的重要危险因素[4], 因此减少急性胰腺炎患者发生鲍曼不动杆菌感染, 控制抗生素使用量是降低急性胰腺炎患者院内感染发生的重要环节. ICU病房急性胰腺炎多重菌感染显著高于单一菌感染(P<0.001), 而中西医结合病房和消化内科病房单一菌感染率显著高于多重菌感染率(P<0.001, P = 0.044), 提示ICU病房胰腺炎患者病情复杂, 院内感染率高, 是院内感染控制的重点病房. 慢性胰腺炎多部位感染中以腹部感染率为主(25.8%), 重症急性胰腺炎以软组织感染为主(28.1%), 其感染率显著高于轻症急性胰腺炎(P<0.05). 重症急性胰腺炎患者病情凶险且并发症多, 因此多部位感染率亦显著高于轻症急性胰腺炎组(P<0.05). 胰腺炎伴发感染以血流感染为主(29.7%-32.4%), 其次为腹部感染(20.2%-24.7%). 胰腺炎患者腹部、软组织发生的多部位感染率高于单一部位感染率, 且具有统计学意义(P<0.001, P = 0.041), 而泌尿系统和血流单一部位感染率显著高于多部位感染率(P<0.001, P = 0.047). 结果提示, 胰腺炎伴感染患者血流感染为常见的感染类型, 发生泌尿系统感染和血流感染时常为单一部位感染, 而发生腹部感染时常为多部位感染.

胰腺炎发生后常使感染率上升, 进一步加重病情, 因此预防和控制感染是治疗胰腺炎的

同行评价

本文通过回顾性分析急、慢性胰腺炎患者病原学感染特点, 以期为临床抗生素应用等提供病原学依据, 有一定的临床借鉴价值.

重要手段之一[15-17]. 胰腺炎患者伴发感染中, 大肠埃希菌和肠球菌为主要感染病原菌, 鲍曼不动杆菌和念珠菌是严重感染中的重要致病菌. 胰腺炎感染中血流感染的发生率较高, 但多为单一部位感染. 发生多部位感染时腹部感染是主要感染部位. 了解胰腺炎患者伴发感染的病原菌种类以及感染类型和特点, 为临床医生判断患者病情, 制定合理的用药方案提供参考.

4 参考文献

1 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5]
2 Stevens T, Parsi MA, Walsh RM. Acute pancreatitis: problems in adherence to guidelines. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 697-704 [PMID: 19952294 DOI: 10.3949/ccjm.76a.09060]
3 文礼, 赵龙, 金涛, 张海燕, 黄蕾, 杨晓楠, 薛平, 夏庆, 刘续宝, 程征宇. 重症急性胰腺炎继发感染的临床特点. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 148-151
4 Schwender BJ, Gordon SR, Gardner TB. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 805-807 [PMID: 25872170 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000334]
5 Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, Marolt A, Kikec Z, Robac N. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9150-9155 [PMID: 26290642 DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9150]
6 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 469-478
7 徐筱琪, 顾乐怡, 钱家麒. 血液透析患者的感染及相关因素分析. 中华肾脏病杂志 2003; 19: 82-84
8 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216
9 Chen YH, Xie SM, Zhang H, Tan CL, Ke NW, Mai G, Liu XB. Clinical impact of preoperative acute pancreatitis in patients who undergo pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6937-6943 [PMID: 26078571 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6937]
10 曹锋, 李非. 再论重症急性胰腺炎感染及预防性抗生素的合理应用. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 77-79
11 Occhionorelli S, Morganti L, Cultrera R, Andreotti D, Maccatrozzo S, Cappellari L, Stano R, Vasquez G. Acute necrotizing pancreatitis: can tigecycline be included in a therapeutic strategy? *G Chir* 2015; 36: 15-20 [PMID: 25827664]
12 Fishman JE, Levy G, Alli V, Zheng X, Mole DJ, Deitch EA. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock* 2014; 42: 264-270 [PMID: 24978882 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209]
13 Su MS, Lin MH, Zhao QH, Liu ZW, He L, Jia N. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* (Engl) 2012; 125: 1772-1776 [PMID: 22800898]
14 李智琳,马立辉. 重症急性胰腺炎并发胰腺感染的危险因素分析及预防. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 5020-5022
15 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
16 Rada G, Peña J. Is antibiotic prophylaxis beneficial in acute pancreatitis?--First update. *Medwave* 2015; 15: e6125 [PMID: 25938428]
17 Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 316-321 [PMID: 25678060]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4911

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4911-4918
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

美沙拉嗪治疗肠易激综合征的Meta分析

李 鹏, 沈 淼, 楼国春, 陈有为, 吴伟权

李鹏, 沈淼, 楼国春, 陈有为, 吴伟权, 浙江省人民医院消化内科 浙江省杭州市 310014
李鹏, 住院医师, 主要从事功能性胃肠病及消化系肿瘤等方向的研究.
作者贡献分布: 此课题由李鹏与吴伟权设计; 研究过程由李鹏、沈淼、楼国春及陈有为完成; 论文写作由李鹏、沈淼、楼国春及陈有为完成; 论文修改由吴伟权完成.
通讯作者: 吴伟权, 副主任医师, 310014, 浙江省杭州市上塘路158号, 浙江省人民医院消化内科. lipeng0410@126.com
电话: 0571-85893430
收稿日期: 2015-09-03 修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-09-28 在线出版日期: 2015-10-28

Meta-analysis of mesalazine for irritable bowel syndrome

Peng Li, Miao Shen, Guo-Chun Lou, You-Wei Chen, Wei-Quan Wu

Peng Li, Miao Shen, Guo-Chun Lou, You-Wei Chen, Wei-Quan Wu, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Wei-Quan Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, 158 Shangtang Road, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. lipeng0410@126.com
Received: 2015-09-03 Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-09-28 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of mesalazine for irritable bowel syndrome.

METHODS: Online databases, including China National Knowledge Infrastructure database (CNKI), VIP database, Wanfang database, PubMed, MEDLINE and Cochrane Library, were searched for randomized controlled trials of mesalazine for irritable bowel syndrome. After assessing the methodological strength, we extracted relevant data from the included studies to conduct a meta-analysis.

RESULTS: Based on the inclusion and exclusion criteria, 13 randomized controlled trails with a total of 1349 patients were included in this study. Clinical remission rate and abdominal pain score were significantly improved in the mesalazine group when compared with the control group. However, there was no significant difference in adverse reactions between the two groups.

CONCLUSION: Mesalazine could significantly improve clinical outcome and relieve abdominal pain of patients with irritable bowel syndrome, without significant adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesalazine; Irritable bowel syndrome; Meta-analysis

Li P, Shen M, Lou GC, Chen YW, Wu WQ. Meta-analysis of mesalazine for irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4911-4918
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4911.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4911

摘要

目的: 评估美沙拉嗪治疗肠易激综合征的疗效及安全性.

方法: 从中国知网数据库、中国维普数据库、万方数据库、PubMed、MEDLINE、Cochrane Library等在线数据库检索美沙拉嗪治疗肠易激综合征的随机对照试验, 并对纳入文献进行质量评价和数据提取进行

背景资料
肠易激综合征的病因及发病机制并不完全明确. 现在常用的药物有解痉剂、止泻药、导泻药、肠道动力感觉调节药、益生菌、抗抑郁药, 以及中医药等, 由于不同类型的肠易激综合征主要症状不同, 目前尚无一种药物能完全有效地治疗各种类型的肠易激综合征.

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿

肠易激综合征的发病机制尚未十分明确, 有学者发现在肠易激综合征患者的肠道黏膜中存在低度的炎症-免疫激活, 回肠、结肠、直肠的肠黏膜存在肥大细胞、T淋巴细胞等炎症细胞浸润, 以及组胺、细胞因子、蛋白酶等炎症介质的释放. 基于此, 一些研究发现美沙拉嗪能够用于治疗肠易激综合征, 但目前尚没有达成统一结论.

Meta分析.

结果: 按照纳入标准及剔除标准, 共纳入13篇文献1349例病例进行Meta分析. 结果显示美沙拉嗪治疗肠易激综合征临床症状改善的总有效率(P<0.01), 及腹痛(P<0.01)、腹泻(P<0.01)、大便性状异常改善(P<0.05)的总有效率均显著高于对照组, 美沙拉嗪组治疗后腹痛评分显著低于对照组(P<0.01), 而不良反应的发生率2组之间无显著性差异(P = 0.26).

结论: 美沙拉嗪治疗肠易激综合征有显著的疗效, 可改善患者腹痛、腹泻及大便性状异常, 能降低患者腹痛程度, 且有良好的安全性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 美沙拉嗪; 肠易激综合征; Meta分析

核心提示: 本文通过Meta分析评估美沙拉嗪治疗肠易激综合征的疗效及安全性, 结论认为, 美沙拉嗪治疗肠易激综合征有显著的疗效, 可改善患者腹痛、腹泻及大便性状异常, 能降低患者腹痛程度, 且有良好的安全性.

李鹏, 沈淼, 楼国春, 陈有为, 吴伟权. 美沙拉嗪治疗肠易激综合征的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4911-4918
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4911.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4911

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最常见的功能性胃肠病之一, 以慢性、反复的腹痛和腹部不适为主要特征, 同时往往伴有排便习惯的改变, 而又缺乏形态学或生化异常等可用器质性疾病解释的临床症状[1]. 其病因及发病机制并不完全明确. 现在常用的药物有解痉剂、止泻药、导泻药、肠道动力感觉调节药、益生菌、抗抑郁药, 以及中医药等[2], 由于不同类型的IBS主要症状不同, 目前尚无一种药物能完全有效地治疗各种类型的IBS. 最近的临床研究[3,4]表明, 大部分IBS患者肠道黏膜有低等级的肠道炎症及免疫反应, 基于此, 一些研究[5]发现美沙拉嗪(Mesalazine)能够用于治疗IBS, 但目前尚没有达成统一结论. 最近, *Gut*杂志上2篇多中心的随机对照试验都提示美沙拉嗪治疗IBS并没有显著的疗效, 但对某些IBS亚组患者有一定的疗效[6,7]. 本文通过Meta分析的方法, 评估美沙拉嗪治疗IBS的疗效及安全性.

1 材料和方法

我们参考PRISMA组关于“系统综述与Meta分析报告条目”的声明, 依照此标准进行Meta分析[8].

1.1 材料 文献的纳入标准和剔除标准: 纳入标准: (1)纳入文献均为已公开发表的随机对照试验; (2)纳入研究的IBS病例均以罗马II或III为诊断标准; (3)研究组使用美沙拉嗪或联合其他常规药物治疗IBS, 对照组单用常规药物或安慰剂治疗IBS; (4)文献中患者一般资料齐全, 并且有统一的临床疗效统计指标, 如临床症状改善的总有效例数(显效例数+有效例数)、腹痛强度评分等; (5)文献全文要求为中文或英文, 发表时间为1980-01/2015-07. 剔除标准: (1)纳入研究的IBS病例无明确的诊断标准; (2)队列研究、病例对照试验, 以及非随机的对照试验; (3)动物实验或尸体研究; (4)会议摘要, 以及未正式公开发表的研究.

1.2 方法

1.2.1 检索策略及文献筛选: 2名研究者独立检索在线中文及英文数据库, 包括中国知网数据库、中国维普数据库、万方数据库、PubMed、MEDLINE、Cochrane Library, 应用扩展的主题词(MeSH)检索, 主要主题词为: “肠易激综合征”、“美沙拉嗪”、“5-氨基水杨酸”、“irritable bowel syndrome”、“Mesalazine”、“5-aminosalicylic acid”以及相关词汇. 初步检索后, 按照纳入标准和剔除标准, 对文献的标题及摘要进行筛选, 获取可能相关文献的全文进行进一步的评估, 最终将合适的随机对照试验纳入本Meta分析.

1.2.2 质量评价: 2名研究者独立采用Jadad等的评分法[9]对纳入文献的方法学进行质量评价. 如遇分歧, 一起讨论解决, 若仍有分歧, 与第3名研究者共同讨论. 评分范围为1-5分(1-2分: 低质量研究, 3-5分: 高质量研究). 评价内容包括是否采用随机分组且产生随机序列的方法是否恰当, 是否采用盲法且实施盲法的具体方法是否恰当, 是否描述了退出或失访患者的例数和理由.

1.2.3 数据提取: 对纳入文献中研究组(美沙拉嗪组)与对照组相关数据进行提取, 包括样本数量、患者平均年龄、性别分布、诊断标

表 1　各纳入研究的一般特征

研究	研究时间	诊断标准	干预		疗程	质量评分
			研究组	对照组		
Barbara等[7]2014	2008-02/2012-03	罗马III	美沙拉嗪800 mg *tid*	安慰剂*tid*	12 wk	5
Corinaldesi等[10]2009	2004-09/2005-11	罗马 II	美沙拉嗪800 mg *tid*	安慰剂*tid*	8 wk	5
Dorofeyev等[11]2011	2006/2009	罗马III	美沙拉嗪500 mg *qid*	腹泻 洛哌丁胺2-4 mg *prn* 便秘 车前子外皮3.25 g *bid* 或果糖糖浆15-20 mL *bid* 腹痛 美贝维林400 mg *qd*	28 d	2
Lam等[6]2015	2011-04/2013-05	罗马III	美沙拉嗪2 g *qd*	安慰剂*qd*	12 wk	5
凌智君[16]2014	2012-01/2014-01	罗马III	美沙拉嗪1.0 g *tid* 马来酸曲美布汀片0.2 g *tid*	匹维溴胺片50 mg *tid* 谷维素片20 mg *tid*	4 wk	1
孔文涛等[15]2012	2009-01/2011-12	罗马III	美沙拉嗪0.5 g *qid*	马来酸曲美布汀分散片0.1 g *tid*	28 d	1
张艳国等[20]2013	2011-01/2012-05	罗马III	美沙拉嗪1.0 g *tid* 马来酸曲美布汀片0.2 g *tid*	马来酸曲美布汀片0.2 g *tid*	4 wk	1
柯颖娟[14]2012	2009-12/2011-03	罗马III	美沙拉嗪500 mg *qid*	腹泻 洛哌丁胺2-4 mg *prn* 便秘 车前子外皮3.25 g *bid* 或果糖糖浆15-20 mL *bid* 腹痛 匹维溴铵50 mg *tid*	28 d	2
段文志等[13]2013	2009-10/2012-01	罗马 II	美沙拉嗪0.5 g *qid* 盐酸氟桂嗪1.0 g *qid*	盐酸氟桂嗪1.0 g *qid*	40 d	1
沙惠等[17]2014	2012-09/2014-02	罗马III	美沙拉嗪1.0 g *tid* 枯草杆菌肠球菌二联活菌500 mg *tid*	枯草杆菌肠球菌二联活菌500 mg *tid*	4 wk	1
石永强等[18]2013	2009-01/2012-06	罗马III	美沙拉嗪0.5 g *tid*	匹维溴铵片50 mg *tid*	4 wk	1
翟启智等[19]2012	2010-06/2012-03	罗马III	美沙拉嗪0.5 g *qid* 黛力新1片*qd*	洛哌丁胺2 mg *bid* 黛力新1片*qd*	4 wk	2
陈俊龙[12]2014	2013-04/2014-04	罗马III	美沙拉嗪1.0 g *tid* 莨菪碱0.125 mg 联合纤维素*tid*	莨菪碱0.125 mg 联合纤维素*tid*	1 mo	1

相关报道
最近*Gut*杂志上2篇多中心的随机对照双盲临床研究都提示，与安慰剂相比，美沙拉嗪治疗肠易激综合征并没有显著的疗效，但是，对某些肠易激综合征亚组患者可能对于美沙拉嗪治疗有持续的应答和益处.

准、给药剂量及疗程、临床症状改善例数或腹痛强度评分、不良反应, 以及其他相关信息.

统计学处理 利用Review Manager软件5.3版(The Cochrane Collaboration, Oxford, England)进行Meta分析. 二分类数据输入事件数量, 连续性数据输入平均值和标准差(SD), 用χ^2检验检测异质性的存在度, 通过I^2评估异质性的程度. 若各研究间异质性显著(I^2>50%), 用随机效应模型进行合并分析, 反之(I^2≤50%), 用固定效应模型进行合并分析. 二分类数据用相对危险度(relative risk, RR)及95%CI评估, 连续性数据用均数差(mean deviatio, MD)及95%CI评估.

2 结果

2.1 文献检索及纳入研究特征 依照检索策略最初获得162篇文献, 剔除重复文献后, 再根据纳入标准和剔除标准对文献的标题及摘要进行筛选, 共剔除130篇文献. 对剩下的32篇文献获取全文进行进一步的筛选. 最终纳入13个研究[6,7,10-20], 其中9篇为中文文献, 4篇为英文文献. 纳入研究及病例的一般特征如表1, 2. 各文献研究时间均在2004年之后, 除了1篇中文文献[13]及1篇英文文献[10]以罗马 II 为诊断标准外, 其余研究均以罗马III为诊断标准. 13个研究共有研究组620例, 对照组729例. 7项研究[6,7,10,11,14,15,18]比较美沙拉嗪与常规药物或安慰剂的疗效, 另6项研究[12,13,16,17,19,20]比较美沙拉嗪联合常规药物与单用常规药物的疗效, 各研究疗程为4-12 wk. 对各研究采用Jadad等的评分法进行方法学质量评价, 9篇中文文献[12-20]均为低质量研究, 4篇英文文献[11]为低质量研究, 其余3篇[6,7,10]为高质量研究.

2.2 疗效评价

2.2.1 临床症状改善的总有效率: 共有8项研究[12,13,15-20]统计了治疗后IBS临床症状改善的总有效例数. 8篇文献研究组共有274例, 总有效244

创新盘点 本文是关于美沙拉嗪治疗肠易激综合征的第1篇公开分表的Meta分析. 结果显示有显著的疗效, 且有良好的安全性. 本文还探讨了美沙拉嗪治疗肠易激综合征的可能机制.

表 2 各纳入研究中病例的一般特征

研究	n		诊断标准	IBS亚型罗马II腹泻/便秘/交替 罗马III腹泻/便秘/混合/不定		性别 (男/女)		年龄(岁) (mean ± SD)	
	研究组	对照组		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组
Barbara等[7]2014	88	91	罗马III	30/18/40/0	39/18/34/0	37/51	37/54	41.0 ± 11.6	40.3 ± 12.2
Corinaldesi等[10]2009	10	10	罗马II	4/4/2	4/3/3	3/7	4/6	43.00 ± 2.94	40.00 ± 3.65
Dorofeyev等[11]2011	120	240	罗马III	126/156/57/21		105/255		43.2 ± 3.3	
Lam等[6]2015	68	68	罗马III	68/0/0/0	68/0/0/0	26/42	28/40	42.6 ± 15.2	47.1 ± 13.5
凌智君[16]2014	40	40	罗马III	23/9/8/0	20/11/9/0	16/24	15/25	34.73 ± 4.13	35.11 ± 4.06
孔文涛等[15]2012	53	42	罗马III	53/0/0/0	42/0/0/0	23/30	17/25	(20-64)	(22-65)
张艳国等[20]2013	55	53	罗马III	未提供		28/27	27/26	32.13 ± 0.13	32.11 ± 0.14
柯颖娟[14]2012	60	60	罗马III	45/41/23/11		47/73		43.2 ± 3.3	
段文志等[13]2013	25	25	罗马II	16/5/9	15/4/11	12/13	11/14	45.93 ± 10.12	45.73 ± 11.36
沙惠等[17]2014	31	30	罗马III	未提供		17/14	18/12	41.7 ± 4.5	42.1 ± 5.2
石永强等[18]2013	20	20	罗马III	20/0/0/0	20/0/0/0	8/12	9/11	38.3(22-61)	39.1(21-63)
翟启智等[19]2012	20	20	罗马III	20/0/0/0	20/0/0/0	26/14		33.2 ± 3.3	
陈俊龙[12]2014	30	30	罗马III	18/26/12/4		28/32		45.7 ± 9.8	

例, 对照组260例, 总有效184例. 异质性检验提示无显著异质性(P = 0.89; I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行合并(RR = 1.26, 95%CI: 1.15-1.38, P<0.01), 提示研究组疗效显著优于对照组(图1A). 用临床症状改善的漏斗图检查潜在的发表偏倚, 发现漏斗图没有明显的不对称, 没有异常值, 说明没有显著的发表偏倚(图1B).

有4项研究[12,15,17,20]统计了治疗后腹痛改善的总有效例数. 异质性检验提示无显著异质性(P = 0.12; I^2 = 48%), 采用固定效应模型进行合并(RR = 1.16, 95%CI: 1.05-1.27, P<0.01), 提示研究组对IBS腹痛的疗效显著优于对照组(图2A).

有4项研究[12,15,17,20]统计了治疗后腹泻改善的总有效例数. 异质性检验提示无显著异质性(P = 0.13; I^2 = 47%), 采用固定效应模型进行合并(RR = 1.20, 95%CI: 1.06-1.35, P<0.01), 提示研究组对IBS腹泻的疗效显著优于对照组(图2B).

有2项研究[12, 20]统计了治疗后大便性状异常得到改善的总有效例数. 异质性检验提示无显著异质性(P = 1.00; I^2 = 0%), 采用固定效应模型进行合并(RR = 1.16, 95%CI: 1.01-1.33, P<0.05), 提示研究组对IBS大便性状异常的疗效显著优于对照组(图2C).

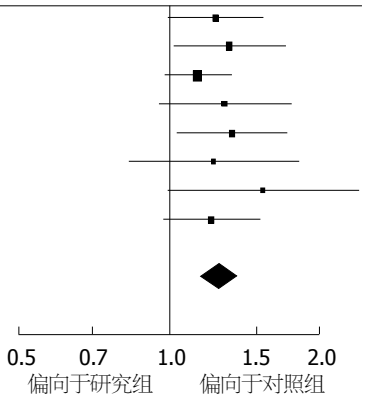
2.2.2 腹痛评分: 共有5项研究[6,7,10, 1,14]统计了治疗后腹痛评分. 异质性检验提示各研究间存在显著异质性(P<0.01; I^2 = 96%), 采用随机效应模型进行合并(WD = -1.32,

A

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
凌智君[16]2014	36	40	29	40	15.4	1.24[1.00, 1.54]
孔文涛等[15]2012	45	53	27	42	16.0	1.32[1.03, 1.70]
张艳国等[20]2013	51	55	43	53	23.3	1.14[0.98, 1.33]
段文志等[13]2013	22	25	17	25	9.0	1.29[0.95, 1.76]
沙惠等[17]2014	29	31	21	30	11.3	1.34[1.04, 1.72]
石永强等[18]2013	16	20	13	20	6.9	1.23[0.83, 1.82]
翟启智等[19]2012	17	20	11	20	5.8	1.55[1.00, 2.39]
陈俊龙[12]2014	28	30	23	30	12.2	1.22[0.98, 1.52]
Total(95%CI)		274		260	100.0	1.26[1.15, 1.38]
Total events	244		184			

Heterogeneity: Chi^2 = 2.99, df = 7(P = 0.89); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 5.16(P<0.00001)



B

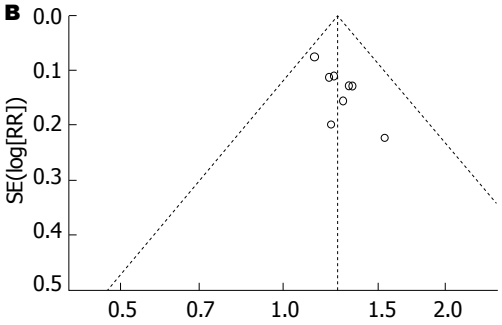


图 1 临床症状改善情况. A: 森林图; B: 漏斗图.

95%CI; -1.15--0.66, P<0.01), 提示美沙拉嗪可显著缓解IBS患者的腹痛(图2D).

2.2.3 不良反应: 共有9项研究[6,7,10-12,15-17,20]统计了治疗后不良反应的发生. 9篇文献研究组共有495例, 有71例发生了不良反应, 对照组604例, 发生不良反应的有96例. 异质性检验提示无显著异质性(P = 0.29; I^2 = 19%), 故采用固定效应模型进行合并(RR = 0.86, 95%CI; 0.66-1.12, P = 0.26), 提示研究组与对照组之间不良反应的发生率无明显差异(图2E).

3 讨论

本文是关于美沙拉嗪治疗IBS的第1篇公开分表的Meta分析. 对最终纳入的13个研究进行Meta分析, 美沙拉嗪治疗IBS临床症状的总有效率, 以及腹痛、腹泻、大便性状异常的总有效率都显著优于对照组, 美沙拉嗪可以显著降低IBS患者腹痛的程度, 而不良反应的发生率2组之间无显著差异.

现有的研究结果显示IBS的发病与下列因素有关[1]: (1)胃肠道动力异常; (2)内脏敏感性增高; (3)中枢神经系统感知异常; (4)脑-肠轴调节异常; (5)肠道感染与炎症反应; (6)精神心理异常; (7)肠道免疫激活. 近年来IBS患者肠道黏膜炎症与免疫因素是国内外研究的热点, 诸多研究[3,4]表明炎症反应及免疫异常与IBS的发病相关. 有学者发现在IBS患者的肠道黏膜中存在低度的炎症-免疫激活, 尽管肠黏膜在内镜下的表现可以正常, 但是在显微镜下存在肠黏膜免疫激活的表现, 回肠、结肠、直肠的肠黏膜存在肥大细胞、T淋巴细胞等炎症细胞浸润, 以及组胺、细胞因子、蛋白酶等炎症介质的释放[21,22]. 有研究[21]表明, 肠神经纤维周围肥大细胞的数目与IBS患者腹痛的频率和程度呈正相关, 而肥大细胞的浸润和介质释放与IBS的内脏感觉高敏感性之间存在一定的相关性. 不仅如此, 在IBS患者的外周血中检测到肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8的水平升高[23].

美沙拉嗪的有效成分是5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 并有被膜包被, 5-ASA作用于肠道与肠上皮接触而发挥抗炎作用, 一般多用于治疗炎症性肠病[24], 其作用机制尚未完全清楚, 研究认为可能是综合作用: (1)通过影响花生四烯酸代谢的某些步骤, 从而抑制前列腺素合成; (2)清除氧自由基而减轻炎症反应; (3)抑制肠道免疫细胞的免疫反应等等. 美沙拉嗪可以显著减少IBS患者肠道黏膜的免

应用要点

虽然本文主要收集国内文章, 也尚待临床继续观察. 但本文结论对肠易激综合征的治疗有一定的参考和提示作用, 也提出需要高质量的研究进一步证实.

名词解释

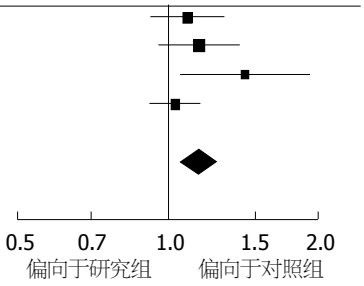
肠易激综合征: 临床上最常见的功能性胃肠病之一, 以慢性、反复的腹痛和腹部不适为主要特征, 同时往往伴有排便习惯的改变, 而又缺乏形态学或生化异常等可用器质性疾病解释的临床症状.

A

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
孔文涛等[15]2012	39	42	28	33	26.3	1.09[0.93, 1.29]
张艳国等[20]2013	48	55	40	53	34.1	1.16[0.96, 1.39]
沙惠等[17]2014	28	31	19	30	16.2	1.43[1.06, 1.92]
陈俊龙[12]2014	29	30	28	30	23.4	1.04[0.92, 1.16]
Total(95%CI)		158		146	100.0	1.16[1.05, 1.27]
Total events	144		115			

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.74$, df = 3($P = 0.12$); $I^2 = 48\%$

Test for overall effect: $Z = 2.95$($P = 0.003$)

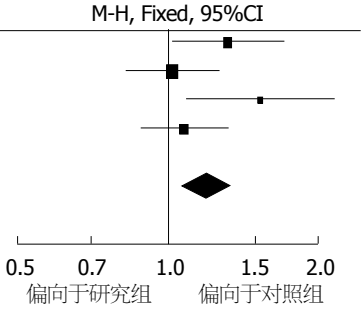


B

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
孔文涛等[15]2012	45	53	27	43	26.8	1.32[1.03, 1.70]
张艳国等[20]2013	41	53	40	53	35.6	1.02[0.83, 1.27]
沙惠等[17]2014	27	31	17	30	15.4	1.54[1.09, 2.16]
陈俊龙[12]2014	27	30	25	30	22.2	1.08[0.88, 1.32]
Total(95%CI)		167		155	100.0	1.20[1.06, 1.35]
Total events	140		109			

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.71$, df = 3($P = 0.13$); $I^2 = 47\%$

Test for overall effect: $Z = 2.83$($P = 0.005$)

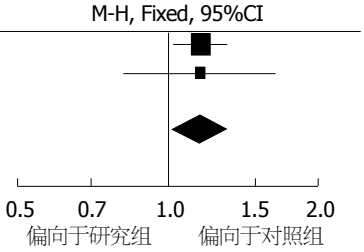


C

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
张艳国等[20]2013	53	53	38	44	68.9	1.16[1.02, 1.31]
陈俊龙[12]2014	22	30	19	30	31.1	1.16[0.82, 1.64]
Total(95%CI)		83		74	100.0	1.16[1.01, 1.33]
Total events	75		57			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.00$, df = 1($P = 1.00$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 2.09$($P = 0.04$)

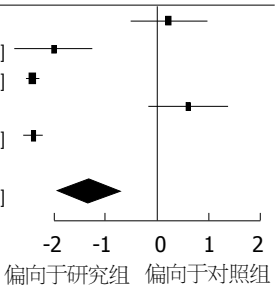


D

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Mean	SD	Total	Weight (%)	Mean Difference IV, Random, 95%CI
Barbara等[7]2014	3.52	2.54	86	3.29	2.38	86	18.1	0.23[−0.51, 0.97]
Corinaldesi等[10]2009	2.95	0.89	10	4.95	0.78	10	18.1	−2.00[−2.73, −1.27]
Dorofeyev等[11]2011	1.40	0.40	120	3.80	0.60	240	23.2	−2.40[−2.50, −2.30]
Lam等[6]2015	2.80	2.10	57	2.20	2.10	58	17.7	0.60[−0.17, 1.37]
柯颖娟[14]2012	1.40	0.40	60	3.80	0.60	60	22.9	−2.40[−2.58, −2.22]
Total(95%CI)			333			454	100.0	−1.32[−1.98, −0.66]

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.49$; $Chi^2 = 105.46$, df = 4($P<0.00001$); $I^2 = 96\%$

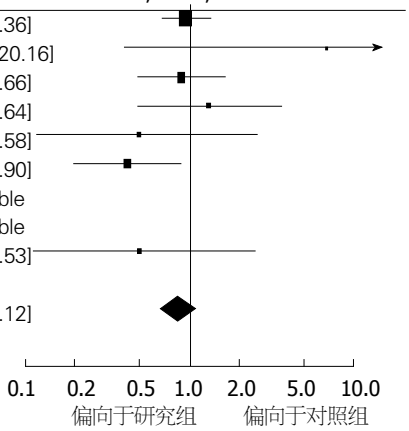
Test for overall effect: $Z = 3.90$($P<0.0001$)



E

Study or Subgroup	研究组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
Barbara等[7]2014	35	88	38	91	42.5	0.95[0.67, 1.36]
Corinaldesi等[10]2009	3	10	0	10	0.6	7.00[0.41, 120.16]
Dorofeyev等[11]2011	13	120	29	240	22.0	0.90[0.48, 1.66]
Lam等[6]2015	8	68	6	68	6.8	1.33[0.49, 3.64]
凌智君[16]2014	2	40	4	40	4.5	0.50[0.10, 2.58]
孔文涛等[15]2012	8	53	15	42	19.0	0.42[0.20, 0.90]
张艳国等[20]2013	0	55	0	53		Not estimable
沙惠等[17]2014	0	31	0	30		Not estimable
陈俊龙[12]2014	2	30	4	30	4.5	0.50[0.10, 2.53]
Total(95%CI)		495		604	100.0	0.86[0.66, 1.12]
Total events	71		96			

Heterogeneity: $Chi^2 = 7.40$, df = 6($P = 0.29$); $I^2 = 19\%$



Test for overall effect: $Z = 1.13 (P = 0.26)$

图 2 临床症状森林图. A: 腹痛改善情况; B: 腹泻改善情况; C: 大便性状异常; D: 腹痛评分; E: 不良反应.

疫细胞数量, 尤其是肥大细胞的数量[10]. 也有研究[18]发现, 与对照组及治疗前相比, 美沙拉嗪治疗IBS患者后可以显著降低血清中TNF-α、IL-8的水平. 还有一些初期的研究表明, 美沙拉嗪还可以改变IBS患者的肠道菌群[25], 改善肠道上皮的屏障功能[26].

腹痛是IBS患者最主要的症状, 与疾病的严重程度相关, 也影响着患者的生活质量. 我们的Meta分析结果表明, 美沙拉嗪治疗IBS临床症状的总有效率, 以及腹痛的总有效率都显著优于对照组, 并且美沙拉嗪可以显著降低IBS患者腹痛的程度. 尽管最近2篇多中心的随机对照双盲临床研究[6,7]都提示, 与安慰剂相比, 美沙拉嗪治疗IBS并没有显著的疗效, 但是, 对某些IBS亚组患者可能对于美沙拉嗪治疗有持续的应答和益处. 一个初步的双盲对照试验发现美沙拉嗪治疗感染后IBS并不能显著提高患者的临床症状及生活质量[27]. Bafutto等[28,29]的研究却提示美沙拉嗪可以改善感染后IBS以及非感染性IBS的主要症状. 另一个小型的研究[28]也发现美沙拉嗪可以用于治疗IBS.

虽然我们的Meta分析得到了显著的结果, 但我们的研究仍有一些局限性. 纳入分析的文献以中文文献占多数, 且对结果指标中临床症状的总有效率, 以及腹痛、腹泻、大便性状异常等总有效率的分析中各文献之间无显著的异质性, 但是方法学评价提示中文文献的质量普遍较英文文献低. 而对腹痛程度的分析, 以纳入的高质量的英文文献为主, 但是我们发现各研究之间存在显著的异质性, 但敏感性分析以及可能的亚组分析均仍有显著异质性, 所以我们选择随机效应模型进行分析. 因此, 这些局限性也提示我们的结果需要一些设计更严谨、质量更高的研究来证实[30].

总之, 我们的Meta分析表明美沙拉嗪治疗IBS有良好的疗效, 可改善患者腹痛、腹泻及大便性状异常, 能降低患者腹痛程度, 且有良好的安全性, 但该结论需要高质量的研究进一步证实.

4 参考文献

1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]

2 Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1: S2-S26; quiz S27 [PMID: 25091148 DOI: 10.1038/ajg.2014.187]

3 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]

4 Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol* 2011; 46: 421-431 [PMID: 21331765 DOI: 10.1007/s00535-011-0379-9]

5 Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, De Giorgio R, Fronzoni L, Serra M, Corinaldesi R. Aminosalicylates and other anti-inflammatory compounds for irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2009; 27 Suppl 1: 115-121 [PMID: 20203507 DOI: 10.1159/000268131]

6 Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, Zhou X, Xu L, Whorwell P, Walls AF, Zaitoun A, Montgomery A, Spiller R. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2015 Mar 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25765462 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309122]

7 Barbara G, Cremon C, Annese V, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, Benedetti A, Benini L, Bossa F, Buldrini P, Cicala M1, Cuomo R, Germanà B, Molteni P, Neri M, Rodi M, Saggioro A, Scribano ML, Vecchi M, Zoli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2014 Dec 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25533646 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308188]

8 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8: 336-341 [PMID: 20171303 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007]

9 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]

10 Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, Bartesaghi G, Canovi B, Barbara G. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 245-252 [PMID: 19438846 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04041.x]

11 Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopical and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp*

同行评价

本研究立题有依据, 设计严谨, 纳入文献权威, 数据可靠, 结果明确, 结论可信, 类似文章罕见, 虽然主要收集国内文章, 也尚待临床继续观察, 但本文对肠易激综合征的诊治有参考意义.

Gastroenterol 2011; 4: 141-153 [PMID: 21753896 DOI: 10.2147/CEG.S18381]
12 陈俊龙. 美沙拉嗪肠溶片治疗肠易激综合征60例临床分析. 中国处方药 2014; 12: 69
13 段文志, 黄祖仟, 曹秋锐, 邓洪毅. 美沙拉嗪肠溶片治疗肠易激综合征50例临床效果分析. 当代医学 2013; 19: 134-135
14 柯颖娟. 美沙拉嗪治疗肠易激综合征的临床疗效. 当代医学 2012; 18: 117-118
15 孔文涛, 马亦旻. 美沙拉嗪治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效观察. 医学临床研究 2012; 29: 2316-2317
16 凌智君. 美沙拉嗪联合曲美布汀治疗肠易激综合征的临床观察. 中国现代药物应用 2014; 8: 102-104
17 沙惠, 万绍疆, 郭建辉. 美沙拉嗪联合枯草杆菌二联活菌治疗肠易激综合征的疗效观察. 新疆医学 2014; 44: 112-114
18 石永强, 赵向阳. 美沙拉嗪治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 医学临床研究 2013; 30: 935-937
19 翟启智, 王建宁, 朱祖明, 王川, 汪胜林. 美沙拉嗪联合黛力新治疗难治性腹泻型IBS患者的疗效观察. 湖南中医药大学学报 2012; 32: 29-29
20 张艳国, 吕晓红, 张艳红. 美沙拉嗪联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征疗效观察. 当代医学 2013; 19: 96-97
21 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823]
22 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351]
23 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551 [PMID: 15765388]
24 Brogden RN, Sorkin EM. Mesalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs* 1989; 38: 500-523 [PMID: 2684592]
25 Andrews CN, Griffiths TA, Kaufman J, Vergnolle N, Surette MG, Rioux KP. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 374-383 [PMID: 21671966 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x]
26 Di Paolo MC, Merrett MN, Crotty B, Jewell DP. 5-Aminosalicylic acid inhibits the impaired epithelial barrier function induced by gamma interferon. *Gut* 1996; 38: 115-119 [PMID: 8566837]
27 Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M, Stoddard GJ, Hale DC. Double-blind placebo-controlled study of mesalamine in post-infective irritable bowel syndrome--a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1159-1164 [PMID: 22783919]
28 Bafutto M, Almeida JR, Leite NV, Costa MB, Oliveira EC, Resende-Filho J. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or Saccharomyces boulardii. *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 304-309 [PMID: 24474234 DOI: 10.1590/S0004-28032013000400012]
29 Bafutto M, Almeida JR, Leite NV, Oliveira EC, Gabriel-Neto S, Rezende-Filho J. Treatment of postinfectious irritable bowel syndrome and noninfective irritable bowel syndrome with mesalazine. *Arq Gastroenterol* 2011; 48: 36-40 [PMID: 21537540]
30 Leighton MP, Lam C, Mehta S, Spiller RC. Efficacy and mode of action of mesalazine in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14: 10 [PMID: 23302220 DOI: 10.1186/1745-6215-14-10]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4919

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4919-4922
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者负性情绪的效果评价

熊萍香, 陈昌俊, 林智平

熊萍香, 林智平, 南昌市中西医结合医院消化内科 江西省南昌市 330003
陈昌俊, 南昌大学 江西省南昌市 330031
熊萍香, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系肿瘤研究.
作者贡献分布: 此文主要由熊萍香完成; 研究过程由熊萍香与林智平完成; 数据分析由陈昌俊完成; 本论文写作由熊萍香完成.
通讯作者: 熊萍香, 副主任医师, 330003, 江西省南昌市八一大道90号, 南昌市中西医结合医院消化内科.
xpx70625658@163.com
收稿日期: 2015-06-29 修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-10-12 在线出版日期: 2015-10-28

Efficacy of Deanxit in management of negative emotions in patients with digestive system malignant tumors

Ping-Xiang Xiong, Chang-Jun Chen, Zhi-Ping Lin

Ping-Xiang Xiong, Zhi-Ping Lin, Department of Gastroenterology, Nanchang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Nanchang 330003, Jiangxi Province, China
Chang-Jun Chen, Nanchang University, Nanchang 330031, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Ping-Xiang Xiong, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanchang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, 90 Bayi Road, Nanchang 330003, Jiangxi Province, China. xpx70625658@163.com
Received: 2015-06-29 Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-10-12 Published online: 2015-10-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of Deanxit in the management of negative emotions in patients with digestive system malignant tumors.

METHODS: One hundred and thirty-three patients with digestive system malignant tumors and negative emotions treated at the Nanchang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine from October 2012 to October 2014 were divided into either a treatment group (n = 68) or a control group (n = 65). There was no significant difference in tumor histology, distribution, age, gender or course of disease between the two groups. Patients in both groups were given conventional anti-cancer therapy, and Deanxit and placebo were additionally given to the treatment group and control group, respectively. All patients were followed once every two weeks, during which Hamilton Depression Scale (HAMD) score, Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score and any side effects were assessed. Treatment outcomes were evaluated after 8 weeks of treatment.

RESULTS: After 8 weeks of treatment, patients from both groups showed significant relief in terms of depression (HAMD, treatment group: 8.5 ± 3.2 *vs* 23.1 ± 4.5; control group: 12.3 ± 5.2 *vs* 22.9 ± 4.1) and anxiety (HAMA, treatment group: 7.8 ± 2.6 *vs* 25.9 ± 4.3; control group: 14.5 ± 4.4 *vs* 26.1 ± 4.7; $P < 0.05$ both). Symptom relief was more significant in the treatment group than in control group, as demonstrated by both HAMD (8.5 ± 3.2 *vs* 12.3 ± 5.2, $P < 0.05$) and HAMA (7.8 ±2.6 *vs* 14.5 ± 4.4, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Deanxit is effective and safe in the management of negative emotions in patients with digestive system malignant tumors and can help improve the quality of life of patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Deanxit; Digestive system; Malignant

背景资料
消化系恶性肿瘤的发病率在逐年增加, 在肿瘤的诊治过程中所产生的多种负性情绪严重影响了患者的生活质量. 而患者抑郁等心理障碍却没能得到足够的重视, 故该类患者的精神状态的诊治亟待临床重视, 提高患者生存质量.

同行评议者
黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

研发前沿
随着恶性肿瘤患者的抑郁焦虑情绪的逐渐被重视, 精神心理治疗将成为肿瘤综合治疗不可或缺的一部分, 对肿瘤患者的负性情绪给予积极的心理干预或药物治疗已成为目前研究的热点.

tumor; Negative emotions

Xiong PX, Chen CJ, Lin ZP. Efficacy of Deanxit in management of negative emotions in patients with digestive system malignant tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4919-4922 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4919.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4919

摘要

目的: 探讨黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者负性情绪的临床效果.

方法: 选择2012-10/2014-10南昌市中西医结合医院消化科住院或门诊的133例消化系恶性肿瘤伴负性情绪的患者, 分为治疗组68例, 对照组65例, 2组在肿瘤种类、分布、年龄、性别及病程方面差异均无统计学意义, 在给予常规抗肿瘤治疗的基础上, 对照组加服安慰剂, 治疗组加服黛力新, 每2 wk随访1次, 同时记录汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分及不良反应, 治疗8 wk后评价2组的疗效.

结果: 治疗8 wk后2组HAMD及HAMA评分与治疗前比较均有下降. HAMD: 治疗组: 8.5分±3.2分 *vs* 23.1分±4.5分, 对照组: 12.3分±5.2分 *vs* 22.9分±4.1分; HAMA: 治疗组: 7.8分±2.6分 *vs* 25.9分±4.3分, 对照组: 14.5分±4.4分 *vs* 26.1分±4.7分, 均$P<0.05$, 但治疗组评分改善更明显, 与对照组比较有显著性差异(HAMD: 8.5分±3.2分 *vs* 12.3分±5.2分, $P<0.05$; HAMA: 7.8分±2.6分 *vs* 14.5分±4.4分, $P<0.05$).

结论: 黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者的负性情绪起效快, 疗效确切, 作用持续, 且安全性高, 有助于提高患者的生活质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 黛力新; 消化系; 恶性肿瘤; 负性情绪

核心提示: 精神心理治疗将成为肿瘤综合治疗不可或缺的一部分, 黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者的焦虑抑郁症状起效快, 疗效显著, 安全性高, 是肿瘤综合治疗的重要补充, 值得临床推广应用.

相关报道
据文献报道, 肿瘤患者抑郁焦虑情绪的发生率高出一般人群3-5倍, 肿瘤成为了抑郁等情绪发生发展的危险因素, 这些负性情绪也是肿瘤患者自杀的重要原因之一.

熊萍香 陈昌俊 林智平. 黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者负性情绪的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4919-4922 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4919.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4919

0 引言

近年来, 随着人们饮食结构及生活环境的改变, 消化系恶性肿瘤的发病率在逐年增加, 其病死率也逐渐占据了我国所有恶性肿瘤病死率的首位, 严重威胁着人民的身心健康[1,2]. 患者在诊治恶性肿瘤的过程中, 往往经历恐惧、怀疑到抑郁和悲观的绝望心理, 抑郁、焦虑等负性情绪成为肿瘤患者自杀的重要原因之一. 因此对该类患者不仅要重视抗肿瘤治疗, 还应重视精神方面的治疗需求, 及时调整患者的心理状态, 使患者生活质量得以提高. 近2年来我们对68例消化系恶性肿瘤同时伴有负性情绪的患者给予黛力新治疗, 取得了非常满意的效果, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-10/2014-10在南昌市中西医结合医院消化科住院或门诊的消化系恶性肿瘤患者133例, 入选标准: (1)确诊为消化系恶性肿瘤患者; (2)经汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分, 显示伴有焦虑或抑郁者. 排除标准: (1)心肺功能衰竭; (2)不能可靠表达主观症状; (3)依从性差者. 133例患者中胃癌33例, 结肠癌48例, 食管癌16例, 胆管癌2例, 肝癌23例, 壶腹部癌1例, 胰腺癌10例. 将患者分为治疗组68例, 其中胃癌17例(25.0%), 结肠癌24例(35.3%), 食管癌8例(11.8%), 胆管癌1例(1.5%), 肝癌12例(17.7%), 壶腹部癌1例(1.5%), 胰腺癌5例(7.4%); 对照组65例, 其中胃癌16例(24.6%), 结肠癌24例(36.9%), 食管癌8例(12.3%), 胆管癌1例(1.5%), 肝癌11例(16.9%), 壶腹部癌0例, 胰腺癌5例(7.7%), 2组患者肿瘤种类及分布方面差异均无统计学意义. 治疗组68例中男33例, 女35例, 年龄22-75岁, 平均45岁±7岁, 平均病程2.12年±1.23年; 对照组65例中男31例, 女34例, 年龄24-80岁, 平均46岁±5岁, 平均病程2.31年±1.41年; 2组在性别、年龄、病程方面差异均无统计学意义, 具有可比性(图1).

1.2 方法 2组均根据综合性及个体化原则给予常规抗肿瘤治疗, 对照组在此基础上服用安慰剂; 治疗组在此基础上服用黛力新(每片含有氟哌噻吨0.5 mg、美利曲辛10 mg, 20片/盒, 丹麦灵北制药有限公司). 2组均每天早、中各1

表 1　2组HAMD、HAMA评分比较 (mean ± SD, 分)

治疗时间(wk)	HAMD		HAMA	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
0	23.1 ± 4.5	22.9 ± 4.1	25.9 ± 4.3	26.1 ± 4.7
2	17.0 ± 4.2[ac]	18.1 ± 5.4[a]	21.9 ± 3.3[ac]	23.2 ± 4.1[a]
4	15.5 ± 4.5[ac]	16.5 ± 6.1[a]	17.8 ± 3.0[ac]	21.3 ± 4.7[a]
6	11.8 ± 3.6[ac]	14.8 ± 5.3[a]	12.7 ± 3.1[ac]	18.7 ± 4.9[a]
8	8.5 ± 3.2[ac]	12.3 ± 5.2[a]	7.8 ± 2.6[ac]	14.5 ± 4.4[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 0 wk; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

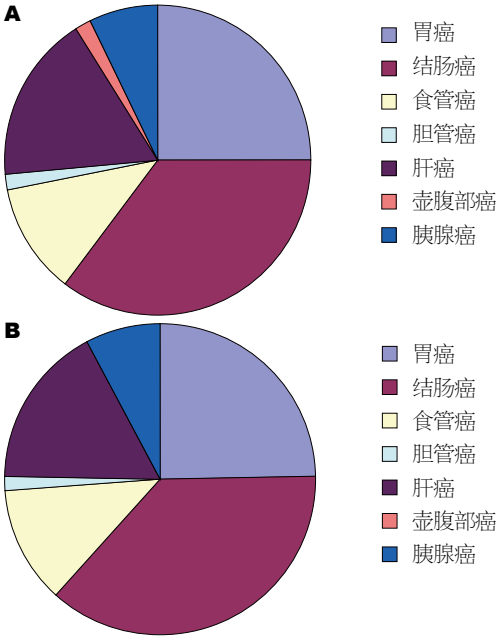


图 1　2组肿瘤部位分布. A: 治疗组; B: 对照组.

片, 随访8 wk, 每2 wk随访1次, 同时记录心理量表(HAMD、HAMA)评分及不良反应.

心理量表评分标准: (1)HAMD, 17项: <7分, 没有抑郁; ≥17分, 可能是轻或中度的抑郁; ≥24分, 可能为严重抑郁; (2)HAMA, 14项: <7分, 无焦虑; ≥7分, 可能有焦虑; ≥14分, 肯定有焦虑; ≥21分, 明显有焦虑; ≥29分, 严重有焦虑.

统计学处理 用SPSS13.0进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示. 计量资料间比较采用*t*检验; 对于计数资料采用χ^2检验处理.

2 结果

2.1 HAMD及HAMA评分 治疗前2组HAMD及HAMA评分差异均无统计学意义, 治疗2 wk后2组的评分较治疗前均有下降, 随着治疗时间的延长, 评分下降的幅度逐渐增大, 治疗至8 wk两者的HAMD及HAMA评分与治疗前比较具有显著差异(*P*<0.05). 另在治疗4 wk后治疗组评分与对照组相比有所差异, 继续治疗至8 wk治疗组HAMD及HAMA评分与对照组相比具有显著性差异(*P*<0.05), 疗效明显优于对照组(表1).

2.2 不良反应 治疗组思睡3例, 乏力1例, 头晕2例, 黛力新适当减量后症状消失. 对照组未出现明显的不良反应.

3 讨论

众所周知, 恶性肿瘤可以造成机体的多重损害, 患者的生存时间往往明显缩短. 正因如此, 大多数患者在被确诊为恶性肿瘤后易出现抑郁、焦虑、恐惧等多种负性情绪, 更有多数患者随着肿瘤的发展及在肿瘤的治疗过程中出现的疼痛、恶心、呕吐、失眠等多种症状, 进一步加重了这些负性情绪, 导致患者求生欲望下降, 不愿配合治疗, 甚至产生自杀等不良想法. 据文献报道[3-5], 肿瘤患者的抑郁、焦虑的发生率高出一般人群3-5倍, 肿瘤成为了抑郁等负性情绪发生、发展的危险因素.

虽然恶性肿瘤患者常常伴发有多种精神心理障碍, 但是临床上医生关注重点往往在抗肿瘤治疗方面, 肿瘤患者的抑郁等心理障碍并没能得到足够的认识及重视, 经常得不到及时的诊断与治疗[5,6]. Pascoe等[7]研究发现, 约有75%的肿瘤患者的焦虑、抑郁情绪没有得到任何心理咨询或心理治疗. 而抑郁情绪易导致肿瘤患者的免疫受到抑制, 免疫功能下降, 进一步恶化了肿瘤患者的生存质量[8,9]. 因此恶性肿瘤患者的精神状态亟待临床医生的重视, 加强患者精神状态的评估, 及时诊断, 并对伴有负性情绪的患者给予积极的心理辅导或心理干预, 严重者给予抗抑郁药物的治疗, 帮助他们树立自信心、保持良好的精神状态, 提高生

创新盘点
本文通过探讨黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者负性情绪的临床效果, 进一步观察恶性肿瘤患者负性情绪的抗抑郁药物治疗对改善患者生存质量的影响.

应用要点
黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者的焦虑抑郁症状起效快, 疗效显著, 安全性高, 是肿瘤综合治疗的重要补充, 值得临床推广应用.

名词解释

负性情绪: 指人在生活中所产生的愤怒、忧虑、郁闷、恐惧等情绪, 一方面他有利于生命个体的正常存在, 称心理防卫, 但过度的心理防卫让人痛苦, 妨碍正常生活, 属于心理障碍或心理疾病, 应列入防范和治疗的范围.

活质量, 精神心理治疗将成为肿瘤综合治疗中不可或缺的一部分[10-12].

黛力新作为一种新型三环类抗焦虑、抑郁混合制剂, 含有氟哌塞吨和美利曲辛2种成分, 是一种神经阻滞剂, 可抑制突触间隙神经递质的再摄取而达到缓解抑郁焦虑的效果. 这种混合制剂的药物优点是疗效相加, 小剂量即可缓解抑郁及焦虑症状, 而不良反应相互拮抗, 使该药的依从性及耐受性较好, 从而让身心处于良好的状态, 促进疾病康复, 临床上广泛应用于各种疾病的综合治疗方案中[13-15].

本研究经过8 wk的治疗, 治疗组与对照组的焦虑抑郁情绪较治疗前均有所改善, 治疗组效果尤为明显. 通过本研究的结果表明, 黛力新治疗消化系恶性肿瘤患者的焦虑抑郁症状起效快, 最快2-3 d即见效, 疗效显著, 安全性高, 对帮助肿瘤患者树立信心、提高生活质量发挥着不容忽视的作用, 是肿瘤综合治疗的重要补充, 值得临床推广应用.

同行评价

本文抓住了消化系恶性肿瘤患者精神心理疾病这个热点议题, 立意新颖, 针对性强, 对临床有一定的参考价值.

4 参考文献

1 刘艳红, 赵悦. 2747例消化系统恶性肿瘤统计分析. 中国病案 2012; 13: 51-52
2 刘杰, 朱丽萍, 李艾, 杨旭丽, 吉路, 赵军, 何军荣. 江西省肿瘤登记地区老年恶性肿瘤发病分析. 中国老年学杂志 2014; 34: 1921-1923
3 张灵. 解郁汤合黛力新治疗恶性肿瘤伴抑郁症临床研究. 中医学 2012; 27: 1248-1249
4 郭建文. 恶性肿瘤患者精神行为调查分析. 中国医学伦理学 2008; 21: 151-156
5 Fehily S, Blashki G, Judd F, Piterman L, Yang H, Thomas S. 全科医学中的心理健康病案(二十六)-抑郁与恶性肿瘤. 中国全科医生 2014; 17: 744-748
6 刘明辉, 萌蕾, 顾筱莉, 张哲, 成文武. 晚期恶性肿瘤患者心理状况初步分析. 中国癌症杂志 2014; 24: 852-856
7 Pascoe S, Edelman S, Kidman A. Prevalence of psychological distress and use of support services by cancer patients at Sydney hospitals. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 785-791 [PMID: 11037364 DOI: 10.1080/j.1440-1614.2000.00817.x]
8 李荣, 王杰军, 钱建新, 顾小强. 肿瘤患者血清IAP、T细胞亚群和NK与抑郁之间的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 335-337
9 毛晓红, 吴玉冉, 黄亚娟, 毛瑞芬, 段志英, 李际君. 消化道恶性肿瘤患者治疗前后的心理状况变化及其心理干预. 重庆医学 2013; 42: 3535-3537
10 鄢薇, 卢宏达, 王纯. 恶性肿瘤患者的心理状态与康复对策. 中国老年学杂志 2013; 33: 1649-1650
11 戴明, 竺家琍, 方麒林. 286例恶性肿瘤患者抑郁症的疗效观察. 中国癌症杂志 2010; 20: 857-859
12 张湘英, 彭政. 心理干预联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗恶性肿瘤患者抑郁症的疗效观察. 现代实用医学 2013; 12: 1412-1413
13 王玉芬, 刘冀, 李容. 耐信联合黛力新治疗老年伴抑郁非糜烂性胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 777-781
14 刘艳, 黄素娴, 黄妙娟, 陈晓红, 俞红华. 黛力新治疗胆汁反流性残胃炎并焦虑抑郁的疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 1107-1109
15 叶佳媚, 陈道荣, 邱峰. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴焦虑抑郁障碍的功能性胃肠病的临床观察. 中国医院药学杂志 2010; 30: 1996-1998

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4923

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4923-4926
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖1例并文献复习

王英南, 刘 剑, 吴明昊, 高 宇, 刘晓燕, 王爱辉, 李春辉

王英南, 高宇, 刘晓燕, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000
刘剑, 吴明昊, 承德医学院 河北省承德市 067000
王爱辉, 承德医学院附属医院核医学科 河北省承德市 067000
李春辉, 承德医学院附属医院病理科 河北省承德市 067000
王英南, 主治医师, 主要从事内分泌及代谢性疾病工作.
作者贡献分布: 此课题由高宇设计; 研究过程由高宇、王英南、刘剑、王爱辉、吴明昊、刘晓燕及李春辉操作完成; 本论文写作由王英南与刘剑完成.
通讯作者: 高宇, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院内分泌科. yugao815@163.com
电话: 0314-2279662
收稿日期: 2015-08-31 修回日期: 2015-09-18
接受日期: 2015-09-25 在线出版日期: 2015-10-28

Gastric cancer induced non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report and literature review

Ying-Nan Wang, Jian Liu, Ming-Hao Wu, Yu Gao, Xiao-Yan Liu, Ai-Hui Wang, Chun-Hui Li

Ying-Nan Wang, Yu Gao, Xiao-Yan Liu, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Jian Liu, Ming-Hao Wu, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Ai-Hui Wang, Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Chun-Hui Li, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Correspondence to: Yu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. yugao815@163.com
Received: 2015-08-31 Revised: 2015-09-18
Accepted: 2015-09-25 Published online: 2015-10-28

Abstract

Multiple types of non-pancreatic tumors can induce hypoglycemia, known as non-islet cell tumor-induced hypoglycaemia. The disease is rare. Hypoglycemia, tumor and low insulin or low C peptide level often suggest the diagnosis of the disease. Hypoglycemia frequency and severity may be associated with quick tumor progression and high malignancy. Thus, clinicians should raise their awareness of this disease to make correct diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Non-islet cell tumors-induced hypoglycaemia; Clinical feature

Wang YN, Liu J, Wu MH, Gao Y, Liu XY, Wang AH, Li CH. Gastric cancer induced non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4923-4926
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4923.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4923

摘要

多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少. 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关, 这就要求临床医师提高警惕, 并为患者做出正确的诊治.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 非胰岛细胞瘤性低血糖; 临床特点

背景资料
1929年, Nadle等首次报道1例肝细胞癌患者出现严重低血糖症, 并认为低血糖的发生与肝癌有关. 1930年Doege发现1例由胸膜纤维肉瘤诱发的低血糖症患者, 在切除肿瘤后, 低血糖症状得到改善. 此后陆续报道多种类型的胰腺外肿瘤诱发低血糖症的发生, 并提出非胰岛细胞瘤性低血糖的概念.

同行评议者
周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

研发前沿
多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少. 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关.

核心提示: 低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征. 多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道较少.

王英南, 刘剑, 吴明昊, 高宇, 刘晓燕, 王爱辉, 李春辉. 胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4923-4926 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4923.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4923

0 引言

低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征. 多种类型的胰腺外肿瘤可诱发低血糖症, 又称为非胰岛细胞瘤性低血糖(non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia, NICTH), 国内外报道中较少. 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关. 承德医学院附属医院收治1例胃癌致NICTH患者, 特报道如下, 并对其诊断特点略加复习.

1 病例报告

男, 42岁. 上腹部疼痛2年于2014-11入承德医学院附属医院肿瘤科. 患者缘于2年前无明显诱因出现阵发性上腹部疼痛, 呈间断性隐痛, 无规律, 与饮食无关, 偶有反酸, 无呕血、黑便. 5 mo前行胃镜检查如图1A: 胃窦见溃疡, 环腔生长, 表面覆污秽苔, 周边黏膜堤状隆起, 侵及幽门, 阻塞胃腔. 病理结果如图1B: 癌巢为实体性, 无腺样结构, (胃窦)印戒细胞癌. 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 胃窦部胃壁不均匀增厚, 增强后呈不均匀强化, 胃窦后下方见肿大淋巴结影, 肝内见多发片状略低密度影, 符合胃癌改变, 肝内多发性占位病变, 考虑转移癌. 诊断: 胃癌肝转移(图2). 5 mo前给予“替加氟+多西他赛”方案化疗. 此次患者因进食后呕吐, 为进一步治疗住院, 查体: 恶液质状态, 全身皮肤黏膜及巩膜无黄染, 贫血貌, 结膜苍白, 全身浅表淋巴未触及肿大. 腹部超声示肝实质内大小不等、不均匀、中低回声结节, 考虑肝转移癌. 患者全般营养状况差, 严重贫血Hb 54 g/L, 给予输血等对症治疗, 未行化疗. 住院第34天清晨突发言语障碍, 伴有右侧肢体活动不灵, 头颅CT未见异常, 测指尖血糖最低为1.1 mmol/L, 给予葡萄糖静滴后症状可缓解. 查肝功能、肾功能、甲状腺功能及皮质醇节律和促肾上腺皮质激素未见异常. 此后反复清晨低血糖发作, 血糖<2.8 mmol/L时查血胰岛素水平0.32 mU/L(正常值2.6-24.9 mU/L)、C-肽水平0.13 ng/ML(正常值1.1-4.4 ng/ML), 明显低于正常. 考虑为非胰岛细胞瘤相关低血糖, 给予持续静脉应用10%葡萄糖静滴, 患者血糖维持正常, 50 d后因呼吸循环衰竭临床死亡.

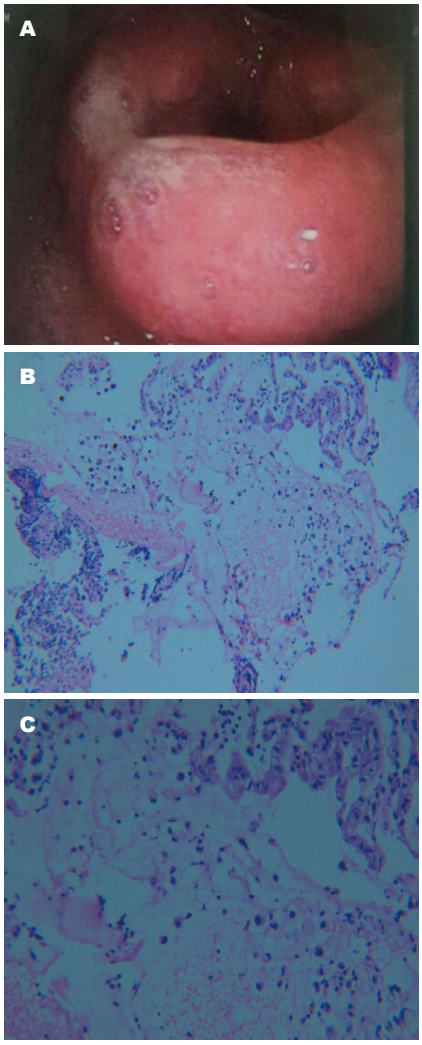


图 1 胃镜检查及印戒细胞病理图片. A: 胃窦检查见溃疡大小约3×4 cm; B: HE染色×200; C: HE染色×400.

相关报道
IGF-Ⅱ化学结构与胰岛素原具有同源性, 因IGF-Ⅱ无法与IGF结合蛋白结合, 只能以游离方式存在于组织间液中, 使其更易与受体结合产生类似胰岛素生物学效应, 如刺激肝外组织增加对葡萄糖的利用, 并且还能抑制胰岛素的分泌, 最终导致低血糖的发生.

2 讨论

低血糖症(hypoglycemia)是一组多病因引起的以血糖浓度过低、临床上以交感神经兴奋和

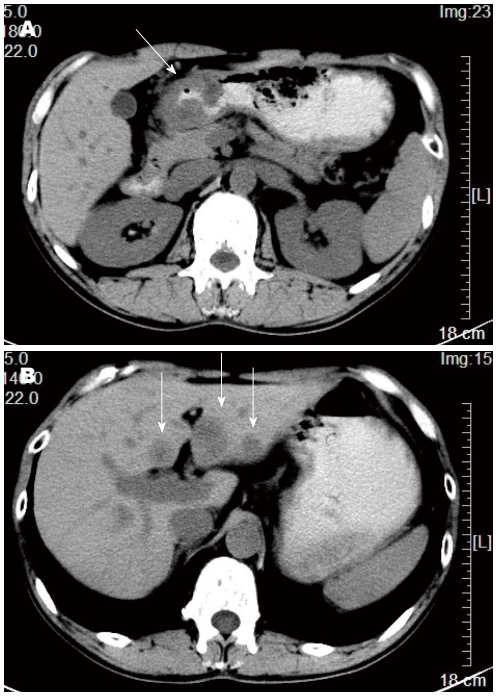


图 2　腹部CT扫描结果. A: 平扫见胃窦部肿物(如箭头所示); B: 肝脏多发转移瘤(如箭头所示). CT: 计算机断层扫描.

中枢神经系统功能障碍为主要特点的综合征. 常见的低血糖症病因包括: 胰岛素瘤、反应性低血糖症、药源性低血糖症等. 1929年, Nadle等首次报道1例肝细胞癌患者出现严重低血糖症, 并认为低血糖的发生与肝癌有关. 1930年Doege发现1例由胸膜纤维肉瘤诱发的低血糖症患者, 在切除肿瘤后, 低血糖症状得到改善. 此后陆续报道多种类型的胰腺外肿瘤诱发低血糖症的发生, 并提出NICTH的概念[1].

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,其释放某些的物质进而产生副肿瘤综合征, 对内分泌、神经、消化等多个系统造成影响, 诱发相应的临床症状. NITCH是一种罕见的副肿瘤综合征, 常发生在间叶细胞与上皮细胞肿瘤, 包含胃肠肿瘤[2], 其中胸腹部巨大的发源于间叶组织肿瘤引起的低血糖占NICTH的42%, 老年人偏多, 此类肿瘤一般生长缓慢, 我们曾报告过1例以反复低血糖症为首发症状的胸膜孤立性纤维瘤, 该患者手术切除肿瘤后, 血糖恢复正常水平[3]. NITCH的产生可能与胰外肿瘤分泌过多大分子胰岛素样生长因子Ⅱ(insulin-like growth factor Ⅱ, IGF-Ⅱ)有关[4]. IGF-Ⅱ化学结构与胰岛素原具有同源性, 因IGF-Ⅱ无法与IGF结合蛋白结合, 只能以游离方式存在于组织间液中, 使其更易与受体结合产生类似胰岛素生物学效应, 如刺激肝外组织增加对葡萄糖的利用, 并且还能抑制胰岛素的分泌, 最终导致低血糖的发生[5,6]. 因此, 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断. 本例患者无糖尿病病史和药物史, 腹部影像学及病理结果证实胃印戒细胞癌肝转移, 死亡前反复出现低血糖, 低血糖发作时查血胰岛素和C-肽水平明显低于正常, 查甲状腺功能及皮质醇节律和促肾上腺皮质激素未见异常, 综合上述依据, 考虑诊断为NICTH. 该患者如能进一步检测胃癌组织中和患者血液中IGF-Ⅱ使本病的诊断依据更充分.

本例患者首发低血糖症状于清晨, 遂于夜间静点葡萄糖以缓解症状, 临终前发作频繁, 需全天应用葡萄糖静点维持血糖在正常范围, 符合NICTH发作的临床特点: 多发生于夜间或凌晨; 给予葡萄糖后症状可迅速缓解; 随着病情进展, 低血糖的发生次数及严重程度逐渐增加[1]. 国内研究[7]中发现年纪较轻的患者较年老患者更加容易发生低血糖症, 可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关.

对于NITCH最行之有效的治疗方法就是肿瘤切除, 这样可完全消除过量的IGF-Ⅱ带来的代谢紊乱. 但有些肿瘤患者如本例患者, 因肿瘤对周围组织有浸润、转移、一般状况较差, 无法实行手术治疗, 也可通过放、化疗等非手术方式抑制肿瘤生长、减少低血糖症的发生. 同时, 有文献报道生长激素和糖皮质激素可有效改善NITCH的低血糖症[8,9].

临床医生需提高对低血糖症的认识, 当排除其他病因所致的低血糖后, 需考虑有无NICTH的可能性, 注意对肿瘤的筛查.

3　参考文献

1 Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 713-722 [PMID: 24423303 DOI: 10.1210/jc.2013-3382]
2 Scott K. Non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: e1-e3 [PMID: 19345293]
3 高宇, 刘剑, 山秀杰, 张志民, 张旭, 李春辉. Doege-Potter综合征一例. 中华内科杂志 2015; 54: 54-55
4 Famà F, Le Bouc Y, Barrande G, Villeneuve A, Berry MG, Pidoto RR, Saint Marc O. Solitary fibrous tumour of the liver with IGF-II-related hypoglycaemia. A case report. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 611-616 [PMID: 18418627 DOI: 10.1007/s00423-008-0329-z]
5 de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WT. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a

■创新盘点
非胰岛细胞瘤性低血糖, 国内外报道中较少. 低血糖、肿瘤和低胰岛素或低C肽血症的“三联征”, 常提示该病的诊断, 低血糖的发生次数及严重程度可能与肿瘤进展迅速及恶性程度高等有关. 承德医学院附属医院收治1例胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖患者, 胃癌所致低血糖的报道更少.

■应用要点
在临床工作中对于恶性肿瘤的患者要警惕低血糖的发生及病史的询问, 对于原因不明的低血糖的患者药物警惕恶性肿瘤, 临床医师提高警惕, 并为患者做出正确的诊治.

同行评价
胃癌致非胰岛细胞瘤性低血糖较少见, 对于临床工作有一定指导作用.

review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 979-993 [PMID: 18045950]
6 Thomas J, Kumar SC. Nonislet cell tumor hypoglycemia. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 308086 [PMID: 24194988 DOI: 10.1155/2013/308086]
7 Zhan YS, Feng L, Tang SH, Li WG, Xu M, Liu TF, Zhou YF, Ma YL, Zhang Y, Pu XM. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population. *Med Oncol* 2010; 27: 177-184 [PMID: 19263254 DOI: 10.1007/s12032-009-9189-9]
8 Dutta P, Aggarwal A, Gogate Y, Nahar U, Shah VN, Singla M, Khandelwal N, Bhansali A. Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia: a report of five cases and brief review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013; 2013: 130046 [PMID: 24616774 DOI: 10.1530/EDM-13-0046]
9 Kampitak T. Successful treatment of non-islet cell tumor hypoglycemia in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 929-930 [PMID: 18278497 DOI: 10.1007/s00280-008-0680-3]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i30.4927

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): 4927-4930
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

超声内镜引导下穿刺诊断胰腺结核1例

潘振国, 许 莹, 潘 峰, 李倩君

潘振国, 许莹, 潘峰, 李倩君, 南京医科大学附属淮安第一医院(淮安市第一人民医院)消化内科 江苏省淮安市 223300
潘振国, 博士, 从事肝胆胰腺疾病的研究.
作者贡献分布: 本课题由李倩君设计; 资料收集由许莹与潘峰协助完成; 论文写作由潘振国完成.
通讯作者: 李倩君, 副主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院(淮安市第一人民医院)消化内科. 1328331947@qq.com
收稿日期: 2015-07-24 修回日期: 2015-09-10
接受日期: 2015-09-21 在线出版日期: 2015-10-28

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for diagnosis of pancreatic tuberculosis: Report of one case

Zhen-Guo Pan, Ying Xu, Feng Pan, Qian-Jun Li

Zhen-Guo Pan, Ying Xu, Feng Pan, Qian-Jun Li, Department of Gastroenterology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Qian-Jun Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing Western Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. 1328331947@qq.com
Received: 2015-07-24 Revised: 2015-09-10
Accepted: 2015-09-21 Published online: 2015-10-28

Abstract

The incidence of pancreatic tuberculosis is low. Pancreatic tuberculosis often presents as a pancreatic mass. If patients have no history of tuberculosis, pancreatic tuberculosis is often misdiagnosed as a pancreatic tumor. Only after surgery it can be diagnosed correctly. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) allows for biopsy of pancreatic tissue to conduct pathological examination, thus providing clinical evidence for the diagnosis of pancreas diseases. Compared with ultrasound and CT guided puncture, EUS-FNA has advantages of high accuracy and fewer complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasound; Fine needle puncture; Pancreatic mass; Pancreatic tuberculosis

Pan ZG, Xu Y, Pan F, Li QJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for diagnosis of pancreatic tuberculosis: Report of one case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(30): 4927-4930 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4927.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4927

摘要

胰腺结核的发病率比较低, 常常表现为胰腺占位或胰腺包块等, 如患者既往无结核病史, 常常误诊为胰腺肿瘤进行开腹探查后才确诊为胰腺结核, 对患者创伤较大, 超声内镜引导下细针穿刺可以取胰腺包块组织, 进行病理检查, 为确诊胰腺占位性疾病提供临床证据, 且超声内镜穿刺相对于B超及计算机断层扫描(computed tomography)穿刺有准确率高, 并发症少等优点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 超声胃镜; 细针穿刺; 胰腺包块; 胰腺结核

核心提示: 本文主要介绍了1例胰腺占位患者的诊断, 我们采用超声内镜引导下细针穿刺胰腺包块, 最后确诊为胰腺结核, 提示遇到胰腺占位性疾病可首先考虑超声内镜穿刺.

背景资料
胰腺结核的发病率比较低, 常常被误诊为胰腺肿瘤或者胰腺炎症, 一旦怀疑为胰腺肿瘤, 常需要开腹探查以明确诊断, 超声内镜下穿刺可以避免开腹探查, 诊断胰腺结核阳性率也较高.

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

应用要点

胰腺结核发病率低, 胰腺结核最多见的表现为胰腺包块或者胰腺囊肿脓肿, 超声内镜下胰腺包块穿刺可以确诊胰腺结核, 且对患者创伤较小

潘振国, 许莹, 潘峰, 李倩君. 超声内镜引导下穿刺诊断胰腺结核1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4927-4930 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4927.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4927

0 引言

胰腺结核的发病率比较低, 常常被误诊为胰腺的肿瘤或者胰腺炎症, 一旦怀疑为胰腺肿瘤, 常需要开腹探查以明确诊断, 如果处理不好手术, 往往会给患者造成极大的损失, 因此创伤较小, 准确率高的检查手段显得尤为重要, 我们将超声内镜引导穿刺诊断胰腺结核1例患者报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 41岁, 因反复间断性腹泻近3年, 巩膜黄染1 mo余于2014-02-01入住南京医科大学附属淮安第一医院消化内科. 患者近3年来出现无明显诱因腹泻, 为4-5次/d, 大便性状为糊状便和成形软便交替, 1 mo前出现巩膜黄染, 无腹痛, 无腰背部放射痛, 无恶心及呕吐, 无低热、盗汗、乏力、消瘦. 月经正常, 既往6年前曾有结核病史, 经过正规抗结核治疗.

入院后查体: 体温36.7 ℃, 巩膜轻度黄染, 全身浅表淋巴结未及肿大, 腹部平坦, 无胃肠型蠕动波, 中腹部可及大小约为2 cm×2 cm的质软包块, 固定, 有轻度压痛, 无反跳痛. 肝脾未触及. 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常.

实验室检查: 血沉:17 mm/h, C反应蛋白<5.0 mg/L, 肝功: 血清丙氨酸转移酶: 92 U/L, 谷草转氨酶: 46 U/L, 碱性磷酸酶: 374 U/L, 谷氨酰转肽酶: 312 U/L, 直接胆红素: 35.0 μmmol/L, 总胆红素: 50.5 μmmol/L. 结核菌素实验: 左侧: 12 mm×12 mm, 右侧: 14 mm×16 mm, 胸片: 未见明显异常. B超: 胰头可见大小约为27 mm×28 mm稍低回声包块, 边界清楚, 形态欠规则, 内回声不均匀. 腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 肝内胆管稍显扩张, 胆囊体积增大, 胆囊管扩张迂曲, 胰头可见大小约为27 mm×28 mm包块, 肝门胰颈区见片状等密度灶, 增强扫描呈分隔样强化, 与周边结构分界欠清, 内见小片状, 结节状钙化, 病灶包绕部分胆总管下段及胆囊管, 局部官腔显示欠清, 门静脉主干后壁受压, 略呈弧形改变(图1A, B).

患者入院后结合B超及CT检查结果, 初步考虑诊断: (1)胰腺肿瘤; (2)胰腺结核. 遂行超声内镜, 胰头见大小约为3.0 cm×4.6 cm低回声团块影, 局部可见液性暗区, 用Olympus专用超声内镜穿刺针穿刺3针, 反复抽吸, 抽出少许组织条及干酪样物质(图1C), 穿刺物细胞学可见大量坏死物, 部分中性粒细胞及淋巴细胞, 少量朗格汉斯巨细胞(图1D), 涂片找到抗酸杆菌, 患者诊断为胰腺结核, 给予标准疗程四联抗结核治疗后患者症状缓解.

2 讨论

胰腺结核发病率低, 临床症状多样, 常见的症状为腹部包块、上腹痛、纳差、消瘦、低热等, 有时表现为急慢性胰腺炎、胰腺脓肿、胰腺囊肿、类似胰腺癌的梗阻性黄疸, 脾静脉血栓及上消化道出血等[1-3], 临床上胰腺结核发病部位以胰头部发生率最高, 这可能是因为胰头部淋巴管及淋巴结比较丰富[4], 但是上述症状没有特异性, 胰腺结核的发病率又较低, 不容易引起临床医生注意, 所以胰腺结核极其容易被误诊. 本例患者没有结核的特异中毒症状, 仅有腹泻和黄疸症状, 但是患者既往有结核病史, B超提示胰头区实质性占位, 加上CT结果, 是可以想到要排除是否胰腺结核的, 但是胰腺胰腺肿瘤仍要考虑.

结核杆菌感染胰腺的机制目前不是很清楚, 可能有以下几种: (1)胰腺周围其他脏器(多数为肝脏、脾脏、腹腔淋巴结)的结核杆菌直接侵犯感染胰腺组织; (2)腹腔内的其他脏器的结核杆菌通过淋巴途径或者血行途径播散至胰腺; (3)误食被结核杆菌污染的食物后, 结核分枝杆菌进入肠道, 然后通过十二指肠乳头进入胰管, 直接感染胰腺[5].

胰腺结核的发病率低, 临床症状又不具有特异性, 这就给胰腺结核的临床诊断带来了一定的困难, 对于胰腺有病变的患者如有下列情况, 应将胰腺结核作为鉴别诊断之一: (1)既往有结核病病史或者有与结核患者密切接触史, 或其他部位有活动性结核; (2)结核菌素试验阳性, 血沉增快及γ球蛋白增高; (3)患者存在先天性或获得性免疫缺陷疾病, 如自身免疫性疾病或者艾滋病; (4)B超和CT发现胰腺肿大或胰腺及胰周多灶性低密度肿块, 增强扫描可发现边缘有强化, 有的中央为低密度的干酪

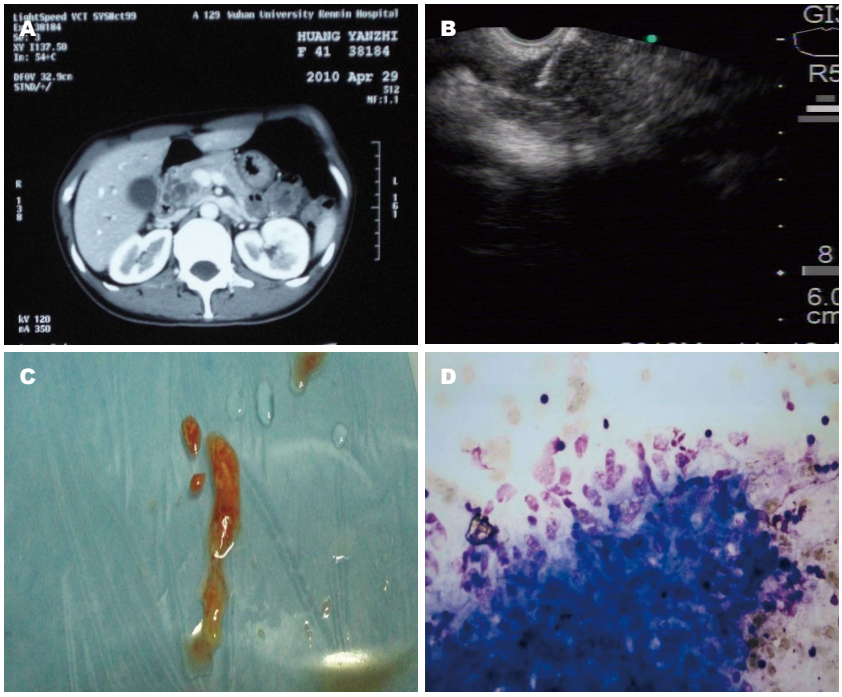


图 1　患者入院后检查结果. A: CT下可见胰头部包块; B: 超声内镜穿刺胰头部包块包块; C: 穿刺出干酪样物质; D: 病理可见朗格汉斯细胞. CT: 计算机断层扫描.

名词解释

超声胃镜: 他是一种集超声波与内镜检查为一身的医疗设备, 他将微型高频超声探头安置在内镜前端, 当内镜进入胃腔后, 在内镜直接观察腔内形态的同时, 又可进行实时超声扫描, 以获得管道壁各层次的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像.

样坏死灶, 有的可显示腹腔、胰腺及其周围散在淋巴结钙化斑. 诊断胰腺结核的金标准是发现抗酸杆菌或病理有干酪样肉芽肿, 获得胰腺结核金标准的方法有3种: (1)腹部超声或CT引导下经皮肤胰腺穿刺活检; (2)经剖腹探查取得胰腺组织进行活检; (3)超声内镜下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration, EUS-FNA). 剖腹探查对患者创伤大, 不推荐应用. 但是经皮肤穿刺对诊断胰腺结核无效的情况有被报道过, 而且经皮肤穿刺的敏感性为50%-62%[1,6]. 另外对于怀疑胰腺癌的患者, 经皮穿刺过程中, 可以引起种植转移[7], 但目前普遍认为, EUS-FNA引起种植转移风险很低[8], 而且即使发生了针道种植转移, 在行胰十二指肠切除手术时, 也会将种植部位包括在切除范围之内.

EUS-FNA的优势在于他排除了肠腔气体、腹壁脂肪等因素对图像质量的影响, 采用了较高的超声频率, 以最近的距离对胰腺组织进行扫描, 穿刺进针距离短, 准确性大大提高, 尤其对于小病灶较超声或CT穿刺诊断准确率高[9-12]. EUS-FNA与CT或腹部B超引导下的穿刺相比安全性较高, 并发症的发生率也大为降低, EUS-FNA并发症发生率大多在1%-5%[13], 常见的并发症有出血、胰腺炎、穿孔和发热等, 一般不严重.

胰腺结核如果确诊以后给予规范的抗结核治疗后, 一般9-12 mo后是可以治愈的. 若是已经形成了胰腺脓肿, 则要手术行病灶清除引流术, 若是肿块较大, 压迫胆总管下段形成梗阻性黄疸, 可以行胆总管十二指肠吻合术或胆总管空肠Roux-y吻合术[14].

总之, 胰腺结核是一个十分罕见的疾病, 胰腺结核最多见的表现为胰腺包块或者胰腺囊肿脓肿, 超声内镜下胰腺穿刺可以为诊断胰腺结核提供十分好的证据, 更为重要的是超声内镜穿刺创伤十分小, 可以对穿刺物行细胞学, 微生物学检查, 发现抗酸杆菌或干酪样肉芽肿可确诊为胰腺结核, 同时遇到胰腺占位性疾病时我们可首先考虑超声内镜穿刺, 进而为下一步诊断和治疗提供重要依据.

3　参考文献

1 Xia F, Poon RT, Wang SG, Bie P, Huang XQ, Dong JH. Tuberculosis of pancreas and peripancreatic lymph nodes in immunocompetent patients: experience from China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1361-1364 [PMID: 12800257]

2 Schneider A, von Birgelen C, Dührsen U, Gerken G, Rünzi M. Two cases of pancreatic tuberculosis in nonimmunocompromised patients. A diagnostic challenge and a rare cause of portal hypertension. *Pancreatology* 2002; 2: 69-73 [PMID:

同行评价

本文报道超声内镜引导下穿刺诊断胰腺结核1例, 因为胰腺结核的发病率比较低, 容易误诊, 该文经验对临床具有指导作用.

12120010 DOI: 10.1159/000049451]
3 Panzuto F, D'Amato A, Laghi A, Cadau G, D'Ambra G, Aguzzi D, Iannaccone R, Montesani C, Caprilli R, Delle Fave G. Abdominal tuberculosis with pancreatic involvement: a case report. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 283-287 [PMID: 12801041 DOI: 10.1016/S1590-8658(03)00066-5]
4 钟守先, 赵平, 杨志英, 蒋荫广. 胰头部结核八例报告. 中华外科杂志 1996; 34: 476-478
5 王农荣, 姜宇, 孙坚, 陈燕, 林继敏. 胰腺结核六例临床分析. 武警医学 2005; 16: 52-56
6 Jenney AW, Pickles RW, Hellard ME, Spelman DW, Fuller AJ, Spicer WJ. Tuberculous pancreatic abscess in an HIV antibody-negative patient: case report and review. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 99-104 [PMID: 9730291 DOI: 10.1080/00365549875 0003438]
7 Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 91-98 [PMID: 19846087 DOI: 10.1016/j.gie.2009.06.017]
8 Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-695 [PMID: 14595302 DOI: 10.1016/S0016-5107(03)02009-1]
9 Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 854-861 [PMID: 15933687 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)00364-0]
10 Cheng R, Grieco VS, Shuhart MC, Rulyak SJ. EUS-guided FNA diagnosis of pancreatic tuberculosis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 660-663 [PMID: 16996371 DOI: 10.1016/j.gie.2006.04.004]
11 Song TJ, Lee SS, Park do H, Lee TY, Lee SO, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Yield of EUS-guided FNA on the diagnosis of pancreatic/peripancreatic tuberculosis. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 484-491 [PMID: 19231490 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.007]
12 Puri R, Mangla R, Eloubeidi M, Vilmann P, Thandassery R, Sud R. Diagnostic yield of EUS-guided FNA and cytology in suspected tubercular intra-abdominal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1005-1010 [PMID: 22421494 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.032]
13 Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, Terris B, Degott C, Bernades P, Ruszniewski P. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244-249 [PMID: 10644320 DOI: 10.1136/gut.46.2.244]
14 Brusko G, Melvin WS, Fromkes JJ, Ellison EC. Pancreatic tuberculosis. *Am Surg* 1995; 61: 513-515 [PMID: 7762900]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年10月28日; 23(30): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

陈贻胜 教授
福建省立医院

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

迟雁 副教授
北京大学第一医院

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

志谢

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

万军 教授
中国人民解放军总医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

袁红霞 教授
天津中医药大学

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张明辉 主任医师
河北省唐山市人民医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

周晓武 副主任医师
中国人民解放军解放军空军总医院

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 11 月 8 日　第 23 卷　第 31 期　(Volume 23 Number 31)



31/2015

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年十一月八日　第二十三卷　第三十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国．其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省26位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授

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

消化感染病学

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年11月8日 第23卷 第31期 (总第507期)

述评

4931 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择
贾崇, 张艳琼, 吴江锋

4939 原发性肝内胆管癌的诊治现状
高正杰, 王凤山

4946 血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值
施嫣红, 翁韵, 刘占举

4954 短肽编码基因的研究进展
田原, 杨金娥

基础研究

4961 桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所致肝脏损伤的保护机制
尹琬凌, 韩造木, 徐丹

临床研究

4968 食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义
李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴

4975 高血糖对胰腺癌浸润转移的影响
秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏宁

文献综述

4982 胃癌的分子靶向治疗
王巧凤, 李国庆, 王照飞

4990 非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰素在治疗中的研究进展
郭晓宇, 刘剑, 高宇

4997 质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展
但汉容, 金海, 文国容, 庹必光

5004 胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展
吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才

研究快报

5011 蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响
巴图德力根, 张伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达

5017 Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊

临床经验

5024 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响

温建军, 刘雪, 邱荣锋

5029 不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点

陈莉丽, 卜平

5035 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用

刘超, 邓智勇, 黄照略

5039 慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖

5045 极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响

吴天春, 冯留顺, 李捷, 李德旭

5050 气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例

高原, 陈安平, 李华林, 胡铤

5056 双腔T管的研制及临床应用

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨

5064 重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素

沈云志, 郭欣, 白彧

5070 超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放

5079 64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根

病例报告

5085 胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习

倪阵, 谢雪梅, 徐辉

5089 直肠子宫内膜异位症1例

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 张炜

附　　录　　Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ－Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

4938 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4945 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4953 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4981 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5003 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5010 《世界华人消化杂志》栏目设置
5038 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
5063 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5092 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李涛, 副主任医师, 医学博士, 100044, 北京市西直门南大街11号, 北京大学人民医院肝胆外科. 从事外科临床工作近20年, 常年工作于临床一线, 擅长肝胆外科常见疾病的诊治, 如肝癌、门静脉高压症、胆道疾病和胰腺疾病的外科治疗, 以及腹腔镜外科手术治疗, 临床经验丰富, 手术技术精湛. 现担任北京市自然科学基金评审专家、北京市住院医师规范化培训基地评审专家. 作为项目负责人主持国家自然科学基金项目2项, 北京市自然科学基金项目1项. 在国内外核心期刊发表论文近40篇, 并担任《世界华人消化杂志》编委、《中华实验外科杂志》通讯编委、《临床肝胆病杂志》审稿专家. 参与编写了《肝胆外科手术技巧及并发症》、《门静脉高压症》、《肝移植图谱》等学术专著.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-11-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 31 November 8, 2015

EDITORIAL

4931 Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy

Jia D, Zhang YQ, Wu JF

4939 Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma

Gao ZJ, Wang FS

4946 Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease

Shi YH, Weng Y, Liu ZJ

4954 Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides

Tian Y, Yang JE

BASIC RESEARCH

4961 Mechanism underlying protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury

Yin WL, Han ZM, Xu D

CLINICAL RESEARCH

4968 Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis

Li L, Li XT, Zhang ZH, Wang L, Wang QH, Li YQ

4975 Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer

Qin W, Chen AH, Gan QQ, Li KF, Xia N

REVIEW

4982 Molecular targeted therapy in gastric cancer

Wang QF, Li GQ, Wang ZF

4990 Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies

Guo XY, Liu J, Gao Y

4997 Relationship between proton pump inhibitors and tumors

Dan HR, Jin H, Wen GR, Tuo BG

5004 Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney

Wu MH, Liu J, Gao Y, Hu GC

RAPID COMMUNICATION

5011 Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver

Batudeligen, Zhang W, Han ZQ, Narisu, Xu YH, Anda

5017 Generation of an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line

Li TY, Wang XN, Li WJ, Gao H, Ding L

CLINICAL PRACTICE

5024 Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor

Wen JJ, Liu X, Qiu RF

5029 Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types

Chen LL, Bu P

5035 Value of multi-slice spiral CT perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer

Liu C, Deng ZY, Huang ZL

5039 Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients

Yin XR, Zhong XZ, Liao HH, He JJ, Chen CH

5045 Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion

Wu TC, Feng LS, Li J, Li DX

5050 Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases

Gao Y, Chen AP, Li HL, Hu T

5056 Design and clinical application of a double lumen T tube

Guan QH, Chen QP, Zhang XY, Zhang F, Lu YM, Xia GH, Zhang CX, Cao XF, Ou K

5064 Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus

Shen YZ, Guo X, Bai Y

5070 Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis

Peng B, Huang Q, Lin XS, Liu CH, Xie F

5079 Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography

Zhou B, Cheng YS, Zhao JG, Shen YL, Wu CG

CASE REPORT

5085 Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature

Ni Z, Xie XM, Xu H

5089 A case of rectal endometriosis

Ye NN, Dou YQ, Huo XL, Zhang W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 31 November 8, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tao Li, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Peking University People's Hospital, 11 Xizhimen South Street, Beijing 100044, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4931

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4931-4938
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择

贾 崇, 张艳琼, 吴江锋

贾崇, 吴江锋, 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室 湖北省宜昌市 443002

张艳琼, 三峡大学医学院生物病原与免疫学系 湖北省宜昌市 443002

吴江锋, 教授, 主要从事肝纤维化分子靶向治疗的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81170412

作者贡献分布: 评述由贾崇完成; 张艳琼与吴江锋审校.

通讯作者: 吴江锋, 教授, 443002, 湖北省宜昌市西陵区大学路8号, 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室. 313229177@qq.com
电话: 0717-6397198

收稿日期: 2015-05-22
修回日期: 2015-07-30
接受日期: 2015-08-17
在线出版日期: 2015-11-08

Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy

Dong Jia, Yan-Qiong Zhang, Jiang-Feng Wu

Dong Jia, Jiang-Feng Wu, Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

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

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170412

Correspondence to: Jiang-Feng Wu, Professor, Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, 8 Daxue Road, Xiling District, Yichang 443002, Hubei Province, China. 313229177@qq.com

Received: 2015-05-22
Revised: 2015-07-30
Accepted: 2015-08-17
Published online: 2015-11-08

Abstract

Fibrosis is a pathological condition caused by a variety of etiologies, which is characterized by an increase in the fibrous connective tissue and a reduction in the parenchymal cells of several organs and can result in structural damage and functional impairment of organs. With the development of molecular biology and cellular biology technology in recent years, gene therapy methods for fibrosis are drawing attention, including antisense oligonucleotides, RNA interference, Decoy oligonucleotide (ODN) technology and so on. Among them, Decoy ODN technology can block the target gene expression by capturing specific transcription factors, having the potential to interfere with the expression of the fibrosis related genes. This paper will review the application of Decoy ODN technology in fibrosis as well as the delivery strategy *in vivo*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Decoy oligonucleotides technology; Transcription factor; Delivery strategy; Fibrosis

Jia D, Zhang YQ, Wu JF. Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015;

背景资料
分子生物学技术已经广泛应用于纤维化疾病的基础研究, 其中包括反义寡核苷酸、RNA干扰、诱骗寡聚核苷酸技术等. 近年来, 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病的基础研究和临床应用方面得到了快速发展.

同行评议者
段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

研发前沿
随着分子生物学技术的快速发展, 目前针对转录因子的诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)的形态结构、体内投递方法及不同的Decoy ODN之间的嵌合等方面的探索是该领域内的研究热点.

23(31): 4931-4938 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4931.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4931

摘要

纤维化(fibrosis)是由多种病因所致的纤维结缔组织增多, 实质细胞减少为特征的器官结构破坏和功能减退的病理变化, 可发生于多种器官. 近年来, 包括反义寡核苷酸、RNA干扰、诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)技术等多种分子生物学技术应用于纤维化疾病的基础研究和临床防治, 其中, Decoy ODN技术通过诱骗策略, 能够快速靶向性阻断特异性转录因子与其靶基因启动子的结合, 从而干扰其表达, 具有干预纤维化基因表达的潜能, 在纤维化疾病的基础研究和临床应用方面得到了快速发展. 本文将对Decoy ODN技术应用于纤维化疾病及其形态结构和在体内的投递策略作一评述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 诱骗寡聚核苷酸技术; 转录因子; 递送策略; 纤维化

核心提示: 本文对诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)技术的作用原理及针对转录因子核因子-κB(nuclear factor-κB)和转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1)的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用, 在肝纤维化疾病的应用展望及Decoy ODN的形态及递送策略的选择进行了详细的描述.

贾崇, 张艳琼, 吴江锋. 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4931-4938 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4931.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4931

0 引言

纤维化(fibrosis)以细胞外基质的过度沉积, 伴随着实质细胞的减少为特征, 涉及皮肤瘢痕、腹膜后纤维化、胰腺和胃肠道纤维化、肾小球硬化、肾间质纤维化、骨髓纤维化、动脉硬化、肺纤维化、肝纤维化等多种疾病. 在多种致病因素包括创伤、感染、炎症、血液循环障碍及免疫反应等的作用下, 由炎症因子和细胞因子介导肌成纤维细胞(myofibroblast, MF)分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 同时, 起降解ECM作用的金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的功能受到抑制, 引起ECM的分泌与降解失衡, 过度沉积于器官组织内导致纤维化[1,2]. 纤维化的发病机制极其复杂, 涉及多条信号转导通路, 如转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)[3,4]等炎症因子相关的信号转导通路, 但是, 由于这些信号的多效性和各条信号转导通路之间的串话, 使得抗纤维化的分子治疗存在诸多障碍[5]. 针对特异性的细胞核转录因子(transcription factor, TF)结合纤维化相关基因启动子的特定DNA基序(motif), 人工合成这些特定的DNA序列, 反向诱捕转录因子, 即诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligonucleotides, Decoy ODN)技术. 对这些短片段的DNA进行修饰和加工, 采用不同的投递策略进行体内递送, 从而干扰纤维化的病理进程, 是备受关注的基因疗法[6]. 肝纤维化是脏器纤维化的典型例证, 我们实验室从事肝纤维化的基础和临床研究已经十余年, 因此, 本文就Decoy ODN技术在纤维化疾病中的运用, 特别是在肝纤维化疾病中的应用前景及Decoy ODN在体内的递送策略作一阐述.

1 Decoy ODN技术作用原理

在转录起始阶段, 真核生物的基因表达主要由转录因子负责识别启动子的特异结合序列(transcription factor banding site, TFBS), 然后, 再结合RNA聚合酶, 形成转录起始复合物, 启动转录. 随着特异性转录因子对靶基因的调控研究不断深入, 通过干预各种特异性转录因子的活性, 实现对靶基因表达的调控, Decoy ODN技术用于疾病的防治备受关注[7]. Decoy ODN技术又称转录因子诱骗技术, Decoy ODN是含有TFBS的双链寡聚核苷酸片段, 长度一般在10-30 bp之间. 他能与特定基因启动子上的TFBS竞争性的结合转录因子, 其结果是转录因子不能有效的结合内源性靶基因启动子的TFBS, 在转录水平促进或者抑制下游基因的表达, 该技术作为一种特

殊的基因治疗方法, 已经在动物实验中被人们接受[8,9].

2 Decoy ODN在纤维化疾病模型中的应用

生物体内存在大量的特异性转录因子, 目前, 以他们的TFBS设计Decoy ODN, 用于疾病的干预性实验治疗也屡见报道, 但是, 用于纤维化疾病防治方面的报道不多, 其中, 核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) Decoy ODN用于纤维化的实验研究最多, 其次, 转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1) Decoy ODN, Smad Decoy ODN和AP1 Decoy ODN也有报道.

2.1 NF-κB的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用 NF-κB是一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: Rel、p65、RelB、p50和p52. Rel、p65和RelB的N端含有Rel同源区(Rel homology domain, RHD)及核定位区域(nuclear-localization sequence, NLS); C端含有反式激活结构域(transactivation domain, TD). 在生物体内通常是以二聚体的形式存在, 最常见的是p65与p50组成的异二聚体. NF-κB的抑制单位IκB通过其C末端的锚定蛋白重复序列覆盖NLS阻止NF-κB向细胞核内转移. 外界信号刺激细胞后, IκB磷酸化, 使NF-κB暴露NLS. 游离的NF-κB迅速进入细胞核, 诱导相关基因转录[10,11]. NF-κB调节细胞的多种生命活动, 如细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应[12]等.

1990年, Bielinska等[13]首先报道了含有NF-κB结合序列的双链DNA片段, 即NF-κB Decoy ODN, 能竞争性的与内源性DNA结合NF-κB. 2002年, Griesenbach等[14]尝试用NF-κB Decoy ODN治疗纤维化疾病, 他们采用脂质体包裹硫代磷酸化修饰的NF-κB Decoy ODN, 通过呼吸道吸入的方式治疗博来霉素引起的小鼠肺纤维化, 但是, 其结果没有支持NF-κB Decoy ODN具有降低白介素-6(interleukin-6, IL-6)表达的作用. 之后, 有大量报道证明此技术能干扰NF-κB的活性[15], 逐渐用于纤维化疾病的研究中, 并在NF-κB Decoy ODN的投递方式上有新突破. 动脉粥样硬化是一个慢性炎症和纤维化的过程, 通过注射脂多糖引起的小鼠动脉粥样硬化模型中, Kim等[16]、Lee等[17]采用尾静脉注射环状的NF-κB Decoy ODN, 不仅降低了动脉粥样硬化相关分子的表达, 如血管黏附分子(vascular adhesion molecule, VCAM)和细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM), 而且纤维化相关炎性介质TGF-β也有所下降. Tomita等[18]用日本血凝素病毒脂质体载体(hemagglutinating virus of Japan with liposome-based non-viral vectors, HVJ-liposome)携带NF-κB Decoy ODN治疗大鼠系膜增生性肾小球肾炎、炎性肾炎及肾纤维化, 治疗组的IL-1及TNF-α的表达量明显降低. 在肺纤维化研究方面, De Stefano等[19]利用生物裂解聚酯(poly d, l-lactide-coglycolide, PLGA)技术包装NF-κB Decoy ODN, 用于治疗脂多糖引起的大鼠肺纤维化, 取得了良好的效果. 他们用PLGA技术包装的大型多孔颗粒(large porous particles, LPPs)用作NF-κB Decoy ODN的载体, 采用吸入方式给药, 对脂多糖引起的支气管肺泡嗜中性粒细胞浸润的抑制长达72 h, 而用单纯裸露的NF-κB Decoy ODN只能持续6 h.

应用NF-κB Decoy ODN的治疗策略, 针对各种刺激引起的囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)机制及治疗的研究更为深入. CF是以产生和释放细胞因子和趋化因子为特征的炎症过程, 其中, IL-8是最重要的, NF-κB Decoy ODN能有效的阻断NF-κB对*IL-8*基因启动子的调控作用, 引起IL-8表达下调[20]. 最近, 在分子生物学和基因治疗领域, 肽核酸(peptide nucleic acids, PNA)备受关注, 他是一类DNA类似物, 以氨基酸取代糖磷酸主链, 与核酸分子比较, 具有较高的水溶性、稳定性和碱基特异性, 容易被细胞吸收. 在绿脓假单胞菌引起的囊包性纤维化体外模型中, 为了进一步提高NF-κB Decoy ODN下调IL-8表达的效果, Gambari等[11]选用PNA作为投递工具. 他们运用PNA-DNA-PNA嵌合物包裹NF-κB Decoy ODN对CF的进程进行干预, 结果显示: PNA-DNA-PNA嵌合物更易与脂质体融合; 对核酸酶有更强的耐受性及自身的稳定性; 能更好地下调IL-8的表达.

2.2 SP1的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用 转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)属于Kruppel样转录因子家族, 其共同结构特征是包含3个锌指结构锚定区域, 可特

相关报道 不同转录因子的Decoy ODN之间的组合在多种纤维化疾病如肺纤维化、肾纤维化等疾病模型研究中已经有所报道, 但其稳定性和靶向性有待进一步提高.

创新盘点

本文详细总结了转录因子的Decoy ODN的多种形态结构及体内投递策略在纤维化疾病模型中的应用以及各自的优缺点, 为感兴趣的研究者提供一些新的思路.

异性结合含有重复GC序列(GC盒)的DNA片段. 因为能结合GC盒, 该转录因子超家族不但可以调节包括管家基因在内的所有基因的表达, 而且还可以调控组织特异性基因的转录[21]. 运用SP1 Decoy ODN同样可以下调CF过程中IL-6和IL-8的表达[22], 从而减缓纤维化进程. 而在人类皮肤的增生性瘢痕中, SP1 Decoy ODN可以显著减少病变部位胶原蛋白的沉积[23], 而胶原蛋白是各种纤维化疾病的主要病理沉积物. 在单侧输尿管结扎引起的大鼠肾纤维化模型中, Chae等[24]通过脂质体投递SP1 Decoy ODN能通过阻断TGF-β信号减少各种细胞外基质的产生, 在肺纤维化疾病模型中具有同样的效果[25,26]. 在体外培养的大鼠肝星状细胞系中, SP1 Decoy OND具有抑制大部分肝纤维化相关基因表达的作用, 包括TGF-β、PDGF、胶原蛋白[27]等.

2.3 Decoy ODN组合在纤维化疾病中的应用 纤维化的发病机制极其复杂, 通过单因素的干预, 虽然可以下调部分细胞因子和纤维化相关基因的表达, 但从整体上抑制纤维化的病理进程还有巨大的差距, 因此, 将不同的Decoy ODN进行组合, 通过寻找其协同作用, 可能成为抑制纤维化病理进程的重要策略. NF-κB Decoy ODN和SP1 Decoy ODN已经被用于肾间质性纤维变性[28]和动脉粥样硬化[17]. 其中, 在肾间质性纤维变性中, 这种组合能减少间质体积和巨噬细胞浸润, 下调纤维化相关基因的表达和调节上皮间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关基因的表达, 从而抑制肾纤维化[28]. 将SP1 Decoy ODN和Smad Decoy ODN合成在同一个DNA片段上, 用于治疗单侧输尿管结扎引起的肾间质性纤维变性中, 该Decoy ODN较单一的SP1 Decoy ODN或者Smad Decoy ODN的干预效果更好[29]. Yuan等[30]筛选出能同时有效结合转录因子Smad和AP1的Decoy ODN片段AFODN4, 并证实同时抑制Smad和AP1是发展新的抗纤维化试剂的有效策略.

3 Decoy ODN技术在肝纤维化疾病中的应用展望

肝纤维化是以TGF-β等炎症因子参与的损伤-炎症-修复的病理过程[31], 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)扮演着重要角色. 正常情况下, HSC处于静止状态, 主要功能是储存维生素A(vitamin A, VA)和甘油三酯等脂质成分[32]. 在炎症因子的刺激下, 静止期的HSC活化并转分化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MF), 表现为致纤维化基因的表达、白细胞因子的释放、具有收缩性和趋化性等特征[33], 结果是ECM的分泌与降解失衡.

NF-κB在肝脏中既能引起细胞凋亡也能促进细胞增殖, 但是, 其作用的细胞类型需要进一步阐明[34]. 当体外培养的大鼠HSC自然活化时, p50和p65的表达是上升的, 同时伴随着α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的增加[35]. 研究[36]表明, 在非酒精性脂肪肝炎及酒精性脂肪性肝病中, p65的表达量显著增加, 其中, 在脂肪性肝炎引起的肝纤维化中表达更高. 因此, NF-κB Decoy ODN可能具有潜在的治疗肝纤维化疾病的价值. EMT是肝纤维化发展的中间环节, 最终导致ECM的产生及降解失衡, 波形蛋白(vimentin)是EMT的标志蛋白, E-钙联蛋白(E-cadherin)具有抑制EMT的作用. 在TGF-β诱导小鼠肝细胞AML12的EMT模型中和四氯化碳所致的小鼠肝纤维化模型中, Kim等[37]采用闭合环状NF-κB Decoy ODN进行干预性治疗, 导致了波形蛋白表达的下调和E-cadherin表达的恢复, 因此, NF-κB Decoy ODN能通过干预EMT, 进而阻断肝纤维化进程. 也有研究[38]认为, NF-κB Decoy ODN并不能抑制HSC的增殖和分化, 而是通过抑制巨噬细胞的功能, 减轻炎症反应, 进而减轻肝纤维化. *E-cadherin*是转录因子Snail直接作用的靶基因, Snail主要以其锌指区域与E-cadherin启动子区E盒主链上的CAGGTG序列结合而发挥下调作用[39]. Snail可以间接上调MMP-1、MMP-2和MMP-7的表达, 抑制ECM的合成, 加速ECM的降解, 增强细胞的侵袭能力[40]. 但是, 在肝纤维化疾病的治疗中, 针对Snail的Decoy ODN策略未见报导.

SP1是调节炎症-修复过程的转录因子, 其调节范围较广, 如TGF-β、多种致纤维化细胞因子和*ECM*基因的表达. 研究[27]显示, 在HSC中, SP1 Decoy ODN能够下调细胞周期蛋白cyclin D1及p27的表达, 也能下调*TGF-β*、*PDGF-BB*、*α-SMA*、*Collagen Iα1*和*TIMP-1*等纤维化基因的表达, 具有抑制HSC活化的

作用. Park等[41]采用环状的DNA片段(R-SP1 Decoy ODN)治疗四氯化碳所致的小鼠肝纤维化, 能够抑制肝巨噬细胞的作用, 明显下调炎症因子TNF-α、IL-1的表达, 炎症因子IL-6、VEGF和MCP-1的表达也有下降; 能够明显抑制纤维化相关基因纤维连接蛋白(fibronectin)、MMP-13和TIMP-1的表达, 也能抑制TGF-β, α-SMA和胶原蛋白的表达, 因此, R-SP1 Decoy ODN具有抑制肝纤维化的作用, 其应用前景值得进一步研究.

4 Decoy ODN的结构形态及其投递

Decoy ODN片段在体内的靶向投递是影响其临床应用的重要环节, 通过对Decoy ODN进行改造和修饰以及采用先进的运载工具进行递送, 是提高体内递送效率的两个重要策略.

4.1 不同形态的Decoy ODN在疾病模型中的应用 不加修饰的双链Decoy ODN片段在体内很容易降解, Miyake等[42]用硫代磷酸化的NF-κB Decoy ODN用于干预兔的血管重构的研究, 结果显示他能抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 但是, 对血管内皮细胞没有作用. 之后又有将NF-κB和SP1的特异结合位点通过几个脱氧核苷酸连接起来, 两端在用多聚腺苷酸进行封闭形成闭合环状的DNA序列, 这种闭合环状的双链Decoy ODN形似哑铃, 又称哑铃状Decoy ODN, 具有抗核酸酶的作用[28]. 在治疗大鼠单侧输尿管结扎引起的肾纤维化实验研究中, 哑铃状Decoy ODN比两端开放Decoy ODN的疗效持久[43]. 相比之下, PNA-DNA-PNA嵌合物能更加容易穿过细胞膜, 对核酸酶有更强的耐受性及自身的稳定性[11,20].

4.2 Decoy ODN投递策略的选择 对于外源性的Decoy ODN, 仅仅从形态结构对其进行改造, 生物体内的核酸酶依然会将其分解. 针对这一问题, 国内外学者探索出了几种Decoy ODN的投递方式. 在治疗大鼠的肾纤维化中, Kim等[28]用Mirus脂质体投递NF-κB和SP1的嵌合Decoy ODN, 7 d后还能检测到带荧光标签的Decoy ODN. Son等[44]用日本血凝素病毒载体(HVJ)携带NF-κB Decoy ODN治疗小鼠肝纤维化, 通过小鼠脾脏注射, 在小鼠肝脏的巨噬细胞和部分纤维化的肝脏组织中, 能观察到荧光标记的Decoy ODN; 在小鼠肾脏纤维化治疗中, 也用这种病毒载体递送过Decoy ODN[20]. Bezzerri等[45]、De Stefano等[46]用从绿脓杆菌提取的脂多糖刺激人类支气管上皮细胞, 分泌大量IL-6和IL-8, 然后用PLGA技术包装的大型多孔颗粒LPPs用作NF-κB Decoy ODN的载体进行细胞水平投递, 颗粒直径为30 μm左右, 这种投递系统能保护其内部携带的药物不易被降解, 结果显示经过包装的实验组相对于裸露的Decoy ODN实验组无论IL-6还是IL-8都有所下降; 将其用于肺纤维化的治疗, 通过吸入方式给药, 抑制支气管肺泡嗜中性粒细胞浸润可达到72 h, 而未包装的只能持续6 h[47]. 此项投递技术最大的优点是能保证携带的药物如Decoy ODN能缓慢释放出来, 延长作用时间[48]. 近年来, 纳米技术开始用于药物递送[49], Wardwell等[50]用N端三甲基壳聚糖(polysialic acid-N-trimethyl chitosan, PSA-TMC)纳米颗粒包裹NF-κB Decoy ODN用于治疗CF, 与脂质体转染NF-κB Decoy ODN作比较, 投递24 h后, 纳米颗粒递送组较脂质体转染组明显地下调IL-8的表达; 48 h后, 纳米颗粒组的IL-6表达量明显低于脂质体转染组. 这几种投递方式各自有他们的优缺点, 其中, 病毒和脂质体作为载体相比之下能较好的保护Decoy ODN短时间内不被降解, 但是, 作为治疗存在安全性的隐患; PLGA包装的大型多孔颗粒和纳米材料能使携带的Decoy ODN达到一个缓慢释放的效果; 特别是智能型纳米材料的应用将为Decoy ODN的体内递送提供新思路.

应用要点

由于纤维化疾病的病因及病理过程极其复杂, 目前临床上的防治方法还存在诸多障碍. 诱骗寡聚核苷酸技术的快速有效及其靶向性阻断靶基因的表达, 在临床上具有巨大的防治潜能.

5 结论

纤维化疾病是由多种病因导致的复杂的病理变化, 肝纤维化是脏器纤维化的典型例证. Decoy ODN技术作为一种新兴的基因诊疗方法, 通过竞争性地结合特异性转录因子, 从而干预肝纤维化相关基因的表达, 可能成为防治肝纤维化的新策略. 对Decoy ODN的形态结构和体内递送方式的研究将会为其临床应用提供安全及高效性的保障.

6 参考文献

1 Liang T, Alloosh M, Bell LN, Fullenkamp A, Saxena R, Van Alstine W, Bybee P, Werling K, Sturek M, Chalasani N, Masuoka HC. Liver injury and fibrosis induced by dietary challenge in the Ossabaw miniature Swine. *PLoS One* 2015; 10: e0124173 [PMID: 25978364 DOI: 10.1371/journal.

同行评价

纤维化是多种疾病共同的病理过程, 涉及多个炎症因子相关的信号通路, 诱骗寡聚核苷酸技术通过诱骗策略, 靶向阻断特异性转录因子与靶基因启动子的结合, 具有干预纤维化基因表达的潜能. 作者通过对有关文献的综述, 对纤维化的基础和临床研究具有一定的参考价值.

pone.0046526]

2 Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, Toro AA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 63 [PMID: 25985982]

3 Gao R, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) induces adhesion of rat activated hepatic stellate cells by binding of its C-terminal domain to integrin alpha(v)beta(3) and heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem* 2004; 279: 8848-8855 [PMID: 14684735]

4 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074 [PMID: 17397961]

5 党双锁, 李亚萍. TGF-β1在肝纤维化研究中的新进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1631-1636

6 Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A, Maeda K, Sawa Y, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. In vivo transfection of cis element "decoy" against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* 1997; 3: 894-899 [PMID: 9256281]

7 Tomita N, Azuma H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Gene therapy with transcription factor decoy oligonucleotides as a potential treatment for cardiovascular diseases. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 339-346 [PMID: 12699354]

8 Ishibashi H, Nakagawa K, Onimaru M, Castellanous EJ, Kaneda Y, Nakashima Y, Shirasuna K, Sueishi K. Sp1 decoy transfected to carcinoma cells suppresses the expression of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor beta1, and tissue factor and also cell growth and invasion activities. *Cancer Res* 2000; 60: 6531-6536 [PMID: 11103824]

9 Tomita N, Ogihara T, Morishita R. Transcription factors as molecular targets: molecular mechanisms of decoy ODN and their design. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 603-608 [PMID: 14577649]

10 Grimm S, Baeuerle PA. The inducible transcription factor NF-kappa B: structure-function relationship of its protein subunits. *Biochem J* 1993; 290 (Pt 2): 297-308 [PMID: 8452515]

11 Gambari R, Borgatti M, Bezzerri V, Nicolis E, Lampronti I, Dechecchi MC, Mancini I, Tamanini A, Cabrini G. Decoy oligodeoxyribonucleotides and peptide nucleic acids-DNA chimeras targeting nuclear factor kappa-B: inhibition of IL-8 gene expression in cystic fibrosis cells infected with Pseudomonas aeruginosa. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1887-1894 [PMID: 20615393 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.047]

12 Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 725-734 [PMID: 12360211]

13 Bielinska A, Shivdasani RA, Zhang LQ, Nabel GJ. Regulation of gene expression with double-stranded phosphorothioate oligonucleotides. *Science* 1990; 250: 997-1000 [PMID: 2237444]

14 Griesenbach U, Cassady RL, Cain RJ, duBois RM, Geddes DM, Alton EW. Cytoplasmic deposition of NFkappaB decoy oligonucleotides is insufficient to inhibit bleomycin-induced pulmonary inflammation. *Gene Ther* 2002; 9: 1109-1115 [PMID: 12140739]

15 Isomura I, Morita A. Regulation of NF-kappaB signaling by decoy oligodeoxynucleotides. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 559-563 [PMID: 16924140]

16 Kim SJ, Park JH, Kim KH, Lee WR, Lee S, Kwon OC, Kim KS, Park KK. Effect of NF-κB decoy oligodeoxynucleotide on LPS/high-fat diet-induced atherosclerosis in an animal model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 925-930 [PMID: 20649557 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00617.x]

17 Lee WR, Kim KH, An HJ, Park YY, Kim KS, Lee CK, Min BK, Park KK. Effects of chimeric decoy oligodeoxynucleotide in the regulation of transcription factors NF-κB and Sp1 in an animal model of atherosclerosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 112: 236-243 [PMID: 23107157 DOI: 10.1111/bcpt.12029]

18 Tomita N, Azuma H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Application of decoy oligodeoxynucleotides-based approach to renal diseases. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 717-733 [PMID: 15578952]

19 De Stefano D, Coletta C, Bianca Rd, Falcone L, d'Angelo I, Ungaro F, Quaglia F, Carnuccio R, Sorrentino R. A decoy oligonucleotide to NF-κB delivered through inhalable particles prevents LPS-induced rat airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 288-295 [PMID: 23590300 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0473OC]

20 Finotti A, Borgatti M, Bezzerri V, Nicolis E, Lampronti I, Dechecchi M, Mancini I, Cabrini G, Saviano M, Avitabile C, Romanelli A, Gambari R. Effects of decoy molecules targeting NF-kappaB transcription factors in Cystic fibrosis IB3-1 cells: recruitment of NF-kappaB to the IL-8 gene promoter and transcription of the IL-8 gene. *Artif DNA PNA XNA* 2012; 3: 97-296 [PMID: 22772035 DOI: 10.4161/adna.21061]

21 Turner J, Crossley M. Mammalian Krüppel-like transcription factors: more than just a pretty finger. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 236-240 [PMID: 10366853]

22 Cabrini G, Bezzerri V, Mancini I, Nicolis E, Dechecchi MC, Tamanini A, Lampronti I, Piccagli L, Bianchi N, Borgatti M, Gambari R. Targeting transcription factor activity as a strategy to inhibit pro-inflammatory genes involved in cystic fibrosis: decoy oligonucleotides and low-molecular weight compounds. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4392-4404 [PMID: 20939807]

23 Deng C, Zheng J, Wan W, Zhang S, Ding Z, Mao G, Yang S. Suppression of cell proliferation and collagen production in cultured human hypertrophic scar fibroblasts by Sp1 decoy oligodeoxynucleotide. *Mol Med Rep* 2013; 7: 785-790 [PMID: 23338822 DOI: 10.3892/mmr.2013]

24 Chae YM, Park KK, Lee IK, Kim JK, Kim CH, Chang YC. Ring-Sp1 decoy oligonucleotide effectively suppresses extracellular matrix gene

expression and fibrosis of rat kidney induced by unilateral ureteral obstruction. *Gene Ther* 2006; 13: 430-439 [PMID: 16341057]
25 Luzina IG, Tsymbalyuk N, Choi J, Hasday JD, Atamas SP. CCL18-stimulated upregulation of collagen production in lung fibroblasts requires Sp1 signaling and basal Smad3 activity. *J Cell Physiol* 2006; 206: 221-228 [PMID: 16021625]
26 Kum YS, Kim KH, Park TI, Suh IS, Oh HK, Cho CH, Park JB, Chang YC, Park JH, Lee KG, Park KK. Antifibrotic effect via the regulation of transcription factor Sp1 in lung fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 368-374 [PMID: 17869213]
27 Chen H, Zhou Y, Chen KQ, An G, Ji SY, Chen QK. Anti-fibrotic effects via regulation of transcription factor Sp1 on hepatic stellate cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 51-60 [PMID: 22415074 DOI: 10.1159/000337586]
28 Kim KH, Park JH, Lee WR, Park JS, Kim HC, Park KK. The inhibitory effect of chimeric decoy oligodeoxynucleotide against NF-κB and Sp1 in renal interstitial fibrosis. *J Mol Med* (Berl) 2013; 91: 573-586 [PMID: 23114611]
29 Sung WJ, Kim KH, Kim YJ, Chang YC, Lee IH, Park KK. Antifibrotic effect of synthetic Smad/Sp1 chimeric decoy oligodeoxynucleotide through the regulation of epithelial mesenchymal transition in unilateral ureteral obstruction model of mice. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 136-143 [PMID: 23791891 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.06.008]
30 Yuan HF, Huang H, Li XY, Guo W, Xing W, Sun ZY, Liang HP, Yu J, Chen DF, Wang ZG, Hao J, Xu X. A dual AP-1 and SMAD decoy ODN suppresses tissue fibrosis and scarring in mice. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1080-1087 [PMID: 23223130 DOI: 10.1038/jid.2012.443]
31 Cutroneo KR, White SL, Chiu JF, Ehrlich HP. Tissue fibrosis and carcinogenesis: divergent or successive pathways dictate multiple molecular therapeutic targets for oligo decoy therapies. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1161-1174 [PMID: 16408276]
32 D'Ambrosio DN, Walewski JL, Clugston RD, Berk PD, Rippe RA, Blaner WS. Distinct populations of hepatic stellate cells in the mouse liver have different capacities for retinoid and lipid storage. *PLoS One* 2011; 6: e24993 [PMID: 21949825]
33 Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
34 Chaisson ML, Brooling JT, Ladiges W, Tsai S, Fausto N. Hepatocyte-specific inhibition of NF-kappaB leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 2002; 110: 193-202 [PMID: 12122111]
35 Elsharkawy AM, Wright MC, Hay RT, Arthur MJ, Hughes T, Bahr MJ, Degitz K, Mann DA. Persistent activation of nuclear factor-kappaB in cultured rat hepatic stellate cells involves the induction of potentially novel Rel-like factors and prolonged changes in the expression of IkappaB family proteins. *Hepatology* 1999; 30: 761-769 [PMID: 10462383]
36 Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717 [PMID: 15330907]
37 Kim KH, Lee WR, Kang YN, Chang YC, Park KK. Inhibitory effect of nuclear factor-κB decoy oligodeoxynucleotide on liver fibrosis through regulation of the epithelial-mesenchymal transition. *Hum Gene Ther* 2014; 25: 721-729 [PMID: 24959740 DOI: 10.1089/hum.2013.106]
38 De Stefano D, Ungaro F, Giovino C, Polimeno A, Quaglia F, Carnuccio R. Sustained inhibition of IL-6 and IL-8 expression by decoy ODN to NF-κB delivered through respirable large porous particles in LPS-stimulated cystic fibrosis bronchial cells. *J Gene Med* 2011; 13: 200-208 [PMID: 21322102 DOI: 10.1002/jgm.1546]
39 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186]
40 Miyoshi A, Kitajima Y, Sumi K, Sato K, Hagiwara A, Koga Y, Miyazaki K. Snail and SIP1 increase cancer invasion by upregulating MMP family in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; 90: 1265-1273 [PMID: 15026811]
41 Park JH, Jo JH, Kim KH, Kim SJ, Lee WR, Park KK, Park JB. Antifibrotic effect through the regulation of transcription factor using ring type-Sp1 decoy oligodeoxynucleotide in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Gene Med* 2009; 11: 824-833 [PMID: 19554625 DOI: 10.1002/jgm.1355]
42 Miyake T, Aoki M, Morishita R. Inhibition of anastomotic intimal hyperplasia using a chimeric decoy strategy against NFkappaB and E2F in a rabbit model. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 706-714 [PMID: 18515844 DOI: 10.1093/cvr/cvn139]
43 Kim KH, Lee ES, Cha SH, Park JH, Park JS, Chang YC, Park KK. Transcriptional regulation of NF-kappaB by ring type decoy oligodeoxynucleotide in an animal model of nephropathy. *Exp Mol Pathol* 2009; 86: 114-120 [PMID: 19118545 DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.11.011]
44 Son G, Iimuro Y, Seki E, Hirano T, Kaneda Y, Fujimoto J. Selective inactivation of NF-kappaB in the liver using NF-kappaB decoy suppresses CCl4-induced liver injury and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G631-G639 [PMID: 17640975]
45 Bezzerri V, Borgatti M, Nicolis E, Lampronti I, Dechecchi MC, Mancini I, Rizzotti P, Gambari R, Cabrini G. Transcription factor oligodeoxynucleotides to NF-kappaB inhibit transcription of IL-8 in bronchial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 86-96 [PMID: 18258920 DOI: 10.1165/rcmb.2007-0176OC]
46 De Stefano D, De Rosa G, Maiuri MC, Ungaro F, Quaglia F, Iuvone T, Cinelli MP, La Rotonda MI, Carnuccio R. Oligonucleotide decoy to NF-kappaB slowly released from PLGA microspheres

reduces chronic inflammation in rat. *Pharmacol Res* 2009; 60: 33-40 [PMID: 19427583 DOI: 10.1016/j.phrs.2009.03.012]
47 Ungaro F, De Stefano D, Giovino C, Masuccio A, Miro A, Sorrentino R, Carnuccio R, Quaglia F. PEI-engineered respirable particles delivering a decoy oligonucleotide to NF-κB: inhibiting MUC2 expression in LPS-stimulated airway epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e46457 [PMID: 23056313 DOI: 10.1371/journal.pone.0046457]
48 De Rosa G, Maiuri MC, Ungaro F, De Stefano D, Quaglia F, La Rotonda MI, Carnuccio R. Enhanced intracellular uptake and inhibition of NF-kappaB activation by decoy oligonucleotide released from PLGA microspheres. *J Gene Med* 2005; 7: 771-781 [PMID: 15702489]
49 Zhang N, Wardwell PR, Bader RA. Polysaccharide-based micelles for drug delivery. *Pharmaceutics* 2013; 5: 329-352 [PMID: 24300453 DOI: 10.3390/pharmaceutics5020329]
50 Wardwell PR, Bader RA. Immunomodulation of cystic fibrosis epithelial cells via NF-κB decoy oligonucleotide-coated polysaccharide nanoparticles. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103: 1622-1631 [PMID: 25087735 DOI: 10.1002/jbm.a.35296]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4939

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4939-4945
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

原发性肝内胆管癌的诊治现状

高正杰, 王凤山

高正杰, 新乡医学院第一附属医院普通外科 河南省卫辉市 453003

王凤山, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110011

王凤山, 教授, 主要从事肝胆外科与器官移植的研究.

作者贡献分布: 论文由高正杰撰写; 王凤山审阅并修改.

通讯作者: 王凤山, 教授, 110011, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院普通外科.
wfs2006@aliyun.com
电话: 024-83283308

收稿日期: 2015-04-27
修回日期: 2015-05-18
接受日期: 2015-06-01
在线出版日期: 2015-11-08

Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma

Zheng-Jie Gao, Feng-Shan Wang

Zheng-Jie Gao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453003, He'nan Province, China

Feng-Shan Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Feng-Shan Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110011, Liaoning Province, China. wfs2006@aliyun.com

Received: 2015-04-27
Revised: 2015-05-18
Accepted: 2015-06-01
Published online: 2015-11-08

Abstract

Primary intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a rare malignancy arising from intrahepatic biliary epithelial cells and is also defined as cholangiohepatoma. It is the second most common primary liver malignancy after hepatocellular carcinoma. Epidemiologic research shows that the incidence rate of ICC has increased in recent years. Till now, surgical resection remains the only effective treatment to cure the disease, but single-center large-sample clinical trials are still limited. Early diagnosis of ICC is difficult due to the lack of specific clinical manifestations. The rate of resection is low, while the mortality is high and the prognosis is poor. With the development of medical imaging and pathological diagnosis technology, the early diagnosis and overall survival rates are increasing. Comprehensive therapy including non-surgical treatment plays a more and more important role in improving the prognosis. The aim of this study is to review the advances in the diagnosis and treatment of ICC in recent years.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment

Gao ZJ, Wang FS. Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4939-4945 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4939.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4939

摘要

原发性肝内胆管癌又称肝胆管细胞癌, 是起

背景资料
肝内胆管癌是一种相对少见的肝脏恶性肿瘤, 与肝细胞癌具有不同的生物学特征, 缺乏特异性临床表现, 早期诊断不易, 预后较差. 手术切除是唯一获得长期生存的治疗方法, 以手术治疗为主的综合治疗是提高本病生存率的重要策略.

同行评议者
薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

研发前沿
肝脏射频消融治疗肝内胆管癌有许多成功报道, 具有创伤小、恢复快的优点, 对直径较小的肿瘤是一种微创的治疗方法. 光动力学治疗在改善肝内胆管癌预后方面也发挥着重要的作用, 是肝内胆管癌综合治疗措施中的重要选择方法.

源于肝内胆管上皮细胞的一种相对少见的恶性肿瘤, 在原发性肝脏恶性肿瘤中仅次于肝细胞癌, 流行病学研究显示其发病率有逐渐增高趋势. 外科手术治疗是唯一能够获得根治的方法, 目前仍缺乏同一单位的大样本临床研究. 由于无特异性临床表现, 本病早期诊断不易, 手术切除率低, 临床死亡率较高, 预后较差. 随着医学影像学及病理诊断技术的提高, 早期诊断率增加, 本病的总体生存率有所提高, 包括非手术治疗在内的综合治疗措施在改善预后中的作用越来越重要. 本文综述近年来关于肝内胆管癌的治疗进展, 分析其治疗现状, 以更好的指导临床实践.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝内胆管癌; 诊断; 治疗

核心提示: 本文结合最新文献及作者临床经验阐述了原发性肝内胆管癌的诊断和治疗进展, 分析了目前的治疗现状和研究热点. 其诊断首选肝胆脾超声和肝脏磁共振成像(magnetic resonance imaging), 提出了以手术为主的综合治疗是改善肝内胆管癌预后的重要策略, 指出关于发病机制和分子靶向药物的研究有望在未来获得重要突破.

高正杰, 王凤山. 原发性肝内胆管癌的诊治现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4939-4945 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4939.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4939

0 引言

原发性肝内胆管癌是一种肝脏恶性肿瘤, 他起源于肝内胆管上皮细胞, 相对于肝细胞癌而言比较少见. 流行病学研究[1-6]显示近年来其发病率在世界范围内有升高趋势. 发病原因仍未完全明确, 多数认为与肝炎病毒感染、肝内胆管结石、肝吸虫感染、原发性硬化性胆管炎等因素有关[7-11]. 早期缺乏临床特异性表现, 大多数病例发现时已处于肿瘤晚期, 手术切除率较低, 预后较差. 近年来, 随着医学影像技术的发展, 本病的早期诊断率升高, 总体生存率有所提高[12,13]. 外科手术切除仍然是主要有效的治疗方法, 新辅助化疗、放射治疗、射频消融治疗、术后辅助光动力学治疗近年来在临床中的应用越来越多, 在改善预后中发挥着不同程度的作用. 因此, 近来强调包括手术在内的综合治疗是提高肝内胆管癌总体生存率的重要策略.

1 流行病学及病因学

肝内胆管癌是胆管癌的一种, 约占原发性肝脏恶性肿瘤的5%-10%[14]. 流行病学显示其发病率在世界范围内有升高趋势, 澳大利亚的流行病学调查显示近30年来肝内胆管癌的发病率及死亡率增加了20%-30%[15], 而亚洲国家发病率最高的国家为泰国, 近90%的肝脏恶性肿瘤为胆管细胞癌, 中国的发病率仅次于泰国居亚洲第2位[16]. 在欧美国家该病的发病率及死亡率在部分国家略有下降, 但总体仍呈上升趋势. 该病具有种族和性别差异, 男性多于女性, 而亚洲国家的发病率高于其他国家[6,17,18]. 目前公认的致病因素有慢性病毒性肝炎、肝内胆管结石、先天性胆管扩张症、肝吸虫感染包括华支睾吸虫和麝猫后睾吸虫感染、原发性硬化性胆管炎、肝硬化以及慢性毒物损害[10,19-24], 国内以慢性乙型肝炎感染居多. 其发病的具体病理机制目前尚未明确, 有研究[8,25-28]认为与相关基因表达的上调和下降有关.

2 临床病理特征

肝内胆管癌早期缺乏临床特异性表现, 与原发性肝癌临床表现相似, 大多数患者为体检发现, 多为肝内肿块产生的压迫症状, 上腹部不适、恶心等非特异性表现. 当出现胆道阻塞时可表现为梗阻性黄疸. 肿瘤晚期表现为乏力、厌食等全身消耗症状. 临床病理分型分为肿块型(59%)、管周浸润型(7%)、胆管内生长型(4%)及混合型(20%), 组织学分型以腺癌为主, 占90%以上, 其他为乳头状腺癌、印戒细胞癌等[29-31]. 肝内胆管癌患者大多发现时已处于肿瘤晚期, 临床以肿块型最为多见(图1), 发生部位上以肝左叶为多见.

3 诊断

3.1 影像学检查

3.1.1 腹部超声检查: 为肝内胆管癌患者的首选检查方法, 简便易行, 无创伤. 虽不能明确诊断, 但是可以发现肝内的占位性病变、局部扩张胆管以及有无大血管侵犯, 可清楚



图 1　切除之肝内胆管癌标本所见, 本病例属于肿块型.

显示肿块内部及其周围血流分布情况. 结合动脉造影检查, 能够发现计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)不能发现的病灶特征[32].

3.1.2 CT: CT在肝内胆管癌的诊断中起着重要的作用, 平扫缺乏特征性表现, 表现为肝内片状低密度影, 可见到树枝样低密度影以及扩张胆管和萎缩肝脏. 增强扫描表现为延时强化, 即“慢进慢出”. 由于肿瘤缺乏血供, 增强早期, 病灶强化不明显(图2). 有助于判断肿瘤是否侵犯门脉及肝动脉、有无肝内转移以及解剖异常, 为手术治疗提供了依据和参考[33-35].

3.1.3 MRI: MRI具有多个序列成像、组织分辨率高等优点. 表现为渐进性的向心性强化(图3), 可伴有局部回缩的肝包膜、周围扩张胆管及结石. 因其组织对比性较好, 可显示小的肝内转移灶、淋巴结转移及血管侵犯[36,37]. 结合磁共振胆胰管成像检查可明确胆管异常狭窄及扩张处, 有助于定位诊断.

3.1.4 PET-CT: 正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)价格昂贵, 临床应用经验较少, 主要用于术前其他检查不能明确者以及转移性肿瘤的排除诊断, 评估淋巴结的转移, 然而其发现淋巴结转移的阳性率仍不高, 临床应用有限[38-40].

3.2 实验室检查 糖类抗原-199(carbohydrate antigen-199, CA-199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)以及CA-125的检测在发现以及评价肝内胆管癌的预后方面具有较高的敏感性和特异性, 联合应用能够增加肝内胆管癌的诊断特异性[41]. 新的肿瘤标志物如可溶性细胞角蛋白碎片21-1(cytokeratin fragment 21-1, CYFRA21-1)、肿瘤标志物2丙氨酸激酶(tumor type M2 pyruvate kinase, TuM2-PK)以及金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)能够在一定程度上帮助诊断[42]. 临床以CA-199的特异性(54%-98%)和敏感性(50%-90%)最高, 多联合其他肿瘤标志物检测, 提高诊断准确率.

相关报道
黄元哲等对原发性肝内胆管癌进行了相关报道, 认为其发病率近年有所升高, 早期诊断率低, 手术切除率低, 预后差, 根治性切除是改善患者预后的唯一有效途径.

4 治疗

目前仍然缺乏肝内胆管癌的大宗治疗经验, 缺乏单个医院的大样本临床研究. 其治疗的主要方法是外科手术切除, 尽管临床切除率不高, 仍应争取手术切除. 手术方式以规则性肝叶、肝段切除达到切缘无肿瘤残留的R0切除为首选. R0切除患者总体生存率较高, 3年生存率可达35.6%, 5年生存率可达20.1%[43,44]. 而肝移植治疗由于供体缺乏, 临床应用有限. 对于有区域淋巴结转移的患者应同时行淋巴结廓清, 或行扩大切除术, 淋巴结转移被认为是影响预后的重要因素, 但是目前关于淋巴结廓清的疗效尚有争议, 有待于进一步的临床研究[45,46]. 对于不能根治性切除患者可行化疗和放疗, 但多数学者认为本病对化疗及放疗不敏感, 但也有学者认为术后联合化疗能够改善预后[12,47,48]. 近年来非手术治疗的进展给肝内胆管癌的治疗带来了重要方法. 对于直径较小(3-5 cm)的肿瘤和不能手术根治性切除的患者也可采用射频消融治疗, 能够达到较好的效果, 并改善预后[49]. 光动力学治疗受到了越来越多的学者重视, 利用光动力效应直接杀死癌变细胞, 并可造成肿瘤血管栓塞, 引起缺血性坏死, 是一种可提高生存率的有效方法[50,51]. 对于肿瘤晚期出现胆道梗阻症状者可行姑息减黄治疗, 介入栓塞治疗, 以提高生活质量.

5 预后和展望

肝内胆管癌恶性程度高, 大多数患者就诊时已处于肿瘤晚期, 手术切除率低, 预后比肝细胞癌差. 手术切除治疗是获得长期生存的最重要因素, 本病一旦确诊, 均应行以肝切除为主的综合治疗, 预后与患者年龄、肿瘤分期、根治性切除情况、有无转移及病理类型等因素密切相关. 尽管近年来非手术治疗方法的研究取

创新盘点

本文较详细的介绍了肝内胆管癌的流行病学、诊断与治疗进展, 也介绍了肝内胆管癌的非手术治疗方法和研究热点.

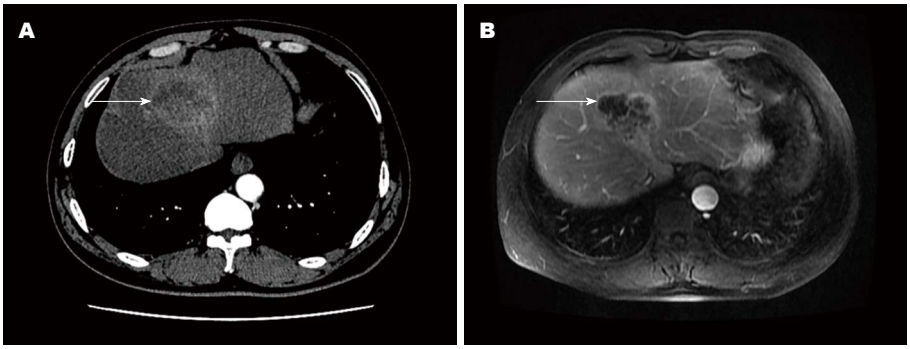


图 2　肝内胆管癌, CT及MRI增强早期, 病灶强化不明显. A: 肝内胆管癌增强早期的CT图像; B: 肝内胆管癌增强早期的MRI图像. 图中箭头所示为肿瘤病灶. CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像.

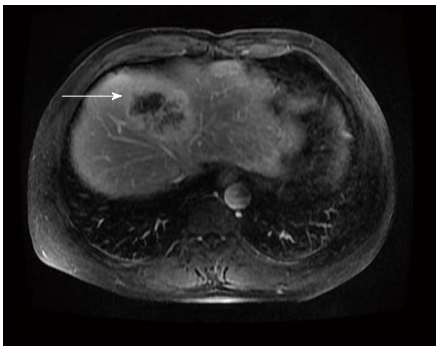


图 3　肝内胆管癌, MRI病灶可见延迟强化. 图中箭头所示为肿瘤病灶. MRI: 磁共振成像.

得了不少进展, 但总体预后仍不乐观. 国外报道的手术切除率为50.5%, 总体平均中位生存时间为16.1 mo, 根治性切除者可达27.6 mo, 姑息性放化疗为12.9 mo[1]. 总体手术切除率及生存率较过去有所提高, 5年生存率最高已可达31.1%[12]. 但由于本病相对少见, 各个研究涉及的病例数较少, 样本选择差异性较大, 所得结论不一. 改善预后的关键是早期诊断及治疗, 仍需要流行病学的分析, 进一步确定病因和危险因素. 同时需要进一步地关于发病机制的基础研究, 研制特异性的靶向药物, 进一步提高疗效.

6 结论

肝内胆管癌是一种恶性程度较高的肝脏肿瘤, 缺乏特异性临床表现, 早期诊断不易, 远期预后较差. 早期诊断和治疗能够显著提高生存率, 临床医生应提高对该病的认识和警惕性, 对早期的非特异性消化系统症状及时行相关检查, 提高早期诊断率. 肝胆脾彩超及肝脏MRI检查为首选检查方法, 外科手术切除是唯一改善预后获得长期生存的治疗方法, 同时需结合患者的年龄、全身状况、肿瘤分期决定具体的治疗方式. 尽管近年非手术治疗方法研究有所进展, 改善预后的关键仍然是早期诊断和治疗. 相信随着医学影像技术和实验诊断技术的提高以及对本病发病机制基础研究的进步, 肝内胆管癌患者的预后会越来越好.

7 参考文献

1 Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, George T, Nelson DR, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Morelli G, Clark V, Cabrera R. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1259-1267 [PMID: 23426976 DOI: 10.3892/or.2013.2290]

2 Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1 [PMID: 25788866 DOI: 10.4103/1477-3163.151940]

3 Baheti AD, Tirumani SH, Rosenthal MH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comprehensive update for the radiologist. *Clin Radiol* 2014; 69: e463-e470 [PMID: 25240565 DOI: 10.1016/j.crad.2014.08.003]

4 Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, Green LK, Younes M, El-Serag HB, Davila JA. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 3103-3110 [PMID: 25204668 DOI: 10.1007/s10620-014-3276-2]

5 Njei B. Changing pattern of epidemiology in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1107-1108 [PMID: 24327308 DOI: 10.1002/hep.26958]

6 Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-1674 [PMID: 23378539 DOI: 10.1093/annonc/mds652]

7 Peng NF, Li LQ, Qin X, Guo Y, Peng T, Xiao KY, Chen XG, Yang YF, Su ZX, Chen B, Su M, Qi LN. Evaluation of risk factors and

clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1258-1266 [PMID: 21207172 DOI: 10.1245/s10434-010-1458-5]
8 Subrungruanga I, Thawornkunob C, Chawalitchewinkoon-Petmitrc P, Pairojkul C, Wongkham S, Petmitrb S. Gene expression profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 557-563 [PMID: 23534794 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.1.557]
9 Ariizumi S, Yamamoto M. Intrahepatic cholangiocarcinoma and cholangiolocellular carcinoma in cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Surg Today* 2015; 45: 682-687 [PMID: 25253466]
10 Fu XH, Tang ZH, Zong M, Yang GS, Yao XP, Wu MC. Clinicopathologic features, diagnosis and surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in 104 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 279-283 [PMID: 15138126]
11 Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635 [PMID: 18203300 DOI: 10.3748/wjg.14.632]
12 Morise Z, Sugioka A, Tokoro T, Tanahashi Y, Okabe Y, Kagawa T, Takeura C. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2010; 2: 58-64 [PMID: 21160974 DOI: 10.4254/wjh.v2.i2.58]
13 Lubezky N, Facciuto M, Harimoto N, Schwartz ME, Florman SS. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 124-130 [PMID: 25187408 DOI: 10.1002/jhbp.157]
14 Chang KY, Chang JY, Yen Y. Increasing incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship to chronic viral hepatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 423-427 [PMID: 19406042]
15 Luke C, Price T, Roder D. Epidemiology of cancer of the liver and intrahepatic bile ducts in an Australian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1479-1485 [PMID: 21338184]
16 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1159-1166 [PMID: 21198257]
17 McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006; 26: 1047-1053 [PMID: 17032404 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01350.x]
18 Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2362-2368 [PMID: 21921256 DOI: 10.1158/1055-9965]
19 Sriputtha S, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-Ard S. Survival rate of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1107-1110 [PMID: 23621195 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1107]
20 Kim HG, Han J, Kim MH, Cho KH, Shin IH, Kim GH, Kim JS, Kim JB, Kim TN, Kim TH, Kim TH, Kim JW, Ryu JK, Moon YS, Moon JH, Park SJ, Park CG, Bang SJ, Yang CH, Yoo KS, Yoo BM, Lee KT, Lee DK, Lee BS, Lee SS, Lee SO, Lee WJ, Cho CM, Joo YE, Cheon GJ, Choi YW, Chung JB, Yoon YB. Prevalence of clonorchiasis in patients with gastrointestinal disease: a Korean nationwide multicenter survey. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 86-94 [PMID: 19115472 DOI: 10.3748/wjg.15.86]
21 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Huang J, Wu L, Xu D, Yang J, He J. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 289 [PMID: 22799744 DOI: 10.1186/1471-2407-12-289]
22 Uenishi T, Nagano H, Marubashi S, Hayashi M, Hirokawa F, Kaibori M, Matsui K, Kubo S. The long-term outcomes after curative resection for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatitis C viral infection: a multicenter analysis by Osaka Hepatic Surgery Study Group. *J Surg Oncol* 2014; 110: 176-181 [PMID: 24760391 DOI: 10.1002/jso.23611]
23 Matsumoto K, Onoyama T, Kawata S, Takeda Y, Harada K, Ikebuchi Y, Ueki M, Miura N, Yashima K, Koda M, Sakamoto T, Endo M, Horie Y, Murawaki Y. Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma. *Intern Med* 2014; 53: 651-654 [PMID: 24694471 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1410]
24 Trilianos P, Selaru F, Li Z, Gurakar A. Trends in pre-liver transplant screening for cholangiocarcinoma among patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestion* 2014; 89: 165-173 [PMID: 24577150 DOI: 10.1159/000357445]
25 Grassian AR, Pagliarini R, Chiang DY. Mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 295-302 [PMID: 24569570 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000050]
26 Wu WR, Zhang R, Shi XD, Zhu MS, Xu LB, Zeng H, Liu C. Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil in vitro. *Oncol Rep* 2014; 31: 2515-2524 [PMID: 24700253 DOI: 10.3892/or.2014.3123]
27 Yu Y, Liao M, Liu R, Chen J, Feng H, Fu Z. Overexpression of lactate dehydrogenase-A in human intrahepatic cholangiocarcinoma: its implication for treatment. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 78 [PMID: 24679073 DOI: 10.1186/1477-7819-12-78]
28 Sueoka H, Hirano T, Uda Y, Iimuro Y, Yamanaka J, Fujimoto J. Blockage of CXCR2 suppresses tumor growth of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Surgery* 2014; 155:

■应用要点
本文总结了肝内胆管癌的诊治进展及当前的研究热点，分析了目前的治疗现状，提出了进一步研究的关键问题.

名词解释

光动力学治疗: 利用光能转化过程中产生的单态氧杀死病变细胞, 同时引发毛细血管内皮损伤, 导致血管栓塞, 造成病变组织缺血性坏死, 是目前肿瘤治疗中的一种有效方法.

640-649 [PMID: 24582495 DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.037]

29 Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM4. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014 Apr 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24718873 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137]

30 Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 288-291 [PMID: 14598147 DOI: 10.1007/s00534-002- 0732-8]

31 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-2022 [PMID: 17687597 DOI: 10.1007/s00268- 007-9194-0]

32 Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, Leoni S, Venerandi L, Marinelli S, Sangiovanni A, Veronese L, Fraquelli M, Granito A, Golfieri R, Colombo M, Bolondi L, Piscaglia F. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 2013; 33: 771-779 [PMID: 23445369 DOI: 10.1111/liv.12124]

33 Hua X, Fu X, Hao Z, Fu Q, Shang H, Chi D. [Computed tomographic diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 449-451 [PMID: 24754991]

34 Baheti AD, Tirumani SH, Shinagare AB, Rosenthal MH, Hornick JL, Ramaiya NH, Wolpin BM. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at the time of presentation with the metastatic spread and clinical outcomes: retrospective study of 92 patients. *Abdom Imaging* 2014; 39: 1193-1201 [PMID: 24869789 DOI: 10.1007/s00261-014-0167-0]

35 Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, Galassi M, Sangiovanni A, Venerandi L, Forzenigo LV, Golfieri R, Bolondi L, Colombo M. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 1188-1193 [PMID: 23485522 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.013]

36 Sheng RF, Zeng MS, Rao SX, Ji Y, Chen LL. MRI of small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and atypical small hepatocellular carcinoma (≤3 cm) with cirrhosis and chronic viral hepatitis: a comparative study. *Clin Imaging* 2014; 38: 265-272 [PMID: 24559750 DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.12.022]

37 Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2014 Dec 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25447417 DOI: 10.1002/jmri.24810]

38 Park MS, Lee SM. Preoperative 18F-FDG PET-CT maximum standardized uptake value predicts recurrence of biliary tract cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 2551-2554 [PMID: 24778075]

39 Notaristefano A, Niccoli Asabella A, Stabile Ianora AA, Merenda N, Moschetta M, Antonica F, Altini C, Ferrari C, Cesarano E, Rubini G. [18F-FDG PET/CT in staging and restaging cholangiocarcinoma]. *Recenti Prog Med* 2013; 104: 328-335 [PMID: 24042402 DOI: 10.1701/1315.14570]

40 Albazaz R, Patel CN, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT on management decisions for patients with primary biliary tumours. *Insights Imaging* 2013; 4: 691-700 [PMID: 23884572 DOI: 10.1007/s13244-013-0268-2]

41 Jo JH, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim KS, Lee WJ, Song SY, Chung JB. High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study. *Surg Endosc* 2013; 27: 4210-4216 [PMID: 23760942 DOI: 10.1007/s00464-013-3025-1]

42 Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 2013; 34: 219-228 [PMID: 23396291 DOI: 10.1155/2013/196412]

43 Li SQ, Liang LJ, Hua YP, Peng BG, He Q, Lu MD, Chen D. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Chin Med J* (Engl) 2009; 122: 2286-2291 [PMID: 20079127]

44 Petekkaya I, Gezgen G, Roach EC, Solak M, Gullu I. Long-term advanced cholangiocarcinoma survivor with single-agent capecitabine. *J BUON* 2012; 17: 796 [PMID: 23335544]

45 Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, Ariizumi S, Aoki T, Kokudo N, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M, Tanaka E, Kondo S, Uenishi T, Kubo S, Yoshida H, Unno M, Imura S, Shimada M, Ueno M, Takada T. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 443-452 [PMID: 21132443 DOI: 10.1007/s00534-010-0349-2]

46 Kim Y, Spolverato G, Amini N, Margonis GA, Gupta R, Ejaz A, Pawlik TM. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Defining an Optimal Prognostic Lymph Node Stratification Schema. *Ann Surg Oncol* 2015 Feb 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25663595]

47 Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 171-176 [PMID: 23919111 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.171]

48 Hyder O, Marsh JW, Salem R, Petre EN, Kalva S, Liapi E, Cosgrove D, Neal D, Kamel I, Zhu AX, Sofocleous CT, Geschwind JF, Pawlik TM. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3779-3786

[PMID: 23846786 DOI: 10.1245/s10434-013-3127-y]
49 Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W205-W209 [PMID: 21257864 DOI: 10.2214/AJR.10.4937]
50 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Sawai T, Tsuji T, Hidaka S, Sumida Y, Nakagoe T, Nagayasu T. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1095-1101 [PMID: 15580404 DOI: 10.1007/s00535-004-1449-z]
51 Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 177-187 [PMID: 15192790 DOI: 10.1055/s-2004-828894]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

本文围绕肝内胆管癌比较详细地介绍了肝内胆管癌的流行病学病因学、临床病例特征、各种相关检查、常用治疗方法, 并且提出改善此病预后的方法, 对临床治疗及研究具有一定借鉴意义.

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4946

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4946-4953
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值

施嫣红, 翁 韵, 刘占举

背景资料
近年来国内炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者逐年增多, 随着对IBD发病机制的深入认识, 生物制剂英夫利昔单抗(infliximab, IFX)的应用也越来越多, 虽IFX治疗IBD具有确切的疗效, 但仍有部分IBD患者在IFX维持治疗中失去应答, IFX血清药物浓度的检测可预测临床应答, 在IFX的临床应用中起着尤其重要的指导作用.

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

刘占举, 教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的免疫病理学和临床研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270470, 81470822

作者贡献分布: 本文综述由施嫣红与翁韵完成; 刘占举审校.

通讯作者: 刘占举, 教授, 主任医师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院消化内科.
zhanjuliu@yahoo.com
电话: 021-66301164
传真: 021-66303983

收稿日期: 2015-04-29
修回日期: 2015-07-03
接受日期: 2015-07-24
在线出版日期: 2015-11-08

Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease

Yan-Hong Shi, Yun Weng, Zhan-Ju Liu

Yan-Hong Shi, Yun Weng, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270470 and 81470822

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. zhanjuliu@yahoo.com

Received: 2015-04-29
Revised: 2015-07-03
Accepted: 2015-07-24
Published online: 2015-11-08

Abstract
The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasingly rising. This paper mainly introduces the immunological pathogenesis of IBD, and clarifies the theoretical basis, clinical efficacy and applications of infliximab (IFX), which is one of the new biological agents. We also discuss the relationship between serum IFX level and clinical response as well as endoscopic improvement, the difference between ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in serum IFX concentration, and the effect of preoperative serum IFX concentration on postoperative prognosis, highlighting the value of serum IFX concentration detection in the treatment of patients with recurrence, anti-IFX antibodies (ATI) or loss of response.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Serum infliximab concentration; Efficacy; Anti-IFX antibodies

Shi YH, Weng Y, Liu ZJ. Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4946-4953 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4946.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4946

同行评议者
宋军, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科; 毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

摘要

我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率逐年上升, 本文主要介绍IBD发病的免疫学机制, 并且对目前新出现的生物制剂之一-英夫利昔单抗(infliximab, IFX)在这类疾病中应用的理论学基础及疗效进行介绍, 讨论IFX血清浓度与临床持续应答和内镜下缓解的相关性, IFX血清浓度在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)中的差异, 术前IFX血清浓度对手术预后的影响, 重点讨论对于复发患者、有IFX抗体(anti-IFX antibodies, ATI)产生或对药物失去应答(lose a response, LOR)患者在用药选择上, IFX血清浓度检测有重要的指导价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 血清英夫利昔单抗浓度; 疗效; 英夫利昔抗体

核心提示: 本文在生物制剂英夫利昔单抗(infliximab, IFX)应用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的机制及疗效基础上, 讨论IFX血清浓度与临床持续应答、内镜下缓解的相关性, 在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)中的差异, 术前IFX血清浓度对手术预后的影响以及对复发患者、有IFX抗体(anti-IFX antibodies)产生或对药物失去应答的患者在用药选择上, IFX血清浓度检测具有重要的指导价值.

施嫣红, 翁韵, 刘占举. 血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4946-4953 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4946.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4946

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种累及肠道的慢性、复发性炎症疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 其病因及发病机制目前尚不完全明确[1], 目前大多学者认为肠道持续感染、肠黏膜屏障缺损、肠黏膜免疫调节异常、遗传和环境等因素共同参与了疾病发生过程[2-5]. 其中, 免疫因素在IBD的发病机制中极为重要[6].

1 IBD免疫学机制

肠道内细菌及微生物抗原增高及肠道菌群失衡诱导IBD的发生, 伴随着肠上皮细胞间紧密连接蛋白表达下降, 肠黏膜屏障功能受损, 通透性增加, 导致大量微生物和食物抗原吸收增加, 诱导黏膜组织内中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞和树突状细胞激活, 产生大量促炎症细胞因子[7], 同时这些免疫细胞可激活细胞内一系列信号, 诱导细胞核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)激活, 促使细胞因子、黏附分子和趋化因子释放, 引起免疫应答[8,9].

研究[10-12]发现CD的炎症肠黏膜组织内$CD4^+$ T细胞产生大量Th1/Th17效应相关的促炎症细胞因子如干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、IL-12、IL-18、IL-21、IL-23; 而UC的炎症肠黏膜组织内$CD4^+$ T和自然杀伤细胞(natural killer T cells, NKT)可分泌大量Th2效应相关的细胞因子(如IL-4、IL-13), 这些促炎因子加重肠黏膜炎症损伤.

TNF是一种能够诱导细胞繁殖和分化的促炎症细胞因子, Liu等[13]在三硝基苯磺酸诱导的IBD模型中发现, TNF-α是由巨噬细胞在炎症第一阶段释放, 是最重要的促炎症细胞因子之一. 过多的TNF-α诱导肠上皮间紧密连接分解及上皮细胞凋亡, 导致肠上皮屏障的破坏; 增加肠黏膜在固有免疫和获得性免疫中暴露于促炎因子的机会; 同时引发结肠上皮细胞趋化因子的分泌, 刺激细胞间黏附分子的表达, 增加白细胞在炎症部位的聚集和活化; 刺激促炎细胞因子生成, 放大炎症级联反应; 刺激成纤维细胞和巨噬细胞释放组织降解酶, 导致肠黏膜的损害[14,15].

2 TNF单抗治疗IBD的理论学基础

目前临床上已经开展的生物靶向免疫治疗, 主要是通过阻断上述促炎症细胞因子(如TNF、IL-12/IL-23p40、IL-23p19)以有效抑制肠道炎症发生, 诱导活动期IBD患者病情缓解.

TNF与IBD发病关系密切, 且IBD患者病情与炎症肠黏膜中TNF的表达水平相关, 而抑制TNF的表达能明显缓解IBD病情[16]. 目

研发前沿

IFX治疗IBD是临床研究热点, IFX可诱导、维持中重度活动性克罗恩病(Crohn's disease, CD)的缓解及瘘管的闭合, 对难治性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)或中重度UC有较明显的疗效, 且早期使用能有效促进黏膜愈合, 但对IFX失去应答及后续的治疗国内研究较少, 本文对IBD临床的治疗提供一定的参考.

相关报道
近年来, 随着生物制剂广泛的应用于治疗IBD, 欧美一些国家对IFX治疗IBD发表了相关的共识意见和指南, 对中国医生有一定的参考价值.

前用于治疗IBD的抗TNF-α制剂主要包括英夫利昔单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab)和赛妥珠单抗(certolizumab pegol), 这些制剂通过与患者体内可溶性或跨膜性TNF-α特异性结合后, 抑制表达TNF的细胞功能, 并通过Fc段介导T细胞的补体结合作用诱导细胞凋亡, 产生抗体依赖的细胞毒作用, 从而达到抗炎效果[17,18].

研究[19]发现, IFX可有效修复活动期IBD患者破坏的肠黏膜屏障, 改善肠黏膜的损伤; 体外研究发现IFX可激活补体依赖的细胞溶解和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用; IFX能调节肠黏膜组织内T细胞促凋亡蛋白基因转录, 改变细胞内促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白比例, 诱导黏膜内T细胞和单核-巨噬细胞凋亡; IFX能显著降低黏附分子和趋化因子生物活性, 阻止白细胞在肠黏膜组织内的浸润, 降低白细胞β7和CCR7表达[20]; 抑制炎症细胞肠黏膜组织内辅助信号分子表达, 降低白细胞激活; IFX可增强Treg效应, 有效上调其免疫抑制活性, 恢复Th的平衡, 起到免疫保护作用[21]; IFX不仅能抑制经典激活的巨噬细胞(classical activated macrophage, CAM)功能, 诱导肠黏膜炎症缓解, 参与组织修复, 还能诱导替代激活的巨噬细胞(alternative activated macrophage, AAM)增殖分化[22]; IFX能降低炎症肠黏膜组织内血管生成及血管内皮细胞增殖分化, 降低VEGF表达; 阻止肠黏膜组织内促炎症因子如IFN-γ、IL-1、IL-6等表达, 上调抑制炎症因子表达; 诱导肠黏膜组织内miRNA10a表达, 降低IL-12/IL-23p40、NOD2表达以及Th17细胞浸润[23].

3 IFX治疗IBD的疗效

IFX是首个被批准应用于临床治疗IBD的抗TNF-α生物制剂, 是一种由基因工程生产的人-鼠嵌合体IgG1单克隆抗体, 其分子系列中75%是人源性, 25%鼠源性. IFX主要适用于中度、重度活动性CD患者; 激素及免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者; 不能耐受激素及免疫抑制剂治疗者; 与CD相关的瘘管形成者[24]. 目前认为, 具有年轻、狭窄型病变、病变范围广、伴有肛周病变等预后较差的危险因素的患者, 接受IFX治疗会明显受益[25]. 多项临床研究[26-28]证实IFX对活动性CD有效, 能促进内镜下黏膜修复、愈合瘘道、改善患者生活质量, 降低住院率及外科手术率. 目前IFX也被批准用于中度至重度的UC, 根据ACT1、ACT2试验拓展研究, 发现UC患者在使用IFX3年后仍有应答[29], 且对于重症难治性UC而言, IFX较环孢素效果更佳[30].

IFX治疗IBD具有确切的疗效, 可有效诱导并维持中、重度活动性CD的缓解; 诱导并维持CD瘘管的闭合; 对于难治性UC或中重度UC有较明显的疗效; 早期使用能有效促进黏膜愈合; 减少激素的使用; 降低住院率和结肠切除率[31-33].

4 IFX浓度监测对疗效的评估

研究[34]发现, 25%-40%IBD患者在IFX维持治疗中出现对药物失去应答(lose a response, LOR), 每年因LOR而终止用药的患者接近10%, 其发病机制目前并不清楚, 可能与IFX药物浓度不足及抗体的出现有关. 低的IFX谷浓度与低的临床应答有更直接的关系, 超过了抗IFX抗体(anti-IFX antibodies, ATI)的出现[35]. 尽管抗体在较短的应答时间内起了一定作用, 但研究[36,37]提示, 相比ATI的存在而言, 可检测的IFX谷浓度可预测患者的临床应答和内镜下黏膜的愈合. 谷血清浓度是指在下次用药之前血清IFX药物浓度的最低点. 研究[38]发现, IFX治疗的IBD患者血清中, 可测得谷血清浓度的患者与无法测得谷血清浓度的患者临床缓解率分别为69%、15%, 内镜缓解率分别为76%、28%, 结肠切除风险分别为55%、7%.

谷血清浓度与临床持续应答、低的CRP水平和内镜下缓解正相关[38]. SONIC试验中发现, 无论在治疗的30 wk或46 wk, 高IFX血清浓度CD患者病情缓解更常见[39]. ACCENT试验中, 在谷血清浓度高(>10 μg/mL)的CD中64%的患者瘘管完全愈合, 而无法测得谷血清浓度的CD中仅有25%患者瘘管获得愈合[40]. 来自于ACT1和ACT2的UC研究发现, 治疗第1年中, IFX血清浓度的升高提高了UC患者的临床应答、缓解及黏膜愈合的可能性[41]. 无法测得IFX血清浓度的患者的结肠切除率明显提高[36].

Kunitake等[42]发现术前使用IFX并不增加CD及UC患者的术后的感染、死亡、肠梗阻、

吻合口瘘、血栓形成等并发症. 但Lau等[43]在2013-05的佛罗里达州消化疾病周上报道, 可测得IFX血清浓度的患者与无法测得血清浓度的患者术后复发率分别为32%、18%, 感染发生率为22%、10%, 术后住院率16%、7%, 这个结果虽未达统计学意义, 但在IFX血清浓度低、中、高的亚群分析中IFX血清浓度>8 μg/mL的患者术后感染的并发症(26% *vs* 10%, $P = 0.03$)及术后住院率(20% *vs* 7%, $P = 0.05$)较低浓度的患者均增高, 故认为CD患者术前IFX血清浓度升高, 可能面临着更大的术后并发症的风险. 但在UC患者中, 术前IFX血清浓度对手术的预后无任何影响[44].

对IBD缓解后复发或停用IFX的患者, 再次使用IFX治疗, 结果还是令人满意的, 药物浓度的监测也能预测长期停用后再次运用IFX患者的临床应答. Baert等[44]发现, 在第1次重新使用IFX前检测药物浓度和抗体对临床无任何意义, 但在药物使用后常规检查浓度及抗体, 如果发现患者有ATI阳性, 且无法检测到IFX药物浓度, 那么IFX治疗应停止.

IFX血清浓度在UC和CD两个疾病中无区别, IFX谷血清浓度的个体差异主要与个体药物清除率不同有关, 涉及肌酐清除率、肝脏代谢、药物相互作用及血清白细胞基数. 另外, IFX药物浓度与血清白蛋白相关[45], 高的血清白蛋白可延长IFX的半衰期, 提高疗效.

IFX药物浓度过低无法足够抑制TNF-α活性, 在SONIC试验中, 计算出30 wk时缓解的CD患者IFX血清浓度阈值为3 μg/mL, 维持缓解时谷IFX血清浓度达3 μg/mL或更高是决定临床应答及26 wk时黏膜愈合的关键因素[46]; 而在大多数获得临床缓解的UC患者中30 wk时IFX浓度在2.4-6.8 μg/mL[41]. 另有报道[47]表明, UC患者中, IFX诱导缓解8 wk时血清浓度达41 μg/mL, 维持治疗时IFX血清浓度达3.7 μg/mL或以上被认为是UC患者取得最佳预后的血清浓度.

IFX使用中可产生抗体, 2010年的一项回顾性分析[48]显示, 测定155例患者的IFX血清浓度及IFX抗体, 在35例(23%)患者中检测到IFX抗体, 51例(33%)检测到治疗浓度的IFX. Master等[49]发现, 在可检测到IFX浓度的持续应答的患者中, 有ATI和无ATI对疗效无任何区别. ATI阳性与低的谷浓度有显著关系, 大多数出现在检测不到或极低的谷浓度时. 一项研究[41]发现, 77%的患者中IFX浓度在0.00-2.31 μg/mL能检测到ATI阳性, 相反谷浓度在14.98-39.59 μg/mL是检测不到ATI, 故一般认为ATI的阳性与IFX浓度低于3 μg/mL有关. 另外, ATI往往出现在25%的丢失应答、有药物不良反应及过敏的IBD患者中[50].

调整IFX用药可作为缓解LOR发生的方法之一, 提高IFX剂量至10 mg/kg, 或缩短给药间隔(4或6 wk)是一种有效方法. 研究[47]发现, 在静脉滴注IFX剂量低于12 mg/mL时, 剂量增加能使29例CD患者中25例产生临床应答, 比更换另一种药物更有效. 据研究[41,51]显示, 缩短IFX给药间隔或提高药物剂量这两种方式对恢复药物应答无明显差异, 然而, 能达到治疗的血清浓度不是很清楚, 来自于不同试验的532例CD患者提示: >3 μg/mL的谷血清浓度能对抗炎症活动, 可降低治疗失败的风险. Steenholdt等[52]表明, 防止失去应答的谷血清浓度为≥0.5 μg/mL, Hibi等[53]发现取得强的临床应答的谷血清浓度为1 μg/mL, 但黏膜愈合需要4 μg/mL的谷血清浓度[54].

用药剂量的调整在低IFX血清浓度的患者中是一种可行的办法, 而如果是抗体的出现是引起应答失败的原因, 那么只有调换其他药物[55].

临床上影响IFX的疗效除ATI的出现外, 还与是否同时使用免疫抑制剂有关. 免疫抑制剂、高剂量的激素, 可能减少IFX免疫原性的产生. 有报道[46]称, 单一使用IFX组30 wk时谷IFX浓度为1.6 μg/mL, 而在IFX联合硫唑嘌呤组可达3.5 μg/mL, 联合治疗可以提高IFX浓度, 而单一治疗需要更高剂量IFX的输入才能达到相同的IFX浓度和临床缓解. 有研究[43]显示, IFX联合硫唑嘌呤治疗CD患者, 在中断硫唑嘌呤后与继续联合使用硫唑嘌呤进行比较, 发现中断硫唑嘌呤后IFX的谷血清浓度逐渐下降, 可能是免疫抑制剂影响了IFX的细胞膜受体Fc段的表达, 干扰IFX与受体Fc段的结合, 影响了临床疗效. 同时使用免疫抑制剂治疗对低IFX浓度的患者有长期影响临床应答的作用, 但对高浓度IFX的患者无任何影响.

创新盘点

本文在IFX治疗IBD的理论基础上, 详细分析了IFX治疗IBD过程中失去应答的可能原因, 提出了IBD失去应答患者的治疗方案, 对IBD的临床治疗有重要的指导意义.

应用要点

本文提出了IFX的血清浓度监测在临床上发挥了重要的作用, 指导临床医师进行药物及剂量的调整, 能更有效的为患者制定个体化用药.

5 结论

IFX的血清浓度监测在临床上发挥了重要的作用, 血清浓度监测比经验性增加药物剂量或换用二线或三线抗TNF-α治疗药物更合理, 能更有效的制定个体化用药. 如果IBD患者ATI阳性, 同时具有有效的IFX血清药物浓度, 而且临床应答良好, 那么继续使用IFX治疗的同时还应密切监测药物浓度; 如果ATI阳性, IFX血药浓度低或检测不到, 那么须选择不同的药物.

6 参考文献

1 Ye MB, Lim BO. Dietary pectin regulates the levels of inflammatory cytokines and immunoglobulins in interleukin-10 knockout mice. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 11281-11286 [PMID: 20945935 DOI: 10.1021/jf103262s]

2 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]

3 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]

4 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]

5 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]

6 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]

7 Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J, Wilson DC. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 382-395 [PMID: 20645321 DOI: 10.1002/ibd.21379]

8 Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; 271: 421-428 [PMID: 22324936 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02515.x]

9 Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298-306 [PMID: 21677746 DOI: 10.1038/nature10208]

10 Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, Kan Q, Liu Z, Liu Y. Il-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1133-1144 [PMID: 19322899 DOI: 10.1002/ibd.20923]

11 Liu Z, Feng BS, Yang SB, Chen X, Su J, Yang PC. Interleukin (IL)-23 suppresses IL-10 in inflammatory bowel disease. *J Biol Chem* 2012; 287: 3591-3597 [PMID: 22158873 DOI: 10.1074/jbc.M111.304949]

12 Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 849-859 [PMID: 21107346 DOI: 10.1038/nri2889]

13 Liu X, Wang J. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of Folium syringae leaves on TNBS-induced colitis in rats. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 780-787 [PMID: 21070844 DOI: 10.1016/j.jep.2010.11.010]

14 Cho EJ, Shin JS, Noh YS, Cho YW, Hong SJ, Park JH, Lee JY, Lee JY, Lee KT. Anti-inflammatory effects of methanol extract of Patrinia scabiosaefolia in mice with ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol* 2011; 136: 428-435 [PMID: 20573566 DOI: 10.1016/j.jep.2010.04.047]

15 Watson AJ, Hughes KR. TNF-α-induced intestinal epithelial cell shedding: implications for intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 1-8 [PMID: 22731709 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06523.x]

16 王霁, 白爱平. 炎症性肠病的生物治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18: 107-112

17 Liang S, Dai J, Hou S, Su L, Zhang D, Guo H, Hu S, Wang H, Rao Z, Guo Y, Lou Z. Structural basis for treating tumor necrosis factor α (TNFα)-associated diseases with the therapeutic antibody infliximab. *J Biol Chem* 2013; 288: 13799-13807 [PMID: 23504311 DOI: 10.1074/jbc.M112.433961]

18 Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha

monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251-259 [PMID: 7640345 DOI: 10.1006/cyto.1995.0029]
19 ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-211 [PMID: 11788561 DOI: 10.1136/gut.50.2.206]
20 Peake ST, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Infliximab induces a dysregulated tissue-homing profile on human T-lymphocytes in-vitro: a novel mechanism for paradoxical inflammation? *J Crohns Colitis* 2013; 7: 765-767 [PMID: 23352576 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.001]
21 Boschetti G, Nancey S, Sardi F, Roblin X, Flourié B, Kaiserlian D. Therapy with anti-TNFα antibody enhances number and function of Foxp3(+) regulatory T cells in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 160-170 [PMID: 20848510 DOI: 10.1002/ibd.21308]
22 Vos AC, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, Vermeire S, Rutgeerts P, van den Brink GR, Hommes DW. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 401-408 [PMID: 21936028 DOI: 10.1002/ibd.21818]
23 刘嫦钦, 邬瑞金, 陈腾飞, 汤茂春, 吴维, 邱骅婧, 刘占举. 微小核酸核糖-10a在炎症性肠病中的表达及其临床意义. 中华消化杂志 2013; 33: 321-325
24 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). 中华消化杂志 2011; 31: 822-824
25 D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213 [PMID: 21045814 DOI: 10.1038/ajg.2010.392]
26 Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johanns J, Lang Y, Sandborn WJ. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 210-226 [PMID: 19392858 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04027.x]
27 Lee YS, Baek SH, Kim MJ, Lee YM, Lee Y, Choe YH. Efficacy of early infliximab treatment for pediatric Crohn's disease: A three-year follow-up. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15: 243-249 [PMID: 24010094 DOI: 10.5223/pghn.2012.15.4.243]
28 Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 756-762 [PMID: 24447625 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.01.001]
29 Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-211 [PMID: 21484965 DOI: 10.1002/ibd.21697]
30 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915 [PMID: 23063316 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8]
31 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413 [PMID: 14762776 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.014]
32 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869 [PMID: 15825070 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.048]
33 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811 [PMID: 15940615 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.003]
34 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500 [PMID: 18832518 DOI: 10.1136/gut.2008.155812]
35 Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1264-1275 [PMID: 19235918 DOI: 10.1002/ibd.20899]
36 Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum

名词解释
谷血清浓度: 指在下次用药之前血清IFX药物浓度的最低点.

同行评价

文章思路清晰、科学规范，可读性较强，反映了血清英夫利昔单抗浓度检测在IBD临床治疗中的指导意义，具有重要的临床实用性和应用价值.

infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54 [PMID: 19651627 DOI: 10.1136/gut.2009.183095]

37 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885 [PMID: 14985485 DOI: 10.1056/NEJMoa030815]

38 Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijs I, De Hertogh G, Hoffman I, Geboes JK, Rutgeerts P. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-128 [PMID: 17206703 DOI: 10.1002/ibd.20054]

39 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904]

40 Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9675-9690 [PMID: 25110407 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9675]

41 Eser A, Primas C, Reinisch W. Drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 391-396 [PMID: 23703367 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328361f7f6]

42 Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, Sands BE, Korzenik J, Bordeianou L. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1730-1736; discussion 1736-1737 [PMID: 18709514 DOI: 10.1007/s11605-008-0630-8]

43 Lau CC, Dubinsky M, Melmed GY, Vasiliauskas EA, McGovern DP, Berel D, Ippoliti A, Murrell ZA, Shih DQ, Kaur M, Targan SR, Fleshner P. Higher preoperative serum biologic levels are associated with postoperative complications in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2013; 144 Suppl 1: S-190 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60669-1]

44 Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts P, Vermeire S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1474-1481.e2; quiz e91 [PMID: 24486408 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.033]

45 Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 297-308 [PMID: 20420786 DOI: 10.5414/CPP48297]

46 Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, Miller M, Tang KL, Rutgeerts P, Cornillie F. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 539-547.e2 [PMID: 25245629 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.031]

47 Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johanns J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1296-1307.e5 [PMID: 25173754 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.035]

48 Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133-1139 [PMID: 20145610 DOI: 10.1038/ajg.2010.9]

49 Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-1254 [PMID: 16931170 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.06.025]

50 Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608 [PMID: 12584368 DOI: 10.1056/NEJMoa020888]

51 Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 736-743 [PMID: 23200919 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.019]

52 Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 310-318 [PMID: 21087119 DOI: 10.3109/00365521.2010.536254]

53 Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1480-1487 [PMID: 21987418 DOI: 10.1002/ibd.21886]

54 Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic

activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol* 2014; 49: 674-682 [PMID: 23666424 DOI: 10.1007/s00535-013-0829-7]
55 Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF-α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 971-986 [PMID: 22443153 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05057.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4954

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4954-4960
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

短肽编码基因的研究进展

田 原, 杨金娥

背景资料
随着转录组的深入研究及高分辨率质谱技术的发展, 在模式动物以及人类中已发现了一批由mRNA或非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)上的小开放阅读框(small open reading frame, sORF)翻译生成的短肽(short peptides, SEPs). SEPs具有生物学功能, 并且在种间保守.

田原, 杨金娥, 中山大学生命科学学院 基因工程教育部重点实验室 广东省广州市 510275

作者贡献分布: 本文由田原与杨金娥完成; 杨金娥审校.

通讯作者: 杨金娥, 副教授, 510275, 广东省广州市海珠区新港西路135号, 中山大学生命科学学院, 基因工程教育部重点实验室. lssyje@mail.sysu.edu.cn
电话: 021-84115532

收稿日期: 2015-04-28
修回日期: 2015-06-15
接受日期: 2015-06-19
在线出版日期: 2015-11-08

Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides

Yuan Tian, Jin-E Yang

Yuan Tian, Jin-E Yang, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-E Yang, Associate Professor, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, 135 Xingang West Road, Haizhu District, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China. lssyje@mail.sysu.edu.cn

Received: 2015-04-28
Revised: 2015-06-15
Accepted: 2015-06-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

Short open reading frames (sORFs) are a common feature of genomes of human and other species, but their coding potential remains unknown. Innovations in proteomics and high-throughput analyses of translation start sites have resulted in the identification of hundreds of putative coding sORFs, and some of them have been verified to be able to translated into short peptides (<100 amino acids). Moreover, recent findings reveal their diverse functions in various biological processes including development and differentiation. This review discusses the translation, identification and biological function of short peptides.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short peptides; Short open reading frames; Non-coding RNA

Tian Y, Yang JE. Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4954-4960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4954.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4954

摘要

人类和其他生物的基因组中存在小开放阅读框(small open reading frame, sORF), 但过去对于这些sORFs是否具有编码能力还无从得知. 随着蛋白质组学和高通量翻译起始位点分析方法的发展, 现已鉴定了上百种sORFs, 其中一部分被证实具有翻译能力, 可产生长度在100个氨基酸残基的短肽(short peptides, SEPs). 近年来的研究表明短肽在发育、分化等生物学过程中具有重要功能. 本文系统阐述SEPs的翻译过程、鉴定方法和功能.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

同行评议者
周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

关键词: 短肽; 小开放阅读框; 非编码RNA

核心提示: 短肽(short peptides)是由短的小开放阅读框(small open reading frame)翻译生成的肽链, 长度多在100个氨基酸以下. 从模式动物到人类, 均检测到具有生物学功能的短肽, 提示他们可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色.

田原, 杨金娥. 短肽编码基因的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4954-4960 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4954.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4954

0 引言

人类基因组计划揭示人的基因组共有30亿碱基, 但其中蛋白编码基因只有2.1万个左右, 仅占整个基因组的1.5%[1], 提示基因组存在大量非蛋白编码区. 随后由美国发起的DNA元件百科全书(encycl-opedia of DNA elements, ENCODE)计划旨在找到人类基因组中的所有功能性元件, 结果发现整个人类基因组中大约有76%的DNA片段可以被转录[2], 在对这些转录产物进行分析发现部分转录产物其中含短的开放阅读框(short open reading frames, sORFs), 提示他们可能编码短的肽链[3]. 近年来的研究结果显示, 从细菌、酵母等低等的模式动物到人类均检测到sORF可表达短肽(short peptides, SEPs)[4-6], 并具有生物学功能[7-9].

1 SEPs简介

SEPs是指由mRNA或非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)上的sORF翻译生成的短肽, 长度多在100个氨基酸以下[10]. 目前发现最短的SEP仅有6个氨基酸残基[11], 位于S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶(AdoMetDC)mRNA的5'端, 通过滞留mRNA上的核糖体进而抑制下游ORF的翻译, 降低AdoMetDC的表达水平, 从而调控动植物的多胺合成[12].

1.1 SEPs的产生 sORF在基因组上的位置多种多样, 可以位于蛋白编码基因mRNA的5'端非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR)[13-15]、3'UTR区[16], 或与已知ORF重叠或部分重叠[17], 或位于非蛋白编码的RNA上[11]. 位于mRNA 5'UTR区的sORFs也被称为上游ORF(upstream ORF, uORF)[17]. 目前有两种模型解释uORFs翻译产生SEPs的过程[11]: 一种称为重启动模型(re-initiation), 核糖体40S小亚基从mRNA的5'甲基鸟苷帽子结构开始扫描, 如果5'UTR区存在uORF, 40S小亚基结合到uORF的起始密码子上, 并进一步与60S大亚基结合, 启动uORF的翻译, 生成SEPs. 当uORF翻译结束后, 大亚基与小亚基解离, 小亚基仍与mRNA结合并继续向3'端扫描, 当遇到下一个起始密码子, 再次启动翻译. 另一种称为渗漏扫描模型(leaky scanning), 当核糖体40S小亚基从5'甲基鸟苷帽子结构开始扫描时, 一部分可以在uORF的起始密码子上与60S大亚基结合启动uORF的翻译, 一部分则忽略uORF的起始密码子, 继续扫描到下游ORF的起始密码子处, 与60S大亚基结合启动ORF的翻译.

虽然以上两种模型可以解释uORFs翻译SEPs的过程, 但无法解释位于mRNA的3'UTR区或与已知ORF重叠或部分重叠的sORFs是如何翻译出SEPs的. 有一种假设认为他们来自其他缩短形式的转录本[17]. 研究人员通过质谱在白血病细胞系K562中鉴定出两个SEPs, DEDD2-SEP和H2AFx-SEP, 但当他们将全长的mRNA克隆到表达载体后, 却发现并不能正常表达SEPs, 而当克隆5'端缺失部分序列的转录本时, 可以正常表达. 提示DEDD2-SEP和H2AFx-SEP是由其他剪接形式的mRNA翻译生成的, 这些转录本由于在5'端缺失一部分序列, 位于编码序列(coding sequence, CDS)区的sORF就变成了靠近5'端的第一个ORF, 核糖体从5'端开始扫描这种缩短形式的mRNA就能翻译出SEP.

1.2 SEPs使用非经典起始密码子 通过核糖体图谱分析(ribosome profiling)发现, 小鼠胚胎干细胞中的sORFs中约45%的使用经典起始密码子AUG, 其余60%则使用非经典起始密码子, 主要为与AUG相似的起始密码子, 如CUG、GUG等, 占所有sORFs的40%, 其余sORFs则使用非AUG起始密码子[18]. 这些非经典起始密码子与经典起始密码子ATG同源, 常位于Kozak序列附近. 如在K562细胞中鉴定的FRAT2-SEP的起始密码子为非经典的ACG. 而当将ACG突变成ATG后, FRAT2-SEP的表达水平提高近3倍; 提示携带ACG起始密码子的sORFs的翻译效率低于含经典密码子的sORFs[17]. 也有另

研发前沿
有关SEPs的报道逐年增多, 人们对SEPs的关注度也不断升高. 进一步鉴定新的SEPs, 特别是低丰度的SEPs, 并对已发现的SEPs进行功能解析是未来SEPs研究的重点.

相关报道
本文从产生、保守性、翻译特点、筛选方法、作用机制及生物学功能等多个方面介绍了sORF及其编码短肽的研究进展. 国外Slavoff等创建了短肽组学与RNA-seq相结合的方法, 首次系统鉴定了人类细胞中的sORF编码短肽.

一种理论认为, sORFs的非经典起始密码子来自于转录后mRNA的RNA编辑[19], 即在RNA编辑酶的作用下, 将转录产物的启始密码子AUG中的尿嘧啶(U)转换成胞嘧啶(C), 使经典起始密码子转变为同源的非经典密码子, 从而调控sORFs的翻译效率. 但目前尚无直接的实验证据揭示sORFs的启始密码子可发生RNA编辑. 未来的研究可以通过基因敲除参与RNA编辑的酶后, 来分析其对sORFs的调控.

值得一提的是, 当sORFs与其邻近的ORFs共转录时, 二者形成了多顺反子, 可同时表达两种蛋白. 研究人员在蛋白编码基因*FRAT2*的ORF及其上游的uORF(表达短肽FRAT2-SEP)的C端分别加上c-myc及Flag标签, 将含两种标签的FRAT2 cDNA克隆到表达载体, 可以同时检测到含两种标签的融合蛋白表达, 提示FRAT2 mRNA为双顺反子[17].

1.3 SEPs的保守性 SEPs在不同物种中具有一定的保守性. Slavoff等[17]在K562细胞株中鉴定了90个SEPs, 并在29种哺乳动物中分析他们的保守性, 发现SEPs的保守性高于内含子, 低于已知的蛋白编码基因, 且有功能的SEPs保守性更强. 如最早在果蝇中发现的SEPs-Tal peptides是调控果蝇胚胎发育重要分子, 现已在其他昆虫中陆续发现了其同源物[20]. 此外, SEPs的保守性与其长度有关, Aspden等[21]根据SEPs的大小将他们分为两类, 一类是较长的SEPs, 占SEPs的83%, 约为80个氨基酸残基, 与已知蛋白具有相似的翻译过程和保守性, 并倾向于含有跨膜结构域. 另一类是较短的SEPs, 在SEPs中所占比例小, 约为20个氨基酸残基, 大多数由mRNA的5'UTR区产生, 保守性较差, 翻译效率也较低.

不难想象含有跨膜结构域的SEPs在细胞内有特定的亚细胞定位. 如在HEK293T、MEF和COS7等3种细胞中均发现, DEDD2-SEP定位于线粒体膜上[7]; 而由ncRNA-pncr003:2L翻译出的两种SEPs-sarcolamban A和sarcolamban B, 定位于肌细胞的肌浆网上, 调节Ca^{2+}运输和肌肉收缩, 并且在脊椎动物和非脊椎动物中都具有较高的保守性[22].

2 筛选鉴定SEPs的方法

目前生物信息学方法预测sORFs的研究还处在初级阶段, 多局限于在已知基因的ORF附近寻找潜在的sORFs. 常用的预测软件有sORFfinder[23]、HAltORF[24]、uPEPperoni[25]等. 此外, 通过分析基因序列特征, 如经典起始密码子、翻译终止位点、剪切位点、启动子序列、多聚腺苷酸信号、密码子偏好性、核苷酸组成等也可用于区分有无翻译能力的sORFs[17]. 由于保守性强的sORFs常意味着其有更重要的生物学功能, 因此检测sORFs的保守性也可以作为sORFs是否具有翻译产生功能性SEP的参考.

核糖体图谱分析(ribosome profiling)是一种以高通量DNA测序为基础的技术, 可以在全转录组范围内发现sORFs. 其主要原理是用嘌呤霉素(puromycin)处理细胞, 使核糖体从mRNA上解离, 导致肽链延伸终止, 并结合放线菌酮处理, 使翻译起始核糖体停留于翻译起始位点, 再用RNA酶将未与核糖体结合的RNA酶解, 分离得到未被酶解的RNA后进行深度测序, 得到具有翻译潜能的mRNA[26]. 这种技术的优势在于无需根据基因组设计探针, 可以发现新的sORFs. 并且嘌呤霉素不会干扰靠近翻译起始位点处延伸复合物的组装, 能较好检测到非经典起始密码子[18]. 但由于起始翻译除了需要核糖体外, 还需要其他起始因子参与, 而且许多核糖体结合到mRNA后并不起始翻译, 因此存在假阳性, 需结合生物信息学等方法进一步甄别[17].

另一种较为简单的SEPs鉴定方法是蛋白标签免疫印迹(epitope-tagged detection)[27]. 该方法将表达蛋白标签的序列重组到目的基因的终止密码子上游, 当目的基因表达蛋白时, 在羧基端就会带有蛋白标签, 之后运用免疫印记(Western blot)即可鉴定目的基因是否编码蛋白[28]. 该方法还可以研究uORF与下游ORF的共表达. 虽然这种方法可直观地看到SEPs表达情况, 但难以高通量筛选和鉴定表达SEPs的sORFs, 适用于研究少量的sORFs及其表达水平和功能调控.

蛋白质谱也可用于鉴定sORFs翻译的SEPs[29]. 理论上只要细胞或组织内的蛋白丰度达到一定的临界值, 就可以通过电泳分离结合质谱鉴定, 在蛋白质数据库中与已知或预测的寡肽比对, 并进一步推算出对应的核苷酸序列. 常用的质谱鉴定方法主要是液质联用串联质谱. 串联质谱技术可减少或消除样品

基质中无关物的干扰, 提供丰富的结构信息. Skarshewski等[25]通过该方法在K562细胞中分别鉴定了多个新的SEPs. 但由于细胞内SEPs的分子量小, 且丰度较低, 在分离和富集步骤中容易损失, 很难得到有效的质谱数据, 质谱鉴定SEPs的技术还需进一步优化和改进.

3 SEPs的作用机制

根据SEPs的定位可以将其分为两类. 第一类是由带有内质网信号肽的初级翻译产物加工而来的短肽. 信号肽引导多肽链定位到粗面内质网和高尔基体, 经加工、修饰后分泌到细胞外, 通过与细胞表面的分子受体相互作用, 介导信号的传导. 第二类SEPs由sORFs翻译而来, 不带有信号肽, 翻译完成后直接在胞质内发挥功能. 已有的研究表明, SEPs可以通过顺式作用的方式调控邻近ORF的翻译效率, 从而影响蛋白的合成[30,31]、折叠[32,33]和定位[34,35]. 如前所述的FRAT2-SEP, 他通过还未阐明的机制抑制下游ORF的翻译[17]. 类似的SEPs还包括人类*SAMDC*基因中的uORF, 他表达的SEPs长6个氨基酸残基, 可与多胺结合, 调控下游ORF的翻译. 也有文章报道SEPs通过反式作用的方式抑制其他基因的转录或翻译表达, 如在人类中发现的ASS1-SEP, 长44个氨基酸残基, 能反式调控*ASS1*基因的表达; 还有与人的EPHX1相关的两个SEPs, 分别长17和26个氨基酸残基, 他们可通过与翻译因子相互作用来抑制EPHX1的翻译.

由于已鉴定的人类SEPs中, 有相当一部分是由位于5'UTR的sORFs翻译而来[36], 因此目前对uORF生成的SEPs研究得较为深入[13]. 如哺乳动物β2肾上腺素受体mRNA上存在一个uORF, 能翻译出长19个氨基酸残基的短肽, 名为BUP. 将BUP的起始密码子AUG突变为CTT后, 发现β2肾上腺素受体在COS-7细胞中的表达水平比野生型提高1.9倍. 同时, 在体外用人工合成的BUP处理细胞后也能达到抑制效果[37]. 研究人员还在编码谷氨酰胺酶亚基蛋白的mRNA上发现一个含有25个密码子的uORF, 该uORF能通过精氨酸途径抑制下游ORF的翻译[38].

4 SEPs的生物学功能

目前人们对SEPs功能的了解多来自酵母、果蝇等模式动物中研究的结果. 已有的研究表明, SEPs可以调控昆虫形态发育[22]、植物的形态发生[12]、脊椎动物的骨骼肌收缩等[12]. 模式生物中对短肽簇tarsal-less (tal) peptides的研究较为深入[39,40]. 他最早由Inagaki等[41]在果蝇基因组中发现. Tal peptides的编码基因最初被认为是ncRNA, 随后Galindo等[39]发现该基因上含有10个sORFs, 除sORF5不翻译, 其他9个sORFs可以翻译产生含11-32个氨基酸残基的短肽, 并且sORF1-4具有较高保守性, 可以独立翻译, 而sORF6-10可以被翻译但不具有生物活性. 研究人员发现Tal peptides能够促进Ovo/Svb蛋白的羧基端转录抑制域的水解, 使Ovo/Svb从转录抑制因子变为转录激活因子, 从而激活下游靶基因如*miniature*和*shavenoid*的表达, 促进果蝇形成表皮毛[9]. 也有证据[42]表明Tal peptides可以通过细胞间隙或穿过磷脂双层膜等非细胞自分泌途径影响相邻的细胞形态. 另一个例子是sarcolamban A和sarcolamban B, 由Magny等[22]首次在果蝇心肌细胞内发现, 长度为28和29个氨基酸残基, 他们通过调节肌浆网内的Ca^{2+}释放影响心肌细胞的收缩.

在植物中表达的小肽在植物形态发生过程中扮演重要角色[7], 如在拟南芥幼苗根部高水平表达的*POLARIS(PLS)*基因的mRNA上有一个sORF, 可翻译出一个含36个氨基酸残基的短肽, 在PLS突变株中过表达这种短肽可以回复拟南芥的短根表型, 但机制尚未阐明. 其他调控植物形态发育的小肽还有Rotundifolial(ROT4)、Brick1(Brk1)、Enod40[16]等.

目前在人和鼠中对小肽的研究也已起步, 并已鉴定了一些具有生物学功能的小肽. 如Anderson等[43]发现了一个长46个氨基酸的小肽MLN, 他可与内质网上的钙泵SERCA特异性结合, 抑制SERCA将Ca^{2+}摄入内质网中, 从而调节骨骼肌收缩. 最近, Lee等[8]研究发现, 线粒体12S rRNA编码的长16个氨基酸的短肽MOTS-c(mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c)可通过Folate-AICAR-AMPK通路调节胰岛素敏感性, 维持代谢稳态. 此外, 关于SEPs与疾病的研究也有报道[44-46], 如在1例患有阿尔茨海默病患者的cDNA文库中筛选到一个含有24个氨基酸残基的SEP, 命名

应用要点

SEPs的发现无疑是蛋白水平上的新突破, 他使人们认识到, 细胞内存在的小分子寡肽并不仅仅是“冗余蛋白”, 他是具有生物学意义的功能性分子, 可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色.

同行评价

本文介绍了sORF及其编码SEPs的研究进展, 从其产生, 保守性, 翻译特点, 筛选方法, 作用机制及生物学功能等多个方面进行探讨, 基本反映了目前SEPs国内外的研究现状, 有一定的参考价值.

为Humanin. 研究[47]表明, Humanin能够逆转由多种家族性阿尔茨海默病相关基因突变所导致的神经细胞凋亡, 提示他具有治疗阿尔茨海默病的潜力.

5 结论

随着分子生物学和遗传学研究的进展, 生物高新技术的不断开发与应用, 科学家们发现越来越多的新型小分子也参与了细胞生命活动的调控, 如microRNA, lncRNA等. SEPs的发现无疑是蛋白水平上的新突破, 他使人们认识到, 细胞内存在的小分子寡肽并不仅仅是“冗余蛋白”, 而具有生物学意义的功能性分子, 他们可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色.

目前关于SEPs的报道在逐年增多, 人们对SEPs的关注度也不断升高. 但对SEPs的研究主要还停留在筛选和鉴定方面. 随着质谱技术和RNA-seq的逐步改进, 使发现细胞内低丰度的SEPs成为可能. 采用生物信息学[6]和Ribosome profiling[18]相结合的方法, 已在细菌[48]、病毒[49]、植物[50,51]、酵母[5]、昆虫[39]及人类[47,52]中已陆续发现了一些新的SEPs, 然而这些新SEPs的生物学功能还远未阐明. 因此未来SEPs的研究一方面需要建立和优化发现SEPs的策略和技术, 另一方面需大力开展深入的功能研究, 探究其在SEPs生命活动作用.

6 参考文献

1 Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, Tanzer A, Lagarde J, Lin W, Schlesinger F, Xue C, Marinov GK, Khatun J, Williams BA, Zaleski C, Rozowsky J, Röder M, Kokocinski F, Abdelhamid RF, Alioto T, Antoshechkin I, Baer MT, Bar NS, Batut P, Bell K, Bell I, Chakrabortty S, Chen X, Chrast J, Curado J, Derrien T, Drenkow J, Dumais E, Dumais J, Duttagupta R, Falconnet E, Fastuca M, Fejes-Toth K, Ferreira P, Foissac S, Fullwood MJ, Gao H, Gonzalez D, Gordon A, Gunawardena H, Howald C, Jha S, Johnson R, Kapranov P, King B, Kingswood C, Luo OJ, Park E, Persaud K, Preall JB, Ribeca P, Risk B, Robyr D, Sammeth M, Schaffer L, See LH, Shahab A, Skancke J, Suzuki AM, Takahashi H, Tilgner H, Trout D, Walters N, Wang H, Wrobel J, Yu Y, Ruan X, Hayashizaki Y, Harrow J, Gerstein M, Hubbard T, Reymond A, Antonarakis SE, Hannon G, Giddings MC, Ruan Y, Wold B, Carninci P, Guigó R, Gingeras TR. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012; 489: 101-108 [PMID: 22955620 DOI: 10.1038/nature11233]

2 Pennisi E. Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science* 2012; 337: 1159, 1161 [PMID: 22955811 DOI: 10.1126/science.337.6099.1159]

3 Chu Q, Ma J, Saghatelian A. Identification and characterization of sORF-encoded polypeptides. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015; 50: 134-141 [PMID: 25857697 DOI: 10.3109/10409238.2015.1016215]

4 Hanada K, Zhang X, Borevitz JO, Li WH, Shiu SH. A large number of novel coding small open reading frames in the intergenic regions of the Arabidopsis thaliana genome are transcribed and/or under purifying selection. *Genome Res* 2007; 17: 632-640 [PMID: 17395691]

5 Kastenmayer JP, Ni L, Chu A, Kitchen LE, Au WC, Yang H, Carter CD, Wheeler D, Davis RW, Boeke JD, Snyder MA, Basrai MA. Functional genomics of genes with small open reading frames (sORFs) in S. cerevisiae. *Genome Res* 2006; 16: 365-373 [PMID: 16510898]

6 Frith MC, Forrest AR, Nourbakhsh E, Pang KC, Kai C, Kawai J, Carninci P, Hayashizaki Y, Bailey TL, Grimmond SM. The abundance of short proteins in the mammalian proteome. *PLoS Genet* 2006; 2: e52 [PMID: 16683031]

7 Hashimoto Y, Kondo T, Kageyama Y. Lilliputians get into the limelight: novel class of small peptide genes in morphogenesis. *Dev Growth Differ* 2008; 50 Suppl 1: S269-S276 [PMID: 18459982 DOI: 10.1111/j.1440-169X.2008.00994.x]

8 Lee C, Zeng J, Drew BG, Sallam T, Martin-Montalvo A, Wan J, Kim SJ, Mehta H, Hevener AL, de Cabo R, Cohen P. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2015; 21: 443-454 [PMID: 25738459 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.009]

9 Kondo T, Plaza S, Zanet J, Benrabah E, Valenti P, Hashimoto Y, Kobayashi S, Payre F, Kageyama Y. Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during Drosophila embryogenesis. *Science* 2010; 329: 336-339 [PMID: 20647469 DOI: 10.1126/science.1188158]

10 Ingolia NT. Ribosome profiling: new views of translation, from single codons to genome scale. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 205-213 [PMID: 24468696 DOI: 10.1038/nrg3645]

11 Andrews SJ, Rothnagel JA. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 193-204 [PMID: 24514441 DOI: 10.1038/nrg3520]

12 Law GL, Raney A, Heusner C, Morris DR. Polyamine regulation of ribosome pausing at the upstream open reading frame of S-adenosylmethionine decarboxylase. *J Biol Chem* 2001; 276: 38036-38043 [PMID: 11489903]

13 Calvo SE, Pagliarini DJ, Mootha VK. Upstream open reading frames cause widespread reduction of protein expression and are polymorphic among humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 7507-7512 [PMID: 19372376 DOI: 10.1073/pnas.0810916106]

14 Abastado JP, Miller PF, Hinnebusch AG. A quantitative model for translational control of the GCN4 gene of Saccharomyces cerevisiae. *New Biol*

1991; 3: 511-524 [PMID: 1883814]
15 Kozak M. Bifunctional messenger RNAs in eukaryotes. *Cell* 1986; 47: 481-483 [PMID: 3779834]
16 Sousa C, Johansson C, Charon C, Manyani H, Sautter C, Kondorosi A, Crespi M. Translational and structural requirements of the early nodulin gene enod40, a short-open reading frame-containing RNA, for elicitation of a cell-specific growth response in the alfalfa root cortex. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 354-366 [PMID: 11113209]
17 Slavoff SA, Mitchell AJ, Schwaid AG, Cabili MN, Ma J, Levin JZ, Karger AD, Budnik BA, Rinn JL, Saghatelian A. Peptidomic discovery of short open reading frame-encoded peptides in human cells. *Nat Chem Biol* 2013; 9: 59-64 [PMID: 23160002 DOI: 10.1038/nchembio.1120]
18 Ingolia NT, Lareau LF, Weissman JS. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes. *Cell* 2011; 147: 789-802 [PMID: 22056041 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.002]
19 Wedekind JE, Dance GS, Sowden MP, Smith HC. Messenger RNA editing in mammals: new members of the APOBEC family seeking roles in the family business. *Trends Genet* 2003; 19: 207-216 [PMID: 12683974]
20 Savard J, Marques-Souza H, Aranda M, Tautz D. A segmentation gene in tribolium produces a polycistronic mRNA that codes for multiple conserved peptides. *Cell* 2006; 126: 559-569 [PMID: 16901788]
21 Aspden JL, Eyre-Walker YC, Phillips RJ, Amin U, Mumtaz MA, Brocard M, Couso JP. Extensive translation of small Open Reading Frames revealed by Poly-Ribo-Seq. *Elife* 2014; 3: e03528 [PMID: 25144939 DOI: 10.7554/eLife.03528]
22 Magny EG, Pueyo JI, Pearl FM, Cespedes MA, Niven JE, Bishop SA, Couso JP. Conserved regulation of cardiac calcium uptake by peptides encoded in small open reading frames. *Science* 2013; 341: 1116-1120 [PMID: 23970561 DOI: 10.1126/science.1238802]
23 Hanada K, Akiyama K, Sakurai T, Toyoda T, Shinozaki K, Shiu SH. sORF finder: a program package to identify small open reading frames with high coding potential. *Bioinformatics* 2010; 26: 399-400 [PMID: 20008477 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp688]
24 Vanderperre B, Lucier JF, Roucou X. HAltORF: a database of predicted out-of-frame alternative open reading frames in human. *Database* (Oxford) 2012; 2012: bas025 [PMID: 22613085 DOI: 10.1093/database/bas025]
25 Skarshewski A, Stanton-Cook M, Huber T, Al Mansoori S, Smith R, Beatson SA, Rothnagel JA. uPEPperoni: an online tool for upstream open reading frame location and analysis of transcript conservation. *BMC Bioinformatics* 2014; 15: 36 [PMID: 24484385 DOI: 10.1186/1471-2105-15-36]
26 Fritsch C, Herrmann A, Nothnagel M, Szafranski K, Huse K, Schumann F, Schreiber S, Platzer M, Krawczak M, Hampe J, Brosch M. Genome-wide search for novel human uORFs and N-terminal protein extensions using ribosomal footprinting. *Genome Res* 2012; 22: 2208-2218 [PMID: 22879431 DOI: 10.1101/gr.139568.112]
27 Hemm MR, Paul BJ, Schneider TD, Storz G, Rudd KE. Small membrane proteins found by comparative genomics and ribosome binding site models. *Mol Microbiol* 2008; 70: 1487-1501 [PMID: 19121005 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06495.x]
28 Babu M, Butland G, Pogoutse O, Li J, Greenblatt JF, Emili A. Sequential peptide affinity purification system for the systematic isolation and identification of protein complexes from Escherichia coli. *Methods Mol Biol* 2009; 564: 373-400 [PMID: 19544035 DOI: 10.1007/978-1-60761-157-8_22]
29 Oyama M, Kozuka-Hata H, Suzuki Y, Semba K, Yamamoto T, Sugano S. Diversity of translation start sites may define increased complexity of the human short ORFeome. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6: 1000-1006 [PMID: 17317662]
30 Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KY, Mele A, Fraser CE, Stone EF, Chen C, Fak JJ, Chi SW, Licatalosi DD, Richter JD, Darnell RB. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146: 247-261 [PMID: 21784246 DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.013]
31 Morris DR, Geballe AP. Upstream open reading frames as regulators of mRNA translation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 8635-8642 [PMID: 11073965]
32 Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525-528 [PMID: 17185560]
33 Zhang G, Hubalewska M, Ignatova Z. Transient ribosomal attenuation coordinates protein synthesis and co-translational folding. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 274-280 [PMID: 19198590 DOI: 10.1038/nsmb.1554]
34 Mariappan M, Li X, Stefanovic S, Sharma A, Mateja A, Keenan RJ, Hegde RS. A ribosome-associating factor chaperones tail-anchored membrane proteins. *Nature* 2010; 466: 1120-1124 [PMID: 20676083 DOI: 10.1038/nature09296]
35 Yanagitani K, Kimata Y, Kadokura H, Kohno K. Translational pausing ensures membrane targeting and cytoplasmic splicing of XBP1u mRNA. *Science* 2011; 331: 586-589 [PMID: 21233347 DOI: 10.1126/science.1197142]
36 Ma J, Ward CC, Jungreis I, Slavoff SA, Schwaid AG, Neveu J, Budnik BA, Kellis M, Saghatelian A. Discovery of human sORF-encoded polypeptides (SEPs) in cell lines and tissue. *J Proteome Res* 2014; 13: 1757-1765 [PMID: 24490786 DOI: 10.1021/pr401280w]
37 Parola AL, Kobilka BK. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J Biol Chem* 1994; 269: 4497-4505 [PMID: 8308019]
38 Werner M, Feller A, Messenguy F, Piérard A. The leader peptide of yeast gene CPA1 is essential for the translational repression of its expression. *Cell* 1987; 49: 805-813 [PMID: 3555844]
39 Galindo MI, Pueyo JI, Fouix S, Bishop SA, Couso JP. Peptides encoded by short ORFs control development and define a new eukaryotic gene

family. *PLoS Biol* 2007; 5: e106 [PMID: 17439302]
40 Kondo T, Hashimoto Y, Kato K, Inagaki S, Hayashi S, Kageyama Y. Small peptide regulators of actin-based cell morphogenesis encoded by a polycistronic mRNA. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 660-665 [PMID: 17486114]
41 Inagaki S, Numata K, Kondo T, Tomita M, Yasuda K, Kanai A, Kageyama Y. Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in Drosophila. *Genes Cells* 2005; 10: 1163-1173 [PMID: 16324153]
42 Joliot A, Prochiantz A. Transduction peptides: from technology to physiology. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 189-196 [PMID: 15039791 DOI: 10.1038/ncb0304-189]
43 Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, Makarewich CA, Nelson BR, McAnally JR, Kasaragod P, Shelton JM, Liou J, Bassel-Duby R, Olson EN. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell* 2015; 160: 595-606 [PMID: 25640239 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.009]
44 Wiestner A, Schlemper RJ, van der Maas AP, Skoda RC. An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythaemia. *Nat Genet* 1998; 18: 49-52 [PMID: 9425899]
45 Liu L, Dilworth D, Gao L, Monzon J, Summers A, Lassam N, Hogg D. Mutation of the CDKN2A 5' UTR creates an aberrant initiation codon and predisposes to melanoma. *Nat Genet* 1999; 21: 128-132 [PMID: 9916806]
46 Wen Y, Liu Y, Xu Y, Zhao Y, Hua R, Wang K, Sun M, Li Y, Yang S, Zhang XJ, Kruse R, Cichon S, Betz RC, Nöthen MM, van Steensel MA, van Geel M, Steijlen PM, Hohl D, Huber M, Dunnill GS, Kennedy C, Messenger A, Munro CS, Terrinoni A, Hovnanian A, Bodemer C, de Prost Y, Paller AS, Irvine AD, Sinclair R, Green J, Shang D, Liu Q, Luo Y, Jiang L, Chen HD, Lo WH, McLean WH, He CD, Zhang X. Loss-of-function mutations of an inhibitory upstream ORF in the human hairless transcript cause Marie Unna hereditary hypotrichosis. *Nat Genet* 2009; 41: 228-233 [PMID: 19122663 DOI: 10.1038/ng.276]
47 Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Abeta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6336-6341 [PMID: 11371646]
48 Wadler CS, Vanderpool CK. A dual function for a bacterial small RNA: SgrS performs base pairing-dependent regulation and encodes a functional polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20454-20459 [PMID: 18042713]
49 Jay G, Nomura S, Anderson CW, Khoury G. Identification of the SV40 agnogene product: a DNA binding protein. *Nature* 1981; 291: 346-349 [PMID: 6262654]
50 Casson SA, Chilley PM, Topping JF, Evans IM, Souter MA, Lindsey K. The POLARIS gene of Arabidopsis encodes a predicted peptide required for correct root growth and leaf vascular patterning. *Plant Cell* 2002; 14: 1705-1721 [PMID: 12172017]
51 Rohrig H, Schmidt J, Miklashevichs E, Schell J, John M. Soybean ENOD40 encodes two peptides that bind to sucrose synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1915-1920 [PMID: 11842184]
52 Gleason CA, Liu QL, Williamson VM. Silencing a candidate nematode effector gene corresponding to the tomato resistance gene Mi-1 leads to acquisition of virulence. *Mol Plant Microbe Interact* 2008; 21: 576-585 [PMID: 18393617 DOI: 10.1094/MPMI-21-5-0576]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4961

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4961-4967
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所致肝脏损伤的保护机制

尹琬凌, 韩造木, 徐 丹

尹琬凌, 韩造木, 武汉市中心医院后湖院区综合二科 湖北省武汉市 430000

徐丹, 武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430000

尹琬凌, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的病理、病因及发病机制研究.

作者贡献分布: 尹琬凌负责论文研究的设计和论文写作; 尹琬凌负责资料收集; 尹琬凌与徐丹负责实验研究; 韩造木负责文章的审核、校对以及论文写作指导.

通讯作者: 韩造木, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市江汉区姑嫂树14号, 武汉市中心医院后湖院区综合二科.
yinwanling0876@126.com
电话: 027-82811080

收稿日期: 2015-08-19
修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Mechanism underlying protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury

Wan-Ling Yin, Zao-Mu Han, Dan Xu

Wan-Ling Yin, Zao-Mu Han, Department of General Medicine Ⅱ, Houhu Branch, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Dan Xu, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zao-Mu Han, Chief Physician, Department of General Medicine Ⅱ, Houhu Branch, the Central Hospital of Wuhan, 14 Gusaoshu Road, Jianghan District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. yinwanling0876@126.com

Received: 2015-08-19
Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the mechanism underlying the protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide (IOP) on liver injury induced by isoniazid and rifampicin.

METHODS: One hundred mice were randomly divided into a normal control group, a model group, and high-, medium- and low-dose IOP groups, with 20 mice in each group. Except the control group, the other groups were intragastrically administered with isoniazid and rifampicin. Two hours later, the mice of the IOP groups were given different doses of IOP, and the mice in the control group were given normal saline. The intervention lasted 4 wk. After that, the mice were killed. Serum levels of transaminase and bilirubin, hepatic contents of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPX), expression levels of multidrug resistance associated protein 2 (MRP2), bile salt export pump (BSEP), P-glycoprotein (P-GP), sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), nuclear factor related factor 2 (NRF-2), glutathione-s-transferase A1 (GSTA1), as well as reactive oxygen species (ROS) and 8-hydroxy-2deoxyguanosine (8-OHDG) levels were detected. Hepatic pathological changes were evaluated by HE staining.

RESULTS: Serum levels of transaminase and

背景资料
目前, 随着抗结核药物的应用增多, 出现越来越多的抗结核化疗导致的肝损伤患者. 桦褐孔菌多糖是一种具有降低血糖, 调节免疫, 抗氧化和抑制肿瘤细胞生长等多种作用的物质. 桦褐孔菌多糖可以通过保护肝细胞表面转运体蛋白, 提高肝细胞抗氧化能力, 保护肝脏细胞.

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院

研发前沿
桦褐孔菌多糖不仅仅可以起到保护肝脏的作用，而且已经有研究发现他还对小鼠S180肉瘤具有强大的抑制生长作用，可以通过影响肿瘤内一氧化氮合成酶和一氧化氮的含量发生作用.

bilirubin as well as hepatic levels of MDA, MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2 and GSTA1were significantly higher, and the levels of NTCP, SOD, and GPX were significantly lower in the normal control group than in the model group ($P < 0.05$). Serum levels of transaminase and bilirubin, hepatic levels of MDA, MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2 and GSTA1, as well as ROS and 8-OHDG were significantly lower, and the levels of NTCP, SOD, and GPX were significantly higher in mice treated with IOP than in model mice ($P < 0.05$). The above parameters were significantly different among mice treated with different doses of IOP ($P < 0.05$). Hepatic pathological changes were obviously more serious in the model group than in the normal control group and IOP treated groups.

CONCLUSION: IOP can reduce the levels of MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2, GSTA1, ROS, and 8-OHDG, and increase NTCP, SOD and GPX to protect against liver injury caused by antituberculosis drugs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Inonotus obliquus* polysaccharides; Tuberculosis; Liver injury; Protective effect

Yin WL, Han ZM, Xu D. Mechanism underlying protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4961-4967 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4961.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4961

摘要

目的: 探究桦褐孔菌多糖对利福平和异烟肼导致的肝损伤的保护机制.

方法: 将100只小鼠随机分为对照组; 研究组, 研究组分为高剂量组, 中剂量组和低剂量组; 空白组, 每组小鼠20只. 除空白组小鼠外, 每组小鼠每天灌服异烟肼及利福平, 灌服2 h后, 研究组小鼠分别被灌服不同剂量的桦褐孔菌多糖, 对照组小鼠灌服生理盐水, 持续4 wk. 4 wk后处死各组小鼠, 分别测量各组小鼠血清转氨酶、胆红素、肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量, 谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase, GPx)、肝细胞膜转运体多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、Na^+-牛磺酸钠共转运体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、核因子相关因子2(nuclear factor related factor 2, NRF-2)、谷胱甘肽-S-转移酶A1(glutathione-S-transfer enzyme A1, GSTA1)mRNA含量, 肝细胞线粒体8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHDG)含量和细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS). 对小鼠肝脏进行HE染色后, 观察肝脏病理变化.

结果: 对照组小鼠血清转氨酶、胆红素、肝组织MDA、MRP2、BSEP、P-GP、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHDG显著高于空白组小鼠($P<0.05$), NTCP、SOD、GPx显著低于空白组小鼠($P<0.05$). 研究组小鼠血清转氨酶、胆红素, 肝组织MDA、MRP2、BSEP、P-GP、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHDG显著低于对照组小鼠($P<0.05$), NTCP、SOD、GPx显著高于对照组小鼠($P<0.05$), 且各剂量组间存在显著差异($P<0.05$). 病理切片提示对照组小鼠肝脏病理改变情况明显严重于空白组和各实验组小鼠.

结论: 桦褐孔菌多糖可以通过降低MRP2、BSEP、P-GP、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha)、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHDG, 升高NTCP、SOD、GPx活性来保护由于抗结核化疗导致的肝损伤.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 桦褐孔菌多糖; 结核; 肝损伤; 保护作用

核心提示: 桦褐孔菌多糖通过提高肝细胞内核因子相关因子2(nuclear factor related factor 2)和谷胱甘肽-S-转移酶A1(glutathione-S-transfer enzyme A1)转录活性, 保护线粒体DNA, 降低肝细胞膜上转运蛋白含量, 从而起到了保护肝细胞内抗氧化系统活性, 保护肝细胞, 减少抗结核药物对肝细胞损伤.

尹琬凌, 韩造木, 徐丹. 桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所

致肝脏损伤的保护机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4961-4967 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4961.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4961

0 引言

由于结核杆菌耐药情况的加重以及糖尿病、艾滋病等疾病的患者增多, 越来越多的结核患者出现在我们的社会中. 同时, 由于结核患者数量的增多, 使用抗结核药物而导致肝损伤的患者也越来越多[1,2]. 所以找到一种有效的缓解抗结核化疗导致的肝脏损伤的药物显得意义重大. 桦褐孔菌多糖是源自于桦褐孔菌的一种多糖类物质. 桦褐孔菌属于真菌, 是一种具有药用价值的真菌. 桦褐孔菌多糖具有抗脂质过氧化作用, 已经被证实具有对于药物性肝损伤具有一定的保护作用[3], 因此我们做了该研究希望证实其对于由于抗结核化疗导致的肝损伤具有保护作用. 桦褐孔菌所含化学成分主要有木质素, 黑色素, 三萜类化合物和鞘氨磷脂等. 而桦褐孔菌多糖含有多种生物活性. 主要包括抗肿瘤、抗感染、抗炎以及治疗糖尿病等作用[4,5]. 进来还有研究[6]证明桦褐孔菌多糖还具有抑制艾滋病病毒活性、抗有丝分裂[7]、抑制蛋白生物合成[8]的作用, 并且还具有清除自由基的独特功效[9].

1 材料和方法

1.1 材料 实验小鼠为100只♀清洁级昆明小鼠, 体质量20-22 g, 实验动物合格证号码为SCXK(鄂)2013-2015, No.00000465, 饲养于武汉市中心医院动物实验中心. 异烟肼购自山西太原药业有限公司; 利福平购自沈阳红旗制药有限公司; 桦褐孔菌多糖由河南大学药学院提供. 全自动生化分析仪购自OLYMPUS光学株式会社; 丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase, GPx)试剂盒购自南京建成生物工程研究所. 肝细胞膜转运体多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、Na^+-牛磺酸钠共转运体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)抗体购自Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 动物处理及分组: 将100只♀清洁级昆明小鼠按照随机分组的方法分为空白组、对照组、研究组(低剂量组、中剂量组及高剂量组). 每组小鼠20只. 首先对所有小鼠进行适应性饲养, 为期1 wk. 1 wk后进行实验处理. 除空白组小鼠外, 其余小鼠每天用利福平和异烟肼灌胃, 剂量为75 mg/(kg•d), 体积为20 mL/kg[10]. 空白组小鼠使用同等体积的生理盐水灌胃. 在灌胃3 h后, 对低剂量组、中剂量组及高剂量组小鼠分别用100、200、400 mg/kg桦褐孔菌多糖灌胃, 体积为20 mL/kg, 对照组及空白组小鼠分别用同等体积生理盐水灌胃, 连续处理4 wk. 在末次处理结束后, 所有小鼠禁食水24 h, 摘除眼球, 取小鼠血液约2 mL. 脱颈处死小鼠, 取小鼠肝脏. 50%肝脏用-80 ℃冻存, 剩下肝脏用40 g/L甲醛固定[11].

1.2.2 血清检验: 将小鼠血液在3000 r/min下离心5 min, 取上层血清, 然后利用全自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和总胆红素.

1.2.3 肝组织病理检验: 将利用甲醛固定后的肝脏组织使用石蜡包埋, 切片, 然后利用HE染色, 然后光镜下观察肝脏病例变化情况.

1.2.4 免疫印迹检验: 将一部分冻存的肝脏组织放入匀浆器中, 按每40 mg肝组织300 μL加入预冷裂解液及PMSF(使用前数分钟调整浓度为1 mmol/L), 然后将肝组织磨为匀浆, 12000 r/min离心10 min, 取上清. 然后于SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转膜, 抗体孵育, 保管显影. 分析各蛋白条带, 使用β-actin作为内参. 检测MRP2、BSEP、P-GP、NTCP蛋白含量.

1.2.5 肝组织GSH、MDA及GPx含量检测: 我们将制得的肝组织匀浆按照GSH、MDA、GPx、ROS检测试剂盒的操作说明进行操作, 检测其含量及活性.

1.2.6 肝组织NRF-2及GSTA1 mRNA表达情况检测: 利用TRIzol抽取肝组织总RNA, 然后利用qRT-cPCR进行逆转录合成cDNA, 根据查阅基因库中*NRF-2*及*GSTA1*基因序列, 利用Primer premier5.0设计引物, 进行实时荧光定量PCR扩增, 条件为50 ℃, 5 min, 进行40循环, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min, 再95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min. 利用GAPDH作为内标物, 检测NRF-2及

相关报道

桦褐孔菌所含化学成分主要有木质素, 黑色素, 三萜类化合物和鞘氨磷脂等. 而桦褐孔菌多糖含有多种生物活性. 具有抗肿瘤、抗感染、抗炎以及治疗糖尿病等作用. 近来还有研究证明桦褐孔菌多糖还具有抑制艾滋病病毒活性, 抗有丝分裂, 抑制蛋白生物合成的作用, 并且还具有清除自由基的独特功效.

创新盘点

桦褐孔菌多糖是从菌核菌丝中提取出来的一类多糖类物质. 这种物质存在多种功能, 如降低血糖, 调节免疫, 抗氧化和抑制肿瘤细胞生长等. 本文不仅研究了桦褐孔菌多糖对于血清转氨酶和胆红素的影响, 还研究了该种药物对于肝细胞细胞膜上多种转运体、核因子相关因子2和谷胱甘肽-S-转移酶A1 mRNA的影响.

表 1 GAPDH、NRF-2及GSTA1引物序列及扩增长度

名称	引物序列	扩增长度(bp)
NRF-2	正向引物5'-CACATTCCCAAACAAGATGC-3'	374
	反向引物5'-TCTTTTTCCAGCGAGGAGAT-3'	
GSTA1	正向引物5'-GACTGCTTTCTTCAGGGTTCAAG-3'	111
	反向引物5'-TCTGTGTAATTCATGGCTGATTCC-3'	
GAPDH	正向引物5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	452
	反向引物5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'	

NRF-2: 核因子相关因子2; GSTA1: 谷胱甘肽-S-转移酶A1.

GSTA1含量. 各引物序列及扩增片段如表1[12].

1.2.7 肝细胞线粒体DNA的6-羟基脱氧鸟苷检测: 将浓度为5×10^{4}个的肝细胞均匀接种于无菌状态的盖玻片上, 干燥后用冷丙酮固定. 取出盖玻片浸洗, DNA变性液4 ℃作用5 min, PBS浸洗, 胎牛血清室温封闭, PBS浸洗, 滴加50 μL释过的抗8-OHdG单克隆体, 置于湿盒中4 ℃过夜. 取出室温放置, PBS浸洗2次, 滴加生物素标记的第二抗体, PBS浸洗2次, 滴加标记有辣根过氧化物酶的S-P试剂. 各步骤浸洗后吸干液体. 滴加DAB显色液, 显微镜下观察, 显色后自来水冲洗, 乙醇脱水后固定载玻片上, 将盖玻细胞生长面向下. 最后显微镜下阅片, 应用Imgae-ProPlus4.5.1图像分析系统进行图像定量分析, 观察50个随机选择的细胞, 用测得的光密度表示8-OHdG阳性表达的相对强弱.

统计学处理 本研究所有研究数据均采用SPSS13.0统计学软件包进行分析. 所有数据采用mean±SD表示, 对计数资料采用t检验, P<0.05为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠肝脏HE染色病例切片情况 从图1中我们可以看出对照组小鼠肝细胞出现了细胞水肿及嗜酸性变和点状坏死, 而空白组小鼠肝脏细胞结构正常, 未见炎症细胞浸润, 未见肝细胞损失. 而各个实验组小鼠的肝脏细胞出现的病理损伤情况显著轻于对照组, 而剂量较低组的细胞水肿情况重于剂量较高的组.

2.2 小鼠血清转氨酶及血清胆红素情况 从表2中我们可以发现, 对照组AST和ALT以及总胆红素显著高于空白组(P<0.01), 各剂量研究组上述指标低于对照组(P<0.05), 且各个剂量组小鼠血清AST和ALT以及总胆红素情况均存在显著差异(P<0.05). 并且随着剂量的增高, AST、ALT和胆红素均在降低.

2.3 小鼠肝组织MDA、GPx、SOD含量情况 从表3中我们可以看出, 对照组小鼠的肝脏MDA、ROS显著高于空白组小鼠, 而GPx和SOD含量均显著低于空白组小鼠(P<0.01). 而各剂量研究组小鼠的肝脏MDA、ROS、8-OHDG含量均低于对照组小鼠, 而GPx和SOD含量均显著高于空白组小鼠(P<0.05). 且各剂量组之间MDA、SOD、GPx、ROS含量也存在着显著差异(P<0.05). 随着剂量的增高, MDA、ROS含量降低而SOD及GPx含量则增加.

2.4 小鼠肝组织各转运体表达情况 从表4中我们可以看出对照组小鼠肝脏MRP2、BSEP、P-GP显著高于空白组小鼠NTCP显著低于空白组小鼠(P<0.01). 而各剂量研究组小鼠的肝脏MRP2、BSEP、P-GP显著低于对照组小鼠, 而NTCP显著高于对照组小鼠(P<0.05). 且各剂量组之间MRP2、BSEP、P-GP和NTCP也存在着显著差异(P<0.05). 随着剂量的增高MRP2、BSEP、P-GP也随之升高, NTCP随之降低(图2).

2.5 小鼠肝脏NRF-2及GSTA1 mRNA和8-OHDG表达情况 从表5中我们可以发现对照组小鼠肝脏细胞内NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG显著高于空白组小鼠(P<0.01). 而各剂量研究组小鼠肝细胞内NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG显著低于对照组小鼠(P<0.05). 且各剂量组之间NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG含量存在着显著差异(P<0.05). 随着桦褐孔菌多糖剂量的增高NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG含量呈现下降趋势.

3 讨论

异烟肼和利福平是目前一线的抗结核化疗药

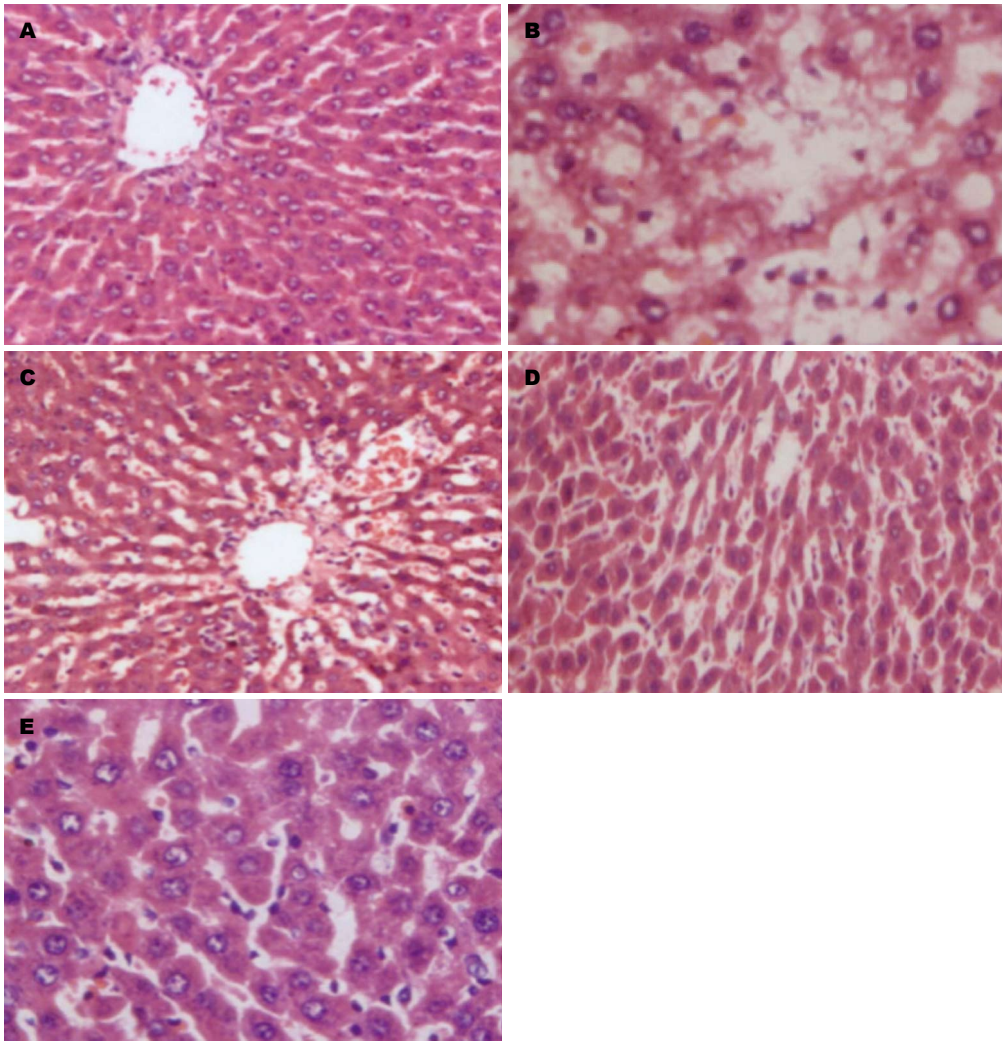


图 1　各组小鼠肝脏HE染色结果(×200). A: 空白组; B: 对照组; C: 低剂量组; D:中剂量组; E: 高剂量组.

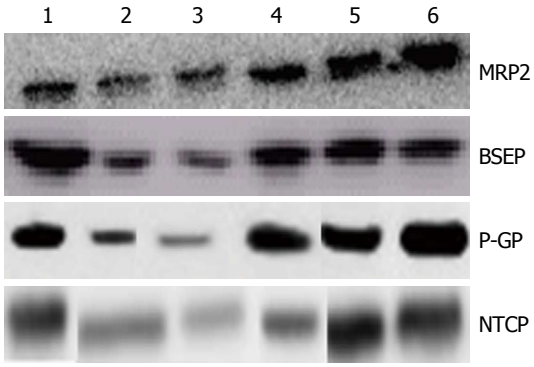


图 2　各组小鼠免疫印迹检测情况. 1: β-actin; 2: 空白组; 3: 高剂量组; 4: 中剂量组; 5: 低剂量组; 6: 对照组. MRP2: 多药耐药相关蛋白2; BSEP: 胆盐输出泵; P-GP: P-糖蛋白; NTCP: Na^+-牛磺酸钠共转运体.

物, 但是这两种药物都存在一个显著的不良反应, 就是对肝脏的损伤作用[13]. 这两种药物都有可能导致肝细胞出现坏死, 炎症细胞浸润, 脂肪变性, 导致肝脏功能受损. 从而使得血清的ALT、AST及胆红素升高.

我们在研究中发现抗结核化疗药物会导致小鼠血清ALT、AST和胆红素升高, 肝脏组织内MDA和ROS升高, SOD和GPx降低, 肝细胞MRP2、BSEP、P-GP升高, NTCP降低, 同时导致小鼠肝细胞内NRF-2和GSTA1 mRNA和8-OHDG升高.

我们知道ALT和AST以及血清胆红素是临床上常用的检测肝功能及肝细胞状态的检测指标, 其升高提示肝功能受到了损坏. 而MDA和ROS是提示肝细胞内氧自由基显著升高的指标, 而氧自由基会对肝细胞造成较大的损伤, 引起后续的肝功能受损, 甚至可能引起肝细胞DNA受损导致肝细胞内癌基因激活导致肝癌的发生[14]. 而SOD和GPx时清除氧自由基的重要物质, 我们发现由于使用抗结核药物, 小鼠体内的这两种物质含量显著降低, 因此我们可

■应用要点

桦褐孔菌多糖可以保护由于抗结核导致的肝损伤. 可以降低肝组织中血清转氨酶, 胆红素, 提高肝组织内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低丙二醛, 同时可以升高肝细胞摄入转运体, 降低外排转运体.

名词解释

抗结核化疗导致的肝损伤: 是由于使用抗结核化疗药物例如利福平、异烟肼、乙胺丁醇等药物导致的肝损伤. 导致这种损伤的机制由于药物的种类不同而各不相同, 例如利福平主要是干扰胆红素和葡萄糖醛酸结合, 异烟肼则主要是由于诱导肝脏脂质过氧化引起自由基增多.

表 2　各组小鼠血清转氨酶及血清胆红素情况 (mean ± SD)

分组	血清谷丙转氨酶(U/L)	血清谷草转氨(U/L)	血清胆红素(μmol/L)
空白组	18.33 ± 0.99	64.32 ± 2.36	0.71 ± 0.09
对照组	29.23 ± 6.23[d]	81.32 ± 6.96[d]	1.92 ± 0.62[d]
低剂量组	25.12 ± 1.23[a]	75.23 ± 9.12[a]	1.05 ± 0.20[a]
中剂量组	21.32 ± 1.26[be]	71.02 ± 6.12[be]	0.95 ± 0.12[be]
高剂量组	18.66 ± 0.92[bfh]	65.03 ± 3.23[bfh]	0.72 ± 0.06[bfh]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 空白组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 低剂量组; [h]*P*<0.01 *vs* 中剂量组.

表 3　各组小鼠肝组织MDA、GPx、SOD、ROS含量情况 (mean ± SD)

分组	MDA (nmol/mg)	GPx(μmol/L)	SOD (U/mg)	ROS (μmol/L)
空白组	0.90 ± 0.12	4.05 ± 0.95	125.36 ± 10.64	10.02 ± 1.23
对照组	1.35 ± 0.16[d]	2.00 ± 0.51[d]	90.12 ± 6.12[d]	22.59 ± 3.69[d]
低剂量组	1.15 ± 0.10[a]	3.09 ± 0.76[a]	98.96 ± 7.02[a]	18.79 ± 2.11[a]
中剂量组	1.01 ± 0.09[be]	3.59 ± 0.98[be]	109.26 ± 9.63[be]	14.36 ± 2.01[be]
高剂量组	0.91 ± 0.10[bfh]	4.12 ± 0.56[bfh]	127.69 ± 10.12[bfh]	10.03 ± 1.36[bfh]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 空白组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 低剂量组; [h]*P*<0.01 *vs* 中剂量组. MDA: 丙二醛; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; SOD: 超氧化物歧化酶; ROS: 细胞内活性氧.

表 4　各组小鼠肝组织各转运体表达情况 (mean ± SD)

分组	MRP2	BSEP	P-GP	NTCP
空白组	1.01 ± 0.10	1.05 ± 0.20	0.85 ± 0.12	1.95 ± 0.39
对照组	1.98 ± 0.36[d]	1.97 ± 0.42[d]	1.59 ± 0.36[d]	0.86 ± 0.10[d]
低剂量组	1.62 ± 0.25[a]	1.57 ± 0.32[a]	1.25 ± 0.38[a]	1.18 ± 0.31[a]
中剂量组	1.30 ± 0.15[be]	1.26 ± 0.12[be]	1.01 ± 0.14[be]	1.56 ± 0.35[be]
高剂量组	1.00 ± 0.09[bfh]	1.04 ± 0.11[bfh]	0.84 ± 0.12[bfh]	1.94 ± 0.41[bfh]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 空白组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 低剂量组; [h]*P*<0.01 *vs* 中剂量组. MRP2: 多药耐药相关蛋白2; BSEP: 胆盐输出泵; P-GP: P-糖蛋白; NTCP: Na^+-牛磺酸钠共转运体.

表 5　各组小鼠肝脏NRF-2 mRNA及GSTA1 mRNA表达及线粒体DNA损伤情况

分组	NRF-2	GSTA1	8-OHDG(μm)
空白组	1.00	1.00	0.031 ± 0.028
对照组	8.23 ± 0.98[d]	5.23 ± 0.78[d]	0.159 ± 0.060[d]
低剂量组	5.29 ± 0.76[a]	3.25 ± 0.57[a]	0.105 ± 0.030[a]
中剂量组	3.25 ± 0.59[be]	1.98 ± 0.10[be]	0.73 ± 0.015b[e]
高剂量组	1.01 ± 0.12[bfh]	0.98 ± 0.10[bfh]	0.032 ± 0.032[bfh]

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 对照组; [d]*P*<0.01 *vs* 空白组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 低剂量组; [h]*P*<0.01 *vs* 中剂量组. NRF-2: 核因子相关因子2; GSTA1: 谷胱甘肽-S-转移酶A1; 8-OHDG: 8-羟基脱氧鸟苷.

以认为引起肝细胞内氧自由基升高的原理主要是由于GPx和SOD含量下降引起. 为了进一步检测其是否导致肝细胞的DNA损伤, 我们检测了肝细胞线粒体内DNA受损情况, 我们通过8-OHDG检测其线粒体DNA受损情况, 我们检测后发现使用抗结核化疗后的小鼠肝细胞内8-OHDG含量显著增高. 提示其线粒体DNA受损情况显著增高. 同时我们还检测了NRF-2及GSTA1 mRNA. GSTA1是一种肝脏表达较多的一种生物酶[15-17], 可以诱导许多卤代化合物和环氧化合物结合, 并且可以生产还原性谷胱甘肽[18], 起到抗氧化应激的作用, 而NRF-2也是一种抗氧化应激的重要调节因子, 其表达升高可以有效地启动下游多种抗氧化应激的基因表达增加[19], 从而帮助机体有效地抵抗氧化应激反应.

我们的研究发现桦褐孔菌多糖通过提高小鼠肝细胞内NRF-2及GSTA1mRNA表达, 降低线粒体DNA损伤情况, 并且调节肝细胞多种转运蛋白的表达从而有效地提高肝细胞的抗氧化应激能力, 降低细胞内氧自由基数量保护肝脏功能, 从而减轻由于抗结核化疗导致的肝损伤. 不仅如此我们还发现, 桦褐孔菌多糖的这种保护作用有剂量依赖, 随着桦褐孔菌多糖剂量的升高, 其保护作用也相应地加强.

虽然我们的研究对于桦褐孔菌多糖保护由于结核化疗药物导致的肝脏损伤的机制研究较多, 但是对于其是否能够对其他原因导致的肝损伤起到保护作用未做探究, 这是我们下一步研究的方向.

4 参考文献

1 徐强, 李庆云, 吕风娟. 牡蛎汤对免疫性肝损伤小鼠血清ALT、AST和肝组织TNF-α的影响. 中国中医基础杂志 2008; 14: 104-106
2 陈永亮, 张美, 廉征宇, 吕国枫, 刘丽红, 殷盛明. 补充丙酮酸钙对抵抗小鼠急性运动肝损伤的保护机制. 中国康复 2010; 25: 173-175
3 朱平生, 王宇亮, 彭成, 刘琦, 彭勃. 橄榄解酒饮对急性酒精性肝损伤大鼠细胞凋亡及Bcl-2蛋白表达的影响. 上海中医药杂志 2006; 40: 21
4 熊正英, 刘军. Ebselen对大强度耐力训练大鼠肝脏细胞凋亡及自由基代谢的影响. 体育科学 2008; 28: 62-67
5 颜士岩, 范建高. 抗肿瘤药物对肝脏的影响及其在肝病患者中的应用. 医药专论 2011; 32: 513-517
6 茅益民, 陆伦根, 蔡雄, 巫善明, 陈成伟, 傅青春, 曹爱平, 陈红专, 曾民德. 异甘草酸镁治疗ALT升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 847-851
7 刘旭东, 王炳元. 我国药物性肝损害2003-2008年文献调查分析. 临床误诊误治 2010; 23: 487-488
8 明自强, 俞林明. 还原型谷胱甘肽对重症脓毒症患者多脏器功能的保护作用. 实用医学杂志 2007; 23: 407-409
9 杨淑艳, 钟秀宏, 张以忠, 赵丽微. 灯盏花素对抗结核药致小鼠肝损伤的保护作用及机制研究. 中国药学杂志 2011; 46: 1242-1244
10 刘建新, 汪秀荣, 张文平, 周俐, 杨庆春. 黄芩苷元对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用. 时珍国医国药 2007; 18: 798-799
11 Ko SK, Jin M, Pyo MY. Inonotus obliquus extracts suppress antigen-specific IgE production through the modulation of Th1/Th2 cytokines in ovalbumin-sensitized mice. *J Ethnopharmacol* 2011; 137: 1077-1082 [PMID: 21820502]
12 Giridharan VV, Thandavarayan RA, Konishi T. Amelioration of scopolamine induced cognitive dysfunction and oxidative stress by Inonotus obliquus - a medicinal mushroom. *Food Funct* 2011; 2: 320-327 [PMID: 21779570 DOI: 10.1039/c1fo10037h]
13 陈艳秋, 李玉. 桦褐孔菌的研究进展. 微生物学通报 2005; 32: 124-127
14 Tolosa L, Pinto S, Donato MT, Lahoz A, Castell JV, O'Connor JE, Gómez-Lechón MJ. Development of a multiparametric cell-based protocol to screen and classify the hepatotoxicity potential of drugs. *Toxicol Sci* 2012; 127: 187-198 [PMID: 22331495 DOI: 10.1093/toxsci/kfs083]
15 Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug rechallenge after drug-induced liver injury: a systematic review. *Hepatology* 2010; 52: 2216-2222 [PMID: 21105110 DOI: 10.1002/hep.24022]
16 Tayal V, Kalra BS, Agarwal S, Khurana N, Gupta U. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits. *Indian J Exp Biol* 2007; 45: 1031-1036 [PMID: 18254208]
17 Srivastava RK, Sharma S, Verma S, Arora B, Lal H. Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on silymarin hepatoprotection in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 731-737 [PMID: 19271021 DOI: 10.1358/mf.2008.30.10.1316824]
18 Zhong XH, Ren K, Lu SJ, Yang SY, Sun DZ. Progress of research on Inonotus obliquus. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 156-160 [PMID: 19407959]
19 Zhao FQ, Yan L, Cui XH, Lin S, Wang C, Zhang H, Kang XY, Ji BS. [Triterpenoids from Inonotus obliquus protect mice against oxidative damage induced by CCl4]. *Yaoxue Xuebao* 2012; 47: 680-684 [PMID: 22812017]

同行评价

本研究实验结果可信, 为相关领域研究提供了较大支持.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4968

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4968-4974
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义

李 丽, 李雪婷, 张振华, 王 琳, 王全红, 李雅琴

背景资料
食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和多阶段发展的过程. 细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一. 山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区. 本文通过研究食管鳞癌癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53和Rb的蛋白表达, 为食管鳞癌的早诊早治提供依据.

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴, 山西大医院病理科 山西省太原市 030032

李丽, 副主任医师, 博士, 主要从事消化系肿瘤病理的研究.

山西省卫生厅科研课题资助项目, No. 201201044

作者贡献分布: 此课题由李丽与李雅琴设计; 研究过程由李丽、李雪婷、张振华、王琳及李雅琴完成; 数据分析由李丽、李雪婷及李雅琴完成; 文章由李丽撰写; 王全红提供实验材料, 并审阅论文、指导论文修改.

通讯作者: 李雅琴, 主治医师, 030032, 山西省太原市小店区龙城大街99号, 山西大医院病理科. liyaqin515@163.com
电话: 0351-8368433

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-08

Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China

Supported by: Scientific Research Fund of Shanxi Provincial Health Department, No. 201201044

Correspondence to: Ya-Qin Li, Attending Physician, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, 99 Longcheng Street, Xiaodian District, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China. liyaqin515@163.com

Received: 2015-09-01
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To detect the expression of CyclinB1, cyclin-dependent kinases 1 (CDK1), p53, and Rb in esophageal oncogenesis and to analyze their clinical significance.

METHODS: Thirty-five cases of esophageal squamous cell carcinoma (each case simultaneously had carcinoma, intraepithelial neoplasia and normal mucosa) were selected and used to prepare tissue chips. The changes of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression in the evolution of esophageal squamous cell carcinoma were observed immunohistochemically and their correlations were analyzed.

RESULTS: The positive expression rates of CyclinB1, CDK1 and p53 were significantly higher in esophageal squamous cell carcinoma than in normal esophageal mucosa, low- and high-grade intraepithelial neoplasia ($P < 0.05$). The positive expression rate of Rb was similar between esophageal squamous cell carcinoma and high grade intraepithelial neoplasia ($P > 0.05$), but differed significantly in other pairwise comparisons ($P < 0.01$). CyclinB1, CDK1, p53 and Rb expression had a significantly positive correlation in esophageal squamous cell carcinoma ($P < 0.01$).

CONCLUSION: In esophageal oncogenesis,

同行评议者
刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科

CyclinB1, CDK1, p53 and Rb are overexpressed and have synergistic action. As esophageal intraepithelial neoplasia progresses, Rb protein is overexpressed, which is the early event in gastric oncogenesis of esophageal epithelia. The combined detection of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression will contribute to the early diagnosis and evaluation of esophageal carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagus; Squamous cell carcinoma; CyclinB1; Cyclin-dependent kinases 1; p53; Rb

Li L, Li XT, Zhang ZH, Wang L, Wang QH, Li YQ. Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4968-4974 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968

摘要

目的: 探讨食管癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达及相互关系.

方法: 选取35例食管鳞癌组织(同一个病例同时存在鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜), 采用组织芯片及免疫组织化学EnVision二步法, 分别观察食管鳞状上皮癌变各阶段CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化并分析其相互关系.

结果: (1)CyclinB1、CDK1与p53在食管鳞癌组中均呈高表达, 且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学差异(P<0.05); (2)Rb除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外(P>0.05), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异(P<0.01); (3)CyclinB1、CDK1、p53及Rb在食管鳞癌组中的表达均呈显著正相关(P<0.01).

结论: (1)在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并协同作用; (2)Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; (3)联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管; 鳞状细胞癌; 细胞周期蛋白B1; 细胞周期蛋白依赖性激酶1; p53; Rb

核心提示: 细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件. 联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估.

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴. 食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4968-4974 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968

研发前沿

在食管鳞癌癌变过程中, 细胞周期调控基因的表达是近年来国内外研究的热点及重点问题, 但对细胞周期调控因子CyclinB1、CDK1形成的复合物(MPF)近年来鲜有学者研究, 本文通过对MPF及其相关的p53、Rb的研究和分析, 为寻找食管上皮癌变各阶段的分子标志物, 为食管癌早期诊断和预防提供新的线索.

0 引言

食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和多阶段发展的过程. 细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一[1]. 山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区. 本研究应用组织芯片技术及免疫组织化学方法, 研究食管鳞状上皮癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达, 探讨CyclinB1/CDK1复合物(又称有丝分裂促进因子, MPF)在食管鳞癌发生发展各阶段的作用机制, 为食管鳞癌早诊早治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取山西大医院2012-2014年食管鳞癌35例. 标本均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋. 所有患者术前均未接受过放化疗, 且均有完整的临床病理资料. 兔抗人CyclinB1多克隆抗体及小鼠抗人p53(BP53.12)、Rb(1F8)单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 兔抗人CDK1多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制作: (1)光镜下观察HE切片, 选取符合条件的切片(同一个病例同时存在食管鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜),

相关报道 前期学者的研究已经发现, CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病)中检测到过表达; CDK1作为细胞周期G_2/M转换阶段的重要激酶, 在许多肿瘤中也普遍存在着高表达. 本文作者已经进行了G_1/S期细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶在食管上皮癌变过程中的调控机制的研究, 并得出了一些有意义的结论. 该研究为前期课题的延续, 进一步观察食管上皮癌变过程中G_2/M期细胞周期因子的调控机制及意义, 试图探索MPF在食管鳞癌发生发展中的作用.

分别圈选3个目标区域并在玻片上标记; (2)制备蜡模: 选择大小合适的不锈钢包埋模具, 注入适量的石蜡, 注入量以自然冷却后蜡层厚3-4 mm为佳, 然后在其中央根据实验标本需求, 制作6×6微阵列模孔, 选其中1个孔作为阳性对照备用; (3)将样本蜡块与玻片上的标记进行核对并标注目标穿刺区域, 采集组织芯; (4)逐个将组织芯按序插入到蜡模的目标孔中, 并加热使其与蜡模相融. 行4 μm连续切片5张, 贴附于经正电荷处理的载玻片上, 60 ℃烤片2 h, 室温保存备用.

1.2.2 免疫组织化学(EnVision二步法): (1)石蜡切片常规脱蜡和水化, 乙二胺四乙酸(枸橼酸)修复液进行高压煮沸抗原修复; (2)3%H_2O_2阻断内源性过氧化物酶活性; (3)滴加一抗, 4 ℃过夜; (4)次日滴加酶标二抗; (5)DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片.

1.2.3 结果判读标准: 阳性表达产物呈棕黄色颗粒, CyclinB1和CDK1定位于细胞浆[2], p53定位于细胞核[3], Rb定位于细胞核或核旁[4]. 阳性表达细胞数>5%时判读为该例阳性. 用已知阳性组织作为阳性对照, 以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行χ^2检验和Spearman等级相关性分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病理组织学分类及例数 食管鳞癌组选取35例, 即肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多[5]; 高级别上皮内瘤变组选取15例, 即组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌[6]; 低级别上皮内瘤变组选取20例, 即组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2[7]; 正常食管上皮组选取35例, 即细胞排列整齐, 极向存在, 无异型性. 其中组织结构异型性是指细胞排列紊乱及极向消失; 细胞学异型性是指细胞核增大、深染, 细胞核与细胞浆比例增大, 核分裂象增多.

2.2 CyclinB1、CDK1在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 CyclinB1与CDK1在食管鳞癌组中均呈高表达, 阳性表达率分别为71.4%及80.0%. 且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学差异(P<0.05). CyclinB1在高级别上皮内瘤变组的表达率高于正常上皮组, 差异有统计学意义(P<0.05); 但在高级别与低级别上皮内瘤变组、低级别上皮内瘤变组与正常上皮组之间, CyclinB1与CDK1的阳性表达率接近, 均无统计学差异(表1, 图1A-G).

2.3 p53、Rb在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 在35例食管正常上皮组织及上皮内瘤变(包括高级别与低级别)组织中, 无1例p53表达; 食管鳞癌组中, p53的阳性表达率为68.6%, 与高级别、低级别上皮内瘤变及正常上皮组间比较, 均有显著统计学差异(P<0.01). 在食管上皮癌变过程中, Rb的表达呈逐渐升高的趋势, 除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外(P>0.05), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异(P<0.01)(表2, 图1H-K).

2.4 食管鳞癌中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达之间的相互关系 经Spearman等级相关性分析显示, 在食管鳞癌组中, CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达两两比较均呈显著正相关(P<0.01)(表3).

3 讨论

恶性肿瘤是一类渐进性细胞周期调控机制破坏所致的疾病. 细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 参与细胞周期调控的因子主要有: 细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子. 细胞周期运行的核心机制是在一系列细胞周期蛋白的调控下, 相应的CDKs依次被激活, 从而驱动细胞通过G_1、S、G_2期, 达到有丝分裂期M期, 实现忠于亲代的细胞复制. 在哺乳动物中, 存在着不同的细胞周期蛋白和不同的CDKs, 他们对不同的细胞周期阶段进行调控[8,9], CyclinB1和CDK1是细胞周期G_2/M转换阶段最重要的分子[10,11], 二者结合形成MPF, MPF是G_2/M期检验点调节的关键因子, 是决定带有DNA损伤的细胞是否进入有丝分裂期的最后一道关卡, 其活性受多种因素的调控. 近年的研究[12]发现CyclinB1与CDK1在多种实体肿瘤中有过表达现象, 而且与恶性肿瘤的增殖、分化、转移和复发等密切相关, 但这一机制在食管鳞癌发生发展中的作用鲜有报道.

表 1　CyclinB1和CDK1蛋白的表达

分组	n	CyclinB1				CDK1			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2值	P值
食管鳞癌组	35	25	71.4	4.402[a]	0.036	28	80.0	19.444[a]	<0.001
				8.882[d]	0.003			32.595[d]	<0.001
				23.333[f]	<0.001			36.187[f]	<0.001
高级别上皮内瘤变组	15	6	40.0	4.046[e]	0.044	2	13.3	0.265	0.607
				0.380	0.537			2.828	0.093
低级别上皮内瘤变组	20	6	30.0	1.964	0.161	0	0.0	1.813	0.178
食管正常上皮组	35	5	14.3			3	8.6		

[a]*P*<0.05 *vs* 高级别上皮内瘤变组; [d]*P*<0.01 *vs* 低级别上皮内瘤变组; [e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01 *vs* 食管正常上皮组. CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

表 2　p53和Rb蛋白的表达

分组	n	p53				Rb			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2值	P值
食管鳞癌组	35	24	68.6	19.780[b]	<0.001	24	68.6	0.680	0.409
				24.332[d]	<0.001			7.637[d]	0.006
				36.522[f]	<0.001			32.916[f]	<0.001
高级别上皮内瘤变组	15	0	0.0			12	80.0	8.578[d]	0.003
								32.477[f]	<0.001
低级别上皮内瘤变组	20	0	0.0	0.566	0.452	6	30.0	8.442[f]	0.004
食管正常上皮组	35	0	0.0			1	2.9		

[b]*P*<0.01 *vs* 高级别上皮内瘤变组; [d]*P*<0.01 *vs* 低级别上皮内瘤变组; [f]*P*<0.01 *vs* 食管正常上皮组.

表 3　食管鳞癌组中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达的相关性

分组	CDK1		合计	r值	p53		合计	r值	Rb		合计	r值
	+	−			+	−			+	−		
CyclinB1				0.632				0.662				0.662
+	25	0	25		24	10	34		24	10	34	
−	3	7	10		1	0	1		1	0	1	
合计	28	7	35		25	10	35		25	10	35	
CDK1								0.739				0.739
+					24	4	28		24	4	28	
−					0	7	7		0	7	7	
合计					24	11	35		24	4	35	
p53												1.000
+									24	0	24	
−									0	11	11	
合计									24	11	35	

CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

创新盘点

本文应用组织芯片技术, 选取在同一个病例中既有鳞癌, 又有上皮内瘤变组织及正常食管黏膜, 可将因不同实验批次及人为操作引起的实验误差减少到最低程度, 使结果更为科学、客观、准确. 本研究不仅观察MPF的作用, 同时探讨影响MPF的促进及抑制因子的调控机制, 这种联合检测模式在食管上皮癌变的研究中较少见.

CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病)中检测到过表达[12-16], 呈现出癌基因的特性, 其与肿瘤的发生、发展、预后、

应用要点

阐明MPF及其相关细胞周期调控因子p53、Rb在食管上皮癌变过程中的作用机制. 探讨MPF的表达状况对食管鳞癌临床预后、侵袭性的提示意义. 寻找食管上皮癌变各阶段有意义的肿瘤标志物, 为食管癌的早诊早治提供思路.

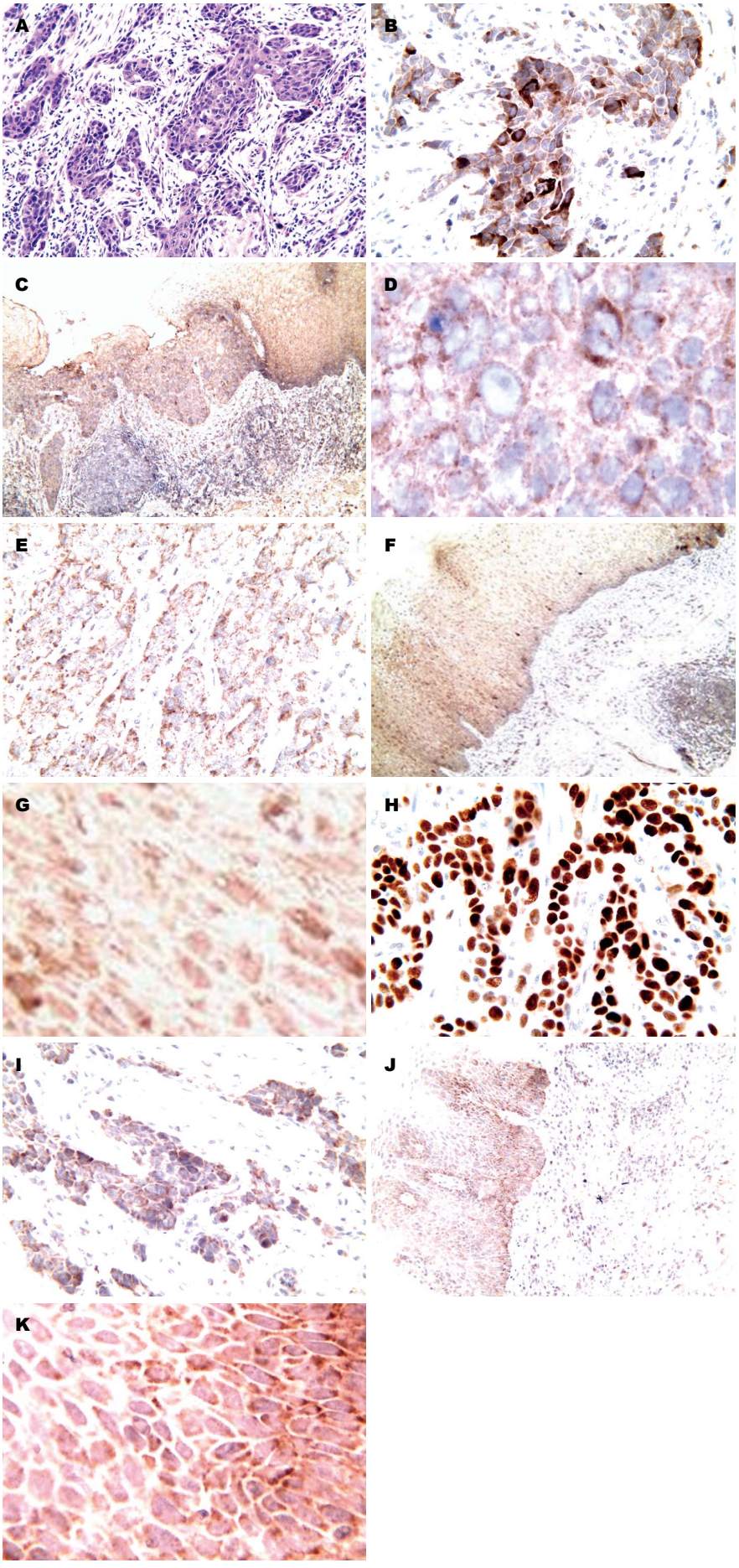


图 1 食管鳞癌免疫组织化学染色及CyclinB1、CDK1、p53、Rb的表达. A: 食管鳞癌(HE×200); B-D: CyclinB1的表达; E-G: CDK1的表达; H: 食管鳞癌中p53的表达(×400); I-K: Rb的表达; B、E、I: 食管鳞癌(×400); C、F、J: 食管高级别上皮内瘤变(×100); D、G、K: 食管高级别上皮内瘤变(×400).

及治疗的关系受到广泛关注[17]. Yoshida等[18]在对非小细胞肺癌的研究中发现, CyclinB1的过表达与非小细胞肺癌分化级别和血管侵袭有关, CyclinB1的过表达是非小细胞肺癌患者有意义的预后指标. CDK1作为细胞周期G2/M转换阶段的重要激酶, 在许多肿瘤中也普遍存在着高表达, 他与多种肿瘤的恶性表型有相关性[19,20]. Hansel等[21]的研究表明, CDK1能够作为食管腺癌和癌前病变的诊断标志物, 并能预测肿瘤进展情况. 本研究发现, 在食管鳞癌的发生、发展过程中(正常上皮-低级别上皮内瘤变-高级别上皮内瘤变-食管鳞癌), CyclinB1和CDK1的阳性表达率逐渐升高, 且食管鳞癌组明显高于其他各组(P<0.05), 而且二者在食管鳞癌组中呈显著正相关(r = 0.632, P<0.01), 说明CyclinB1、CDK1过表达在食管上皮内瘤变发展为食管鳞癌的过程中起着显著作用, 二者的联合高表达协同促进食管鳞癌的发生发展. 这一结果也进一步验证了MPF启动有丝分裂、越过细胞周期检查点、导致失控性的细胞增殖这一癌变机制.

*p53*基因位于人染色体17p13上, 分为野生型(wild-type p53, *wtp53*)和突变型(mutant-type p53, *mtp53*)两种[22], *wtp53*为抑癌基因, 参与DNA损伤修复, 作为“分子警察”监视着细胞基因组DNA的完整性和复制的准确性, 在细胞增生、分化、细胞凋亡的诱导及维护细胞基因组完整性的过程中发挥着重要作[23]; *mtp53*能起到癌基因的作用, 不仅失去了抑制肿瘤的功能[24], 反而促进恶性肿瘤细胞的生长, 最终使细胞全部表型出现恶性化[25]. 大量研究提示, p53突变与消化系恶性肿瘤的发生关系密切. 王启鸣等[26]的研究结果显示, 从正常食管上皮、癌旁组织到食管鳞癌组织, P53蛋白阳性表达率逐渐升高, 苗成利[27]等研究发现P53蛋白在癌远旁组织, 癌近旁组织及食管癌灶中阳性率逐步提高, 提示P53参与食管癌变过程的可能性大. 本研究发现, 在食管鳞癌的进展过程中, p53的阳性率显著升高, 这与王启鸣的研究相一致, 并且在食管鳞癌组中的表达阳性率明显高于高级别及低级别上皮内瘤变组(P<0.01). 由此推断, p53突变促进了食管鳞癌的发生发展, 可将p53作为检测食管癌变的重要指标之一.

视网膜母细胞瘤基因*Rb*位于人类染色体13q14, 是第一个被克隆的抑癌基因[28], 主要通过去磷酸化作用抑制细胞周期. 肿瘤组织中*Rb*基因的异常主要表现为等位基因缺失和基因突变, 不仅在视网膜母细胞瘤中存在, 也存在于乳腺癌、肝癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤等肿瘤中[29]. Rb蛋白通过磷酸化失活的机制, 释放与其结合的核转录因子-1(transcription factors-1, E2F-1), 从而促进细胞增殖[30]. 本研究发现, 在食管鳞癌的发生发展过程中, Rb蛋白的阳性表达率逐渐升高, 在食管正常上皮组织发展为食管低级别及高级别上皮内瘤变的过程中, 阳性表达率升高尤其明显(P<0.01). 但鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近, 无统计学差异. 推测在食管癌变过程的早期阶段, Rb蛋白出现表达异常的机制可能存在2种情况: (1)Rb蛋白磷酸化失活, 释放E2F-1, 促进食管上皮内瘤变; (2)为了抑制肿瘤细胞过度增殖, Rb蛋白出现负反馈性过表达. 因此, Rb可作为检测食管癌变早期阶段的指标之一.

总之, 在食管鳞癌发生发展过程中, CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白均呈过表达. 而且四者在食管鳞癌组织中的表达亦呈显著正相关, 说明这4个基因协同作用促进食管鳞癌的发生发展, 并分别在癌变的不同阶段发挥作用. Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件; 而CyclinB1、CDK1、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生. 因此, 联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估.

名词解释

食管鳞癌: 肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多; 高级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌; 低级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2.

4 参考文献

1 Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-3695 [PMID: 10919634]

2 赵春玲, 陈丽梅, 高志芹, 杜长青, 潘智芳, 于文静. CyclinB1、CDK1在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2374-2378

3 杨宣琴, 李丽, 徐恩伟, 孙瑞芳, 王全红. 食管鳞状细胞癌中p16和p53蛋白的表达及临床意义. 中国药物与临床 2009; 9: 1040-1042

4 艾尔肯•阿布都热合曼, 阿迪娜•阿. 哈萨克族食管癌中HPV16、Rb及CyclinD1的表达及临床病理意义研究. 世界最新医学信息文摘 2013; 13: 7-9

5 崔全才, 孟宇宏, 王鲁平. 消化系统肿瘤WHO分类(第四版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 17-19

6 回允中. 胃肠病理学(第3版). 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 90

7 刘彤华. 诊断病理学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 45

8 王晓菊, 李丽, 杨宣琴, 孙瑞芳, 王全红, 姚苏霞. 食

同行评价

本文通过免疫组织化学方法检测了在食管鳞癌, 上皮内瘤变组织及正常食管黏膜中CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化及其相互关系. 研究结果显示在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并具有协同作用; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; 提出联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估. 文章运用的检测及分析方法较恰当, 结论具有一定的临床意义.

管上皮癌变过程中CDK4、p18、p19的表达及意义. 肿瘤研究与临床 2011; 23: 243-246

9 李丽, 杨宣琴, 徐恩伟, 王丽霞, 王全红. 食管上皮癌变过程中细胞周期蛋白E细胞周期蛋白依赖性激酶2表达及DNA含量的研究. 中国药物与临床 2010; 10: 62-64

10 Ohi R, Gould KL. Regulating the onset of mitosis. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 267-273 [PMID: 10209160]

11 Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 441-470 [PMID: 1497317 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301]

12 Chen H, Huang Q, Dong J, Zhai DZ, Wang AD, Lan Q. Overexpression of CDC2/CyclinB1 in gliomas, and CDC2 depletion inhibits proliferation of human glioma cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2008; 8: 29 [PMID: 18230152 DOI: 10.1186/1471-2407-8-29]

13 Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Uchida Y, Yokoyama S, Müller W. Prognostic value of cyclin B1 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2874-2881 [PMID: 12115375 DOI: 10.1002/cncr.10542]

14 Nozoe T, Takahashi I, Baba H, Maehara Y. Relationship between intracellular localization of p34cdc2 protein and differentiation of esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 179-183 [PMID: 15662526 DOI: 10.1007/s00432-004-0607-2]

15 Hao XP, Pretlow TG, Rao JS, Pretlow TP. Beta-catenin expression is altered in human colonic aberrant crypt foci. *Cancer Res* 2001; 61: 8085-8088 [PMID: 11719432]

16 Hassan KA, El-Naggar AK, Soria JC, Liu D, Hong WK, Mao L. Clinical significance of cyclin B1 protein expression in squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2458-2462 [PMID: 11489826]

17 Soria JC, Jang SJ, Khuri FR, Hassan K, Liu D, Hong WK, Mao L. Overexpression of cyclin B1 in early-stage non-small cell lung cancer and its clinical implication. *Cancer Res* 2000; 60: 4000-4004 [PMID: 10945597]

18 Yoshida T, Tanaka S, Mogi A, Shitara Y, Kuwano H. The clinical significance of Cyclin B1 and Wee1 expression in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 252-256 [PMID: 14760118 DOI: 10.1093/annonc/mdh073]

19 Kaczmarek P, Tosik D, Majewska E, Baj Z. Quantitative analysis of cyclin E and protein p34 cdc2 expression in superficial bladder cancer. *Pol J Pathol* 2006; 57: 41-44 [PMID: 16739882]

20 Ito Y, Takeda T, Sakon M, Monden M, Tsujimoto M, Matsuura N. Expression and prognostic role of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000; 59: 68-74 [PMID: 10895070 DOI: 10.1159/000012140]

21 Hansel DE, Dhara S, Huang RC, Ashfaq R, Deasel M, Shimada Y, Bernstein HS, Harmon J, Brock M, Forastiere A, Washington MK, Maitra A, Montgomery E. CDC2/CDK1 expression in esophageal adenocarcinoma and precursor lesions serves as a diagnostic and cancer progression marker and potential novel drug target. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 390-399 [PMID: 15725809 DOI: 10.1097/00000478-200503000-00014]

22 Jaskiewicz K, De Groot KM. p53 gene mutants expression, cellular proliferation and differentiation in oesophageal carcinoma and non-cancerous epithelium. *Anticancer Res* 1994; 14: 137-140 [PMID: 8166440]

23 马艳会, 路志涛, 周永宁, 林香春, 吴静. 大肠腺癌组织PTTG和VEGF-A及P53表达生物学意义的探讨. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1162-1165

24 姜孝芳. 食管癌相关基因突变的研究进展. 新疆医科大学学报 2010; 33: 752-754

25 袁嘉敏, 凌志强, 毛伟敏. p53在食管癌中的研究进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 90-92

26 王启鸣, 贺春语, 马智勇, 朱辉, 刘涛, 王慧娟, 王立东. 人食管鳞状细胞癌组织中iNOS、VEGF及P53蛋白的表达. 郑州大学学报 2008; 43: 199-202

27 苗成利, 杨金良. 食管癌及癌旁组织P53蛋白、VEGF及MVD联合检测的临床意义. 中国现代医药杂志 2009; 11: 57-60

28 Levine AJ. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 623-651 [PMID: 8394683 DOI: 10.1146/annurev.bi.62.070193.003203]

29 Hinds PW, Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 135-141 [PMID: 8193533 DOI: 10.1016/0959-437X(94)90102-3]

30 Hinds PW, Mittnacht S, Dulic V, Arnold A, Reed SI, Weinberg RA. Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins. *Cell* 1992; 70: 993-1006 [PMID: 1388095 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90249-C]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4975

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4975-4981
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

高血糖对胰腺癌浸润转移的影响

秦 雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏 宁

秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 广西医科大学第一附属医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021

夏宁, 广西医科大学第一附属医院内分泌代谢病科 广西壮族自治区南宁市 530021

秦雯, 主治医师, 博士, 主要从事内分泌病理的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81060070
广西壮族自治区卫生厅自筹经费项目, No. Z2014056
广西医科大学“未来学术之星”大学生课外创新计划基金资助项目, No. WLXSZX1564

作者贡献分布: 此课题由秦雯与夏宁设计; 研究过程由陈傲寒、甘青青及李坤芳操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由秦雯提供; 数据分析由秦雯完成; 本论文写作由秦雯完成.

通讯作者: 夏宁, 教授, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院内分泌代谢病科.
xianing12@sina.com
电话: 0771-5352194

收稿日期: 2015-08-16
修回日期: 2015-09-13
接受日期: 2015-09-28
在线出版日期: 2015-11-08

Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer

Wen Qin, Ao-Han Chen, Qing-Qing Gan, Kun-Fang Li, Ning Xia

Wen Qin, Ao-Han Chen, Qing-Qing Gan, Kun-Fang Li, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ning Xia, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060070; the Health Department Self-raised Fund of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2014056; the College Student Academic Star Project of Guangxi Medical University, No. WLXSZX1564

Correspondence to: Ning Xia, Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xianing12@sina.com

Received: 2015-08-16
Revised: 2015-09-13
Accepted: 2015-09-28
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of hyperglycemia on pancreatic cancer infiltration and metastasis.

METHODS: One hundred and eleven patients with pancreatic cancer were selected as participants. Among them, 31 patients with hyperglycemia were included in a research group, and 80 patients with normal glycemia were included in a control group. Serological indicators related to tumor [including α-fetoprotein (AFP), carcino-embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), CA19-9, CA724, CA15-3, CA242 and serum ferritin], Ki67 proliferation index and clinicopathological features (including tumor volume, tumor differentiation degree, chronic inflammation of the pancreas tissue adjacent to carcinoma, nerves surrounding lymphocytes, neural invasion of cancer tissue, lymph node metastasis, venous cancer embolism and distant organ metastasis) were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the research group showed a significant

背景资料
胰腺癌是预后最差的消化系恶性肿瘤之一. 其疗效差是因为其癌细胞具有较强的局部侵袭和远处转移能力, 就诊时80%-85%的患者由于肿瘤已存在广泛局部浸润和远处转移而失去手术机会. 目前国内外研究表明, 肿瘤的进展不仅与肿瘤细胞本身的生物学特征有关, 还与微环境密切相关; 微环境能与肿瘤细胞相互作用, 从而促进肿瘤细胞的生存、增殖和侵袭. 在这些微环境中血糖的作用不容忽视. 从临床研究的角度探讨高血糖与胰腺癌浸润转移的关系, 将为胰腺癌的临床治疗提供新的思路.

同行评议者
郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

研发前沿
流行病学调查显示糖尿病患者中某些肿瘤的发病率显著增高, 而糖尿病对这些肿瘤的浸润、转移也有一定影响. 有学者推测高血糖可以给饥饿的肿瘤细胞供能, 从而使其免于凋亡、抵抗化疗、形成更具侵袭性的表型.

difference in CA724, serum ferritin, Ki67 proliferation index, tumor differentiation degree, chronic inflammation of the pancreas tissue adjacent to carcinoma, nerves surrounding lymphocytes, neural invasion of cancer tissue, lymph node metastasis, venous cancer embolism and distant organ metastasis ($P < 0.05$). However, the differences in AFP, CEA, CA125, CA19-9, CA15-3, CA242 and tumor volume between the two groups were not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Hyperglycemia may contribute to the malignant progression of pancreatic cancer through enhancing tumor infiltration and metastasis. Thus, blood glucose should be well monitored for pancreatic cancer patients with hyperglycemia in order to improve their life of quality and prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperglycemia; Pancreatic cancer; Infiltration; Metastasis

Qin W, Chen AH, Gan QQ, Li KF, Xia N. Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4975-4981 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4975.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4975

摘要

目的: 探讨高血糖对胰腺癌浸润转移的影响.

方法: 选取胰腺癌患者111例, 其中合并高血糖者31例为研究组, 血糖正常者80例为对照组. 分别比较两组患者的肿瘤相关血清学指标[甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA19-9、CA724、CA15-3、CA242、血清铁蛋白]、免疫组织化学Ki67指数和各项临床病理特征(肿瘤体积、肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移).

结果: 胰腺癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, CA724、血清铁蛋白浓度、Ki67指数、肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移等指标差异有统计学意义($P<0.05$), 而AFP、CEA、CA125、CA19-9、CA15-3、CA242、肿瘤的体积等指标差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 提示高血糖可能通过增强肿瘤的侵袭性和转移能力而参与胰腺癌的恶性进展; 因此对血糖增高的胰腺癌患者有必要做好血糖的监控, 以提高其生活质量和改善预后.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 高血糖; 胰腺癌; 浸润; 转移

核心提示: 通过对临床标本的血清学检测、免疫组织化学检查和对临床病理资料的整理分析, 从临床角度说明高血糖可能促进胰腺癌的浸润和转移, 因此在对胰腺癌患者进行治疗时不能忽视血糖的监控.

秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏宁. 高血糖对胰腺癌浸润转移的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4975-4981
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4975.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4975

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高、病情进展快、预后极差的消化系肿瘤. 其预后主要与局部复发、腹膜后浸润、周围神经浸润、淋巴结转移和肝转移有关. 近年来, 越来越多的研究[1,2]表明, 糖尿病与胰腺癌的发生发展密切相关: 有将近50%-80%的胰腺癌患者在确诊时, 同时符合糖尿病的诊断标准或是有糖耐量受损. 然而, 高血糖与胰腺癌浸润、转移的关系报道较少. 本研究通过临床标本的血清学检测、免疫组织化学检查和对临床病理资料的整理分析, 探讨高血糖对胰腺癌浸润转移的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-06/2015-06于广西医科大学第一附属医院诊断为胰腺癌的患者111例, 其中合并高血糖的胰腺癌患者31例为研究组, 血糖正常的胰腺癌患者80例为对照组. 研究组31例中: 男16例、女15例, 年龄42-81岁, 平均年龄62.81岁±10.92岁. 对照组80例中: 男41例、女39例, 年龄42-79岁, 平均年龄62.43岁±9.88岁. 本研究中胰腺癌患者入组前均未经

过放、化疗及手术治疗, 且均有术后病理证实. 研究组与对照组胰腺癌患者的基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 瑞士罗氏Elecsys2010型电化学发光免疫分析仪及其提供的试剂盒进行血清学检测. Ki67免疫组织化学检测试剂购自福建迈新生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 肿瘤相关血清学指标的检测: 所有入组患者均实施空腹静脉采血. 所有血液样本在4 ℃冰箱保存的条件下于24 h内进行处理和检测. 采用瑞士罗氏Elecsys2010型电化学发光免疫分析仪, 由专人按试剂盒操作标准检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA19-9、CA724、CA15-3、CA242、血清铁蛋白等8种肿瘤相关血清学指标.

1.2.2 Ki67免疫组织化学检测: 将入组患者手术标本制成的蜡块制成4 μm厚的连续切片, 染色前常规脱蜡、水化, 经PBS液3次冲洗后进行抗原修复. 抗原修复条件为: pH 6.0枸橼酸缓冲液高压蒸汽修复. 之后用3%H_2O_2灭活内源性过氧化酶的活性, 经PBS液3次冲洗后用一抗4 ℃孵育过夜、二抗常温孵育、DAB显色、苏木精复染、盐酸乙醇分化, 最后脱水、透明、封片、镜检. Ki67阳性染色的判读[3]: 任意选取5个高倍视野中阳性细胞所占的百分比, 取其平均值来作为结果的判定依据.

1.2.3 临床病理资料的整理分析: 复查入组患者存档的HE切片, 记录肿瘤体积、分化程度、神经浸润、癌旁胰腺慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、淋巴结转移、静脉癌栓形成和远处脏器转移情况. 其中肿瘤体积(V) = a×b^2/2, a为肿瘤长径(cm), b为肿瘤短径(cm).

统计学处理 应用SPSS16.0统计学软件包对实验数据进行统计分析. 首先进行数据正态性检验, 符合正态分布者使用mean±SD表示, 不符合正态分布者使用四分位间距表示. 两组间率的比较使用χ^2检验, 肿瘤大小和Ki67指数使用非参数检验法, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肿瘤相关血清学指标的检测结果 胰腺癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, 血清AFP、CEA、CA125、CA15-3、CA19-9、CA242浓度差异均无统计学意义(P>0.05), 而血清CA724、铁蛋白浓度差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 Ki67免疫组织化学检测结果 Ki67指数在胰腺癌高血糖组的癌组织中的中位数值是20%, 而在胰腺癌血糖正常组的癌组织中的中位数值是10%, 即Ki67指数在高血糖组的胰腺癌组织中高于血糖正常组的胰腺癌组织(P<0.05)(图1).

2.3 胰腺癌血糖正常组和胰腺癌高血糖组各项临床病理特征的比较 两组胰腺癌患者在肿瘤体积的比较上差异无统计学意义(P>0.05), 而在肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移这7项临床病理学特征的比较上差异有统计学意义(P<0.05). 在胰腺癌高血糖组中, 低分化或未分化癌、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移发生的概率远远高于胰腺癌血糖正常组(表2).

3 讨论

目前, 高血糖对眼、肾、神经和心脏等器官的影响受到广泛重视, 而其对肿瘤的影响则常常被忽视. 流行病学调查发现糖尿病在实质器官恶性肿瘤的发生中起到重要作用, 这些恶性肿瘤包括肝癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌和膀胱癌[1,2,4-7]; 其中肝癌和胰腺癌与高血糖的关系最为密切. 还有研究[8-12]发现, 高血糖与肿瘤的进展和演化密切相关, 例如导致恶性度更高的表型出现、促进肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡、增加神经浸润的机会、对化疗产生耐药性等. 这是因为高血糖不仅能通过增加循环中的炎性细胞因子间接影响肿瘤细胞, 还能通过激活调控多种信号通路[8]的酶而直接影响肿瘤细胞[13,14].

葡萄糖是肿瘤细胞唯一的能量来源. 瓦尔堡效应指出, 肿瘤细胞的葡萄糖代谢是增加的, 特别是通过无氧糖酵解的方式增加. 因此, 长期的高血糖状态可作为营养基而促进肿瘤细胞的生长, 使肿瘤细胞有更充足的能量来完成快速增殖. 肿瘤细胞株的体外实验

相关报道

Liu等研究发现, 在高血糖的条件下, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和MIA PaCa-2中酪氨酸激酶受体基因、转染重排基因水平是增加的, 因此导致了肿瘤细胞的增殖. Li等研究发现, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和Panc-1的转移和侵袭能力与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)有关, 而SOD能在高血糖的条件下催化更多的超氧阴离子转化为过氧化氢.

创新盘点

目前关于糖尿病与胰腺癌关系的研究主要集中于糖尿病与胰腺癌发生的关系或胰腺癌与糖尿病发生的关系上，而糖尿病与胰腺癌浸润转移的关系则少见报道. 本研究通过一系列深入的临床病理分析发现，高血糖可能增加胰腺癌浸润转移的能力，为临床治疗提供依据.

表 1　胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组肿瘤相关血清学指标的比较

血清学指标	胰腺癌高血糖组(n = 31)[P_{50}(P_{25}, P_{75})]	胰腺癌血糖正常组(n = 80)[P_{50}(P_{25}, P_{75})]	Z值	P值
AFP	2.89(1.92, 3.70)	2.61(1.93, 3.91)	−0.026	0.979
CEA	5.26(2.07, 13.43)	4.04(1.65, 11.13)	−1.328	0.184
CA125	34.30(19.10, 176.20)	27.87(12.18, 86.66)	−1.660	0.097
CA15−3	12.34(9.09, 33.70)	14.00(7.75, 20.35)	−0.335	0.737
CA19−9	350.70(11.75, 1049.0)	73.47(11.46, 898.50)	−0.917	0.359
CA242	62.20(7.60, 157.50)	29.50(2.35, 157.20)	−0.764	0.445
CA724	1.30(0.80, 2.10)	6.30(1.80, 17.08)	−4.632	0.000
血清铁蛋白	952.40(219.49, 1856.4)	341.80(205.10, 536.37)	−3.254	0.001

AFP: 甲胎蛋白; CEA: 血清癌胚抗原; CA: 糖蛋白抗原.

表 2　胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组各项临床病理特征的比较

临床病理特征	胰腺癌高血糖组(n = 31)	胰腺癌血糖正常组(n = 80)	χ^2(Z)值	P值
肿瘤体积(cm^3)[P_{50}(P_{25}, P_{75})]	31.27(3.76, 55.23)	14.04(3.69, 39.75)	−0.950	0.342
低分化癌或未分化癌n(%)	7(22.58)	7(8.75)	3.878	0.049
癌旁胰腺慢性炎症n(%)	29(93.55)	41(51.25)	17.161	0.000
淋巴细胞包绕神经现象n(%)	28(90.32)	47(58.75)	10.163	0.001
癌组织的神经浸润n(%)	27(87.10)	45(56.25)	9.328	0.002
淋巴结转移n(%)	16(51.61)	24(30.00)	4.528	0.033
静脉癌栓n(%)	14(45.16)	17(21.25)	6.346	0.012
远处脏器转移n(%)	10(32.26)	11(13.75)	4.989	0.026

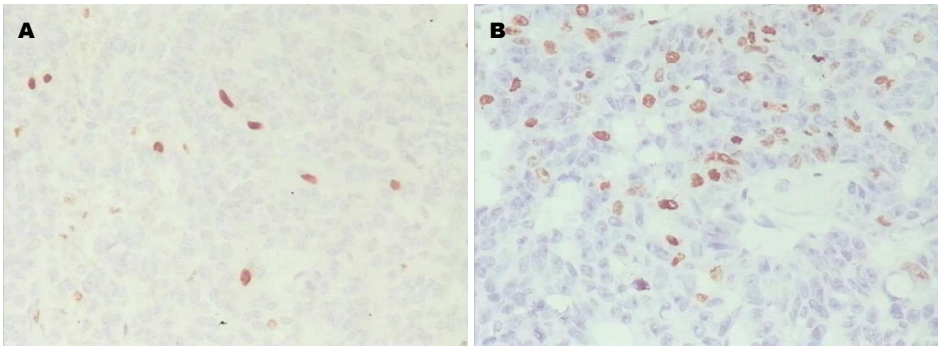


图 1　免疫组织化学检测胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组肿瘤组织中Ki−67表达的比较(× 200). A: 血糖正常组; B: 高血糖组.

已经证实高血糖能使促进肿瘤细胞增殖、浸润、转移的肿瘤基因的表达增加[15], 从而引起相关蛋白的增加, 如细胞周期蛋白依赖性激酶2、转录因子E2F、细胞周期素A、细胞周期素E等. 此外, 高血糖还降低钙黏蛋白E的水平, 并增加蛋白激酶C-α亚基(protein kinase C-α, PKC-α)通路, 导致更具侵袭性表型的产生[15]. 就胰腺癌而言, 在高血糖的条件下, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和MIA PaCa-2中酪氨酸激酶受体基因、转染重排基因水平是增加的[16], 因此导致了肿瘤细胞的增殖. 还有研究表明, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和Panc-1的转移和侵袭能力与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)有关, 而SOD能在高血糖的条件下催化更多的超氧阴离子转化为过氧化氢[17].

甚至在肿瘤的神经浸润(perineural invasion, PNI)中高血糖也起到了不容忽视的

作用. 肿瘤的神经浸润可发生在没有淋巴结转移和血管浸润的情况下, 他是一种与侵袭性有关的肿瘤生物学行为, 能导致更差的临床预后. 近年来有研究[18]表明, 高血糖能促进几种肿瘤的神经浸润, 特别是胰腺癌. 高血糖可以使神经元的血糖水平增高4倍; 如果这种高血糖状态持续存在, 细胞内的葡萄糖代谢将导致神经元的损害, 如脱髓鞘作用和神经元轴突的退化. 同时, 在高血糖条件下, 氧化应激和促炎因子水平的升高将导致神经损害和炎症反应. 这些都为肿瘤细胞的神经浸润创造了条件[19].

本研究通过选择与高血糖关系比较密切的胰腺癌作为研究对象, 初步证实了上述观点. 首先将胰腺癌高血糖组与胰腺癌血糖正常组的肿瘤相关血清学指标作了比较. 在这些指标中, CA19-9为黏液糖蛋白抗原, 在胰腺癌中研究和应用最为广泛. 其阳性率最高(70%-85%), 被认为是诊断胰腺癌的“黄金标志物”. 有报道称血清CA19-9水平与胰腺肿瘤的大小、位置和TNM分期之间存在一定的关系; CA19-9升高可以作为肿瘤复发转移亚临床诊断的重要辅助诊断指标. 当CA19-9血清浓度>300 U/mL时, 常提示肿瘤已达晚期, >1000 U/mL的胰腺癌90%已不能手术切除. 此外, 另一种糖蛋白抗原CA242也是胰腺癌较好的肿瘤标志物, 其特异性高, 常被用于胰腺癌的诊断. 而肝癌相关抗原AFP、胃癌相关抗原CA724、乳腺癌相关抗原CA15-3、卵巢癌相关抗原CA125、广谱性肿瘤标志物CEA、肿瘤与宿主相互作用后产生的血清铁蛋白在胰腺癌患者血清中也常有升高. 有报道表明上述血清学指标不仅可用于胰腺癌的早期诊断, 还能在一定程度上反映肿瘤的进展和预后. 本研究结果显示: 胰腺癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, 血清AFP、CEA、CA125、CA15-3、CA19-9、CA242浓度差异均无统计学意义(P>0.05), 而血清CA724、铁蛋白浓度差异有统计学意义(P<0.05). 这一结果间接反映了高血糖与胰腺癌进展的关系.

本研究还分别对高血糖组的胰腺癌组织和血糖正常组的胰腺癌组织做了Ki67指数的免疫组织化学检查. Ki67是一种核蛋白, 由Pillai等[3]首先发现. 他定位在10号染色体, 在细胞增殖的各期(G_1, S, G_2和M)中均有表达, 但在细胞静止期G_0期不表达, 因此能特异性地反映细胞增殖活性. 有文献报道Ki67指数高低与许多肿瘤分化程度、浸润、转移及预后密切相关. 本研究结果发现在高血糖组的胰腺癌组织中Ki67指数更高(P<0.05), 这也间接说明高血糖与胰腺癌的浸润转移有关.

此外, 本研究还对两组患者的各项临床病理特征进行了比较. 其中包括癌旁胰腺慢性炎症和淋巴细胞包绕神经现象, 因为有研究表明癌旁胰腺慢性炎症中的淋巴细胞以及包绕神经的淋巴细胞所产生的细胞因子与肿瘤的侵袭相关[20-22]. 本研究结果显示: 两组患者在肿瘤体积上的差异无统计学意义(P>0.05), 但在低分化癌或未分化癌、癌旁胰腺慢性炎症、淋巴细胞包绕神经现象、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移发生的比率上, 胰腺癌高血糖组均高于胰腺癌血糖正常组(P<0.05). 这就直接说明高血糖与胰腺癌的浸润转移有关.

然而血糖增高和胰腺癌间的因果关系一直以来都是争论的焦点. 一些学者认为糖尿病是胰腺癌的高危因素[23-25], 另一些学者认为胰腺癌患者更容易罹患糖尿病[26]. 还有学者则认为二者可能互为因果, 糖尿病是胰腺癌的高危因素, 且胰腺癌也可以促使糖尿病的发生[27-30].

本研究结果提示, 高血糖可能通过增强肿瘤的侵袭性和转移能力而参与胰腺癌的恶性进展; 因此对血糖增高的胰腺癌患者有必要做好血糖的监控, 以提高其生活质量和改善预后. 但是, 本研究也存在一些不足: 首先, 由于常规病理学检查常常难以做到完全取材和连续切片, 因而易遗漏一些较微小的神经侵犯病灶和微小的癌栓, 所以研究的结果会有少量的偏差. 另外, 后续需要继续补充细胞学以及一些相关的体内外实验研究, 尽可能多角度地证实此结论.

志谢: 感谢赵同领在本试验中给予的大力帮助.

■应用要点

对恶性肿瘤的患者, 治疗措施常集中在对肿瘤本身的处理方面. 本研究从临床病理指标变化的角度探索了高血糖与胰腺癌浸润转移的关系, 提示在胰腺癌的治疗中不仅要针对肿瘤本身, 还应注意调控“血糖”等肿瘤所处的微环境, 从而使肿瘤得到更好的控制.

4 参考文献

1 Nath SD, Habib SL, Abboud HE. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 2210-2211; author reply 2211 [PMID: 15886373 DOI: 10.1001/

同行评价

通过寻找内分泌学和肿瘤学两个不同学科的交叉点进行临床和微观病理组织学的研究, 有一定的深度和创新. 目前糖尿病与胰腺癌的因果关系仍然存在争议, 本文对此进行了一定的探索和尝试, 从临床研究的角度为糖尿病对胰腺癌浸润转移的影响提供了依据.

jama.293.18.2210-b]

2 Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-1167 [PMID: 15191933 DOI: 10.1093/aje/kwh161]

3 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 388-394 [PMID: 26214083 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e867]

4 Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, Schmidt K, Willson JK, Markowitz S, Zhou S, Diaz LA, Velculescu VE, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325: 1555-1559 [PMID: 19661383 DOI: 10.1126/science.1174229]

5 Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 349-356 [PMID: 16541321 DOI: 10.1007/s10549-006-9172-5]

6 Mkrtchian S. Targeting unfolded protein response in cancer and diabetes. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: C1-C4 [PMID: 25792543 DOI: 10.1530/ERC-15-0106]

7 Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922 [PMID: 21447663 DOI: 10.2337/dc10-1068]

8 Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, Wu E, Ma Q. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 461917 [PMID: 24864247 DOI: 10.1155/2014/461917]

9 Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1082-1086 [PMID: 19139429 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1098]

10 Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 2015; 95: 727-748 [PMID: 26084689 DOI: 10.1152/physrev.00030.2014]

11 Adham SA, Al Rawahi H, Habib S, Al Moundhri MS, Viloria-Petit A, Coomber BL. Modeling of hypo/hyperglycemia and their impact on breast cancer progression related molecules. *PLoS One* 2014; 9: e113103 [PMID: 25401697 DOI: 10.1371/journal.pone.0113103]

12 Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 330-336 [PMID: 25349819 DOI: 10.4093/dmj.2014.38.5.330]

13 Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011; 35: 193-198 [PMID: 21785737 DOI: 10.4093/dmj.2011.35.3.193]

14 Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012; 55: 1607-1618 [PMID: 22476947 DOI: 10.1007/s00125-012-2525-1]

15 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011; 104: 345-352 [PMID: 21179032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606050]

16 Liu H, Ma Q, Li J. High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2011; 347: 95-101 [PMID: 20960036 DOI: 10.1007/s11010-010-0617-0]

17 Li W, Ma Q, Li J, Guo K, Liu H, Han L, Ma G. Hyperglycemia enhances the invasive and migratory activity of pancreatic cancer cells via hydrogen peroxide. *Oncol Rep* 2011; 25: 1279-1287 [PMID: 21249318 DOI: 10.3892/or.2011.1150]

18 Li J, Ma Q, Liu H, Guo K, Li F, Li W, Han L, Wang F, Wu E. Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia. *PLoS One* 2011; 6: e17385 [PMID: 21386984 DOI: 10.1371/journal.pone.0017385]

19 Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-583 [PMID: 21912405 DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137]

20 Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A, Dughera L, Robecchi A, Pirisi M, Emanuelli G. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 684-698 [PMID: 16094523 DOI: 10.1007/s00262-005-0047-0]

21 Komura T, Sakai Y, Harada K, Kawaguchi K, Takabatake H, Kitagawa H, Wada T, Honda M, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Inflammatory features of pancreatic cancer highlighted by monocytes/macrophages and CD4+ T cells with clinical impact. *Cancer Sci* 2015; 106: 672-686 [PMID: 25827621 DOI: 10.1111/cas.12663]

22 Deng S, Zhu S, Wang B, Li X, Liu Y, Qin Q, Gong Q, Niu Y, Xiang C, Chen J, Yan J, Deng S, Yin T, Yang M, Wu H, Wang C, Zhao G. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett* 2014; 355: 184-191 [PMID: 25172416 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.007]

23 Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, Sun S. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0134321 [PMID: 26222906 DOI: 10.1371/journal.pone.0134321]

24 Mao Y, Tao M, Jia X, Li D. Diabetes associated with short survival in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2120-2121 [PMID: 25940720 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2896]

25 Zechner D, Radecke T, Amme J, Bürtin F, Albert AC, Partecke LI, Vollmar B. Impact of diabetes type II and chronic inflammation on pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 51 [PMID: 25885700 DOI: 10.1186/s12885-015-1047-x]
26 Li Y, Pan M, Qiu S, Wang P, Shao X, Zhang L. [Analysis of the changes of blood glucose after radiotherapy in pancreatic cancer patients associated with diabetes mellitus and their related factors]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2015; 37: 33-36 [PMID: 25877316]
27 Zhang C, Yang G, Ling Y, Chen G, Zhou T. The early diagnosis of pancreatic cancer and diabetes: what's the relationship? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 481-488 [PMID: 25436129 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.055]
28 Salvatore T, Marfella R, Rizzo MR, Sasso FC. Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S72-S77 [PMID: 26123386 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.063]
29 Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an "exosomopathy". *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1508-1510 [PMID: 25645860 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2990]
30 Smahelová A. [Diabetes mellitus and pancreatic cancer - cause or result?]. *Vnitr Lek* 2014; 60: 791-796 [PMID: 25294771]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4982

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4982-4989
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

胃癌的分子靶向治疗

王巧凤, 李国庆, 王照飞

背景资料
胃癌是常见的恶性肿瘤, 进展期胃癌手术及化疗治疗效果均欠佳, 且化疗不良反应大, 故而分子靶向治疗应运而生, 本文阐述了近年来胃癌分子靶向治疗进展, 对临床治疗具有一定的指导意义.

王巧凤, 李国庆, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421000

王照飞, 湖南师范大学医学院 湖南省人民医院心内科 湖南省长沙市 410000

王巧凤, 在读硕士, 主要研究方向为胃肠道炎症和肿瘤.

作者贡献分布: 本文综述由王巧凤与王照飞完成; 李国庆负责审校.

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421000, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科.
ligq1970@163.com

收稿日期: 2015-08-22
修回日期: 2015-09-22
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-08

Molecular targeted therapy in gastric cancer

Qiao-Feng Wang, Guo-Qing Li, Zhao-Fei Wang

Qiao-Feng Wang, Guo-Qing Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421000, Hu'nan Province, China

Zhao-Fei Wang, Medical College of Hu'nan Normal University; Department of Cardiology, Hu'nan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Road, Hengyang 421000, Hu'nan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2015-08-22
Revised: 2015-09-22
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-08

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Abstract
Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Traditional treatments such as surgery, radiotherapy and chemotherapy not only have side effects, but the treatment efficiency is also poor. Molecular targeted therapy, due to its high efficiency, low toxicity, and high orientation, has been widely used in the treatment of gastric cancer. Targets applied in molecular targeted therapy of gastric cancer are mainly related to the cytokine and receptors that contribute to gastric cancer cell growth, including epidermal growth factor and its receptors, vascular endothelial growth factor and its receptors, epithelial cell adhesion molecules, insulin-like growth factor and its receptors, and molecules related to the cell cycle. This review focuses on molecular targeted treatment in gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Molecular targeted therapy; Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial growth factor receptor; Insulin-like growth factor receptor; Tyrosine kinase inhibitor; Fibroblast growth factor receptor

Wang QF, Li GQ, Wang ZF. Molecular targeted therapy in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4982-4989 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4982.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4982

摘要
胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一. 传统的

治疗方法如手术切除、放疗、化疗等不仅治疗效果较差且对机体不良反应较大. 随着分子生物学在胃癌及胃癌相关信号通路上的研究进展, 胃癌的治疗与诊断也得到了很大进步, 其中分子靶向治疗因其高效、低毒、高定向性已广泛应用于胃癌的治疗. 目前应用于胃癌的分子靶向治疗的靶点主要是与胃癌细胞生长相关的细胞因子及受体, 主要包括表皮生长因子及受体、血管内皮生长因子及受体、上皮细胞黏附分子和胰岛素样生长因子及受体等靶点以及与细胞周期有关的靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 分子靶向治疗; 表皮生长因子受体; 血管内皮生长因子家族; 胰岛素样生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 成纤维生长因子受体

核心提示: 本文将近年来胃癌的分子靶向治疗进展做一综述, 主要从表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子受体、酪氨酸激酶抑制剂、成纤维生长因子受体5方面来阐述.

王巧凤, 李国庆, 王照飞. 胃癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4982-4989 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4982.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4982

0 引言

在我国胃癌的发病率越来越高, 因胃癌难以早期诊断, 胃癌的病死率居恶性肿瘤的第1位. 传统的治疗方法如手术切除、化疗等不仅治疗效果差且对机体不良反应较大. 早期胃癌以手术治疗为主, 化疗是胃癌转移的主要治疗方式, 化疗与手术结合可以提高胃癌转移患者的5年生存率, 但总体效果不佳.

随着分子生物学在肿瘤及肿瘤相关信号通路上的研究进展, 肿瘤的治疗得到了很大的进步, 其中分子靶向治疗因其高效、不良反应较小及高选择性已成为继Halsted及Fish之后的恶性肿瘤治疗的又一次飞跃. 分子靶向治疗是指使用靶向药物, 使之与相应的、明确的致癌位点相结合, 从而促使肿瘤细胞特异性死亡.研究发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、ErbB2(v-Erb-B2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2)、纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)、成纤维生长因子受体2α(fibroblast growth factor receptor 2α, FGFR2α)在胃癌组织处于激活状态, 且与正常组织相比, 其表达水平明显增加. 这些受体都属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)[1,2]. 另外血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)也参与其中, 且胃癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)均高表达[3,4]. 此外, 研究[5]发现, 胰岛素样生长因子受体1(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R)在胃癌组织中的表达与胃癌患者淋巴结转移及其预后密切相关. 因此, 目前胃癌的分子靶向治疗主要针对以上靶点.

研发前沿
耐药、联合用药为目前研究热点、重点. 靶向治疗具有高效性、高选择性、低毒性等优势, 但不少患者出现获得性耐药, 故攻克靶向药物耐药成为目前亟需解决的问题. 靶向纤维细胞生长因子受体治疗及RNAi靶向治疗效果需进一步在体内试验及临床试验中证实.

1 靶向表皮生长因子受体家族(ErbB家族)

表皮生长因子受体家族是一类跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶, 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结合后激活酪氨酸激酶及下游信号通路参与细胞周期的调节. 正常情况下ErbB处于抑制状态, 当其形成激活的二聚体时, 才能完成细胞信号的转导. 瘤变时, ErbB则长期处于激活状态, 促使细胞过度生长. 研究发现这种长期的持续状态可能与突变导致ErbB分子内部结构的不稳定、加速二聚体的形成有关[6]. 目前, 阻断EGF与EGFR、HER2结合以及抑制下游酪氨酸激酶的活化成为靶向抑制ErbB信号通路活化的主要策略.

1.1 EGFR单克隆抗体 西妥昔单抗、帕尼单抗及尼妥珠单抗是EGFR单克隆抗体, 能抑制EGF与EGFR的结合及下游通路的激活, 并促进肿瘤细胞凋亡. 研究发现西妥昔单抗能增加TRAIL及NK细胞介导的胃癌细胞凋亡[7], 西妥昔单抗与伊立替康联合治疗胃癌时能够通过下调EGFR来促进伊立替康的抗肿瘤活性[8]. 然而有研究发现西妥昔单抗与化疗药物结合并没有表现出比单纯使用化疗药物更好的获益[9]. 我们发现不同的研究中西妥昔单抗表现出不同的效果, 这可能与EGFR的表达、配体水平以及突变表型有关[10]. 研究发现尼妥珠单抗联合顺铂(cisplatin)及复方替加氟奥替拉西胶囊(S-1)作为一线治疗方案与顺铂联合复方替加氟奥替拉西胶囊相比, 治疗转移性胃癌及

相关报道 有研究报道, 利用RNAi同时沉默血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A及VEGF-C可显著抑制胃癌SGC-7901细胞生长, 比单独沉默VEGF-A或VEGF-C效果更明显. 最近一项将雷莫芦单抗作为一线治疗方案治疗胃癌、食管癌及胃食管交界处肿瘤的Ⅱ期随机临床试验正在进行中.

无法切除的未经治疗的胃癌无明显获益[11]. 虽然尼妥珠单抗联合伊立替康(irinotecan)作为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)治疗失败后的二线治疗方案与单用伊立替康相比, 治疗进展期胃癌无明显获益, 且不良反应较大, 但联合组基于可提高EGFR2+/3+患者反应率(response rate, RR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总体生存率(overall survival, OS)而在EGFR2+/3+患者中具有潜在改善病情作用[12]. 帕尼单抗目前尚无应用于胃癌治疗的报道.

1.2 HER2单克隆抗体 HER2单克隆抗体主要是与胞外区结构域结合抑制配体与HER2结合, 从而抑制整个信号通路. HER2包含有3个区域: 与配体结合的胞外区结构域、跨膜区(transmembrane domain, TM)以及细胞内的酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TK). 其中胞外结构域包括4个亚结构域, 其中Ⅱ和Ⅳ亚结构域可以形成二聚体. 包括曲妥单抗(作用于Ⅳ亚结构域)和帕妥株单抗(作用于Ⅱ亚结构域). 近年来研究报道[13]了对HER-2阳性胃癌患者应用化疗联合曲妥单抗治疗的方法取得了明显疗效. 如曲妥单抗联合卡倍他滨及奥沙利铂治疗HER-2阳性的进展期胃癌患者具有良好的耐受性及高效性[14]. 2010年起曲妥单抗被批准用于转移性胃癌的治疗. 但研究[15]发现HER2-IHC(HER2免疫组织化学)状态、HER2/CEP17比率、*HER2*基因拷贝数与曲妥单抗联合化疗治疗胃癌的临床疗效相关, HER2-IHC≤2+的患者临床疗效更依赖于HER2/CEP比率及*HER2*基因拷贝数. 帕妥珠单抗被称为“HER二聚化抑制剂”, 研究[16]发现与单用曲妥单抗相比, 联合应用能明显抑制胃癌肿瘤细胞的生长及促进肿瘤细胞的凋亡, 但是帕妥株单抗尚未批准用于胃癌治疗. HER2单克隆抗体应用于临床以来尚未见单独应用于胃癌治疗的报道, 这可能与肿瘤基因表达的不确定性及易变性有关. 考虑到这一因素, 目前有研究[17,18]正在尝试将两种单抗连接或者将一种单抗与其他功能性蛋白或免疫毒素融合增强抗肿瘤活性.

2 靶向VEGF家族

大多数实体肿瘤的血管生成及转移与血管新生存在密切的联系, VEGF具有强而有力的促血管通透性及促血管生成作用[19]. VEGF与相应的VEGFR结合后, 促进新生血管的形成[20]. 研究[21]发现与肿瘤血管发生关系最密切的VGEFR是VEGFR-2.

2.1 贝伐单抗 贝伐单抗为重组人源化抗VEGF单克隆抗体, 是首个被批准应用于抗肿瘤血管生成的药物. 一项Ⅲ期临床试验证实, 贝伐单抗联合化疗作为一线治疗方案治疗进展期胃癌与安慰剂联合化疗相比, 贝伐单抗组能明显增加患者的PFS及总体反应率(overall response rate, ORR)[22]. 有病例报告[23]显示84岁老年男性残胃癌肝转移及腹膜后淋巴结转移患者受益于贝伐单抗联合小剂量复方替加氟奥替拉西胶囊治疗. 该患者在奥沙利铂联合卡倍他滨及多烯紫杉醇联合顺铂、5-氟尿嘧啶化疗失败后, 接受贝伐单抗联合小剂量复方替加氟奥替拉西胶囊治疗后病情稳定, PFS为25 mo, 患者血清肿瘤抗原199(cancer antigen 199, CA199)由508.7 ng/mL降至188.1 ng/mL, 且未见明显不良反应. 另有研究[24]发现贝伐单抗联合卡倍他滨、顺铂治疗胃癌及胃食管交界处癌与安慰剂联合卡倍他滨、顺铂相比, 2组OS及PFS无明显差异, 但贝伐单抗组耐受性好、不良反应小.

2.2 雷莫卢单抗 雷莫卢单抗为抗VEGFR-2单克隆抗体. 2014年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准雷莫卢单抗用于胃癌或胃食管交界处腺癌化疗失败后的患者[25]. 在REGARDⅢ随机临床试验中, 355例胃癌患者随机接受最佳支持治疗联合雷莫卢单抗治疗或最佳支持治疗联合安慰剂治疗, 试验[26]证实, 雷莫卢单抗组患者总生存率中位数及PFS较安慰剂组患者高, 并且雷莫卢单抗的安全性较好. 在RAINBOWⅢ随机临床试验[27]中, 雷莫卢单抗用于二线治疗, 试验证实, 雷莫卢单抗联合紫杉醇组的总生存率中位数及PFS比紫杉醇组高.

3 靶向IGFR家族

IGFR家族包括3个配体、3个细胞膜受体、7个高亲和力结合蛋白(IGFBP1-7)和数个相关蛋白(IRS和shc)[28]. 胰岛素样生长因子家族表达失调跟许多肿瘤的发展相关(如胃癌), 其中关系最密切的为IGF-1R并且癌组织中IGF-1R的表达水平与胃癌的预后密切相关[29,30]. 因此, IGF-1R为胃癌治疗的主要靶点.

3.1 IGF-1R单克隆抗体 目前靶向IGF-1R

的单克隆抗体有: Ganitumab(AMG-479)、Figitumumab(CP-751, 871)、Sanofi-Aventis(AVE-1642)、Dalotuzumab(MK-0646)Cixutumumab(IMC-A12)、BIIB-022、Robatumumab(R-1507)等. Ganitumab(AMG-479)为抗IgG1单克隆抗体, 通过特异性地阻止IGF-1、IGF-2与IGF-1R结合, 阻止IGF-1R磷酸化. IGF-1R抑制剂的抗肿瘤效果在多种肿瘤的体内外研究中均得到证实, 特别是在肉瘤及胰腺肿瘤的研究中[31]. 最近一项Ⅰ期临床试验证实Ganitumab具有良好的耐受性, 其中7名效果最佳的患者病情均已稳定. 这项临床试验纳入19名患者为试验对象, 其中有3名胃癌患者[32]. 一项Ⅰ期临床试验证实Figitumumab联合多烯紫杉醇治疗胃癌及胃食管交界处肿瘤具有令人鼓舞的前景[33].

3.2 RNA干扰技术 RNA干扰(RNA interference, RNAi)是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)诱发的、同源mRNA高效特异性降解的现象, 可以特异性剔除或关闭特定基因的表达. RNAi可显著调节胃癌致癌基因的表达, 因而渐渐成为一种非常有潜力的胃癌治疗手段[34]. 体内试验证实利用RNA干扰技术沉默IGF-1R表达可抑制胃癌BGC-823细胞的增殖、侵袭及转移, 促进胃癌BGC-823细胞的凋亡, 并将其阻滞在G_1期[35].

4 酪氨酸激酶抑制剂

蛋白酪氨酸激酶可分为受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶. 受体酪氨酸激酶有多种, 其中VEGFR家族、EGFR家族、IGFR家族、FGFR与肿瘤发生、发展有密切联系[1]. 蛋白酪氨酸激酶激活可以导致下游多种酶类物质的活化, 其中的许多酶与肿瘤的发生、发展相关. 因此蛋白酪氨酸激酶是分子靶向治疗的重要靶点.

4.1 EGFR酪氨酸激酶抑制剂 EGFR酪氨酸激酶抑制剂是指能特异性地与EGFR激酶区结合的酪氨酸激酶抑制剂. 吉非替尼可选择性抑制EGFR酪氨酸激酶活性, 从而抑制EGFR诱导的肿瘤细胞生长, 并促进肿瘤细胞凋亡. 体外试验[36,37]发现, HER2过表达的胃癌细胞对吉非替尼高度敏感, 可能机制为吉非替尼有效抑制PI3K/Akt通路磷酸化, 而且在非EGFR激活突变的胃癌细胞中加用乙酰水杨酸类药物能明显提高吉非替尼对胃癌细胞的抑制作用, 但是也有研究[38]显示单一应用这2种药治疗胃癌存在不确定性, 而且应用于胃食管交界癌的疗效明显高于胃癌.

4.2 VEGFR酪氨酸酶抑制剂 替拉替尼为口服选择性VEGFR酪氨酸酶抑制剂, Ⅰ期临床试验证实, 替拉替尼具有良好的抗实体肿瘤活性效果, 且具有良好的耐受性(1500 mg, 2次/d). 53位试验对象中, 23位患者病情稳定, 3位患者病情在6-12 mo期间、2位患者病情在12-18 mo期间得到控制, 病情控制超过18 mo的有4位患者, 16位患者肿瘤在一定程度上缩小. 最常见的不良反应为恶心(26.4%)及高血压(20.8%), 但恶心程度轻微, 且高血压较易控制[39]. 另外1例Ⅰ期临床试验证实, 替拉替尼联合伊立替康、卡倍他滨治疗实体瘤具有较好的安全性及耐受性. 经过3种药物联合治疗后, 23位试验对象中5位病情得到部分缓解, 9位患者病情稳定, 且得出替拉替尼在100 mg、2次/d条件下与伊立替康及卡倍他滨联合治疗是安全的[40].

4.3 FGFR酪氨酸酶抑制剂 PD173074为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制FGF2介导的血管新生及肿瘤细胞的有丝分裂[41]. 研究[42]发现PD173074可选择性的、有效的抑制胃癌细胞(KATOⅢ、SNU-16、OCUM-2M)的生长, 将胃癌细胞强有力地阻滞在S期. 另有研究[43]发现, PD173074联合5-氟尿嘧啶与单用PD173074或5-氟尿嘧啶相比, 联合组能更有效的抑制胃癌MKN45细胞增殖、促进其凋亡.

4.4 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)是指能与多种受体酪氨酸激酶结合并抑制酪氨酸激酶活化的靶向治疗药物. 多个单向靶向治疗药物联用能增加药物对肿瘤的抑制作用, 但对机体的不良反应较大, 而多靶点TKIs既可多靶点、更有效地抑制肿瘤细胞, 又可降低药物的不良反应. 目前研究较多的TKIs有: 拉帕替尼、索拉菲尼、舒尼替尼等. 拉帕替尼作用于EGFR和HER2, 近年来Ⅱ期临床研究显示拉帕替尼作用于进展期胃癌的ORR达7%, 而且20%的患者疾病不再进展[44]. 索拉菲尼、舒尼替尼是能作用于VEGFR、PDGFR以及其他参与血

创新盘点
在此之前, 亦有不少相关靶向药物的报道, 但成纤维生长因子受体靶向治疗尚未见报道, 且本文引用了较多新近临床试验结果, 使文章更具说服力.

应用要点
本文通过引用新近临床试验结果, 阐述胃癌的分子靶向治疗进展, 对临床胃癌的靶向治疗具有一定的指导意义, 为后续的靶向药物研究提供理论依据.

管生成的信号通路的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 近期的一项关于索拉菲尼与顺氯氨铂及氟尿嘧啶联合应用治疗进展期胃癌的Ⅰ期临床试验[45]表明, 30位试验对象中有5位表现出部分反应、8位表现出较好的反应, 且无明显不良反应. Ⅱ期临床研究[46-48]发现舒尼替尼单独使用时并不能起到明显抑制进展期胃癌的作用, 但是多个Ⅰ期临床研究发现在与化疗药物联用并使用最大耐受剂量的情况下, 表现出明显优于单药使用的效果.

5 靶向FGFR家族

FGFR为酪氨酸激酶, 共有4个成员(FGFR 1-4), 在多种内皮细胞及肿瘤细胞中表达, 并且在肿瘤细胞的生长、存活、转移及维持肿瘤血管生成中扮演重要角色. FGFR的过表达及其活性调节异常与人类多种恶性肿瘤相关. 因此, 靶向FGFR可同时抑制肿瘤细胞生长、存活、转移及肿瘤血管生成. 成为肿瘤治疗的又一具有吸引力的治疗方案[49].

LY2874455为小分子FGFR抑制剂, 具有选择性, 针对4种FGFR. 研究[49]发现, LY2874455可快速地、有效地、剂量依赖性地抑制异种移植的人胃癌细胞的生长. 重要的是, LY2874455可致肿瘤生长衰退, 尤其是在剂量为3 mg/kg、2次/d的情况下. GAL-FR21、GAL-FR22为抗FGFR2单克隆抗体, 体外试验证实, 其可抑制胃癌SNU-16细胞中FGFR2磷酸化, 从而下调FGFR2的表达, 与对照组相比可下调约50%, 并且其总体表达水平也大幅度降低. 体内试验证实, GAL-FR21、GAL-FR22均可抑制胃癌SNU-16细胞(1.0 mg/kg)和胃癌OCUM-2M细胞(2.5 mg/kg)的异种移植瘤生长, 并且药物不良反应较轻[50]. 因此, 靶向FGFR治疗有望成为胃癌靶向治疗的新方案.

6 结论

胃癌的靶向治疗是目前胃癌治疗的新切入点, 联合化疗药物能明显提高患者的5年生存率. 但是由于胃癌发生机制的复杂性, 多个靶点参与了胃癌的发生、发展, 单靶点靶向药物难以达到较好的效果, 而且容易产生耐药. 理论上多个靶向药物的联合应用能多靶点抑制肿瘤的生长, 但是实际上可能存在药物之间的相互作用以及加重药物毒性的风险. 因此近年来多靶点靶向药物脱颖而出, 而且大量的临床前期研究也表现出了较好的效果. 但是这些药物并非特异性针对胃癌, 而且如何在分子水平上做到早期预防、早期诊断、早治疗尚无有效手段, 所以对于胃癌的治疗仍任重道远.

7 参考文献

1 Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000; 19: 5548-5557 [PMID: 11114734 DOI: 10.1038/sj.onc.1203957]

2 Gong J, Morishita A, Kurokohchi K, Tani J, Kato K, Miyoshi H, Inoue H, Kobayashi M, Liu S, Murota M, Muramatsu A, Izuishi K, Suzuki Y, Yoshida H, Uchida N, Deguchi K, Iwama H, Ishimaru I, Masaki T. Use of protein array to investigate receptor tyrosine kinases activated in gastric cancer. *Int J Oncol* 2010; 36: 101-106 [PMID: 19956838]

3 Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79 [PMID: 17896140 DOI: 10.1245/s10434-007-9596-0]

4 Peng Y, Guo JJ, Liu YM, Wu XL. MicroRNA-34A inhibits the growth, invasion and metastasis of gastric cancer by targeting PDGFR and MET expression. *Biosci Rep* 2014; 34(3): e00112 [PMID: 24837198 DOI: 10.1042/BSR20140020]

5 Gryko M, Kiśluk J, Cepowicz D, Zińczuk J, Kamocki Z, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Czyżewska J, Kemona A, Kędra B. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol* 2014; 65: 135-140 [PMID: 25119174]

6 Thiel A, Ristimäki A. Targeted therapy in gastric cancer. *APMIS* 2015; 123: 365-372 [PMID: 25706252 DOI: 10.1111/apm.12359]

7 Xu L, Hu X, Qu X, Hou K, Zheng H, Liu Y. Cetuximab enhances TRAIL-induced gastric cancer cell apoptosis by promoting DISC formation in lipid rafts. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 285-290 [PMID: 23973713 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.040]

8 Liu X, Guo WJ, Zhang XW, Cai X, Tian S, Li J. Cetuximab enhances the activities of irinotecan on gastric cancer cell lines through downregulating the EGFR pathway upregulated by irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 871-878 [PMID: 21286718 DOI: 10.1007/s00280-011-1559-2]

9 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezínková H, Moehler M. Capecitabine and cisplatin with or

without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-499 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
10 Hotz B, Keilholz U, Fusi A, Buhr HJ, Hotz HG. In vitro and in vivo antitumor activity of cetuximab in human gastric cancer cell lines in relation to epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and mutational phenotype. *Gastric Cancer* 2012; 15: 252-264 [PMID: 22011788 DOI: 10.1007/s10120-011-0102-9]
11 Du F, Zheng Z, Shi S, Jiang Z, Qu T, Yuan X, Sun Y, Song Y, Yang L, Zhao J, Wang J, Chi Y. S-1 and Cisplatin With or Without Nimotuzumab for Patients With Untreated Unresectable or Metastatic Gastric Cancer: A Randomized, Open-Label Phase 2 Trial. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e958 [PMID: 26061330 DOI: 10.1097/MD.0000000000000958]
12 Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, Yasui H, Kim TY, Yamaguchi K, Fuse N, Yamada Y, Ura T, Kim SY, Munakata M, Saitoh S, Nishio K, Morita S, Yamamoto E, Zhang Q, Kim JM, Kim YH, Sakata Y. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 824-832 [PMID: 25185971 DOI: 10.1007/s10120-014-0420-9]
13 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
14 Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 482-488 [PMID: 25661103 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.015]
15 Ock CY, Lee KW, Kim JW, Kim JS, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, Kim WH, Bang YJ, Oh DY. Optimal Patient Selection for Trastuzumab Treatment in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2520-2529 [PMID: 25712681 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2659]
16 Yamashita-Kashima Y, Shu S, Harada N, Fujimoto-Ouchi K. Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model. *Oncol Rep* 2013; 30: 1087-1093 [PMID: 23783223 DOI: 10.3892/or.2013.2547]
17 Shin SU, Cho HM, Merchan J, Zhang J, Kovacs K, Jing Y, Ramakrishnan S, Rosenblatt JD. Targeted delivery of an antibody-mutant human endostatin fusion protein results in enhanced antitumor efficacy. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 603-614 [PMID: 21393427 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0804]
18 Jäger M, Schoberth A, Ruf P, Hess J, Lindhofer H. The trifunctional antibody ertumaxomab destroys tumor cells that express low levels of human epidermal growth factor receptor 2. *Cancer Res* 2009; 69: 4270-4276 [PMID: 19435924 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2861]
19 Dvorak HF. Tumor Stroma, Tumor Blood Vessels, and Antiangiogenesis Therapy. *Cancer J* 2015; 21: 237-243 [PMID: 26222073 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000124]
20 Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2011; 2: 1097-1105 [PMID: 22866201 DOI: 10.1177/1947601911423031]
21 Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 597-605 [PMID: 19513949]
22 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
23 Fang J, Wang H, Xu Q. Bevacizumab combined with low-dose S-1 as maintenance therapy with a long progression-free survival in an elderly patient with heavily pre-treated advanced gastric cancer: A case report. *Biomed Rep* 2013; 1: 239-242 [PMID: 24648927 DOI: 10.3892/br.2012.37]
24 Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Shu Y, Xu R, Chen L, Liu Y, Yu S, Bu L, Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176 [PMID: 24557418 DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5]
25 Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5875-5881 [PMID: 25281695 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1071]
26 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre,

名词解释

无进展生存期: 是指从开始对肿瘤进行针对性治疗直至肿瘤出现继发进展生长的时间跨度;
总体生存率: 指患有同种疾病的患者总体生存的平均时间, 也叫平均疾病生存率.

同行评价
本文对胃癌的靶向治疗进展做了比较全面的阐述, 对临床工作具有一定的指导意义.

placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
27 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]
28 King ER, Wong KK. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012; 7: 14-30 [PMID: 21875414]
29 Aprile G, Giampieri R, Bonotto M, Bittoni A, Ongaro E, Cardellino GG, Graziano F, Giuliani F, Fasola G, Cascinu S, Scartozzi M. The challenge of targeted therapies for gastric cancer patients: the beginning of a long journey. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 925-942 [PMID: 24806575 DOI: 10.1517/13543784.2014.912631]
30 Xu C, Xie D, Yu SC, Yang XJ, He LR, Yang J, Ping YF, Wang B, Yang L, Xu SL, Cui W, Wang QL, Fu WJ, Liu Q, Qian C, Cui YH, Rich JN, Kung HF, Zhang X, Bian XW. β-Catenin/POU5F1/SOX2 transcription factor complex mediates IGF-I receptor signaling and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 3181-3189 [PMID: 23539445 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4403]
31 Beltran PJ, Mitchell P, Chung YA, Cajulis E, Lu J, Belmontes B, Ho J, Tsai MM, Zhu M, Vonderfecht S, Baserga R, Kendall R, Radinsky R, Calzone FJ. AMG 479, a fully human anti-insulin-like growth factor receptor type I monoclonal antibody, inhibits the growth and survival of pancreatic carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1095-1105 [PMID: 19366899 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-1171]
32 Murakami H, Doi T, Yamamoto N, Watanabe J, Boku N, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Otani S, Shibayama K, Takubo T, Loh E. Phase 1 study of ganitumab (AMG 479), a fully human monoclonal antibody against the insulin-like growth factor receptor type I (IGF1R), in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 407-414 [PMID: 22810805 DOI: 10.1007/s00280-012-1924-9]
33 Molife LR, Fong PC, Paccagnella L, Reid AH, Shaw HM, Vidal L, Arkenau HT, Karavasilis V, Yap TA, Olmos D, Spicer J, Postel-Vinay S, Yin D, Lipton A, Demers L, Leitzel K, Gualberto A, de Bono JS. The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours: results of a phase Ib dose-escalation, open-label study. *Br J Cancer* 2010; 103: 332-339 [PMID: 20628389 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605767]
34 Felipe AV, Oliveira J, Chang PY, Moraes AA, da Silva TD, Tucci-Viegas VM, Forones NM. RNA interference: a promising therapy for gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5509-5515 [PMID: 25081656 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5509]
35 Ge J, Chen Z, Huang J, Yuan W, Den Z, Chen Z. Silencing insulin-like growth factor-1 receptor expression inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion. *Mol Med Rep* 2015; 11: 633-638 [PMID: 25339573 DOI: 10.3892/mmr.2014.2746]
36 Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatematsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
37 Becker JC, Müller-Tidow C, Stolte M, Fujimori T, Tidow N, Ilea AM, Brandts C, Tickenbrock L, Serve H, Berdel WE, Domschke W, Pohle T. Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor gefitinib in the absence of activating mutations in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006; 29: 615-623 [PMID: 16865277]
38 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1316]
39 Eskens FA, Steeghs N, Verweij J, Bloem JL, Christensen O, van Doorn L, Ouwerkerk J, de Jonge MJ, Nortier JW, Kraetzschmar J, Rajagopalan P, Gelderblom H. Phase I dose escalation study of telatinib, a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2 and 3, platelet-derived growth factor receptor beta, and c-Kit, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4169-4176 [PMID: 19636022 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8193]
40 Langenberg MH, Witteveen PO, Roodhart JM, Verheul HM, Mergui-Roelvink M, van der Sar J, Brendel E, Laferriere N, Schellens JH, Voest EE. Phase I evaluation of telatinib, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with irinotecan and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2187-2197 [PMID: 20233884 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2436]
41 Inokuchi M, Fujimori Y, Otsuki S, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Therapeutic targeting of fibroblast growth factor receptors in gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 796380 [PMID: 26000013 DOI: 10.1155/2015/796380]
42 Kunii K, Davis L, Gorenstein J, Hatch H, Yashiro M, Di Bacco A, Elbi C, Lutterbach B. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines

require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res* 2008; 68: 2340-2348 [PMID: 18381441 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5229]

43 Ye YW, Hu S, Shi YQ, Zhang XF, Zhou Y, Zhao CL, Wang GJ, Wen JG, Zong H. Combination of the FGFR4 inhibitor PD173074 and 5-fluorouracil reduces proliferation and promotes apoptosis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2777-2784 [PMID: 24126887 DOI: 10.3892/or.2013.2796]

44 Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, Shibata SI, Blanke CD. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2610-2615 [PMID: 21415234 DOI: 10.1093/annonc/mdr021]

45 Yamada Y, Kiyota N, Fuse N, Kato K, Minami H, Hashizume K, Kuroki Y, Ito Y, Ohtsu A. A phase I study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 161-172 [PMID: 23532594 DOI: 10.1007/s10120-013-0247-9]

46 Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1449-1458 [PMID: 20461441 DOI: 10.1007/s10637-010-9438-y]

47 Gómez-Martín C, Salazar R, Montagut C, Gil-Martín M, Núñez JA, Puig M, Lin X, Khosravan R, Tursi JM, Lechuga MJ, Bellmunt J. A phase I, dose-finding study of sunitinib combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 390-398 [PMID: 22615059 DOI: 10.1007/s10637-012-9830-x]

48 Lee KW, Park SR, Oh DY, Park YI, Khosravan R, Lin X, Lee SY, Roh EJ, Valota O, Lechuga MJ, Bang YJ. Phase I study of sunitinib plus capecitabine/cisplatin or capecitabine/oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1547-1558 [PMID: 24091982 DOI: 10.1007/s10637-013-0032-y]

49 Zhao G, Li WY, Chen D, Henry JR, Li HY, Chen Z, Zia-Ebrahimi M, Bloem L, Zhai Y, Huss K, Peng SB, McCann DJ. A novel, selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors that shows a potent broad spectrum of antitumor activity in several tumor xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2200-2210 [PMID: 21900693 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0306]

50 Zhao WM, Wang L, Park H, Chhim S, Tanphanich M, Yashiro M, Kim KJ. Monoclonal antibodies to fibroblast growth factor receptor 2 effectively inhibit growth of gastric tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5750-5758 [PMID: 20670946 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0531]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4990

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4990-4996
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰素在治疗中的研究进展

郭晓宇, 刘 剑, 高 宇

背景资料
肠促胰素以葡萄糖依赖模式促胰岛素分泌, 已成为治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的新型药物. 随着研究的不断深入, 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂及二肽基肽酶-4抑制剂不仅局限于降糖的作用, 还可以显著改善肝内脂质代谢. 本文对GLP-1类似物治疗非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)进行深入的研究.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

郭晓宇, 刘剑, 承德医学院 河北省承德市 067000

高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

作者贡献分布: 本文由郭晓宇与刘剑共同完成; 高宇负责审校.

通讯作者: 高宇, 主任医师, 研究生导师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院内分泌科. yugao815@163.com
电话: 0314-2279662

收稿日期: 2015-09-08
修回日期: 2015-10-11
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies

Xiao-Yu Guo, Jian Liu, Yu Gao

Xiao-Yu Guo, Jian Liu, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Chengde Medical College Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu Gao, Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Chengde Medical College Hospital, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. yugao815@163.com

Received: 2015-09-08
Revised: 2015-10-11
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract
Nonalcoholic fatty liver disease is considered a hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS). The current treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) principally involves amelioration of MS components by lifestyle modification. Effective pharmacological agents for fatty liver treatment are lacking. Incretins are gut derived hormones secreted into the circulation in response to nutrient ingestion that can enhance glucose-stimulated insulin secretion, and represent a new class of drugs for treatment of type 2 diabetes, including glucagon-like peptide 1 analogues and dipeptidyl aminopeptidase 4 inhibitors. There are several experimental and clinical trials exploring the efficacy of incretin based therapies in NAFLD treatment, however, further studies are needed to assess the long-term effect of incretin based therapies on NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Glucagon-like peptide-1; Dipeptidyl peptidase-4; Metabolic syndrome

Guo XY, Liu J, Gao Y. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4990-4996 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4990.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4990

摘要
非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是代谢综合征重要组成部

分, 目前治疗方法主要以改善生活方式和调整饮食结构为主, 尚缺乏针对性药物. 肠促胰素是肠道内分泌细胞分泌的胃肠激素, 主要通过葡萄糖浓度依赖模式刺激胰岛素的分泌, 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类降糖药物是用于治疗2型糖尿病的新型药物, 其中包括GLP-1类似物和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4)抑制剂. 基础及临床研究表明, 肠促胰素可通过多种机制发挥对NAFLD的改善作用, 但肠促胰素对NAFLD治疗的长期安全性仍需要进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 胰高血糖素样肽–1; 二肽基肽酶–4; 代谢综合征

核心提示: 胰岛素抵抗、糖耐量异常是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的病理生理基础. 肠促胰素包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物和二肽基肽酶-4抑制剂, 目前实验和临床数据表明, GLP-1类似物可以改善肝脏功能, 脂肪含量及分布, 脂质代谢以及相关的信号转导途径. 因此, GLP-1类似物有望成为NAFLD潜在的治疗方法.

郭晓宇, 刘剑, 高宇. 非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰素在治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4990–4996 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4990.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4990

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是最常见的肝脏疾病, 其发病率逐渐增高[1]. 除酗酒、病毒性或自身免疫性肝病、α-1抗胰蛋白酶缺乏、药物干预(如糖皮质激素、雌激素)等致病因素外, 肝组织内脂肪蓄积亦是导致肝脏慢性疾病的重要原因[2]. 随着疾病进展, NAFLD可发展为更为严重的肝脏疾病, 如非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 甚至约有10%-15%NASH患者发展为肝硬化, 最后导致肝癌[3]. NAFLD与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)关系密切, 特别是肥胖, 血脂升高, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和随之而来的糖耐量异常及2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)[4]. 目前治疗NAFLD主要以改变生活方式、调整饮食结构、增强运动、减轻体质量和增强外周组织对胰岛素的敏感性为主[5,6]. 药物治疗NAFLD的临床和基础研究尚在探索中.

1 NAFLD的发病机制

NAFLD的发病机制主要与遗传易感性、糖脂毒性和胰岛素抵抗有关. 机体将过剩的能量以甘油三酯(triglyceride, TG)的形式贮存于白色脂肪组织中, 当白色脂肪过度蓄积时, 可导致脂肪细胞体积的增大以及数量的增多, 有研究表明脂肪细胞体积的增大与IR正相关[7]. 脂肪细胞体积增大后, 胰岛素对白色脂肪组织脂解作用减弱, 导致外周组织的IR与肝脏脂肪堆积. 由于脂解作用被抑制, 血浆中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)浓度增高, 破坏了肝脏内FFA平衡, 成为NAFLD TG的主要来源[8]. 除白色脂肪组织和骨骼肌外, 肝脏是胰岛素作用的主要部位. 在空腹状态下, 胰岛素可以抑制肝糖原的分解以维持机体血糖浓度的平衡. IR是MS、T2DM和NAFLD联系的中心环节[9], 当机体处于IR状态时, 胰岛素抑制肝糖原分解的能力受损, 导致了机体高血糖状态和高胰岛素血症. 胰岛素还可抑制肝脏极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成, 在IR状态下, 脂肪组织中脂肪动员增强, 大量FFA释放入血, VLDL合成的原料增多, 同时分解VLDL的脂质蛋白酶活性下降, 导致VLDL释放及合成增多[10]. 内质网是机体细胞代谢活动中重要的细胞器, 参与机体蛋白的加工与修饰. 高血糖状态、脂质蓄积及某些化学损伤均可导致内质网稳态的破坏, 内质网腔内蛋白质折叠出现错误或不折叠, 导致其失去正常的生理功能, 当未折叠或折叠错误的蛋白质在腔内积聚时则会引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)[11]. 若胰岛素作用的主要靶组织(肝脏、脂肪、肌肉等)发生持续、严重的ERS即可引起IR[12].

固醇调节原件结合蛋白1c(SREBP-1c)是肝内乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylases, ACCs)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的转录的关键激活因子, 直接参与调控有关TG、脂肪酸合成基因的表

研发前沿

肠促胰素不仅可以维持体内血糖稳态, 还可以通过抑制食欲、减轻体质量, 减轻内质网应激, 增加组织对胰岛素的敏感性, 从而改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 减少肝细胞内脂质沉积, 有望成为脂肪肝有效安全的治疗药物.

相关报道 众多学者研究表明GLP-1类似物可以改善T2DM患者血脂谱, 甘油三酯、总胆固醇、极低密度脂蛋白水平降低, 高密度脂蛋白水平升高. 在减轻5%-10%的体质量时, 可减少肝内约40%-80%的脂肪蓄积.

达. 过多的饱和脂肪酸在肝细胞内集聚可触发肝细胞ERS, 激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, URP)和固醇调节级联反应, SREBP-1c及脂质从头合成相关酶基因如HMG CoA还原酶、乙酰CoA羧化酶mRNA表达水平均有不同程度的升高, 进而促进三酰甘油、胆固醇的合成与异常堆积, 最终导致肝细胞脂肪变[13]. 有研究[14]表明, SREBP-1c过表达的大鼠均表现出现IR、脂肪代谢障碍及肝脏脂肪变等病理变化. 长期严重的ERS可导致肝细胞IRE1/JNK途径、Caspase激活途径、CHOP/TRB3途径的激活, 导致肝细胞的凋亡及纤维化[15,16]. 有研究[17,18]指出, 肝脏内脂肪蓄积可能导致ERS, 进而造成肝脏的IR, 尤其是甘油二酯的蓄积对肝细胞有毒性作用, 导致肝脏IR和肝脂肪变性. 此外, 高糖或饱和脂肪酸棕榈酸诱导HepG2细胞发生ERS, PERK-eIF2α通路中SREBP-1c转录因子被激活, 增加了细胞内脂肪的蓄积[19]. 李小山等[20]高脂喂养大鼠12 wk后, 肝脏组织*FAS*、*ACCs*基因在mRNA和蛋白质水平上表达进显著增高. ERS对肝脏中载脂蛋白B受体100的合成与分泌具有调节作用, 可以通过减少VLDL形成来减少肝脂肪输出促进肝细胞中脂肪堆积加重[21].

2 肠促胰素的生理作用

肠促胰素由肠道细胞分泌, 目前发现的肠促胰素有肠道K细胞分泌的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和L细胞分泌的胰高血糖素糖肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1). 研究[22]发现在胰岛细胞、肺、脑、肾、肝以及动物脂肪组织均存在GLP-1受体(GLP-1R). 随着对肠促胰素研究的不断深入, 研究发现GLP-1受体激动剂和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂不仅局限于降糖的作用, 而且还可显著改善肝内脂质代谢. GLP-1不仅具有葡萄糖依赖的促胰岛素分泌作用, 增加胰岛β细胞数量及保护其功能外, 还可以在胰腺外发挥诸多效应[23]. GLP-1受体激动剂可以通过抑制食欲、减轻体质量, 减轻ERS, 增加组织对胰岛素的敏感性, 从而改善IR[24]; 还可通过延缓胃排空, 抑制进食信号, 增强饱腹感, 抑制肠内对TG的吸收, 减少乳糜微粒形成, 从而间接减少脂类物质的吸收, 减少肝细胞内脂质沉积. 因此研究者认为, 作为新型降糖药物的肠促胰素有望成为有效、安全治疗脂肪肝的药物.

3 肠促胰素对NAFLD作用机制的临床与基础研究

GLP-1受体激动剂(如艾塞那肽、利拉鲁肽)是治疗T2DM的新型药物. 艾塞那肽是临床应用中被批准的第一个GLP-1受体激动剂, 一项为期52 wk的研究[25]表明, 艾塞那肽1次/wk治疗可以降低收缩压6 mmHg, 同时还可以改善T2DM患者高血脂水平. 研究[26]表明, T2DM患者经艾塞那肽治疗3年, 血脂成分的有所改善: TG水平下降12%(P = 0.0003), 总胆固醇(total cholesterol, TC)水平降低5%(P = 0.0007), VLDL水平降低6%(P<0.0001), 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HLDL)水平升高24%(P<0.0001). 在一项对肥胖T2DM患者应用艾塞那肽单药治疗长达24 wk试验, 无论是T2DM组还是非糖尿病对照组, 当减轻5%-10%的体质量时, 可减少肝内约40%-80%的脂肪蓄积[27]. 一项包含12个临床试验的荟萃分析表明, T2DM患者经20 wk利拉鲁肽治疗后, 肝脏谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平下降[28]; 艾塞那肽治疗52 wk后, 肝脏ALT水平显著下降(P<0.0001)[29]. Sathyanarayana等[30]在研究吡格列酮与艾塞那肽配伍对T2DM患者肝脏脂肪的影响时发现, 虽然吡格列酮不能显著的减轻体质量, 但是当配伍艾塞那肽治疗后可显著减少肝脏脂肪的堆积, 降低血浆TG水平. DPP-4抑制剂维格列汀和西格列汀可以有效降低餐后TG、血清载脂蛋白B-48和FFA水平[31], 还可增加神经肽Y在人体腹部脂肪细胞的抗脂解作用, 从而减少肝脏对FFA的摄取.

GLP-1类似物艾塞那肽可明显改善ob/ob糖尿病小鼠IR状态, 显著减少肝脏内脂肪堆积, 降低ALT水平[32]. Svegliati-Baroni等[33]发现艾塞那肽治疗NASH大鼠, 可以增加PPARα及其下游靶基因酰基辅酶A氧化酶(*ACOX*)、肉碱棕榈酰转移酶1(*CPT1A*)的表达(ACOX是β过氧化作用中的限速酶, CPT1A是脂肪酸进入线粒体开始氧化作用的关键酶). Gupta等[34]证实GLP-1在人体肝细胞内表达; Lee等[35]发现在人肝癌细胞系中, GLP-1受体数量随着艾塞那肽应用剂量的增加而增加. 也有证据表明, GLP-1受体激动剂可以通过调节成纤维

细胞生长因子-21(fibroblast growth factor 21, FGF-21)信号通路改善肝细胞脂肪变性. 在啮齿类动物中, FGF21主要在肝脏内表达, 在机体的新陈代谢中起到重要作用, 可增强肝细胞内脂肪氧化, 减少TG含量及肝脏脂肪变性, 增加脂肪组织对胰岛素敏感性, 调节白色脂肪组织的脂解作用, 改善糖耐量异常[36], 肝细胞ERS时, FGF21可通过IRE-1α/XBP1和PERK/ATF4途径增加其表达量, 缓解ERS, 进而改善肝脏IR[37-39]. 这些改变可能与FGF-21提高了AMP激活的蛋白激酶的活性, 增强肝细胞脂肪酸氧化作用有关. Nongaki等[40]发现在易感肥胖及T2DM小鼠模型中, GLP-1类似物可通过上调肝脏PPARγ表达, 激活成FGF-21信号通路, 减轻肝脏脂质沉积, 提高外周组织对胰岛素的敏感性. DPP-4抑制剂可通过减少T2DM小鼠模型关键酶SREBP-1c、FAS及固醇酰辅酶A脱氢酶1的表达, 从而减少肝脏的脂质的从头合成, 促进肝脏脂肪酸代谢, 减少肝细胞内的脂质沉积[41].

Gupta等[42]研究发现GLP-1可显著减少细胞坏死, 可能是由于GLP-1可以抑制脂肪沉积, 减少细胞凋亡, 减轻肝脏ERS[43], 从而保护性肝细胞. 利拉鲁肽可以减少高脂喂养小鼠肝内脂肪变性及改善ERS, 增加脂肪细胞的自噬[44]. Exendin-4可以增加沉默调节蛋白1抑制ERS, 减少肝细胞内脂质沉积[45]. 有研究[46]表明, 利拉鲁肽可以抑制高脂喂养大鼠内质网跨膜蛋白IRE1、ATF6和PERK的激活, 减少CHOP表达后一系列级联反应, 改善了肝脏的ERS, 延缓脂肪肝进程.

4 肠促胰素临床应用的安全性

虽然目前GLP-1受体激动剂已作为T2DM的常规治疗, 然而患有轻度慢性胰腺炎大鼠应用艾塞那肽治疗后增加了其患胰腺癌的风险, 仍有专家担心GLP-1类药物有导致胰腺炎、胰腺癌和甲状腺癌的风险. 然而, 最新一项长达2年的实验研究中发现, 当应用利拉鲁肽剂量为FDA批准的最大应用剂量血药浓度60倍时, 小鼠、大鼠及猴子模型并不能确定利拉鲁肽与罹患胰腺炎风险之间存在因果关系[47]. 在一项动物实验中, GLP-1治疗可以导致甲状腺C细胞增生, 然而其对人体甲状腺是否有不良影响尚未研究清楚[48].

虽然调节天然GLP-1生物活性的DPP-4酶抑制剂有很多, 但仅有一小部分(如西他列汀、维格列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)可供临床使用[49]. 有数据表明维格列汀与噻唑烷二酮配联合应用不仅对TG和HDL有改善作用, 还可以降低收缩压和舒张压[50]. 西格列汀经肾脏代谢, 不适用于中至重度肾脏损害或终末期肾病的患者[51]; 严重肝功能不全时严禁应用, 但轻中度肝功能不全时可以调整用药剂量[52]. 西格列汀批准上市后, 一系列的过敏反应报告随之而来, 如血管性水肿、剥脱性皮肤病和肝脏酶学指标升高, 因此其用药安全新还需要进一步持续监测[49].

5 结论

NAFLD的发病率不断上升, 带来了一系列健康问题, 包括糖尿病、肥胖、高血压、血脂异常[53]. GLP-1是一类治疗T2DM的新型药物, 可以依赖葡萄糖浓度刺激的胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素的分泌, 延缓胃排空, 减少食欲和食物摄入量, 减轻体质量[54]. 此外, 众多的研究表明GLP-1可改善脂质代谢, 促进脂肪的重新分布, 减轻胰岛素抵抗, 减少肝内脂肪沉积. 然而, 到目前为止仅有对T2DM合并NAFLD/NASH患者应用GLP-1类似物或DPP-4抑制剂的研究, 因此, 还需要进行更多的基础和临床试验来验证基于肠促胰素治疗NAFLD的长期疗效和安全性.

创新盘点

本文通过对基于肠促胰素治疗NAFLD大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对NAFLD的发病机制和应用肠促胰素治疗的研究进展做了深入全面总结和分析.

6 参考文献

1 Federico A, Dallio M,Godos J.Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Transl Res* 2015 Aug 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26318867 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.002]

2 Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies: a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7356-7365 [PMID: 24966606 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7356]

3 Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-330 [PMID: 20207596 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.016]

4 Onyekwere CA, Ogbera AO, Samaila AA, Balogun BO, Abdulkareem FB. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. *Niger J Clin Pract* 2015; 18: 703-712 [PMID: 26289505 DOI: 10.4103/1119-3077.163288]

5 Copaci I, Lupescu I, Caceaune E, Chiriac G, Ismail G. Noninvasive Markers of Improvement

应用要点

本文对NAFLD发病机制和基于肠促胰素治疗方案进行研究, 为改善T2DM和NAFLD患者血糖和血脂提供一个理论依据.

of Liver Steatosis Achieved by Weight Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Rom J Intern Med* 2015; 53: 54-62 [PMID: 26076562]

6 Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e758 [PMID: 25997043 DOI: 10.1097/MD.0000000000000758]

7 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783 [PMID: 16998510]

8 Westerbacka J, Kotronen A, Fielding BA, Wahren J, Hodson L, Perttilä J, Seppänen-Laakso T, Suortti T, Arola J, Hultcrantz R, Castillo S, Olkkonen VM, Frayn KN, Orešič M, Yki-Järvinen H. Splanchnic balance of free fatty acids, endocannabinoids, and lipids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 1961-1971.e1 [PMID: 20600015 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.064]

9 Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181-183 [PMID: 20109902 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3]

10 Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 424-431 [PMID: 18242210 DOI: 0.1053/j.gastro.2007.11.038]

11 Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol* 2012; 197: 857-867 [PMID: 22733998 DOI: 10.1083/jcb.201110131]

12 Flamment M, Hajduch E, Ferré P, Foufelle F. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 381-390 [PMID: 22770719 DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.003]

13 Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruejo J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 409-420 [PMID: 24206551]

14 Shimano H. SREBP-1c and Elovl6 as Targets for Obesity-related Disorders. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135: 1003-1009 [PMID: 26329544 DOI: 10.1248/yakushi.15-00175-1]

15 Pinton P, Giorgi C, Pandolfi PP. The role of PML in the control of apoptotic cell fate: a new key player at ER-mitochondria sites. *Cell Death Differ* 2011; 18: 1450-1456 [PMID: 21475307 DOI: 10.1038/cdd.2011.31]

16 杜锡潮, 韩冰, 谢汝佳, 邹河, 杨勤. 肝纤维化大鼠肝脏中内质网应激相关分子CHOP和TRB3的表达变化. 中国病理生理杂志 2013; 29: 906-912

17 Chan SM, Sun RQ, Zeng XY, Choong ZH, Wang H, Watt MJ, Ye JM. Activation of PPARα ameliorates hepatic insulin resistance and steatosis in high fructose-fed mice despite increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2013; 62: 2095-2105 [PMID: 23349482 DOI: 10.2337/db12-1397]

18 Finck BN, Hall AM. Does Diacylglycerol Accumulation in Fatty Liver Disease Cause Hepatic Insulin Resistance? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 104132 [PMID: 26273583 DOI: 10.1155/2015/104132]

19 Li H, Min Q, Ouyang C, Lee J, He C, Zou MH, Xie Z. AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1844-1854 [PMID: 25016145 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.07.002]

20 李小山, 何松. ChREBP及靶基因在高脂大鼠非酒精性脂肪肝中的表达. 重庆医学 2011; 40: 25-27

21 Flamment M, Kammoun HL, Hainault I, Ferré P, Foufelle F. Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 239-246 [PMID: 20463471 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283395e5c]

22 Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Emerging GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 607-618 [PMID: 21905764 DOI: 10.1517/14728214.2011.616493]

23 Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 Suppl 1: S47-S56 [PMID: 22701844 DOI: 10.4103/2230-8210.94259]

24 Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes and impact on dietary needs: a review. *Can J Diabetes* 2013; 37: 115-120 [PMID: 24070802 DOI: 10.1016/j.jcjd.2013.01.007]

25 Richard M Bergenstal, Terri Kim, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Ted Okerson, Kristin Taylor. Exenatide once weekly elicited improvements in blood pressure and lipid profile over 52 wk in patients with type 2 diabetes. In: Program and Abstracts of the American Heart association Scientific Sessions; November 9, 2008. New Orleans; Louisiana, Abstract 1239

26 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-286 [PMID: 18053320 DOI: 10.1185/030079908x253870]

27 Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2401-2411 [PMID: 19650754 DOI: 10.1185/03007990903178735]

28 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771 [PMID: 22236411 DOI: 10.1136/bmj.d7771]

29 Bergenstal RM, Li Y, Porter TK, Weaver C, Han J. Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a

composite index of an HbA1c & lt; 7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 264-271 [PMID: 23078638 DOI: 10.1111/dom.12026]
30 Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity* (Silver Spring) 2011; 19: 2310-2315 [PMID: 21660077 DOI: 10.1038/oby.2011.152]
31 Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 366-373 [PMID: 21226820 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01362.x]
32 Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-181 [PMID: 16374859]
33 Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1285-1297 [PMID: 21745271 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x]
34 Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592 [PMID: 20225248 DOI: 10.1002/hep.23569]
35 Lee J, Hong SW, Chae SW, Kim DH, Choi JH, Bae JC, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Lee WY. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *PLoS One* 2012; 7: e31394 [PMID: 22363635 DOI: 10.1371/journal.pone.0031394]
36 Kharitonenkov A, Shanafelt AB. FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 359-364 [PMID: 19337957]
37 Jiang S, Yan C, Fang QC, Shao ML, Zhang YL, Liu Y, Deng YP, Shan B, Liu JQ, Li HT, Yang L, Zhou J, Dai Z, Liu Y, Jia WP. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1α-XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2014; 289: 29751-29765 [PMID: 25170079 DOI: 10.1074/jbc.M114.565960]
38 Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim do H, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013; 19: 83-92 [PMID: 23202295 DOI: 10.1038/nm.3014]
39 Otoda T, Takamura T, Misu H, Ota T, Murata S, Hayashi H, Takayama H, Kikuchi A, Kanamori T, Shima KR, Lan F, Takeda T, Kurita S, Ishikura K, Kita Y, Iwayama K, Kato K, Uno M, Takeshita Y, Yamamoto M, Tokuyama K, Iseki S, Tanaka K, Kaneko S. Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *Diabetes* 2013; 62: 811-824 [PMID: 23209186 DOI: 10.2337/db11-1652]
40 Nonogaki K, Hazama M, Satoh N. Liraglutide suppresses obesity and hyperglycemia associated with increases in hepatic fibroblast growth factor 21 production in KKAy mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 751930 [PMID: 24804243 DOI: 10.1155/2014/751930]
41 Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, Sakamoto E, Koganei M, Sasaki H, Nagashima Y, Amo K, Aoki K, Morimoto C, Takeda E, Terauchi Y. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 1246-1257 [PMID: 21330637 DOI: 10.2337/db10-1338]
42 Gupta NA, Kolachala VL, Jiang R, Abramowsky C, Romero R, Fifadara N, Anania F, Knechtle S, Kirk A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exendin 4 has a protective role in ischemic injury of lean and steatotic liver by inhibiting cell death and stimulating lipolysis. *Am J Pathol* 2012; 181: 1693-1701 [PMID: 22960075 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.07.015]
43 Cnop M, Ladrière L, Igoillo-Esteve M, Moura RF, Cunha DA. Causes and cures for endoplasmic reticulum stress in lipotoxic β-cell dysfunction. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 Suppl 2: 76-82 [PMID: 21029303 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01279.x]
44 Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One* 2011; 6: e25269 [PMID: 21957486 DOI: 10.1371/journal.pone.0025269]
45 Lee J, Hong SW, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Exendin-4 attenuates endoplasmic reticulum stress through a SIRT1-dependent mechanism. *Cell Stress Chaperones* 2014; 19: 649-656 [PMID: 24446069 DOI: 10.1007/s12192-013-0490-3]
46 Yang J, Ao N, Du J, Wang X, He Y. Protective effect of liraglutide against ER stress in the liver of high-fat diet-induced insulin-resistant rats. *Endocrine* 2015; 49: 106-118 [PMID: 25471281 DOI: 10.1007/s12020-014-0480-y]
47 Nyborg NC, Mølck AM, Madsen LW, Knudsen LB. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species. *Diabetes* 2012; 61: 1243-1249 [PMID: 22338093 DOI: 10.2337/db11-0936]

名词解释

肠促胰素：是由肠上皮L细胞分泌的一类激素，主要包括GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素两种激素，可通过刺激胰岛β细胞分泌胰岛素降低血糖，还可以在胰腺外发挥诸多效应，研发促进肠促胰素释放药物有望成为NAFLD治疗的新策略.

同行评价

胰岛素抵抗, 糖耐量异常是非酒精性脂肪肝的病理生理改变. 本文从肠促胰素角度探讨了其在非酒精性脂肪肝发病与治疗中的作用, 对深化发病机制的认识, 探索新的临床治疗手段具一定意义.

48 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156 [PMID: 21334333 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018]

49 Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, Cinca R, Woerle HJ. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 75-85 [PMID: 22242621 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x]

50 Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 175-185 [PMID: 17300593]

51 Whitehouse, Station, NJ. Januvia (sitagliptin). Merck & Co.Inc. 2007

52 He YL. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of vildagliptin. Program and Abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 66th Sessions; June 9-13, 2006; Washington DC: ADA, Abstract 2024-PO

53 Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1578-1582 [PMID: 15598693 DOI: 10.1210/jc.2004-1024]

54 Hansen KB, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Treatment of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1154-1160 [PMID: 19624785 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02086.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.4997

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 4997-5003
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展

但汉容, 金 海, 文国容, 庹必光

但汉容, 金海, 文国容, 庹必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003

但汉容, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81360311

作者贡献分布: 本文综述由但汉容完成; 金海和文国容参与资料整理; 庹必光修改审阅.

通讯作者: 庹必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205

收稿日期: 2015-08-05
修回日期: 2015-10-01
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Relationship between proton pump inhibitors and tumors

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360311

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com

Received: 2015-08-05
Revised: 2015-10-01
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) as benzene and imidazole derivatives are in essence H^+-K^+-ATPases inhibitors, and they are commonly used in the treatment of acid related diseases such as gastric ulcer. In recent years, exploring the relationship between PPIs and tumors has become a hot research topic. This paper summarizes the relationship of PPIs with tumor microenvironment, the improvement of drug resistance mechanisms, and related signaling pathways, with an aim to provide clues for the treatment of tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Tumor; Microenvironment; Drug-resistant

Dan HR, Jin H, Wen GR, Tuo BG. Relationship between proton pump inhibitors and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4997-5003 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为苯并咪唑类衍生物, 其实质是H^+-K^+-ATP酶抑制剂, 常用于胃溃疡等酸相关性疾病的治疗.近年来, 探索PPI与肿瘤进程的相关研究成为热点. 本文综述了PPI与肿瘤微环境、改善耐药机制以及相关的信号通路的关系, 以期为肿瘤的治疗提供线索.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 质子泵抑制剂; 肿瘤; 微环境; 耐药

核心提示: 寻找有效的抗癌药物和有效改善抗

背景资料
肿瘤酸性微环境作为肿瘤化学微环境的重要组成部分, 对其认识早期主要停留在实体肿瘤糖酵解代谢, 近来越来越多的证据显示肿瘤酸性微环境参与肿瘤的生长、微血管形成、侵袭和转移等过程调控. 而质子泵抑制剂对肿瘤酸性微环境的影响具有举足轻重的地位.

同行评议者
崔杰峰, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

研发前沿
质子泵抑制剂近年来作为有效的抑制肿瘤进展的药物已经进行了大量的研究, 并取得了很多突破性的成果, 但其在很多肿瘤中的研究还在功能现象层面, 其具体的抑癌机制还有待进一步的深入研究.

癌药物耐药是目前癌相关性研究的核心和关键, 质子泵抑制改变肿瘤对抗癌药物的敏感性, 其机制与肿瘤的酸性微环境密切相关, 具有成为治疗肿瘤新策略的潜力.

但汉容, 金海, 文国容, 庹必光. 质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4997-5003
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997

0 引言

目前, 肿瘤已经严重威胁着人类的健康, 据世界癌症报告估计, 2012年中国癌症发病人数为306.5万, 约占全球发病的1/5; 癌症死亡人数为220.5万, 约占全球癌症死亡人数的1/4. 我国癌症发病率接近世界水平, 但死亡率高于世界水平, 5年生存率低于美国等其他发达国家, 主要是因为我国癌症发现较多处于中晚期, 且治疗效果差; 另外, 恶性肿瘤对化疗药物耐药也是造成肿瘤患者治疗失败的主要原因. 所以, 探求肿瘤的早期诊断及其有效的治疗方法已经迫在眉睫. 自第一个质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)奥美拉唑1987年在瑞典上市以来, 兰索拉唑、泮托拉唑等PPI陆续被研发出来. PPIs通过阻碍胃壁细胞H^+-K^+-ATP酶发挥抑制胃酸分泌的作用, 具有起效快、抑酸作用强、作用时间长、服用方便等特点, 并且能抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌, 所以被临床广泛用于胃溃疡、十二指肠溃疡等酸相关性疾病的治疗. 近些年来, PPI在临床的应用中有了新的探索, 很多研究表明, PPI在肿瘤进展中发挥很重要的作用.

1 PPI对肿瘤酸性微环境的影响

大量研究证实, 肿瘤酸性微环境在肿瘤的发生、发展进程和转移中的作用至关重要. 肿瘤组织酸性大于正常组织, 且肿瘤细胞具有胞内偏碱(pH约7.2)胞外偏酸(pH约6.8)、低氧浓度、高葡萄糖吸收率等特点[1]. 肿瘤微环境的细胞外低pH状态主要依赖肿瘤细胞的特殊生物学组分和质子泵活性[2]. 缺氧环境下, 低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)被激活, 糖酵解代谢增加, 并且肿瘤细胞具有War-burg效应[3], 即在有氧环境下肿瘤细胞仍然进行糖酵解, 这是肿瘤酸性微环境形成的原因之一. 肿瘤细胞代谢旺盛, 高葡萄糖吸收率仍不能满足其代谢所需, 导致糖酵解增加, 肿瘤血管属于异常增生的功能不全的血管, 无法及时清除大量堆积的乳酸, 此为肿瘤酸性微环境形成的另一原因[4]. 有研究[5]认为组织缺氧和酸性环境会使良性肿瘤转变为恶性, 而肿瘤的酸性微环境使这个恶化过程形成一个恶性循环. 还有研究证实肿瘤的生长[6]、微血管形成[1]、侵袭和转移[7]也受肿瘤酸性微环境的影响, 其机制可能是因为蛋白水解酶在酸性环境中可能被激活, 促进细胞外基质的降解和重构, 从而促进肿瘤的侵袭和转移[8]. 另外肿瘤微环境对放化疗的敏感性[9]也有一定的影响.

特殊的质子泵V-ATPases, 他的一个重要作用是维持相对中性的细胞内pH值、酸性腔的pH值以及细胞外的pH值, 他在许多类型的转移性肿瘤中过表达并与肿瘤的侵袭性和转移潜能呈正相关[10-14], 因此, 阻断V-ATPases的表达可以抑制肿瘤的生长和转移. 有研究[15,16]发现PPIs能抑制V-ATPases的表达, 并能逆转细胞内外的pH梯度, 还能抑制V-ATPases活性且改变其亚细胞定位[17,18], 从而改变肿瘤微环境. 有研究[19]发现泮托拉唑(pantoprazole, PPZ)抑制增殖、诱导凋亡, 削弱细胞转移, 这也许是PPIs抑制V-ATPases的结果. 用兰索拉唑作用于乳腺癌细胞后能剂量依赖性的诱导细胞凋亡, 动物模型试验也证实兰索拉唑能显著抑制肿瘤发生并引发大规模的肿瘤细胞凋亡[20]. 还有研究[21]发现PPZ抑制小鼠肿瘤细胞V-ATPase的表达并抑制了另一个pH调节剂单羧酸转运(monocarboxylate transporter-1, MCT-1)表达, 与此同时, 腹水中乳酸的水平也降低. 所以, 近年来V-ATPases被提出作为抗癌治疗的靶点[22,23], 并有研究[18,24,25]表明, PPIs如奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑具抗癌活性.

2 PPI改善肿瘤耐药

肿瘤细胞对化疗药物不敏感和耐药是肿瘤治疗失败的主要原因, 而药物分布局限也许是药物抵抗的重要机制[26-32]. 对于化疗的肿瘤而言, 药物必须从血管有效的分布在整个肿瘤

组织甚至每个癌细胞达到一定的浓度才能引起细胞毒性[33,34]. 肿瘤细胞特殊的外酸内碱pH梯度和胞内的溶酶体、核内体等酸性细胞器影响了药物的摄取及活性, 因为很多化疗药物如蒽环类、长春新碱等呈弱碱性且亲脂性弱, 部分细胞外的药物在酸性环境中易发生质子化而不能透过胞膜, 从而不能进入肿瘤细胞内; 部分药物虽然能进入细胞内, 但他们容易积聚在质子化和游离的酸性细胞器中[35], 从而阻碍药物吸收入核作用于靶DNA. 药物在细胞内的作用是pH值依赖的, 细胞内轻微的pH改变都会对药物作用产生影响[36], 但药物敏感株V-ATPases活性较低, 调节pH能力差, 而耐药株对细胞pH稳定有较强的调节力[37], 这也许就是抗癌药物效果不佳的原因. 有研究表明, V-ATPases高表达[22]和活化增强[38]为肿瘤细胞耐药的机制之一. 另外, 通过增加酸性囊泡循环, 将药物排出细胞外可能是耐药产生的又一因素[37,39]. 归结起来, 肿瘤耐药的根本原因是其特殊的酸性环境, 碱化其细胞外环境也许会改善耐药现状. Taylor等[40]研究指出, 改变酸性肿瘤微环境是一种有效的, 耐受性良好, 成本较低的, 能克服抗癌药物耐药的新策略. 也有研究[41,42]发现, 碳酸氢盐碱化肿瘤细胞移植瘤小鼠能改善化疗药物敏感性, 碱化肿瘤细胞外环境可逆转溶酶体的化疗药物积聚[43]. 有研究[18]证实, PPI预处理的细胞株对铂类化合物、5-氟尿嘧啶、长春新碱等药物的化疗更敏感, 能显著增加胞质和核内细胞毒性药物; 同时进行动物体内实验, 口服PPI预处理可诱导顺铂对人实体肿瘤的敏感性. 陈敏等[44]研究发现, PPZ预处理能剂量依赖性的降低胃癌细胞株SGC7901和SGC7901耐药株的生存能力, 使化疗药物达到最大的细胞毒性, 并提高耐药株移植瘤裸鼠的抗肿瘤效果, 增加肿瘤组织中的凋亡指数. Patel等[45]的研究也发现, PPZ(>200 μmol/L)增加胞内pH值和阿霉素核摄取, PPZ预处理增加阿霉素的组织渗透力、实体肿瘤的血液分布和细胞毒性, 并且能增加人乳腺癌细胞MCF-7移植瘤小鼠生长延迟. You等[46]发现, 将人乳腺癌细胞耐药株MCF-7/ADR的V-ATPase敲除后, 能增加化学治疗药物敏感性. 最近又发现, 无论在体内还是体外, 质子泵抑制剂兰索拉唑与紫杉醇联合运用对转移性黑色素瘤的疗效较单纯运用紫杉醇有效[47]; 而且兰索拉唑与其他PPI相比具有更高的抗肿瘤效果, 并且在低剂量最有效[48]. PPI增敏原理是通过调控V-ATPases的表达和活性, 从而改变肿瘤细胞内外以及细胞内各区室间的pH梯度, 进而促进化疗药物进入细胞和核内发挥功能[18].

相关报道 特殊的质子泵V-ATPases是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)作用的重要靶点, 通过Wnt/β-catenin信号通路抑制其在肿瘤中的表达, 改变肿瘤微环境, 与PPI改善肿瘤耐药密切相关.

3 PPI影响肿瘤发展的相关机制

有研究[49]发现PPIs可浓度依赖性地抑制耐药胃癌细胞内的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、Akt及其下游分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、HIF-1α表达, 同时抑制Akt底物的磷酸化, 表明PPIs可抑制耐药胃癌细胞内的PI3K/Akt/mTOR/HIF-1α信号通路. Chen等[50]也研究证实泮托拉唑能明显抑制V-ATPase、mTOR、HIF-1α、P-糖蛋白(P-glyco-protein, P-gp)和多药耐药相关蛋白1(multidrug resistanec-associated protein 1, MRP1)在耐药株的表达, 可能是通过下调V-ATPases/mTOR/HIF-1α/P-gp和MRP1信号通路.

受翻译调控的肿瘤蛋白(translationally controlled tumor protein, TCTP)在许多肿瘤细胞中高度表达, 在肿瘤的进展中发挥重要的作用. Ma等[51]发现, TCTP水平下降抑制结肠癌细胞增殖和迁移. 有研究[52]认为TCTP通过其N端和Bcl-xL的BH3结构域相互作用, 阻止Bcl-xl磷酸化而起到抗凋亡作用; 也有研究者[53]认为, TCTP通过嵌入线粒体膜抑制Bax的二聚体化, 降低线粒体损伤, 抑制细胞凋亡, 这两者间的关系和具体的作用靶点还需进一步的深入研究. 质子泵抑制剂奥美拉唑和泮托拉唑浓度依耐性地减少HEK293和U937细胞中TCTP分泌[54], 这可能是PPI作用于其他非消化系肿瘤的新突破点.

PPZ诱导细胞凋亡, 减少胃癌细胞分泌IL-6, 抑制STAT3的激活, 且下调其下游靶点c-Myc、cyclinD1和Bcl-2, 其作用机制部分是通过抑制IL-6/STAT3信号通路[55]. 还有研究[20]发现PPZ治疗引起磷酸化的肺耐药蛋白(lung resistance protein-6, LRP6)减少, 而不是LRP6. β-catenin及其Wnt/β-catenin信号通路的靶基因*c-Myc*和*cyclinD1*都随着V-ATPases的抑制而减

创新盘点

本文从控制细胞内外PH的质子泵入手, 总结了质子泵抑制剂对肿瘤微环境以及肿瘤耐药机制的影响, 为质子泵抑制剂作为肿瘤治疗新策略提供理论依据.

少. 因此, PPZ可作为V-ATPases的特异性抑制剂, 通过抑制Wnt/β-catenin信号通路中LRP6的磷酸化治疗胃癌. PPZ治疗后, 肿瘤细胞凋亡并伴随细胞外信号调节激酶失活, 相比之下, 正常胃黏膜细胞通过过表达抗凋亡调节分子热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)和HSP27阻止泮托拉唑诱导凋亡, 在裸鼠移植瘤模型中, 泮托拉唑显著抑制肿瘤发生并引起大范围的细胞凋亡, 可见PPI有选择性的抗肿瘤效应[24].

HIF-1已被证明是调节肿瘤细胞生存中具有重要作用的一个转录因子, 在低氧条件下和细胞外pH值低时被激活并维持稳定[56]. *HIF-1α*基因在给予PPZ的肿瘤中表达下降[21]. HIF-1α可以调节葡萄糖转运蛋白(glucose transporter-1, GLUT-1)的表达[56,57], GLUT-1表达减少会减少肿瘤细胞对葡萄糖的摄取, 最终诱导细胞死亡增强. HIF-1是HSP70和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的调节分子, 这些分子又可以稳定HIF-1蛋白[16,56,58]. HSP70和TGF-β被证实在肿瘤细胞中抗凋亡和利于细胞存活, 给予PPZ体外处理细胞导致HSP70和TGF-β的表达减少可能是HIF-1α表达减少的直接后果. IL-10、IL-4和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)下调与增强肿瘤细胞凋亡相关[59-61], 而且IL-10可以调节细胞凋亡蛋白Bcl-2. Sulkowska等[56]研究发现, Bcl-2蛋白在PPZ作用的肿瘤小鼠中表达减少可能是增强凋亡的原因之一; 另外, 在予以PPZ作用的肿瘤小鼠中CAD、p53和PUMA的表达增加, 可以得出PPZ诱导肿瘤细胞凋亡是通过依赖Caspase和p53通路的激活. 总之, 肿瘤细胞的增殖、迁移和凋亡等生物学行为受复杂的信号通路网络调节, 而在不同的肿瘤中也可能存在不同的机制, 质子泵抑制剂在其中的作用靶点和机制等, 这些都有待进一步的研究.

4 结论

肿瘤在医学领域一直是需要攻克的难题, 也一直是科学研究的热点, 虽然在这方面的研究近年来取得了很大进展, 但肿瘤的发病率和死亡率仍居高不下. PPI作为一类最常用最有效的抑酸药, 近来发现与肿瘤的进程关系密切. 总之, PPI在肿瘤微环境和改善肿瘤耐药方面具有很重要的地位,其相关的机制虽已有一些探索, 但其确切的机制、靶向治疗的证据还有待进一步深入的研究. 另外, 目前这方面的研究大多还在体外和动物实验阶段, 还需要更多大量的临床实验来证实相关的药物配伍、疗效以及不良反应.

5 参考文献

1 Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S11-S22 [PMID: 15456710]
2 Cairns R, Papandreou I, Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 61-70 [PMID: 16513837]
3 López-Lázaro M. The warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 305-312 [PMID: 18393789]
4 Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize. *J Cell Biochem* 2007; 101: 937-949 [PMID: 17171643]
5 De Milito A, Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future Oncol* 2005; 1: 779-786 [PMID: 16556057]
6 Morita T, Nagaki T, Fukuda I, Okumura K. Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1992; 268: 297-305 [PMID: 1379335]
7 Martínez-Zaguilán R, Seftor EA, Seftor RE, Chu YW, Gillies RJ, Hendrix MJ. Acidic pH enhances the invasive behavior of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 176-186 [PMID: 8605731]
8 Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-6707 [PMID: 16818644]
9 Raghunand N, Mahoney B, van Sluis R, Baggett B, Gillies RJ. Acute metabolic alkalosis enhances response of C3H mouse mammary tumors to the weak base mitoxantrone. *Neoplasia* 2001; 3: 227-235 [PMID: 11494116]
10 Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 771-794 [PMID: 20015196 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00994.x]
11 Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1441-1454 [PMID: 17895480]
12 Subarsky P, Hill RP. The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 237-250 [PMID: 12741682]
13 Nishi T, Forgac M. The vacuolar (H+)-ATPases--nature's most versatile proton pumps. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 94-103 [PMID:

11836511]
14 Sennoune SR, Bakunts K, Martínez GM, Chua-Tuan JL, Kebir Y, Attaya MN, Martínez-Zaguilán R. Vacuolar H+-ATPase in human breast cancer cells with distinct metastatic potential: distribution and functional activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1443-C1452 [PMID: 14761893]
15 Chen M, Zou X, Luo H, Cao J, Zhang X, Zhang B, Liu W. Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells. *Cell Biol Int* 2009; 33: 1008-1019 [PMID: 19501661]
16 Chiche J, Ilc K, Laferrière J, Trottier E, Dayan F, Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH. *Cancer Res* 2009; 69: 358-368 [PMID: 19118021 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2470]
17 De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1049-1054 [PMID: 15957961]
18 Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1702-1713 [PMID: 15547183]
19 Shen W, Zou X, Chen M, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L, Liu P. Effect of pantoprazole on human gastric adenocarcinoma SGC7901 cells through regulation of phospho LRP6 expression in Wnt/β-catenin signaling. *Oncol Rep* 2013; 30: 851-855 [PMID: 23754096 DOI: 10.3892/or.2013.2524]
20 Zhang S, Wang Y, Li SJ. Lansoprazole induces apoptosis of breast cancer cells through inhibition of intracellular proton extrusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 424-429 [PMID: 24802401]
21 Vishvakarma NK, Singh SM. Mechanisms of tumor growth retardation by modulation of pH regulation in the tumor-microenvironment of a murine T cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 27-39 [PMID: 20685069 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.06.012]
22 Sennoune SR, Luo D, Martínez-Zaguilán R. Plasmalemmal vacuolar-type H+-ATPase in cancer biology. *Cell Biochem Biophys* 2004; 40: 185-206 [PMID: 15054222]
23 De Milito A, Canese R, Marino ML, Borghi M, Iero M, Villa A, Venturi G, Lozupone F, Iessi E, Logozzi M, Della Mina P, Santinami M, Rodolfo M, Podo F, Rivoltini L, Fais S. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *Int J Cancer* 2010; 127: 207-219 [PMID: 19876915 DOI: 10.1002/ijc.25009]
24 Yeo M, Kim DK, Kim YB, Oh TY, Lee JE, Cho SW, Kim HC, Hahm KB. Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8687-8696 [PMID: 15623654]
25 De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino ML, Federici C, Perdicchio M, Matarrese P, Lugini L, Nilsson A, Fais S. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67: 5408-5417 [PMID: 17545622]
26 Eikenberry S. A tumor cord model for doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors. *Theor Biol Med Model* 2009; 6: 16 [PMID: 19664243 DOI: 10.1186/1742-4682-6-16]
27 Kyle AH, Huxham LA, Yeoman DM, Minchinton AI. Limited tissue penetration of taxanes: a mechanism for resistance in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2804-2810 [PMID: 17473214]
28 Primeau AJ, Rendon A, Hedley D, Lilge L, Tannock IF. The distribution of the anticancer drug Doxorubicin in relation to blood vessels in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8782-8788 [PMID: 16361566]
29 Lankelma J, Dekker H, Luque FR, Luykx S, Hoekman K, van der Valk P, van Diest PJ, Pinedo HM. Doxorubicin gradients in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1703-1707 [PMID: 10430072]
30 Tunggal JK, Cowan DS, Shaikh H, Tannock IF. Penetration of anticancer drugs through solid tissue: a factor that limits the effectiveness of chemotherapy for solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1583-1586 [PMID: 10389947]
31 Jain RK. Delivery of molecular medicine to solid tumors: lessons from in vivo imaging of gene expression and function. *J Control Release* 2001; 74: 7-25 [PMID: 11489479]
32 Sriraman SK, Aryasomayajula B, Torchilin VP. Barriers to drug delivery in solid tumors. *Tissue Barriers* 2014; 2: e29528 [PMID: 25068098 DOI: 10.4161/tisb.29528]
33 Di Paolo A, Bocci G. Drug distribution in tumors: mechanisms, role in drug resistance, and methods for modification. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 109-114 [PMID: 17288875]
34 Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 583-592 [PMID: 16862189]
35 Ouar Z, Lacave R, Bens M, Vandewalle A. Mechanisms of altered sequestration and efflux of chemotherapeutic drugs by multidrug-resistant cells. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 91-100 [PMID: 10408356]
36 Harguindey S, Orive G, Luis Pedraz J, Paradiso A, Reshkin SJ. The role of pH dynamics and the Na+/H+ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin--one single nature. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 1-24 [PMID: 16099110]
37 Bour-Dill C, Gramain MP, Merlin JL, Marchal S, Guillemin F. Determination of intracellular organelles implicated in daunorubicin

应用要点
综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤微环境的关系, 为肿瘤的治疗提供了新的理论依据和线索.

名词解释

受翻译调控的肿瘤蛋白: 是一种普遍存在并大量表达的蛋白, 其合成受钙、真核翻译起始因子和双链RNA依赖的蛋白激酶调节, 具有与钙和微管蛋白结合、抗细胞凋亡、抑制翻译、促进组胺释放等生物学活性.

cytoplasmic sequestration in multidrug-resistant MCF-7 cells using fluorescence microscopy image analysis. *Cytometry* 2000; 39: 16-25 [PMID: 10655559]

38 Ouar Z, Bens M, Vignes C, Paulais M, Pringel C, Fleury J, Cluzeaud F, Lacave R, Vandewalle A. Inhibitors of vacuolar H+-ATPase impair the preferential accumulation of daunomycin in lysosomes and reverse the resistance to anthracyclines in drug-resistant renal epithelial cells. *Biochem J* 2003; 370: 185-193 [PMID: 12435274]

39 Larsen AK, Escargueil AE, Skladanowski A. Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 217-229 [PMID: 10739876]

40 Taylor S, Spugnini EP, Assaraf YG, Azzarito T, Rauch C, Fais S. Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. *Drug Resist Updat* 2015 Aug 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26341193 DOI: 10.1016/j.drup.2015.08.004]

41 Mahoney BP, Raghunand N, Baggett B, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1207-1218 [PMID: 14505800]

42 Raghunand N, Mahoney BP, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1219-1229 [PMID: 14505801]

43 Simon S, Roy D, Schindler M. Intracellular pH and the control of multidrug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1128-1132 [PMID: 8302842]

44 陈敏, 邹晓平, 曹俊, 张斌, 刘文佳, 吴育美, 林海. 质子泵抑制剂提高人胃腺癌细胞化学治疗敏感性研究. 中华消化杂志 2009; 29: 463-467

45 Patel KJ, Lee C, Tan Q, Tannock IF. Use of the proton pump inhibitor pantoprazole to modify the distribution and activity of doxorubicin: a potential strategy to improve the therapy of solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6766-6776 [PMID: 24141627 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0128]

46 You H, Jin J, Shu H, Yu B, De Milito A, Lozupone F, Deng Y, Tang N, Yao G, Fais S, Gu J, Qin W. Small interfering RNA targeting the subunit ATP6L of proton pump V-ATPase overcomes chemoresistance of breast cancer cells. *Cancer Lett* 2009; 280: 110-119 [PMID: 19299075]

47 Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer Lett* 2015; 356: 697-703 [PMID: 25449440]

48 Lugini L, Federici C, Borghi M, Azzarito T, Marino ML, Cesolini A, Spugnini EP, Fais S. Proton pump inhibitors while belonging to the same family of generic drugs show different anti-tumor effect. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2015 May 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26018420 DOI: 10.3109/14756366.2015.1046062]

49 李建琦, 陈敏, 张松, 王军, 许春红, 邹晓平. PPIs抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路逆转胃癌细胞的化疗多药耐药. 胃肠病学 2012; 17: 579-586

50 Chen M, Huang SL, Zhang XQ, Zhang B, Zhu H, Yang VW, Zou XP. Reversal effects of pantoprazole on multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma cells by down-regulating the V-ATPases/mTOR/HIF-1α/P-gp and MRP1 signaling pathway in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2474-2487 [PMID: 22396185 DOI: 10.1002/jcb.24122]

51 Ma Q, Geng Y, Xu W, Wu Y, He F, Shu W, Huang M, Du H, Li M. The role of translationally controlled tumor protein in tumor growth and metastasis of colon adenocarcinoma cells. *J Proteome Res* 2010; 9: 40-49 [PMID: 19621893 DOI: 10.1021/pr9001367]

52 Yang Y, Yang F, Xiong Z, Yan Y, Wang X, Nishino M, Mirkovic D, Nguyen J, Wang H, Yang XF. An N-terminal region of translationally controlled tumor protein is required for its antiapoptotic activity. *Oncogene* 2005; 24: 4778-4788 [PMID: 15870695]

53 Susini L, Besse S, Duflaut D, Lespagnol A, Beekman C, Fiucci G, Atkinson AR, Busso D, Poussin P, Marine JC, Martinou JC, Cavarelli J, Moras D, Amson R, Telerman A. TCTP protects from apoptotic cell death by antagonizing bax function. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1211-1220 [PMID: 18274553 DOI: 10.1038/cdd.2008.18]

54 Choi S, Min HJ, Kim M, Hwang ES, Lee K. Proton pump inhibitors exert anti-allergic effects by reducing TCTP secretion. *PLoS One* 2009; 4: e5732 [PMID: 19484128 DOI: 10.1371/journal.pone.0005732]

55 Huang S, Chen M, Ding X, Zhang X, Zou X. Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 585-592 [PMID: 23973653 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.021]

56 Sulkowska M, Wincewicz A, Sulkowski S, Koda M, Kanczuga-Koda L. Relations of TGF-beta1 with HIF-1 alpha, GLUT-1 and longer survival of colorectal cancer patients. *Pathology* 2009; 41: 254-260 [PMID: 19142800 DOI: 10.1080/00313020802579318]

57 Nishi H, Nakada T, Hokamura M, Osakabe Y, Itokazu O, Huang LE, Isaka K. Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor-beta3 in trophoblast. *Endocrinology* 2004; 145: 4113-4118 [PMID: 15155569]

58 López-Lázaro M. HIF-1: hypoxia-inducible factor or dysoxia-inducible factor? *FASEB J* 2006; 20: 828-832 [PMID: 16675839]

59 Cortes JR, Rivas MD, Molina-Infante J, Gonzalez-Nuñez MA, Perez-G M, Masa JF, Sanchez JF, Zamorano J. Omeprazole inhibits IL-4 and IL-13 signaling signal transducer and activator of transcription 6 activation and reduces lung inflammation in murine asthma. *J Allergy Clin*

Immunol 2009; 124: 607-610, 610.e1 [PMID: 19665777 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.023]

60 Park YH, Sohn SK, Kim JG, Lee MH, Song HS, Kim MK, Jung JS, Lee JJ, Kim HJ, Kim DH. Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2107-2115 [PMID: 19276283 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1588]

61 Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbí A, Attisano L, Bernabéu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276: 38527-38535 [PMID: 11486006]

同行评价

本文较好地综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤凋亡、增殖等机制的影响, 为认识肿瘤酸性微环境的生物学作用提供了参考.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5004

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5004-5010
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展

吴明昊, 刘 剑, 高 宇, 胡桂才

背景资料
胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类药物是一种新型降糖药物, 目前研究发现此类药物对肾脏的保护作用, 若能明确其作用机制, 将对于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)以及糖尿病合并慢性肾脏病的临床治疗带来新的期望.

吴明昊, 刘剑, 承德医学院研究生学院 河北省承德市 067000

高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

胡桂才, 承德医学院附属医院肾脏内科 河北省承德市 067000

吴明昊, 在读硕士, 主要从事肾脏病学的研究.

作者贡献分布: 本文综述由吴明昊与刘剑完成; 由高宇与胡桂才审校.

通讯作者: 胡桂才, 主任医师, 研究生导师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院肾脏内科.
cdguicaihu@126.com
电话: 0314-2270061

收稿日期: 2015-07-03
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Yu Gao, Gui-Cai Hu

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Gui-Cai Hu, Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Gui-Cai Hu, Chief Physician, Department of Nephrology, Chengde Medical College Affiliated Hospital, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. cdguicaihu@126.com

Received: 2015-07-03
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

The drugs based on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) not only lower urinary protein, but also increase urine sodium excretion and improve the pathological changes of kidney disease. However, the mechanism is not very clear and may be associated with atrial natriuretic peptide, renin angiotensin axis, and oxidative stress. This review focuses on the progress in understanding the relationship between GLP-1 and the kidney.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Incretin; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Kidney

Wu MH, Liu J, Gao Y, Hu GC. Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5004-5010 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5004

摘要

胰高血糖素样肽1类降糖药物可降低尿蛋白、增加尿钠排出以及改善肾脏疾病的组织病理改变, 但其机制尚不明确, 可能与心房钠尿肽、肾素-血管紧张素轴、氧化应激

同行评议者
高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

有关. 本文就胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠促胰素; 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 二肽基肽酶Ⅳ抑制剂; 肾脏

核心提示: 胰高血糖素样肽1类药物对肾脏具有保护作用, 但机制并不明确. 本文就此类药物对肾脏影响以及可能的作用机制的最新研究成果做一总结, 旨在为该类药物应用提供理论基础.

吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才. 胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5004-5010 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5004

0 引言

早期研究[1]发现, 口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显强于静脉注射, 并称此现象为“肠促胰素效应”, 而肠促胰素在此发挥重要作用. 肠促胰素是由肠上皮内分泌细胞分泌的一类肠源性激素, 其能调节摄食后机体的代谢反应, 在调控食欲、减轻体质量、稳定血糖等方面发挥着重要作用. 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)属于肠促胰素的一种, 提高体内GLP-1浓度已成为治疗2型糖尿病、肥胖症等代谢性疾病的新途径. GLP-1降糖药物是一类新型降糖药物. 该类药物与传统降糖药物相比具有较低的低血糖风险和减轻体质量的作用, 故在糖尿病及肥胖症治疗中越来越受到关注[2]. 目前在我国临床的此类药物有GLP-1受体激动剂: 艾塞那肽(商品名百泌达)、利拉鲁肽(商品名诺和力)和二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidase Ⅳ, DPP-4)抑制剂: 西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、维格列汀. 此类药物机制均通过提高体内GLP-1浓度进而发挥其效应. 大量基础及临床研究证实, GLP-1同时具有对胰腺及胰腺外的作用, 其中包括对肾脏功能的影响[3-6], 但具体作用机制仍不明确. 本文就GLP-1降糖药物与肾脏关系的研究进展作一综述.

1 GLP-1的特点

GLP-1由人的2号常染色体长臂的胰高血糖素原基因编码, 经修饰后形成的一种含有30个氨基酸序列的胃肠激素[7,8]. 进食刺激后, 由肠道内分泌细胞L细胞分泌, 进入循环后, 与胰岛β细胞上的GLP-1受体结合, 激活了cAMP依赖的PKA信号, 而后呈葡萄糖浓度依赖方式促进胰岛素分泌[9-11]. 此外, GLP-1可以刺激胰岛素合成, 增加β细胞数量, 抑制胰高血糖素的分泌. 然而天然的GLP-1在体内会迅速被DPP-4降解, 半衰期不足2 min. 其作为治疗药物的临床应用价值十分有限. 解决这一问题有两种方法: 一是利用DPP-4抑制剂增加内源性GLP-1的半衰期; 二是利用GLP-1受体激动剂抵抗DPP-4的降解作用. 目前临床应用的GLP-1降糖药物通过上述药理机制提高体内GLP-1的浓度, 进而发挥其效应.

GLP-1受体广泛分布于各个组织中(如胰腺、肝脏、心血管、脑等)[12-14], 在肾脏的分布, 研究[15,16]发现GLP-1受体表达于肾脏系膜细胞、肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞等. GLP-1与GLP-1受体结合, 发挥其生物学效应如增加尿钠排出、改善心肌缺血、降低收缩压[17]、降低肝酶、抑制食欲、增加饱腹感[18]等, 进而对肾脏[19]、心脏[18]、肝脏及神经系统[20]均有保护作用.

2 GLP-1类降糖药物对肾脏的影响

近年研究发现: GLP-1能够影响肾脏的电解质排泄、肾血流量、肾小球滤过率、血压等, 与此同时在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)研究中发现GLP-1类降糖药物对肾脏的保护作用.

2.1 对电解质的影响 既往动物实验证实, 天然GLP-1、GLP-1受体激动剂以及DPP-4抑制剂均有促进尿钠排出、并产生利尿效应, 且这些作用均呈剂量依赖性. 其机制可能GLP-1降低了大鼠近端小管钠的重吸收[21,22]. 近端小管钠的重吸收多数通过Na^+-H^+离子交换体3(Na^+/H^+ ex-changer isoform 3, NHE3)途径介导, 小部分由Na-葡萄糖转运体2(sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)介导. SGLT-2主要集中分布于肾近曲小管中, 尿液中的葡萄糖通过SGLT-2介导可逆浓度转运至肾小管上皮细胞, 再经肾小管上皮细胞基底膜处的葡萄糖转运体2介导, 进入血循环中, 临床应用的SGLT-2

研发前沿
研究发现GLP-1类药物除了降糖作用外, 还可明显降低尿白蛋白水平、增加尿钠排泄并改善DN组织病理学改变, 但药理作用机制尚待进一步阐明.

相关报道 Thomson等发表多篇论文阐述GLP-1对肾脏肾小球滤过率、肾血流量、尿白蛋白水平的影响. Lim等发表数篇论文就GLP-1类药物对肾脏保护作用机制进行阐述.

抑制剂达格列净就是通过阻断此过程、增加尿糖排泄进而降低血糖[23-25]. 有学者提出GLP-1在近端小管上皮细胞刷状缘与GLP-1受体结合, 并通过激活蛋白激酶A途径降低NHE3的活性, 进而导致尿钠重吸收减少、尿钠排泄增加[26]. 此外研究发现GLP-1可减少肾脏去神经支配大鼠的尿钠的重吸收[27], 有学者解释可能是GLP-1影响中枢神经, 进而调控肾脏的传出神经, 发挥此效应[28]. 与此同时, 尿钠排泄增加及利尿效应会伴随着少量钾、钙、磷、氯排出.

2.2 对肾血流量、肾小球滤过率的影响 GLP-1能显著增加正常大鼠以及肥胖大鼠的肾血流量和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR). Thomson等[26]发现在禁水状态下, 艾塞那肽可以使正常大鼠双肾GFR增加25%, 使单一肾单位的GFR增加33%-50%. 而在高脂饮食诱导的肥胖大鼠, 艾塞那肽能使大鼠双肾GFR增加30%-40%. 临床研究亦发现GLP-1能使肥胖合并胰岛素抵抗患者GFR上升6%, 但此效应未在健康人群中体现. 总结上述实验结果发现, GLP-1能够明显增加健康啮齿动物和机体代谢受损人群及动物的GFR, 但对健康人群作用较小, 造成这一现象的原因还不清楚. 有学者认为, GLP-1受体激活对GFR的影响取决于受试对象、代谢状态、药物干预时间[28].

2.3 对血压的影响 应用艾塞那肽对肥胖db/db小鼠和盐敏感性Dahl大鼠干预12 wk, 结果表明两种动物模型均可通过减少钠盐潴留明显降低血压. 研究发现西格列汀亦可降低青年高血压大鼠的血压[29,30]. GLP-1降压机制尚不明确, 可能与GLP-1的排钠、舒张血管作用有关. 然而近期一项临床荟萃分析示GLP-1受体激动剂应用与高血压无显著关联, 仍需进一步研究探索[31].

2.4 与DN的关系 GLP-1降糖药物可改善DN[32]. DN是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的最常见原因. DN的发病机制非常复杂, 其中包括肾小球内压的增高和高滤过状态. 此外, 活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和炎症因子在疾病进展所起到的作用越来越得到公认和重视. 近几年大量STZ诱导1型糖尿病动物模型实验证实, 艾塞那肽、利拉鲁肽、维格列汀、利格列汀、维格列汀, 均能改善尿白蛋白清除率, 氧化应激、炎症因子以及肾组织病理学变化[33,34]. Mega等[35]应用西格列汀干预ZDF糖尿病大鼠6 wk, 肾小球萎缩、系膜扩张、基底膜增厚病理改变均有所缓解, 小动脉透明变性和动脉硬化得到改善. 另一项研究[36]发现维格列汀可降低糖尿病大鼠尿白蛋白/肌酐比, 肌酐清除率上升, 肾脏系膜扩张得到缓解且呈维格列汀剂量依赖性改变, 小球硬化和基底膜增厚得以改善. 一项临床研究[37]对23例2型糖尿病合并DN的患者在常规治疗基础上增加利拉鲁肽为期1年的治疗, 在干预前后反复监测GFR, 结果显示利拉鲁肽明显降低GFR下降率和尿白蛋白排泄率. 2012年中国学者Zhang等[38]临床研究同样发现上述结果: 对2型糖尿病伴微量白蛋白尿患者进行为期16 wk的艾塞那肽治疗后, 患者24 h尿白蛋白总量从107 mg降至65 mg(P<0.05). 上述实验均证实了GLP-1类降糖药物对DN的保护作用.

2.5 与急性肾损伤的关系 有研究称GLP-1降糖药物能改善大鼠的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI). Katagiri等[39]利用化疗药顺铂诱导出大鼠AKI模型, 并分别应用阿格列汀和艾塞那肽进行干预, 结果显示阿格列汀和艾塞那肽均可降低Bax/Bcl-2, Bim/Bcl-2凋亡因子的表达, 减少顺铂诱导的肾损伤和细胞凋亡, 并大胆预测肠肾轴可能是将来治疗AKI的新靶点. 目前GLP-1降糖药物与AKI关系的研究较少, 需我们做进一步探索.

3 GLP-1类降糖药物对肾脏影响的作用机制

目前实验已证实证GLP-1降糖药物对肾脏有保护作用, 但具体机制仍不明确, 可能与心房钠尿肽、肾素-血管紧张素系统、肾脏的氧化应激有关.

3.1 肠-心-ANP轴 Kim等[22]认为, GLP-1调节降压作用是通过心肌细胞-心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)实现, 并且提出肠-心-ANP轴概念, GLP-1对肾脏的生理效应继发于心肌细胞ANP的释放, 但此观点遭到质疑. 为探索肠-心-ANP轴在人类中是否存在, Skov等[40]检测了输注GLP-1的健康男性的血浆ANP. 结果示输注GLP-1后尿钠排泄增加, 但血浆ANP无明显改变. 人类机体是否存在肠-心-ANP轴有待进一步验证.

3.2 肾素-血管紧张素系统 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)对机体调节血压和水钠平衡起重要作用[41]. 血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, ANG2)是RAS发挥效应的主要激素, 其能增加NHE3活性和氧化应激水平. 动物研究[42]表明, GLP-1能够有效改善ANG2诱导的高血压. 在体外, GLP-1通过PKA途径完全阻断ANG2诱导的氧化应激, 从而防止系膜细胞损伤. 在肾小球内皮细胞中, GLP-1受体通过PKA途径抑制ANG2信号cRaf(Ser259)传导, 进而抑制ANG2的生物学作用[43]. 在健康人群中输注GLP-1, 血浆ANG2浓度迅速降低, 表明血循环中ANG2的含量受GLP-1的影响. 同时实验研究[44,45]表明: GLP-1受体对机体的调节作用与ANG2信号下降所产生的机体反应相一致. 如对胰岛素分泌, β细胞存活, 胃蠕动, 肥胖, 高血压, 心脏的影响. 以上的研究结果均提示, GLP-1可能是通过抑制RAS进而影响肾脏生理活动.

3.3 氧化应激 Fujimura等[46]利用胃促生长素Ghrelin, 对ANG2诱导的氧化应激状态小鼠进行干预, 结果显示小鼠肾功能以及肾脏纤维化程度明显改善, 其具体机制可能是Ghrelin通过上调线粒体解耦联蛋白2(uncoupling protein2, UCP2)进而抑制线粒体介导的氧化应激水平, 而线粒体氧化应激下降会下调转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)、纤溶酶原激活物抑制物PAI-1的表达, 减轻大鼠肾脏纤维化. 此外该实验提示大鼠氧化应激的程度与肾脏损害存在显著关系. 目前有报道[47]称, 在糖尿病大鼠肾脏中热休克蛋白70(heat shock response, HSP70)的基因及蛋白水平与正常组相比表达明显增加(HSP是一种保护性蛋白, 热损伤及氧化应激状态可诱导其生成). 早期DN以及晚期肾病患者机体的氧化应激水平增加. Ojima等[33]发现艾塞那肽可减少糖尿病大鼠肾脏晚期糖基化产物以及活性氧簇ROS. Shiraki等[4]实验证实利拉鲁肽可明显抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)诱导的NADPH氧化酶亚基gp91(phox)和P22(phox)的表达, 并能显著增加锰超氧化物歧化酶-2的mRNA和蛋白水平以及过氧化氢酶水平. Hendarto等[5]实验发现, 利拉鲁肽可以抑制肾系膜细胞NADPH过氧物酶的生成, 进而抑制活性氧簇ROS的产生, 同时系膜细胞病理学变化有所改善. 上述实验提示GLP-1类似物极有可能通过抑制机体氧化应激水平, 发挥对肾脏的保护作用.

4 肠促胰素类药物的安全性

GLP-1半衰期短主要是因为酶的迅速降解, 但GLP-1类降糖药物也有通过自由滤过方式被肾脏清除. 艾塞那肽能被肾脏清除, 其清除率明显与肾损伤严重程度有关. 临床研究发现ESRD患者艾塞那肽的清除率较正常组减少84%. 此外有个案报道艾塞那肽可诱发肾功能改变, 因此, 2014年中华医学会糖尿病分会在GLP-1药物临床应用共识中指出, 艾塞那肽可用于轻、中度肾损伤的治疗, 但如果肌酐清除率<30 mL/min或肌酐清除率<50 mL/min且持续降低, 不推荐使用艾塞那肽. 利拉鲁肽不是经过肾脏清除, 在体内可完全降解, 但因目前缺少足够临床证据, 故当肌酐清除率<60 mL/min, 亦不推荐使用利拉鲁肽. 西格列汀, 维格列汀, 沙格列汀和阿格列汀主要通过肾脏排泄而利格列汀主要是经肝脏清除. 利格列汀可以应用于肾损害的所有阶段, 不需要调整剂量, 而西格列汀, 维格列汀和沙格列汀治疗糖尿病合并肾损害时需要根据指南调整剂量[48].

5 结论

随着病程的进展, 临床发现糖尿病患者可伴有不同程度的肾损伤. 同时亦发现慢性肾脏病患者可伴有不同程度的胰岛素抵抗, 甚至合并糖尿病. 在近年临床及基础研究中发现肠促胰素除了降糖作用外, 还能明显降低尿白蛋白水平, 并改善肾脏病组织的病理改变. GLP-1的肠促胰素效应、增加尿钠排泄、抗氧化以及包括对肾脏在内的多器官的保护作用让人感到欣喜. AKI是全球关注的主要健康问题, 目前仍缺乏行之有效的预防和治疗措施[49]. 探索GLP-1类药物对AKI的影响可以借鉴GLP-1对心肌再灌注损伤的预防作用[50]. GLP-1类药物对肾脏的保护作用已得到证实, 但其具体作用机制仍未阐明, 仍需我们进行深入研究. 一旦有所新的突破, 将会为GLP-1类药物在治疗糖尿病以及肾脏病等其他系统疾病带来新的期望.

创新盘点

本文通过对目前GLP-1类降糖药物与肾脏关系的大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对GLP-1类药物对肾脏保护的作用机制做了深入全面总结和分析.

应用要点

本文通过GLP-1类降糖药物与肾脏关系的探讨, 为该类药物在临床应用提供理论基础.

6 参考文献

1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082 [PMID: 14228531]

2 刘剑, 吴明昊, 高宇. 肠促胰素分泌分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2582-2587

3 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439 [PMID: 17928588]

4 Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, Kodama K, Sakamoto Y, Kotooka N, Hirase T, Node K. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF-α-induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-382 [PMID: 22284365 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039]

5 Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-1434 [PMID: 22554832]

6 Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1098-1108 [PMID: 21340625 DOI: 10.1007/s00125-011-2069-9]

7 Drucker DJ, Mojsov S, Habener JF. Cell-specific post-translational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene. *J Biol Chem* 1986; 261: 9637-9643 [PMID: 3525530]

8 Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467-1475 [PMID: 3530719]

9 van Delft J, Uttenthal LO, Hermida OG, Fontela T, Ghiglione M. Identification of amidated forms of GLP-1 in rat tissues using a highly sensitive radioimmunoassay. *Regul Pept* 1997; 70: 191-198 [PMID: 9272633]

10 Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535-539 [PMID: 8138058]

11 Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, Kofod H, Hartmann B, Orskov C. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem* 1994; 269: 18827-18833 [PMID: 8034635]

12 Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E664-E671 [PMID: 23463656 DOI: 10.1210/jc.2012-3855]

13 Gaspari T, Brdar M, Lee HW, Spizzo I, Hu Y, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. Molecular and cellular mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonist-mediated attenuation of cardiac fibrosis. *Diab Vasc Dis Res* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print] [PMID: 26408644]

14 von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, Persson F, Rossing P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 670-674 [PMID: 25935863]

15 Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-978 [PMID: 21253697 DOI: 10.1007/s00125-010-2028-x]

16 Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. *Metabolism* 2011; 60: 1271-1277 [PMID: 21388644 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.01.010]

17 Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 737-749 [PMID: 23433305 DOI: 10.1111/dom.12085]

18 Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187-215 [PMID: 22323472 DOI: 10.1210/er.2011-1052]

19 Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808 [PMID: 10561134]

20 Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 547-558 [PMID: 21222567 DOI: 10.1185/03007995.2010.549466]

21 Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BP, Lessa LM, Malnic G, Girardi AC. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355-F363 [PMID: 21593184 DOI: 10.1152/ajprenal.00729.2010]

22 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]

23 Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354 [PMID:

22262072 DOI: 10.1900/RDS.2011.8.348]
24 Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467 [PMID: 24348059 DOI: 10.2147/DMSO.S34416]
25 Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38-45 [PMID: 21680987 DOI: 10.3810/pgm.2011.07.2302]
26 Thomson SC, Kashkouli A, Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F137-F144 [PMID: 23019232 DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2012]
27 Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 434: 163-167 [PMID: 11779579]
28 Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 197-207 [PMID: 24791975 DOI: 10.1007/s11154-014-9287-7]
29 Simó R, Guerci B, Schernthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzmàn J, Dotta F, Festa A, Zhou M, Kiljański J. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 116 [PMID: 26338040 DOI: 10.1186/s12933-015-0279-z]
30 Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, Girardi AC. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2011; 29: 520-528 [PMID: 21150640 DOI: 10.1097/HJH.0b013e328341939d]
31 Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 26-37 [PMID: 26358202 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015]
32 Makino Y, Fujita Y, Haneda M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 67-73 [PMID: 25415611 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000080]
33 Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Nishino Y, Takeuchi M, Fukami K, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltranferase-1 expression. *Am J Pathol* 2013; 182: 132-141 [PMID: 23159951 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016]
34 Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 828-833 [PMID: 24342619]
35 Mega C, de Lemos ET, Vala H, Fernandes R, Oliveira J, Mascarenhas-Melo F, Teixeira F, Reis F. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 162092 [PMID: 22203828 DOI: 10.1155/2011/162092]
36 Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 248-255 [PMID: 22025647 DOI: 10.1124/jpet.111.186866]
37 Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61 [PMID: 24064677]
38 Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-β1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 483-488 [PMID: 22687869 DOI: 10.1159/000337929]
39 Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Okamoto K, Negishi K, Nangaku M, Noiri E. Protection of glucagon-like peptide-1 in cisplatin-induced renal injury elucidates gut-kidney connection. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2034-2043 [PMID: 24092928 DOI: 10.1681/ASN.2013020134]
40 Skov J, Holst JJ, Gøtze JP, Frøkiær J, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1: effect on pro-atrial natriuretic peptide in healthy males. *Endocr Connect* 2014; 3: 11-16 [PMID: 24327600 DOI: 10.1530/EC-13-0087]
41 Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015; 99: 107-129 [PMID: 25456646 DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.013]
42 Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, Nishino Y, Nakashima S, Maeda S, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvasc Res* 2012; 84: 395-398 [PMID: 22750392 DOI: 10.1016/j.mvr.2012.06.008]
43 Mima A, Hiraoka-Yamomoto J, Li Q, Kitada M, Li C, Geraldes P, Matsumoto M, Mizutani K, Park K, Cahill C, Nishikawa S, Rask-Madsen C, King GL. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKCβ activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2967-2979 [PMID: 22826029 DOI: 10.2337/db11-1824]
44 Wang HW, Mizuta M, Saitoh Y, Noma K, Ueno H, Nakazato M. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β-cells. *Metabolism* 2011; 60: 1081-1089 [PMID: 21255808 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.11.004]
45 Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, Ito S, Ozawa K, Bolstad FA, Yoshizumi M. Exendin-4 Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Angiotensin II via the Inhibition

同行评价

本综述选题新颖，通过对近年GLP-1类降糖药物与肾脏关系作了一个较为详细全面的总结，对于临床治疗方面的意义，具有启示性和重要价值.

of ERK1/2 and JNK Signaling Pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0137960 [PMID: 26379274 DOI: 10.1371/journal.pone.0137960]
46 Fujimura K, Wakino S, Minakuchi H, Hasegawa K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Ghrelin protects against renal damages induced by angiotensin-II via an antioxidative stress mechanism in mice. *PLoS One* 2014; 9: e94373 [PMID: 24747517]
47 Arrigo AP. Editorial: heat shock proteins in cancer. *Curr Mol Med* 2012; 12: 1099-1101 [PMID: 22804233]
48 Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71: 1441-1467 [PMID: 21812507 DOI: 10.2165/11591400-000000000-00000]
49 Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-179 [PMID: 23727171 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9]
50 Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Køber L, Treiman M, Holst JJ, Engstrøm T. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 1491-1499 [PMID: 21920963 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr309]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5011

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5011-5016
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响

巴图德力根, 张 伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安 达

巴图德力根, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达, 内蒙古民族大学附属医院蒙药临床药理研究所 内蒙古自治区通辽市 028007

张伟, 内蒙古民族大学临床医学院 内蒙古自治区通辽市医院肿瘤科 内蒙古自治区通辽市 028007

巴图德力根, 教授, 主要从事蒙药药理研究.

内蒙古自治区科技计划项目, No. 20130413

作者贡献分布: 此课题由巴图德力根与韩志强设计; 动物模型制作和血脂四项、SOD、MDA的分析由张伟与娜日苏操作完成; 病理分析由徐艳华完成; 论文写作由韩志强、张伟及安达完成.

通讯作者: 巴图德力根, 教授, 030001, 内蒙古通辽市霍林河大街1742号, 内蒙古民族大学附属医院蒙药临床药理研究所.
bt8151290@163.com
电话: 0475-8214525
传真: 0475-8214525

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-06
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver

Batudeligen, Wei Zhang, Zhi-Qiang Han, Narisu, Yan-Hua Xu, Anda

Batudeligen, Zhi-Qiang Han, Narisu, Yan-Hua Xu, Anda, Institute of Clinical Pharmacology of Traditional Mongolian Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolian University for the Nationalities, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Wei Zhang, Medical Collage of Inner Mongolian University for the Nationalities; Department of Oncology, Tongliao Hospital, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technological Support Program of Inner Mongolia, No. 20130413

Correspondence to: Batudeligen, Professor, Institute of Clinical Pharmacology of Traditional Mongolian Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolian University for the Nationalities, 1742 Huolinhe Street, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China. bt8151290@163.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-06
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effect of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on non-alcoholic fatty liver disease and to explore the underlying mechanism.

METHODS: Male Wistar rats were randomly divided into a normal control group, a blank medication group, a model group, and low- and high-dose Deduhonghua-7 powder groups, with 10 rats in each group. Except for the normal control group and blank medication group, the other groups were administered intragastrically with lipid emulsion at 2 mL/100 g once a day for 4 weeks. The blank medication group and low- and high-dose Deduhonghua-7 powder groups were intragastrically given 0.6, 0.6 and 3.0 g/(kg•d) Deduhonghua-7

背景资料
近几年我国脂肪肝发病率一跃成为病毒性肝炎之后的第二大肝病, 如果治疗不及时, 引起慢性进展性肝病, 以至于导致肝纤维化甚至肝硬化, 严重危害人们的身体健康, 蒙药德都红花-7味散具有明显的保肝降酶、抗纤维化、防治酒精性脂肪肝以及清除自由基和胆汁分泌增加的作用. 本研究观察德都红花-7味散对高脂饮食致肝脂肪变大鼠治疗作用及机制, 为临床用药提供理论依据, 具有重要意义.

同行评议者
刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室; 彭宗根, 副研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室; 王来友, 副教授, 广东药学院代谢病中西医结合研究中心

研发前沿

脂肪肝成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病. 在职业人群中脂肪肝的平均发病率为25%; 肥胖人群与Ⅱ型糖尿病患者中脂肪肝的发病率为50%; 嗜酒和酗酒者脂肪肝的发病率为58%; 在经常失眠、疲劳、不思茶饭、胃肠功能失调的亚健康人群中脂肪肝的发病率约为60%. 脂肪肝严重时必须给予药物治疗, 否则会发展成肝纤维化, 肝硬化. 到目前为止, 西药尚无防治脂肪肝的有效药物. 并且, 长期用药对肝脏会产生负面影响, 可能会引起更严重的肝脏疾病. 用民族医药防治非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及其机制的研究是研究热点.

powder (1 mL/100 g) once daily for 5 weeks, respectively, and the other two groups were treated with distilled water for the same duration. Blood lipids, liver function indexes, as well as cholesterol (CHO), triglyceride (TG), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) contents in liver tissue homogenates were measured, and fatty degeneration of liver cells was observed by HE staining.

RESULTS: Compared with the blank control group, serum TG, CHO, and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), as well as TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the model group and MDA in the blank medication group were increased, and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and hepatic SOD were decreased; CHO and LDL-C were significantly increased in the Deduhonghua-7 powder groups ($P < 0.05$). Compared with the model group, serum TG in the low-dose group, and CHO and LDL-C in the high-dose group were significantly decreased, and HDL-C was significantly increased; TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the blank medication group were significantly decreased, and SOD was significantly increased; TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the low-dose group, and TG and MDA in the high-dose group were significantly decreased, and SOD was significantly increased ($P < 0.05$ for all). Compared with the model group, the fatty degeneration of liver cells was alleviated in the medication groups.

CONCLUSION: Deduhonghua-7 powder can regulate the lipid metabolism to improve lipid peroxide and show a therapeutic effect on nonalcoholic fatty liver.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Deduhonghua-7 powder; High fat diet; Fatty liver

Batudeligen, Zhang W, Han ZQ, Narisu, Xu YH, Anda. Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5011-5016 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5011.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5011

摘要

目的: 观察蒙药德都红花-7味散对非酒精性脂肪肝的治疗作用及其机制, 为临床用药提供理论依据.

方法: 取Wister♂大鼠, 随机分为空白组8只、空白给药(德都红花-7味散)、模型组、德都红花-7味散低、高剂量组, 各组10只. 除空白组和空白给药组, 按2 mL/100 g脂肪乳剂灌胃, 1次/d, 共计给脂肪乳剂灌胃4 wk. 空白给药组、德都红花-7味散低、高剂量组分别给予蒙药德都红花-7味散0.6、0.6、3.0 g/(kg•d). 各给药组均提前7 d给药, 给药体积为1 mL/100 g, 1次/d, 灌胃给药; 其他两组灌胃等体积蒸馏水, 共计给药5 wk. 观察各组大鼠血脂四项, 肝功, 肝组织匀浆中总胆固醇(cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量; HE染色观察肝脏细胞脂肪变程度.

结果: 与空白组比较, 模型组大鼠血清TG、CHO、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肝匀浆TG、CHO、MDA、空白给药组MDA升高, 血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肝匀浆SOD明显降低; 德都红花-7味散低、高剂量组大鼠血清CHO、LDL-C升高, 有显著性差异($P<0.05$). 与模型组比较, 低剂量组血清TG降低, 高剂量组血清CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 空白给药组肝匀浆TG、CHO、MDA降低, SOD升高; 低剂量组肝匀浆TG、CHO、MDA降低, 高剂量组肝匀浆TG、MDA降低, SOD升高有显著性差异($P<0.05$). 给药组肝组织脂肪变程度较模型组明显减轻.

结论: 蒙药德都红花-7味散治疗高质饮食脂肪肝疗效确切, 抗脂质过氧化可能是其治疗机制的一部分.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 蒙药德都红花-7味散; 高质饮食; 脂肪肝

核心提示: 通过体实验, 从脂质代谢、氧化应激方面揭示蒙药德都红花-7味散对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用, 明确蒙药德都红花-7味散对NAFLD的保护作用, 为蒙药德都红花-7味散的临床应用提供了依据.

巴图德力根, 张伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达. 蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5011-5016
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5011.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5011

0 引言

近年来, 随着人们膳食结构的改变, 再加上缺乏运动等原因, 脂肪肝的发病率逐渐增高, 西方发达国家中, 脂肪肝的发病率为10%-24%, 近几年我国脂肪肝发病率一跃成为病毒性肝炎之后的第二大肝病, 数据显示, 仅就上海和广州两地, 脂肪肝的发病率就高达20%以上. 如果治疗不及时, 引起的不良后果是慢性进展性肝病, 以至于导致肝纤维化甚至肝硬化, 严重危害人们的身体健康, 给家庭和社会带来很大的负担. 从非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)自然病程来看, 理想的治疗NAFLD的药物应是能够控制原发疾病, 降低脂肪在肝脏的堆积, 还能够防治脂肪性肝炎, 延缓脂肪性肝纤维化和肝硬化的进程, 然而, 目前尚未发现这种理想的药物. 蒙药德都红花-7味散具有明显的保肝降酶、抗纤维化、防治酒精性脂肪肝以及清除自由基和胆汁分泌增加的作用[1-9]. 本研究观察德都红花-7味散对高脂饮食致肝脂肪变大鼠治疗作用及机制, 为临床用药提供理论依据, 具有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: Wistar♂大鼠, 体质量180-200 g, SPF级, 购自长春亿斯实验动物有限公司[合格证号: SXXK(吉)2011-0004]. 蒙药德都红花-7味散, 内蒙民族大学附属医院蒙药制剂部(批号: 20130715), 由藏红花25 g, 天竹黄、麻黄、地丁、诃子各15 g, 蓝盆花、川木通各10 g组成. 丙赛优, 上海朝晖药业有限公司(批号: 030505); 胆固醇、脱氧胆酸钠、吐温80、1-2丙二醇, 西格玛奥德里奇上海贸易有限公司(批号: F20030410、F20030410、F20030410、F20030410). 试剂总胆固醇(cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定试剂盒(北京中生北控生物科技股份有限公司). 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)酶联免疫检测试剂盒(南京建成生物工程研究所). BS-200迈瑞全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); 冷冻切片机(浙江省金华市益迪医疗设备厂, 型号: YD-202AIII); 组织石蜡包埋机(莱卡, 型号: SYD-B, 分体型); 755B紫外可见分光光度计JH-0-06-06(上海菁华科技仪器有限公司), DM-2500莱卡显微镜(德国莱卡).

1.2 方法

1.2.1 造模及给药方法: 取健康Wister♂大鼠, 随机分为空白组、空白给药(德都红花-7味散)、模型组、蒙药德都红花-7味散低、高剂量组, 空白组8只, 其他组各组10只. 除空白组和空白给药组, 按2 mL/100 g灌胃脂肪乳剂, 1次/d, 共4 wk. 空白给药组、蒙药德都红花-7味散低、高剂量组分别给予蒙药德都红花-7味散0.6、0.6、3.0 g/(kg•d). 均提前7 d给药, 给药体积为1 mL/100 g, 1次/d灌胃给药; 其他两组灌胃等体积蒸馏水, 共计5 wk.

1.2.2 观察指标及方法: 实验期间观察动物的食欲, 行为, 毛色, 状态及死亡情况. 造模4 wk后, 动物禁食12 h, 用10%的水合氯醛以0.30 mL/100 g经腹腔内注射麻醉后开腹, 腹下腔静脉采血, 取3 mL全血室温静置15 min, 3000 *g*离心30 min分离血清, 备测血脂四项. 各组大鼠于肝右叶相同部位取0.1 g肝组织制成10%肝组织匀浆, 检测CHO、TG、SOD、MDA含量; 另取肝右叶相同部位1.0 cm×1.0 cm×0.5 cm组织块, 置于40 g/L甲醛固定3 h后, 梯度乙醇逐级脱水, 石蜡包埋, 冷冻, 切片厚5 μm, HE染色观察肝脏细胞脂肪变程度和范围.

统计学处理 所有数据使用SPSS20.0软件包进行统计学分析, 多组间比较用方差分析, 计算资料数据以mean±SD表示, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 在本实验的整个过程中, 空白组和空白给药组实验大鼠的饮食正常, 精力充沛, 灵活度好, 皮毛光亮整洁, 体质量呈生理性增加; 模型组大鼠在造模第1周与空白组实验动物相比无明显差异, 第2周开始, 模型组大鼠体质量

相关报道
冯梦君等报道降脂理肝汤能够减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤, 对NAFLD有一定的保护作用. 唐标等报道降脂理肝汤可通过调节脂代谢, 改善脂质过氧化, 降低血清肿瘤坏死因子α含量治疗NAFLD.

创新盘点

蒙药德都红花-7味散由藏红花, 天竹黄、麻黄、地丁、诃子各, 蓝盆花、川木通组成. 方中以清肝热, 活血的藏红花为主, 以麻黄清肝, 止血; 天竹黄以清热祛黄疸, 为辅. 配以川木通、蓝盆花、地丁以清肝热; 诃子以解毒, 调节体素, 为佐使. 功能清肝热, 主治肝损伤、肝血增盛及皮肤发黄等热病. 本研究首次利用动物实验从肝组织病理, 脂质调节揭示蒙药德都红花-7味散对非酒精脂肪肝的治疗, 同时从抗脂质过氧化方面研究了其作用机制.

表 1　各组脂肪肝大鼠血脂四项比较表 (mean ± SD, mmol/L)

分组	*n*	TG	CHO	HDL-C	LDL-C
空白组	8	0.53 ± 0.27	2.38 ± 0.46	1.67 ± 0.44	0.40 ± 0.12
空白给药组	10	0.49 ± 0.17[c]	2.28 ± 0.53[c]	1.78 ± 0.55[c]	0.37 ± 0.11[c]
模型组	10	1.18 ± 0.18[a]	5.60 ± 1.40[a]	1.33 ± 0.31[a]	1.38 ± 0.51[a]
德都红花-7味散低剂量组	10	0.61 ± 0.20[c]	4.63 ± 1.22[a]	1.56 ± 0.25	1.23 ± 0.56[a]
德都红花-7味散高剂量组	10	0.69 ± 0.26	3.60 ± 1.04[ac]	1.60 ± 0.09[c]	0.84 ± 0.28[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 空白组; [c]*P*<0.05 *vs* 模型组. CHO: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白.

表 2　各组大鼠肝匀浆TG、CHO、SOD、MAD结果比较表 (mean ± SD)

分组	*n*	TG(mmol/L)	CHO(mmol/L)	SOD(ng/mL)	MAD(nmol/mg)
空白组	8	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.07	4.90 ± 1.46	277.6 ± 129.6
空白给药组	10	0.16 ± 0.11[c]	0.14 ± 0.05[c]	4.92 ± 1.06[c]	378.8 ± 122.8[ac]
模型组	10	0.26 ± 0.06[a]	0.34 ± 0.10[a]	3.31 ± 0.79[a]	527.1 ± 234.6[a]
德都红花-7味散低剂量组	10	0.16 ± 0.10[c]	0.22 ± 0.05[ac]	3.87 ± 0.76	364.0 ± 117.7[c]
德都红花-7味散高剂量组	10	0.16 ± 0.05[c]	0.22 ± 0.11	5.83 ± 1.15[c]	216.4 ± 55.9[c]

[a]*P*<0.05 *vs* 空白组; [c]*P*<0.05 *vs* 模型组. CHO: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

逐渐降低, 并出现行动迟缓, 活动量减少, 嗜睡, 毛色发黄, 对外界刺激的反应速度变慢等情况; 各药物干预组大鼠的饮食、活动、反应及体质量增加等情况较模型组均有不同程度改善.

2.2 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠血脂影响　与空白组比较: 模型组大鼠TG、CHO、LDL-C明显增高, HDL-C降低; 德都红花-7味散低、高剂量组大鼠CHO、LDL-C升高, 有显著性差异(*P*<0.05). 与模型组比较: 空白给药组TG、CHO、LDL-C明显降低, HDL-C明显升高, 低剂量组TG降低, 高剂量组CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 有显著性差异(*P*<0.05)(表1).

2.3 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠肝匀浆TG、CHO、SOD、MDA的影响结果　与空白组比较: 模型组大鼠肝匀浆TG、CHO、MDA明显增高, SOD明显降低, 空白给药组大鼠肝匀浆MDA、低剂量组CHO升高, 有显著性差异(*P*<0.05). 与模型组比较: 空白给药组TG、CHO、MDA降低, SOD升高; 低剂量组TG、CHO、MDA降低, 高剂量组TG、MDA降低, SOD升高, 有显著性差异(*P*<0.05)(表2).

2.4 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠肝脏组织病理的影响　肝脏组织病理学改变: 空白组和空白给药组: 肝小叶结构完整; 中央静脉分布均匀; 肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列, 大小一致, 胞核剧中; 肝细胞索排列整齐; 肝细胞无脂肪变性、炎性浸润及坏死. 模型组: 肝小叶结构破坏; 肝细胞索不可见; 肝细胞肿胀, 大小不均, 细胞核居边, 胞浆内挤满了大量大小不等的脂滴; 肝组织呈弥漫性重度脂肪变性, 可见散在多个肝细胞内脂滴彼此融合形成较大的脂滴, 以中央静脉附近最明显; 肝小叶内大量炎性细胞浸润, 可见肝细胞点状及灶状坏死. 低剂量组: 部分肝小叶结构被破坏; 肝细胞及细胞核大小不一致, 肝细胞索紊乱; 肝细胞部分肿胀并出现脂肪空泡, 胞质内有较多微小脂滴, 肝组织脂肪变性程度较重, 呈轻中度脂肪变性; 肝小叶内细胞再生较明显, 有炎性细胞浸润; 病理改变程度与模型组比较较轻微. 高剂量组: 肝小叶结构比较完整; 肝细胞索排列较整齐, 放射状排列存在; 肝小叶周边可见肝细胞小泡性脂肪变性, 细胞内胞浆丰富、脂滴减少或消失, 细胞核大小正常, 位置居中; 肝细胞脂肪变性程度与低剂量组、优化方组比较有较大改善, 脂变的肝细胞数目也明显减少(图1).

3 讨论

NAFLD是指包括单纯性脂肪肝、非酒精

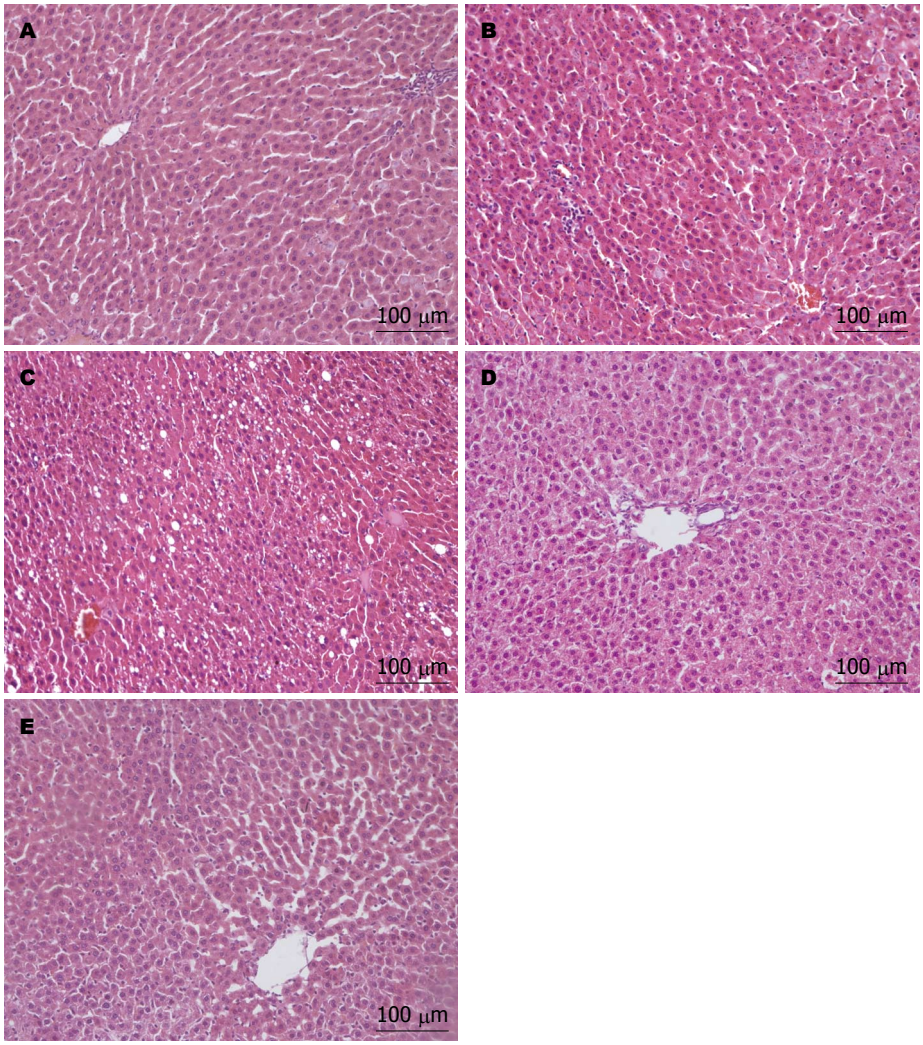


图 1 各组肝组织HE染色图(×100). A: 空白组; B: 空白给药组; C: 模型组; D: 低剂量组; E: 高剂量组.

■应用要点

蒙药德都红花-7味散对NAFLD病疗效确切, 本研究为临床应用提供了实验基础,可广泛推广应用于临床治疗NAFLD患者.

性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和肝硬化的一组临床病理综合症. 单纯性脂肪肝属良性病变, 是NAFLD相对静止的状态, NASH是NAFLD病情进展的关键环节, 20%以上的NASH可发展为肝硬化, 是隐源性肝硬化的主要病因之一[10-12]. NASH发病机制极其复杂, 至今尚不明确. 目前较为大家所接受的NASH发病机制是所谓胰岛素抵抗和氧应急的“二次打击学说”[11], 即脂肪酸和甘油三酯在肝脏沉积, 引起单纯性脂肪肝, 形成第一次打击, 在此基础上引起慢性氧应急, 造成肝细胞线粒体和肝细胞本身的持续损伤和炎症, 导致NASH的发生. 蒙医学理论认为脂肪肝的发生与人体内三根(赫依-希拉-巴达干)平衡失调, “巴达干”偏盛有关, 进而引起“通拉嘎未消化-脂肪未消化症”而肝脏中的变色希拉功能下降. 不能把食物精华正常吸收和分解而引起了“巴达干”增多, 在肝脏中蓄积发生脂肪肝[13]. 临床表现有食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、乏力、肝区隐痛以及右上腹压迫感或饱满感. 治疗以调理三根, 防止“巴达干”偏盛, 清肝血热、解毒为原则. 蒙药德都红花-7味散, 由藏红花25 g, 天竹黄、麻黄、地丁、诃子各15 g, 蓝盆花、川木通各10 g组成. 功能清肝热, 主治肝损伤、肝血增盛及皮肤发黄等热病. 本方性凉, 方中以清肝热, 活血的藏红花为主, 以麻黄清肝, 止血; 天竹黄以清热祛黄疸, 为辅. 配以川木通、蓝盆花、地丁以清肝热; 诃子以解毒, 调节体素, 为佐使[14].

本实验通过用高脂饲料改良方[15]诱导的脂肪肝动物模型, 因其病理特征与人类相似, 4 wk成为稳定脂肪肝模型. 与空白组比较, 模型组大鼠血清TG、CHO、LDL-C明显增高, HDL-C降低, 肝匀浆TG、CHO升高. 肝组织病理有明显的脂肪变性, 表明造模成功, 与蒙医学理论认的脂肪肝的发生与人体内三根(赫依-希拉-巴达干)平衡失调, “巴达干”偏盛有关, 进而引起“通拉嘎未消化-脂肪未消化症”相

同行评价

本文观察了蒙药德都红花-7味散对NAFLD的治疗作用并通过血脂四项、肝功等指标初步探讨了其作用机制. 实验设计基本合理, 讨论恰当, 研究结果为临床应用蒙药德都红花-7味散提供了有意义的参考.

符. 与空白组比较, 空白给药组SOD明显升高, 其他指标无显著性差异, 表明蒙药德都红花-7味散无明显不良反应. 与模型组比较, 德都红花-7味散低剂量组血清TG降低, 高剂量组血清CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 肝匀浆TG、CHO降低, 表明蒙药德都红花-7味散对高质饮食脂肪肝具有明显的治疗作用, 但是德都红花-7味散低剂量与高剂量组比较并无显著性差异, 这可能与蒙药复方制剂多味药物组成, 药效与多味药物协同作用有关. 第二次打击是在脂肪沉积的基础上的脂质过氧化、氧化应激和异常的细胞因子等参与的炎症反应形成脂肪性肝炎, 氧化应激和炎症反应在NAFLD发生发展中的重要作用[11]. MDA是脂质过氧化的最终产物, 其含量高低反映了脂质过氧化的程度; SOD是高效的清道夫, 可抑制氧自由基启动的脂质过氧化. 鉴于此本研究测定了肝组织匀浆中SOD和MDA含量. 本实验模型组大鼠肝匀浆中SOD水平明显低于空白组, MDA含量明显高于空白组. 通过药物干预后, 与模型组比较, 蒙药德都红花-7味散各组肝匀浆中SOD水平均明显升高, MDA含量显著降低, 表明蒙药德都红花-7味散治疗NAFLD疗效确切, 抗脂质过氧化可能是其治疗机制的一部分.

4 参考文献

1 巴图德力根, 徐艳华, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7味散对猪血清诱导慢性肝纤维化大鼠IL-1、IL-6、TNF-α及对小鼠脾淋巴细胞、巨噬细胞的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 116-119

2 韩志强, 巴图德力根, 高玉峰, 娜日苏, 额尔登毕力格. 蒙药德都红花-7味散对慢性肝损伤大鼠肝线粒体能量代谢的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 270-273

3 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7味散对CCl4诱导实验性肝纤维化疗效和IL-1、IL-6、TNF-α的影响. 中国免疫学杂志 2012; 28: 316-322

4 娜日苏, 巴图德力根, 韩志强, 徐艳华. 德都红花-7味散对实验性肝纤维化大鼠肝功能和纤维化的影响. 中医杂志 2012; 53: 2122-2126

5 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏, 青玉, 牧奇. 德都红花-7味散对CCl4诱导实验性肝纤维化治疗作用. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 267-272

6 巴图德力根, 赵忠孝, 张国文. 蒙药德都红花-7味散对急性肝损害的保护作用及其急毒性药理试验. 辽宁中医杂志 2006; 33: 494-495

7 洪金凤, 巴图德力根, 韩志强, 那日苏. 德都红花-7味散对酒精性脂肪肝的预防和治疗作用. 内蒙古民族大学学报(自然科学版) 2015; 30: 259-263

8 韩志强, 巴图德力根, 高玉峰, 青玉, 娜日苏, 牧奇. 蒙成药德都红花-7味散长期毒性试验研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2761-2764, 2847

9 韩志强, 巴图德力根, 娜日苏, 额尔登毕力格. 蒙药德都红花-7味散对慢性肝损伤大鼠肝组织SOD, MDA及肝线粒体钠钾ATP酶活性的影响. 中华中医药学刊 2013; 31: 1076-1078

10 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]

11 Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-739 [PMID: 10907390 DOI: 10.4065/75.7.733]

12 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]

13 唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2942-2945

14 白清云. 中国医学百科全书(蒙医学). 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 57

15 倪鸿昌, 李俊, 金涌, 臧红梅, 彭磊. 大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究. 中国药理学通报 2004; 20: 703-706

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5017

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5017-5023
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高 宏, 丁 磊

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心 北京市 100038

李腾雁, 在读硕士, 主要从事大肠癌发生、发展、转移机制的研究.

国家自然科学基金面上资助项目, No. 81372585
北京市教育委员会科技计划基金面上资助项目, No. KM201410025026
2014年北京市留学人员科技活动择优资助优秀类项目

作者贡献分布: 论文写作由李腾雁完成; 研究过程由王晓楠完成; 试剂由李文晶提供; 数据分析由高宏完成; 课题设计、论文修改与整理由丁磊完成.

通讯作者: 丁磊, 主任医师, 博士, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心. dinglei1005@126.com
电话: 010-63926296

收稿日期: 2015-09-03
修回日期: 2015-09-26
接受日期: 2015-10-15
在线出版日期: 2015-11-08

Generation of an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line

Teng-Yan Li, Xiao-Nan Wang, Wen-Jing Li, Hong Gao, Lei Ding

Teng-Yan Li, Xiao-Nan Wang, Wen-Jing Li, Hong Gao, Lei Ding, the Cancer Center of Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372585; Beijing Municipal Education Commission Science and Technology Program, No. KM201410025026; 2014 Beijing International Students Scientific and Technological Activities Merit Based Projects

Correspondence to: Lei Ding, Chief Physician, the Cancer Center of Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Yangfangdian, Haidian District, Beijing 100038, China. dinglei1005@126.com

Received: 2015-09-03
Revised: 2015-09-26
Accepted: 2015-10-15
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To create an inducible Claudin-7 conditional knockout (ICKO) mouse line using the Cre/LoxP system and analyze the phenotype after inducing knockout in the intestine.

METHODS: Claudin-7 conditional knockout targeted vector was constructed and then transfected into embryonic stem (ES) cells by electroporation. The targeted ES cells were screened by positive-negative selection, and identified by PCR and Southern blot. The screened targeted ES cells were microinjected into the blastula of C57BL/6N mice. Chimerical mice were generated after transplanting the blastula into the host mice, and then the Claudin-7-floxed mice were generated by crossing between the chimerical mice and C57BL/6N mice. Claudin-7 ICKO mice could be obtained by crossing between Pvillin-CreERT2 transgenic mice and Claudin-7-floxed mice. A further phenotype analysis was made by HE staining.

RESULTS: We obtained Claudin-7-floxed mice and Cldn7fl/flVillin-CreERT2 homozygous

背景资料
相关研究表明Claudin-7与多种恶性肿瘤发生发展呈负相关, 但目前仍缺乏强有力的体内实验依据. 为模拟炎症-大肠癌模型, 本研究利用Cre/Loxp重组系统实现条件性基因敲除, 建立了肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型.

同行评议者
陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

研发前沿

目前人们认为上皮细胞的细胞旁屏障功能的缺陷启动了肠道炎症, 然而哪种类型的分子机制参与炎症反应仍然是未知的. Claudin-7是主要在肠道表达的Claduin蛋白家族之一, 肠道特定基因敲除小鼠模拟结肠炎症-肿瘤发展的机制是目前研究的热点领域, 但目前小鼠模型的存活时间仍远未达到实验要求.

mice successfully. The deletion of *Claudin-7* gene expression in mouse intestinal epithelial cells was successfully induced by tamoxifen. After tamoxifen induction, the mice developed dehydration, the degree of living activity decreased, and death occurred.

CONCLUSION: We have successfully created an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line and induced the gene deletion in the intestine using tamoxifen, which may be used as a model of intestinal inflammation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tight junction protein; Claudin-7; Inducible conditional gene knockout; Cre/LoxP; Tumor

Li TY, Wang XN, Li WJ, Gao H, Ding L. Generation of an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5017-5023 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5017.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5017

结论: 成功构建了Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 利用他莫昔芬诱导肠道*Claudin-7*基因敲除, 初步构建了肠道炎症模型, 为进一步研究Claudin-7在肠道肿瘤中的作用奠定了基础.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **紧密连接蛋白**; Claudin-7; **诱导性条件性基因敲除**; Cre/Loxp; **肿瘤**

核心提示: *为研究Claudin-7基因在肠道肿瘤发生和发展中的分子生物学作用, 本研究设计基于同源重组理论, 利用ES细胞打靶以及显微注射技术, 构建了Claudin-7基因在肠道中可诱导条件性敲除的小鼠模型, 为体内研究Claudin-7的抑瘤功能奠定了坚实基础.*

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊. Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5017-5023 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5017.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5017

摘要

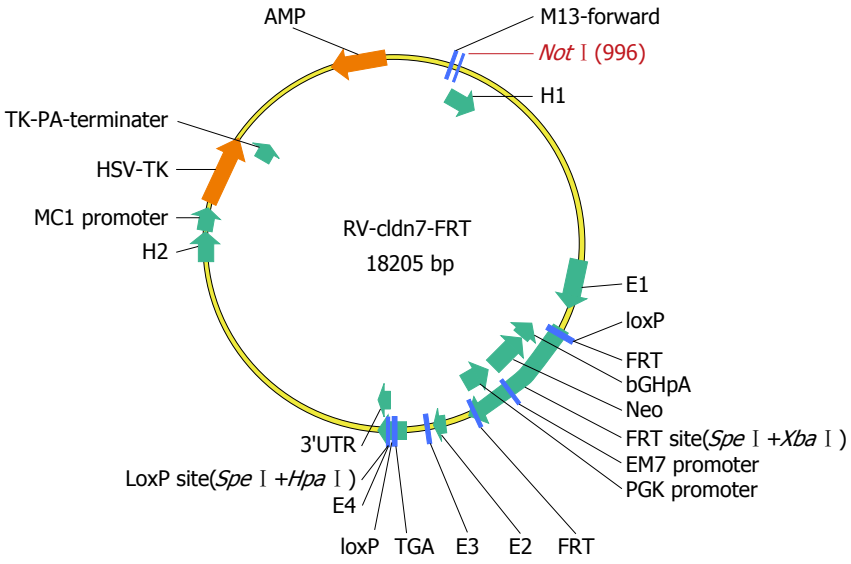
目的: 应用Cre-Loxp系统构建Claudin-7蛋白在肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 并进行表型分析.

方法: 构建Claudin-7打靶载体, 通过电击法转染入小鼠胚胎干细胞(ES细胞), 用正负筛选法筛选阳性ES细胞并进行PCR鉴定和Southern鉴定, 利用显微注射把发生正确同源重组的ES细胞注射进C57BL/6N小鼠囊胚, 移入受体小鼠子宫以获得嵌合体小鼠. 将得到的嵌合体小鼠与C57BL/6N小鼠交配获得Claudin-7-flox小鼠, 该小鼠与Pvillin-CreERT2转基因小鼠杂交, 通过子代自交获得Claudin-7在肠道可诱导性条件性基因敲除(Cldn7fl/flVillin-CreERT2)的小鼠,他莫昔芬(tamoxifen)药物诱导肠道*Claudin-7*基因敲除, 对小鼠进行表型分析.

结果: 获得Claudin-7-flox小鼠及Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠数只, Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠出生时表型正常, 发育良好, 他莫昔芬(tamoxifen)药物应用后, 诱导了小鼠肠道上皮细胞*Claudin-7*基因表达的缺失. 小鼠出现脱水表现, 活泼度降低, 并出现死亡.

0 引言

紧密连接蛋白(tight junction, TJ)存在于机体的上皮细胞和内皮细胞间, 具有封闭细胞间隙、维持细胞黏附性、极性和通透性及辅助信号转导的作用. Claudin蛋白是一类跨膜TJ蛋白, Claudin-7作为Claudin家族的重要组成成员之一, 与肿瘤的发生、发展及转归密切相关[1]. 但目前仍缺乏强有力的体内实验依据. 因此, 我们考虑从建立动物模型的基础上, 对Claudin-7进行深入研究. 我们前期实验构建了*Claudin-7*基因全身性敲除小鼠, 研究[2]发现, *Claudin-7*基因全身性敲除小鼠诱导了肠道炎症微环境和肠上皮细胞的不典型增生, 模拟了人类溃疡性结肠炎疾病模型, 且在人体大肠癌组织中发现Claudin-7表达明显降低. 遗憾的是*Claudin-7*基因全身性敲除小鼠出生后7 d左右即死亡. 为进一步研究*Claudin-7*基因在肠道肿瘤发生和发展中的分子生物学作用, 该研究设计基于同源重组理论, 利用ES细胞打靶以及显微注射技术, 拟构建*Claudin-7*基因在肠道中可诱导条件性敲除的小鼠, 为体内研究Claudin-7的抑瘤功能、初步探索*Claudin-7*基因在大肠癌发生、发展中的功能



相关报道
日本学者Hiroo Tanaka提及了Claudin-7肠道特定条件基因敲除小鼠模型的构建. 该研究认为穿过细胞紧密连接的特定的细胞旁路小有机溶质流量的增加, 启动了肠道炎症的发生.

图 1　参照文献[3,4]Claudin-7 CKO打靶载体结构.

和分子机制奠定坚实基础.

1 材料和方法

1.1 材料 C57BL/6N小鼠、Pvillin-CreERT2小鼠由法国Pierre Chambon教授赠, 野生型、杂合子及基因敲除小鼠均按照无特定病原(specific pathogen free, SPF)级动物饲养标准饲养. 限制性内切酶(TAKARA, CN), T4 DNA连接酶(NEB, CN), Taq酶(博彩, CN), Rnase A(Amresco, USA)Gel extraction kit(BioFlux, CN), PCR purification kit(BioFlux, CN), Prime Script 1st Strand cDNA Synthesis kit(TAKARA, CN), Takara MutanBest kit(TAKARA, CN), QIAGEN Plasmid Midi kit(100)(QIAGEN, DEU), DL2000 DNA marker(TAKARA, CN).

1.2 方法

1.2.1 Claudin-7条件性基因敲除(CKO)打靶载体的构建: Claudin-7 CKO打靶载体结构如(图1)所示, 参照相关文献[3,4]进行载体构建. 在*Claudin-7*基因的4号外显子(69, 967, 555-69, 967, 885)下游的内含子序列中插入LoxP位点, 在2号外显子(69, 966, 943-69, 967, 107)上游内含子序列中插入FRT-Neo-FRT-LoxP元件. 利用Cre重组酶特异识别34 bp的部分回文的Loxp位点之间的序列, 发生特异性的重组或删除.

1.2.2 电击转染ES细胞及筛选: 转染前将打靶载体用*Not* Ⅰ酶线性化, ES细胞用胰酶消化后重悬于PBS中, 取25 μg线性化的打靶载体质粒DNA与1 mL细胞混匀; 加入电穿孔槽中电击, 电击参数为240 V、500 μF, 电击时间为6-8 ms; 将电击后的细胞分入4个已铺好滋养层细胞的培养皿中, 置于CO_2孵箱培养, 24 h后换成ES细胞筛选培养液(每盘加入10 mL新鲜的ES-DMEM和200 μg/mL G418). 每天更换ES细胞筛选培养液, 第8-10天挑取ES细胞克隆. 将挑取的单个未分化ES克隆置于96孔板中, 充分消化后将每个克隆一分为二, 一份冻存, 另一份培养后转移至24孔培养板上扩增并提取基因组DNA, 用EcoRV酶消化过夜, 缓慢电泳36 h, 通过Long Range PCR及Southern blot筛选出中靶克隆.

1.2.3 囊胚注射制备嵌合体小鼠: (1)小鼠囊胚的准备: 选取4 wk龄左右的♀ C57BL/6N小鼠, 48 h间隔注射孕马血清促性腺激素和人绒毛膜促性腺激素促进排卵. 与♂ C57BL/6N小鼠合笼后次晨检查阴栓, 记为0.5 d. 第2.5天取其胚胎, 培养过夜后用于显微注射; (2)囊胚显微注射: 将以上制备的ES细胞备用, 挑选小而圆、表面光亮的ES细胞进行注射, 每个囊胚注射12-15个ES细胞[5,6]. 注射后的囊胚继续孵箱内培养3 h, 挑选形态正常, 透明带完整的囊胚进行移植; (3)囊胚移植: 选8-10 wk性成熟♀ C57BL/6N小鼠与输精管结扎♂鼠合笼, 次晨检查阴栓(记为0.5 d), 2 d后可用于囊胚的子宫移植. 移植成功后, 仔鼠在17-21 d后出生, 数天后由毛色初步判断是否为嵌合体小鼠[1].

1.2.4 ♂嵌合体小鼠繁育得到Claudin-7-flox小鼠: 嵌合小鼠出生后, 根据毛色筛选嵌合率在

创新盘点

本研究首次成功的构建了肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 对模拟炎症-肿瘤发生发展奠定了实验基础.

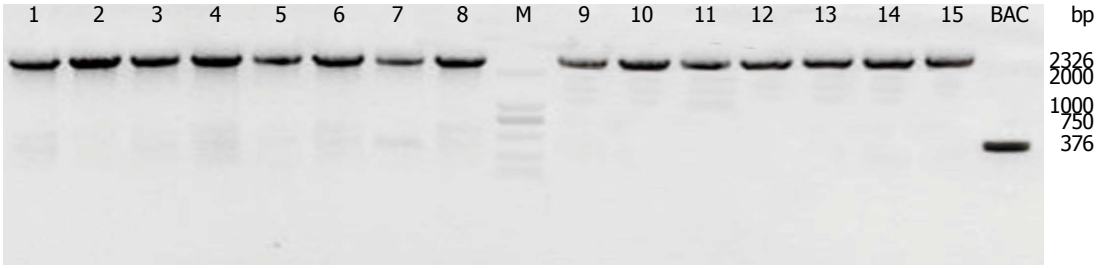


图 2 PCR鉴定结果. 1-15: 为样品; BAC: 为阴性对照; M: Marker. 阳性条带大小为2326 bp, 野生型BAC的条带大小为376 bp.

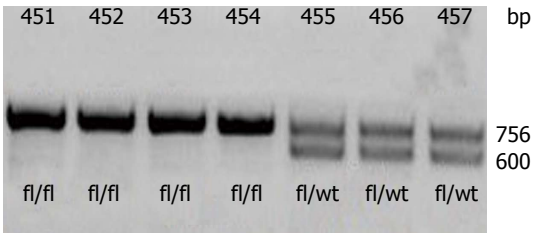


图 3 小鼠剪尾PCR测序. Cldn7-FRTtF2引物CCTGGGATCTGATCTGGGTG, Cldn7-FRTtR2引物GGCAGGTAGCCTTAGGATGG, 结果: fl/wt = 600 bp/756 bp, fl/fl = 756 bp, 对出生小鼠(451-457)进行基因型鉴定, 451-454为纯合子小鼠, 455-457为杂合子小鼠.

50%及以上的♂鼠. 将其与Flper小鼠配繁一代, 去除*Neo*抗性基因, 排除*Neo*基因对小鼠表型分析的干扰, 以获得Claudin-7-flox小鼠.

1.2.5 Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠的获得: 筛选Claudin-7-flox杂合小鼠与Pvillin-CreERT2小鼠杂交, 并通过子代自交获得Claudin-7在肠道可诱导性条件性基因敲除的纯合子小鼠(Cldn7fl/flVillin-CreERT2).

1.2.6 肠道*Claudin-7*基因诱导敲除: Cldn7fl/flVillin-CreERT2纯合子小鼠进行腹腔注射他莫昔芬(Tamoxifen), 剂量为3 mg/只, 连续给药5 d, 对照组给同等剂量的溶剂.

1.2.7 肠道病理切片、HE染色、免疫印迹(Western blot): 解剖1.2.6中得到的Claudin-7在肠道可诱导性条件性基因敲除的纯合子小鼠, 取小鼠肠道制作病理切片进行HE染色及Western blot分析.

2 结果

2.1 Claudin-7条件性基因敲除(CKO)打靶载体所有质粒均经PCR鉴定, 终载体中FRT位点至第二个LoxP位点之间片段均存在. 利用loxptF: GTACGAGTTTGGACCTGCCA引物单向测序(约2000 bp), 检测结果显示34 bp的LoxP位点正确. 电转后得到药物抗性ES细胞克隆96个, 分别经Long Range PCR及Southern blot鉴定, 最终筛选出6个阳性克隆. 载体构建鉴定如图2.

2.2 嵌合体小鼠及Claudin-7-flox小鼠 显微注射后得到由基因敲除ES细胞和供体胚胎细胞共同发育而来的嵌合小鼠. 挑选嵌合率在50%及以上的成熟♂嵌合体小鼠与Flper小鼠配繁一代后再与野生型B6小鼠进行交配, 得到的F1代小鼠, 经PCR鉴定基因型后获得Claudin-7-flox杂合体(基因型表示为: fl/wt)小鼠.

2.3 Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除(基因型表示为: fl/fl: creT)纯合子小鼠 Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-CreERT2小鼠杂交, 后代小鼠自交后进行剪尾鉴定, 成功获得肠道诱导性条件性基因敲除(Cldn7fl/flVillin-CreERT2)的小鼠模型, 经基因型鉴定均为Cldn7fl/flVillin-CreERT2(图3).

2.4 肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠肠道病理切片HE染色及Western blot 实验组连续给药后第5天晚陆续死亡, 溶剂对照鼠给药结束后第3天仍存活. 处死小鼠并进行肠道切片HE染色(图4), 显示实验组小鼠肠上皮细胞明显脱落、极性丧失、并伴有显著的黏膜增厚和大量炎性细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)的浸润. 溶剂对照组小鼠肠上皮结构完整. 对肠道上皮进行蛋白免疫印迹检测(图5), 显示溶剂对照组Claudin-7表达存在, 他莫昔芬药物组Claudin-7表达缺失.

3 讨论

Claudin-7是Claudin家族的主要成员之一, 主要分布在肠道、胃、肺、膀胱、皮肤和肾脏等部位, 其异常表达导致了细胞旁紧密连接的功能异常, 进一步导致细胞旁通透性增加, 并允许营养物质和其他肿瘤相关因子扩散, 导致了肿瘤的侵袭和转移[7-11]. 但目前的研究结果多局限于细胞系及组织水平, 缺乏整体动物水平

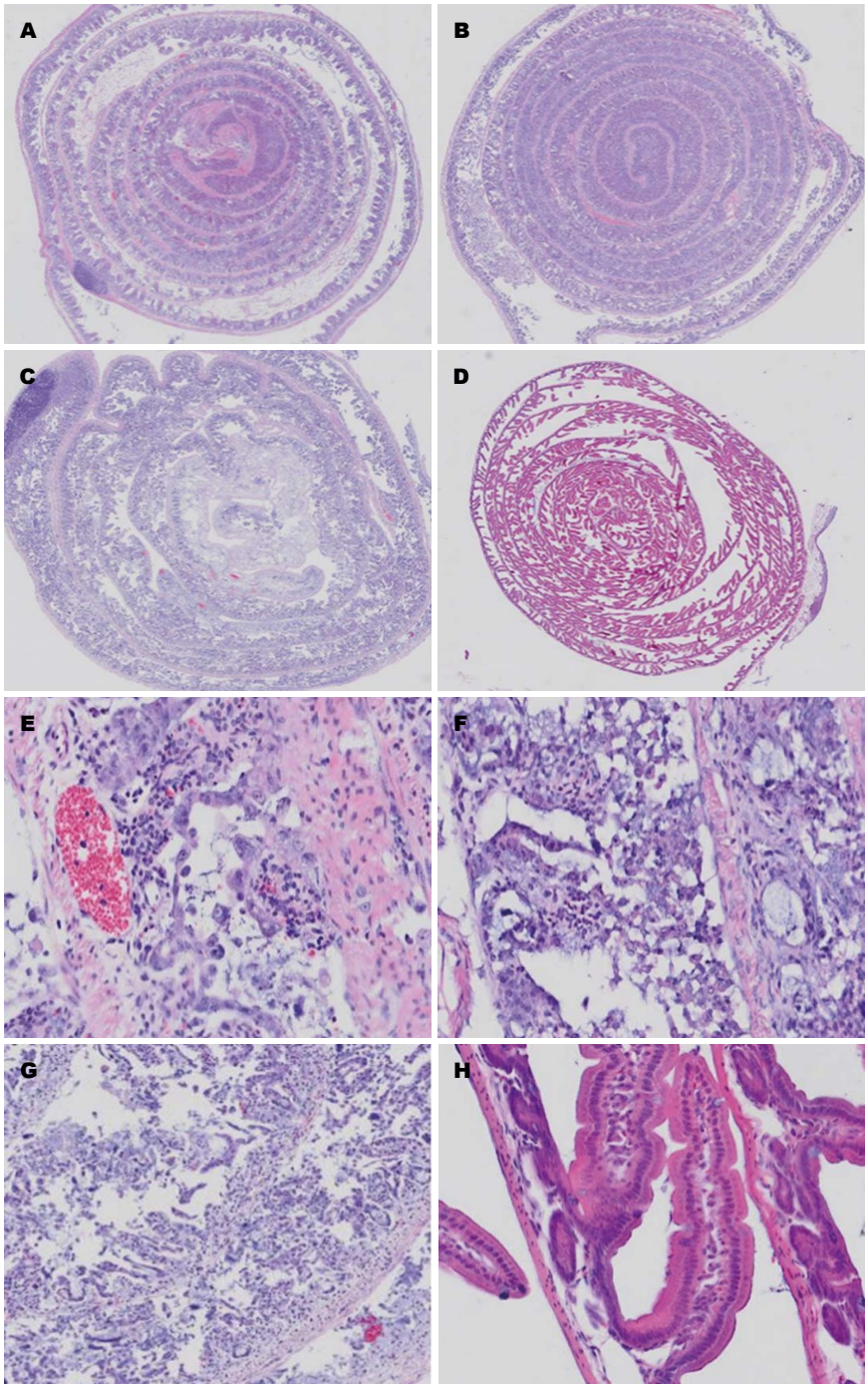


图 4　他莫昔芬药物诱导后小鼠肠道切片HE染色. A-D: ×20镜下观察; E-H: ×100镜下观察. A, B, C, E, F, G: 可见明显的肠道结构紊乱, 正常绒毛结构消失, D, H: 正常肠道结构存在.

应用要点

本实验构建的肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 延长了小鼠生存时间, 具有肠道肿瘤诱导的可行性, 为体内研究Claudin-7的分子机制奠定了实验基础.

的研究, 因此, 我们考虑从建立动物模型的基础上, 对Claudin-7进行深入研究. 通过基因敲除, 可以从整体和细胞水平上反应基因敲除后一系列表型的改变. 而小鼠基因与人类非常相似, 且小鼠生命力强、操作方便、易于得到, 使得小鼠已成为肿瘤学、生理学、免疫学和遗传学研究中重要的手段[2,12,13].

基因敲除技术是近年来生命科学基础研究领域的重大突破, 是研究基因功能的重要工具[12], 他是指运用特定的方法及手段, 在体外构建相应的打靶载体, 通过同源重组的方式, 敲除一个序列已知但功能未知的基因, 令特定的基因功能丧失作用, 进而推测出该基因的生物学功能. 他的策略通常是先构建一个两端与目的基因同源的外源序列, 外源序列通常包含新霉素基因(*Neo*). 当该段序列与目的基因在

名词解释

Cre-Loxp系统: Cre重组酶属于位点特异性重组酶, 他能识别34 bp的部分回文的Loxp位点之间的序列, 当两个Loxp序列方向相同并且位于同一条染色体上时, Cre重组酶将相同方向的Loxp位点之间的核苷酸序列切除成为游离态; 当两个Loxp的序列相反时, Cre重组酶使两个Loxp序列颠倒.

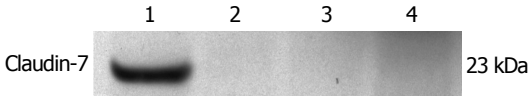


图 5 Western blot检测. 他莫昔芬药物诱导后1条带显示杂合子小鼠Claudin-7蛋白表达存在, 2-4条带显示纯合子小鼠Claudin-7蛋白表达缺失.

ES细胞内发生同源重组时, 则可在选择性标记G418上生长, 因此G418可作为阳性筛选[14]. 此外, 通常也引入一个与同源序列平行的具有毒性的外源基因(如白喉基因)[15], 当发生同源重组时, 这个基因被剪切, 宿主细胞得以存活, 而随机插入的基因片段则因为自身毒性作用而不能存活. 这样, 内源性目的基因的转录子发生中断, ES细胞不再表达这种基因, 相当于这种基因被敲除.

我们前期建立了*Claudin-7*基因全身性敲除小鼠[16]. 遗憾的是小鼠7 d左右死亡, 难以进一步研究Claudin-7在肠道中的功能; 并且, 这种全身性基因敲除技术影响了机体的所有细胞, 不利于明确基因敲除动物出现的表型是该基因直接还是间接造成的原因. 为了更精确的探明目的基因在特定细胞中的特异性作用, 在原有全身性基因敲除的基础上, 我们利用Cre/LoxP系统建立了肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型.

Cre/LoxP技术是近年来普遍应用的一种条件性基因敲除的方法[17,18], 这项技术得益于从噬菌体P1中发现的Cre重组酶. 将Cre重组酶基因插入一段启动子序列中, 通过转基因小鼠技术培育表达Cre重组酶的小鼠, 当其与基因组序列中两端锚定Loxp序列的转基因小鼠杂交后, 可实现靶基因的特异性敲除.

运用这一系统建立的基因敲除模型需要两种转基因动物. 一种是在靶基因序列中插入Loxp的杂合子小鼠: Claudin-7-flox小鼠, 删除两个Loxp位点之间的序列也就获得了Claudin-7的基因敲除小鼠. 另一种是表达Cre重组酶的转基因小鼠: Pvillin-Cre转基因小鼠(Cre重组酶特异性表达于肠道组织中). 当Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-Cre转基因小鼠杂交后, 其切除Claudin-7编码区两个同向Loxp位点之间的序列, 并可遗传到子代细胞中. 而其他组织由于Cre不表达, Claudin-7的表达水平不会变化. 通过Cre/Loxp体系对基因进行组织特异性的调控, 为研究基因在特定组织中的作用提供可能.

为研究细胞旁屏障功能变化是否启动炎症, Tanaka等[19]成功培育出肠Claudin-7条件性基因敲除小鼠(CKO小鼠), 该实验中CKO小鼠出生时即表现出致命性的表型改变, 在出生后4 wk后死亡, 对死亡小鼠肠道进行病理组织切片染色, 发现小鼠肠道上皮出现明显的炎症反应, 丧失了基本的肠道基本结构.

肠道Claudin-7条件性基因敲除的小鼠存活时间过短, 不利于进行进一步的大肠癌肿瘤发生发展研究, 为此我们将Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-CreERT2转基因小鼠[20,21]杂交, 从而得到了基因型为Cldn7fl/flVillin-CreERT2的小鼠. Pvillin-CreERT2转基因小鼠其Cre重组酶已经融合到一个人雌激素受体突变的配体结合域, 产生了一个他莫昔芬依赖的Cre重组酶, 该重组酶由他莫昔芬激活, 而不是雌二醇. 转基因小鼠在巨细胞病毒启动子的控制下表达Cre重组酶, 对小鼠使用他莫昔芬后会导致两Loxp位点间的染色体基因整体切除, 而未接受过他莫昔芬药物的小鼠不会产生此现象[20]. 利用他莫昔芬诱导从而实现肠道Claudin-7的可诱导性敲除. 然而目前尚无明确的药物剂量梯度, 因此进一步探索可靠的药物梯度从而进一步延长小鼠存活时间达到体内成瘤将是未来的重要研究方向.

4 参考文献

1 Koller BH, Hagemann LJ, Doetschman T, Hagaman JR, Huang S, Williams PJ, First NL, Maeda N, Smithies O. Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 8927-8931 [PMID: 2573070]
2 桑景茳, 刘欣. 基因敲除小鼠在疾病研究中的应用. 生物学通报 2009; 44: 3-6
3 Liu P, Jenkins NA, Copeland NG. A highly efficient recombineering-based method for generating conditional knockout mutations. *Genome Res* 2003; 13: 476-484 [PMID: 12618378 DOI: 10.1101/gr.749203]
4 Chan W, Costantino N, Li R, Lee SC, Su Q, Melvin D, Court DL, Liu P. A recombineering based approach for high-throughput conditional knockout targeting vector construction. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e64 [PMID: 17426124 DOI: 10.1093/nar/gkm163]
5 曾文滔, 张爱华, 吕萌, 刘燕. ES细胞囊胚注射后脱透明带移植对小鼠产仔率和嵌合率的影响. 安徽农

业科学 2013; 41: 11053-11055
6 吴兴龙. ES小鼠的制备及SP-B mRNA的表达分析. 保定: 河北农业大学, 2011
7 Van Itallie CM, Anderson JM. Claudin interactions in and out of the tight junction. *Tissue Barriers* 2013; 1: e25247 [PMID: 24665401 DOI: 10.4161/tisb.25247]
8 徐胤, 房殿春. claudin蛋白与消化系统肿瘤. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 365-369
9 Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, Tamura A, Igarashi M, Endo T, Takeuchi K, Tsukita S. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett* 2011; 585: 606-612 [PMID: 21276448 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.028]
10 Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1213-C1228 [PMID: 15151915 DOI: 10.1152/ajpcell.00558.2003]
11 Runkle EA, Mu D. Tight junction proteins: from barrier to tumorigenesis. *Cancer Lett* 2013; 337: 41-48 [PMID: 23743355 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.038]
12 张丽娜, 刘国安, 杨红. 基因打靶技术的研究进展. 生物技术通报 2010; (9): 51-55
13 石玉衡. 基因敲除模型小鼠在疾病研究中的应用. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 6239-6242
14 吕有勇, 路桂荣, 李华, 邓国仁, 鄂征. 抗新霉素基因为选择标记的共转染方法在细胞转化实验中的应用. 北京医科大学学报 1986; 18: 40
15 方悦群, 王春晖, 王涛, 何星, 崔萱林, 谢贵林, 王秉瑞. 白喉毒素基因序列染色体整合质粒的构建. 中华微生物学和免疫学杂志 2001; 21: 76-79
16 Ding L, Lu Z, Foreman O, Tatum R, Lu Q, Renegar R, Cao J, Chen YH. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 305-315 [PMID: 22044670 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.025]
17 Nishihama R, Ishida S, Urawa H, Kamei Y, Kohchi T. Conditional Gene Expression/Deletion Systems for Marchantia polymorpha Using its Own Heat-Shock Promoter and Cre/loxP-Mediated Site-Specific Recombination. *Plant Cell Physiol* 2015 Jul 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26148498 DOI: 10.1093/pcp/pcv102]
18 Okuyama T, Isoe Y, Hoki M, Suehiro Y, Yamagishi G, Naruse K, Kinoshita M, Kamei Y, Shimizu A, Kubo T, Takeuchi H. Controlled Cre/loxP site-specific recombination in the developing brain in medaka fish, Oryzias latipes. *PLoS One* 2013; 8: e66597 [PMID: 23825546 DOI: 10.1371/journal.pone.0066597]
19 Tanaka H, Takechi M, Kiyonari H, Shioi G, Tamura A, Tsukita S. Intestinal deletion of Claudin-7 enhances paracellular organic solute flux and initiates colonic inflammation in mice. *Gut* 2015; 64: 1529-1538 [PMID: 25691495 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308419]
20 Metzger D, Chambon P. Site- and time-specific gene targeting in the mouse. *Methods* 2001; 24: 71-80 [PMID: 11327805 DOI: 10.1006/meth.2001.1159]
21 Trinh KR, Morrison SL. Site-specific and directional gene replacement mediated by Cre recombinase. *J Immunol Methods* 2000; 244: 185-193 [PMID: 11033031 DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00250-7]

同行评价

通过Cre-Loxp系统构建了肠道内*Claudin-7*基因可诱导条件性敲除小鼠模型, 利用他莫昔芬可成功诱导小鼠肠道上皮细胞Claudin-7基因表达的缺失, 有望为*Claudin-7*基因与肠道肿瘤的相关性研究提供动物模型.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5024

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5024-5028
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响

温建军, 刘 雪, 邱荣锋

背景资料
食管癌病情发展隐匿, 并且恶性程度高, 部分患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机. 目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中广泛应用并且疗效较好, 值得在临床上进一步研究.

温建军, 刘雪, 邱荣锋, 赣州市人民医院消化科 江西省赣州市 341000

温建军, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床治疗研究.

作者贡献分布: 课题由温建军设计; 研究过程由温建军、刘雪及邱荣锋共同完成; 数据测定和分析由刘雪完成; 论文写作由温建军完成.

通讯作者: 温建军, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区红旗大道17号, 赣州市人民医院消化科.
wanggq1909@163.com
电话: 0797-8356156

收稿日期: 2015-07-24
修回日期: 2015-08-20
接受日期: 2015-08-31
在线出版日期: 2015-11-08

Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian-Jun Wen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, 17 Hongqi Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. wanggq1909@163.com

Received: 2015-07-24
Revised: 2015-08-20
Accepted: 2015-08-31
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for the treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor (VEGF).

METHODS: One hundred and four patients with middle and advanced-stage esophageal cancer who met the inclusion criteria were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given 5-fluorouracil, cisplatin, irinotecan and concurrent radiotherapy, while the observation group was given thalidomide on the basis of the therapy for the control group. The short-term curative efficacy, incidence of toxic side effects, level of serum VEGF and survival rates at 3, 6 and 12 mo were compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had a short-term curative rate of 78.8%, which was statistically similar to 71.2% in the control group ($P > 0.05$). During the treatment, the incidence rates of grades Ⅰ-Ⅱ mucositis, myelosuppression and gastrointestinal reaction in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for all), while the incidence rates of grades

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

III-Ⅳ mucositis, myelosuppression, and gastrointestinal reaction as well as neutropenia was statistically same in the two groups (P > 0.05 for all). In comparison with the control group after treatment, the level of serum VEGF in the observation group was statistically lower (P < 0.05). The survival rate at 12 mo was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION: Thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for patients with medium and advanced-stage esophageal cancer is effective and can significantly reduce the incidence of toxic side effects and decrease the level of serum VEGF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Thalidomide; Irinotecan; Radiotherapy; Middle and advanced-stage esophageal cancer; Vascular endothelial growth factor

Wen JJ, Liu X, Qiu RF. Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5024-5028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5024

摘要

目的: 探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响.

方法: 将104例符合入选标准的中晚期食管癌患者采用随机数字表法分为对照组(n = 52)和观察组(n = 52). 所有患者均给予放疗, 对照组给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康治疗, 而观察组在对照组基础上同步给予沙利度胺化疗. 观察比较两组患者近期疗效、不良反应、血清VEGF水平、3、6及12 mo生存状况.

结果: 观察组的近期总有效率为78.8%, 与对照组71.2%的近期总有效率比较差异无统计学意义(P>0.05). 治疗过程中, 与对照组相比, 观察组Ⅰ-Ⅱ度黏膜炎、Ⅰ-Ⅱ度骨髓抑制及Ⅰ-Ⅱ度胃肠道反应例数显著减少(均P<0.05), 而III-Ⅳ度黏膜炎、III-Ⅳ度骨髓抑制、III-Ⅳ度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 观察组VEGF水平较对照组显著降低(P<0.05). 观察组12 mo生存率显著高于对照组患者(P<0.05).

结论: 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 可能与降低血清的VEGF水平有关, 尚待进一步临床研究证实.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 沙利度胺; 伊立替康; 放疗; 中晚期食管癌; 血管内皮生长因子

核心提示: 中晚期食管癌恶性程度高, 患者临床治疗效果和预后较差. 本研究发现, 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 降低血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的水平, 患者生存率显著提高, 临床上值得进一步研究.

温建军, 刘雪, 邱荣锋. 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5024-5028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5024

0 引言

食管癌是一种常见的消化系肿瘤, 具有高度侵袭性, 恶性程度高, 预后不佳. 超过50%的患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机[1,2]. 目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中得到广泛应用, 但化疗方案较多, 其疗效及不良反应差异大. 目前, 5-氟尿嘧啶+顺铂化疗方案是临床上常用的化疗方案, 但是其不良反应较大. 因此, 探讨既能提高疗效, 又能减少不良反应的化疗方案一直是临床上的研究热点. 近年来, 伊立替康与沙利度胺均在多种肿瘤治疗中取得较好疗效, 然而关于其作为联合化疗方案的报道较少. 本研究旨在探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响, 以期进一步提供相关临床证据.

研发前沿
尽管同步化放疗在中晚期食管癌治疗中取得较好疗效, 然而临床上却没有较为一致的治疗方案, 如何选择更为有效而不良反应较少的同步化放疗措施一直是中晚期食管癌治疗的热点问题.

相关报道
中晚期食管癌病情进展快、还具有高度侵袭性, 易发生转移. 血管内皮生长因子在肿瘤血管生成中扮演重要角色, 对肿瘤生长与转移具有一定促进作用. 同步化放疗是通过化疗药物与放疗相结合而抑制肿瘤发展的治疗方法, 然而在化疗药物方案选择上却无统一标准.

创新盘点

沙利度胺与伊立替康均是较好的抗肿瘤化疗药物, 在肿瘤治疗中取得较好疗效. 然而, 目前关于沙利度胺联合伊立替康同步放疗的治疗方案却尚无报道, 其对于中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子的影响尚不清楚, 本研究以此为突破口展开相关研究.

1 材料和方法

1.1 材料 收集赣州市人民医院2012-05/2014-06收治的104例中晚期食管癌患者, 采用随机数字法分为对照组(n = 52)和观察组(n = 52). 纳入标准: (1)经病理学与细胞学检查确诊为中晚期食管癌; (2)初治患者, 病灶可测量; (3)KPS评分≥70分, 预计生存期>3 mo; (4)排除放疗禁忌症、严重心肺、肝肾功能不全、恶病质、血液系统疾病等患者; (5)所有患者对治疗方案知情同意, 自愿参与本研究. 对照组男32例, 女20例, 年龄41-75岁, 平均年龄59.1岁±10.4岁; 部位: 胸上段12例、胸中段25例、胸下段15例; 髓质型46例、蕈伞型2例、溃疡型4例. 观察组男34例, 女18例, 年龄40-74岁, 平均年龄59.8岁±11.3岁; 胸上段11例、胸中段27例、胸下段14例; 髓质型48例、蕈伞型2例、溃疡型2例. 两组患者在性别、年龄、部位及疾病类型等一般资料方面比较差异无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性. 药物: 5-氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司, 国药准字H20050511); 顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20073653); 伊立替康(江苏恒瑞医药有限公司, 国药准字H20040177); 沙利度胺(常州制药厂有限公司, 国药准字H32026130)

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均接受放射治疗, 具体方案: 模拟机下进行定位设野, 然后采用直线加速器6MV-X线照射, 5次/wk, 1次/d, 2 Gy/次, 疗程为7 wk. 其中设定的前后野包括整个食管病变, 照射野上下界为肿瘤上下边缘超出3-5 cm, 宽度根据计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查显示的侵犯范围确定. 对照组同步给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康: 5-氟尿嘧啶500 mg/(d•m^2), 顺铂20 mg/(d•m^2)静滴, 连续静滴5 d为1个疗程, 总共2个疗程, 于放疗的第1周及第4周应用; 伊立替康65 mg/(d•m^2)于第1、8天静滴, 21 d为1个周期, 共2个周期. 观察组在对照组基础上给予沙利度胺联合化疗: 沙利度胺100 mg/d于第1周睡前服用, 第2周时逐渐增量至200 mg/d, 睡前服用至放疗结束.

1.2.2 疗效评价及观察指标: 6 wk结束后, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)对近期疗效进行评价[3]: 完全缓解(complete remission, CR): 治疗后肿瘤病变完全消失, 维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少≥50%, 维持时间≥4 wk, 且无新发病灶出现; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少<50%, 无新病灶出现; 疾病恶化(progression disease, PD): 肿瘤目标病灶最大直径总和增大≥25%或者出现新病灶. CR和PR均为治疗有效. 观察治疗过程中不良反应发生情况, 并于治疗前后检测比较两组患者血清VEGF水平, 其中VEFG检测采用双抗体夹心ELISA法, 试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司. 电话随访2组患者3、6和12 mo生存状况并比较.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 观察组的治疗总有效率为78.8%, 对照组的总有效率为71.2%, 两组间比较无统计学差异(P>0.05)(表1).

2.2 两组不良反应比较 与对照组相比, 观察组Ⅰ-Ⅱ度黏膜炎、Ⅰ-Ⅱ度骨髓抑制及Ⅰ-Ⅱ度胃肠道反应例数显著减少(P<0.05), 而Ⅲ-Ⅳ度黏膜炎、Ⅲ-Ⅳ度骨髓抑制、Ⅲ-Ⅳ度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计意义(P>0.05)(表2).

2.3 两组治疗前后VEGF水平比较 治疗前, 对照组与观察组患者VEGF水平比较差异无统计学意义(541.2 ng/L±64.3 ng/L *vs* 538.7 ng/L±66.8 ng/L)(P>0.05). 治疗后, 对照组与观察组患者VEGF水平差异有统计学意义(461.5 ng/L±72.9 ng/L *vs* 405.3 ng/L±76.2 ng/L)(P<0.05). 两组较治疗前均有不同程度降低(均P<0.05).

2.4 两组随访情况比较 对照组随访49例, 观察组随访51例, 两组患者3和6 mo生存率无显著统计学差异(P>0.05). 观察组12 mo生存率显著高于对照组患者(P<0.05)(表3).

3 讨论

目前, 同步放化疗是中晚期食管癌的一种效果较好的综合治疗手段[4]. 然而, 在多样的化疗方案中, 疗效不一, 且多数会产生不良反应, 影响患者的治疗依从性及生活质量[5]. 因此, 探讨理

表 1　两组患者近期疗效比较 [*n* = 52, *n*(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	17(32.7)	20(38.5)	9(17.3)	6(11.5)	37(71.2)
观察组	22(42.3)	19(36.5)	7(13.5)	4(7.7)	41(78.8)
χ^2值					0.82
*P*值					0.36

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病恶化.

表 2　两组患者不良反应比较 [*n* = 52, *n*(%)]

不良反应	对照组		观察组	
	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度
黏膜炎	21(40.4)	9(17.3)	10(19.2)[a]	5(9.6)
骨髓抑制	23(44.2)	8(15.4)	12(23.1)[a]	6(11.5)
胃肠道反应	25(48.1)	5(9.6)	6(11.5)[a]	2(3.8)
白细胞减少	8(15.4)	3(5.8)	6(11.5)	2(3.8)

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 3　两组生存率比较 *n*(%)

分组	*n*	3 mo	6 mo	12 mo
对照组	49	47(95.9)	42(85.7)	32(65.3)
观察组	51	50(98.0)	48(94.1)	44(86.3)
χ^2值		0.00	1.14	4.93
*P*值		0.97	0.29	0.03

想的辅助放疗的化疗方案是当前困扰食管癌治疗的一个难题.

5-氟尿嘧啶联合顺铂是临床上食管癌应用最广泛的化疗方案, 取得了公认的疗效. Markar等[6]研究显示, 放疗时联合5-氟尿嘧啶、顺铂可以提高晚期食管癌的近期疗效及局部控制率, 可能会提高患者生存率. 然而, 该化疗方案剂量强度较大, 胃肠道反应、黏膜炎及骨髓抑制等不良反应显著, 本身就存在进食困难、体能状态差的食管癌患者难以耐受, 影响治疗效果. 伊立替康是一种喜树碱衍生物, 可以抑制拓扑异构酶Ⅰ诱导单链DNA损伤, 从而抑制DNA复制, 发挥抗肿瘤作用, 且抗瘤谱广, 耐受性良好[7]. 另外, 伊立替康还是一种放疗增敏剂, 能够在一定程度上增加放疗效果[8]. Arimoto等[9]总结伊立替康在进展期食管癌的多项试验过程中表明, 伊立替康单药治疗或联合其他药物化疗或联合放疗对中晚期食管癌患者均有益, 且耐受性好, 是中晚期胃癌治疗的新选择. 沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 可以通过抑制血管新生、减少肿瘤坏死因子-α合成、DNA氧化损伤等多种途径发挥抗肿瘤作用[10]. 而且, 沙利度胺能够早期改变肿瘤微环境, 达到放疗增敏效果[11]. 然而, 目前关于伊立替康联合沙利度胺辅助放疗治疗中晚期食管癌的研究甚少. 本研究中, 伊立替康联合沙利度胺辅助放疗组能够取得与对照组一样高的近期有效率, 且黏膜炎、骨髓抑制及胃肠道反应等不良反应发生率显著降低, 结果表明该化疗方案可以通过不同机制共同发挥抗肿瘤、放疗增敏作用, 从而在中晚期食管癌中取得良好疗效. 此外, 本研究中还发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者Ⅰ-Ⅱ度黏膜炎和Ⅰ-Ⅱ度胃肠道反应等不良反应显著减少, 患者耐受性好. 这可能是因为沙利度胺对机体免疫具有重要调节作用与镇静止吐作用, 在一定程度上发挥抗炎与减少胃肠道反应.

研究[12]表明, 食管癌的生长、转移依赖于血管生成途径. 相关数据显示[13], 30%-60%的食管癌患者高度表达VEGF, 且与总体生存预后不良有关. 而且, 肿瘤组织内VEGF表达与放射敏感性呈负相关[14]. 因此, 降低食管癌患者VEGF水平对治疗具有重要意义. 有研究[15]表明伊立替康具有降低晚期结肠癌患者VEGF水

应用要点

沙利度胺联合伊立替康辅助同步放疗, 疗效可靠, 可以显著降低患者血管内皮生长因子水平, 在一定程度上抑制了肿瘤发展, 延长患者生存, 并且不良反应较轻, 值得临床上进一步研究.

同行评价

本文观察发现在5-氟尿嘧啶+顺铂化疗基础上, 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠, 可降低血清的血管内皮生长因子水平, 能够显著减少不良反应, 对进一步临床应用和研究有很好的借鉴作用.

平的作用. 另外, 于静萍等[16]研究显示沙利度胺可以降低食管癌患者VEGF水平, 利用疾病预后. 目前, 关于二者联合辅助放疗治疗中晚期食管癌对VEGF影响的研究甚少. 本研究中, 与对照组相比, 伊立替康联合沙利度胺放疗辅助放疗治疗组VEGF下降更显著, 这主要与二者通过抗肿瘤作用减少肿瘤负荷及显著的抗肿瘤血管生成作用有关. 通过电话随访, 我们发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者12 mo生存率显著提高, 表明该方案可以在一定程度上延长食管癌患者生存时间.

总之, 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 降低血清VEGF的水平, 患者生存率显著提高, 临床上值得进一步研究.

4 参考文献

1 Veuillez V, Rougier P, Seitz JF. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 947-963 [PMID: 18070697 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.005]

2 王纪煌, 肖纪南, 陈万泉. 中晚期食管癌同时放、化疗疗效观察. 现代肿瘤医学 2012; 20: 961-964

3 邓柑雀, 黄广优, 蒙以良, 黄升武. 同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效观察. 广西医学 2012; 34: 1208-1209, 1212

4 王岚. 调强放疗同步化疗治疗老年中晚期食管癌的近期疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 5285-5286

5 刘建伟. 147例食管癌手术后放疗与化疗的疗效观察. 中国肿瘤临床 2009; 36: 859-861

6 Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Thréreaux J, du Rieu MC, Lefevre JH, Turner K, Luc G, Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol* 2015 Jul 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26195702]

7 汪晓洁, 寿涛, 李丽华, 缪堃, 陈庆, 陈雪丹. 洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究. 重庆医学 2014; 43: 2294-2296

8 毛丽丽, 张晓东. 伊立替康在晚期食管癌治疗中的应用. 肿瘤研究与临床 2010; 22: 290-292

9 Arimoto J, Hatada A, Kawago M, Nishimura O, Maebeya S, Okamura Y. Closure of esophagotracheal fistula after esophagectomy for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015 Jul 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26189183]

10 顾爱琴, 韩宝惠, 张雪艳, 沈洁, 戚大江, 熊丽纹, 忻宇, 宋懿懿. 沙利度胺联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机研究. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 298-301

11 Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, Beghein N, Sonveaux P, De Wever J, Martinive P, Grégoire V, Feron O, Gallez B. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 743-750 [PMID: 15701864]

12 陆文斌, 于静萍, 倪新初, 王坚, 金建华, 邓玲慧, 邓建忠, 孙志强, 孙苏平. 食管癌患者放化疗中病理反应与血清VEGF变化的关系及其对疗效和预后的影响. 中华放射医学与防护杂志 2013; 33: 299-302

13 Kimura H, Kato H, Tanaka N, Inose T, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Manda R, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 165-169 [PMID: 18383841]

14 Karar J, Maity A. Modulating the tumor microenvironment to increase radiation responsiveness. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1994-2001 [PMID: 19823031 DOI: 10.4161/cbt.8.21.9988]

15 颜芳, 孟荣荣, 陈琳, 傅强. 替吉奥胶囊联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床观察. 实用临床医药杂志 2013; 17: 70-72, 75

16 于静萍, 孙志强, 倪新初, 王坚, 李毅, 胡莉钧, 李栋庆, 孙苏平. 沙利度胺联合放疗治疗食管癌的临床观察. 中华放射医学与防护杂志 2012; 32: 369-373

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5029

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5029-5034
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点

陈莉丽, 卜 平

陈莉丽, 江苏省扬州市中医院脾胃病科 江苏省扬州市 225001

卜平, 扬州大学临床医学院 扬州大学医学院附属医院(苏北人民医院)消化内科 江苏省扬州市 225001

陈莉丽, 医师, 主要从事胃肠病学的研究.

作者贡献分布: 卜平设计课题、提供实验试剂、实验场所; 陈莉丽进行临床实验、数据分析、论文写作.

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学临床医学院, 扬州大学医学院附属医院(苏北人民医院)消化内科. sbyy_ccw@163.com
电话: 0514-87373375

收稿日期: 2015-09-09
修回日期: 2015-09-24
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types

Li-Li Chen, Ping Bu

Li-Li Chen, Department of Spleen-stomach Diseases, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Ping Bu, Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bu, Professor, Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbyy_ccw@163.com

Received: 2015-09-09
Revised: 2015-09-24
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and the changes of brain gut peptides and the relationship between the changes of brain gut peptides and TCM syndrome types.

METHODS: One hundred and seventy-eight GERD patients were included, and they were divided into five groups based on syndrome types: stagnation of the liver and stomach, Qi stagnation and phlegm blockade, phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis. Plasma levels of brain gut peptides including 5-hydroxytryptamine (5-HT), somatostatin (SS), vasoactive intestinal peptide (VIP), endothelin (ET), and motilin (MTL) were determined.

RESULTS: Of 178 patients with GERD, the incidence of stagnation of the liver and stomach was significantly higher in patients with reflux esophagitis (RE) than in those with nonerosive reflux disease (NERD) ($P < 0.05$), and the incidences of phlegm stagnation and blood stasis and Qi deficiency were significantly higher in the NERD group than in the RE group ($P < 0.05$). GERD patients had abnormal levels of multiple brain gut peptides. Plasma levels of VIP in both patients with RE and those with NERD were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Plasma VIP levels in patients were related with MTL levels and TCM syndrome types; plasma

背景资料
随着生活条件的改善、饮食结构等的改变, 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的患病率逐渐升高. 针对其发病机制的报道较多, 包括食管胃交界屏障减弱、食管壁酸清除降低及胃十二指肠功能失常等, 但更重要的是一过性食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LESP)松弛, 多种脑肠肽均可通过对LESP产生影响而发挥其调节作用.

同行评议者
王富春, 教授, 长春中医药大学; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

研发前沿
针对GERD流行病学调查的研究一直为热点之一, 但中医体质、中医证与GERD之间关系未能深入研究.

VIP levels were significantly higher in patients with stagnation of the liver and stomach than in those with Qi deficiency ($P < 0.05$), and in patients with Qi stagnation and blood stasis than in those with phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Plasma VIP and MTL may be involved in the occurrence and development of GERD. Stagnation of the liver and stomach is more common in GERD. Plasma VIP and MTL levels are different from traditional Chinese medicine syndrome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Brain gut peptide; TCM syndrome; Reflux esophagitis; Nonerosive gastroesophageal reflux disease

Chen LL, Bu P. Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5029-5034 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5029.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5029

摘要

目的: 探讨胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)与脑肠肽变化的关系, 并探讨脑肠肽变化水平与中医证型之间的关系.

方法: 本研究以178例GERD患者为研究对象, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证, 同时应用酶联免疫吸附法(ELISA)随机对部分入组患者进行血浆生长抑素(somatostatin, SS)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、内皮素(endothelin, ET)、促胃动素(motilin, MTL)水平检测.

结果: 不同中医证型与内镜下表现有关: 178例GERD患者中, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高(P<0.05), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高(P<0.05). GERD患者存在多组脑肠肽水平异常. RE组患者血浆VIP水平显著高于对照组(P<0.05), NERD组VIP水平较对照组明显升高(P<0.05); GERD患者血浆VIP水平、MTL水平与中医分型有关: 肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆组(P<0.05), 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰瘀互结证患者(P<0.05).

结论: 血浆VIP、MTL可能参与了GERD的发生、发展, 肝胃郁热证在GERD中医分型中发生率最高, 也更容易导致食管黏膜损伤. 血浆VIP、MTL水平差异与中医证的不同有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃食管反流病; 脑肠肽; 中医证; 反流性食管炎; 非糜烂性食管炎

核心提示: 本文重在探讨胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者脑肠肽变化水平与中医证型之间的关系, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 脑肠肽的水平在不同证型GERD患者之间有一定程度的差异, 也可能和GERD患者病情的反复有关. 在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药, 这对于缓解本病症状及预防复发可能会取得更好的效果.

陈莉丽, 卜平. 不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5029-5034 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5029.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5029

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种消化系动力障碍性疾病, 典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗳气、咽部不适、咳嗽、哮喘等. 随着生活水平、饮食结构、诊断标准、诊断方法等的变化, GERD的发病率逐年增加, 并严重影响人们的日常生活质量, 近年来逐渐成为临床医务人员关注的热点问题之一. 也有研究[1]表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生. 目前GERD与脑肠肽关系研究较多, 但关于GERD的中医证型与脑肠肽关系尚未见相关报道.

相关报道
有研究表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-11/2014-01在苏北人民医院就诊的178例GERD患者为研究组, 采用GERD影响量表进行问诊采集, 并根据症状、舌象及脉象进行逐一辨证并予以中医分型. 本研究参照国家技术监督局发布的《中药新药临床研究指导原则》有关证型的定义, 对病例进行逐一辨证分型, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证. (1)肝胃郁热证, 主症: 胃脘灼痛, 疼痛较剧, 泛酸, 嘈杂; 次症: 嗳气, 善长叹息, 口干、口苦, 急躁易怒, 两胁窜痛, 大便不爽, 常因情志因素而加重, 舌红苔黄、厚, 脉弦滑或数; (2)痰气交阻证, 主症: 胃脘、胸胁闷, 进食梗阻, 情志舒畅则减轻, 精神抑郁则加重, 次症: 咽痛不适, 口干咽燥, 嗳气, 呕痰涎, 呃逆, 大便干结, 舌淡, 苔薄腻, 脉弦滑; (3)痰瘀互结证, 主症: 胸闷、胸痛, 以前胸痛为主, 进食困难; 次症: 咽痛不适, 咳痰, 痰少, 嗳气, 反酸, 喜太息, 舌紫暗或有瘀点, 脉弦涩或结; (4)中虚气逆证, 主症: 呃逆、恶心; 次症: 胃脘胀满, 进食后加重, 呕吐, 大便溏薄, 神疲, 肢体倦怠, 口苦、口干, 嗳气反酸, 舌淡胖, 有齿痕, 脉濡滑; (5)气滞血瘀证, 主症: 胸痛, 以刺痛为主, 固定不移, 呕吐, 可见血丝; 次症: 嗳气, 呃逆, 吞酸, 面色黧黑, 皮肤毛糙, 红丝赤缕, 瘦削, 舌干红或有瘀点, 苔少, 脉弦涩或结代. 入组的GERD患者皆行胃镜检查, 根据内镜下表现, 分为NERD组、RE组.

1.2 方法 采用随机数字表法抽取接受问卷调查的GERD患者72例, 其中反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者38例、非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者34例、健康体检者24例, 应用酶联免疫吸附法(ELISA)进行血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、促胃动素(motilin, MTL)、内皮素(endothelin, ET)检测. 外周血标本均经知情同意后取得.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件对资料进行统计分析, 以mean±SD表示, 计数资料则采用χ^2检验, 3组之间采用单因素方差分析, 计量资料之间的比较采用*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GERD证型分布 178例GERD患者中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 痰气交阻证45例, 占25.28%, 气滞血瘀证29例, 占16.29%, 中虚气逆证13例, 占7.30%, 痰瘀互结证4例, 占2.25%, RE及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高($P<0.05$), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高($P<0.05$)(表1).

2.2 GERD相关症状分析 GERD相关症状主要有: 烧心124例(69.66%), 反酸117例(65.73%), 反食25例(14.04%), 胸骨后疼痛48例(26.96%), 症状积分最低为12分, 最高为40分. 在症状积分上, 反酸+烧心症状得分明显高于反食+胸痛的症状得分(13.5分±3.6分 *vs* 7.5分±2.9分, $P<0.05$). 而严重程度评分显著低于频率评分(6.5分±1.8分 *vs* 10.7分±2.5分)($P<0.05$).

2.3 血浆脑-肠肽水平变化及与不同中医证型相关性 RE组、NERD组患者血浆VIP水平显著高于对照组($P<0.05$)(表2). 72例GERD患者中, 肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆证组($P<0.05$), 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰淤互结证, 各比较差异均有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

GERD是指由于胃十二指肠内容物反流入食管, 而引起的临床症状, 严重者可波及咽部和食管邻近组织, 主要临床表现有反酸、烧心、胸骨后疼痛、反食等[2], 本研究中胃食管反流症状评分, 以烧心、反酸更为常见, 反酸+烧心症状得分明显高于反食+胸痛的症状得分($P<0.05$), 近年来随着生活水平的提高, GERD发病率日益增多, 针对其发病机制的报道较多, 包括食管胃交界屏障减弱、食管壁酸清除降低及胃十二指肠功能失常等, 但更重要的是一过性食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LESP)松弛.

GERD的不同的中医证型在胃镜下表现不同, 可用中医学的病因病机诠释: 热为阳邪, 其性炎上, 可致食管黏膜充血、糜烂; 湿性黏

创新盘点
本文通过对GERD患者进行中医证型分型, 并进行脑肠肽的测定, 探讨脑肠肽在GERD不同中医证型、西医分组中的水平及意义.

应用要点
临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药会取得更好的效果.

表 1 GERD患者证型分布 *n*(%)

分组	*n*	肝胃郁热证	痰气交阻证	气滞血瘀证	中虚气逆证	痰瘀互结证
RE组	85(47.75)	50(58.82)[a]	20(23.53)	11(12.94)	3(3.53)[a]	1(1.18)[a]
NERD组	93(52.25)	37(39.78)	25(26.88)	18(19.35)	10(10.75)	3(3.23)
总计	178(100.00)	87(48.88)	45(25.28)	29(16.29)	13(7.30)	4(2.25)

[a]*P*<0.05 *vs* NERD组. GERD: 胃食管反流病.

表 2 GERD患者血浆脑肠肽含量比较 (mean ± SD)

分组	*n*	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
RE组	38	1243.00 ± 915.38	204.19 ± 166.49	33.15 ± 25.82	871.59 ± 304.89[a]	212.69 ± 157.23	212.69 ± 157.23
NERD组	34	1399.40 ± 152.86	199.72 ± 198.93	27.50 ± 35.14	693.71 ± 261.38[a]	311.19 ± 417.41	311.19 ± 417.41
对照组	24	1572.60 ± 153.51	265.83 ± 214.51	27.14 ± 20.30	575.63 ± 208.75	396.76 ± 430.31	396.76 ± 430.31

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 促胃动素; ET: 内皮素.

表 3 GERD患者不同中医证型血浆脑肠肽含量比较 (mean ± SD)

分组	*n*	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
肝胃郁热	32	1254.33 ± 1023.03	275.81 ± 243.97	31.48 ± 29.81	1013.2 ± 518.16 [a]	1112.5 ± 842.18	214.99 ± 163.02
痰气郁阻	20	1552.44 ± 1019.20	181.62 ± 129.14	33.80 ± 24.23	679.47 ± 283.02	520.10 ± 143.31[c]	359.87 ± 269.21
气滞血瘀	10	1529.81 ± 722.20	161.29 ± 122.50	25.73 ± 15.62	630.73 ± 231.24	1521.3 ± 933.00	346.61 ± 267.49
中虚气逆	6	839.94 ± 190.44	155.99 ± 69.49	21.76 ± 6.38	381.54 ± 149.65	511.00 ± 110.54[c]	144.61 ± 32.60
痰淤互结	4	980.13 ± 129.12	145.57 ± 77.67	25.21 ± 6.32	506.29 ± 137.17	498.76 ± 110.60[c]	161.53 ± 18.17

[a]*P*<0.05 *vs* 中虚气逆组; [c]*P*<0.05 *vs* 气滞血瘀组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 促胃动素; ET: 内皮素.

滞, 与热邪交结, 缠绵难愈, 故充血糜烂甚重; 寒为阴邪, 易伤阳气, 阳气不舒, 郁而化热, 故也可致食管黏膜充血、糜烂, 但程度常不及湿热之邪. 肝主疏泄, 胆主盛泄精汁, 肝胆疏泄相关, 肝主升, 胆主降, 肝疏泄失常而致胆汁上逆, 故肝胃郁热证常见胆汁逆流. 脾胃虚弱, 气虚不摄, 致贲门松弛, 甚则形成裂孔疝. 痰瘀阻滞脉络, 气血不调, 致食管黏膜受损难于修复, 充血、糜烂程度严重, 甚则形成溃疡[3,4]. 在本研究中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 明显多于其他证型, 提示本病与肝密切相关. 中医理论认为, 肝主疏泄, 喜条达, 恶抑郁, 调畅气机; 情志不遂, 肝失疏泄, 肝气郁结, 气郁气滞, 郁久化热, 导致肝胃不和, 气滞化火. RE及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高. 肝胃郁热, 肝火上炎, 可导致食管黏膜灼伤, 从而容易导致RE的发生. 而NERD组患者容易病情迁延, 久病必虚, 容易衍生有中虚气逆、痰瘀互结等症.

胃肠道受中枢神经(central nervous system, CNS)、肠神经(enteric nervous system, ENS)、自主神经三层神经系统支配, 联系三层神经系统的神经-内分泌网络被称为脑-肠轴[5], 机体通过脑肠轴能够进行胃肠功能的双向调节: 目前已发现20多种神经递质存在于CNS中, 而脑肠肽是其中最主要的神经递质. 大量研究表明VIP、5-HT、SS、ET、MTL、CCK等多种脑肠肽均可通过对胃肠生理、内分泌和免疫功能的影响而发挥其调节作用. 根据脑肠肽对LES的作用, 分为提高LESP压力的脑肠肽, 如MTL、P物质、胃泌素等; 降低LESP的脑肠肽如VIP、胰高血糖素、CCK、SS等. 当提高LESP的作用小于降低LESP的作用时, 食管下段括约肌松弛, 易导致反流症状的出现, 从而导致GERD的产生.

VIP主要存在于中枢神经和肠神经系统中, 是从小肠黏膜中提取的一种多肽, 由28个氨基酸残基组成[6,7], 在本研究中RE患者血浆VIP水平显著高于对照组, NERD组VIP水平也明显高于对照组, 考虑随着VIP在血浆中的浓度升高, LESP降低, 从而导致了RE的发生. 在本研究中肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆组, 考虑血浆VIP可能一定程度上参与了GERD肝胃郁热证的发生和发展.

CCK作为一种胃肠道多肽激素, 能够起到收缩胆囊的作用[8], 其广泛存在于神经系统及胃肠道系统, 能够松弛Oddi括约肌及食管下段括约肌, 减缓胃排空. 其CCK通过与CCK-A受体结合, 促进胃酸分泌、抑制胃排空、增加一过性食管下段括约肌松弛频率和降低餐后食管下段括约肌压力, 从而导致反流性食管炎的发生, 但和不同的CCK受体结合, 对胃酸分泌及食管下段括约肌压力的改变亦不同[9]. 在本研究中, RE组、NERD组血浆CCK水平低于对照组, 也证明了CCK参与了GERD的发生, 但在不同的中医证型中无明显差别, 提示血浆CCK水平与中医辨证结果无明显相关性, 尚需进一步扩大样本量进一步研究.

SS是一种多肽类激素, 主要分布于中枢神经系统及胃肠道, 由D细胞分泌, 具有抑制多种胃肠激素的释放, 抑制胃酸、胆汁、胰液和肠液的分泌, 并抑制胃肠道蠕动、胆囊收缩等运动功能[10]. 在本研究中, RE组、NERD组血浆SS水平较对照组升高, 和国内外学者研究基本相似, 但在中医证型中无明显差异.

MTL是由22个氨基酸组成的直链多肽, 是启动胃肠收缩活动的脑肠肽, 能够兴奋胃肠道自主运动和平滑肌肌电活动, 进一步提高胃肠道收缩力和张力, 促进胃肠运动和胃排空[11-13]. 有实验[14]表明, MTL可引起动物食管下段, 括约肌的紧张性收缩, 从而提高食管下段括约肌压力, 在本研究中RE组血浆MTL水平均较对照组明显下降. 也提示血浆MTL水平能够提高LESP, 而在不同的中医分型中, 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰淤互结证, 可能说明气滞血瘀证患者相对其他中医证型的患者症状更容易恢复.

5-HT是CNS中重要的神经递质之一, 能够作为脑肠肽参与调节胃肠道活动, 与胃肠道动力密切相关, 在GERD的发病机制中发挥重要作用, 食管平滑肌的反应主要通过受体通路和非受体通路介导, 其中受体通路包括碳酰胆碱和5-HT受体通路[15], 5-HT受体通路异常可以导致食管的松弛反应下降. 本研究中, RE组、NERD组血浆5-HT水平均较对照组明显下降, 考虑外周5-HT水平下降与GERD可能密切相关; 不同中医证型患者血浆5-HT水平之间差异无统计学意义, 表明患者血浆5-HT水平高低与中医证型之间无显著相关性.

ET是一种生物活性短肽, 作为潜在的神经递质, 有强烈的收缩血管作用, 其广泛的分布在消化系黏膜组织中, 通过与受体的结合, 而调节平滑肌的舒缩[16], 有研究表明在食管炎症组织中, ET的表达明显升高. 本研究显示, RE组、NERD组血浆ET水平低于对照组, 提示ET可能参与了食管炎症的发生, 但在不同的中医证型中ET并无明显差别, 提示ET可能并未参与GERD中医证型的发生.

总之, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 脑肠肽的水平在不同证型GERD患者之间有一定程度的差异, 也可能和GERD患者病情的反复有关. 临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 注重区分中医证型, 用药有所侧重, 在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药, 这对于缓解本病症状及预防复发可能会取得更好的效果.

名词解释

GERD: 是指胃内容物(包括十二指肠液)反流入食管产生症状或并发症. 典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗳气、咽部不适、咳嗽、哮喘等.

同行评价

本文有较好的学术价值, 值得进一步深入研究.

4 参考文献

1 姜若兰. 胃肠激素与胃肠运动. 中华消化杂志 1996; 16: 353

2 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]

3 张赞中. 反流性食管炎的中医研究进展. 中医药信息 2014; 21: 16-17

4 高祥华, 李春婷. 反流性食管炎的中医病机及辨治探讨. 吉林中医药 2004; 24: 15-16

5 Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149]

6 Bodanszky M, Klausner YS, Lin CY, Mutt V, Said SI. Synthesis of the vasoactive intestinal peptide (VIP). *J Am Chem Soc* 1974; 96: 4973-4978 [PMID: 4854585]

7 Dick JM, Van Molle W, Brouckaert P, Lefebvre RA. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide synthase-deficient mice. *J Physiol* 2002; 538: 133-143 [PMID: 11773322]

8 IVY AC, JANECEK HM. Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta Physiol Scand* 1959; 45: 220-230 [PMID: 14406160]

9 Hirsch DP, Mathus-Vliegen EM, Holloway RH, Fakhry N, D'Amato M, Boeckxstaens GE. Role of CCK(A) receptors in postprandial lower esophageal sphincter function in morbidly obese subjects. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2531-2537 [PMID: 12452391]

10 Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 578-582 [PMID: 25211241 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000125]

11 许树长, 陈锡美, 胡运彪, 戈之铮. 反流性食管炎患者血GAS、MTL、VIP、SS含量变化及其意义. 上海铁道大学学报: 医学辑 1999; 20: 12-14

12 Barrioz T, Borderie C, Strock P, Ingrand P, Fort E, Silvain C, Beauchant M. Effects of octreotide on lower esophageal sphincter in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1566-1571 [PMID: 9690396]

13 Xu L, Gao S, Guo F, Sun X. Effect of motilin on gastric distension sensitive neurons in arcuate nucleus and gastric motility in rat. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 265-270, e120-1 [PMID: 21303429]

14 冯爱华, 王沁, 郭艳梅, 陈锐. 精神心理因素对非糜烂性反流病的作用探讨. 临床内科杂志 2007; 24: 186-188

15 Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL, Distad M, Ou Y, Strege PR, Szurszewski JH, Farrugia G. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT2B receptors. *Gastroenterology* 2007; 133: 897-906 [PMID: 17854596]

16 Kuwahara K, Kitsukawa Y, Suzuki Y, Saito Y. Effects of several endothelin receptor antagonists on gastrointestinal transit of guinea pigs. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 960-966 [PMID: 10795761]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5035

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5035-5038
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用

刘 超, 邓智勇, 黄照略

刘超, 邓智勇, 云南省肿瘤医院核医学科 云南省昆明市 650118

黄照略, 中国人民解放军成都军区昆明解放军总院急诊科 云南省昆明市 650118

刘超, 主要从事医学影像与核医学的研究.

作者贡献分布: 本文主要由刘超、邓智勇及黄照略共同写作完成.

通讯作者: 刘超, 住院医师, 650118, 云南省昆明市西山区昆州路519号, 云南省肿瘤医院核医学科. lcchaochaoliu@163.com
电话: 0871-68185656

收稿日期: 2015-03-05
修回日期: 2015-03-29
接受日期: 2015-04-08
在线出版日期: 2015-11-08

Value of multi-slice spiral CT perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Zhao-Lve Huang

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Zhao-Lve Huang, Department of Emergency Medicine, Kunming General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Correspondence to: Chao Liu, Resident Physician, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, 519 Kunzhou Road, Xishan District, Kunming 650118, Yunnan Province, China. lcchaochaoliu@163.com

Received: 2015-03-05
Revised: 2015-03-29
Accepted: 2015-04-08
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the value of multi-slice spiral computed tomography (MSCT) perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer.

METHODS: Eighty patients with gastric cancer who underwent MSCT perigastric angioraphy were included. The display of arteries directly providing blood supply to the stomach was assessed. The display and confluence of the left gastric vein (LGV) as well as tumor blood supply were assessed by maximum intensity projection (MIP)-Thin reconstruction.

RESULTS: MSCT perigastric angiography could clearly display the source and variation of main blood supply arteries. Of the 80 patients, LGV was displayed in 78 (97.50%) cases, LGV infused into the portal vein in 36 (45.00%), into the spleen vein in 26 (32.50%), and into the junction of portal vein trunk and splenic vein in 16 (20.00%). MIP-Thin reconstruction could clearly display tumor blood supply.

CONCLUSION: MSCT perigastric angiography has high value in minimally invasive treatment of gastric cancer, because it can clearly display the source and variation of main blood supply arteries as well as the confluence of LGV.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Multi-slice spiral computed tomography; Perigastric angioraphy; Gastric cancer; Minimally invasive therapy

Liu C, Deng ZY, Huang ZL. Value of multi-slice spiral

背景资料
造成胃癌的原因有多种, 包括患者的年龄、性别、吸烟、遗传等. 早期诊断对于提高治疗效果具有重要意义. 临床治疗胃癌可采取手术治疗、放化疗治疗以及生物治疗等, 其中, 手术治疗时主要治疗方式. 根据患者所处的胃癌不同时期需要选择适当的治疗方法.

同行评议者
徐建明, 主任医师, 军事医学科学院附属医院(解放军307医院)

研发前沿
临床对于早期胃癌未出现淋巴结转移的患者, 可以进行内镜治疗或手术治疗. 但均有一定的弊端.

CT perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5035-5038 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5035.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5035

摘要

目的: 探讨多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用价值.

方法: 选取2012-02/2015-02云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院收治的胃癌患者80例作为研究对象. 做好扫描前准备工作, 进行多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)胃周血管成像. 观察患者胃直接供血动脉显示情况、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况.

结果: MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况. 80例患者中, LGV显示78例(97.50%), 汇入门静脉36例(45.00%), 汇入脾静脉26例(32.50%), 汇入门脾角16例(20.00%). MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点. MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况.

结论: 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用较高, 能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点. MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 多层螺旋计算机断层扫描; 胃周血管成像; 胃癌; 微创治疗

核心提示: 本文研究结果显示, 多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography)胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况. 最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点. MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况.

刘超, 邓智勇, 黄照略. 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5035-5038 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5035.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5035

相关报道
术前血管成像对于手术治疗指导作用较大. 找到新生血管的起源, 是介入治疗成功的关键. 多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)能够了解胃癌患者的肿瘤血供情况, 快速进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查.

0 引言

胃癌对人类的健康有着严重威胁, 采取有效的措施改善患者生存质量、提高生存率具有重要意义[1]. 我国是胃癌死亡大国, 是恶性肿瘤死亡的主要原因. 造成胃癌的原因有多种, 包括患者的年龄、性别、吸烟、遗传等[2-4]. 早期诊断对于提高治疗效果具有重要意义. 临床治疗胃癌可采取手术治疗、放化疗治疗以及生物治疗等, 其中, 手术治疗时主要治疗方式. 根据患者所处的胃癌不同时期需要选择适当的治疗方法. 研究多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)胃血管成像在胃癌胃肠治疗中的作用对于提高治疗效果具有重要意义. 现将云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院在该方面的研究报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2015-02云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院收治的胃癌患者80例作为研究对象. 其中, 男性60例, 女性20例, 患者年龄为41-74岁, 平均年龄为59.33岁±7.89岁. 胃贲门部36例、胃窦部32例、胃小弯8例、胃大弯4例.

1.2 方法

1.2.1 MSCT扫描: 扫描前准备: 进行对比剂过敏试验, 确定患者对比剂是否过敏; 扫描前1 wk禁止上消化道造影检查; 检查前1 d禁食10 h; 对患者进行吸气屏气锻炼, 以利于检查. 扫描仪器及模式: 扫描仪器为SIEMENS Somatom Definition双源计算机断层扫描(computed tomography, CT), 扫描模式为连续容积扫描. MSCT胃周血管成像: 设置参数, 对患者胃直接供血动脉显示情况、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况进行观察.

1.2.2 观察指标: 观察患者胃直接供血动脉显示情况、MIP Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比

表 1 患者胃直接供血动脉显示情况 (*n*)

项目	LGA	RGA	LGEA	RGEA	SGA	PGA
VR	80	44	22	80	6	8
MIP	80	58	46	80	14	20
MIP Thin	80	74	62	80	20	32

LGA: 胃左动脉; RGA: 胃右动脉; LGEA: 胃网膜左动脉; RGEA: 胃网膜右动脉; SGA: 胃短动脉; PGA: 胃后动脉.

表 2 MIP Thin重建观察肿瘤血供情况

肿瘤部位	*n*	百分率(%)	主要供血动脉
胃贲门部	36	45.00	LGA
胃窦部	32	40.00	RGA/RGEA
胃小弯	8	10.00	LGA
胃大弯	4	5.00	LGEA

LGA: 胃左动脉; LGEA: 胃网膜左动脉; RGEA: 胃网膜右动脉.

表示, 用χ^2检验. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃直接供血动脉显示情况 MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, 其中LGA和RGEA为主要血供动脉, 其次为RGA和LGEA, VR、MIP、MIP Thin能够直观显示胃直接供血动脉情况(表1).

2.2 MIP Thin重建观察LGV显示及汇入情况 80例患者中, LGV显示78例(97.50%), 汇入门静脉36例(45.00%), 汇入脾静脉26例(32.50%), 汇入门脾角16例(20.00%). MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点.

2.3 MIP Thin重建观察肿瘤血供情况 MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况, 本组胃贲门部肿瘤主要由LGA供血, 胃窦部肿瘤主要由RGA和RGEA供血, 胃小弯主要由LGA供血, 胃大弯主要由LGEA供血(表2).

3 讨论

胃癌在治疗时, 可根据其胃癌病理学和胃癌分期情况, 结合患者的个体情况, 选择适当的治疗方法. 采取合理的治疗措施, 能够控制肿瘤情况, 甚至根治肿瘤, 提高患者的生存质量[5-7]. 临床对于早期胃癌未出现淋巴结转移的患者, 可以进行内镜治疗或手术治疗. 但均有一定的弊端. 腹腔镜下胃癌根治术作为一种胃肠治疗方式, 在治疗胃癌方面有效较好的应用效果[8-10]. 该方法治疗创口小, 术后并发症较少, 但手术难度较高, 对操作医师的要求较高. 随着医学技术的发展, 多层螺旋CT血管成像, 使得手术治疗时更加安全. 对于进展期胃癌患者, 多选择手术治疗.

随着介入治疗技术的发展, 胃癌治疗有了新的治疗方法. 胃周血管在胃癌微创治疗中, 有着重要的意义[11-13]. CT血管成像是一种无创的快速的检查方法, 三维重建技术的发展, 胃周血管解剖结构有了更好的展示. 影响胃周血管成像的因素有多种, 其中, 对比剂类型、浓度等是主要的因素. 准直宽度也是一种重要的因素. 腹部血管大多沿身体长轴走行, 准直越小, 空间分辨力越高. 提高图像质量可以通过减少准直宽度来实现.

MSCT在腹腔镜胃癌根治术中的应用主要是早期胃癌的治疗方面, 术前进行胃周血管CT成像, 可以对患者胃癌主要血管汇入、走向等有所了解, 利于手术的顺利实施[14-16]. 术前血管成像对于手术治疗指导作用较大. 找到新生血管的起源, 是介入治疗成功的关键. MSCT能够了解胃癌患者的肿瘤血供情况, 快速进行CT检查. 本研究结果显示, MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况. MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点. MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况.

总之, 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用较高, 能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点. MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况.

■应用要点

研究MSCT胃血管成像在胃癌胃肠治疗中的作用对于提高治疗效果具有重要意义.

4 参考文献

1 马来阳, 孙鹏飞. 双能量CT在胃癌影像评价中的临床研究进展. 国际医学放射学杂志 2015; 38: 43-45, 49

2 王治民, 徐香玖, 铁萍, 龙晓宙, 谢宗源, 张庆, 张恒. 128层螺旋CT对胃癌血供和血流动力学的评价及意义. 临床放射学杂志 2014; 33: 395-398

3 王勇, 成瑶, 张晓勇. 螺旋CT血管成像和灌注成像技术对胃癌血供和血流动力学评价. 标记免疫分析与临床 2014; 21: 589-592

4 原宁, 王淑清. MSCT胃癌供血血管成像技术的研究进展. 长治医学院学报 2012; 26: 390-393

5 田士峰, 刘爱连. 多层螺旋CT血管成像在结肠癌腹腔镜手术的应用价值. 医学综述 2013; 19: 3779-3781

6 梅晓燕, 龚波, 陆成栋, 郑建刚, 武洪林, 周慧, 严凯, 刘卓. 多层螺旋CT血管成像在脾动脉瘤诊断中的应用. 医学影像学杂志 2013; 23: 1967-1969

同行评价
本文对多层螺旋CT用于胃癌胃周血管成像的可行性进行了分析, 有一定的意义.

7 梁萍, 方华盛, 陈更瑞. 多层螺旋CT门静脉成像对门静脉高压症的诊断及分类价值. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 47-49, 57
8 刘乔. 16层螺旋CT血管成像在脑动脉瘤夹闭术前诊断及术后动脉瘤残留和载瘤动脉通畅评价中的应用价值. 中国实用神经疾病杂志 2014; 17: 41-42
9 明韦迪, 李晓光, 薛华丹, 金征宇. 多层螺旋CT血管成像对内脏动脉瘤的诊断价值. 中国医学科学院学报 2014; 36: 296-299
10 唐勇, 曹林德, 林薇. 多层螺旋CT血管成像对右膈下动脉的研究. 医学影像学杂志 2014; 24: 1253-1255
11 尹学青, 胡红杰. 多层螺旋CT血管成像在主动脉夹层诊断中的应用及研究进展. 国际医学放射学杂志 2014; 37: 332-336
12 林家威, 黄顺荣, 吴东波, 徐胜, 钟晓刚, 周小燕. 64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 596-600
13 郭旺明, 刘继峰. 多层螺旋CT血管成像在腹主动脉瘤诊断中的应用价值. 医学综述 2015; 21: 176-178
14 官彬, 游兴攀. 多层螺旋CT胰周血管成像对胰腺癌可切除性评估的应用. 中国医药导报 2015; 12: 94-97
15 孔凡磊, 郭一清. 多层螺旋CT血管成像在腹部肿瘤临床诊断中的应用. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 59-60, 69
16 仲海, 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 48-56

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5039

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5039-5044
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖, 南方医科大学珠江医院感染疾病科 广东省广州市 510282

尹雪如, 在读硕士, 主要从事乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗的研究.

广东省科技计划基金资助项目, No. 2013B021800155

作者贡献分布: 此课题由钟晓祝与尹雪如设计; 研究过程由钟晓祝、尹雪如、廖慧华、何建军及陈春晖操作完成; 数据分析由钟晓祝与尹雪如完成; 本论文写作由钟晓祝、尹雪如及廖慧华完成.

通讯作者: 钟晓祝, 副教授, 510282, 广东省广州市工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院感染疾病科.
569418126@qq.com
电话: 020-61643599

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-15
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Science & Technology Foundation of Guangdong Province, No. 2013B021800155

Correspondence to: Xiao-Zhu Zhong, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Gongye Middle Avenue, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. 569418126@qq.com

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-10-15
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the factors influencing virological response to nucleoside analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients.

METHODS: Two hundred and twelve previously untreated patients with chronic hepatitis B who received nucleos(t)ide analogue monotherapy were enrolled in this study. According to HBV DNA load after 24 wk of treatment, the patients were divided into three groups: patients with complete virological response, those with partial virologic response, and those with primary treatment failure. Logistic regression method was used to analyze the relationship between baseline indicators and virological response.

RESULTS: The choice of nucleos(t)ide analogue (P = 0.008) and sex (P = 0.023) were factors affecting primary treatment failure; ADV was associated a higher rate of primary treatment failure than other three antiviral drugs, and male gender was also associated a higher rate of primary treatment failure. HBeAg status (P = 0.028)

背景资料
核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点已广泛应用于治疗慢性乙型病毒性肝炎, 但在应用过程中可能出现应答不佳及耐药等情况, 因而疗效各异.

同行评议者
阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学科

研发前沿
早期病毒学应答是优化治疗方案的核心, 为使患者取得更好疗效及早调整治疗方案, 研究新预测指标是当前热点.

and AST/ALT ratio (P = 0.018) were factors affecting partial virological response. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio were associated with a higher rate of partial virological response.

CONCLUSION: The choice of ADV and male gender are associated with a higher rate of primary treatment failure. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio are associated with a higher rate of partial virological response.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nucleos(t)ide analog; Chronic hepatitis B; Virological response; Logistic regression analysis

Yin XR, Zhong XZ, Liao HH, He JJ, Chen CH. Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5039-5044 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039

摘要

目的: 分析影响慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答的相关因素.

方法: 南方医科大学珠江医院单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例, 根据治疗24 wk时乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量下降情况, 分为完全病毒学应答组、不完全病毒学应答组和原发性治疗失败组. 应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系.

结果: 核苷(酸)类似物品种的选择(P = 0.008)和性别(P = 0.023)分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素; 发生原发性治疗失败的比率, 阿德福韦酯较其他三种抗病毒药物高, 男性较女性高. 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性/阳性(P = 0.028)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)/谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)值(P = 0.018)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素; 发生不完全病毒学应答的比率, HBeAg阳性较阴性高, 高AST/ALT值较低AST/ALT值的患者高.

结论: 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率较高. HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 核苷(酸)类似物; 慢性乙型病毒性肝炎; 病毒学应答; Logistic回归分析

核心提示: 本文应用二分类Logistic回归法分析发现核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)阴性/阳性和谷草转氨酶(aspartate transaminase)/谷丙转氨酶(alanine transaminase)值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据.

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖. 慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5039-5044
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039

0 引言

核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点, 是目前临床上治疗慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)应用最广泛的抗病毒药物[1]. 国内上市的有拉米夫定, 阿德福韦酯, 替比夫定, 恩替卡韦和替诺福韦. 但在应用核苷(酸)类似物治疗过程中可能出现应答不佳及耐药等情况[2,3], 《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》给出了抗病毒治疗的一般适应证, 但在临床应用过程中依然面临着疗效的差异[4,5]. 本文旨在探究影响抗病毒治疗效果的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析南方医科大学珠江医院2013-01/2014-12单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例. 诊断及用药指征均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》要求[4]. 纳入观察的患者需满足以下条件: 初治且无联合应用抗病毒药及依从性好无间断停药情况; 排除合并其他病毒性肝

炎、药物性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性, 原发性肝癌, 合并失代偿性心肺疾病、原发性肾脏疾病、糖尿病等系统性疾病以及抗病毒经治患者; 有24 wk以上的门诊随访并记录完整的相关实验室检测资料. 治疗措施和随访在患者签署知情同意书后进行.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 在医生指导下, 根据病情及经济情况, 患者选择采用单种核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗, 即恩替卡韦(Entecavir, ETV)0.5 mg/d, 替比夫定(Telbivudine, LdT)600 mg/d, 阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)10 mg/d, 拉米夫定(Lamivudine, LAM)100 mg/d任一种(因替诺福韦上市较晚病例数少故未纳入研究).

1.2.2 观察项目: 观察患者各项基线指标, 包括: 年龄、性别、抗病毒药物品种的选择、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、AST/ALT值、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变等以及在治疗过程中上述相关检测指标的动态变化.

1.2.3 分组: 根据治疗24 wk时患者HBV DNA载量较基线时的变化情况, 分为发生病毒学应答组(HBV DNA下降≥2 log10 IU/mL)和原发性治疗失败组(HBV DNA下降<2 log10 IU/mL). 病毒学应答组又分为完全病毒学应答组(HBV DNA检测不到)和不完全病毒学应答组(HBV DNA下降≥2 log10 IU/mL但仍可检测出).

统计学处理 调查资料经核对后使用Excel软件录入数据, 采用SPSS19.0软件进行统计分析. 对HBV DNA载量进行对数换算后纳入分析. 符合正态分布资料的平均值以mean±SD表示. 年龄、HBV DNA载量、ALT、AST、TBiL、AST/ALT值为连续变量, 性别、抗病毒药物品种的选择、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变为分类变量. 应用二分类Logistic回归分析上述观察项目与病毒学应答的关系. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 共纳入212例患者, 其中83例患者采用ETV治疗, 30例患者采用ADV治疗, 56例患者采用LAM治疗, 43例患者采用LdT治疗. 其中男性173例, 女性39例. HBeAg阳性患者151例, 发生肝脾影像学改变的患者29例. 基线情况详如表1.

2.2 病毒学应答组和原发性治疗失败组Logistic回归分析结果 以是否发生病毒学应答为因变量(0 = 病毒学应答, 1 = 原发性治疗失败), 核苷(酸)类似物品种的选择(0 = ETV, 1 = LdT, 2 = LAM, 3 = ADV)(P = 0.008)和性别(0 = 男性, 1 = 女性)(P = 0.023)分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素; 其中, ADV发生抗病毒原发性治疗失败的危险性均高于ETV(B = 1.785, OR = 5.960), LdT(B = 1.785, OR = 5.960), LAM(B = 1.785, OR = 5.960); 男性发生抗病毒原发性治疗失败的危险性高于女性(B = -1.405, OR = 0.245). 年龄、ALT、AST、TBiL、AST/ALT值、HBV DNA载量、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型, 但其对是否发生病毒学应答的影响不显著(P>0.05)(表2).

2.3 完全病毒学应答组和不完全病毒学应答组Logistic回归分析结果 以是否发生完全病毒学应答为因变量(0 = 不完全病毒学应答, 1 = 完全病毒学应答), HBeAg阴性/阳性(0 = 阴性, 1 = 阳性)(P = 0.028)和AST/ALT值(P = 0.018)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素; 其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于HBeAg阴性的患者(B = 1.258, OR = 3.519). AST/ALT值高的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于AST/ALT值低的患者(B = 1.372, OR = 3.943). 年龄、性别、ALT、AST、TBiL、HBV DNA载量、抗病毒药物品种的选择、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型, 但其对病毒学应答的程度影响不显著(P>0.05)(表3).

3 讨论

在临床治疗中, 根据治疗24 wk时HBV DNA下降幅度, CHB初治患者的抗病毒治疗可以出现完全病毒学应答、部分病毒学应答以及原发性治疗失败3种结局[4,6-8], 不同的结局会影响下一步抗病毒治疗方案的决策. 抗病毒治疗结局受多种因素影响, 主要包括: 病毒因素、宿主因素以及药物因素[9,10].

相关报道
雌激素可增强体液免疫, 孕激素则促进细胞免疫向体液免疫转化, 因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应; 谷草转氨酶/谷丙转氨酶值被认为是辅助判断慢性乙型病毒性肝炎的严重度以及病程的指标之一.

同行评价

本文临床资料齐全, 应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系, 对乙型肝炎病毒感染者选择药物治疗具有参考价值.

表 1　3组患者一般资料情况

项目	完全病毒学应答组(*n* = 25)	不完全病毒学应答组(*n* = 140)	原发性治疗失败组(*n* = 47)
抗病毒药物			
ETV	14	55	14
ADV	2	15	13
LAM	3	39	14
LdT	6	31	7
性别(男/女)	20/5	110/30	43/4
HBeAg(+/–)	12/13	102/38	37/10
肝脾影像学改变	3	18	8
年龄(岁)	37.60 ± 12.91	35.64 ± 10.77	36.21 ± 12.21
ALT(IU/L)	118.08 ± 125.96	136.23 ± 150.91	117.87 ± 117.98
AST(IU/L)	113.40 ± 109.78	115.81 ± 156.92	77.06 ± 74.40
TBiL(IU/L)	33.24 ± 68.18	22.57 ± 30.52	15.85 ± 5.92
AST/ALT	1.15 ± 0.57	0.94 ± 0.51	0.75 ± 0.35
HBV DNA(log10 IU/mL)	5.52 ± 1.229	5.96 ± 1.112	5.87 ± 1.035

ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

表 2　以24 wk是否发生病毒学应答为因变量进行Logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	*P*值[1]
性别	–1.405	0.617	5.177	0.245	0.073–0.823	0.023
年龄	–0.014	0.018	0.603	0.986	0.952–1.021	0.437
ALT	–0.001	0.005	0.022	0.999	0.990–1.009	0.883
AST	0.002	0.007	0.042	1.002	0.987–1.016	0.837
TBiL	0.041	0.026	2.402	1.042	0.989–1.097	0.121
AST/ALT	1.139	0.824	1.913	3.125	0.622–15.703	0.167
HBV DNA	–0.071	0.185	0.148	0.931	0.648–1.339	0.701
HBeAg阴性/阳性	0.561	0.465	1.457	1.753	0.705–4.361	0.227
肝脾影像学检查	0.912	0.584	2.441	2.490	0.793–7.823	0.118
药物(ADV)			11.934			0.008
药物(ETV)	1.785	0.546	10.687	5.960	2.044–17.381	0.001
药物(LAM)	1.190	0.555	4.592	3.286	1.107–9.756	0.032
药物(LdT)	1.678	0.634	7.008	5.353	1.546–18.536	0.008
常量	–0.533	1.628	0.107	0.587		0.743

[1]*P*<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子. ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

本研究结果表明, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别是影响CHB患者抗病毒原发性治疗失败的相关因素. 提示药物品种的选择将直接影响抗病毒治疗效果, 因而临床医生对CHB初治患者选择合适的核苷(酸)类似物至关重要. 亚变量分析结果可以看出, 阿德福韦酯在抑制病毒复制的活性方面表现较弱, 较其他3种抗病毒药物治疗第24周时其发生原发性治疗失败的比率高, 临床单用阿德福韦酯抗病毒治疗应慎重. 除此之外, 男性较女性发生原发性治疗失败的比率更高, 有研究提示可能与机体的免疫反应存在性别差异相关, 雄激素对细胞和体液免疫均产生抑制作用, 而雌激素抑制细胞免疫但增强体液免疫, 孕激素则促进细胞

表 3　以24 wk发生完全或不完全病毒学应答为因变量进行logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	*P*值[1]
性别	0.228	0.625	0.133	1.256	0.369–4.279	0.716
年龄	0.003	0.026	0.014	1.003	0.954–1.055	0.907
ALT	0.002	0.003	0.229	1.002	0.995–1.008	0.633
AST	–0.004	0.003	1.457	0.996	0.989–1.003	0.227
TBiL	0.010	0.006	2.882	1.010	0.998–1.022	0.090
AST/ALT	1.372	0.580	5.589	3.943	1.264–12.298	0.018
HBV DNA	–0.396	0.233	2.879	0.673	0.426–1.063	0. 090
HBeAg阴性/阳性	1.258	0.572	4.839	3.519	1.147–10.797	0.028
肝脾影像学检查	0.971	0.790	0.219	2.642	0.561–12.435	0.219
药物(ADV)			4.994			0.172
药物(ETV)	1.297	0.905	2.054	3.657	0.621–21.549	0.152
药物(LAM)	–0.173	1.040	0.028	0.841	0.110–6.454	0.868
药物(LdT)	0.916	0.981	0.873	2.500	0.366–17.092	0.350
常量	–0.873	1.817	0.231	0.418		0.631

[1]*P*<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子. ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

免疫向体液免疫转化, 因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应[11]. 同时男性患者中发生吸烟、饮酒、熬夜等不良生活习惯的概率较高, 依从性相对女性也较差等因素可能影响治疗效果. 目前已有多项研究[11-13]结果提示性别是影响核苷(酸)类似物抗病毒治疗效果的独立危险因素, 其中一项针对恩替卡韦治疗HBeAg阳性的CHB患者发生完全病毒学应答影响因素的研究[11]结果表明, 女性患者完全病毒学应答发生率更高.

对治疗24 wk发生病毒学应答的患者, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是影响其是否发生不完全病毒学应答的相关因素. 其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的比率较高, 提示HBeAg阳性患者不容易获得良好的抑制病毒治疗效果. ALT存在于肝细胞质中, 细胞膜轻微损伤即有明显升高, 可以灵敏反应炎症活性. 而AST有4/5存在于肝细胞线粒体中, 1/5于肝细胞质中, 线粒体损伤时AST才会明显升高, 反应肝细胞病变的严重程度. 有研究表明[14,15], 在肝细胞炎症早期, 细胞膜肿胀导致膜渗透性增高, 游离于肝细胞胞浆中的ALT大量渗出, 但此时肝细胞损伤程度还较轻, AST/ALT值一般<1.0, 但随着病情演变加重, 细胞内线粒体受到破坏, AST大量游离出来, 出现AST/ALT值逐渐增大的趋势, 当AST/ALT值>1.2时, 提示患者可能已处于慢性肝病晚期, 预后较差. 因此AST/ALT值被认为是辅助判断慢性CHB的严重度以及病程的指标之一. AST/ALT值高的患者相较于AST/ALT值低的患者, 肝细胞损伤程度重, 其发生不完全病毒学应答的比率也高.

总之, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素. 其中, 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率更高. HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率高.

4　参考文献

1 Chen EQ, Tang H. Optimization therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5730-5736 [PMID: 24914334 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5730]

2 Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients under Long-Term Antiviral Therapy. *Gut Liver* 2015; 9: 395-404 [PMID: 25473072 DOI: 10.5009/gnl14170]

3 Sun YT, Zhang YX, Tang H, Mao Q, Wang XZ, Zhang LY, Chen H, Zhong YN, Lin SM, Zhang DZ. Clinical characteristics and current

management of hepatitis B and C in China. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13582-13590 [PMID: 25309089 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13582]
4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
5 樊蓉, 孙剑, 侯金林. 慢性乙型肝炎的疗效预测和优化治疗策略. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1239-1243
6 Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 Apr 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25833942 DOI: 10.1101/cshperspect.a021501]
7 俞萍, 周颖, 潘秀芳, 董伟毅. 核苷类似物治疗慢性乙型肝炎快速应答和早期病毒学应答的研究. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3364-3365
8 Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, McMahon BJ, Liang TJ. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med* 2012; 156: 743-745 [PMID: 22586011 DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013]
9 隋洪华, 徐永红, 刘涵云, 边城. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中应答不佳相关因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 323-328
10 Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012; 57: 508-514 [PMID: 22659518 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.037]
11 刘友德, 刘薇, 刘锦屏, 王春娟, 华正中, 刘玉翠, 郭砚梅. 性别是恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者完全病毒学应答的影响因素. 中华临床感染病学杂志 2015; 8: 9-13
12 温焕连, 杨海红, 曾文铤. 恩替卡韦对不同性别慢性乙型肝炎患者的疗效比较. 广东医学 2015; 36: 457-459
13 Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1738-1748 [PMID: 25684938 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1738]
14 刘海霞, 金萍, 胡想安. 肝病患者血清中AST与ALT比值的临床意义. 中国保健营养 2013; 11: 6252-6253
15 易敏付, 元元. 血清TBA、AST/ALT比值的测定在肝病诊断中的临床意义. 实用预防医学 2011; 18: 1337-1338

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5045

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5045-5049
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响

吴天春, 冯留顺, 李 捷, 李德旭

吴天春, 冯留顺, 李捷, 郑州大学第一附属医院肝移植科 河南省郑州市 450052

李德旭, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

吴天春, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文课题由冯留顺与李德旭共同设计; 研究过程由吴天春操作完成; 研究所有试剂及分析工具由冯留顺与李德旭提供; 临床意义的阐述由冯留顺、李德旭及李捷共同完成; 吴天春完成论文写作; 冯留顺完成修改.

通讯作者: 冯留顺, 教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号郑州大学第一附属医院肝移植科. 412131554@qq.com

收稿日期: 2015-09-11
修回日期: 2015-10-09
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion

Tian-Chun Wu, Liu-Shun Feng, Jie Li, De-Xu Li

Tian-Chun Wu, Liu-Shun Feng, Jie Li, Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

De-Xu Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Liu-Shun Feng, Professor, Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. 412131554@qq.com

Received: 2015-09-11
Revised: 2015-10-09
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To detect the expression of polarity protein AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma (HCC), tumor-adjacent hepatic tissue and cell lines with different invasive abilities, and analyze the clinical significance of AF-6 mRNA expression in different tissues and cell lines.

METHODS: Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of AF-6 mRNA in 30 pairs of tumor tissue and adjacent tissues and four cell lines.

RESULTS: The expression of AF-6 mRNA was low in 93.3% (28/30) of HCC specimens. AF-6 mRNA expression was significantly higher in the normal liver cell line L02 than in hepatoma cell lines ($P < 0.05$). The expression of AF-6 mRNA was significantly lower in MHCC97-H and HCCLM3 cell lines with high invasion and metastasis ability than in HepG2 cell line low invasion and metastasis ability ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The low expression of AF-6 mRNA in HCC may associate with high invasiveness. AF-6 mRNA may become a potential target for the treatment of invasive HCC in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者术后的复发转移率极高是导致患者预后差的主要原因, 但是到目前为止仍没有有效的治疗方法遏制肝细胞癌术后的复发转移; 因此, 研究肝细胞癌复发转移中潜在的分子机制在改善肝细胞癌患者预后中可能具有重要的意义.

同行评议者
度必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

■研发前沿
对肝细胞癌术后潜在的复发转移分子机制进行研究, 从而寻找AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性肝细胞癌的潜在靶点, 但是由于时间和资金等原因, 分子水平尚未探讨, 亟待进一步解决.

Key Words: Polarity protein; AF-6 mRNA; Hepatocellular carcinoma; Invasion; Metastasis

Wu TC, Feng LS, Li J, Li DX. Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5045-5049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5045.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5045

摘要

目的: 检测肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)癌组织、癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)及不同侵袭能力细胞系中极性蛋白AF-6 mRNA的表达情况, 分析其在不同组织及不同细胞系中的表达差异及意义.

方法: 利用实时定量PCR检测(real-time quantitative, qRT-PCR)检测AF-6 mRNA在30对癌组织、ANLT和4种细胞系(L02、HepG2、MHCC97-H和HCCLM3)中的表达情况.

结果: AF-6 mRNA在93.3%(28/30)的HCC中呈低表达; 正常肝细胞株L02中AF-6 mRNA含量明显高于肝癌细胞株(P<0.05); 高侵袭转移能力的细胞系MHCC97-H及HCCLM3只有极低的AF-6 mRNA表达, 且明显低于低侵袭转移能力的细胞系HepG2(P<0.05).

结论: AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关, 提示AF-6 mRNA在将来可能会成为治疗侵袭性HCC的潜在靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 极性蛋白; AF-6 mRNA; 肝细胞肝癌; 侵袭; 转移

核心提示: 通过研究AF-6 mRNA在肝细胞癌及癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)的表达, 发现AF-6 mRNA在肝细胞癌组织的表达明显低于ANLT, 另外在高侵袭细胞的表达明显低于低侵袭细胞和正常肝细胞, 推测AF-6在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关.

吴天春, 冯留顺, 李捷, 李德旭. 极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5045-5049 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5045.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5045

■相关报道
上海生命科学院詹丽杏教授团队的研究发现AF-6通过抑制Dvl2-FOXE1复合物对Snail转录调控, 揭示了其在抑制胰腺癌转移的重要作用及机制, 我们假设AF-6在肝细胞癌患者具有相同的分子生物学特性, 从而参与到肝细胞癌的侵袭转移中.

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是5大常见恶性肿瘤之一, 全球每年有超过50万HCC新发病例, 其中一半以上发生在我国[1]. HCC患者术后的复发转移率极高是导致患者预后差的主要原因[2], 但是到目前为止仍没有有效的治疗方法遏制HCC术后的复发转移. 因此, 研究HCC复发转移中潜在的分子机制在改善HCC患者预后中可能具有重要的意义. AF-6被认为是细胞紧密连接的成分, 是一种极性蛋白, 在维持细胞发育、维持顶-底性、损伤修复及组织完整性等过程中所必需的[3]. 研究[4]显示, 极性蛋白的异常表达及错误定位均与肿瘤紧密相关. 近期有文献报道, AF-6 mRNA与胰腺癌的侵袭转移能力密切相关, 但其在HCC中的表达及其在HCC侵袭转移中的作用, 至今尚不清楚, 有待于进一步的探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 选取郑州大学第一附属医院肝胆外科2014-01-01/2014-12-31收集的30例HCC组织及相应癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)标本进行相关实验; 正常肝细胞株L02、肝癌HepG2、MHCC97-H及HCCLM3细胞系源于本实验室保存, 购自上海生命技术科学院. 主要试剂和工具酶: 采用罗氏公司Faststart Universal SYBRGreen Master(ROX)瑞士试剂盒, Taq DNA聚合酶购自Gibco公司; *AF-6*基因PCR引物由上海生物工程公司合成; 本研究经相关患者知情同意并报医院伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 细胞系的培养: 为保证实验所需各个细胞株的生长质量和数量, 将保存的人肝L02细胞及肝癌HepG2、MHCC97-H及HCCLM3细胞系分别予以复苏、培养、传代及冻存.

1.2.2 肝癌组织标本和细胞株总RNA的提取: 将研磨好的新鲜肝癌及ANLT标本, 或收获的细胞株, 加入1.0 mL的裂解液, 用移液器吹打几次; 加入0.2 mL的氯仿, 剧烈振荡15 s, 室温放置3 min; 4 ℃下10000 *g*离心15 min, 将上层水相转移到新管中, 加0.5 mL异丙醇沉淀RNA, 室温放置10 min; 4 ℃ 10000 *g*离心10 min, 移去上清; 加1.0 mL 750 mL/L乙醇洗涤RNA沉淀, 4 ℃下7500 *g*离心5 min, 弃去上清;

室温放置干燥RNA沉淀10 min; 加入100 μL无RNA酶水使RNA充分溶解后置于-80 ℃冰箱中保存.

1.2.3 cDNA合成: 分别加入1 μL对应编号的总RNA, 65 ℃孵育5 min后, 将4 μL 5×RT缓冲剂+2 μL dNTP混合物+1 μL RNA酶抑制剂+1 μL Rever Tra Ace加入前面12 μL反应体系中, 再次将排管置入PCR仪中进行逆转录扩增; 条件设置为42 ℃、20 min, 99 ℃、5 min, 4 ℃、5 min. 逆转录扩增结束后立即置于4 ℃保存.

1.2.4 实时定量PCR检测: 按照实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)引物设计原则, 根据GeneBank数据库中人*AF-6*基因的序列, 以人GAPDH为内参, 交由上海生工生物技术公司合成. AF-6的引物为: 上游: F1-GCCAAGTGACAAAGGGAT, 下游: R1-TAACTGAAGGCGGTAAAG; GAPDH的引物为: 上游: F66-AGGTCGGAGTCAACGGATTTG, 下游: R597-GTGATGGCATGGACTGTGGT; 按照试剂盒说明书操作加样, 于各孔内加入2 μL编号的cDNA; 将加好样并密封完全的96孔板平整放入仪器内, 设置好反应条件后启动PCR反应; 具体条件为: 95 ℃预变性10 min, 95 ℃变性15 s, 60 ℃退火60 s, 72 ℃延伸30 s, 共40个循环, 72 ℃ 10 min; 每个样本做3个复孔; 检测结果采用目的基因与内参照的比值表示分析AF-6 mRNA的相对表达量.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件; 计数资料以构成以百分比表示, 采用独立样本*t*检验; 当数据满足正态且方差齐性时, 采用独立样本*t*检验; 当数据满足正态但方差不齐时, 采用校正*t*检验; 所有检验均为双侧检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AF-6在肝癌组织及ANLT中mRNA表达水平 利用qRT-PCR检测HCC组织标本中AF-6 mRNA表达水平; 将30例HCC组织及相应的ANLT进行配对对比研究; 将AF-6在ANLT中的mRNA表达水平设为1, 计算AF-6 mRNA在各例HCC组织中的相对表达量; 当HCC组织中AF-6 mRNA的相对表达量>1.0时, 提示高表达; 当<1.0时, 提示低表达. 结果显示: 30对组织标本中, AF-6在肝癌组织中的mRNA相对低表达者28例, 占93.3%; 其中相对表达量为0.339, 即ANLT中AF-6 mRNA的表达水平是HCC的2.95倍; AF-6在HCC中的mRNA表达水平显著低于ANLT($P<0.05$, 图1).

2.2 AF-6在不同细胞株中mRNA表达水平 分别提取正常肝细胞系L02和3种不同侵袭能力肝癌细胞系HepG2、MHCC97-H和HCCLM3, 采用qRT-PCR技术检测4种细胞系中AF-6 mRNA表达水平(所有细胞实验重复3次); 以L02为对照, 设其相对表达量为1, 计算各细胞系AF-6 mRNA的相对表达量, 结果显示: AF-6在HCC细胞系中的mRNA表达含量明显低于正常肝细胞系, 低侵袭潜能的HCC细胞系HepG2的mRNA的相对表达值为0.60; 高侵袭潜能HCC细胞系MHCC97-H和HCCLM3中mRNA的相对表达值分别为0.22、0.18($P<0.05$, 图2, 3).

3 讨论

新近的资料表明, 肝癌在全球范围所有恶性肿瘤中的死亡率高居第3位[5], 虽然少数患者得到早期确诊并及时手术且获得较长的生存机会, 但是总体上HCC患者死亡率仍居高不下, HCC患者术后复发转移率极高是首要原因. 有研究[6]表明, HCC患者术后5年内复发转移可能性达80%; 由此可见, HCC术后的复发转移是导致其手术疗效欠佳、术后5年生存率持续较低的主要原因, 因此对HCC术后潜在的复发转移分子机制进行研究, 寻找能够遏制HCC复发转移的潜在靶点迫在眉睫[7,8].

目前, 已知可能参与肝细胞肝癌侵袭转移的分子生物学机制有肝癌细胞基因型的改变; 肝细胞表面结合黏附能力增强, 促进局部新生血管形成; 细胞代谢功能及癌细胞与宿主、癌细胞与细胞间质之间相互作用等[9-11]. *AF-6*基因在多种癌症中异常表达, 包括白血病、卵巢和乳腺癌[11-16]. 研究[4]表明, AF-6在胰腺癌中呈低表达, 通过激活Snail通路促进胰腺癌的复发转移; 因此, 我们假设AF-6在HCC患者具有相同的分子生物学特性, 从而参与到HCC的侵袭转移中.

为了证实我们的假设, 我们采用qRT-PCR技术检测HCC及ANLT标本中AF-6 mRNA的表达水平, 将HCC及ANLT配对进行对比研究, 结果显示30对HCC组织标本中, AF-6 mRNA在93.3%的HCC组织中相对低表达, 和之前在卵巢癌及乳腺癌等同类型的研究表现出一致

创新盘点
关于AF-6在肝细胞癌的研究尚未见报道; 作者研究了AF-6 mRNA在肝细胞癌及癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)的表达, 推测AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关.

应用要点
研究肝细胞癌复发转移的分子机制, 使AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性肝细胞癌的潜在靶点.

名词解释

极性蛋白AF-6: 细胞极性是细胞发育、维持顶-底极性、损伤修复及组织完整性等生理过程所必需的, 主要是由一系列的极性蛋白调控. AF-6是细胞紧密连接的成分, 是一种极性蛋白, 研究显示, 极性蛋白的异常表达及错误定位均与肿瘤紧密相关.

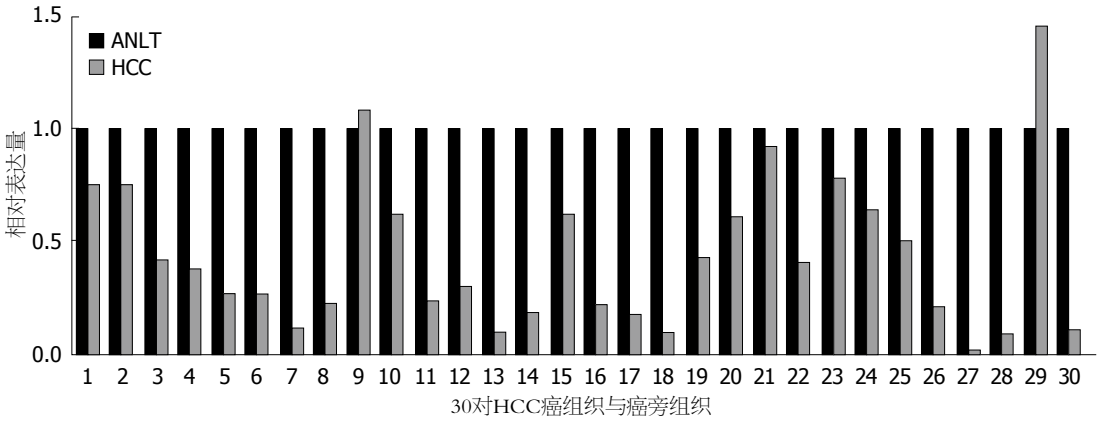


图 1 AF-6在肝癌组织标本中mRNA相对的低表达. HCC: 肝细胞癌; ANLT: 肝细胞癌旁组织.

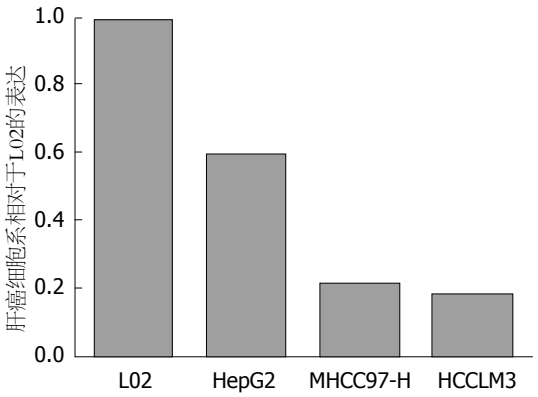


图 2 AF-6 mRNA在肝癌细胞系中表达明显低于L02细胞系.

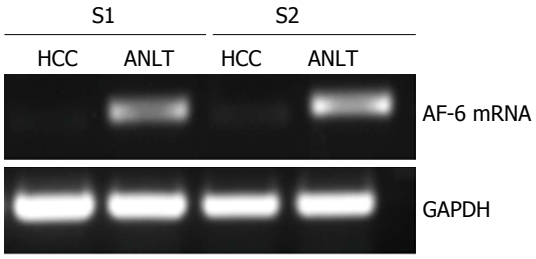


图 3 qRT-PCR显示肝癌细胞中AF-6 mRNA水平显著低于ANLT. qRT-PCR: 实时定量PCR检测; HCC: 肝细胞癌; ANLT: 肝细胞癌旁组织.

性, 提示AF-6 mRNA可能与肝癌的发生相关; qRT-PCR技术检测正常肝细胞系L02和HCC细胞系(HepG2、MHCC97-H及HCCLM3)的AF-6 mRNA表达水平, 显示AF-6 mRNA在HCC细胞系中的mRNA表达含量明显低于正常肝细胞系, 这在同类研究中同样表现出一致性, 提示AF-6可能与肝癌的侵袭转移相关; 据此, 我们推测, AF-6可能与HCC的复发转移相关; AF-6 mRNA在HCC组织与细胞中均呈显著低表达, AF-6 mRNA的表达水平与肝癌细胞的侵袭转移潜能存在负相关; AF-6 mRNA表达水平在侵袭转移潜能依次降低的HCCLM3、MHCC97-H及HepG2细胞系中的表达水平却是依次升高; AF-6 mRNA表达水平与肝癌侵袭转移潜能负相关, 提示AF-6可能对HCC侵袭转移有抑制作用; 但是, 我们的研究也存在一些不足, 如样本量小, 蛋白水平的表达未予探讨, 这些问题仍然需要进一步的研究.

总之, AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关, AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性HCC的潜在靶点.

4 参考文献

1 El-Serag HB. HepatocellμLar carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118 -1127

2 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207 [PMID: 12547409 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00360-4]

3 Zhadanov AB, Provance DW, Speer CA, Coffin JD, Goss D, Blixt JA, Reichert CM, Mercer JA. Absence of the tight junctional protein AF-6 disrupts epithelial cell-cell junctions and cell polarity during mouse development. *Curr Biol* 1999; 9: 880-888 [PMID: 10469590 DOI: 10.1016/S0960-9822(99)80392-3]

4 Xu Y, Chang R, Peng Z, Wang Y, Ji W, Guo J, Song L, Dai C, Wei W, Wu Y, Wan X, Shao C, Zhan L. Loss of polarity protein AF6 promotes pancreatic cancer metastasis by inducing Snail expression. *Nat Commun* 2015; 6: 7184 [PMID: 26013125 DOI: 10.1038/ncomms8184]

5 Lindsey A. Torre, Freddie B, Rebecca L, Siegel, Jacques F, Joannie LT, Ahmedin J. Global cancer

statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108
6 Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 10-24 [PMID: 10862190 DOI: 10.1097/00000658-200007000-00003]
7 翁永强, 邱继刚, 张益军, 袁祖荣, 邱双健, 汤钊猷. 肝癌中Transgelin表达与其预后相关. 中华肝胆外科杂志 2009; 15: 828-831
8 王少平, 亢黎莉, 陈孝平, 周鹤俊, 隋玉军, 司文章. KLF6在肝细胞癌中的表达缺失及其对肝癌细胞增殖的影响. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 132-137
9 章诺贝, 张吉翔. 肝癌微环境的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4774-4784
10 Park JW, Lee YS, Kim JS, Lee SK, Kim BH, Lee JA, Lee NO, Kim SH, Hong EK. Downregulation of discoidin domain receptor 2 decreases tumor growth of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1973-1983 [PMID: 25842034 DOI: 10.1007/s00432-015-1967-5]
11 鲁明, 钦伦秀. 肝癌转移复发机制的分子生物学研究进展. 肝胆外科杂志 2014; 22: 314-317
12 Saha V, Lillington DM, Shelling AN, Chaplin T, Yaspo ML, Ganesan TS, Young BD. AF6 gene on chromosome band 6q27 maps distal to the minimal region of deletion in epithelial ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 220-222 [PMID: 8589040 DOI: 10.1002/gcc.2870140311]
13 Prasad R, Gu Y, Alder H, Nakamura T, Canaani O, Saito H, Huebner K, Gale RP, Nowell PC, Kuriyama K. Cloning of the ALL-1 fusion partner, the AF-6 gene, involved in acute myeloid leukemias with the t(6; 11) chromosome translocation. *Cancer Res* 1993; 53: 5624-5628 [PMID: 8242616]
14 Letessier A, Garrido-Urbani S, Ginestier C, Fournier G, Esterni B, Monville F, Adélaïde J, Geneix J, Xerri L, Dubreuil P, Viens P, Charafe-Jauffret E, Jacquemier J, Birnbaum D, Lopez M, Chaffanet M. Correlated break at PARK2/FRA6E and loss of AF-6/Afadin protein expression are associated with poor outcome in breast cancer. *Oncogene* 2007; 26: 298-307 [PMID: 16819513 DOI: 10.1038/sj.onc.1209772]
15 Liedtke M, Ayton PM, Somervaille TC, Smith KS, Cleary ML. Self-association mediated by the Ras association 1 domain of AF6 activates the oncogenic potential of MLL-AF6. *Blood* 2010; 116: 63-70 [PMID: 20395419 DOI: 10.1182/blood-2009-09-243386]
16 Fournier G, Cabaud O, Josselin E, Chaix A, Adélaïde J, Isnardon D, Restouin A, Castellano R, Dubreuil P, Chaffanet M, Birnbaum D, Lopez M. Loss of AF6/afadin, a marker of poor outcome in breast cancer, induces cell migration, invasiveness and tumor growth. *Oncogene* 2011; 30: 3862-3874 [PMID: 21478912 DOI: 10.1038/onc.2011.106]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

作者发现AF-6 mRNA在肝细胞癌及ANLT的表达, 发现AF-6 mRNA在肝细胞癌组织的表达明显低于ANLT, 另外在高侵袭细胞的表达明显低于低侵袭细胞和正常肝细胞, 推测AF-6在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关, 该研究有一定新颖性及临床意义. 但为了明确AF-6的作用还需进一步做: (1) AF-6蛋白质的表达, 看是否和mRNA的结果一致; (2)进一步通过AF-6的siRNA或过表达, 看AF-6是否与肝细胞癌细胞的侵袭有关.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5050

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5050-5055
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例

高 原, 陈安平, 李华林, 胡 铤

背景资料
胆囊结石合并胆总管结石是外科的常见病、多发病, 目前我国最主要的治疗方法已由开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T管引流术转变为腹腔镜及内镜下治疗, 目前国内应用气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少, 本研究应用气囊鼻胆管治疗细径胆总管结石, 希望为临床治疗提供一种新方法.

高原, 李华林, 胡铤, 遵义医学院研究生院 贵州省遵义市 563003

高原, 陈安平, 李华林, 胡铤, 成都市第二人民医院肝胆胰外科 四川省成都市 610017

高原, 在读硕士, 肝胆胰外科疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 本课题由高原与陈安平设计; 研究过程由高原与陈安平操作完成; 数据录入与分析由高原、李华林及胡铤完成; 本论文写作由高原完成.

通讯作者: 陈安平, 主任医师, 610017, 四川省成都市庆云南街10号, 成都市第二人民医院肝胆外科.
chenanping1954@163.com
电话: 028-65108317

收稿日期: 2015-08-08
修回日期: 2015-08-25
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases

Yuan Gao, An-Ping Chen, Hua-Lin Li, Ting Hu

Yuan Gao, Hua-Lin Li, Ting Hu, Graduate School, Zunyi Medical College, Zhunyi 563003, Guizhou Province, China

Yuan Gao, An-Ping Chen, Hua-Lin Li, Ting Hu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second People's Hospital of Chengdu City, Chengdu 610017, Sichuan Province, China

Correspondence to: An-Ping Chen, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second People's Hospital of Chengdu City, 10 Qingyun South Street, Chendu 610017, Sichuan Province, China. chenanping1954@163.com

Received: 2015-08-08
Revised: 2015-08-25
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To present our experience with the management of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct by using duodenoscopic balloon nasobiliary exploration (LDBNE) during the course of therapeutic laparoscopy.

METHODS: The clinical data for 59 cholecystolithiasis patients with stones in the small-diameter common bile duct (0.2-0.8 cm) who underwent laparoscopic duodenoscopic papillotomy, balloon nasobiliary exploration and cholelithotomy (LDBNE) from April 2010 to July 2015 at the Second People's Hospital of Chengdu City were analyzed retrospectively.

RESULTS: LDBNE was performed in 59 cases, and the gallbladder was successfully removed in all the 59 cases. The common bile duct stones were removed by duodenoscopic papillotomy in 42 (71.2%) cases and by balloon nasobiliary in 11 (18.6%) cases. Five (8.5%) cases were converted to laparoscopic common bile duct exploration. Residual stone after duodenoscopic papillotomy was noted in 1 (1.7%) case. Bile leakage developed in 1 (1.7%) case and was cured by patent drainage and

同行评议者
陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所

nasobiliary drainage postoperatively. Three (5.1%) cases developed mild pancreatitis and were conservatively cured. The rate of overall postoperative complications was 8.5% (5/59). No perforation of the intestine or bile duct, bleeding, severe pancreatitis or death occurred.

CONCLUSION: Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Duodenoscopy; Sphincterotomy; Cholelithiasis

Gao Y, Chen AP, Li HL, Hu T. Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5050-5055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5050.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5050

摘要

目的: 探讨腹腔镜、十二指肠镜、气囊鼻胆管探查术(laparoscopic duodenoscopic balloon nasobiliary exploration, LDBNE)同期治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的应用体会.

方法: 回顾性分析2010-04/2015-07成都市第二人民医院运用LDBNE的手术方式, 对59例胆囊结石合并细径胆总管(胆总管内径约2-8 mm)结石的患者进行治疗的临床材料.

结果: LDBNE治疗59例, 成功切除胆囊59例; 乳头切开取净结石42例(成功率71.2%), 联合气囊鼻胆管下取净结石11例(成功率18.6%), 中转为经胆囊管汇合部切口和胆总管前壁切口胆管镜下取净结石5例(中转率8.5%); 术后胆管残留结石1例(1.7%), 排石治愈. 术后胆漏1例(1.7%), 经术中放置的鼻胆管引流和腹腔引流自愈. 术后轻症胰腺炎3例(5.1%), 经保守治愈. 术后总并发症发生率为8.5%(5/59). 术后其他并发症均经非手术综合疗法治愈. 无肠穿孔、胆管穿孔、大出血、重症胰腺炎等并发症, 无死亡.

结论: 只要病例选择合适, LDBNE治疗胆囊结石合并细径胆总管结石是可行、有效和安全的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜检查; 十二指肠镜; 括约肌切开术; 胆结石

核心提示: 本文探讨气囊鼻胆管对胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗, 表明采用气囊鼻胆管治疗能够明显缩短留置胆道引流管的时间, 提高手术成功率, 术后胆管减压明显且胆漏较少, 使一期缝合术更加安全.

高原, 陈安平, 李华林, 胡铤. 气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5050-5055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5050.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5050

研发前沿
胆囊结石合并胆总管结石是外科的常见病、多发病, 目前传统的治疗创伤大, 术后恢复较慢, 主要的术后并发症为胆漏及术后结石残留, 迄今为止仍不能很好的避免.

0 引言

胆总管结石是外科的常见病、多发病, 而胆总管的最主要病因是胆囊结石, 所以绝大多数胆总管结石合并有胆囊结石, 胆囊结石发生率为7%-10%, 其中10%-15%合并胆总管结石, 目前我国最主要的治疗方法已由开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T管引流术转变为腹腔镜及内镜下治疗, 目前微创治疗方法主要有两种: 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合腹腔镜胆总管探查取石术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)与内镜逆行胆管造影、括约肌切开(endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy, ERCP/EST)取石术联合LC. 目前国内对于胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少. 成都市第二人民医院于2010-04/2015-07有选择地采用腹腔镜、十二指肠镜、气囊鼻胆管同期探查术(laparoscopic duodenoscopic balloon nasobiliary exploration, LDBNE)治疗胆囊结石合并细径胆总管(胆总管最宽处的内径约2-8 mm)结石59例, 效果较满意. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 术前病例选择标准: 胆总管内径约0.2-0.8 cm者, 胆总管末端狭窄长度约≤1.5 cm

相关报道
国内有学者报道: 胆囊结石合并胆总管结石传统的手术方式较多, 但术后都涉及较长时间的留置胆道引流管长, 术后胆漏等并发症多, 但是气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少.

者, 胆囊结石继发胆总管结石或合并乳头部梗阻性结石或嵌顿性结石者. 本组患者59例, 男27例, 女32例; 年龄21-83岁, 平均年龄52岁. 入院检查9例有不同程度的黄疸. 胆囊结石继发胆总管结石59例, 其中合并胆源性急性胰腺炎3例. 术前磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)显示及从联网电脑图像上测定胆总管内径(指其中最宽处的横径)约0.2-0.8 cm, 胆总管结石数量约1-7枚, 胆总管结石直径(指其中最大结石的横径)约0.1-0.8 cm. 择期手术51例, 急诊手术8例. 术前诊断: 依据彩超、MRCP、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等. 主要器械: 采用Storz电视腹腔镜系列, Olympus胆管镜、十二指肠镜和内镜圈套器系列, Acmi液电碎石仪或国产冲击波碎石仪, Boston鼻胆引流管和斑马导丝等. 小号超薄超滑避孕套.

1.2 方法 手术步骤: (1)完成LC[1]; (2)经胆囊管汇合部切开或经胆囊管汇合处的胆总管右侧壁小切口途径插入输尿管导管或斑马导丝进入胆总管及十二指肠; (3)施行腹腔镜下内镜乳头切开术(laparoscopic endoscopic sphincteropapillotomy, LEST)或取石术(laparoscopic endoscopic cholelithotomy, LECT)[2]; (4)行腹腔镜下气囊鼻胆管取石术(laparoscopic balloon nasobiliary cholelithotomy, LBNC)、气囊鼻胆管乳头扩张术(laparoscopic balloon nasobiliary papillary dilatation, LBND)、鼻胆管引流术(laparoscopic endoscopic nasobiliary drainage, LENBD); (5)施行胆囊管汇合部切口或胆总管右侧壁小切口的一期缝合术[3,4]. 如图1.

1.2.1 放置气囊鼻胆管: (1)乳头留有输尿管导管者[5]: 台上助手双手持腹腔镜钳直视下缓慢后退输尿管导管头端直至突出十二指肠乳头约1.0-2.0 cm左右[5]; 术者张开圈套器套紧输尿管导管; 台上助手将1-3个小号超薄超滑避孕套套入Boston鼻胆管(长度250.0 cm, 直径2.5 mm)尾端, 避孕套前端用尖刀刺一小孔. 距鼻胆管尾端约80.0、100.0、120.0 cm处, 分别用1号(或4号)丝线做3个长度约3.0 cm, 容量约0.5-1.0 mL, 直径(与胆总管内径相匹配)约0.5-1.0 cm的条状气囊. 距气囊的鼻胆管尾侧边缘和头侧边缘约0.1 cm和0.5 cm处牢固地结扎(每个气囊结扎4次, 使其不滑动为准), 剪除结扎线外侧的避孕套多余部分, 使边缘整齐光滑; 台上助手将鼻胆管尾端沿输尿管导管尾端套入约10.0 cm, 用4号(或7号)丝线在两管套入段中间部位牢固地结扎两次(或两管套入段的连接处牢固地结扎鼻胆管尾端后用此线再牢固地结扎输尿管导管尾端, 使其不滑脱为准); 术者缓慢退出十二指肠镜及套住输尿管导管的圈套器至胃腔, 助手向腹腔和胆总管腔内推送鼻胆管. 十二指肠镜吸除胃腔内气体和液体直至胃塌陷, 将输尿管导管及鼻胆管拉出口腔外约30.0 cm以上[6,7]; (2)乳头留有斑马导丝者[8]: 经十二指肠镜钳道内插入圈套器并收紧Boston斑马导丝(长度450.0 cm, 直径0.89 mm)头端约10.0 cm处; 将鼻胆管尾端沿斑马导丝尾端插入, 鼻胆管尾端继续沿斑马导丝并经转换器孔插入腹腔、胆总管腔和十二指肠腔内; 术者缓慢退出十二指肠镜及套住斑马导丝的圈套器至胃腔, 术者可见鼻胆管沿斑马导丝进入胃腔. 其余操作同上述[9,10].

1.2.2 气囊鼻胆管取石术或乳头扩张术: 术者将口腔外的输尿管导管及鼻胆管继续缓慢向外加力牵引, 在台上助手配合下, 将3个条状气囊从腹壁外、经转换器、经腹腔、经胆囊管汇合部切口或胆总管切口、经胆总管腔、经十二指肠乳头、经十二指肠腔, 全部拉至口腔外. 这样, 就完成了气囊鼻胆管取石术或乳头扩张术[11].

1.2.3 鼻胆管引流术: (1)请麻醉师将鼻胆管经鼻孔拉出; (2)术者在腹腔镜监视下, 继续向腹腔和胆总管腔内推送鼻胆管, 请麻醉师继续经鼻腔向外牵拉鼻胆管, 直至鼻胆管头端距胆囊管与胆总管汇合部切口约15.0 cm或距胆总管前壁切口约25.0 cm停止, 嘱麻醉师固定鼻胆管[12,13]; (3)术者继续向胆总管和十二指肠腔内推送鼻胆管; 将鼻胆管头端放入胆囊管与胆总管汇合部切口下方约0.5-1.0 cm处, 或胆总管前壁切口上方肝内胆管约10.0 cm[14].

1.2.4 一期缝合术: 常用4-0微乔线连续扣锁一期缝合胆囊管汇合部切口或胆总管前壁切口[15]. Winslow孔附近常规放置1枚腹腔引流管+1枚16 F的脑室引流管[16]. 胆囊管与胆总管联合切开的区域, 常规放置1-3片可吸收性止血绫覆盖[17].

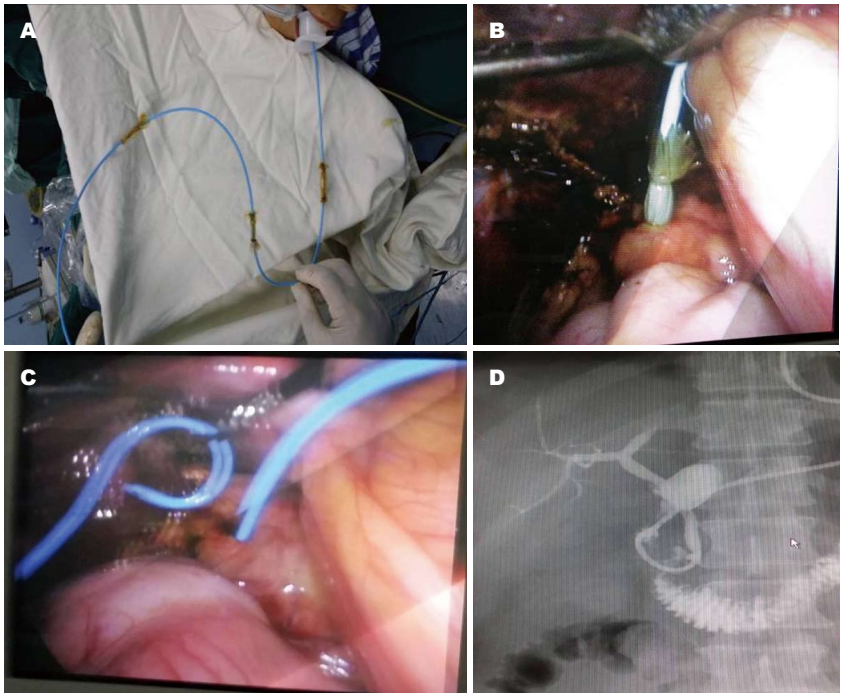


图 1　运用自制气囊鼻胆管治疗细径胆总管结石手术步骤. A: 自制气囊鼻胆管已拔出口腔的部分; B: 气囊即将进入胆总管; C: 气囊刚刚完全进入胆总管; D: 拔出鼻胆管前胆总管造影结果.

应用要点

当今治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的方式很多, 关键在于哪种术式能够减轻患者痛苦, 提高手术成功率及减少术后并发症, 本文探讨气囊鼻胆管治疗能够明显缩短留置胆道引流管的时间, 提高手术成功率, 术后胆管减压明显且胆漏较少, 使一期缝合术更加安全的优势, 为胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究提供思路.

1.2.5 随访: 术后主要通过经鼻胆管逆行胆道造影, 或MRCP、超声、专家门诊、电话复查等形式定期进行随访. 随访时间3 mo-3年.

2 结果

2.1 治疗结果及并发症 LDBNE治疗59例, 成功切除胆囊59例; 乳头切开取净结石42例(成功率71.2%), 联合气囊鼻胆管下取净结石11例(成功率18.6%), 中转为经胆囊管汇合部切口和胆总管前壁切口胆管镜下取净结石5例(中转率8.5%); 术后胆管残留结石1例(1.7%), 排石治愈. 术后胆漏1例(1.7%), 经术中放置的鼻胆管引流和腹腔引流自愈. 术后轻症胰腺炎3例(5.1%), 经保守治愈. 术后总并发症发生率为8.5%(5/59). 术后其他并发症均经非手术综合疗法治愈. 无肠穿孔、胆管穿孔、大出血、重症胰腺炎等并发症, 无死亡. 术后均从腹腔引流管引流出渗液约10-300 mL/d, 于1-5 d停止; 术后第3-7天拔除腹腔引流管. 手术时间约60-180 min, 平均手术时间105 min(腹腔镜和十二指肠镜手术均结束).

2.2 胆总管内径情况 本组59例. 胆总管内径约0.2 cm者1例, 约0.3 cm者2例, 约0.4 cm者15例, 约0.5 cm者21例, 约0.6 cm者10例, 约0.7 cm者7例, 约0.8 cm者3例.

2.3 术中十二指肠镜治疗 (1)十二指肠乳头切开长度约0.5-1.5 cm, 小切开(约0.5-1.0 cm, 或隆起段的3/5及以下)49例, 中切开(约1.1-1.5 cm, 或隆起段的4/5及以下)10例. 均采用针刀切开; (2)乳头切开和取石失败5例, 中转为腹腔镜胆总管探查取石术. 乳头切开失败原因为憩室边缘乳头1例, 取石失败原因为乳头切开后取石网不能够插入胆总管4例; (3)经胆囊管汇合部切口放置引导管和鼻胆管成功51例(86.4%). 8例(13.6%)因胆囊管低位汇合(4例)、后位汇合(1例)、胆囊管汇合处过细(3例)等情况, 于胆囊管与胆总管交汇处右前方的胆总管处直接用微型剪刀剪开该处的胆总管前壁约0.5 cm长度并进入胆总管腔内.

2.4 鼻胆管引流情况 59例全部施行鼻胆管引流术(置管率100.0%), 鼻胆管引流成功51例(成功率86.4%); 鼻胆管打折导致无任何液体流出7例(11.9%); 鼻胆管早期滑脱1例(1.7%), 未见并发症. 鼻胆管引流成功者, 术后每天均从鼻胆管引流出胆汁约20-600 mL, 多数于术后3-7 d拔除鼻胆管, 少数于术后8-14 d引流满意后拔除鼻胆管. 本组术后随访率86.4%(51/59).

3 讨论

3.1 LDBNE治疗细径胆总管结石的优点 与术

名词解释

逆行胰胆管造影: 是将内镜插至十二指肠降段, 找到十二指肠乳头以后, 由内镜活检孔插入造影管至乳头开口部, 注入造影剂, 作胆胰管X线造影、胆汁细菌学和细胞学、胆道压力及乳头括约肌功能测定等检查, 此外, 可作乳头括约肌切开术、胆胰管碎石取石术、胆胰管内支架安置引流术、鼻胆管引流术及胆道蛔虫取出术等治疗.

前EST+LC两次性分期手术方案相比较, LDBNE可以在全麻下一次性手术治愈胆囊和细径胆总管两处胆石病变[18]. LDBNE约86.4%(51/59例)的病例可以成功的经胆囊管汇合处切口放置引导管和鼻胆管, 而不需要做胆总管前壁切口, 从而尽量保护了胆总管的解剖完整性[19]. 经胆囊管汇合部插入的输尿管导管、斑马导丝或鼻胆管, 可以正确指示十二指肠乳头的位置及乳头部狭窄段胆管的走向, 针刀沿输尿管导管走向的正前方切开十二指肠乳头的操作较容易、手术成功率更高且手术并发症更少(与术前在影像科或内镜中心行EST相比较)[20]. 与腹腔镜、胆管镜一次性手术方案相比较, LDBNE可以治疗更加纤细的细径胆总管(2-5 mm)内的结石; 也更加适合治疗乳头部梗阻性结石或嵌顿性结石[21].

3.2 LDBNE治疗细径胆总管结石的适应证 胆总管内径约2-8 mm者. 胆囊结石继发胆总管结石者. 合并有胆总管末端狭窄或梗阻并且估计能够于术中十二指肠镜下解除者[22].

3.3 气囊鼻胆管取石术的优点 (1)在细径胆总管结石的腹腔镜、十二指肠镜的同期治疗过程中, 术中十二指肠镜乳头切开取石术是采用取石网经十二指肠乳头进入胆总管盲套取石, 未能直视探查胆总管腔内情况, 亦未能行术中胆管造影, 容易残留结石; (2)即便中转为术中胆管镜下取石网取石术, 多种原因可能导致胆管镜不能够进入胆总管探查其全貌, 甚至部分病例仅能够采用胆管镜下取石网盲套取石, 也容易残留结石; (3)采用在鼻胆管上携带1-3个球囊, 施行气囊鼻胆管取石术, 则可以将可能残留的小结石或碎石片拉入十二指肠腔, 以补充胆管镜取石网或十二指肠镜取石网盲套取石的不足, 提高结石取净率[23].

3.4 气囊鼻胆管乳头扩张术的优点 (1)在细径胆总管结石的术中十二指肠镜乳头切开治疗过程中, 部分病例仅切开细小的乳头并不能解除胆总管末端狭窄; 气囊鼻胆管乳头扩张术可以安全地扩张十二指肠乳头部, 提高胆总管末端通畅率, 也可能降低一期缝合术后胆漏的发生率, 发生的并发症较少且较轻[24]; (2)采用气囊鼻胆管乳头扩张术治疗乳头狭窄, 可以减少术中内镜乳头切开术的应用, 或使十二指肠镜下乳头切开的长度更短, 从而避免了乳头功能受损的并发症, 亦尽量保护了十二指肠乳头的解剖完整性和生理功能.

3.5 气囊鼻胆管乳头扩张术的注意事项 (1)如果气囊明显受阻于胆囊管汇合部切口或胆总管切口, 用腹腔镜剪刀剪开受阻气囊一小口或者用细径电钩扩大胆囊管汇合部切口, 然后, 继续牵引气囊鼻胆管进入胆总管腔; (2)如果气囊明显受阻于十二指肠乳头部, 助手将气囊经胆总管腔内回退至腹腔, 用腹腔镜剪刀剪开受阻气囊一小口即可; 如果不行, 直接拉出腹腔外, 剪除全部气囊; (3)如果鼻胆管尾端或剪开后的气囊明显受阻于十二指肠乳头部, 术者再次将十二指肠镜经口插至十二指肠乳头, 针刀沿鼻胆管或受阻气囊的12点钟位切开乳头适度, 将鼻胆管或剪开后的气囊拉过乳头进入十二指肠腔. 十二指肠镜继续观察后续气囊取石或扩张情况, 直至取石或乳头扩张满意; (4)如果气囊取石或扩张不满意, 台上助手回退气囊鼻胆管经乳头、胆总管腔、胆囊管汇合部切口或胆总管切口、腹腔、转换器、至腹壁外, 重新做合适直径的气囊, 重复上述操作即可.

3.6 术中鼻胆管引流术的优点 (1)鼻胆管多数于术后3-7 d拔除, 明显缩短留置胆道引流管的时间(与输尿管导管引流约1个月相比较)[25]; (2)因为鼻胆管多采用经腹和经口两个途径配合联合施行逆向插管的方法, 其插管的手术成功率更高; (3)鼻胆管引留术后胆管减压明显且胆漏较少(与直接行胆囊管汇合部切口或胆总管小切口一期缝合术相比较), 使一期缝合术更加安全[26].

4 参考文献

1 吴孟超, 吴在德主编. 黄家驷外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1797
2 黄志强, 胆道外科基础与临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 3-7
3 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查即时缝合术983例报告. 中华腔镜外科杂志 2010; 3: 26-30
4 Topal B, Aerts R, Penninckx F. Laparoscopic common bile duct stone clearance with flexible choledochoscopy. *Surg Endosc* 2007; 21: 2317-2321 [PMID: 17943379]
5 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术中十二指肠镜下乳头狭窄切开术91例报告. 中华腔镜外科杂志 2010; 3: 49-53
6 ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common

bile duct stones. *Surg Endosc* 2011; 25: 1230-1237 [PMID: 20844893 DOI: 10.1007/s00464-010-1348-8]
7 郭鑫, 陈安平, 李波, 山长星, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏. 腹腔镜、胆道镜同期治疗胆囊结石合并正常直径胆总管结石. 中华普外科手术学杂志 2012; 6: 38-41
8 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆囊切除术术中联合十二指肠镜治疗正常直径胆总管结石158例. 中华腔镜外科杂志 2011; 4: 33-37
9 王佳牧, 陈安平, 山长星, 郭鑫, 索运生, 刘安, 易斌, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术2161例报告. 外科研究与新技术 2013; 2: 152-166
10 Leida Z, Ping B, Shuguang W, Yu H. A randomized comparison of primary closure and T-tube drainage of the common bile duct after laparoscopic choledochotomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1595-1600 [PMID: 18202889 DOI: 10.1007/s00464-007-9731-9]
11 索运生, 陈安平, 肖宏, 易斌, 陈先林. 腹腔镜下再次胆道手术83例报告. 中华普外科手术学杂志 2012; 6: 10-12
12 Zhu QD, Tao CL, Zhou MT, Yu ZP, Shi HQ, Zhang QY. Primary closure versus T-tube drainage after common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 53-62 [PMID: 20582601 DOI: 10.1007/s00423-010-0660-z]
13 陈心焕, 许兆祥. 胆道探查一期缝合与T管引流的疗效对比. 肝胆胰外科杂志 2010; 22: 327-329
14 张雷达, 别平, 陈平, 王曙光, 马宽生, 董家鸿. 腹腔镜胆道探查术后胆管一期缝合与T管引流疗效比较. 中华外科杂志 2004; 42: 520-523
15 陈安平, 胡铤, 李华林, 王佳牧, 索运生, 刘安, 易斌, 张胜龙. 同期腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜多入路治疗胆囊结石合并细径胆总管结石71例. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 946-950
16 倪志平, 刘隽, 汤可立, 程建华, 罗丹. 胆总管探查术后一期缝合的临床经验及适应症探讨. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 320-323
17 索运生, 张明哲, 尹思能, 肖宏, 陈先林, 易斌, 李涛. 腹腔镜胆总管探查、一期缝合和T管引流术后胆道压力变化比较. 中国微创外科杂志 2006; 6: 21-23
18 张启瑜. 钱礼腹部外科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 879
19 杨孙虎, 侯军丽, 阿不都斯木, 阿合提别克, 马博, 郑建忠, 姜亮. 腹腔镜治疗胆囊结石合并肝外胆管结石临床研究. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 872-874
20 所广军, 徐安, 胡海. ERCP临床应用指征探讨. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 533-536
21 王健, 杜波, 胡兵. EST后近期严重并发症及其危险因素分析. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 486-489
22 田大广, 黄洁, 张捷, 冉江华, 魏晓平, 董国海. LC与EST联合应用治疗胆囊结石继发性胆总管结石. 中国普通外科杂志 2006; 15: 579-581
23 胡三元. 肝内、外胆管结石的腹腔镜处理. 中国普外基础与临床杂志 2008; 15: 711-713
24 王佳牧, 陈安平, 山长星, 郭鑫, 索运生, 刘安, 易斌, 孙科. 腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜(三镜)同期手术扩大一期缝合术应用199例报告. 外科研究与新技术 2013; 2: 170-172
25 郭鑫, 陈安平, 李波, 山长星, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏. 腹腔镜联合十二指肠镜早期治疗轻型急性胆源性胰腺炎57例报告. 中华普外科手术学杂志 2012; 6: 47-49
26 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术1712例报告. 中华腔镜外科杂志 2010; 3: 40-43

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本文主要探讨气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的应用体会, 并得出了一些好的结论. 目前国内外对气囊鼻胆管探查术的研究很少, 并且自制的气囊鼻胆管具有一定创意, 研究目标明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5056

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5056-5063
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

双腔T管的研制及临床应用

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张 帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧 琨

背景资料
由于普通T管仅能起胆道支撑引流作用, 功能单一, 治疗效果有限, 难以满足胆道手术后更多的治疗需求, 为了满足临床的实际需要, 本文研制了双腔T管, 并且根据实际经验总结了该管道的流体力学研究和临床应用.

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科 山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心 山东省滨州市 256603

管清海, 副教授, 副主任医师, 主要从事于肝胆胰外科疾病的临床研究.

作者贡献分布: 临床资料收集与总结由管清海、张兴元、张帆、张长习及曹学峰完成; 统计分析由夏国华协助完成; 文章图表绘制由卢艳敏完成; 文章撰写与修改由管清海与陈强谱完成; 临床应用由陈强谱、管清海、张兴元、张帆、张长习及欧琨完成; 流体力学观察由管清海与曹学峰完成.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科, 山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心. drcqp@hotmail.com
电话: 0543-3258597

收稿日期: 2015-08-06
修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Design and clinical application of a double lumen T tube

Qing-Hai Guan, Qiang-Pu Chen, Xing-Yuan Zhang, Fan Zhang, Yan-Min Lu, Guo-Hua Xia, Chang-Xi Zhang, Xue-Feng Cao, Kun Ou

Qing-Hai Guan, Qiang-Pu Chen, Xing-Yuan Zhang, Fan Zhang, Yan-Min Lu, Guo-Hua Xia, Chang-Xi Zhang, Xue-Feng Cao, Kun Ou, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital; Clinical Nutrition Center, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital; Clinical Nutrition Center, Binzhou Medical University Hospital, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drcqp@hotmail.com

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

Received: 2015-08-06
Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To design a double lumen T tube, investigate its hydrodynamic characteristics, and assess its clinical application.

METHODS: A retrospective study was carried out to analyze the data of patients who underwent biliary tract operations with placement of a double lumen T tube from March 1989 to March 2015 at the Department of Hepatobiliary Surgery of Binzhou Medical University Hospital. This study introduced the design, placement and operational method of the double lumen T tube, investigated its hydrodynamic characteristics, analyzed the complications, and assessed its clinical application in biliary tract irrigation, bile culture, cholangiography and enteral nutrition.

RESULTS: Based on the function of double lumen T tube, it was divided into two types: Ⅰ (for biliary irrigation) and type Ⅱ (for enteral nutrition). For type Ⅰ double lumen T tube, the short arm was placed in the extrahepatic bile duct, and the long arm was brought out through the abdominal wall; the inner tube was placed in left or right secondary or tertiary intrahepatic bile duct, with the end outside the body connected to saline for flushing. For type Ⅱ double lumen T tube, the short arm was placed in the extrahepatic bile duct, and

the long arm was brought out through the abdominal wall; the inner tube was placed into the duodenum or jejunum through the duodenal papilla or anastomotic stoma, with the end outside the body connected to nutrition solution for enteral nutrition. A total of 1020 patients underwent placement of the double lumen T tube, including 660 who used type Ⅰ and 360 who used type Ⅱ tube. T tube placement time was 5-92 d, with an average value of 23.5 d. Complications included T tube dislocation (2 cases, 0.20%), lumen blockage (12 cases, 1.18%), infection around T tube (23 cases, 2.26%), hemobilia (2 cases, 0.2%), difficulty in removing (1 case, 0.10%), biliary fistula (11 cases, 1.08%), and peritonitis after T tube removal (2 cases, 0.20%). Moreover, 665 cases underwent biliary tract irrigation, and bile culture was performed in 343 cases; the positive rate of bacteria culture was lower than that observed in patients using conventional T tube. In 657 cases who underwent cholangiography, the rate of satisfaction was 98.2%. 358 cases accepted enteral nutrition with type Ⅱ double lumen T tube, and 314 cases underwent simultaneous bile external drainage and pancreatic juice reinfusion.

CONCLUSION: The double lumen T tube is easily made and convenient to use with lower complications. It can be safely used for biliary flushing, bile culture, cholangiography and enteral nutrition after biliary tract operations.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T tube; Flushing and drainage; Enteral nutrition; Cholangiography; Bacterial culture

Guan QH, Chen QP, Zhang XY, Zhang F, Lu YM, Xia GH, Zhang CX, Cao XF, Ou K. Design and clinical application of a double lumen T tube. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5056-5063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5056.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5056

摘要

目的: 探讨双腔T管制作方法和研究其流体力学特性, 评价临床应用技术和使用效果.

方法: 对滨州医学院附属医院肝胆外科1989-03/2015-03行胆道手术中放置双腔T管的患者临床资料进行回顾性分析, 介绍双腔T管的制作、放置、使用方法, 对双腔T管的流体力学特性进行研究探讨, 统计分析其使用过程中的并发症发生率, 评价在胆道冲洗、胆汁培养、胆道造影及肠内营养方面的临床应用效果.

结果: 依据制作的双腔T管的功能, 我们将其分为两种类型: Ⅰ型(胆道冲洗用双腔T管)和Ⅱ型(肠内营养用双腔T管). Ⅰ型双腔T管放置时, 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外; 内管放置于肝内二级或三级胆管, 据情况放置于左侧或右侧肝管内, 内管体外端接生理盐水行胆道冲洗. Ⅱ型双腔T管短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外; 内管经十二指肠乳头或胆肠吻合口, 放入十二指肠或空肠内, 管端一般应放置在乳头或吻合口以下20-30 cm, 内管体外端接营养液行肠内营养. 1020例患者应用双腔T管, 其中应用Ⅰ型双腔T管660例、Ⅱ型双腔T管360例. 带管时间5-92 d, 平均23.5 d. T管脱出2例(0.20%)、堵塞12例(1.18%), T管周围感染23例(2.26%), 胆道出血2例(0.2%), 拔出困难1例(0.1%), 胆瘘11例(1.08%), 拔管后腹膜炎2例(0.2%). 655例患者用于胆道冲洗, 343例进行了胆汁细菌培养, 胆道冲洗后胆汁细菌培养阳性率较普通T管患者下降; 657例患者行胆道造影, 胆道显影满意率98.2%; 358例患者应用Ⅱ型双腔T行肠内营养, 314例患者同时进行外引流胆汁及胰液的回输.

结论: 双腔T管较普通T管增加了冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等作用, 其设计合理、制作简便、并发症少、安全可靠, 可适用于多种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全有积极作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: T管; 冲洗引流; 肠内营养; 胆道造影; 细菌培养

核心提示: 为满足胆道手术更多的治疗要求, 提高治疗效果, 我们设计了双腔T管, 其较普通T管增加了胆道冲洗、造影、胆汁采集及肠内营养

研发前沿

目前也有对普通T管改进的文献报道, 其中有的设计成双腔结构可进行T管窦道造影, 功能仍较单一. 针对胆道术后需行胆道冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等的实际需求, 本文研制了Ⅰ型及Ⅱ型双腔T管, 同时在体外进行了流体力学研究, 亟待动物实验行体内流体力学研究, 以期更接近人体实际情况.

相关报道
针对胆道术后的引流管道, 文献报道有U管、气囊T管、Y形管、C管、气囊U管等多种引流管, 其功能仍较为单一, 主要是胆道支撑引流, 治疗作用有限. 其中也有设计成双腔结构的T管报道, 只是增加了T管窦道造影功能, 没有治疗作用.

等作用. 通过1020例的临床应用, 证实其使用简便、并发症少、安全可靠, 可适用于多种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全有积极作用.

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨. 双腔T管的研制及临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5056-5063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5056.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5056

0 引言

普通T管是由Kehr在1897年创用的胆道引流管, 广泛应用于胆管切开取石、胆道成形、胆道肿瘤切除、胆肠吻合术等多种胆道手术中, 其主要作用是引流胆汁、胆道减压, 预防胆瘘的发生[1,2]. 另外, 还是观察胆道疾病和了解病理生理变化的窗口, 通过他可以行胆道造影、采集胆汁行细菌学检查[3-7]. 但是, 由于胆道解剖的特殊性和胆道手术的复杂性, 外科医生对胆道手术后引流物的放置也提出了更高的要求. 为此, 人们设计了U管、气囊T管、Y形管、C管、气囊U管等多种引流管[8-14], 但这些引流管一般仅用在特定手术中. 1989年我们对普通T管进行了改进, 创用了双腔T管, 并分为Ⅰ型和Ⅱ型. Ⅰ型双腔T管适用于胆道引流、冲洗、胆汁细菌培养以及胆道造影; Ⅱ型双腔T管适用于胆道引流及肠内营养. 现已应用25年, 取得了良好的效果, 总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例资料均来自滨州医学院附属医院1989-03/2015-03的住院患者, 根据病情需要分为两组, 分别应用Ⅰ型和Ⅱ型双腔T管, 共应用1020例, 男499例, 女521例, 年龄18-85岁, 平均年龄56.6岁±6.9岁. 病种: 肝内胆管结石151例、肝外胆管结石380例、急性重症胆管炎95例、胆管癌82例、胰腺癌92例、十二指肠乳头肿瘤34例、壶腹部癌104例、急性胰腺炎39例、慢性胰腺炎5例、异位胰腺1例、胆管腺肌病2例、先天性胆管扩张症35例. 手术方式: 胰十二指肠切除术104例、胆总管切开取石引流术489例、肝叶切除+胆总管切开取石引流术69例、肝叶切除术+胆总管切开取石+胆管空肠Roux-Y吻合术93例、胆管癌切除+胆管空肠Roux-Y吻合术53例、胆管囊肿切除+胆管空肠Roux-Y吻合术32例、胆管空肠Roux-Y吻合术87例、胆管十二指肠吻合术59例、十二指肠乳头肿瘤局部切除术34例.

1.2 方法

1.2.1 双腔T管的制作: 依据双腔T管的功能, 我们将其分为两种类型: Ⅰ型(胆道冲洗用双腔T管, 图1A)和Ⅱ型(肠内营养用双腔T管, 图1B). 制作方法如下: 选取20-24 Fr的普通乳胶T管1根, 修剪短臂, 距离长臂末端5.0-10.0 cm处剪一小侧孔, 另取直径0.2-0.3 cm硅胶管或硅塑管一根. 将细硅胶管经T管长臂的侧孔插入T管内, 自T管一侧的短臂穿出. 制作Ⅰ型双腔T管时, 使细硅胶管穿出短臂外露15.0-20.0 cm(可根据需要调整长度); 制作Ⅱ型导管时, 应使细硅胶管外露30.0-50.0 cm(可根据需要调整长度), 细硅胶管末端剪2-3个侧孔, 以粘合剂封闭T管长臂上的侧孔.

1.2.2 双腔T管的流体力学研究: 选用22 Fr T管和外径0.2 cm的硅胶管制成双腔T管, 另外选用22 Fr的T管一根, 修剪长臂及短臂, 使其与双腔T管的长臂及短臂完全等长; 分别通过双腔T管和普通T管引流50 mL胆汁, 计算所需时间, 进行对比研究. 双腔T管为实验组(A组), 普通T管作为对照组(B组). 因为管道内液体流速和压力对于引流等量的液体都有影响, 我们设定压力为20 cmH_2O, 不超过肝脏分泌胆汁的分泌压; 胆汁分泌量为每日800-1200 mL左右, 我们通过输液器控制滴速, 设定0.5、1.0、2.0、4.0 mL/min 4个速度进行研究, 其中前两个速度相当于24 h引流720、1440 mL胆汁, 接近于胆汁的正常生理分泌量. 将2个分别盛有38 ℃、300 mL胆汁的玻璃瓶(容量均为500 mL)悬挂于20 cm的高处, A、B两组T管短臂的一侧分别通过同型号的输液器连接于盛有胆汁的玻璃瓶, 此短臂一侧模拟肝脏分泌胆汁; 短臂的另一侧连接直径0.3 cm的细硅胶管, 模拟胆总管下端, 长臂连接引流袋引流, 将此短臂和长臂引流的胆汁均收集于带刻度的量筒中. 两组均先开放胆汁引流使管道内预冲胆汁, 并调整两组的滴速相同后予以夹闭输液器管道. A、B两组

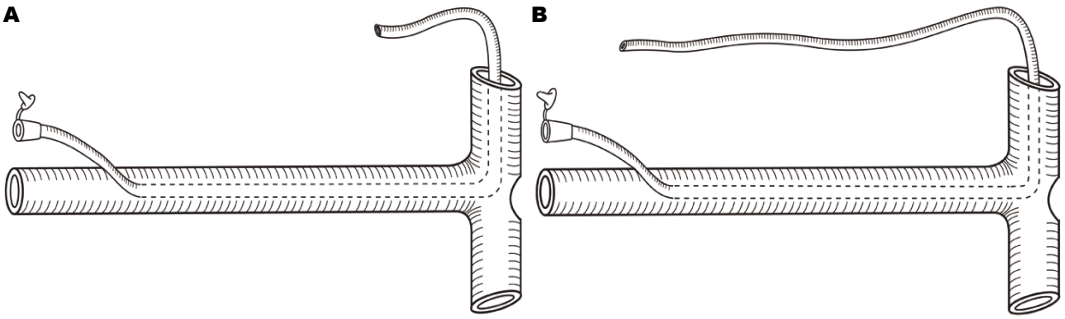


图 1　双腔T管结构图. A: 胆道冲洗用双腔T管; B: 肠内营养用双腔T管.

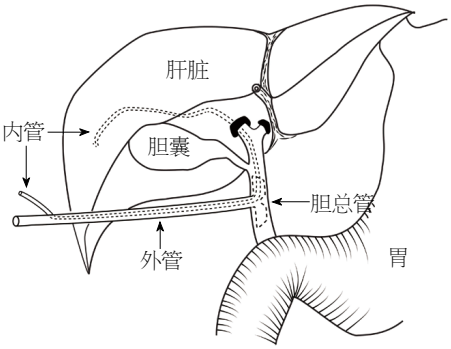


图 2　Ⅰ型双腔T管放置示意图.

同时开放胆汁引流, 直至量筒中胆汁满50 mL后再次夹闭输液器管道, 并分别记录所需时间; 再次引流50 mL胆汁, 并分别记录所需时间, 同一滴速下, 两组分别重复10次并记录时间. 重新收集引流的胆汁至玻璃瓶中, 加温至38 ℃, 改变滴速后重复上述步骤. 比较A、B两组相同条件下, 分别在0.5、1.0、2.0、4.0 mL/min 4个不同滴速下引流等量(50 mL)胆汁所消耗的时间.

1.2.3 双腔T管的临床应用: Ⅰ型双腔T管的放置: 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外. 内管放置于肝内二级或三级胆管, 据情况放置于左侧或右侧肝管内(图2). Ⅰ型双腔T管使用方法: 外管长臂接引流袋以引流胆汁, 内管关闭. 行胆道冲洗时开放内管, 连接冲洗液行胆道冲洗. 采用重力滴注法持续冲洗胆道, 冲洗速度一般为15-20滴/min, 每日冲洗1000-2000 mL, 冲洗速度应快慢交替, 利于胆道沉积物的排出, 提高冲洗的效果, 压力不宜超过30-40 cmH_2O. 冲洗液一般用生理盐水, 需要时可加抗生素或止血剂等. 抽取胆汁进行细菌学检查时, 先停止冲洗并夹闭外管, 然后消毒内管管口, 用无菌注射器连接内管, 缓慢抽取适量胆汁送检. 胆道造影时, 先夹闭外管, 然后消毒内管管口, 用无菌注射器抽取造影剂经内管缓慢注入, 压力不宜超过30 cmH_2O, 直至肝内外胆管显影. 造影结束后, 立即开放外管长臂引流胆汁, 必要时自内管行胆道冲洗, 以利于造影剂的排出, 减少造影的并发症.

Ⅱ型双腔T管的放置: 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外. 内管经十二指肠乳头或胆肠吻合口, 放入十二指肠或空肠内. 管端一般应放置在乳头或吻合口以下20.0-30.0 cm, 不同术式放置方法略有差异(胆总管探查术如图3A、胆总管十二指肠吻合术如图3B、胆管空肠Roux-en-Y吻合术如图3C、胰十二指肠切除术如图3D). Ⅱ型双腔T管使用方法: 外管长臂接引流袋以引流胆汁, 内管关闭. 行肠内营养时将内管连接肠内营养液及输注装置开始使用, 输注方法及原则同普通空肠造口. 同时行输胆汁及胰液回输时, 先将胆汁及胰液经无菌纱布过滤, 封装于无菌输液瓶内连接输液器, 经三通管连接内管后输入. 双腔T管的固定、维护及拔管指证基本同普通T管.

统计学处理　采用SPSS13.0统计软件分析, 应用*t*检验进行统计学处理, 检验水准为$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况　Ⅰ型双腔T管应用660例; Ⅱ型双腔T管应用360例. 术后30 d内死亡3例、自动出院2例, 其余患者均完成治疗计划. 带管时间5-92 d, 平均23.5 d. T管脱出2例(0.20%)、堵塞12例(1.18%), T管周围感染23例(2.26%), 胆道出血2例(0.2%), 拔出困难1例(0.1%), 胆瘘11例

创新盘点

将普通T管进行改进, 研制成双腔T管, 使胆道造影及胆汁细菌培养效果更好, 还使其具备了普通T管没有的胆道冲洗、肠内营养功能. 尤其是Ⅱ型双腔T管的肠内营养功能, 避免了额外放置空肠造瘘管的损伤, 使用安全、方便、效果可靠.

应用要点
制作时内外管的口径选择要合适, 同时根据治疗需求选择Ⅰ型或Ⅱ型双腔T管. 管道放置时, 尤其是内管的位置要按照需求放置到位. 因内管较细, 使用时要注意冲管, 保持内管通畅.

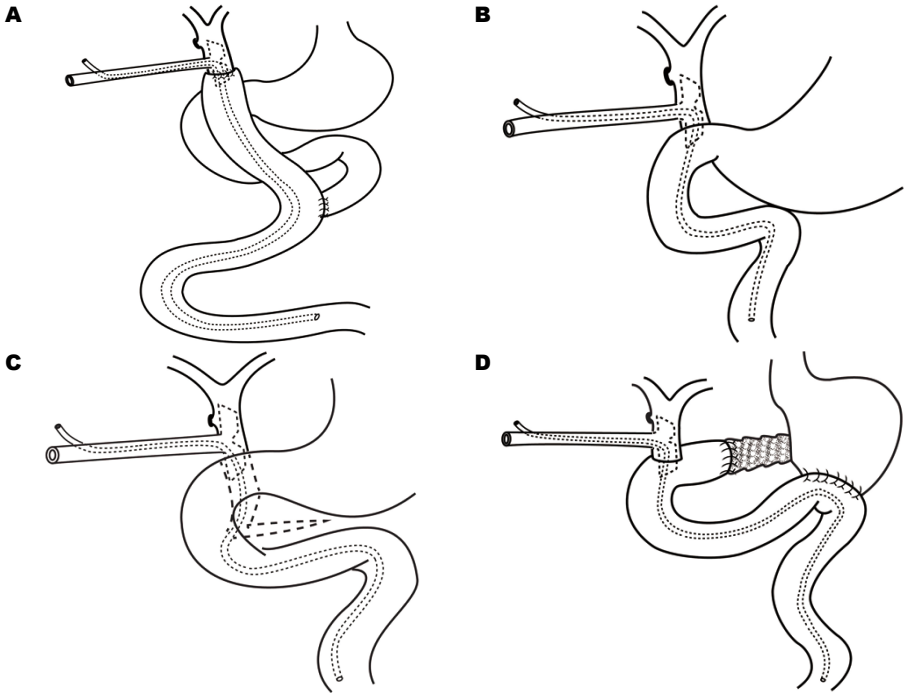


图 3　Ⅱ型双腔T管放置示意图. A: 胆总管探查术; B: 胆总管十二指肠吻合术; C: 胆管空肠Roux-en-Y吻合术; D: 十二指肠切除术.

(1.08%), 拔管后腹膜炎2例(0.2%).

2.2 流体力学研究 结果如表1. 模拟体内胆道环境, 在4个不同滴速下, 普通T管耗时虽然略少于双腔T管, 但*t*检验*P*值均>0.05, 无统计学意义. 结果说明, 利用双腔T管进行胆汁引流的效果与普通T管没有差别; 在模拟的体内胆道环境条件下, 双腔T管并不因其双腔结构而影响了胆汁的引流.

2.3 胆道冲洗 本组共655例完成冲洗, 冲洗时间为3-16 d, 平均7.2 d. 26例冲洗时出现轻微腹痛、腹泻, 减慢冲洗速度后症状消失; 12例发生双腔T管的外管暂时堵塞, 主要为细小结石和较大的絮状物, 挤捏导管或用导丝疏通后堵塞解除, 继续完成冲洗. 2例发生胆道出血, 改用副肾素盐水冲洗后, 出血停止. 胆瘘6例. 冲洗液用量1000-2000 mL, 平均1455.5 mL, 单纯应用生理盐水406例, 加用抗生素249例. 无胆道逆行感染发生.

2.4 胆汁培养 343例进行了胆汁细菌培养, 术中胆汁培养阳性率为87.2%(299/343), 术后冲洗第3天胆汁培养阳性率5.8%(20/343); 168例普通T管引流术中胆汁培养阳性率86.3%(145/168), 术后第3天胆汁培养阳性率22%(37/168).

2.5 胆道造影 共657例次行胆道造影, 胆道显影满意率98.2%, 造影后并发症: 发热3.9%(26/657), 腹痛8.5%(43/657), 急性胰腺炎0.15%(1/657).

2.6 肠内营养 共358例患者应用Ⅱ型双腔T行肠内营养, 应用肠内营养时间3-21 d, 平均13.2 d. 同时行胆汁回输228例, 胰液回输86例. 内管堵塞5例, 营养液反流10例, 内管移位或脱出7例.

3 讨论

我们设计的双腔T管的基本结构是在普通T管基础上增加了一条内管, 使其功能得到拓展, 在保留普通T管引流、减压、支撑功能的同时, 又增加了冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等作用. 通过20多年1020例的临床应用, 证明其设计合理、制作简便、并发症少、安全可靠, 可适用于各种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全起到了积极作用.

引流胆道是放置胆道引流物的最基本目的. 通过引流可促进异常胆汁排除, 有利于胆道炎症等的控制, 并降低胆道压力, 减少胆瘘的发生. 双腔T管由于有一内管存在, 使管腔在一定程度上变窄, 可能会影响T管的引流效果. 为了解双腔T的引流情况, 我们进行了模拟T管

表 1　双腔T管与普通T管在不同滴速下引流等量胆汁所消耗的时间 (s)

分组	滴速(mL/min)			
	0.5	1.0	2.0	4.0
双腔T管(A组)	101.24 ± 0.14	50.80 ± 0.23	25.64 ± 0.30	12.71 ± 0.29
普通T管(B组)	101.06 ± 0.32	50.70 ± 0.13	25.48 ± 0.18	12.61 ± 0.25
*P*值	0.130	0.244	0.161	0.419

同行评价

本文探讨了双腔T管在胆道手术中的应用, 具有一定的创新性, 且具有较强的临床意义和应用价值.

引流胆汁的流体力学研究, 结果表明双腔T管胆汁引流速度稍慢于普通T管, 但无统计学差异. 考虑到双腔T管放置后可行胆道冲洗, 胆汁得以稀释, 有利于引流, 因此我们认为双腔T整体引流胆汁效果不受影响.

胆道冲洗是双腔T管的一项重要功能. 普通T管一般不主张行胆道冲洗, 因其冲洗为逆行性冲洗, 可增加胆道内压, 易诱发胆瘘及增加胆道感染机会[15]. 但是放置双腔T管后, 胆道冲洗即可方便、安全地进行. 因为内管放于肝内胆管, 冲洗液自内管注入后, 经肝内胆管至肝外科胆管, 再经T管的外管长臂流出体外, 形成有进有出的结构, 不会增加胆道压力. 我们认为胆道冲洗对胆道手术后, 尤其是肝内外胆管结石合并急性胆管炎患者十分重要. 其作用可体现在以下几方面: (1)冲洗可使被动引流变为主动引流, 可将胆道内炎性渗出物、泥沙样结石、残留血凝块等及时冲刷排除体外, 从而保持胆道清洁, 促进胆道炎症消退; (2)胆道内正压冲洗引流, 减少了肠内容物向胆道反流机会; (3)抗生素盐水冲洗可充分发挥抗菌作用, 有利于胆道感染的控制; (4)冲洗可稀释胆汁, 降低胆汁黏稠度, 有利于引流; (5)冲洗可促进胆道内残余结石的排出. 本组有655例患者行胆道冲洗, 无严重并发症发生, 取得了良好的效果. 我们之前对肝内外胆管结石和急性重症胆管炎患者的研究发现, 胆道冲洗可促急性重症胆管炎患者胆道炎症的消退, 改善预后, 降低胆石症患者术后的残余结石率[16,17]. 经双腔T管行胆道冲洗时应注意以下事项: 为了通畅引流, 作为外管的T管不能太细, 以24-26 Fr的普通乳胶T管为宜, 作为内管的硅胶管直径以0.2-0.3 cm为宜; 外管堵塞时, 应立即中止冲洗, 待外管疏通后再行冲洗; 冲洗液悬挂高度以高出床面50.0-60.0 cm为宜, 过高可致胆道内压明显增高, 过低则冲洗不通畅; 冲洗速度应快慢交替, 可提高冲洗效果, 更利于胆道内沉淀物的排出.

胆道术后胆汁培养是了解胆道细菌学状况的重要手段. 放置普通T管时, 胆汁标本采集一般通过穿刺T管的长臂抽取少量胆汁获取, 此种方法的问题是, 抽取的胆汁并不是胆管内的胆汁, 而是T长臂内的滞留了一定时间胆汁, 理论上讲, 二者的细菌学状况存在差异. 放置双腔T管后, 自内管抽取胆汁作为标本行胆汁培养通更为可靠, 因为内管放于肝内胆管, 可以采集到肝内胆管的胆汁. 我们术后3 d的资料显示, 经双腔T管胆汁培养阳性率5.8%, 普通T管22.1%, 二者有显著性差异. 我们认为, 内管末端置于肝内二级胆管或三级胆管内, 经内管抽取的胆汁培养更能反映肝内胆管的细菌学情况; 经普通T管长臂抽取的胆汁, 可能由于胆肠反流和/或外界细菌沿T管的逆行污染而不能真实地反映胆道的细菌学情况.

胆道造影是胆道术后放置T管的另一项重要功能, 可了解术后有无胆瘘、胆管下端是否通畅、有无残余结石、胆管狭窄等情况[18]. 普通T管造影存在的重要问题是肝内胆管显影不满意和容易出现发热等并发症, 为此不少学者进行了一些改进, 如滴注法造影、节段性造影等, 取得了一定的效果, 但是由于操作过程复杂, 临床推广困难[19-22]. 我们通过经双腔T管的内管推注造影剂进行胆道造影, 明显提高了胆管造影的满意率, 降低了造影的并发症, 尤其是胆道感染的发生率. 本组患者中T管造影满意率为98.2%, 发热、腹痛并发症分别为3.9%和8.5%, 效果明显. 我们分析原因可能是经双腔T管的内管造影时, 接近于顺行造影, 因内管末端位于肝内胆管, 故肝内、外胆管容易依次性显影; 因为内管管径较细, 也可降低推注造影剂时胆管内的压力, 胆血反流机会降低, 故造影后胆管炎发生率

也低.

复杂胆道手术后患者营养支持越来越重要, 一般多选择肠内营养[23-25]. 肠内营养的置管途径最常用的有鼻肠管和空肠造瘘两种. 前者不适合长时间插管, 可引起鼻窦炎, 患者不易耐受; 后者增加了手术时间, 对空肠有损伤, 有引起肠梗阻和肠瘘的可能[26,27]. 对于牵涉到胆道的腹部手术, 我们应用II型双腔T管, 外管行胆道引流, 内管置于空肠上段行肠内营养, 一举两得, 既不增加创伤, 还缩短了手术时间. 本组有共358例患者应用该技术, 肠内营养时间3-21 d, 平均13.2 d. 同时行胆汁回输228例, 胰液回输86例. 内管堵塞率1.4%, 营养液反流率2.8%, 内管移位或脱出率1.9%, 无置管相关并发症发生, 无消化道瘘的出现. 从临床应用的结果来看, 与空肠造瘘的应用效果并无差异, 是一种胆胰手术后安全有效的肠内营养置管途径, 值得推广应用.

4 参考文献

1 Daldoul S, Moussi A, Zaouche A. T-tube drainage of the common bile duct choleperitoneum: etiology and management. *J Visc Surg* 2012; 149: e172-e178 [PMID: 22537812 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2012.03.008]

2 Spirou Y, Petrou A, Christoforides C, Felekouras E. History of biliary surgery. *World J Surg* 2013; 37: 1006-1012 [PMID: 23430002 DOI: 10.1007/s00268-013-1960-6]

3 Ahmed I, Pradhan C, Beckingham IJ, Brooks AJ, Rowlands BJ, Lobo DN. Is a T-tube necessary after common bile duct exploration? *World J Surg* 2008; 32: 1485-1488 [PMID: 18270647 DOI: 10.1007/s00268-010-0397-4]

4 Vagholkar K. Role of T tube placement in open common bile duct explorations. *Indian J Surg* 2012; 74: 323-324 [PMID: 23904723 DOI: 10.1007/s00268-008-9475-2]

5 Tabatabaee S, Hashemi S, Fazel M, Dadkhah S, Jazi AD. Pancreaticobiliary Drainage by T-tube, A promising Technique for Prevention of Pancreatic Leakage following Pancreaticoduodenectomy (Whipple Surgery). *Int J Prev Med* 2012; 3: 373-374 [PMID: 22708035]

6 Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Maeda T, Tanimura H. Biliary drainage tube evaluation after common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 315-321 [PMID: 12749211]

7 Norrby S, Heuman R, Anderberg B, Sjödahl R. Duration of T-tube drainage after exploration of the common bile duct. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 113-115 [PMID: 3281401]

8 Laursen HB, Kannerup AS, Oxlund H, Yasuda Y, Funch-Jensen P, Rokkjaer M, Mortensen FV. T-tube drainage stimulates the healing of choledocho-choledochostomies. An experimental study in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 622-626 [PMID: 18987933 DOI: 10.1007/s00534-007-1322-6]

9 黄锦煌. 内引流在胆总管切开术中的应用观察. 实用医技杂志 2007; 14: 4727-4728

10 Fujimura M, Hirano M, Sato I, Kinoshita T, Yamamoto I, Nishimura K, Takahara H, Yamamoto A. [The C tube in biliary surgery--its development and clinical application]. *Nihon Geka Hokan* 2000; 68: 85-122 [PMID: 11246991]

11 范钦忠. 双腔T管窦道造影预防拔管后胆漏的临床研究. 中华普通外科杂志 2002; 17: 269 -270

12 Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA. Use of a Y-tube splint in the repair of biliary strictures. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 785-790 [PMID: 5934189]

13 苏茂生, 周宁新. 胆道外引流的历史及其在现代微创外科时代的变迁. 肝胆外科杂志 2006; 14: 471-473

14 胡超华, 胡若男, 余勇军, 彭英, 沈雄山, 李卫民, 樊立. 双腔球囊T管的设计和临床应用. 腹部外科 2010; 23: 305-306

15 赵登秋, 周龙翔, 邬叶锋, 姜宝飞. 胆道探查T管引流术后严重并发症41例临床分析. 中华普通外科手术学杂志 2010; 4: 307-311

16 陈强谱, 欧琨, 边风国, 周旭, 裴象昌. 重症急性胆管炎术后经双腔T管行胆道冲洗的临床观察. 肝胆外科杂志 1999; 7: 39-40

17 陈强谱, 欧琨, 邢雪, 周旭, 裴象昌. 胆道术后经双腔T管胆道冲洗的应用价值. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1435-1436

18 潘月敏, 吴琴珍. 改良T管造影法对胆道感染发生率的影响. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 291-292

19 彭亮, 霍壁林, 谭明华. 改良T管造影术的临床应用. 当代医学 2009; 15: 74-75

20 刘鄂长, 林秀云, 苏连珠, 王俊潇. 经T管分段式胆道造影与常规胆道造影的对比研究. 现代医药卫生 2014; 30: 3434-3435

21 Zhang JF, Du ZQ, Lu Q, Liu XM, Lv Y, Zhang XF. Risk Factors Associated With Residual Stones in Common Bile Duct Via T Tube Cholangiography After Common Bile Duct Exploration. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1043 [PMID: 26131813 DOI: 10.1097/MD.0000000000001043]

22 厉学民, 许龙堂, 张家敏, 毛根军, 单小云, 吴荣进, 吴晓康, 俞世安, 沈蔚, 郑樟栋. 胆总管探查后T型管引流对胆道菌群影响的研究. 中华肝胆外科杂志 2008; 14: 578-579

23 Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 59-71 [PMID: 25713805 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.07]

24 张长习, 林绪涛, 管清海, 张帆, 张兴元, 黄槊, 欧琨, 陈强谱. 回输外引流胆汁和胰液对胰十二指肠切除术疗效的影响. 中华消化外科杂志 2011; 10: 351-355

25 Langer G, Großmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, Behrens J, Fink A. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007605 [PMID: 22895962 DOI: 10.1002/14651858.

CD007605.pub2]
26 Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Comparative analysis of the efficacy and complications of nasojejunal and jejunostomy on patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 996-1002 [PMID: 23963691 DOI: 10.1177/0148607113500694]
27 郑春辉, 周希环, 陈强谱. 肠内营养置管途径及选择. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 13-16

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5064

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5064-5069
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素

沈云志, 郭 欣, 白 彧

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情凶险、发展迅速、并发症严重的临床急腹症, 且发病率逐年升高. 而SAP合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)可能出现更高的感染风险, 若临床重视不足、治疗不及时常发生早期感染, 导致后续治疗困难, 且预后不佳, 严重者可致死亡.

沈云志, 郭欣, 白彧, 天津市第三中心医院肝胆外科 天津市 300170

沈云志, 主治医师, 主要从事重症胰腺炎及肝脏良恶性肿瘤的治疗研究.

作者贡献分布: 沈云志负责课题的设计与文章的撰写; 郭欣与白彧负责课题数据的收集、整理与统计分析.

通讯作者: 沈云志, 主治医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院肝胆外科. shenyunzh@163.com
电话: 022-84112223

收稿日期: 2015-09-09
修回日期: 2015-09-28
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus

Yun-Zhi Shen, Xin Guo, Yu Bai

Yun-Zhi Shen, Xin Guo, Yu Bai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Yun-Zhi Shen, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. shenyunzh@163.com

Received: 2015-09-09
Revised: 2015-09-28
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for early complications in patients with severe acute pancreatitis (SAP) complicated with diabetes mellitus (DM).

METHODS: Eighty-six patients with SAP complicated with DM treated at our hospital from June 2009 to January 2014 were retrospectively analyzed. According to the presence of infection episodes or not during early symptomatic treatment, the patients were divided into either an infection group (38 cases) or a non-infection group (48 cases). The risk factors for early infection were identified by Logistic regression analysis.

RESULTS: Univariate analysis showed that acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score, biliary pathogenic factors, fasting time, hyoxemia, high serum creatinine, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), mechanical ventilation and the use of antibiotics were statistically associated with early infection. Logistic multivariate regression analysis showed that APACHE Ⅱ score > 11 (OR = 9.793), hyoxemia (OR = 5.202), fasting time > 7 d (OR = 1.476), increased PCT (OR = 6.861) and the use of antibiotics (OR = 4.125) were independent risk factors for early infection in patients with SAP combined with DM.

CONCLUSION: The development of early infection in SAP combined with DM is closely related with many risk factors, which should be aimed by doctors at early stage to reduce the risk of infection and mortality.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Diabetes mellitus; Infection; Risk factors

Shen YZ, Guo X, Bai Y. Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5064-5069 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5064.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5064

摘要

目的: 探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者早期并发感染的危险因素, 以降低感染率及死亡率.

方法: 回顾性分析2009-06/2014-01于天津市第三中心医院收治的86例SAP合并DM患者资料, 按早期对症支持治疗过程中是否并发感染分为感染组(38例)及非感染组(48例). 采用多因素Logistic回归的方法对感染的危险因素进行分析.

结果: 单因素分析显示急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分评分、胆源性致病因素、禁食时间、低氧血症、血肌酐升高、降钙素原、C-反应蛋白、机械通气、及抗生素的使用与SAP合并DM早期并发感染有统计学关联. Logistic多因素回归分析结果显示, APACHEⅡ评分≥11分(OR = 9.793)、低氧血症(OR = 5.202)、禁食时间>7 d(OR = 1.476)、降钙素原升高(OR = 6.861)和抗生素的使用(OR = 4.125)是SAP合并DM患者早期合并感染的独立危险因素.

结论: SAP合并DM患者早期并发感染与多种因素紧密相关, 临床上应针对易感因素进行干预, 减少感染风险, 降低死亡率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重症急性胰腺炎; 糖尿病; 感染; 危险因素

核心提示: 本文探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者早期并发感染的危险因素, 研究显示: 急性生理与慢性健康状况Ⅱ评分≥11分、低氧血症、禁食时间>7 d、降钙素原升高和抗生素的使用是SAP合并DM患者早期合并感染的独立危险因素.

沈云志, 郭欣, 白彧. 重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5064-5069 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5064.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5064

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情凶险、发展迅速、并发症严重的临床急腹症, 主要由胆道梗阻、酗酒、暴饮暴食及创伤等因素导致, 但具体发病机制尚不明确[1]. 有研究报道SAP发生率为20%, 病死率为8%-39%[2], 且呈逐年上升趋势[3]. 约80%的SAP死亡病例与感染有关[4]. 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者体内代谢紊乱, 机体防御功能的显著下降, 因此当SAP患者合并DM时, 可能出现更高的感染风险, 导致治疗更加困难. 本研究回顾性分析天津市第三中心医院86例SAP合并DM患者的临床资料, 旨在探讨SAP合并DM患者早期并发感染的相关危险因素, 提出临床预防性治疗对策, 以降低感染的发生率.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-06/2014-01于天津市第三中心医院肝胆外科就诊, 经计算机断层扫描(computed tomography, CT)确诊为SAP, 且确诊有糖尿病史的患者. SAP和DM均符合临床诊断标准. 并排除入院时已合并胰腺感染或有慢性脏器功能衰竭的患者. 研究共纳入86例患者, 男41例, 女45例, 年龄35-84岁, 平均56.42岁±7.36岁. 按相关发病因素分类, 胆道疾病21例, 酗酒、暴饮暴食36例, 无明显诱因29例. 将所有研究对象按早期对症支持治疗过程中是否并发感染分为感染组(38例)及非感染组(48例).

1.2 方法

1.2.1 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊断标准: 依据2005年《中国急性胰腺炎诊治指南》[5], 临床上表现为急性、持续性腹痛(偶无腹痛), 血清淀粉酶活性增高大于或等于正常值上限3倍, 排除其他疾病者. SAP具备AP的临床表现

研发前沿
SAP病死率高且与感染关系密切, 合并糖尿病加剧了早期感染的风险. 明确本病并发感染的危险因素, 有针对性的进行临床干预治疗, 为SAP治疗的研究热点与难点.

相关报道
目前临床上对于SAP患者早期感染的危险因素已有相关报道, 国外学者不倾向于预防性应用抗生素治疗, 而国内目前根据胰腺坏死范围, 仍不同程度的预防性应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌的抗生素, 且使用时间较长.

创新盘点
目前临床上对于SAP患者早期感染的危险因素报道较多, 而对SAP合并糖尿病患者发生感染的独立危险因素研究目前鲜见报道, 本研究属于首例.

和生化改变, 且具有以下之一者: (1)局部并发症: 胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿; (2)器官衰竭; (3)Ranson评分>3分; (4)急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分评分>8分; (5)CT分级为D、E.

1.2.2 糖尿病诊断标准: 依据美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)制定的标准[6], 糖尿病定义为空腹血糖≥7.0 mmol/L或餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L.

1.2.3 胰腺感染诊断标准: (1)腹部症状: 腹痛或压痛、反跳痛、肌紧张或肠鸣音消失; (2)CT诊断: 腹腔内或胰周病灶区域出现气泡; (3)全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS): 心率>90次/min; 体温>38 ℃或<36 ℃; 外周血白细胞>1.2×10^9个/L或未成熟粒细胞>10%; $PaCO_2$<32 mmHg或呼吸频率>20次/min, 符合4项中的2项或2项以上; (4)胰腺坏死组织、腹腔脓液等病原菌培养阳性[7].

1.2.4 资料搜集: 所有患者入院后均进行常规治疗, 收集患者年龄, 性别、致病因素、入院时APACHEⅡ评分、禁食时间、低氧血症、血清淀粉酶、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐、总胆红素、血钙、机械通气及抗生素的使用治疗方式等相关资料.

统计学处理 采用SPSS17.0(SPSS公司, 美国)统计软件包进行数据的统计分析. 计量资料mean±SD采用t检验; 计数资料(率或比)采用χ^2检验; 多因素分析采用逐步前进法非条件Logistic回归分析. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SAP合并DM患者感染的发生率 86例SAP合并DM的患者中, 发生感染38例, 总感染率为44.2%(38/86), 其中胰腺感染32例, 腹腔感染6例.

2.2 SAP合并DM患者感染危险因素的单因素分析 单因素分析结果显示, SAP合并DM患者感染组的APACHEⅡ评分、胆源性致病因素、禁食时间、低氧血症、血肌酐水平、CT表现、机械通气、抗生素使用与非感染组比较, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.3 SAP合并DM患者感染危险因素的多因素分析 选择单因素分析差异有统计学意义的因素带入模型, 进行逐步后退法Logistic回归分析. 结果提示, APACHEⅡ评分≥11分(OR = 9.793)、低氧血症(OR = 5.202)、禁食时间>7 d(OR = 1.476)、降钙素原升高(OR = 6.861)和抗生素的使用(OR = 4.125)与感染的发生密切相关, 是SAP合并DM患者发生感染的独立危险因素(P<0.05, 表2).

3 讨论

近年来SAP的发病率呈上升趋势, 与肥胖、糖尿病、胆源性疾病以及暴饮暴食有关. 有研究报道约30%的SAP患者在发病早期可出现血糖升高[8], 随着病情进展, 胰腺组织水肿、缺血坏死, 进而导致胰岛素分泌不足, 引起血糖进一步升高, 加重炎症反应的同时增加感染风险. 若发生SAP前已患有糖尿病, 可进一步加剧血糖升高, 严重者可发生酮症酸中毒[9]. 糖尿病容易诱发血管病变, 导致血流障碍及血流量下降, 进一步引起组织缺血、缺氧, 有利于厌氧菌生长, 使得细菌易感性升高. 因此当SAP患者合并DM时, 出现感染风险更高, 治疗更加困难. 了解SAP合并DM患者发生感染的危险因素, 是亟待解决的问题. 本研究Logistic多因素回归分析结果显示: APACHEⅡ评分、低氧血症、禁食时间、降钙素原升高和抗生素的使用是SAP合并DM患者早期感染的独立危险因素.

入院时高APACHEⅡ评分(≥11分)说明患者原发病病情较重, 组织坏死严重. 该评分分值与病死率之间存在明显正相关性, 即分值越高, 病死率也越高. 其预测病死率的准确率高达86%[10]. SAP患者的病情严重程度是胰腺感染的重要危险因素, 病情越重, 感染的几率越高, 胰腺坏死的范围与感染率呈正相关, 且感染的高峰期为病发后的2-3 wk[11]. SAP患者由于胰腺组织微循环障碍导致坏死组织及周围血液灌注不足, 而低氧血症进一步加重胰腺组织血氧供应不足, 从而导致胰腺坏死甚至诱发感染. 因此应改善呼吸功能以增加血氧浓度及血氧饱和度, 同时适当输血以改善微循环, 从而纠正低氧血症.

杨晶等[12]研究发现禁食时间越长肠黏膜萎缩程度越高, 其免疫功能受损越严重, 导致

表 1　SAP合并DM患者感染危险因素的单因素分析 *n*(%)

因素	感染组(*n* = 38)	非感染组(*n* = 48)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			0.419	0.517
<60	14(36.8)	21(43.8)		
≥60	24(63.2)	27(56.2)		
性别			0.148	0.701
男	19(50.0)	22(45.8)		
女	19(50.0)	26(54.2)		
致病因素			6.328	0.012
胆源性	23(60.5)	16(33.3)		
非胆源性	15(39.5)	32(66.7)		
APACHE II 评分(分)			13.407	<0.010
<11	8(21.1)	29(60.4)		
≥11	30(78.9)	19(39.6)		
禁食时间(d)			7.070	0.008
≤7	12(31.6)	29(60.4)		
>7	26(68.4)	19(39.6)		
低氧血症			5.985	0.014
否	17(44.7)	34(70.8)		
是	21(55.3)	14(29.2)		
PCT			21.035	<0.010
正常	8(21.1)	34(70.8)		
超标	30(78.9)	14(29.2)		
CRP			19.919	<0.010
正常	7(18.4)	32(66.7)		
超标	31(81.6)	16(33.3)		
血肌酐(μmol/L)			34.095	<0.010
<186	32(84.2)	10(20.8)		
≥186	6(15.8)	38(79.2)		
计算机断层扫描表现			36.059	<0.010
渗出	31(81.6)	8(16.7)		
坏死	7(18.4)	40(83.3)		
血钙(mmol/L)			4.324	0.038
<1.88	22(57.9)	18(37.5)		
≥1.88	16(42.1)	30(62.5)		
机械通气			7.192	0.007
否	16(42.1)	34(70.8)		
是	22(57.9)	14(29.2)		
抗生素使用(d)			6.543	0.011
<7	14(36.7)	31(64.6)		
≥7	24(63.3)	17(35.4)		

SAP: 重症急性胰腺炎; PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; APACHE II: 急性生理与慢性健康状况II评分.

应用要点

本研究从临床角度出发探讨急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的危险因素, 对临床上进行早期合理干预具有较大的指导意义.

肠道菌群紊乱或移位, 继而引发胰腺感染. 王勇[13]等认为越早应用肠内营养, CRP、白细胞及内毒素下降越早并且下降速度越快, 同时恢复肠黏膜功能, 纠正SAP患者营养代谢失衡, 促进自身免疫功能调节, 从而有效降低肠源性感染风险. 这与本研究结果相符, 因此应在治疗早期尽快恢复饮食, 促进肠黏膜生长, 改善肠道微循环并促进肠道运动, 以避免菌群紊乱.

PCT在健康者血液中无法被检出. 非细菌感染如手术等, 血浆中PCT水平较低; 严重感染如细菌感染、寄生虫等, PCT水平升

名词解释
降钙素原: 反映全身炎症反应的活跃程度, 降钙素原水平升高出现在严重休克、全身性炎症反应综合征和多器官功能紊乱综合征, 可作为一个急性的参数来鉴别感染和炎症.

表 2 SAP合并DM患者感染危险因素的多因素分析

变量	β值	SE	Wald值	P值	OR值	95%CI
APACHE Ⅱ评分≥11分	2.816	0.787	13.145	<0.010	9.793	4.371–16.652
胆源性致病因素	0.639	0.481	2.558	0.111	1.926	0.865–4.279
禁食时间>7 d	0.558	0.246	5.169	0.023	1.476	1.063–2.819
低氧血症	1.649	0.430	14.738	<0.010	5.202	2.242–12.078
血肌酐升高	1.811	0.231	4.103	0.493	2.475	0.683–3.520
PCT升高	1.782	0.562	12.379	0.001	6.861	2.377–18.246
机械通气	0.009	0.239	0.002	0.969	1.009	0.632–1.612
CRP升高	0.094	0.295	0.102	0.749	1.098	0.617–1.975
抗生素使用≥7 d	1.425	0.513	7.623	0.006	4.125	1.057–11.206

SAP: 重症急性胰腺炎; DM: 糖尿病; APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康状况Ⅱ评分; CRP: C–反应蛋白; PCT: 降钙素原.

高. SAP发病4 h内, PCT即可显著升高, 6 h后可达高峰, 半衰期为25-30 h, 具有良好的稳定性和敏感性[14]. 徐笑群[15]通过分析80例SAP患者, 发现感染患者PCT、内毒素、CRP水平均明显高于未感染者, 而PCT的敏感度(84.9%)和特异度(92.6%)均高于内毒素(73.6%, 74.1%)和CRP(67.9%, 66.7%), 与本研究得到的PCT为SAP患者早期合并感染的独立危险因素相符.

目前认为导致SAP感染的细菌来源多为肠源性[16], 主要途径为肠道异位. 目前国内外学者对于SAP患者是否预防性应用抗生素仍存在争议, 国外学者不倾向于预防性应用抗生素治疗, Villatoro等[17]研究表明临床长时间预防性使用抗生素不能有效降低SAP合并感染的发生率和死亡率, 与本研究结果一致. 而国内目前根据胰腺坏死范围, 仍不同程度的预防性应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌的抗生素, 且使用时间较长. 因此, 预防性使用抗生素对SAP合并DM患者发生感染的作用, 还需更多严密设计的研究进一步证实.

总之, SAP合并感染是导致患者死亡的最重要因素, 而合并DM增加了患者感染的风险, 临床上应在控制患者血糖水平基础上, 积极纠正低氧血症、早期给予肠内营养并根据病情严重程度合理使用抗菌药物, 并根据患者病情特点进行个体化治疗. 从而有效预防感染, 降低死亡率.

4 参考文献

1 Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1110-1116 [PMID: 11099067 DOI: 10.1097/00042737-199812000-00275]
2 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400 [PMID: 17032204 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]
3 Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, Sutton R, Neoptolemos JP. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010; 251: 787-793 [PMID: 20395850 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c53]
4 Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]
5 中华医学会消化病学会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南. 中华消化杂志 2005; 24: 191-192
6 陈家伦. 循证医学对糖尿病诊断的贡献及目前存在的分歧. 中华内分泌代谢杂志 2003; 19: 1-4
7 中华医学会外科学会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治草案. 中华普通外科杂志 2001; 11: 699-700
8 张铁钧, 张艳梅, 谢莹, 刘东屏. 急性胰腺炎早期临床多因素综合分析对病情轻重及预后的预警作用. 临床消化病杂志 2011; 23: 225-227
9 Kim E. Insulin resistance at the crossroads of metabolic syndrome: systemic analysis using microarrays. *Biotechnol J* 2010; 5: 919-929 [PMID: 20669253 DOI: 10.1002/biot.201000048]
10 Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology* 2009; 9: 601-614 [PMID: 19657215 DOI: 10.1159/000212097]
11 Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, Xia Q. Infectious complications in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2748-2753 [PMID: 19104931 DOI: 10.1007/s10620-008-0668-1]
12 杨晶, 王海鹏, 周莉, 许春芳. 益生菌在重症急性胰腺炎患者中作用效果的Meta分析. 中华消化杂志 2012; 32: 93-97

13 王勇, 马英杰, 冯素萍, 韩际奥, 秦宝山. 重症急性胰腺炎肠源性感染患者不同时机肠内营养的作用分析. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 5082-5083
14 Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011; 27: 253-263 [PMID: 21440200 DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002]
15 徐笑群. 重症急性胰腺炎合并感染患者降钙素原检测的临床意义. 中国实用医刊 2015; 42: 46-47
16 McNaught CE, Woodcock NP, Mitchell CJ, Rowley G, Johnstone D, MacFie J. Gastric colonisation, intestinal permeability and septic morbidity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 463-468 [PMID: 12378114 DOI: 10.1159/000064712]
17 Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD002941 [PMID: 20464721 DOI: 10.1002/14651858]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

该文回顾性分析86例SAP合并DM患者的临床资料, 旨在探讨SAP合并DM患者早期并发感染的相关危险因素, 提出临床预防性治疗对策, 以降低感染的发生率, 有一定学术意义和临床指导价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5070

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5070-5078
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析

彭 斌, 黄 强, 林先盛, 刘臣海, 谢 放

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放, 安徽医科大学附属省立医院普外科 肝胆胰安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001

彭斌, 硕士, 主要从事胆胰外科的研究.

作者贡献分布: 彭斌与谢放负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 林先盛与刘臣海负责论文的数据分析与文献审核; 黄强与彭斌负责论文的审阅与修改.

通讯作者: 黄强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽省立医院普外科, 安徽医科大学附属安徽省立医院普外科胆胰外科, 肝胆胰安徽省重点实验室. hq-sohu@sohu.com

收稿日期: 2015-08-03
修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-09-28
在线出版日期: 2015-11-08

背景资料
超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)探查术可通过采用高频超声近距离显示胰腺肿块的局部细节, 清晰度高, 优于传统体表超声技术, 是诊断胰腺恶性肿瘤必不可少的工具之一, 但对实性肿块良恶性的鉴别仍存在困难. 而弹性成像技术是是超声影像诊断新技术, 通过对组织可视化或弹性系数的量化分析, 能对病变组织的良恶性质做出诊断, 已成功应用于甲状腺、乳腺、肝脏等疾病的诊断, 但因腹部超声对胰腺探查困难, 故在胰腺实性肿块良恶性的鉴别诊断中应用较少. 目前的临床价值也缺乏研究.

同行评议者
梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis

Bin Peng, Qiang Huang, Xian-Sheng Lin, Chen-Hai Liu, Fang Xie

Bin Peng, Qiang Huang, Xian-Sheng Lin, Chen-Hai Liu, Fang Xie, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiang Huang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepato-Biliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. hq-sohu@sohu.com

Received: 2015-08-03
Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-09-28
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To evaluate the value of endoscopic ultrasonography (EUS) elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses.

METHODS: The databases including Pubmed, Medline, EMBASE, Science Direct, Springer link, CBM, Wan fang ,VIP and CNKI were searched before May 1, 2015 to collect the articles reporting the use of EUS-elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses. The retrieved articles were screened and selected according to the inclusion and exclusion criteria. Quality assessment was conducted using the QUADAS scale. Stata 12.0 software was used to evaluate the publication bias, and Meta-Disc1.4 software was used to analyze the heterogeneity of the included articles, calculate the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood and negative likelihood, and plot the SROC curve to evaluate the diagnosis value.

RESULTS: A total of 15 English articles were included. The summary sensitivity of qualitative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses was 97% (95%CI: 95%-98%), the summary specificity was 63% (95%CI: 55%-70%), the positive likelihood ratio

was 2.48 (95%CI: 1.49-4.12), the negative likelihood ratio was 0.06 (95%CI: 0.02-0.15), and the area under the SROC curve was 0.9013. The summary sensitivity of quantative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses was 96% (95%CI: 94%-97%), the summary specificity was 71% (95%CI: 63%-78%), the positive likelihood ratio was 3.00 (95%CI: 1.91-4.70), the negative likelihood ratio was 0.09 (95%CI: 0.05-0.15), and the area under the SROC curve was 0.9193.

CONCLUSION: Quantative EUS elastography has a higher specificity than qualitative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses, and both of them have higher diagnostic value.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic masses; Endoscopic ultrasonography elastography; Differential diagnosis; Meta-analysis

Peng B, Huang Q, Lin XS, Liu CH, Xie F. Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5070-5078 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5070.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5070

摘要

目的: 评价超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)-弹性成像鉴别诊断胰腺肿块良恶性的诊断价值.

方法: Meta分析. 计算机检索2015-05-01之前在Pubmed、Medline、EMBASE、Science Direct、Springer link、CBM、万方、维普以及中国知网数据库公开发表的有关EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的文献, 根据已定的纳入排除标准筛选文献并提取数据, 采用QUADAS量表进行严格的文献质量评价, 运用Meta-Disc1.4统计软件进行异质性分析和综合定量合成, 计算汇总的灵敏度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)、准确度及约登指数, 并绘制SROC曲线评估诊断效能, 最后利用Stata12.0评估发表偏倚.

结果: 共纳入15篇英文文献, Meta分析表明: EUS-弹性成像定性法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的合并灵敏度为97%(95%CI: 95%-98%), 合并特异度为63%(95%CI: 55%-70%), +LR为2.48(95%CI: 1.49-4.12), -LR为0.06(95%CI: 0.02-0.15), SROC曲线下面积为0.9013; EUS-弹性成像定量法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值时的合并灵敏度为96%(95%CI: 94%-97%), 合并特异度为71%(95%CI: 63%-78%), +LR为3.00(95%CI: 1.91-4.70), -LR为0.09(95%CI: 0.05-0.15), SROC曲线下面积为0.9193.

结论: EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断效能较高, 定性法和定量法灵敏度基本一致, 其中定量法有更高的特异性, 误诊率低, 可以作为早期鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的方法之一, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺肿块; 超声内镜-弹性成像; 鉴别诊断价值; Meta分析

核心提示: 评价超声内镜弹性成像技术作为鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的重要手段, 值得临床推广.

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放. 超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5070-5078 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5070.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5070

研发前沿
本文拟采用Meta分析方法对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值进行系统评价, 旨在为临床提供最佳的循证依据.

0 引言

胰腺实性肿块表现多样, 主要包括胰腺癌、炎性包块、胰腺神经内分泌瘤等. 其中, 90%以上的胰腺实性恶性肿瘤为导管腺癌[1]. 胰腺癌是常见消化系恶性肿瘤之一, 发病率低但预后差, 病死率高居消化系恶性肿瘤的第4-5位[2]. 因此, 早期鉴别胰腺实性肿块的良恶性, 及早识别胰腺恶性肿瘤并及时干预病程, 对改善胰腺占位性病变预后, 降低病死率至关重要.

胰腺为腹膜后器官, 位置隐匿, 传统的体表B超、计算机断层扫描(computed tomography)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging)等对胰腺占位性病变性质的诊断较困难[3]. 目前, 超声内镜探查术可通

相关报道 EUS-弹性成像联合了超声内镜和弹性成像的优点, 他可为明确胰腺病变性质及鉴别病变良恶性方面提供有效辅助作用.

过采用高频超声近距离显示胰腺肿块的局部细节, 清晰度高, 优于传统体表超声技术, 已被认为是诊断胰腺恶性肿瘤必不可少的工具之一, 但对实性肿块良恶性的鉴别仍存在困难[4]. 而弹性成像技术是是超声影像诊断新技术, 通过对组织可视化或弹性系数的量化分析, 能对病变组织的良恶性质做出诊断, 已成功应用于甲状腺、乳腺、肝脏等疾病的诊断, 但因腹部超声对胰腺探查困难, 故在胰腺实性肿块良恶性的鉴别诊断中应用较少[5]. 因此, 将以上两种技术结合在一起的超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)-弹性成像技术受到极大关注, 他为明确胰腺病变性质及鉴别病变良恶性方面提供有效辅助作用. 目前国内外对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性诊断价值的研究[6-22]较多, 但相互之间的结果存在较大差异, 应用受限, 且国内尚无文献对其在胰腺实性肿块良恶性鉴别中的诊断价值进行系统性评价. 因此, 本文拟采用Meta分析方法对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值进行系统评价, 旨在为临床提供最佳的循证依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索数据库为: Pubmed、Medline、EMBASE、Science Direct、Springer link、CBM、万方、维普、谷歌学术搜索以及中国知网数据库. 检索词为: endoscopic ultrasonography or ultrasonic endoscope or EUS、elastography or elasticity imaging、pancreatic mass or pancreatic solid mass or pancreatic tumor or pancreatic lesions. 检索时间截止至2015-05-01. 检索语言仅限于英文. 纳入标准: (1)采用EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块的临床诊断性研究; (2)胰腺癌、胰腺神经内分泌瘤、胰腺炎等各类伴有胰腺肿块的良恶性疾病, 金标准包括病理学确诊、超声内镜引导下细针穿刺抽吸活检术及临床随访最终确诊; (3)纳入研究中应注明EUS-弹性成像技术定性法的图像色彩评分标准及定量法(包括测应变率法及彩色直方图法)的cut off值; (4)文献中应给出或可计算出四格表相关数据的值. 包括: 真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true negative, TN). 排除标准: (1)评述类文献、文摘以及讲座等非原始研究和动物实验等基础研究及学位论文、会议论文等; (2)无法获取灵敏度、特异度等数据不全的研究; (3)全文不是英文的研究; (4)纳入研究中的病例未经金标准确诊的.

1.2 方法

1.2.1 文献筛选以及资料提取: 2位研究者独立阅读文献, 严格按照已定的纳入排除标准进行筛选, 筛选过程中遵循盲法原则, 对有分歧的文献或数据通过讨论或由第3位研究者决定其是否纳入, 并对纳入研究进行数据提取. 提取信息包括: 作者、发表时间、国家、样本量、研究设计类型及诊断试验的各项参数信息(敏感度、特异度、TP、FP、FN、TN等).

1.2.2 文献质量评估: 根据Whiting等[23]制订的QUADAS质量标准的14个条目, 由2名评价者遵循盲法原则独立对纳入文献进行质量评价, 包括变异、偏倚、和报告质量3个方面, 对每条标准划分为“是”、“否”、“不明确”3个结果. “是”表示入选文献符合该项条目, 计2分; “否”表示不满足, 计0分; 无法提取足够的信息判定为“不清楚”, 计1分. 总分0-15分表示文献质量较低, 16-28分表示文献质量较高. 评分有分歧时由2名评价者讨论或者第3研究者决定.

统计学处理 首先运用Meta-Disc1.4软件分析EUS-弹性成像鉴别胰腺实性肿块良恶性的诊断效能并绘制SROC曲线, 用I^2评估异质性大小. I^2<25%提示有轻度异质性, I^2在25%-75%提示中度异质性, I^2>75%则提示明显异质性, 显著性水平设定为P = 0.05. 最后用Stata12.0软件检测纳入文献是否存在发表偏倚.

2 结果

2.1 文献检索和纳入文献一般资料 经过2位研究者独立进行筛选文献后, 共检索相关文献145篇, 首先经阅读摘要和全文, 排除非诊断临床试验及综述类文献120篇, 最后剩余25篇. 严格按照文献的纳入与排除标准对于所纳入全文阅读文献进行筛选和剔除, 最终纳入英文文献15篇[6-20]. 文献筛选的PRISMA流程图如图1. 15篇文献共纳入16个临床研究, 包括EUS-定性弹性成像研究8个, EUS-定量弹性成像研

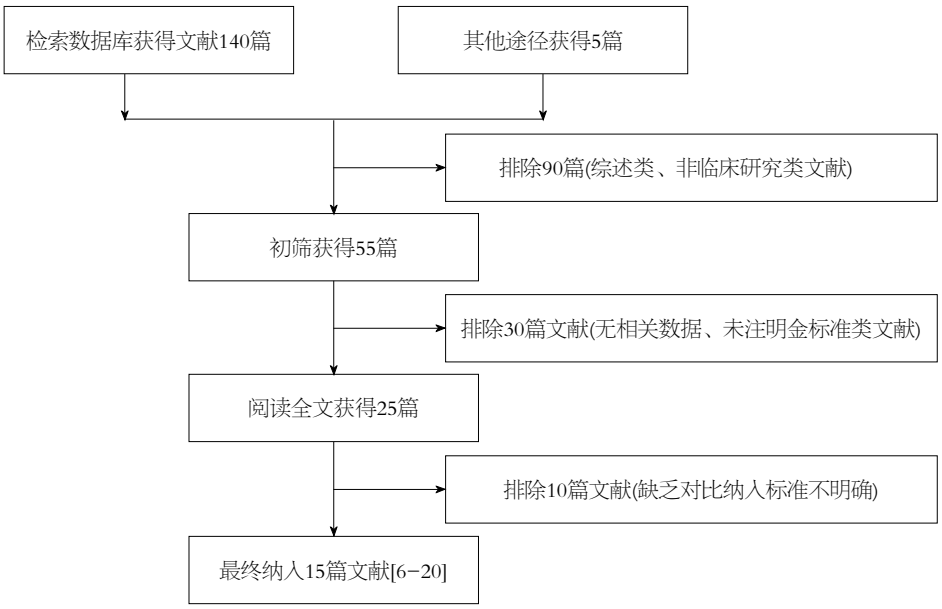


图 1 PRISMA文献筛选流程.

创新盘点

EUS-定性、定量弹性成像技术诊断价值均较高, 其中定量法较定性法灵敏度基本一致, 但特异性显著提高, 误诊率相对较低, 具有更高的诊断效能.

究8个, 纳入研究对象共计1127个, 其中胰腺恶性实性肿块纳入研究对象830个, 胰腺良性实性肿块纳入研究对象297个. 纳入研究的基本信息(作者, 发表时间, 国家, 诊断方法, 敏感度, 特异度等)如表1.

2.2 文献质量评价 我们严格逐条按QUADAS量表的14个条目对所纳入的15篇文献进行质量评价, 评分如表1. 由表可知, <16分文献2篇, 16-28分文献13篇, 平均21.2分, 纳入文献整体质量较高.

2.3 统计学结果

2.3.1 异质性检验结果: 运用MetaDisc1.4软件分析计算Spearman相关系数. EUS-定性、定量弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的Spearman相关系数依次为-0.434(P = 0.283), -0.190(P = 0.651), 不具有统计学意义, 且观察两者的SROC曲线均不存在“肩臂状”分布, 因此不存在阈值效应.

对非阈值效应导致的异质性检验, 在分别提取15篇纳入研究的四格表数据(TP、FP、FN、TN)后采用Meta-Disc1.4软件进行Meta分析, EUS-定性弹性成像及定量弹性成像技术的异质性分析分别如图2. 异质性分析结果表明: EUS-定性弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并的DOR为50.12(95%CI: 17.60-142.68), 各项纳入研究之间存在中等程度异质性(P = 0.1420, I^2 = 35.9%), 采用随机效应模型; EUS-定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并的DOR为39.19(95%CI: 18.10-84.81), 各项纳入研究之间存在中等程度异质性(P = 0.1705, I^2 = 32.3%), 采用随机效应模型.

2.3.2 EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺良恶性实性肿块的效能及价值: Meta-Disc1.4软件合并分析EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值如表2, 并绘制其合并的SROC曲线以及曲线下面积AUC(图3). Meta分析结果显示: EUS-定性、定量弹性成像技术诊断胰腺实性肿块良恶性诊断价值的研究中, 合并灵敏度、特异度、+LR、-LR时发现各研究间存在异质性, 故均采用随机效应模型进行分析. EUS-定性弹性成像技术的诊断研究中, 合并灵敏度为97%(95%CI: 95%-98%), 合并特异度为63%(95%CI: 55%-70%), 阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)为2.48(95%CI: 1.49-4.12), 阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)为0.06(95%CI: 0.02-0.15), SROC曲线下面积为0.9013; EUS-定量弹性成像技术研究中合并灵敏度为96%(95%CI: 94%-97%), 合并特异度为71%(95%CI: 63%-78%), +LR为3.00(95%CI: 1.91-4.70), -LR为0.09(95%CI: 0.05-0.15), SROC曲线下面积为0.9193. 由以上数据可知: EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时灵敏度基本一致, 但EUS-定量弹性成像技术的特异度更高, 误诊

应用要点

EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块具有较高诊断价值，定性及定量法灵敏度均较高，可作为胰腺实性肿块鉴别性质时的初筛方法，漏诊率低，且定量法具有更高的特异性，误诊率相对较低.

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	国家	诊断方法	n	合并灵敏度(%)	合并特异度(%)	cut off	研究设计类型	QUADAS评分
定性诊断方法								
Giovannini等[6] 2006	法国	color pattern	24	100	67	blue predominant	单中心试验研究	18
Janssen等[7] 2007	德国	color pattern	33	100	33	blue predominant	单中心试验研究	17
Giovannini等[8] 2009	法国	color pattern	121	92	80	blue predominant	多中心试验研究	27
Iglesias-Garcia等[9] 2009	西班牙	color pattern	130	100	79	blue predominant	单中心试验研究	28
Iglesias-Garcia等[10] 2010	西班牙	color pattern	86	100	71	blue predominant	单中心试验研究	27
Itokawa等[11] 2011	日本	color pattern	86	99	64	blue predominant	单中心试验研究	18
Hocke等[12] 2012	德国	color pattern	58	95	33	blue predominant	单中心试验研究	15
Kawada等[13] 2012	日本	color pattern	33	90	33	blue predominant	单中心试验研究	16
总计			571					
定量诊断方法								
Săftoiu等[14] 2008	罗马尼亚	Hue histogram	43	94	64	>175.00	单中心试验研究	20
Iglesias-Garcia等[10] 2010	西班牙	Strain ratio	86	100	93	≥6.04	单中心试验研究	27
Săftoiu等[15] 2010	罗马尼亚	Hue histogram	54	85	76	>175.00	单中心试验研究	24
Mayerle等[16] 2012	德国	Strain ratio	89	96	39	>24.80	单中心试验研究	15
Săftoiu等[17] 2011	罗马尼亚	Hue histogram	258	97	64	>170.00	多中心试验研究	27
Dawwas等[18] 2012	英国	Strain ratio	31	100	40	≥4.62	单中心试验研究	19
Iglesias-Garcia等[19] 2011	西班牙	Strain ratio	34	100	93	≥12.90	单中心试验研究	20
Figueiredo等[20] 2012	法国	Strain ratio	47	90	75	>8.00	单中心试验研究	21
总计			642					
定性定量总计			1213					

表 2 超声内镜-定性、定量弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的效能

分组	合并灵敏度	合并特异度	+LR	-LR
定性	97%(95%CI: 95%-98%)	63%(95%CI: 55%-70%)	2.48(95%CI: 1.49-4.12)	0.06(95%CI: 0.02-0.15)
定量	96%(95%CI: 94%-97%)	71%(95%CI: 63%-78%)	3.00(95%CI: 1.91-4.70)	0.09(95%CI: 0.05-0.15)

率较低.

2.3.3 发表偏倚检验结果: Stata12.0软件合并分析EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性研究的发表偏倚, 结果表明: EUS-定性弹性成像技术的诊断研究中, t = -1.79, P = 0.123, 不具有统计学意义, 且Deek's图各点分布对称, 故不存在发表偏倚; EUS-定量弹性成像技术的诊断研究中, t = -0.30, P = 0.771, 不具有统计学意义, 且Deek's图各点分布对称, 因此亦不存在发表偏倚.

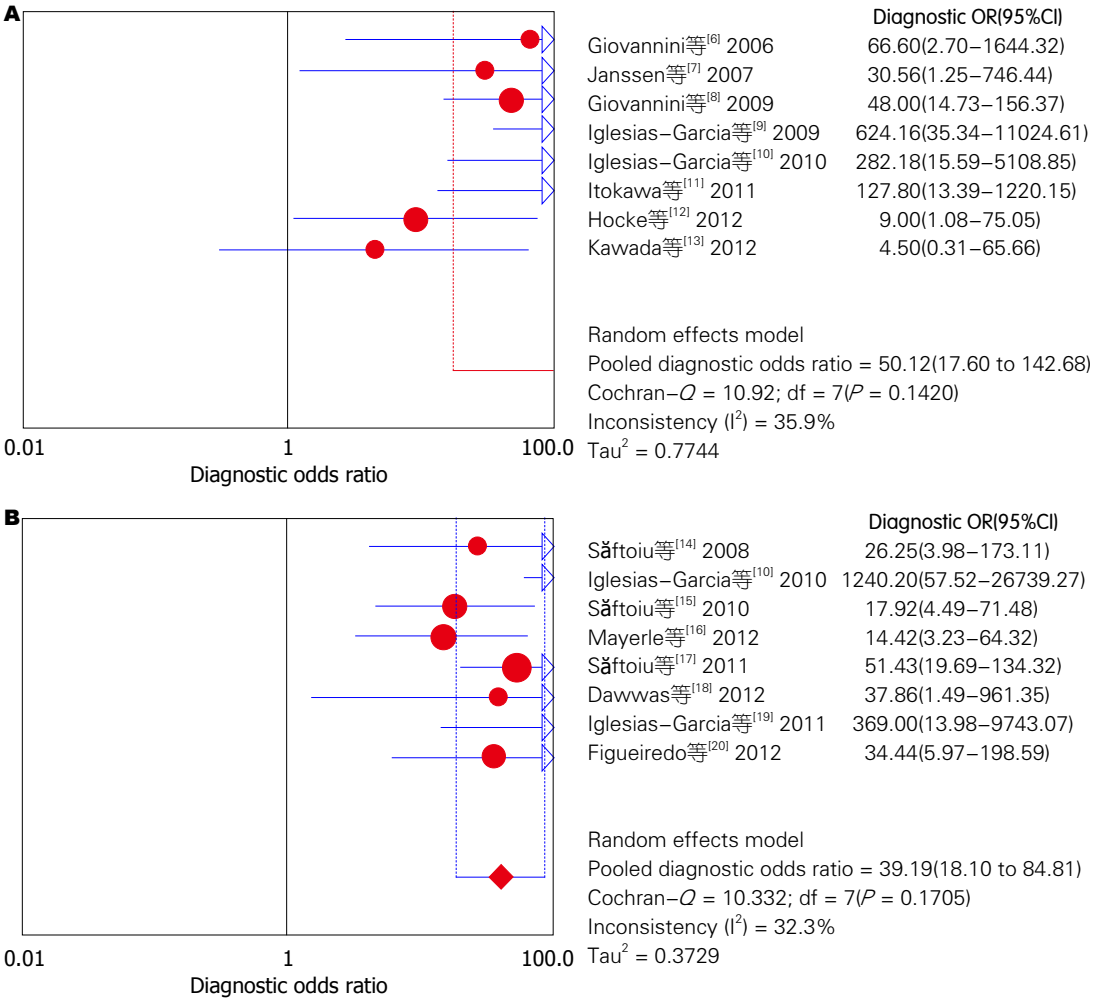


图 2 EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的异质性分析. A: EUS-定性弹性成像; B: EUS-定量弹性成像. EUS: 超声内镜.

名词解释

超声内镜: 将内镜和超声相结合的消化系检查技术, 将微型高频超声探头安置在内镜顶端, 当内镜插入体腔后, 在内镜直接观察消化系黏膜病变的同时, 可利用内镜下的超声行实时扫描, 可以获得胃肠道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像, 从而进一步提高了内镜和超声的诊断水平.

3 结论

胰腺实性肿块是多种胰腺良恶性疾病的临床表现之一, 良性疾病主要为炎性包块, 预后较好, 而恶性疾病中90%以上为胰腺癌, 其恶性度极高[24], 预后差, 发病率几乎等于病死率(发病率0.039‰, 病死率0.037‰)[25]. 因此, 早期明确胰腺实性肿块的病变性质, 及早干预病程是改善预后、降低病死率的关键. 目前用于明确胰腺实性肿块性质的方法较少, 公认准确性较好的主要是超声内镜引导下细针穿刺抽吸活检术(endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration, EUS-FNA), 其可获取胰腺实质肿块的病理组织, 提供病理依据[26], 准确性优于其他影像学检查方法, 但是, 由于获取组织少, 影响EUS-FNA阳性的因素多, 导致很多病例无法确诊[27], 存在较高比例的假阴性[28], 且EUS-FNA属于有创检查方法, 风险较大, 因此, 对临床医生而言, 寻找准确度高且更加简便、安全的胰腺肿块良恶性鉴别诊断方法很有必要. EUS-弹性成像技术是将超声弹性成像与超声内镜相结合的最新超声内镜诊断技术, 他运用探头压迫胰腺部位, 对采集图像内感兴趣区域进行参数测定, 组织受外力压迫后变形程度不同, 将其受压前后回声信号移动幅度的变化转变为组织弹性系数而得以可视化或量化, 并用软件转化为实时彩色图像, 即为弹性成像[6]. 目前, EUS-弹性成像技术分为定性和定量2种. 定性EUS-弹性成像技术是通过对获取的彩色图像进行色彩模式评分, 按照评分标准判定为正常组织、良性病变或恶性病变. 定量EUS-弹性成像技术则是通过测定胰腺组织的应变率或彩色直方图法定量评估胰腺肿块的良恶性. EUS-弹性成像定性、定量的2种方法在诸多鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的研

同行评价
胰腺实性占位性病变由于解剖特点导致临床诊断存在一定的困难, 文章从超声内镜弹性成像技术提供一种新的方法, 作者综述了15篇文献, 采用严格的统计学方法, 缜密的逻辑思路, 得出的结论具有科学性.

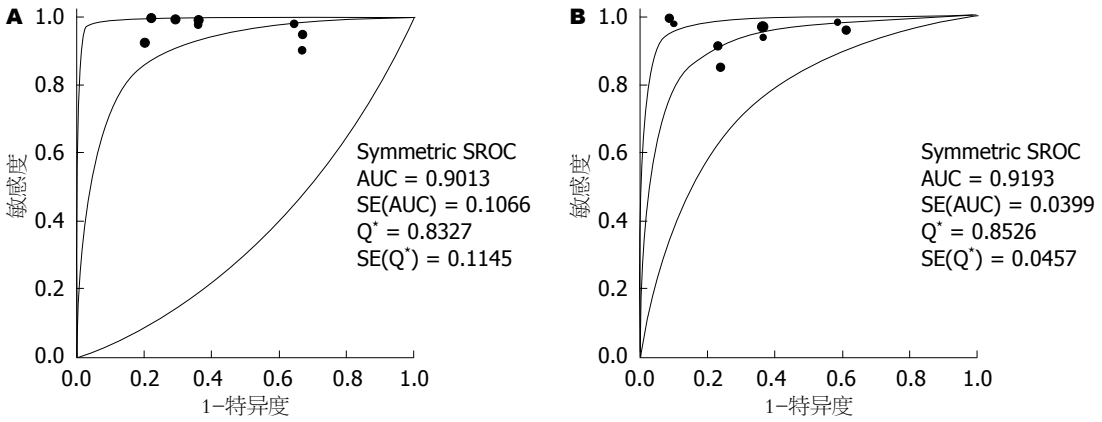


图 3　EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的SROC曲线. A: EUS-定性弹性成像; B: EUS-定量弹性成像. EUS: 超声内镜.

究中表现出了较好的预测性[6-20], 且无创、安全、操作简便, 具有独特优势. 因此, 本文即采用系统评价的方法对EUS-弹性成像技术预测胰腺肿块良恶性的价值进行评估, 且分别评价了其定性、定量两种方法的鉴别诊断价值并进行对比, 旨在为EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值提供确切的循证依据, 更好的指导临床工作.

本文采用Meta分析方法对EUS-定性及定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的相关纳入研究进行评价, 共纳入英文文献15篇, 包含临床研究16个, 共计1127个研究对象, 其中EUS-定性、定量弹性成像研究分别8个, QUADAS质量评价提示纳入文献整体质量较高, 且发表偏倚检测提示各纳入研究间不存在发表偏倚. 研究结果显示: EUS-定性弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并灵敏度为97%, 特异度为63%, +LR为2.48, 阴性似然比为0.06, SROC曲线下面积为0.9013. EUS-定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并灵敏度为96%, 特异度为71%, +LR为3.00, -LR为0.09, SROC曲线下面积为0.9193. 由以上数据可以表明: EUS-定性、定量弹性成像技术诊断价值均较高, 其中定量法较定性法灵敏度基本一致, 但特异性显著提高, 误诊率相对较低, 具有更高的诊断效能. 因此, EUS-弹性成像定量法或定性法均可以作为鉴别胰腺实性肿块良恶性时的初筛诊断方法, 但显然定量法在诊断中会表现更优. 在临床工作中, 对于消化科医生而言, 在常规体表影像学检查方法发现胰腺实性肿块后, 为尽早明确实性肿块的性质, 我们推荐将EUS-定量弹性成像法作为初步鉴别诊断的第一选择, 若无条件行定量法, 定性法也可以作为第一选择, 对EUS-定性、定量法明确为胰腺良性炎性病变的实性肿块, 结合患者临床表现可基本排除实性肿块恶性病变可能, 而对于EUS-定性、定量法提示实性肿块为恶性病变时, 为排除该诊断方法带来的假阳性可能, 我们可结合患者的临床表现来明确诊断或仍无法明确时进一步采取相对复杂且更加准确的诊断方法, 以期尽早发现恶性肿瘤, 及早干预病程, 为患者带来更长的生存期.

本文是通过对近年来EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的研究提取相关数据后进行汇总评价, 增大了样本量, 但是由于各研究间存在着多方面差异, 因此我们需要对纳入研究进行异质性分析. 首先, 我们通过观察SROC曲线及计算Spearman相关系数排除了阈值效应导致的异质性, 然后, 我们运用MetaDisc1.4软件汇总统计量时, 发现各研究间在合并灵敏度、特异度、诊断比值比、+LR、-LR时均存在不同程度的异质性, 此为非阈值效应带来的异质性, 分析原因如下: (1)纳入的15篇文献来自不同国家, 因此各研究所纳入研究对象存在地域差异, 该差异不可避免, 因此可能带来异质性; (2)EUS-弹性成像定性法是通过观察来作出判断, 因此受阅片者的阅片技术及主观感觉影响, 导致异质性; (3)EUS-弹性成像定量法是通过量化的方法来作出判断, 排除了主观感觉带来的影响, 但是由于包含了应变率测定法及测色直方图法2种方法, 2

种方法的差异对于结果的判断会带来异质性; (4)EUS-弹性成像定量法中, 不同研究间cut off值均不同, 可导致异质性; (5)不同研究间金标准存在差异, 部分研究金标准仅为病理学结果, 但有部分研究还包含了临床随访诊断为胰腺癌的病例, 可产生异质性.

Meta分析作为一种观察性分析, 存在一定的局限性, 本文的不足主要有: (1)本文纳入的15篇文献均为全英文文献, 遗漏了其他语种的研究, 带来了语言偏倚; (2)我们对纳入文献进行严格的质量评估, 尽可能保证高质量文献的纳入, 本文各纳入研究整体质量较高, 但不同研究间质量仍存在差异, 这难免会影响结果的可靠性, 导致文献质量偏倚. 但是, 通过对近期国内几个主要数据库的检索, 本文是国内第一次就EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值进行Meta分析. 本文研究结果提示: EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块具有较高诊断价值, 定性及定量法灵敏度均较高, 可作为胰腺实性肿块鉴别性质时的初筛方法, 漏诊率低, 且定量法具有更高的特异性, 误诊率相对较低. 因此, EUS-弹性成像技术作为鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的重要手段, 值得临床推广. 但是未来仍需要大样本, 前瞻性, 高质量研究来进一步验证EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值.

4 参考文献

1 Conrad C, Fernández-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. *J Surg Oncol* 2013; 107: 23-32 [PMID: 22674403]

2 Jones OP, Melling JD, Ghaneh P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14733-14746 [PMID: 25356036]

3 Morris-Stiff G, Escofet X, Barry JD, Lewis WG, Puntis MC, Roberts SA. Selective use of endoscopic ultrasound in the evaluation of carcinomas of the pancreatic head. *Dig Surg* 2011; 28: 373-378 [PMID: 22134196 DOI: 10.1159/000334546]

4 Kadiyala V, Lee LS. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 213-223 [PMID: 25789091 DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.213]

5 Caproni N, Marchisio F, Pecchi A, Canossi B, Battista R, D'Alimonte P, Torricelli P. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI. *Eur Radiol* 2010; 20: 1384-1395 [PMID: 20033178]

6 Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006; 38: 344-348 [PMID: 16680632]

7 Janssen J, Schlörer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 971-978 [PMID: 17531630]

8 Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, Geneviève M, Paolo A, Pierre D, Robert Y, Walter S, Hanz S, Carl S, Christoph D, Pierre E, Jean-Luc VL, Jacques D, Peter V, Andrian S. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587-1593 [PMID: 19340900]

9 Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1101-1108 [PMID: 19647248]

10 Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1172-1180 [PMID: 20600020 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.059]

11 Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Umeda J, Tanaka R, Yokoyama N, Moriyasu F, Kasuya K, Nagao T, Kamisawa T, Tsuchida A. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011; 46: 843-853 [PMID: 21505859 DOI: 10.1007/s00535-011-0399-5]

12 Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma--elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMI) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 199-203 [PMID: 22298098 DOI: 10.1055/s-0031-1281824]

13 Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Takakura R, Katayama K, Fukuda J, Matsuno N, Takenaka A, Ishikawa O. Feasibility of second-generation transabdominal ultrasound-elastography to evaluate solid pancreatic tumors: preliminary report of 36 cases. *Pancreas* 2012; 41: 978-980 [PMID: 22781915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182499b84]

14 Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Gheonea DI, Gorunescu M, Ciurea T, Popescu GL, Iordache A, Hassan H, Iordache S. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1086-1094 [PMID: 18656186]

15 Săftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, Popescu C, Maloş A, Gorunescu F, Ciurea T, Iordache A, Popescu GL, Manea CT. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used

in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 739-747 [PMID: 20674916]
16 Mayerle J, Kraft M, Menges P, Simon P, Ringel J, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM. [Intraductal papillary mucinous neoplasia: which findings support observation?]. *Chirurg* 2012; 83: 123-129 [PMID: 22271054 DOI: 10.1007/s00104-011-2183-8]
17 Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, Iglesias-Garcia J, Arcidiacono P, Will U, Giovannini M, Dietrich C, Havre R, Gheorghe C, McKay C, Gheonea DI, Ciurea T. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011; 43: 596-603 [PMID: 21437851]
18 Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 953-961 [PMID: 22854060 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.034]
19 Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Dominguez-Munoz JE. [Elastography in the evaluation of chronic pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 629-634 [PMID: 21944231 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.06.008]
20 Figueiredo FA, da Silva PM, Monges G, Bories E, Pesenti C, Caillol F, Delpero JR, Giovannini M. Yield of Contrast-Enhanced Power Doppler Endoscopic Ultrasonography and Strain Ratio Obtained by EUS-Elastography in the Diagnosis of Focal Pancreatic Solid Lesions. *Endosc Ultrasound* 2012; 1: 143-149 [PMID: 24949352 DOI: 10.7178/eus.03.005]
21 Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 590-597.e1 [PMID: 18455699]
22 Opačić D, Rustemović N, Kalauz M, Markoš P, Ostojić Z, Majerović M, Ledinsky I, Višnjić A, Krznarić J, Opačić M. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4014-4019 [PMID: 25852289 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4014]
23 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960]
24 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761]
25 Bednar F, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cell biology and its therapeutic implications. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1345-1352 [PMID: 22048257]
26 Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Nagayoshi Y, Kono H, Mori Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Role of endoscopic retrograde pancreatography for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 356-361 [PMID: 22878836]
27 Xu C, Li Z, Wallace M. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases. *Diagn Ther Endosc* 2012; 2012: 786239 [PMID: 23197932 DOI: 10.1155/2012/786239]
28 Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-695 [PMID: 14595302]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5079

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5079-5084
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较

周 碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根, 上海交通大学附属第六人民医院放射科 上海市 201306

周碧, 硕士, 主要从事腹部影像学诊断.

作者贡献分布: 主要实验由周碧完成; 数据分析由赵俊功与申玉兰完成; 课题设计、文章修改及审阅由程英升与吴春根完成.

通讯作者: 程英升, 教授, 博士, 201306, 上海市浦东临港环湖西三路222号, 上海交通大学附属第六人民医院放射科.
chengyingsheng1023@163.com
电话: 021-38297219
传真: 021-38297739

收稿日期: 2015-08-02
修回日期: 2015-10-01
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography

Bi Zhou, Ying-Sheng Cheng, Jun-Gong Zhao, Yu-Lan Shen, Chun-Gen Wu

Bi Zhou, Ying-Sheng Cheng, Jun-Gong Zhao, Yu-Lan Shen, Chun-Gen Wu, Department of Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201306, China

Correspondence to: Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 222 Huanhu West Three Road, Pudong New District, Shanghai 201306, China. chengyingsheng1023@163.com

Received: 2015-08-02
Revised: 2015-10-01
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the difference in colonic expansibility between supine and prone positions during 64-row multi-slice spiral computed tomography (CT) colonography.

METHODS: Thirty-six patients received 64 multi-slice spiral CT colonography in both supine and prone positions. The dilation of each colonic segment was scored based on colonic retention liquid, solid residues and intestinal canal expansion, and the difference in colonic expansibility between the prone and supine body postures was compared.

RESULTS: Except the ascending colon, significant differences in colonic expansibility between prone and supine body postures were found in the transverse colon, descending colon and rectum-sigmoid colon ($P < 0.05$). In prone position, the dilation of the descending colon, rectum and sigmoid colon was better, while the dilation of the transverse colon in supine position was superior to that in prone position.

CONCLUSION: When performing computed tomography colonography, neither prone nor supine body posture could guarantee the satisfying expansion of all colonic segments, and it is highly necessary to scan in both the supine and prone positions in order to ensure the sufficient dilation of the colon.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Computed tomography; Colonography;

背景资料
计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)是将多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术和相应的计算机软件结合, 对充气扩张的全结肠薄层扫描后的数据资料进行二维和三维重建, 在较大范围内显示结肠结构性病变的技术, 不但可以观察肠腔内结构, 还可清晰显示肠壁、肠腔外情况以及邻近脏器.

同行评议者
管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

研发前沿
许多新技术如: 数字减影肠道清洁术、异物及粪便电子标记、自动寻找息肉的计算机软件、CT技术的优化、显示方法研究及计算机辅助诊断等正逐渐用于CTC检查中, 成为CTC检查的研究热点.

Prone body posture; Supine body posture; Colonic expansibility

Zhou B, Cheng YS, Zhao JG, Shen YL, Wu CG. Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5079-5084 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5079.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5079

摘要

目的: 探讨64排螺旋计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)检查时双体位联合扫描对不同体位各段肠管扩张度的影响.

方法: 回顾性分析上海市第六人民医院36例患者64排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)结肠扫描图像, 根据结肠的潴留液与固体残渣及各段肠管扩张情况进行评分, 比较俯卧位和仰卧位各段结肠扩张度的差异.

结果: 除升结肠外, 横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位肠管扩张度评分均存在显著性统计学差异(P<0.05). 即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好.

结论: CTC检查中单纯的俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 联合应用俯卧位和仰卧位扫描对于保证结肠的充分扩张是极为必要的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 计算机断层扫描术; 结肠造影; 俯卧位; 仰卧位; 结肠扩张度

核心提示: 本研究结果显示: 除升结肠外, 横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位肠管扩张度评分均存在显著性统计学差异, 因此联合应用双体位扫描可以提高在结直肠检查中的应用价值.

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根. 64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5079-5084 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5079.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5079

0 引言

计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)是将多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术(四排以上)和相应的计算机软件结合, 对充气扩张的全结肠薄层扫描后的数据资料进行二维(two-dimensional, 2D)和三维(three-dimensional, 3D)重建, 在较大范围内显示结肠结构性病变的技术[1,2]. 螺旋CT容积扫描所获得横断面原始数据资料, 经计算机软件进行影像后处理, 可获得结肠肠壁与肠腔内、外的横断面, 矢状面和冠状面及任意角度的二维影像, 2D多平面重组(multiplanar reformation, MPR)对病变的定性作用很大, 但不能显示整个结肠的立体结构. 将容积扫描所得原始数据资料再通过表面遮盖显示(shaded surface display, SSD)、透明显示、CT仿真结肠镜(CT virtual colonoscopy, CTVC)处理, 可获取结肠肠管、肠壁黏膜面和结肠肠腔的3D影像, 特别有利于结肠病变的发现和精确定位[3-7]. CTC对息肉的诊断价值, 成为众多学者研究的重点. 研究结果总体显示, CTC对小腺瘤(≤5 mm)及扁平息肉的发现较困难, 但对于检测恶变率较高的息肉(直径≥10 mm)具有良好的价值[8-13], 其敏感性和特异性均较高, 近乎可以和结肠镜媲美, 而且创伤小、无并发症危险, 检查过程快、做出结论快, 费用较低, 将其用于普查方法容易被患者接受. CTC对于结肠癌的诊断更具有优势, CTC各种成像方法综合使用能够准确定位结肠癌的部位, 清晰显示组织密度、肿瘤大小、侵犯肠壁的范围和相邻脏器是否受累、腹腔淋巴结及远处脏器是否转移(这点明显优于传统结肠镜检查)[14-19], 为肿瘤进行准确的分型分期提供依据, 从而选择更为合适的治疗方案.

目前CTC检查主要存在的技术和实践上的问题主要有: 结肠内残留粪便等往往造成假阳性结果; 肠腔充气不足、肠管塌陷及液体影响造成观察困难; 对扁平病灶的检测敏感性还有待提高; 患者呼吸、移动伪影可造成假象[20]. 本次研究在掌握CTC检查的技术操作及各种后处理方法的前提下, 重点探讨以下问题: (1)肠腔内肠液和固体残留往往造成结直肠病灶被遮盖, 是造成漏检的主要原因;



图 1　腹部定位片示自直肠至回盲部所有肠腔充气扩张良好, 即可行计算机断层扫描结肠造影技术扫描.

(2)CTC检查联合应用仰卧位及俯卧位扫描, 评价双体位扫描是否可以使肠腔内残留的粪便、液体再分布及萎陷肠管再复张; (3)不同结肠段在不同体位的肠腔扩张度是否存在统计学差异, 联合应用是否可以提高在结直肠检查中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-01/2014-12在上海市第六人民医院行结肠充气双体位64层螺旋CT检查36例, 其中男性19例, 女性17例, 年龄51-93岁, 平均年龄72岁.

1.2 方法 所有患者检查前1 d均要求无渣流质饮食, 检查前晚口服稀释的聚乙二醇电解质溶液2000 mL(恒康正清2盒加入温开水2000 mL中配制而成, 搅拌使完全溶解, 即可服用), 首次服用500 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 每次250 mL, 直至服完. 扫描前5-10 min肌注消旋山莨菪碱10 mg(前列腺肥大、青光眼等禁忌症者禁用), 可以降低胃肠道张力, 抑制肠蠕动, 减轻肠痉挛. 嘱患者左侧卧位, 双下肢屈曲, 经肛管置入带气囊导管, 根据患者的耐受程度, 向结肠内注入空气约1000-2000 mL, 直至患者有明显腹胀感, 可根据CT定位扫描图像确认肠腔气体充盈程度. 当观察到自直肠到回盲部所有肠腔气体充盈良好时, 即达到要求(图1). 如发现充气欠佳时, 可继续自肛门缓慢注入气体, 直到定位像观察到结直肠充气满意为止. 充气时, 嘱患者放松, 并注意观察患者面色变化及生命体征, 经常询问患者是否有腹部不适、腹痛等情况, 以免发生肠穿孔等并发症.

使用GE LightSpeed VCT 64排螺旋CT设备, 管电压120 KV, 管电流100 mA, 扫描层厚5 mm, 薄层重建0.625 mm, 螺距1.5, 矩阵512×512. 仰卧位和俯卧位扫描参数相同. 所有患者先行俯卧位平扫, 再行仰卧位增强扫描. 扫描范围从膈顶至耻骨联合水平. 增强扫描使用高压注射器经肘静脉快速团注优维显80-100 mL, 一般1.5 mL/kg左右, 流速为2.5 mL/s, 所有患者行双期增强扫描, 动脉期延迟20-30 s, 静脉期延迟50-70 s. 扫描过程中嘱患者屏气, 以减少呼吸伪影.

图像结果分析: 采用双盲法, 由2位有经验的放射科医生根据肠腔扩张程度、肠管内液体及残留固体粪便等情况, 对各段肠管(分直肠-乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠)进行主观评分. 分级为0 = 很差(肠腔内有多量肠液及残留粪便), 1 = 较差(肠腔内有中等量液体及固体残渣), 2 = 中等(肠腔内有少量肠液及少许固体残渣), 3 = 好(肠管扩张良好, 无明显液体及固体粪便残留).

统计学处理 采用SPSS13.0软件中的独立样本*t*检验对各段肠管扩张程度评分的俯卧位与仰卧位进行分析和比较, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 36例受检者均能顺利完成CTC检查, 未出现造影剂过敏、消旋山莨菪碱片副反应、结肠充气并发症等不适.

2.2 不同体位下结肠各段肠管扩张情况 36例受检者进行双体位扫描, 共获得72组图像, 每组图像观测四段肠管扩张度及肠腔内肠液、固体粪便残留情况, 进行视觉评分, 共获得288个数据(表1). 如表所示, 在观测的288段肠管中, 其中肠管扩张良好、无或少量肠液及固体残渣的肠段, 即评分为2分和3分的有230段, 占79.86%, 其中俯卧位124段、仰卧位106段; 肠管内有中等量液体潴留及固体残渣, 即评分为1分的有41段, 占14.24%, 其中俯卧位17段、仰卧位24段; 肠管内有大量液体及固体残渣评分为0分的有17段, 占5.9%, 其中俯卧位5段、仰卧位12段. 就不同体位各肠段而言, 以俯卧位的横结肠及仰卧位的降结肠评分最低.

各段肠管不同体位下视觉评分均数及标准差如表2, 分别对每段肠管不同体位评分进

相关报道
Fletcher等研究发现, 仰卧位加俯卧位扫描后CTC对>1 cm息肉的敏感性由70%上升至85%, 对0.5-1.0 cm息肉的敏感性由75%上升至88%.

应用要点
CTC检查中单纯的俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 联合应用俯卧位和仰卧位扫描对于保证结肠的充分扩张是极为必要的.

表 1　不同体位下各段肠管扩张度评分情况 (*n*)

结肠分段	升结肠		横结肠		降结肠		直肠-乙状结肠		总合
不同体位	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	
3分	18	12	3	12	7	3	19	7	81
2分	16	21	24	19	19	8	16	26	149
1分	2	2	5	2	9	17	1	3	41
0分	0	1	4	3	1	8	0	0	17

表 2　各段结肠在不同体位下肠腔扩张程度评分及统计学结果 (mean ± SD, 分)

分组	升结肠	横结肠	降结肠	直肠-乙状结肠
俯卧位	2.44 ± 0.61	1.72 ± 0.78	1.89 ± 0.75	2.50 ± 0.56
仰卧位	2.22 ± 0.68	2.11 ± 0.85	1.17 ± 1.17	2.11 ± 0.48
*P*值	0.153	0.046	0.003	0.002

行方差齐性分析及*t*检验, 结果显示: 升结肠俯卧位与仰卧位视觉评分无显著性统计学差异(P = 0.153), 而横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位视觉评分均存在显著性统计学差异(P<0.05). 即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好(图2). 所以无论仰卧位或是俯卧位, 均不能保证所有肠管的满意扩张, 均存在观察的盲区.

3 讨论

高质量的CTC图像对于保证结直肠病变的准确检出十分重要, 一般要求结直肠肠腔充分扩张, 肠腔内尽可能少的液体和固体残渣, 结肠壁平坦、皱襞尽量展开, 以降低诊断的假阳性率和假阴性率[3,4,21]. 因肠液和固体残留往往造成结直肠病灶被遮盖, 不利于病灶的检出和细致观察, 是造成漏检的主要原因; 且肠管如果扩张不足, 结肠袋间皱襞往往更加突出明显, 会造成仿真内窥镜视野中皱襞下盲区的产生.

本次试验中所有受试者扫描前虽经积极地进行肠道准备, 但单纯俯卧位或仰卧位中评分为0分及1分的肠段(即肠腔内有大量或中等量的液体和固体残渣存留)仍有58段, 占20.14%, 其中俯卧位22段, 仰卧位14段, 以俯卧位的横结肠及仰卧位的降结肠评分最低. 另外, 本次实验对不同体位下各肠段扩张度评分进行统计学分析, 结果显示升结肠俯卧位与仰卧位视觉评分无显著性统计学差异(P = 0.153), 而横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位视觉评分存在显著性统计学差异(P<0.05). 其中降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好. 实验结果与以往学者研究[22]结果一致, 因为腹腔中气体比重较低, 在仰卧位时空气由位置偏向背侧的直肠和乙状结肠移出而使其扩张受限; 降结肠在背侧堆积, 受小肠压迫, 即使有少量肠液, 也难以显示清楚; 而与前腹壁相隔一层腹膜和大网膜的横结肠位置较高, 因而较多气体积存, 扩张度明显提高. 俯卧位时则相反, 腹侧的横结肠位置最低, 扩张度下降, 而直肠、乙状结肠位置抬高而扩张度得到改善[23]. 在观察中可以根据此特点选择对相应肠管扩张度较好的体位, 将有利于病灶的检出及病灶显示.

本研究结果表明单纯俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 临床应用中应联合应用俯卧位和仰卧位, 使肠腔内残留的粪便、液体及肠管内气体质量重新分布, 有利于萎陷肠管的复张, 诊断时可将相应肠段的俯卧位和仰卧位图像结合观察, 可减少漏诊、误诊等情况发生. 有研究[22,23]专门对CTC双体位扫描条件下结肠肠管的扩张度进行了研究, 认为双体位扫描可大大提高结肠各肠段的扩张度. Fletcher等[24]研究发现, 仰卧位加俯卧位扫描后CTC对>1 cm息肉的敏感性由70%上升至85%, 对0.5-1.0 cm息肉的敏感性由75%上升至

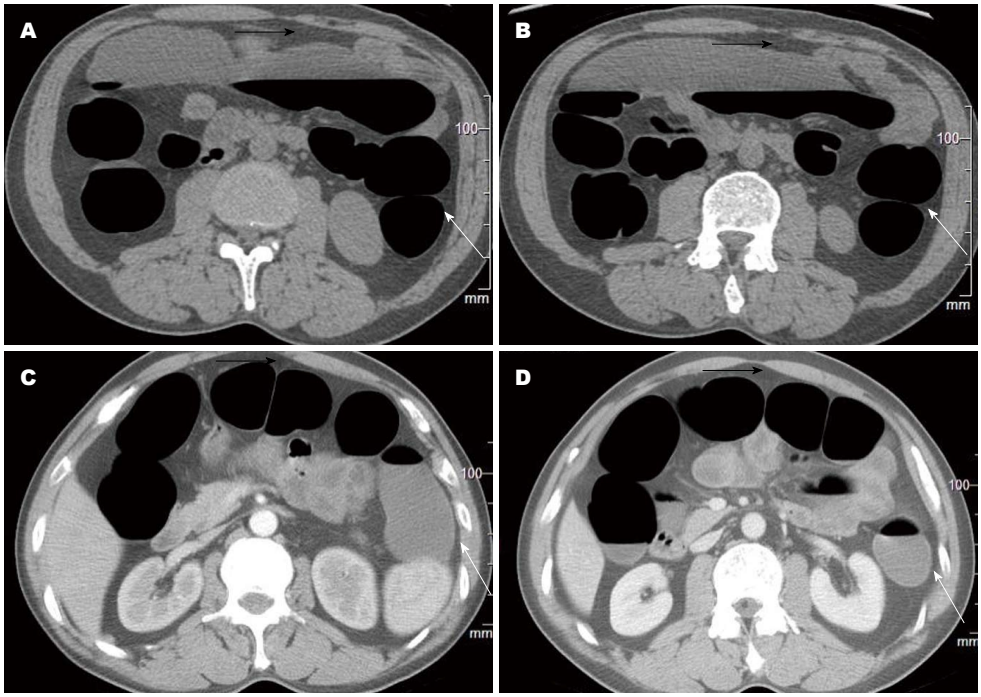


图 2　不同体位下横结肠、降结肠扩张度的显示. A, B: 俯卧位图像; C, D: 同一患者仰卧位图像. 横结肠在仰卧位时充气扩张良好, 在俯卧位时肠腔扩张较差(黑色箭头所示); 降结肠则恰好相反(白色箭头所示).

同行评价

本文客观地探讨了CTC时不同体位扫描对各段肠管扩张度的影响, 具有较好的学术价值, 并指导临床工作中应联合应用双体位扫描才能保证各肠段的充分扩张.

88%, 本研究因相关的病例少, 未作进一步的分析.

64排螺旋CT结肠造影简单、快速、安全, 对结直肠病变肠镜失败者的诊断有其独特的优越性.单纯俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好, 临床诊断应同时结合俯卧位、仰卧位扫描, 可减少病变观察的盲区, 减少漏诊、误诊.

4　参考文献

1 Moodie PC, Marshall T. Guidelines for local research ethics committees. *BMJ* 1992; 304: 1293-1295 [PMID: 1295490 DOI: 10.1148/radiol.2283020846]

2 周碧, 程英升, 赵俊功. CT结肠造影的应用现状及前景. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2439-2443

3 Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ahlquist DA, Nelson H, Ehman RL, McCollough CH, Ilstrup DM. Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996; 110: 284-290 [PMID: 8536869]

4 Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single- versus multi-detector row imaging. *Radiology* 2001; 219: 461-465 [PMID: 11323473 DOI: 10.1148/radiology.219.2.r01ma28461]

5 van Gelder RE, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA, Vos FM, Glas AS, Bartelsman JF, Bossuyt PM, Laméris JS, Stoker J. CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction. *Radiology* 2002; 224: 25-33 [PMID: 12091658 DOI: 10.1148/radiol.2241011126]

6 Beaulieu CF, Jeffrey RB, Karadi C, Paik DS, Napel S. Display modes for CT colonography. Part II. Blinded comparison of axial CT and virtual endoscopic and panoramic endoscopic volume-rendered studies. *Radiology* 1999; 212: 203-212 [PMID: 10405743]

7 李来友, 许茂盛, 卢良骥, 高旭宁, 吕宾. CT结肠成像在结肠癌防治中的应用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 493-496

8 Macari M, Megibow AJ. Pitfalls of using three-dimensional CT colonography with two-dimensional imaging correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 137-143 [PMID: 11133553 DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760137]

9 Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ehman RL, Ilstrup DM. Colorectal polyp detection with CT colography: two- versus three-dimensional techniques. Work in progress. *Radiology* 1996; 200: 49-54 [PMID: 8657944 DOI: 10.1148/radiology.200.1.8657944]

10 Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, Rajapaksa R, Megibow AJ, Babb J. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology* 2004; 230: 629-636 [PMID: 14739311 DOI: 10.1148/radiol.2303021624]

11 Kay CL, Evangelou HA. A review of the technical and clinical aspects of virtual endoscopy. *Endoscopy* 1996; 28: 768-775 [PMID: 9007432]

12 Kay CL, Kulling D, Hawes RH, Young JW,

Cotton PB. Virtual endoscopy--comparison with colonoscopy in the detection of space-occupying lesions of the colon. *Endoscopy* 2000; 32: 226-232 [PMID: 10718388]
13 Laks S, Macari M, Bini EJ. Positional change in colon polyps at CT colonography. *Radiology* 2004; 231: 761-766 [PMID: 15163817]
14 孔祥林, 陈岩, 宋冰, 张文婧, 孙涛, 郝明利, 姜缤, 温连庆, 夏爽, 沈文. 应用螺旋CT结肠成像方法诊断结肠占位病变. 天津医药 2005; 33: 240-241
15 孔祥林, 宋冰, 张文婧, 顾建华, 郝明利, 姜缤, 温连庆, 夏爽, 沈文. 螺旋CT结肠成像术在结肠癌分型中的应用. 天津医药 2006; 34: 811-812
16 Nicholson FB, Barro JL, Bartram CI, Dehmeshki J, Halligan S, Taylor S, Kamm MA. The role of CT colonography in colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2315-2323 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50391.x]
17 Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology* 2004; 231: 83-90 [PMID: 14990815 DOI: 10.1148/radiol.2311021152]
18 Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, Nunes DP, Ferrucci JT. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1237-1242 [PMID: 9353434 DOI: 10.2214/ajr.169.5.9353434]
19 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金莲. 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性. 世界华人消化杂志 2004; 12: 359-362
20 叶玉芳, 张淑倩, 李东辉, 王连庆, 周汝明, 刘蓉辉, 孙吉林. CT结肠造影的优势及关键技术. 世界华人消化杂志 2010; 18: 679-684
21 Dachman AH, Lieberman J, Osnis RB, Chen SY, Hoffmann KR, Chen CT, Newmark GM, McGill J. Small simulated polyps in pig colon: sensitivity of CT virtual colography. *Radiology* 1997; 203: 427-430 [PMID: 9114099 DOI: 10.1148/radiology.203.2.9114099]
22 叶靖, 陈君坤, 张宗军, 王俊鹏, 高大志. CT仿真内窥镜检查时仰卧位和俯卧位对充气结肠扩张度影响的研究. 中华放射学杂志 2003; 37: 469-471
23 Chen SC, Lu DS, Hecht JR, Kadell BM. CT colonography: value of scanning in both the supine and prone positions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 595-599 [PMID: 10063842 DOI: 10.2214/ajr.172.3.10063842]
24 Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE, Harmsen WS, Wilson LA. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000; 216: 704-711 [PMID: 10966698 DOI: 10.1148/radiology.216.3.r00au41704]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5085

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5085-5088
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习

倪 阵, 谢雪梅, 徐 辉

倪阵, 徐辉, 中国人民解放军成都军区总医院消化内镜中心 四川省成都市 610083

谢雪梅, 中国人民解放军成都军区总医院病理科 四川省成都市 610083

倪阵, 主要从事消化系统疾病的内镜下诊断与治疗研究.

作者贡献分布: 本文写作与文献查阅由倪阵完成; 病理诊断由谢雪梅完成; 指导修改由徐辉完成.

通讯作者: 徐辉, 主任医师, 610083, 四川省成都市金牛区蓉都大道270号, 中国人民解放军成都军区总医院消化内镜中心. xuhuiyy163@163.com
电话: 028-86571041

收稿日期: 2015-07-30
修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-28
在线出版日期: 2015-11-08

Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature

Zhen Ni, Xue-Mei Xie, Hui Xu

Zhen Ni, Hui Xu, Endoscopy Center, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Xue-Mei Xie, Department of Pathology, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Hui Xu, Chief Physician, Endoscopy Center, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, 270 Rongdu Road, Jinniu District, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. xuhuiyy163@163.com

Received: 2015-07-30
Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-28
Published online: 2015-11-08

Abstract

Plexiform fibromyxoma (PF) of the stomach is a recently described rare mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. Its main clinical features include a peculiar plexiform pattern, bland spindle cells and a myxoid stroma rich in arborizing blood vessels. However, the epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of PF are still not very clear. Here we report a case of plexiform fibromyxoma of the stomach, and we also performed a literature review.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plexiform fibromyxoma; Stomach; Mesenchymal neoplasm

Ni Z, Xie XM, Xu H. Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5085-5088
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5085.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5085

摘要

胃丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma, PF)是一类罕见的胃肠道间叶细胞肿瘤, 其主要特征为温和的梭形肿瘤细胞呈丛状生长, 被富含小血管的黏液或纤维黏液基质分隔. 然而PF的流行病学、病因学、发病机制、诊断以及治疗, 目前仍不清楚. 本文报道胃窦丛状纤维黏液瘤1例, 并结合相关文献分析, 旨在提高临床医师对此病的认识.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 丛状纤维黏液瘤; 胃; 间叶细胞肿瘤

背景资料
胃丛状纤维黏液瘤属于胃肠道间质瘤, 目前国内外报道较少, 该病临床表现多样化, 无特异性, 2007年被Takahashi等首次报道, 越来越多的学者关注该疾病的诊治.

同行评议者
顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

研发前沿

目前对于胃丛状纤维黏液瘤的诊断技术仍不完善, 临床上主要依据病理学, 对于该病的细胞来源, 仍存在争议, 因此, 对于该病的治疗与预后仍有待于进一步的研究.

核心提示: 本文报道1例胃窦丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma), 胃镜下表现为黏膜下隆起, 结合超声胃镜提示胃间质瘤, 进一步行胃大部切除术, 术后病理诊断胃丛状纤维黏液瘤, 随访至今, 未见复发与远处转移. 通过本例罕见病例的报道, 我们希望引起广大临床医生对胃肠道间质瘤, 特别是罕见间质瘤诊断与治疗的注意.

倪阵, 谢雪梅, 徐辉. 胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5085-5088 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5085.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5085

0 引言

胃丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma, PF)是一种特殊的消化道间叶细胞来源肿瘤, 临床罕见, 发病率低, 约是胃间质瘤的1/150[1]. 2007年被Takahashi等[2]首次报道, 然而其发病机制、诊断与治疗方法、转归等仍不十分清楚, 加之临床表现多样化, 容易造成漏诊和误诊. 现报道1例如下.

1 病例报告

患者女, 21岁, 主因反复黑便、头晕2 mo余, 加重2 d于2012-11-10入院. 既往体健, 体格检查重度贫血貌, 实验室检查血红蛋白44 g/L, 余无异常. 胃镜示: 胃窦大弯侧见一3 cm×4 cm黏膜下隆起, 顶部溃疡形成(图1A). 超声内镜示: 胃窦大弯见一不规则形、低回声团块, 向腔外突出, 边界欠清, 起源于固有肌层, 穿透浆膜层, 大小约3.4 cm×3.7 cm, 考虑间质瘤可能(图1B). 患者在全麻下行“远端胃切除术”, 术中见: 胃窦大弯侧见一黏膜下肿瘤, 大小约5.0 cm×6.0 cm, 浸透浆膜层, 质硬, 固定. 病理检查: 肿瘤大小约4.0 cm×3.0 cm×3.0 cm, 位于胃壁全层, 穿透浆膜层, 光镜下呈现多结节状或丛状生长方式, 肿瘤细胞主要为温和的梭形细胞, 被大量的黏液基质分隔, 富含丰富的小血管(图2). 免疫组织化学示: Vim和SMA阳性(图3), Ki-67阳性指数约5%, 上皮膜蛋白(epithelial membrane antigen, EMA)、CD117、CD34、DOG-1、S-100等均阴性. 病理结果: 胃窦丛状纤维黏液瘤, 切缘未见肿瘤细胞. 随访: 术后密切随访近3年, 患者一般情况好, 未见肿瘤复发或转移.

2 讨论

自2007年首次报道以来[2], 目前国内外共报道PF病例41例, 其中国内报道8例. 其发病年龄为7-75岁, 男女比例约为1∶1, 肿瘤大小为1.9-15.0 cm, 病变大多位于胃窦, 可累及幽门和十二指肠, 但个别病例位于胃底[3]和胃体[4], 另外有1例位于结肠[5], 1例位于食管[6], 提示该病可以发生于除胃以外的消化系. 目前对于该疾病的命名仍存在异议, 尽管世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2010年将此病划归于胃间叶细胞肿瘤并命名为丛状纤维黏液瘤, 但大部分文献仍称为胃丛状血管黏液肌纤维母细胞肿瘤(plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor, PAMT). 事实上, 基于免疫组织化学和超微结构的发现, PF与PAMT之间存在着一定的差异, 前者主要表现为成纤维细胞样分化, 而后者则表现为纤维母细胞样分化[7].

该病患者临床症状无特殊性, 多数表现为消化系出血, 部分病例出现烧心、恶心、消化不良、腹痛、腹部包块、体质量下降或梗阻, 个别病例可表现为急腹症[8-11].

胃镜下大体表现, PF主要表现为黏膜下包块, 外形呈息肉样, 边界常不清楚. 包块表面常存在溃疡, 主要是由于血管的侵犯[8], 因此多数患者表现为消化系出血. 而在超声内镜下, 该病与普通间质瘤无明显差异, 表现为固有肌层的不均匀低回声影, 基底部可突破肌层或浆膜层, 边界不清[12].

光镜下, PF主要表现为温和的肿瘤细胞, 呈丛状生长, 并被富含小血管的黏液基质分隔. 特殊染色阿辛蓝阳性. 胞质略酸性, 胞核呈卵圆形或梭行, 细胞异型性不明显, 无核分裂现象. 免疫组织化学, 波形蛋白阳性, 大部分病例SMA阳性, 也可以表现为灶性阳性, 部分病例desmmin、h-钙结合蛋白、CD10可阳性, 个别病例出现EMA阳性, 其余细胞角蛋白、S-100、CD117、DOG-1、CD34、β-连接素均为阴性[4,13-15].

目前该病的诊断主要依据光镜与免疫组织化学, Ikemura等[16]学者利用影像学检查发现, 该病在计算机断层扫描(computed tomography, CT)下存在以下特征性的表现: (1)胃窦较小的肿块; (2)较强的不均匀的内部增强

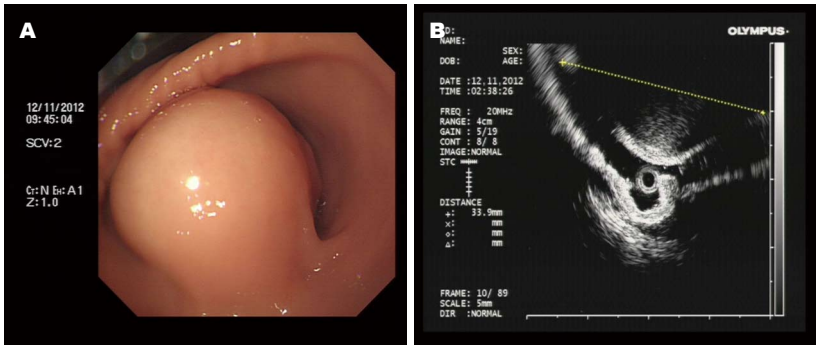


图 1　肿瘤大体与镜下表现. A: 肿瘤胃镜下表现; B: 肿瘤超声内镜下表现.

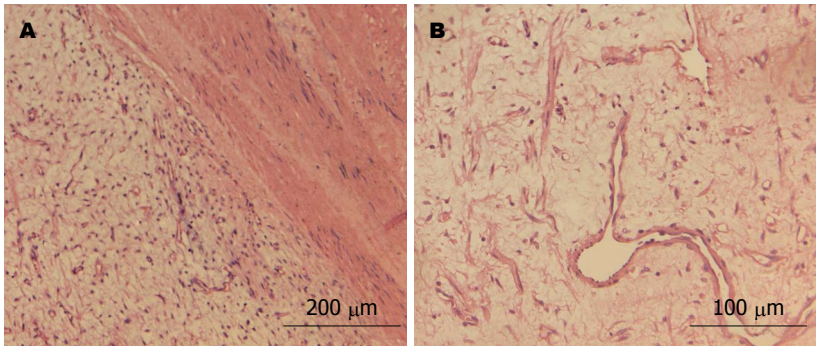


图 2　肿瘤病理组织学表现. A: 肿瘤细胞在胃壁内呈丛状方式生长(HE × 50); B: 肿瘤细胞可见大量黏液沉积, 血管明显扩张, 肿瘤细胞胞核呈梭形或卵圆形(HE × 100).

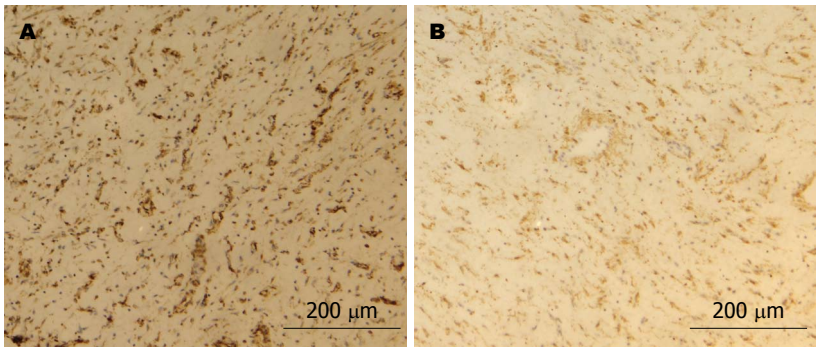


图 3　肿瘤免疫组织化学表现(× 50). A: 肿瘤细胞Vim; B: 肿瘤细胞SMA(++).

信号; (3)边缘增强的小结节影. 但同时, 作者强调, CT诊断PF需要一定的经验积累. 因此, 利用影像学检查, 目前还无法准确诊断该病.

PF需要鉴别的疾病包括胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、丛状神经纤维瘤、低级别纤维黏液肉瘤、黏液瘤等疾病. GIST的肿瘤细胞主要表现为束状、车辐状、鱼骨状或片状, 几乎不会表现为丛状生长方式, 且GIST极少发生黏液变形, 同时CD117、DOG-1、CD34阳性. 与其他疾病鉴别, 同样主要依赖于PF在光镜下特殊的丛状生长方式和黏液变性, 对于存在丛状生长方式或黏液变性的肿瘤, 其鉴别诊断则依赖于免疫组织化学.

目前报道病例中, 该病的治疗主要采用远端胃切除, 文献报道内镜下切除成功1例[3], 由于病变呈现丛状生长方式, 边界不清, 因此手术仍是该病的首选治疗方法. 所有病例随访均未发现复发或远处转移, 但文献报道个别病例存在脉管侵犯[9], 加之多数病例随访时间较短, 因此, 该病预后仍有待于进一步研究证实.

应用要点

本文所述胃丛状纤维黏液瘤对胃肠道间质瘤的诊治提供一定的指导意义, 对于当病理提示胃丛状纤维黏液瘤特征性表现时, 应注意鉴别诊断, 同时对于该病应进行密切的随访, 观察患者预后表现.

同行评价

胃丛状纤维黏液瘤为罕见疾病报告, 对于临床上胃肠道间质瘤的鉴别诊断及胃丛状纤维黏液瘤的诊治具有一定的临床意义.

3 参考文献

1 Miettinen M, Makhlouf HR, Sobin LH, Lasota J. Plexiform fibromyxoma: a distinctive benign gastric antral neoplasm not to be confused with a myxoid GIST. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1624-1632 [PMID: 19675452 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ae666a]

2 Takahashi Y, Shimizu S, Ishida T, Aita K, Toida S, Fukusato T, Mori S. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 724-728 [PMID: 17460456]

3 Wang WY, Li JN, Li GD. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the gastric fundus: successful diagnosis and treatment by endoscopy. *J Clin Pathol* 2010; 63: 569-570 [PMID: 20498030 DOI: 10.1136/jcp.2010.076646]

4 Kang Y, Jung W, Do IG, Lee EJ, Lee MH, Kim KM, Choi J. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: report of two cases and review of the literature. *Korean J Pathol* 2012; 46: 292-296 [PMID: 23110018 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.292]

5 Daum O, Jirasek T, Grossmann P, Mukensnabl P, Michal M. Plexiform fibroma of the colon. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 483-484 [PMID: 20436346 DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181d84b69]

6 Duckworth LV, Gonzalez RS, Martelli M, Liu C, Coffin CM, Reith JD. Plexiform fibromyxoma: report of two pediatric cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17: 21-27 [PMID: 24160555 DOI: 10.2350/13-09-1373-OA.1]

7 Sing Y, Subrayan S, Mqadi B, Ramdial PK, Reddy J, Moodley MS, Bux S. Gastric plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor. *Pathol Int* 2010; 60: 621-625 [PMID: 20712648 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02569.x]

8 Takahashi Y, Suzuki M, Fukusato T. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2835-2840 [PMID: 20556828]

9 Rau TT, Hartmann A, Dietmaier W, Schmitz J, Hohenberger W, Hofstaedter F, Katenkamp K. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour: differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumour in the stomach. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1136-1137 [PMID: 18820104 DOI: 10.1136/jcp.2008.059162]

10 王凤华, 陈峥嵘, 牛会林, 曾荣新, 夏健清. 胃丛状纤维黏液瘤: 一种独特的胃窦良性肿瘤. 中华病理学杂志 2012; 41: 190-191

11 田迅, 张玉洁, 惠京, 宋文静. 胃丛状纤维黏液瘤临床病理观察. 诊断病理学杂志 2014; 21: 280-282

12 Li P, Yang S, Wang C, Li Y, Geng M. Presence of smooth muscle cell differentiation in plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 823-827 [PMID: 24551311]

13 Pailoor J, Mun KS, Chen CT, Pillay B. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the stomach. *Pathology* 2009; 41: 698-699 [PMID: 20001355 DOI: 10.3109/00313020903305753]

14 Tan CY, Santos LD, Biankin A. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the stomach: a case report. *Pathology* 2010; 42: 581-583 [PMID: 20854079 DOI: 10.3109/00313025.2010.508739]

15 Kim A, Bae YK, Shin HC, Choi JH. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: a case report. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1508-1511 [PMID: 22065909 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.11.1508]

16 Ikemura M, Maeda E, Hatao F, Aikou S, Seto Y, Fukayama M. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor (PAMT) of the stomach. A case report focusing on its characteristic growth pattern. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 685-689 [PMID: 24551290]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i31.5089

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): 5089-5092
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

直肠子宫内膜异位症1例

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 张 炜

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 新疆建设兵团伊宁市第四师医院消化科 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000

张炜, 江苏大学附属医院消化科 江苏省镇江市 212001

叶妮娜, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病与消化内镜的研究.

作者贡献分布: 叶妮娜完成本病例第一次结肠镜检查, 结合第二次结肠镜及术后资料、随访、文献查询后进行汇总, 完成该报告; 窦玉琴为第二次患者结肠镜检查操作者; 霍晓灵与张炜对报告提出修改意见.

通讯作者: 张炜, 副教授, 主任医师, 212001, 江苏镇江市解放路438号, 江苏大学附属医院消化科. zw8839200@163.com
电话: 0511-85026370

收稿日期: 2015-05-29
修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

A case of rectal endometriosis

Ni-Na Ye, Yu-Qin Dou, Xiao-Ling Huo, Wei Zhang

Ni-Na Ye, Yu-Qin Dou Xiao-Ling Huo, Department of Gastroenterology, Hospital of the 4th Division, The Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, 438 Jiefang Road, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. zw8839200@163.com

Received: 2015-05-29
Revised: 2015-09-16
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

A young female patient presented with difficult defecation for 1 year and abdominal distension. Colonoscopy revealed an irregular regular mass with surface ulcers, and luminal stenosis. A second colonoscopy, which coincided with her period, revealed an oozing tumor, and pathology showed mucosal active inflammation with ulceration. The patient underwent rectal tumor excision, and pathological findings suggested rectal endometriosis. After surgery, the patient had no difficult defecation or abdominal distension, and she received progesterone treatment for half a year.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectum; Endometriosis; Treatment

Ye NN, Dou YQ, Huo XL, Zhang W. A case of rectal endometriosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5089-5092 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5089.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5089

摘要

1例中青年女性患者, 因“排便困难1年伴腹胀”就诊, 第1次结肠镜检查: 直肠处见不规则肿物, 表面溃疡, 管腔狭窄, 第2次结肠镜检查, 正逢月经来潮, 内镜下不同的是肿物渗血, 病理均提示: 黏膜活动性炎伴溃疡形成.后行直肠肿物切除术, 病理提示: 直肠子宫内膜异位症, 术后患者无排便困难、腹胀, 服用孕激素药物治疗半年.

背景资料
子宫内膜异位症在形态学上呈良性表现, 但在临床行为学上具有类似恶性肿瘤的特点, 如种植、侵袭及远处转移等, 可有腹部症状, 而腹部症状与月经来潮无关, 主要表现为排便困难、排便不尽, 考虑因肿块压迫肠腔引起, 引起不全梗阻有关, 容易误诊.

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

应用要点
子宫内膜异位症患者的具体用药根据患者病情轻重、年龄, 是否有生育要求的个体化治疗, 药物治疗症状不缓解、局部病变加剧、较大的卵巢内膜异位囊肿建议手术治疗. 当恶性肿瘤的诊断不能完全被排除或者患者出现持续性症状时, 可考虑手术根治治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠; 子宫内膜异位; 治疗

核心提示: 本文报道1例直肠子宫内膜异位症, 在不同时间对患者进行肠镜检查, 结肠镜两次提示不规则结节状隆起, 表面溃烂, 似“直肠癌”, 考虑内镜活检局限性, 行肿物切除, 术后全组织病检明确子宫内膜异位. 本病症状不典型, 两次结肠镜检查活组织检查未提示子宫内膜异位, 考虑与活检深度不够, 未达到子宫内膜异位的肌层, 容易误诊, 需警惕.

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 张炜. 直肠子宫内膜异位症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5089-5092 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5089.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5089

0 引言

子宫内膜异位大多数位于卵巢、宫骶韧带, 盆腔腹膜, 新疆建设兵团伊宁市第四师医院1例以排便困难、不全性肠梗阻为首发症状的直肠子宫内膜异位症, 分别在月经未来潮和月经来潮初期的两次结肠镜检查镜下变化, 因镜下活检深度不够, 直到术后病理确诊直肠子宫内膜异位, 以此提高临床医生对该病的认识, 现报道如下.

1 病例报告

患者女, 42岁, 因“排便困难1年伴腹胀”就诊, 每日排大便3-4次, 量少, 干燥, 感排便不尽, 无消瘦、纳差, 无腹痛、发热, 无便血. 有痛经, 人流史2次, 无其他手术史, 孕有1子. 2014-04-09新疆建设兵团伊宁市第四师医院行结肠镜检查: 距肛门口10-15 cm处见不规则肿物, 结节状, 表面溃疡, 管腔狭窄, 质硬(图1A, B). 诊断: 直肠癌? 病理回报: 黏膜呈中度慢性活动性炎伴溃疡形成. 住普外科, 于2014-04-16第二次结肠镜检查(正逢刚月经来潮): 进镜距肛门10-15 cm处见黏膜不规则结节状隆起, 表面出血, 溃烂, 质脆、硬, 局部肠腔狭窄, 镜身勉强通过(图1C, D). 诊断: 直肠癌? 病理回报: 镜下见黏膜溃疡, 腺体增生伴黏液样变, 未见明显的异型细胞, 部分呈绒毛样结构, 黏膜下伴有增生的纤维束. 意见为孤立性直肠溃疡(孤立性溃疡综合征). 血尿便常规, 粪隐血、生化全检、血凝、血沉、肿瘤标志物: 癌胚抗原、甲胎蛋白、铁蛋白、鳞状细胞癌相关抗原等未见异常, 糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125): 102 mL/U升高. 胸腹片、子宫、双侧附件彩超未见异常; 全腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 直肠上段及乙状结肠处肠管壁增厚, 考虑: 恶性肿瘤伴邻近淋巴结肿大. 患者不全性梗阻, 直肠占位, 于2014-04-24行直肠肿物切除术, 术中快速病检. (直肠)HE染, 直肠肌层中见有子宫内膜腺体及间质组织(图2), 诊断: 直肠子宫内膜异位症, 未累及送检上下切环, 肠周淋巴结反应性增生. 术后患者无排便困难、腹胀, 子宫附件彩超未见异常. 妇科会诊建议: 孕三稀酮胶囊1片, 2次/wk口服, 共服用6 mo, 监测肝功, 1年后随访, 患者无不适, 无排便困难, 已停药物治疗.

2 讨论

子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部位时, 称为子宫内膜异位症, 子宫内膜可侵犯全身任何部位, 如脐、膀胱、肾、输尿管、肺、胸膜、乳腺、甚至手臂、大腿等处, 但绝大多数位于盆腔脏器和壁腹膜, 以卵巢、宫骶韧带最常见, 其次为子宫及其他脏腹膜、阴道直肠膈等部位, 子宫内膜异位症在形态学上呈良性表现, 但在临床行为学上具有类似恶性肿瘤的特点, 如种植、侵袭及远处转移等. 该病是激素依赖性疾病的, 高发年龄25-45岁, 病因尚不清楚, 最主要学说, 异位种植学说, 经期时子宫内膜腺上皮和间质细胞可随经血逆流. 主要症状为下腹痛与痛经、不孕及性交不适. 肠道异位症可出现腹痛、腹泻、便秘或周期性少量便血、肠梗阻症状, 本例患者无腹腔手术病史, 有人流史2次, 孕有1子, 无腹痛、便血, 腹部症状与月经来潮无关, 主要表现为排便困难、排便不尽, 考虑因肿块压迫肠腔引起, 引起不全梗阻有关. 诊断可有B超、盆腔CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), CA-125C常升高, 腹腔镜对盆腔子宫内膜异位症进行活组织检查可确诊, 手术+药物为子宫内膜异位症治疗金标准[1], 本病症状不典型, CT提示: 肠管壁增厚, 考虑: 恶性肿瘤伴邻近淋巴结肿大. 现分析为反应性增生; 结肠镜两次提示不

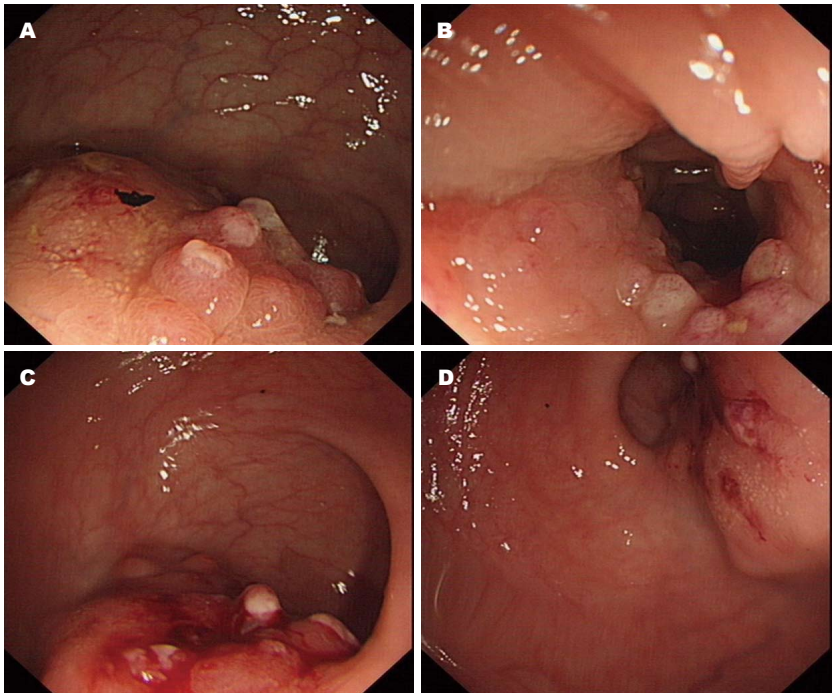


图 1　结肠镜镜下所见. A, B: 月经未来潮第1次结肠镜下所见: 距肛门口10−15 cm见不规则肿物, 表面充血、糜烂, 结节状, 散在溃疡, 管腔狭窄; C, D: 月经来潮第2次结肠镜检: 距肛门口10−15 cm见黏膜不规则结节状隆起, 表面见出血, 溃烂, 管腔狭窄较前明显.

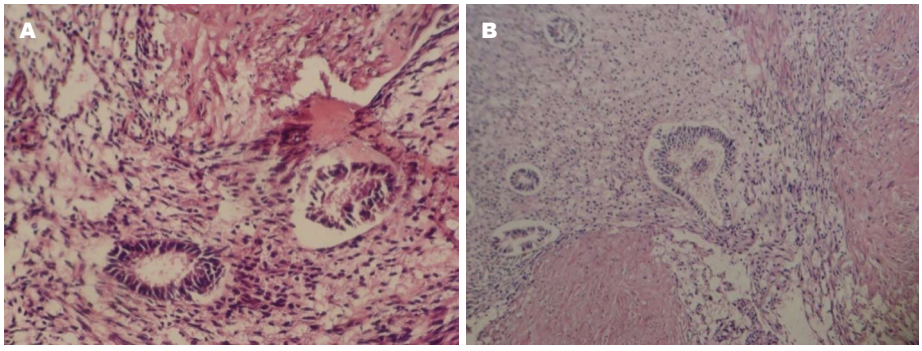


图 2　术后病理. A, B: 直肠肌层中见有子宫内膜腺体及间质组织. A: HE × 100; B: HE × 40.

规则结节状隆起, 表面溃烂, 似“直肠癌”, 内镜活检病理: 提示溃疡. 因肠腔狭窄, 排便困难, 考虑内镜活检局限性, 行肿物切除, 术后全组织病检明确子宫内膜异位, 因此仅根据症状、影像学结果和内镜检查做出判断时, 临床医生很难将其与恶性肿瘤区分[2], 本病症状不典型, 两次结肠镜检查活组织检查未提示子宫内膜异位, 考虑与活检深度不够, 未达到子宫内膜异位的肌层, 容易误诊, 需警惕. 治疗上分为药物治疗及手术治疗, 药物治疗为抑制疼痛的对症治疗, 抑制雌激素合成的性激素治疗, 但不能达到根治目的. 建议具体用药根据患者病情轻重、年龄, 是否有生育要求的个体化治疗, 药物治疗症状不缓解、局部病变加剧、较大的卵巢内膜异位囊肿建议手术治疗. 当恶性肿瘤的诊断不能完全被排除或者患者出现持续性症状时, 可考虑手术根治治疗[3,4].

同行评价

本文可以引起临床医生对此类患者的警惕, 有较好的临床价值.

3　参考文献

1　狄文. 子宫内膜异位症余子宫腺肌症. 妇产科学 2013; 8: 268-274
2　Ruffo G, Stepniewska A, Crippa S, Serboli G, Zardini C, Steinkasserer M, Ceccaroni M, Minelli L, Falconi M. Laparoscopic ileocecal resection for bowel endometriosis. *Surg Endosc* 2011; 25: 1257-1262 [PMID: 20848137 DOI: 10.1007/s00464-010-1354-x]
3　Chen N, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J, Fan

Q, Zhang H, Cui Q. The clinical features and management of perineal endometriosis with anal sphincter involvement: a clinical analysis of 31 cases. *Hum Reprod* 2012; 27: 1624-1627 [PMID: 22422793 DOI: 10.1093/humrep/des067]

4 Zhu L, Lang J, Wang H, Liu Z, Sun D, Leng J, Zhou H, Cui Q, Wong F. Presentation and management of perineal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 230-232 [PMID: 19329117 DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.01.022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月8日; 23(31): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

傅晓辉 副教授 副主任医师
东方肝胆外科医院

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

英卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘亮明 教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

郑素军 副教授 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 11 月 18 日　第 23 卷　第 32 期　(Volume 23 Number 32)



32/2015

ISSN 1009-3079
32>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年十一月十八日 第二十三卷 第三十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邳敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主管药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年11月18日 第23卷 第32期 (总第508期)

述评

5093 胃食管反流病的外科治疗策略

林昌伟, 李小荣

5101 全能干细胞在肝脏方向分化研究的进展

吉斐, 胡安斌

5107 自噬-非酒精性脂肪肝病的治疗新靶向

毛雨晴, 樊晓明

5113 糖尿病非酒精性脂肪肝防治新进展

周赛君, 于德民, 于珮

基础研究

5123 年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响

邱媛媛, 王伟恒, 胡江峰, 沈思, 朱樑

5133 地塞米松对重症急性胰腺炎肝损伤大鼠EPRS的影响

陈丽舒, 杨元生, 陈垦, 陈杏苑, 谢文瑞, 王晖

临床研究

5141 FLOT1蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义

曹传林, 李太原, 曹超, 熊强强, 江群广, 刘东宁

5148 原发性肝癌患者血清中miR-21和miR-1247-5p的表达检测

张议心, 王利新, 李元杰, 徐广贤

5157 肠易激综合征患者肠黏膜VIPR、CGRPR的变化情况

罗和生, 聂仁, 张法灿, 梁列新, 张国

5164 Wee1及p-Wee1对大肠癌增殖的调控机制

文玉, 李晓燕, 罗娟

文献综述

5171 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的进展

陈延方, 赵晔, 施瑞华

5177 结节性胃炎与幽门螺杆菌的研究进展

高鹏, 刘敏, 周永宁

5184 非甾体类抗炎药相关性小肠损伤研究进展

刘晨晨, 樊叶, 张振玉

5190 简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪

研究快报

5196 神经酰胺在非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞脂质沉积中的作用

胡杨, 刘朝霞, 傅念, 吴清, 阳学凤, 刘浩雷

5201 FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况

王洁萍, 张孟瑜, 李波, 夏先明

临床经验

5207 质量反馈理论对食管癌辅助化疗患者癌因性疲乏及生存质量的影响

林芹, 何宁宁, 石海杰

5213 六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效

洪海洲

5217 一氧化氮水平对肝硬化患者心功能的评估价值

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁

5222 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术与十二指肠乳头球囊扩张术在治疗胆总管结石中的比较

席利力, 高鸿亮, 排祖拉•沙拉依阿当, 姚萍

5228 富含精氨酸肠内营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响

张海军

5233 鼻饲大黄治疗烧伤休克患者并胃肠功能障碍的临床疗效

张静涛, 徐刚

5238 幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析

岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨殷

病例报告

5250 内镜下切除食管良性颗粒细胞瘤2例

刘婉, 朱海航, 徐永居, 卜平

附　　录　　Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ－Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

5100 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5122 《世界华人消化杂志》正文要求
5132 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5147 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5221 《世界华人消化杂志》栏目设置
5227 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5237 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5254 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 樊晓明, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, 201508, 上海市金山区龙航路1508号, 复旦大学附属金山医院消化内科. 主要从事消化系肿瘤的化学预防和肝纤维化防治的机制研究. 曾分别在美国Medical University of South Carolina消化病中心, 美国Mayo clinic, 英国University College London Hospitals和美国Johns Hopkins医院消化科研修. 现为上海市医学重点建设专科负责人, 上海市医学会消化系病分会委员, 上海市医学会消化内镜分会委员, 上海市医学会医疗鉴定专家. 近年主持并完成了上海市卫生局3项和上海市科委课题3项. 在国内外杂志发表文章70篇, 发表SCI论文30篇. 主编专著2本. 担任世界华人消化杂志、*World Journal of Gastroenterology*、*World Journalof Hepatology*及多个国内外期刊的审稿人.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-11-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 32 November 18, 2015

EDITORIAL

5093 Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease

Lin CW, Li XR

5101 Hepatic differentiation of pluripotent stem cells

Ji F, Hu AB

5107 Autophagy, a new target for non-alcoholic fatty liver disease therapy

Mao YQ, Fan XM

5113 Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhou SJ, Yu DM, Yu P

BASIC RESEARCH

5123 Impact of age on acute alcohol induced liver injury and hepatocyte apoptosis

Qiu YY, Wang WH, Hu JF, Shen S, Zhu L

5133 Dexamethasone treatment upregulates glutamyl prolyl tRNA synthetase expression in liver tissue of rats with severe acute pancreatitis-associated liver injury

Chen LS, Yang YS, Chen K, Chen XY, Xie WR, Wang H

CLINICAL RESEARCH

5141 Clinical significance of flotillin-1 overexpression in human gastric cancer

Cao CL, Li TY, Cao C, Xiong QQ, Jiang QG, Liu DN

5148 Changes and significance of serum miR-21 and miR-1247-5p levels in patients with primary liver cancer

Zhang YX, Wang LX, Li YJ, Xu GX

5157 Expression of colonic vasoactive intestinal peptide receptor and calcitonin gene-related peptide receptor in irritable bowel syndrome

Luo HS, Nie R, Zhang FC, Liang LX, Zhang G

5164 Regulatory effect of Wee1 on proliferation of colorectal cancer cells

Wen Y, Li XY, Luo J

REVIEW

5171 Endoscopic submucosal dissection for treatment of early esophageal cancer and precancerous lesions

Chen YF, Zhao Y, Shi RH

5177 Correlation of nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection

Gao P, Liu M, Zhou YN

5184 Advances in research of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced small intestinal injury

Liu CC, Fan Y, Zhang ZY

5190 Establishment and evaluation of animal models of functional dyspepsia

Wu ZY, Zhang SS, Zhang HY, Yang X

RAPID COMMUNICATION

5196 Role of ceramide in hepatic lipid accumulation in rats with non-alcoholic fatty liver disease

Hu Y, Liu ZX, Fu N, Wu Q, Yang XF, Liu HL

5201 Farnesyl X receptor expression in rat bile duct cancer

Wang JP, Zhang MY, Li B, Xia XM

CLINICAL PRACTICE

5207 Effect of quality feedback theory based nursing on cancer related fatigue and quality of life in esophageal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy

Lin Q, He NN, Shi HJ

5213 Clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B

Hong HZ

5217 Value of nitric oxide level in assessment of cardiac function in patients with cirrhosis

Ji WJ, Liang CC, Ding YN, Xiong JP, Bai J

5222 Endoscopic sphincterotomy *vs* endoscopic papillary balloon dilation for retrieval of common bile duct stones

Xi LL, Gao HL, Paizula•Shalayiadang, Yao P

5228 Effect of arginine-rich enteral nutrition support on prognosis of patients with severe brain injury

Zhang HJ

5233 Clinical efficacy of nasogastrically administered rhubarb for gastrointestinal dysfunction after burn shock

Zhang JT, Xu G

5238 Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and level of insulin resistance

Yue CY, Yang CZ, Liu CY, Yang Y

CASE REPORT

5250 Endoscopic resection of benign esophageal granular cell tumors: Report of two cases

Liu W, Zhu HH, Xu YJ, Bo P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 32 November 18, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ming Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Fudan University, 1508 Longhang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5093

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5093-5100
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胃食管反流病的外科治疗策略

林昌伟, 李小荣

林昌伟, 李小荣, 中南大学湘雅三医院甲状腺、胃肠外科 湖南省长沙市 410013

李小荣, 教授, 主任医师, 主要从事消化系肿瘤发病及转移机制研究.

作者贡献分布: 本文由林昌伟查阅文献并总结撰写; 李小荣批阅修改并审校.

通讯作者: 李小荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410013, 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路138号, 中南大学湘雅三医院甲状腺、胃肠外科. lixiaorong@medmail.com.cn
电话: 0731-88618232

收稿日期: 2015-04-28
修回日期: 2015-05-15
接受日期: 2015-05-28
在线出版日期: 2015-11-18

Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease

Chang-Wei Lin, Xiao-Rong Li

Chang-Wei Lin, Xiao-Rong Li, Department of Thyroid and Gastrointestinal Surgery, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Rong Li, Professor, Chief Physician, Department of Thyroid and Gastrointestinal Surgery, the Third Xiangya Hospital of Central South University, 138 Tongzipo Road, Yuelu District, Changsha 410013, Hu'nan Province, China. lixiaorong@medmail.com.cn

Received: 2015-04-28
Revised: 2015-05-15
Accepted: 2015-05-28
Published online: 2015-11-18

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a very common foregut disease prevalent worldwide. The prevalence of GERD has risen strikingly over the past decades, causing substantial health and economic burdens. Due to high rates of recurrent reflux symptoms, reoperations and complications, surgical therapy of GERD did not attach enough attention in its early stage. However, surgical therapy for GERD was subsequently revolutionized by the development of anti-reflux surgical techniques and the introduction and popularization of minimally invasive surgeries. Anti-reflux surgery has gradually proved to be a well-documented, effective, therapeutic option for GERD by long-term follow-up studies. In order to improve results and to reduce unwanted effects, surgeons should master the indications of surgery and techniques of anti-reflux surgery. Besides, choosing appropriate candidates and surgical approach is also crucial for outcomes. However, limited by the regional economy and surgeon's skill, the use of anti-reflux surgery is still very limited. The aim of this review is to analyze and discuss the current spectrum of surgical therapy of GERD, and to provide orientation for surgeons in the challenging therapy of GERD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Surgical treatment; Fundoplication; Bariatric surgery; Endoscopic anti-reflux surgery; LINX

Lin CW, Li XR. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5093-5100 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5093.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5093

背景资料
胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种十分常见的消化系统疾病, 外科抗反流手术是GERD治疗的重要手段. 外科医师应熟练掌握各抗反流手术技巧, 准确选择手术病例和外科治疗方案, 从而减少手术并发症和术后GERD的复发率.

同行评议者
顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

研发前沿

过去的20年里, 抗反流术式不断推陈出新, 出现了胃底折叠术, 减肥手术等经典抗反流术式. 外科手术治疗已成为GERD患者临床治疗的一个重要补充. 随着内镜技术的不断发展, 抗反流手术进入了微创外科时代, 让广大GERD患者受益.

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种十分常见的消化系统疾病, 近年来其发病率在我国乃至世界范围内都逐年上升, 严重危害人们的身心健康. 由于早期外科治疗存在较多术后并发症, 个别术式术后复发率高, 导致外科治疗GERD并未得到足够的重视. 近年来随着外科抗反流手术技术的持续改进和腔镜技术的广泛开展, 外科治疗逐渐被大量的长期随访研究证实具有良好的安全性和有效性. 为获得最佳的外科治疗效果, 外科医师应熟练掌握各种抗反流手术技巧, 并能在病例选择和外科手术治疗方案的选择中做出最佳抉择. 从而尽可能地减少手术并发症, 降低术后GERD的复发率. 但受到地区经济和外科医师技术水平差异性的限制, 不同区域所能开展的外科手术治疗方案不尽相同. 鉴于此, 本文将对国内外常用胃食道反流病的各外科手术治疗方案作一综述, 探讨各外科手术治疗方案的优缺点, 以期为临床医生外科治疗的病例选择和手术方案提供有益的参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃食管反流病; 外科治疗; 胃底折叠术; 减肥手术; 内镜抗反流手术; LINX

核心提示: 外科抗反流手术是胃食管反流病治疗的重要手段. 本文将对胃食道反流病的各外科手术治疗方案作一综述, 探讨各外科手术治疗方案的优缺点, 以期为临床医生外科治疗的病例选择和手术方案提供有益的参考.

林昌伟, 李小荣. 胃食管反流病的外科治疗策略. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5093-5100 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5093.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5093

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指由于胃内容物异常反流到食管, 甚至进入口腔和肺部, 进而引起黏膜损伤, 伴或不伴临床症状的一种疾病[1]. 近年来, GERD的发病率居高不下, 甚至是有所上升. 来自美国的一项研究[2]显示, GERD的发病率相对于20世纪90年代, 上升了50%. 其中北美的发病率最高, 为19.8%, 欧洲和中东分别为15.2%和14.4%, 东亚地区发病率最低, 为5.2%. 而Tan等[3]和Jiang等[4]的研究表明, 我国GERD的发病率为5%-10%, 严重影响人们的生命健康和生活质量. 根据内镜下观察食管黏膜是否有损伤、病变, GERD被分为三大类型: 非糜烂性反流病(non-rrosive reflux disease, NERD)、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett'食管(Barrett's esophagus, BE)[5]. GERD最为典型的临床表现为烧心和反流, 不典型的临床症状包括胸痛、嗳气、上腹饱胀不适、咽部异物感等[6]. 此外部分患者还会出现食管外症状, 如慢性咳嗽、 咽喉炎、哮喘等[7].

GERD的发病机制, 可以分为反流物对食管黏膜的损伤作用增强和食管抗反流防御机制减弱两部分. 针对反流物对食管黏膜的损伤作用增强, 我们可以采取药物治疗, 如抑酸性药物. 通过降低胃酸分泌, 从而减弱反流物对食管黏膜的损伤作用. 而针对食管抗反流防御机制减弱这一发病机制, 人们则设计并实施了抗反流手术. 通过手术增加食管下端压力, 减少胃内容物反流.

短期和长期临床疗效观察实验均已证实, 药物治疗GERD是一种行之有效的治疗手段, 也是目前针对GERD治疗的主要方法之一[8]. 尤其是以质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)为代表的抑酸类药物的疗效最为显著, 可以显著缓解GERD患者的临床症状, 提高生活质量[9]. 因此药物治疗已经成为大多数GERD患者治疗的首选. 但是, 仍有接近30%的患者, 经过系统的药物保守治疗后, 无法达到预期的治疗效果[10]. 尤其是以胃内容物反流到食管、口腔为主要症状的患者, 药物治疗几乎是无效的. 而且, 流行病学研究也显示, 长期服用PPI类药物会出现许多不良反应, 如疲倦乏力, 肠道菌群过度生长, 肌肉痛、皮肤感觉异常, 腹泻, 肺炎等[11], 甚至会增加服药者的心血管疾病风险[12].

在此背景下, 外科手术治疗成为GERD患者临床治疗的一个重要补充, 为GERD患者带来了福音. 过去的20年里, 各种不同的抗反流术式不断推陈出新, 出现了胃底折叠术, 减肥手术等经典抗反流术式. 更为振奋人心的是, 随着内镜技术的不断发展, 抗反流手术进入了微创外科时代. 随着这些手术的广泛开展, 让广大GERD患者受益、对生活重燃希望, 为临床治疗GERD开创了一个全新的时代. 鉴于抗反流手术已经成为GERD治疗方案中不可或缺

的重要组成部分, 本文将对GERD外科手术治疗的最新研究进展作一综述.

2 GERD手术指征

对于已经确诊为GERD的患者, 需经过充分的术前评估, 满足以下条件之一的, 方可进行抗反流手术治疗: (1)内科药物治疗失败. 包括服药后症状控制不理想, 抑酸治疗后存在胃内容物反流, 无法耐受药物不良反应等; (2)虽然内科药物治疗疗效确切, 但患者想进一步提高生活质量, 不愿长期服用药物, 或者患者无法负担长期服药的高昂费用[13]; (3)存在GERD并发症, 如BE、消化性溃疡. 目前对于无症状的BE是否需要手术干预仍存有争议. 但是对于已经出现化生现象的BE, 手术治疗的效果要优于内科药物治疗[14]; (4)伴有食管外临床表现, 如哮喘、声音嘶哑、咳嗽、胸痛等[15].

3 术前准备

在实施抗反流手术之前, 对患者进行充分的术前评估是十分必要的. (1)食管镜、胃镜检查. 患者术前需做食管镜、胃镜检查, 以明确GERD诊断. 同时还能发现食管、胃的黏膜病变, 取活检明确病变性质; (2)24 h食管测酸. 对于食管镜无法明确诊断GERD的患者, 24 h食管测酸检查有助于GERD诊断的确立. 注意在做该项检查前患者需停止服用抑酸药物1 wk以上; (3)食管测压. 该项检查对于胃底折叠术、LINX术十分重要, 可用于评估患者是否适合这两种手术治疗; (4)钡餐. 可以很好的观察到食管轮廓, 帮助术前判断是否存在食管裂孔疝.

4 外科治疗的方式

4.1 胃底折叠术 GERD的外科手术治疗, 最常用的手术方式是Nissen胃底折叠术. 这是以1956年实施第1例360°胃底折叠术的Dr. Rudolph Nissen的名字进行命名的一种抗反流术式[16]. 最初的Nissen手术是将胃底的前、后壁均折叠包裹在食管周围, 折叠过程中采用的是36-Fr探条支撑食管, 并没有离断胃短血管, 也没有对膈脚进行修补. 之后的数十年过程中, 有不少学者主张要离断胃短血管, 其中最著名的当属DeMeester等[17]. 但目前的多中心研究[18]表明: 离断胃短血管并不是该手术中不可或缺的一步. 而对于术中发现存在膈肌裂孔, 则是主张使用网片修补, 但因注意网片的选择和并发症的预防[19].

Nissen胃底折叠术通过对食管远端2 cm进行加压, 增强食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)的张力, 修复膈肌和食管远端之间的解剖结构, 从而达到抗反流作用. 这种手术方式最常见的术后并发症是吞咽困难和吞气综合征. 为了尽量减少这种并发症, Donahue医生改为使用50-Fr的探条支持食管, 并对膈疝进行修补[20]. 尽管如此, 360°胃底折叠术所引起的术后并发症, 如吞咽困难、吞气综合征, 腹胀等, 在部分患者中仍比较严重. 尤其是吞咽困难, 个别患者甚至需要通过内镜下食管扩张才能纠正这一并发症[21]. 在这之后, Rossettl对这一术式进行了改良, 用胃底的前壁折叠包裹食管下段, 成为Rossetti改良式胃底折叠术[22]. 这种改良的胃底折叠术被相当一部分的外科医生用来代替Nissen胃底折叠术的术式.

除此之外, 部分胃底折叠术也可见于临床. 其中以部分胃底前壁折叠术(Dor术)、部分胃底后壁折叠术(Toupet术)较为著名. Dor术是把胃底从食管的前壁拉向食管右侧壁进行缝合的部分胃底折叠术. Toupet术是将食管两侧胃组织分别缝合固定于食管两侧壁, 在食管后壁的270°部分胃底折叠, 是目前临床最常用的部分胃底折叠术术式[23,24]. 研究表明, 部分胃底前壁折叠术和部分胃底后壁折叠术的临床预后并无差异[25]. 部分胃底折叠术的疗效与Nissen全胃底折叠术相比较也无差异, 但短期研究显示术后吞咽困难的发生率胃底全折叠术要比部分胃底折叠术高(8% *vs* 0%)[26]. Mardani等[27]对137例经受抗反流手术治疗的GERD患者进行长达18年的术后随访, 证实完全胃底折叠术和部分胃底折叠术都能保持长期有效的抗反流作用, 且在术后并发症方面并无差异. 但部分胃底折叠术在手术操作上更为简单易行.

值得注意的是, 目前的研究[28]已经明确证实肥胖和GERD密切相关. 对于同时伴有肥胖的GERD患者(体质量指数>30 kg/m^2), Telem等[29]胃底折叠术的失败率较体质量在正常范围内的GERD患者要高得多. 针对肥胖患者, 减肥手术已经被证实是能使肥胖患者的体质量明显下降的一种外科治疗方法, 在肥胖治疗中扮演着

相关报道
Gutschow等以自问自答的形式, 对手术方案的选择、术中操作的细节处理等作详细阐述. 同时, 作者还详细回顾和展望了GERD外科治疗技术的发展.

创新盘点
本文较为全面、系统的回顾了GERD外科抗反流手术的优缺点, 为临床医生外科治疗的病例选择和手术方案提供有益的参考.

重要角色[30]. 根据改变正常解剖结构的差异性, 减肥手术又被分为多种. 常见的术式有Roux-en-Y胃旁路手术、袖状胃切除手术、胃束带手术等[31,32]. 而对于同时伴有肥胖的GERD患者,减肥手术不但能降低体质量, 还能有效抑制反流[33]. 但是不同的减肥手术有不同的优缺点, 对于治疗伴有肥胖的GERD不同患者前, 需充分了解病情, 做出最优选择.

Roux-en-Y胃旁路手术在治疗伴有肥胖的GERD时疗效最为显著, 且不会改变His角, 也不会增加胃内压力. Tutuian[34]研究证实, Roux-en-Y胃旁路手术对于由肥胖引起的GERD, 疗效最为显著. 更为重要的是, 针对曾实施过抗反流手术术后复发或者手术失败的肥胖患者, Roux-en-Y胃旁路手术也是这类患者再次手术的良好选择[35]. 袖状胃切除手术目前对于治疗伴有肥胖的GERD的疗效还存在争议, 有研究[36]表明, 实施袖状胃切除手术后降低患者体质量, 同时减轻GERD的临床症状. 也有研究[37]表明, 袖状胃切除手术会加重了GERD的临床症状. 但总体而言, 更多学者们认为, 袖状胃切除手术后会增加胃内压力, 改变His角解剖, 加重GERD症状. 胃束带手术也是一个能有效降低体质量达到减肥目的手术. Woodman等[38]研究发现, 胃束带手术术后80%的患者表示GERD的症状有明显减轻. 而de Jong等[39]通过对20个研究中3307个患者进行Meta分析, 发现胃束带手术术后GERD的反流症状会明显改善, 但也有部分患者会出现新的GERD症状. 值得注意的是, Sleeve及band并不专门用于治疗GERD.

而随着腹腔镜技术在20世纪80年代的开展和普及, 外科医生开始探索腹腔镜技术在抗反流手术中的应用. 1991年, Dallemagne等[40]开展了第1例腹腔镜辅助下Nissen胃底折叠术. 在腹腔镜辅助下Nissen胃底折叠术开展的初期, 人们对其的安全性、可靠性、疗效性等各个方面都持有怀疑态度, 质疑腹腔镜辅助下Nissen式胃底折叠术会增加手术时间, 折叠效果不可靠. 但是随着腹腔镜技术的发展和多中心临床实验的实施, 人们逐渐认识到, 腹腔镜辅助下Nissen胃底折叠术是安全有效可行的. 与传统的Nissen胃底折叠术相比较而言, 腹腔镜下实施手术能更有助于患者的术后恢复, 缩短住院时间, 减少手术并发症的出现. 当然, 腹腔镜下手术也意味着平均手术时间更长, 再次手术机会增加, 且对外科医生的手术经验和技巧要求更高. 但是总体而言, 腹腔镜辅助下Nissen胃底折叠术是值得肯定推广的[41]. 除此之外, 腹腔镜辅助技术也可应用于减肥手术, 比如腹腔镜辅助下Roux-en-Y胃旁路手术, 取得了很好的手术效果[42].

4.2 抗反流装置置入术 由于传统胃底折叠术存在许多术后并发症, 人们开始研究采用外置装置增加食管下端括约肌张力, 抑制反流症状. 最早的抗反流装置出现在20时间70年代. 抗反流装置相比较于传统的抗反流手术而言, 对施术者的技能要求相对较低. 大样本研究[43]也证实抗反流装置对GERD的治疗效果, 与传统的抗反流手术相仿. 但是, 抗反流装置的置入, 同样也面临着并发症: 吞咽困难. 除此之外, 还将面临抗反流装置的移位、局部组织腐蚀作用等特殊并发症. 据文献报道[44], 因为这些并发症而导致二次手术移除抗反流装置的病例数, 占总数的10%-20%. 使人们一度对这一抗反流术式失去信心.

LINX抗反流装置的研发使人们对抗反流装置重拾信心. LINX置入术是在腹腔镜辅助下进行的一种抗反流手术. 2010年, Bonavina等[45]报道了44例患者接受LINX抗反流装置置入术. 术中将特殊的磁珠串(钛合金制成)环绕在食管下段, 从而形成一个物理性抗反流屏障. 该术式既不需改变胃的解剖结构, 又不会对局部组织产生腐蚀作用. 而且, 由于LINX抗反流装置是由含有弱磁性的磁珠构成, 在静息状态下可以自然闭合, 起到抗反流作用. 在进食时, 通过食团的物理挤压作用, 可以扩张食管, 减少吞咽困难并发症的出现. 因此, LINX抗反流装置的出现, 大大降低了传统抗反流装置的术后并发症. 目前该技术目前已在欧美国家广泛开展. 通过术后的4年随访, 87.5%的GERD患者对置入LINX抗反流装置后的生活状况感到满意, 80%的患者表示术后无需再服用PPI类抗酸药物. 鉴于LINX抗反流装置的在治疗GERD所初步显示出的安全性和可靠性, 采用LINX抗反流装置治疗GERD有可能成为未来GERD外科抗反流治疗的主要术式.

4.3 内镜下抗反流手术 腹腔镜辅助下抗反流手术所展现出来的微创手术优势, 让人们将更大的研究热情投入到微创抗反流手术的研发中. 近年来除了腹腔镜辅助治疗GERD之外, 内

镜微创技术治疗GERD也取得了巨大的发展, 他是一种很有前景的新治疗方法. 内镜下治疗GERD目前主要有3类: 内镜腔内胃食管成形术、内镜下射频治疗和内镜下注射治疗. 总的来说, 内镜治疗主要是通过降低胃食管His角的顺应性和短暂性松弛次数, 达到抗反流的作用. 而采用内镜治疗的GERD患者, 必须在术前明确无巨大膈疝, 没有广泛的Barrett食管化生, 没有严重的食管炎症和溃疡等[46].

内镜腔内胃食管成形术目前有多种辅助设备参与实施. 早期是通过EndoCinch或者plicator的缝合装置在胃底进行腔内折叠治疗. EndoCinch最早的用于治疗GERD的内镜缝合装置, 在操作过程中需要两个内镜同时进行. 在内镜下于胃食管交界处进行黏膜折叠, 形成皱褶以挡胃肠内容物的反流, 达到治疗目的. Plicator全层折叠器先在牵引器的帮助下进入食管, 然后在胃镜下使用折叠器在胃贲门处进行折叠, 形成褶皱. 近期的研究表明, 采用EndoCinch或者plicator设备治疗GERD, 短期反流症状控制疗效明显, 但长期作用效果并不可靠, 易出现缝线松动等, 远期疗效差, 目前应用的越来越少. 通过内镜下缝合系统EsophyX实施经口不切开胃底折叠术(transoral incisionless fundoplication, TIF)是近年研究的热点. EsophyX装置是一个带有内镜插入孔道的管型装置, 通过180°弯曲后到达HIS角部位. 然后用一个可360°螺旋转动的牵引针把Z线附近的全层组织旋转下拉3-5 cm. 最后由牵引器尖端伸出一个附着于缝合针上的加固器进行固定, 并在胃腔内形成全层折叠的抗反流瓣, 既能修补膈疝, 又能增加LES压力, 降低胃食管His角的顺应性, 从而起到有效抗反流作用[47]. 尤其适合膈疝直径在2 cm以下的GERD患者, 美国胃肠内镜外科医师学会证实其短期疗效显著, 可用于膈疝不大于2 cm的GERD患者[48], Testoni等[49]随访6年后证实EsophyX治疗GERD对某些患者疗效仍有效.

射频治疗是通过射频治疗仪的电极产生射频电流, 射频电流在局部组织内转化为热能(65 ℃-85 ℃), 热能刺激导致LES肌破坏、再生, 食管胶原分子短缩, 胶原结构重建, 重塑食管下段LES肌和胃贲门结构, 降低胃食管His角的顺应性. 同时射频能量破坏食管肌层内迷走神经节, 阻断短暂的LES松弛的诱发, 减少LES肌短暂性松弛的次数, 从而抑制反流. 代表性的射频设备是Stretta射频治疗仪. 美国胃肠内镜外科医师学会推荐对于年龄在18岁以上, 具有典型烧心、反流症状6 mo以上, 且药物治疗无效或者不理想的成年人, 如果不愿实施腹腔镜胃底折叠术, 可以推荐采用内镜下射频治疗. 术前需明确患者无严重的食管炎, 膈疝不大于2 cm, 无吞咽困难, 无自身免疫疾病史, 无自身凝血障碍等[50].

内镜下注射治疗是将一种生物可溶性物质或者硬化剂注射到LES肌的黏膜下或者肌层, 从而达到降低胃食管His角的顺应性, 抑制反流的作用. 市场上先后出现过诸如Enteryx、Gatekeeper等内镜下注射系统. 在短期疗效观察中, 内镜下注射治疗显示出良好的抗反流效果和安全性[51]. 但Enteryx系统内镜下注射治疗易将硬化剂误注射入纵隔内其他组织, 从而引起相关器官功能障碍, 甚至死亡. 而Gatekeeper内镜下注射系统的治疗效果差, 抑制反流作用弱. 导致这些内镜下注射治疗系统已逐渐退出市场[52].

鉴于以上研究结果, 目前对于内镜治疗GERD的长期有效性仍有待进一步研究证实.

5 结论

长期大量的随访已经证实外科手术治疗对于GERD的治疗是安全有效的. 而Nissen胃底折叠术仍是目前外科治疗GERD的金标准, 术后5年对反流症状的控制满意度能达到80%-90%. 相比于长期服用药物控制反流症状, 抗反流手术的实施显得更为合适可靠. 但外科抗反流手术治疗也不是毫无缺点的. 文献报道约有4%-8%的患者会在胃底折叠术后出现复发, 甚至是在反流的基础上还出现了吞咽困难、早饱、腹胀等[53]. 因此, 术前对于外科抗反流手术患者的选择以及外科手术方案的选择是尤为重要的. 此外, 外科医师的手术技能水平也是影响术后并发症和术后复发率的一个很重要的影响因素.

同行评价
本文较全面地反映了目前胃食管反流的治疗现状.

6 参考文献

1 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]

2 Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of

gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 1-14 [PMID: 24503355 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.006]
3 Tan VP, Wong BC, Wong WM, Leung WK, Tong D, Yuen MF, Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease: Cross-Sectional Study Demonstrating Rising Prevalence in a Chinese Population. *J Clin Gastroenterol* 2015 Mar 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25751371]
4 Jiang X, Lü FF, Wang WC, Liu YL. [The characteristics of gastroesophageal reflux disease overlapping with functional bowel diseases in gastrointestinal clinic]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2013; 52: 806-810 [PMID: 24378054]
5 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314]
6 Lee D, Lee KJ, Kim KM, Lim SK. Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptom presentation of erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 906-912 [PMID: 23834193 DOI: 10.3109/00365521.2013.812236]
7 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920; quiz 1943 [PMID: 16928254]
8 Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD002095 [PMID: 23728637 DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5]
9 Holtmann G, Bigard MA, Malfertheiner P, Pounder R. Guidance on the use of over-the-counter proton pump inhibitors for the treatment of GERD. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 493-500 [PMID: 21472476 DOI: 10.1007/s11096-011-9489-y]
10 Bredenoord AJ. New therapies for gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 129-138 [PMID: 20485251]
11 Orr WC, Goodrich S, Wright S, Shepherd K, Mellow M. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 553-559, e253 [PMID: 22404184 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01900.x]
12 von Rahden BH, Scheurlen M, Filser J, Stein HJ, Germer CT. [Newly recognized side-effects of proton pump inhibitors. Arguments in favour of fundoplication for GERD?]. *Chirurg* 2012; 83: 38-44 [PMID: 21909830 DOI: 10.1007/s00104-011-2173-x]
13 Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
14 Spechler SJ. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? *Dig Dis* 2014; 32: 156-163 [PMID: 24603402 DOI: 10.1159/000357184]
15 Zhang CC, Wang ZG, Wu JM, Ji F, Gao X, Hu ZW. The laparoscopic nissen fundoplication eliminates obstructive sleep apnea syndrome due to gastroesophageal reflux disease. *Indian J Surg* 2013; 75: 326-328 [PMID: 24426606 DOI: 10.1007/s12262-012-0660-z]
16 NISSEN R. [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 590-592 [PMID: 13337262]
17 DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986; 204: 9-20 [PMID: 3729589]
18 Engström C, Jamieson GG, Devitt PG, Watson DI. Meta-analysis of two randomized controlled trials to identify long-term symptoms after division of the short gastric vessels during Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2011; 98: 1063-1067 [PMID: 21618497 DOI: 10.1002/bjs.7563]
19 Gutschow CA, Hölscher AH. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 661-667 [PMID: 22526414 DOI: 10.1007/s00423-012-0952-6]
20 Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication. Effective long-term control of pathologic reflux. *Arch Surg* 1985; 120: 663-668 [PMID: 4004552]
21 Yang H, Meun C, Sun X, Watson DI. Outcome following management of dysphagia after laparoscopic anti-reflux surgery. *World J Surg* 2012; 36: 838-843 [PMID: 22302282 DOI: 10.1007/s00268-011-1416-9]
22 Rossetti M, Hell K. Fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg* 1977; 1: 439-443 [PMID: 910451]
23 Toupet A. [Technic of esophago-gastroplasty with phrenogastropexy used in radical treatment of hiatal hernias as a supplement to Heller's operation in cardiospasms]. *Mem Acad Chir* (Paris) 1963; 89: 384-389 [PMID: 13993831]
24 Lundell L. Surgical therapy of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 947-959 [PMID: 21126706 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.09.006]
25 Rawlings A, Soper NJ, Oelschlager B, Swanstrom L, Matthews BD, Pellegrini C, Pierce RA, Pryor A, Martin V, Frisella MM, Cassera M, Brunt LM. Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surg Endosc* 2012; 26: 18-26 [PMID: 21789646 DOI: 10.1007/s00464-011-1822-y]
26 Patti MG, De Pinto M M, Tong J, Wang A, Mulvihill SJ, Way LW. Comparison of laparoscopic total and partial fundoplication for gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 309-314; discussion 314-315 [PMID: 9834363]
27 Mardani J, Lundell L, Engström C. Total or posterior partial fundoplication in the treatment of GERD: results of a randomized trial after 2 decades of follow-up. *Ann Surg* 2011; 253: 875-878 [PMID: 21451393 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182171c48]
28 Doulami G, Triantafyllou S, Natoudi M, Albanopoulos K, Leandros E, Zografos G, Theodorou D. GERD-Related Questionnaires and

Obese Population: Can They Really Reflect the Severity of the Disease and the Impact of GERD on Quality of Patients' Life? *Obes Surg* 2015; 25: 1882-1885 [PMID: 25708239]
29 Telem DA, Altieri M, Gracia G, Pryor AD. Perioperative outcome of esophageal fundoplication for gastroesophageal reflux disease in obese and morbidly obese patients. *Am J Surg* 2014; 208: 163-168 [PMID: 24881017 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.02.010]
30 Paulus GF, de Vaan LE, Verdam FJ, Bouvy ND, Ambergen TA, van Heurn LW. Bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2015; 25: 860-878 [PMID: 25697125 DOI: 10.1007/s11695-015-1581-2]
31 Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347: f5934 [PMID: 24149519 DOI: 10.1136/bmj.f5934]
32 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & amp; Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring) 2013; 21 Suppl 1: S1-27 [PMID: 23529939 DOI: 10.1002/oby.20461]
33 Tutuian R. Effects of bariatric surgery on gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 434-438 [PMID: 24867157 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000083]
34 Tutuian R. Obesity and GERD: pathophysiology and effect of bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 205-212 [PMID: 21424733 DOI: 10.1007/s11894-011-0191-y]
35 Perry Y, Courcoulas AP, Fernando HC, Buenaventura PO, McCaughan JS, Luketich JD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for recalcitrant gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *JSLS* 2004; 8: 19-23 [PMID: 14974657]
36 Burgerhart JS, Schotborgh CA, Schoon EJ, Smulders JF, van de Meeberg PC, Siersema PD, Smout AJ. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux. *Obes Surg* 2014; 24: 1436-1441 [PMID: 24619293 DOI: 10.1007/s11695-014-1222-1]
37 Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 510-515 [PMID: 21130052 DOI: 10.1016/j.soard.2010.09.011]
38 Woodman G, Cywes R, Billy H, Montgomery K, Cornell C, Okerson T. Effect of adjustable gastric banding on changes in gastroesophageal reflux disease (GERD) and quality of life. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 581-589 [PMID: 22356120 DOI: 10.1185/03007995.2012.666962]
39 de Jong JR, Besselink MG, van Ramshorst B, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of adjustable gastric banding on gastroesophageal reflux and esophageal motility: a systematic review. *Obes Rev* 2010; 11: 297-305 [PMID: 19563457 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00622.x]
40 Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 138-143 [PMID: 1669393]
41 Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1548-1561; quiz 1547, 1562 [PMID: 19491872 DOI: 10.1038/ajg.2009.176]
42 Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luketich J, Schauer P. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002; 16: 1027-1031 [PMID: 11984683]
43 Hill AD, Walsh TN, Bolger CM, Byrne PJ, Hennessy TP. Randomized controlled trial comparing Nissen fundoplication and the Angelchik prosthesis. *Br J Surg* 1994; 81: 72-74 [PMID: 8313128]
44 Jalil O, Zia MK, Hassn A, Morcous P. Laparoscopic Nissen fundoplication for the management of failed Angelchik prosthesis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 77-80 [PMID: 21190477 DOI: 10.1089/lap.2010.0363]
45 Bonavina L, Saino G, Lipham JC, Demeester TR. LINX(®) Reflux Management System in chronic gastroesophageal reflux: a novel effective technology for restoring the natural barrier to reflux. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 261-268 [PMID: 23814607 DOI: 10.1177/1756283X13486311]
46 Narsule CK, Wee JO, Fernando HC. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: a review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: S74-S79 [PMID: 22513318 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.025]
47 Thomson MA. Endoscopic approaches to the treatment of GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 Suppl 2: S11-S13 [PMID: 22235451]
48 Smith CD. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2013; 27: 2655-2657 [PMID: 23689835 DOI: 10.1007/s00464-013-3011-7]
49 Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, Vailati C, Passaretti S. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study. *Surg Endosc* 2015; 29: 2770-2780 [PMID: 25480624]
50 Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2013; 27: 2658-2672 [PMID: 23801538 DOI: 10.1007/s00464-013-3010-8]
51 Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, Cohen LB, Deviere J, Foley TR, Haber GB, Peters JH, Lehman GA. Endoscopic, deep mural implantation of Enteryx for the treatment of GERD: 6-month follow-up of a multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 250-258 [PMID: 12591037]
52 Cicala M, Gabbrielli A, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M, Caviglia R, Costamagna G. Effect of

endoscopic augmentation of the lower oesophageal sphincter (Gatekeeper reflux repair system) on intraoesophageal dynamic characteristics of acid reflux. *Gut* 2005; 54: 183-186 [PMID: 15647177]
53 Yamamoto SR, Hoshino M, Nandipati KC, Lee TH, Mittal SK. Long-term outcomes of reintervention for failed fundoplication: redo fundoplication versus Roux-en-Y reconstruction. *Surg Endosc* 2014; 28: 42-48 [PMID: 24196537 DOI: 10.1007/s00464-013-3154-6]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5101

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5101-5106
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

全能干细胞在肝脏方向分化研究的进展

吉 斐, 胡安斌

吉斐, 胡安斌, 中山大学附属第一医院器官移植中心 广东省广州市 510080

胡安斌, 教授, 主要从事肝脏移植、肝脏外科、胰腺移植及小肠移植等研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81371693, 81172831
广州市产学研协同创新重大专项民生科技项目, No. 2060404
广东省科技计划基金资助项目, Nos. 2013B010404016, 2012B031800257
广东省自然科学基金资助项目, No. S2013010015935

作者贡献分布: 本文综述由吉斐在胡安斌指导下完成; 胡安斌修改并审校.

通讯作者: 胡安斌, 教授, 硕士生导师, 510080, 广东省广州市越秀区中山二路58号, 中山大学附属第一医院器官移植中心. anbinh@163.com
电话: 020-87755766

收稿日期: 2015-04-29
修回日期: 2015-05-26
接受日期: 2015-08-04
在线出版日期: 2015-11-18

Hepatic differentiation of pluripotent stem cells

Fei Ji, An-Bin Hu

Fei Ji, An-Bin Hu, Organ Transplant Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81371693, 81172831; People's Welfare Scientific and Technological Projects of Guangzhou City, No. 2060404, Scientific and Technological Projects of Guangdong Province, Nos. 2013B010404016, 2012B031800257; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. S2013010015935

Correspondence to: An-Bin Hu, Professor, Organ Transplant Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 58 Zhongshan Er Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. anbinh@163.com

Received: 2015-04-29
Revised: 2015-05-26
Accepted: 2015-08-04
Published online: 2015-11-18

Abstract

Pluripotent stem cell mainly contain two types: embryonic stem cell (ESC) and induced pluripotent stem cell (iPSC). Their hepatic differentiation and application in transplantation may make them serve as new seed cells for replacement therapy and become an effective adjunctive therapy for end-stage hepatic diseases. Recently, great progress has been made in the research of stem cell technology. For example, iPSCs can maintain pluripotency, and the application of iPSCs can avoid the ethical issues associated with the use of ESCs. The research of differentiation of stem cells has greatly shifted from differentiation into hepatic single-cell lineage to differentiation into liver tissues. All of these can improve the development of replacement therapy, and update the basic knowledge of ectogenesis of the liver.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Embryonic stem cells; Induced pluripotent stem cells; Liver; Differentiation

Ji F, Hu AB. Hepatic differentiation of pluripotent stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5101-5106
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5101.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5101

摘要

全能干细胞主要包括胚胎干细胞(embryonic

背景资料
肝脏移植是终末期肝病的唯一有效疗法, 但由于供肝的不足, 大部分病患需替代治疗, 肝细胞和肝脏组织等肝功能替代物也急需新的来源, 全能干细胞由于其全能分化性和无限增殖能力的特性而备受关注.

同行评议者
徐迅迪, 教授, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科

研发前沿
全能干细胞向肝脏的分化研究显示分化形成的肝脏组织除了肝细胞和胆管上皮细胞出现外, 还有内皮细胞和血管生成标志物血管内皮生长因子受体1、CD31/血小板内皮细胞黏附分子1的表达, 并出现了许多脉管网状结构, 其间分布着白蛋白(albumin)阳性的类肝系细胞和CK19阳性的胆管上皮细胞.

stem cell, ESC)和自体诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)两类, 其在肝脏方向的分化及移植应用, 可为肝细胞替代治疗提供新的细胞来源, 有望成为终末期肝病的有效辅助疗法. 近年干细胞技术在肝脏领域研究进展迅速, 如iPSC可在保留全能分化性的同时大大减轻ESC应用面临的伦理及免疫排斥问题, 同时干细胞分化水平也逐渐从肝系细胞的单细胞状态提升到肝脏组织的高度. 这些进展一方面推动了肝功能替代治疗技术进步; 另一方面也促进了肝脏器官体外发育基础理论的丰富和更新.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胚胎干细胞; 自体诱导多能干细胞; 肝脏; 分化

核心提示: 近些年干细胞技术在肝脏领域研究进展迅速, 全能干细胞可为肝细胞替代治疗提供新的细胞来源, 有望成为终末期肝病的有效辅助疗法, 同时干细胞分化水平也逐渐从肝系细胞的单细胞状态提升到肝脏组织的高度, 从而促进了肝功能替代治疗技术的进步.

吉斐, 胡安斌. 全能干细胞在肝脏方向分化研究的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5101-5106 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5101.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5101

0 引言

病毒性肝炎和药物等原因导致的肝功能衰竭等终末期肝病, 肝脏移植是其唯一有效疗法[1-4]. 目前全球约有5亿肝病患者需肝功能替代治疗, 大部分患者由于供肝严重不足等原因而无法施行肝移植[5-9], 急需肝细胞移植和生物人工肝等肝功能过渡替代治疗[10-12]. 因此, 肝细胞和肝脏组织等肝功能替代物也急需新的来源. 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)是来源于囊胚内细胞团的全能干细胞, 具备全能分化性和无限增殖能力[13-15], 很早即体现了向肝细胞分化的能力, 但分化移植应用面临的伦理及排斥问题仍未解决. 自体诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)是将自体成体细胞导入重编程基因, 使细胞重编程并去分化达到ESC分化水平的干细胞技术[16], 可在具备全能分化性和向肝细胞分化的同时, 大大减轻ESC应用所面临的伦理和排斥问题[17,18]. 同时, 就分化技术和水平而言, ESC和iPSC在肝脏方向的分化, 也从单细胞状态逐渐向肝脏组织水平进展提高, 从而体现了干细胞本身和其分化技术水平的进步, 本文就这方面的进展做一分析和评价.

相关报道
Hu等报道上皮型钙黏蛋白(E-cad)通过促进细胞黏附和降低细胞分化增殖中的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)水平, 而使胚胎干细胞(embryonic stem cell)在向肝方向分化时保持三维立体结构, 从而有利于肝脏组织的形成.

1 ESC和iPSC向肝细胞分化

1.1 ESC向肝细胞的分化 ESC最初从小鼠囊胚中的内细胞团分离建系, 具有分化为所有组织类型和细胞的潜能. 肝细胞属内胚层消化上皮细胞, 其分化需内皮细胞、中胚层细胞和间质细胞的诱导. 这种协同诱导方式可在ESC体外首先发育形成的拟胚体(embryoid body, EB)阶段实现, EB是ESC体外重演胚胎发育部分过程的产物, 类似体内囊胚阶段并包含三胚层细胞. 早期, Hamazaki等[19]将ESC体外培养5 d形成的EB贴壁培养于培养板中, 再模拟体内肝脏发育所需的生长因子, 依次加入成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和制瘤素(oncostatin, OSM)等并分别作为早、中、晚期诱导剂, 连续诱导9 d后分析结果, 发现实验组检测到6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate, G6P)和酪氨酸氨基转移酶(tyrosineaminotransferase, TAT)两种成熟肝细胞酶的基因表达, 白蛋白(albumin, ALB)的表达量也提高9.5倍, 进一步检测表明培养系统中分化出现了成熟肝细胞. 在此阶段, 其他研究者包括本课题组也通过EB阶段定向分化获得肝细胞和胆管细胞等, 在我们的肝细胞分离和再培养系统中, 我们将肝细胞和胆管细胞的分化效率提高到72.6%[20]和7.4%[21], 为细胞修复和肝脏组织工程学提供了丰富的细胞来源.

后来, Ishii等[22]研究了EB阶段对ESC向肝细胞分化的影响, 发现联合激活素A(activin A)诱导分化时, 不经过EB阶段的ESC分化效果更好, 还发现Activin A和Wnt3a一起可以加快限定性内胚层的形成并能诱导更多类肝细胞的产生[23,24]. FGF和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)在肝诱导过程中有着重要意义, 两者联合使用可有效的促进ALB的表达[25,26], 同时可以观察到肝性标志物上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7、CK19表达阳性的细胞成簇出现[27].

1.2 iPSC向肝细胞的分化 2007-11, 日本和美国科学家[28,29]分别宣布发现利用反转录病毒将*Oct4*、*Sox2*、*Klf4*和*c-myc*基因导入人体皮肤细胞, 转化得到与ESC功能相同的全能干细胞, 称为iPSC. iPSC具有和ESC类似的功能, 细胞处于原始状态, 分化能力强且具有无限增殖能力, 并避开了ESC研究中面临的伦理和法律问题[30]. 同时, 因为来源于自体细胞, 移植应用亦可避免免疫排斥问题. 由于以上优点, iPSC出现后迅速成为干细胞分化及移植研究中的新兴力量[30].

同ESC类似, iPSC可在某些化学物质或者诱导因子作用下向肝细胞分化. 诱导过程一般分三个步骤[31-35], 首先Activin A、Wnt3a或Foxa2可将iPSC转化为限定性内胚层细胞, 并促进其转化为肝前体细胞, 随后, 肝细胞特异生长因子FGFs、BMPs以及HGF可使其向肝系细胞分化, OSM和地塞米松(dexamethasone, DXM)使其分化为成熟的类肝细胞. 利用RT-PCR或者免疫荧光方法可检测到诱导后的类肝细胞表达肝性标志物ALB、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、CK8/18/19、肝细胞功能蛋白细胞色素P450 1A2(cytochrome P450 1A2, CYP1A2)以及转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)并且具有尿素合成和糖原储备能力[18,36]. Ogawa等[37]研究发现在培养基中加入环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)能够有效促进iPSC向类肝细胞分化和成熟, Ratziu等[38]将ESC和iPSC与小鼠胚胎成纤维细胞(Swiss 3T3细胞)进行3D共培养, 发现其分泌的Ⅰ型胶原能够显著促进类肝细胞的成熟. 细胞呈多边或立方形肝细胞形态, 出现双核或多核细胞核, 胞浆丰富呈索状排列, 电镜下还可看到丰富的线粒体、过氧化物酶体、脂质体、完整的高尔基体以及微绒毛和囊泡, 肝细胞侧面还有与毛细胆管分布相一致的连接复合体. 最后, 将分化的肝细胞移植体内, 发现肝细胞可以整合到受体肝组织内并进一步发挥成熟肝细胞功能[39].

2 干细胞向肝脏组织的分化

目前, ESC向肝系细胞的诱导分化已经取得很大进展, 但分化细胞多呈单细胞状态而不能形成肝组织, 国外Ogawa等[37]曾报道ESC分化为肝细胞组织化现象, Tsutsui等[40]检测到小鼠ESC分化为肝组织, 发现分化的肝组织不仅能够表达*Cyp2b5*、*Cyp2b10*和*Cyp3a11*等基因, 还能表达肝特异性的*Cyp7a1*, 从而证明了肝组织的存在. 另外, 我们研究[41]结果显示ESC分化形成的肝脏组织除了肝细胞和胆管上皮细胞出现外, 还有内皮细胞和血管生成标志物血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)、CD31/血小板内皮细胞黏附分子1(platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1)的表达, 并出现了许多脉管网状结构[42], 其间分布着ALB阳性的类肝系细胞和CK19阳性的胆管上皮细胞. 从功能学和形态学上均提示, 分化系统中形成了包含肝细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞和血管网在内的类肝脏组织结构. 我们进一步研究[42]表明上皮型钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)通过促进细胞黏附和降低细胞分化增殖中的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)水平, 而使ESC在向肝方向分化时保持三维立体结构, 从而有利于肝脏组织的形成.

在早期肝脏分化过程中, 来自前肠内胚层的肝特异性细胞分化形成肝芽需要内胚层上皮细胞、间质细胞以及内皮细胞的相互作用, 因此, 采用共培养的方式能模拟发育进程中的细胞的相互作用以及影响. 研究[42]显示ESC或分化的ESC与肝脏非实质细胞、胎肝细胞共培养, 对于ESC向肝细胞分化具有重要意义. 但目前共培养如何影响分化进程和细胞表型, 仍然不很清楚. Hui等[43]与Takebe等[44,45]将人iPSC与间质细胞、脐静脉内皮细胞、间充质干细胞共培养, 48 h后分化成立体结构的细胞簇, PCR检测示肝特异性基因表达, 并检测到间质细胞相关的FGF和BMP信号通路表达上调, 表明间质细胞相关的旁分泌对肝芽的形成非常重要. 进一步将体外培养形成的肝芽植入裸鼠体内, 移植后48 h即可发现肝芽新生血管与受体血管相连并有血流灌注, 新生血管在形态和密度上跟成熟肝脏血管相似, 功能性血管形成后进一步刺激肝芽的成熟从而形成肝脏组织. 显微镜下可看到肝索状结构, 并表达细胞间紧密连接蛋白1(zona occludens 1, ZO1)、ALB、CK8/18、ASGR1(asialoglycoprotein receptor 1)以及Ⅳ型胶原. 将该类肝组织移植后, 血中ALB浓度较前期报道的ALB浓度高

创新盘点

全能干细胞在肝脏的分化从单细胞状态逐渐向肝脏组织水平进展提高, 体现了干细胞本身和其分化技术水平的进步, 为终末期肝病的治疗提供新思路.

应用要点
对遗传性肝脏疾病采用干细胞进行基因介入治疗是最新发展起来并具有广泛应用前景的肝脏病治疗策略, 对终末期肝病的治疗采用干细胞分化形成的人工肝脏器官进行器官移植, 这些对于病毒性肝炎高发的中国具有长远意义.

5-10倍, 细胞色素P450功能活性增强, 并显著改善了小鼠肝损伤模型的预后.

3 干细胞向肝组织分化的应用前景

各种原因所致的肝功能不全与肝功能衰竭严重威胁着人类健康, 肝细胞移植及生物人工肝在肝病治疗中取得了一定研究进展. 目前以干细胞为基础的肝病治疗主要包括肝脏基因表达或蛋白分泌异常的疾病, 包括遗传疾病、代谢缺陷性疾病、凝血障碍疾病. 有学者[46]将ESC经过诱导分化, 再与肝非实质细胞进一步共培养, 经过*ALB*启动子驱动荧光蛋白表达并进行富集, 将种入该细胞的肝支持设备整体移植入受损的肝脏组织中, 明显改善了肝衰竭小鼠的存活率. 另有报道[47]将能够在*AFP*启动子作用下表达Hyg/EGFP的转基因ESC经过诱导, 分化成表达AFP的内胚叶细胞并移植入肝衰竭小鼠, 可以明显改善动物的短期存活率.

另外, iPSC来源的肝细胞在肝癌细胞株或肝细胞进行药物的筛选研究中也具有重要的作用, 尤其是来源于具有不同细胞色素P450多肽个体的iPSC来源的肝细胞在预测新药物的肝毒性方面具有重要价值[48], 并且疾病特异性iPSC来源的肝细胞可以用来进行新药物的开发和研究[49,50].

4 展望及存在的问题

ESC和iPSC的无限增殖能力、多向分化潜能以及外源基因高效转染系统的建立为其诱导分化产生肝细胞的研究奠定了坚实的基础, 长远来看, 对肝功能衰竭疾病采用ESC或iPSC分化形成人工肝脏器官以用于器官移植治疗也将成为可能. 另外, 对遗传性肝脏疾病采用干细胞基因介入治疗, 也是最新发展并具有广泛应用前景的肝脏病治疗策略. 因此, 全能干细胞向肝脏方向分化研究已经取得很大进展, 相信也很快将会为肝细胞移植、肝组织工程以及生物人工肝脏器官等治疗手段提供有效的细胞来源. 但是, 该领域研究也存在很多问题, 如不同的诱导体系分化得到肝脏在基因、蛋白表达、成熟程度和功能等方面存在较大的差异, 经过转入外源基因后的iPSC和经过体外培养后, 再输入体内亦会产生排斥反应, 并仍有致畸的可能, 这些都是下一步研究亟需解决的理论和技术难题.

5 结论

全能干细胞在肝脏方向的分化研究具有广阔的临床应用前景, 但距临床应用还有一定距离, 随着研究水平的提高和深入, 其在肝脏疾病的研究和治疗方面的作用将突显, 尤其对于我国病毒性肝炎高发的状况具有更长远的意义.

6 参考文献

1 Gonzalez SA, Keeffe EB. Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2011; 16: 225-250 [PMID: 21196168 DOI: 10.2741/3685]
2 Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51: 1869-1884 [PMID: 20235333 DOI: 10.1002/hep.23595]
3 Schwartz RE, Fleming HE, Khetani SR, Bhatia SN. Pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 504-513 [PMID: 24440487 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.01.003]
4 Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2143-2158 [PMID: 24605013 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2143]
5 Regalia K, Zheng P, Sillau S, Aggarwal A, Bellevue O, Fix OK, Prinz J, Dunn S, Biggins SW. Demographic factors affect willingness to register as an organ donor more than a personal relationship with a transplant candidate. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1386-1391 [PMID: 24519521 DOI: 10.1007/s10620-014-3053-2]
6 Perera MT, Mirza DF, Elias E. Liver transplantation: Issues for the next 20 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S124-S131 [PMID: 19799690 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06081.x]
7 Merion RM, Sharma P, Mathur AK, Schaubel DE. Evidence-based development of liver allocation: a review. *Transpl Int* 2011; 24: 965-972 [PMID: 21615548 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2011.01274.x]
8 Howard K, Jan S, Rose JM, Wong G, Irving M, Tong A, Craig JC, Chadban S, Allen RD, Cass A. Community preferences for the allocation of donor organs for transplantation: a discrete choice study. *Transplantation* 2015; 99: 560-567 [PMID: 25700169 DOI: 10.1097/TP.0000000000000365]
9 Roach DR, Garrett WM, Welch G, Caperna TJ, Talbot NC, Shapiro EM. Magnetic cell labeling of primary and stem cell-derived pig hepatocytes for MRI-based cell tracking of hepatocyte transplantation. *PLoS One* 2015; 10: e0123282 [PMID: 25856627 DOI: 10.1371/journal.pone.0123282]
10 Chen AA, Thomas DK, Ong LL, Schwartz RE, Golub TR, Bhatia SN. Humanized mice with ectopic artificial liver tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11842-11847 [PMID: 21746904 DOI: 10.1073/pnas.1101791108]
11 Dhawan A, Strom SC, Sokal E, Fox IJ. Human hepatocyte transplantation. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 525-534 [PMID: 20645072 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_29]
12 Fox IJ, Roy-Chowdhury J. Hepatocyte transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 878-886 [PMID:

15158325 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.04.009]
13 O'Leary T, Heindryckx B, Lierman S, van Bruggen D, Goeman JJ, Vandewoestyne M, Deforce D, de Sousa Lopes SM, De Sutter P. Tracking the progression of the human inner cell mass during embryonic stem cell derivation. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 278-282 [PMID: 22371082 DOI: 10.1038/nbt.2135]
14 Amit M, Itskovitz-Eldor J. Methods for the Derivation of Human Embryonic Stem Cell Lines[M]//Atlas of Human Pluripotent Stem Cells. Humana Press, 2012: 1-14
15 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147 [PMID: 9804556 DOI: 10.1126/science.282.5391.1145]
16 Vogel G. Breakthrough of the year. Reprogramming Cells. *Science* 2008; 322: 1766-1767 [PMID: 19095902 DOI: 10.1126/science.322.5909.1766]
17 Dalgetty DM, Medine CN, Iredale JP, Hay DC. Progress and future challenges in stem cell-derived liver technologies. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G241-G248 [PMID: 19520740 DOI: 10.1152/ajpgi.00138.2009]
18 Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, Lee AY, Zhang JY, Laird DJ, Okita K, Yamanaka S, Willenbring H. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 3120-3126 [PMID: 20739754 DOI: 10.1172/JCI43267]
19 Hamazaki T, Iiboshi Y, Oka M, Papst PJ, Meacham AM, Zon LI, Terada N. Hepatic maturation in differentiating embryonic stem cells in vitro. *FEBS Lett* 2001; 497: 15-19 [PMID: 11376655 DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02423-1]
20 Hu AB, Cai JY, Zheng QC, He XQ, Shan Y, Pan YL, Zeng GC, Hong A, Dai Y, Li LS. High-ratio differentiation of embryonic stem cells into hepatocytes in vitro. *Liver Int* 2004; 24: 237-245 [PMID: 15189275 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0910.x]
21 Hu AB, He XS, Cai JY, Zheng QC, Lei TN, Guo ZG. Hepatic differentiation of mouse ES cells into BE cells in vitro. *Cell Biol Int* 2006; 30: 459-465 [PMID: 16600644 DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.01.006]
22 Ishii T, Fukumitsu K, Yasuchika K, Adachi K, Kawase E, Suemori H, Nakatsuji N, Ikai I, Uemoto S. Effects of extracellular matrixes and growth factors on the hepatic differentiation of human embryonic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G313-G321 [PMID: 18535293 DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2008]
23 Hay DC, Fletcher J, Payne C, Terrace JD, Gallagher RC, Snoeys J, Black JR, Wojtacha D, Samuel K, Hannoun Z, Pryde A, Filippi C, Currie IS, Forbes SJ, Ross JA, Newsome PN, Iredale JP. Highly efficient differentiation of hESCs to functional hepatic endoderm requires ActivinA and Wnt3a signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 12301-12306 [PMID: 18719101 DOI: 10.1073/pnas.0806522105]
24 Behbahan IS, Duan Y, Lam A, Khoobyari S, Ma X, Ahuja TP, Zern MA. New approaches in the differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells toward hepatocytes. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 748-759 [PMID: 21336836 DOI: 10.1007/s12015-010-9216-4]
25 Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, North PE, Dalton S, Duncan SA. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51: 297-305 [PMID: 19998274 DOI: 10.1002/hep.23354]
26 Cai J, Zhao Y, Liu Y, Ye F, Song Z, Qin H, Meng S, Chen Y, Zhou R, Song X, Guo Y, Ding M, Deng H. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells. *Hepatology* 2007; 45: 1229-1239 [PMID: 17464996 DOI: 10.1002/hep.21582]
27 Brolén G, Sivertsson L, Björquist P, Eriksson G, Ek M, Semb H, Johansson I, Andersson TB, Ingelman-Sundberg M, Heins N. Hepatocyte-like cells derived from human embryonic stem cells specifically via definitive endoderm and a progenitor stage. *J Biotechnol* 2010; 145: 284-294 [PMID: 19932139 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2009.11.007]
28 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]
29 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920 [PMID: 18029452 DOI: 10.1126/science.1151526]
30 Zacharias DG, Nelson TJ, Mueller PS, Hook CC. The science and ethics of induced pluripotency: what will become of embryonic stem cells? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 634-640 [PMID: 21719620 DOI: 10.4065/mcp.2011.0054]
31 Song Z, Cai J, Liu Y, Zhao D, Yong J, Duo S, Song X, Guo Y, Zhao Y, Qin H, Yin X, Wu C, Che J, Lu S, Ding M, Deng H. Efficient generation of hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. *Cell Res* 2009; 19: 1233-1242 [PMID: 19736565 DOI: 10.1038/cr.2009.107]
32 Sullivan GJ, Hay DC, Park IH, Fletcher J, Hannoun Z, Payne CM, Dalgetty D, Black JR, Ross JA, Samuel K, Wang G, Daley GQ, Lee JH, Church GM, Forbes SJ, Iredale JP, Wilmut I. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51: 329-335 [PMID: 19877180 DOI: 10.1002/hep.23335]
33 Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1: 57-64 [PMID: 24648894]
34 Ng S, Schwartz RE, March S, Galstian A, Gural N, Shan J, Prabhu M, Mota MM, Bhatia SN. Human iPSC-derived hepatocyte-like cells support Plasmodium liver-stage infection in vitro. *Stem Cell Reports* 2015; 4: 348-359 [PMID: 25660406 DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.01.002]
35 Chen YF, Tseng CY, Wang HW, Kuo HC, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced

名词解释

上皮间质转化(EMT): 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象.

同行评价

随着对干细胞包括全能干细胞的认识深入, 对再生医学的发展起到了极大的推动作用. 肝脏作为人体重要的实质脏器, 干细胞在其生理、病理过程中有着广泛而复杂的功能. 本文对全能干细胞在肝脏的分化方面的研究进展以及自己的研究结果进行了简要评述与总结, 提出干细胞的临床应用前景与需要解决的关键问题, 有参考价值, 使用文献较新.

pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55: 1193-1203 [PMID: 22095466 DOI: 10.1002/hep.24790]

36 Chaudhari P, Prasad N, Tian L, Jang YY. Determination of Functional Activity of Human iPSC-Derived Hepatocytes by Measurement of CYP Metabolism. *Methods Mol Biol* 2014 Nov 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25410290 DOI: 10.1007/7651_2014_145]

37 Ogawa S, Surapisitchat J, Virtanen C, Ogawa M, Niapour M, Sugamori KS, Wang S, Tamblyn L, Guillemette C, Hoffmann E, Zhao B, Strom S, Laposa RR, Tyndale RF, Grant DM, Keller G. Three-dimensional culture and cAMP signaling promote the maturation of human pluripotent stem cell-derived hepatocytes. *Development* 2013; 140: 3285-3296 [PMID: 23861064 DOI: 10.1242/dev.090266]

38 Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-110 [PMID: 18503774 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.078]

39 Bokhari M, Carnachan RJ, Cameron NR, Przyborski SA. Novel cell culture device enabling three-dimensional cell growth and improved cell function. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 1095-1100 [PMID: 17276400 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.01.105]

40 Tsutsui M, Ogawa S, Inada Y, Tomioka E, Kamiyoshi A, Tanaka S, Kishida T, Nishiyama M, Murakami M, Kuroda J, Hashikura Y, Miyagawa S, Satoh F, Shibata N, Tagawa Y. Characterization of cytochrome P450 expression in murine embryonic stem cell-derived hepatic tissue system. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 696-701 [PMID: 16415121 DOI: 1641512110.1124/dmd.105.007674]

41 Hu A, Shang C, Li Q, Sun N, Wu L, Ma Y, Jiao X, Min J, Zeng G, He X. Epithelial-mesenchymal transition delayed by E-cad to promote tissue formation in hepatic differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 877-887 [PMID: 24266635 DOI: 10.1089/scd.2013.0354]

42 Fox IJ, Duncan SA. Engineering liver tissue from induced pluripotent stem cells: a first step in generating new organs for transplantation? *Hepatology* 2013; 58: 2198-2201 [PMID: 24114924 DOI: 10.1002/hep.26737]

43 Hui EE, Bhatia SN. Micromechanical control of cell-cell interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5722-5726 [PMID: 17389399 DOI: 10.1073/pnas.0608660104]

44 Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S, Adachi Y, Taniguchi H. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013; 499: 481-484 [PMID: 23823721 DOI: 10.1038/nature12271]

45 Takebe T, Zhang RR, Koike H, Kimura M, Yoshizawa E, Enomura M, Koike N, Sekine K, Taniguchi H. Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nat Protoc* 2014; 9: 396-409 [PMID: 24457331 DOI: 10.1038/nprot.2014.020]

46 Soto-Gutiérrez A, Kobayashi N, Rivas-Carrillo JD, Navarro-Alvarez N, Zhao D, Okitsu T, Noguchi H, Basma H, Tabata Y, Chen Y, Tanaka K, Narushima M, Miki A, Ueda T, Jun HS, Yoon JW, Lebkowski J, Tanaka N, Fox IJ. Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1412-1419 [PMID: 17086173 DOI: 10.1038/nbt1257]

47 Ishii T, Yasuchika K, Machimoto T, Kamo N, Komori J, Konishi S, Suemori H, Nakatsuji N, Saito M, Kohno K, Uemoto S, Ikai I. Transplantation of embryonic stem cell-derived endodermal cells into mice with induced lethal liver damage. *Stem Cells* 2007; 25: 3252-3260 [PMID: 17885077 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0199]

48 Heppner KM, Perez-Tilve D. GLP-1 based therapeutics: simultaneously combating T2DM and obesity. *Front Neurosci* 2015; 9: 92 [PMID: 25852463 DOI: 10.3389/fnins.2015.00092]

49 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]

50 Zhou WL, Medine CN, Zhu L, Hay DC. Stem cell differentiation and human liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2018-2025 [PMID: 22563188 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2018]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5107

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5107-5112
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

自噬–非酒精性脂肪肝病的治疗新靶向

毛雨晴, 樊晓明

毛雨晴, 樊晓明, 复旦大学附属金山医院消化内科 上海市 201508

樊晓明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝损伤、肝纤维化等消化系统疾病及消化系肿瘤的化学预防及信号传导研究.

上海市卫生局基金资助项目, No. 2010075
上海市自然科学基金资助项目, No. 11ZR1405700
上海市医学重点专科建设计划基金资助项目, No. ZK2012B20

作者贡献分布: 本文由毛雨晴评述; 樊晓明审阅.

通讯作者: 樊晓明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201508, 上海市金山区龙航路1508号, 复旦大学附属金山医院消化内科.
xiaomingfan57@hotmail.com
电话: 021–57949999–490

收稿日期: 2015–04–30
修回日期: 2015–06–01
接受日期: 2015–06–10
在线出版日期: 2015–11–18

Autophagy, a new target for non-alcoholic fatty liver disease therapy

Yu-Qing Mao, Xiao-Ming Fan

Yu-Qing Mao, Xiao-Ming Fan, Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Affiliated of Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 2010075; Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, No. 11ZR1405700; Foundation of Key Clinical Discipline Construction Program of Shanghai Municipality, No. ZK2012B20

Correspondence to: Xiao-Ming Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Affiliated of Fudan University, 1508 Longhang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China. xiaomingfan@hotmail.com

Received: 2015-04-30
Revised: 2015-06-01
Accepted: 2015-06-10
Published online: 2015-11-18

Abstract

The importance of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased among human liver diseases with the change of diet structure in recent decades worldwide. NAFLD occurs as a spectrum from simple hepatic steatosis, steatohepatitis to cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. Although the molecular mechanisms of NAFLD have been intensively investigated, effective therapeutic methods are still lacking. Autophagy is a cell survival mechanism for self-digesting excess or defective organelles, which are used for materials and energy recycling. Recent studies have revealed that autophagy is closely linked to NAFLD. Autophagy reduces intracellular lipid droplets by enclosing them and fusing with lysosomes for degradation. Furthermore, autophagy is involved in attenuating inflammation and fibrosis, even hepatoma. However, autophagy is regarded as a double-edged sword, and the relationship between autophagy and NAFLD is controversial.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Autophagy; Steatosis; Steatohepatitis; Fibrosis; Carcinogenesis

Mao YQ, Fan XM. Autophagy, a new target for non-alcoholic fatty liver disease therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5107-5112 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5107.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5107

背景资料
非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前常见的一种肝病, 经历从单纯脂肪变, 炎症损伤, 纤维化甚至肝癌的自然病程. 目前除饮食控制和锻炼, 仍缺乏其治疗的有效药物. 而自噬是细胞内自我消化的一种机制, 在许多系统疾病中都有作用. 目前认为自噬是一把双刃剑.

同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研发前沿
自噬作为NAFLD治疗的新靶向, 将成为研究热点. 但自噬在噬脂性和脂质合成, 减轻炎症和细胞死亡, 激活星状细胞和降解胶原蛋白, 促进肿瘤或抑制肿瘤生长等方面都存在矛盾. 自噬的最佳时间, 程度, 是否存在组织或细胞特异性, 能否选择性被抑制, 都将成为亟待解决的问题.

摘要

随着饮食结构和生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在人类肝病谱中, 占据越来越重要的地位. NAFLD经历由单纯脂肪变性, 脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝癌的自然病程. 虽然NAFLD的分子机制已经被深入研究, 但目前仍缺乏有效的药物治疗方法. 自噬作为一种细胞内的自我保护机制, 能将细胞内损伤或多余的细胞成分进行自我消化, 并为细胞器重新合成提供物质和能量循环的过程, 可能在多种疾病的发生, 发展及治疗中起到重要作用. 研究表明, 自噬与NAFLD密切相关. 但是自噬是一把双刃剑, 目前与NAFLD的关系仍存在争议.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 自噬; 单纯脂肪变性; 脂肪性肝炎; 肝纤维化; 肝癌

核心提示: 自噬是一把双刃剑, 体现在单纯脂肪病变、炎症、纤维化及肿瘤等病变过程. 自噬或能通过吞噬降解脂滴减轻肝细胞内脂肪含量, 却在脂质和合成和成熟分化中起到作用. 自噬能减少细胞能量消耗, 改善炎症反应, 但过度自噬会导致细胞死亡. 自噬为纤维化中关键细胞-星状细胞的活化提供能量, 同时在细胞外基质的降解起到重要作用. 自噬能通过细胞死亡方式抑制肿瘤发展, 却也能帮助肿瘤度过能量缺乏的难关. 如果能合理利用, 自噬或能成为非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease)治疗的新靶点.

毛雨晴, 樊晓明. 自噬-非酒精性脂肪肝病的治疗新靶向. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5107-5112 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5107.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5107

相关报道
自噬是目前研究热点. 目前关于自噬和脂肪肝的研究主要着眼于自噬的吞噬功能. 多数研究认为自噬能通过增加细胞内脂滴降解减轻脂肪肝, 而关于自噬在脂质合成中作用的研究仍不多. 自噬在炎症损伤及肿瘤方面作用的研究也存在争议. 在纤维化方面, 多数研究认为自噬为星状细胞活化提供能量, 对自噬在胶原降解方面的研究仍较少.

0 引言

研究表明, 自噬在非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生及发展起到最重要调节作用. 自噬能降解肝细胞内脂滴, 并减轻细胞炎症反应, 从而改善NAFLD病变. 此外, 自噬在肝纤维化及肝癌中也有调节作用. 自噬或能成为治疗NAFLD的新靶向.

1 NAFLD

NAFLD是全世界非常普遍的一种慢性肝病. 随着饮食结构和生活习惯的改变, 在肝脏疾病谱中占据日益重要的地位. NAFLD定义为排除过量饮酒或使用促脂肪变性药物, 遗传异常等引起肝脂肪变性的继发性因素后经影像学或组织学证据表明肝脏脂肪变性的肝病综合征, 经历由单纯脂肪性变发展为肝炎、肝硬化甚至肝癌的自然病程[1]. NAFLD与胰岛素抵抗、2型糖尿病有密切关系[2]. 研究[3]表明, NAFLD较非NAFLD患者而言, 有更高患动脉粥样硬化的风险, 并可能成为动脉硬化独立的危险因素. 目前, 除了饮食控制和健康锻炼, NAFLD仍缺乏有效的药物治疗方法.

2 自噬

自噬是一种依赖于溶酶体降解系统的对多余或损伤细胞器的自我消化过程, 为细胞合成新的细胞器提供原料及能量循环. 在正常情况下自噬表达较少, 但易受环境影响, 在饥饿, 感染及肿瘤等情况下自噬表达增加, 通过降解损伤细胞器及错误折叠蛋白获得能量. 根据自噬发生机制和功能的不同可以分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)[4]. 但自噬是一把双刃剑[5], 过度自噬激活会加重细胞损伤及死亡, 被称为Ⅱ型程序性细胞死亡. 自噬的发生主要经过4个过程: 自噬膜形成, 自噬体形成, 自噬体运输及自噬溶酶体形成、降解过程[6]. 目前大于30种自噬相关的基因(autophagy related gene, Atg)在酵母中被发现, 部分在哺乳动物中存在同源体[7]. 微管相关轻链蛋白3(microtubule associated protein light chain 3, LC3)是自噬的主要生物标记蛋白[8]. 自噬相关的信号调节通路主要包括Ⅰ型磷脂酰丝氨酸3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)通路, 负向调节自噬发生[9]; Ⅲ型PI3K/Beclin-1通路, 正向调节自噬发生[10]; 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路, 促进自噬过程[11].

3 自噬和单纯脂肪变

3.1 自噬促进脂滴分解 研究[12]表明, 自噬能降解肝细胞内的脂滴, 从而改善脂肪肝. 这个过程可以成为噬脂性(lipophagy). 细胞内的脂滴被双膜结构的自噬小体包围, 并转运到溶酶体结合成为自噬溶酶体从而降解成为游离

脂肪酸. 增加的脂肪酸通过线粒体β氧化, 产生能量[13]. Singh等[14]研究发现, 在脂肪酸刺激肝细胞形成脂肪肝的模型中, 3-甲基腺嘌呤(3-methyl adenine, 3-MA)干预组较未干预的细胞内脂质含量明显增加, 脂滴颗粒增大. 这一结果在体内模型中也得到证实. 自噬相关基因*Atg5*敲除的小鼠高脂饮食后比正常鼠肝细胞内脂质含量明显增加. 相反, 自噬激动剂-雷帕霉素刺激, 能明显降低肝细胞内的脂质含量[15]. 甲状腺激素, 人体主要的促进代谢的激素, 或能够通过增加自噬促进细胞内脂质的氧化分解, 而这种作用能被Atg5所阻断[16]. 最近研究还发现, 咖啡能够降低体内和体外脂肪肝模型中的脂质含量和β-羟基丁酸, 一种脂肪的分解产物, 并且增加LC3II, 即自噬活性增加的生物标记, 提示咖啡能通过增加自噬而达到改善脂肪肝的作用. 不仅如此, 肝细胞*Atg5*基因敲除后, 细胞内脂质含量明确增加, β羟基丁酸含量下降, 提示脂肪分解也下降[17]. 此外, 自噬还能降低细胞内胆固醇水平, 在预防动脉硬化可能有保护作用[18]. 上述研究都表明自噬能促进脂滴的降解减轻脂肪肝.

3.2 自噬调节脂肪合成和脂肪组织分化 虽然多数研究支持自噬能促进脂滴降解减轻脂肪肝, 但是也有研究[8,19]认为, 自噬作为一种体内保护性的机制, 在脂质的合成以及脂肪组织的成熟分化都起到重要作用. Goldman等[20]研究发现, 敲除白色脂肪组织中的自噬基因7(*Atg7*)的小鼠比野生型小鼠的体型更小, 脂肪组织中在光镜下可见更多更小的脂肪细胞, 其内呈多腔室结构, 电镜下可见更多的线粒体. 相反, 野生型小鼠脂肪组织的细胞更大, 数量更少, 呈单腔结构, 电镜下线粒体较少. 这些结构, 自噬在白色脂肪组织的合成及线粒体稳态有重要作用. 在小鼠实验中敲除Atg7发现脂质的合成受到影响[21]. 类似地, Ma等[22]发现, 敲除小鼠*FIP200*基因, 一个哺乳动物自噬相关复合体1的核心亚单位基因, 在高脂饮食诱导脂肪肝后, 和正常鼠诱导脂肪肝后相比, 肝脏的脂质含量明显下降, 并且脂肪从头合成的酶也有所下调. 自噬不仅在脂肪合成中有作用, 并在白色脂肪组织的成熟和分化中发挥作用. 研究[23]表明敲除Atg5的小鼠胚胎纤维母细胞不能完成向脂肪细胞分化的过程, 大多形成较小的脂滴然后死亡. 此外, 线粒体稳态在脂肪分化过程中也有作用. 在脂质合成和白色脂肪组织分化的早期, 脂肪细胞内的线粒体数量较多, 可能因线粒体氧化能为脂肪合成和分化提供能量和底物, 而在成熟脂肪细胞中的线粒体较少, 或许与对能量和底物的需求降低有关[24]. 而自噬能吞噬多余的线粒体, 称为线粒体自噬, 敲除自噬基因的细胞不能完成脂肪合成与分化合成, 或许与打破线粒体稳态有关.

研究发现自噬还能抑制白色脂肪组织向棕色脂肪组织的分化. 敲除脂肪组织*Atg7*基因降低了白色脂肪含量, 增加棕色脂肪含量[25]. 而棕色脂肪组织更易于氧化, 提供能量. 从而抑制自噬能减少脂肪组织储存, 促进氧化.

总之, 自噬在脂肪的合成、分化与降解中均存在调节作用, 其结构可能与综合效应有关, 也与自噬作用的部位有关.

创新盘点

通过单纯脂肪病变, 非酒精性脂肪肝炎, 肝纤维化及肝癌几个方面概况了自噬在其中的作用并总结其矛盾之处, 提出假设和疑问, 并非单纯叙述, 为进一步的研究提供一定思路.

4 自噬和非酒精性脂肪肝炎

长期脂毒性能导致肝细胞损伤, 由单纯脂肪变性发展为脂肪性肝炎. 自噬首先作为一种细胞内的保护机制, 能改善细胞的炎症损伤. 过多游离脂肪酸的氧化超出线粒体的氧化能力造成氧化应激, 产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 损伤线粒体并导致ROS的累积[26,27]. 自噬能通过线粒体自噬吞噬降解损伤的线粒体, 减轻细胞氧化应激[27]. 同样, 过多未折叠蛋白的积累会增加内质网应激而损伤细胞[28,29], 自噬能通过内质网自噬降解多余的未折叠蛋白, 通过减轻内质网应激改善细胞损伤[30].

但是, 自噬是一把双刃剑, 过度自噬会导致细胞死亡, 被称为II型程序性细胞死亡. 抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)与自噬相关蛋白Beclin-1相结合, 抑制了自噬, 而某些损伤因素导致Bcl-2和Beclin-1解离, 分别促进了凋亡和自噬, 导致细胞损伤[10,31-34]. 但自噬与炎症和凋亡的关系仍存在争议, 可能与自噬的程度, 发生的时间及细胞和组织类型有关, 需要进一步研究.

5 自噬和纤维化

非酒精性脂肪肝炎发生后, 机体通过自我修复, 促进细胞间基质的分泌与累积, 逐渐发展为肝纤维化. 而星状细胞是促进肝纤维化的主要细胞, 能合成和分泌细胞基质. 研究[35]表明, 自噬能为星状细胞的活化提供能量, 从而促进肝纤

应用要点
为自噬在NAFLD中作用的进一步研究提供一定的思路.

维化. 四氯化碳诱导的肝纤维化的小鼠中, 自噬相关蛋白表达增加, 伴随星状细胞中脂滴的减少. 相反, 敲除小鼠的自噬相关基因*Atg5*后, 小鼠肝纤维化程度明显减轻, 并且星状细胞中脂滴含量增加, 推测自噬能通过降解星状细胞中的脂滴为其活化提供能量, 促进肝纤维化[36]. 但是早期研究[37-39]发现, 雷帕霉素, 一种mTOR(mammalian target of rapamycin)的抑制剂, 能促进自噬, 却能减轻肝纤维化程度. 这与雷帕霉素的直接抑制增殖作用有关或是间接自噬抑制作用有关仍有争议, 需要进一步研究. 增加自噬基因敲除小鼠的研究, 及基因敲除鼠中提取的原代星状细胞的研究, 或有更大意义[40].

自噬不仅与星状细胞活化有关, 还可能与胶原蛋白降解有关[41,42]. 研究[42]发现, 药物或基因方法抑制自噬增加小鼠肾脏和肾系膜细胞中Ⅰ型胶原蛋白的含量, 提示自噬或能促进Ⅰ型胶原蛋白的降解.

纤维化是机体对组织炎症损伤后的保护反应, 通过增加细胞外基质修复损伤组织. 而自噬作为一种细胞保护机制, 能减轻细胞炎症损伤, 或与降解胶原蛋白协同, 减轻肝纤维化. 但自噬能激活干星状细胞, 促进肝纤维化. 我们假设自噬如果能在星状和其他纤维化细胞中被选择性抑制, 这种选择性抑制剂将成为抗纤维化的理想药物. 自噬与肝纤维化的复杂关系仍有争议, 需要进一步研究.

6 自噬和肿瘤

NAFLD最终有发展成肝癌的可能. 自噬与肿瘤的关系也非常复杂, 犹如一把双刃剑. Liang等[43]最早提出自噬相关蛋白Beclin-1与肿瘤抑制有关. *Beclin-1*基因敲除的小鼠增加了自发性肝癌发生的风险[44]. 此外, 许多肿瘤抑制基因如*PTEN*、*TSC1*和*TSC2*能通过抑制mTOR促进自噬, 推测自噬能抑制肿瘤. 相反, 生长相关蛋白Ⅰ型PI3K/Akt, 通过促进mTOR抑制自噬, 却能激活癌基因[45]. 自噬作为细胞保护机制, 能帮助机体度过饥饿及应激环境, 或能为肿瘤细胞在营养缺乏的环境中提供能量, 甚至促进其生长[46,47]. 自噬最终促进或抑制肿瘤, 目前仍无确定结论[47,48].

7 结论

NAFLD是非常普遍的慢性肝病, 经历从单纯脂肪病变、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化甚至肝癌的演变过程. 自噬作为一种细胞保护机制, 与脂肪肝有着密切关系. 但是目前自噬与NAFLD的关系仍不十分清楚, 需要进一步研究. 自噬或能降解肝细胞内脂滴, 减轻细胞炎症反应, 促进细胞内胶原蛋白降解, 从而成为治疗NAFLD的新靶点. 但自噬是一把双刃剑, 其可能带来的不良反应也须考虑, 如自过度自噬或增加细胞损伤, 促进星状细胞活化促进纤维化等.

8 参考文献

1 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]

2 Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713-723 [PMID: 23929732 DOI: 10.1002/hep.26672]

3 Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Jeong SH, Lee DH, Lee HS, Larson J, Therneau TM, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; 56: 605-613 [PMID: 22271511 DOI: 10.1002/hep.25593]

4 Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Dröge W, Ffrench M, Terman A. Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy* 2005; 1: 131-140 [PMID: 16874025 DOI: 10.4161/auto.1.3.2017]

5 Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 2004; 306: 990-995 [PMID: 15528435 DOI: 10.1126/science.1099993]

6 Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123-1134 [PMID: 20810185 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.006]

7 Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 2010; 140: 313-326 [PMID: 20144757 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.028]

8 Lapierre LR, Silvestrini MJ, Nuñez L, Ames K, Wong S, Le TT, Hansen M, Meléndez A. Autophagy genes are required for normal lipid levels in C. elegans. *Autophagy* 2013; 9: 278-286 [PMID: 23321914 DOI: 10.4161/auto.22930]

9 Murrow L, Debnath J. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 105-137 [PMID: 23072311 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163918]

10 Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, Das DN, Bhutia SK. Autophagy and apoptosis: where do they meet? *Apoptosis* 2014; 19: 555-566 [PMID: 24415198 DOI: 10.1007/s10495-014-0967-2]

11 Takagi H, Matsui Y, Hirotani S, Sakoda H, Asano

T, Sadoshima J. AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia in vivo. *Autophagy* 2007; 3: 405-407 [PMID: 17471015 DOI: 10.4161/auto.4281]
12 Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death Differ* 2013; 20: 3-11 [PMID: 22595754 DOI: 10.1038/cdd.2012.63]
13 Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* 2010; 330: 1344-1348 [PMID: 21127245 DOI: 10.1126/science.1193497]
14 Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458: 1131-1135 [PMID: 19339967 DOI: 10.1038/nature07976]
15 Lin CW, Zhang H, Li M, Xiong X, Chen X, Chen X, Dong XC, Yin XM. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice. *J Hepatol* 2013; 58: 993-999 [PMID: 23339953 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.011]
16 Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X, Privalsky ML, Cheng SY, Stevens RD, Summers SA, Newgard CB, Lazar MA, Yen PM. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2428-2438 [PMID: 22684107 DOI: 10.1172/JCI60580]
17 Sinha RA, Farah BL, Singh BK, Siddique MM, Li Y, Wu Y, Ilkayeva OR, Gooding J, Ching J, Zhou J, Martinez L, Xie S, Bay BH, Summers SA, Newgard CB, Yen PM. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1366-1380 [PMID: 23929677 DOI: 10.1002/hep.26667]
18 Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1124-1133 [PMID: 23545567 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.03.007]
19 Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim do H, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013; 19: 83-92 [PMID: 23202295 DOI: 10.1038/nm.3014]
20 Goldman S, Zhang Y, Jin S. Autophagy and adipogenesis: implications in obesity and type II diabetes. *Autophagy* 2010; 6: 179-181 [PMID: 20110772 DOI: 10.4161/auto.6.1.10814]
21 Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19860-19865 [PMID: 19910529 DOI: 10.1073/pnas.0906048106]
22 Ma D, Molusky MM, Song J, Hu CR, Fang F, Rui C, Mathew AV, Pennathur S, Liu F, Cheng JX, Guan JL, Lin JD. Autophagy deficiency by hepatic FIP200 deletion uncouples steatosis from liver injury in NAFLD. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 1643-1654 [PMID: 23960084 DOI: 10.1210/me.2013-1153]
23 Baerga R, Zhang Y, Chen PH, Goldman S, Jin S. Targeted deletion of autophagy-related 5 (atg5) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice. *Autophagy* 2009; 5: 1118-1130 [PMID: 19844159 DOI: 10.4161/auto.5.8.9991]
24 Goldman SJ, Zhang Y, Jin S. Autophagic degradation of mitochondria in white adipose tissue differentiation. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1971-1978 [PMID: 21126221 DOI: 10.1089/ars.2010.3777]
25 Singh R, Xiang Y, Wang Y, Baikati K, Cuervo AM, Luu YK, Tang Y, Pessin JE, Schwartz GJ, Czaja MJ. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3329-3339 [PMID: 19855132 DOI: 10.1172/JCI39228]
26 Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 9-14 [PMID: 21179058 DOI: 10.1038/nrm3028]
27 Zhang Y, Qi H, Taylor R, Xu W, Liu LF, Jin S. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient S. cerevisiae strains. *Autophagy* 2007; 3: 337-346 [PMID: 17404498 DOI: 10.4161/auto.4127]
28 Masaki R, Yamamoto A, Tashiro Y. Cytochrome P-450 and NADPH-cytochrome P-450 reductase are degraded in the autolysosomes in rat liver. *J Cell Biol* 1987; 104: 1207-1215 [PMID: 3106362 DOI: 10.1083/jcb.104.5.1207]
29 Yang L, Wu D, Wang X, Cederbaum AI. Cytochrome P4502E1, oxidative stress, JNK, and autophagy in acute alcohol-induced fatty liver. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 1170-1180 [PMID: 22749809 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.029]
30 Yin XM, Ding WX, Gao W. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1002/hep.22146]
31 Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer M, Schneider MD, Levine B. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005; 122: 927-939 [PMID: 16179260 DOI: 10.1016/j.cell.2005.07.002]
32 Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Beclin 1 interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: impact on the aging process. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 520-534 [PMID: 23220384 DOI: 10.1016/j.arr.2012.11.004]
33 Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy* 2008; 4: 949-951 [PMID: 18769111 DOI: 10.4161/auto.6788]
34 Komiya K, Uchida T, Ueno T, Koike M, Abe H, Hirose T, Kawamori R, Uchiyama Y, Kominami E, Fujitani Y, Watada H. Free fatty acids stimulate autophagy in pancreatic β-cells via JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401: 561-567 [PMID: 20888798 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.09.101]
35 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
36 Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, Czaja MJ, Friedman SL. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. *Gastroenterology* 2012;

名词解释
自噬：是一种依赖于溶酶体降解系统的对多余或损伤细胞器的自我消化过程，为细胞合成新的细胞器提供原料及能量循环．自噬同时也被称为Ⅱ型程序性细胞死亡，过度自噬会引起细胞死亡．

同行评价

本文关注自噬在NAFLD中研究进展, 比较详细的描述了自噬在单纯脂肪变性, 脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝癌的自然病程中的作用, 文笔流畅, 参考全面, 对于了解自噬在NAFLD中研究进展有一定参考价值.

142: 938-946 [PMID: 22240484 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044]
37 Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-1380 [PMID: 10361877]
38 Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dorn C, Hellerbrand C, Stickel F. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011; 55: 388-398 [PMID: 21168455 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.044]
39 Zhu J, Wu J, Frizell E, Liu SL, Bashey R, Rubin R, Norton P, Zern MA. Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1198-1204 [PMID: 10535884 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70406-3]
40 Thoen LF, Guimarães EL, Grunsven LA. Autophagy: a new player in hepatic stellate cell activation. *Autophagy* 2012; 8: 126-128 [PMID: 22082960 DOI: 10.4161/auto.8.1.18105]
41 Ishida Y, Yamamoto A, Kitamura A, Lamandé SR, Yoshimori T, Bateman JF, Kubota H, Nagata K. Autophagic elimination of misfolded procollagen aggregates in the endoplasmic reticulum as a means of cell protection. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 2744-2754 [PMID: 19357194 DOI: 10.1091/mbc.E08-11-1092]
42 Kim SI, Na HJ, Ding Y, Wang Z, Lee SJ, Choi ME. Autophagy promotes intracellular degradation of type I collagen induced by transforming growth factor (TGF)-β1. *J Biol Chem* 2012; 287: 11677-11688 [PMID: 22351764 DOI: 10.1074/jbc.M111.308460]
43 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]
44 Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, Rosen J, Eskelinen EL, Mizushima N, Ohsumi Y, Cattoretti G, Levine B. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003; 112: 1809-1820 [PMID: 14638851 DOI: 10.1172/JCI20039]
45 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
46 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.06.001]
47 Bhutia SK, Mukhopadhyay S, Sinha N, Das DN, Panda PK, Patra SK, Maiti TK, Mandal M, Dent P, Wang XY, Das SK, Sarkar D, Fisher PB. Autophagy: cancer's friend or foe? *Adv Cancer Res* 2013; 118: 61-95 [PMID: 23768510 DOI: 10.1016/B978-0-12-407173-5.00003-0]
48 Chen P, Cescon M, Bonaldo P. Autophagy-mediated regulation of macrophages and its applications for cancer. *Autophagy* 2014; 10: 192-200 [PMID: 24300480 DOI: 10.4161/auto.26927]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5113

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5113-5122
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

糖尿病非酒精性脂肪肝防治新进展

周赛君, 于德民, 于 珮

周赛君, 于德民, 于珮, 天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病血液透析科 卫生部激素与发育重点实验室 天津市 300070

于珮, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事糖尿病慢性并发症发病机制研究.

天津市科技支撑重大基金资助项目, No. 13ZCZDSY01300
天津市卫生局科技支撑重大基金资助项目, No. 2012KG135

作者贡献分布: 述评撰写由周赛君完成; 于德民与于珮负责述评指导与审校.

通讯作者: 于珮, 教授, 主任医师, 300070, 天津市和平区同安道66号, 天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病血液透析科, 卫生部激素与发育重点实验室. yupei@tijmu.edu.cn
电话: 022-23333222

收稿日期: 2015-04-28
修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-06-24
在线出版日期: 2015-11-18

Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Sai-Jun Zhou, De-Min Yu, Pei Yu

Sai-Jun Zhou, De-Min Yu, Pei Yu, Department of Diabetic Nephropathy Hemodialysis, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Key Fund, No. 13ZCZDSY01300; Tianjin Health Bureau Science and Technology Key Fund, No. 2012KG135

Correspondence to: Pei Yu, Professor, Chief Physician, Department of Diabetic Nephropathy Hemodialysis, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 66 Tongan Street, Heping District, Tianjin 300070, China. yupei@tijmu.edu.cn

Received: 2015-04-28
Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-06-24
Published online: 2015-11-18

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is frequently seen in the type 2 diabetes mellitus (T2DM) population. Insulin resistance is the pathophysiologic bridge which links T2DM and NAFLD. Coexistence of both diseases indicates more severe diseases and higher risk of death. As a result, it is urgent to effectively control NAFLD in patients with T2DM. The advent of glucagon like peptide-1 (GLP-1) agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors brings new hope for effectively managing NAFLD in T2DM patients. Bariatric surgery provides obese T2DM patients with a powerful means to treat NAFLD. The discovery of adipokines such as adiponectin and fibroblast growth factor 21 (FGF21) may point to a new research direction for NAFLD. In this paper, we present therapeutic options currently available for NAFLD in T2DM patients as well as the present research progress in NAFLD with T2DM, with regards to epidemiology and pathophysiologic links between them.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Therapeutic options

Zhou SJ, Yu DM, Yu P. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type

背景资料
2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前亟待解决的两大公共卫生问题, 且NALFD在T2DM人群中广泛流行. 二者合并发病, 可显著增加患者肝脏相关死亡和心血管死亡风险. 因此有效防治T2DM患者NALFD刻不容缓.

同行评议者
郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

研发前沿

目前GLP-1R/GCGR双受体激动剂, 在动物实验中, 展示出良好的改善糖代谢、减少能量摄入、降低体质量等作用; 脂联素、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21)等脂肪因子在动物试验中也表现出良好的改善能量代谢和肝脏病理组织学变化, 但脂肪因子类走进临床还需要大量的研究.

2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5113-5122 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5113.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5113

摘要

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人群中广泛流行. 胰岛素抵抗架起了T2DM和NAFLD间相互联系的病生理桥梁. 两者合并发病, 预示着病情的加重和死亡风险的增加, 有效防治T2DM患者NAFLD刻不容缓. 胰高糖素样多肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)受体激动剂、二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂等药物的问世给T2DM合并NAFLD的防治带来的新希望; 外科减肥手术的成功开展为肥胖的T2DM合并NAFLD的治疗提供强有力的手段; 脂联素、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)等脂肪因子的发现为研发防治T2DM合并NAFLD的药物提供新的方向. 本文结合T2DM合并NAFLD的流行病学、二者的病生理联系等特点, 系统阐述了T2DM患者NAFLD治疗手段以及研究现状.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 2型糖尿病; 非酒精性脂肪肝病; 防治

核心提示: 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)相互联系的生理机制. 既可安全降糖, 又可改善IR、控制体质量, 改善肝脏的病理转归的防治手段在T2DM患者NALFD的防治中具有良好的应用前景.

周赛君, 于德民, 于珮. 糖尿病非酒精性脂肪肝防治新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5113-5122 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5113.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5113

0 引言

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖、高胰岛素血症等密切相关, 无过量饮酒史、以肝细胞脂肪变性和脂质储积为特征的临床病理综合征, 亦被认为是代谢综合征的肝脏表现[1]. 根据NAFLD病理进展情况可分为: 单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化/肝硬化、肝癌[2]. 随着肥胖和T2DM患病率的急速上升, NAFLD的在世界范围内, 尤其在T2DM人群中广泛流行, 已成为导致肝损害的主要肝脏疾患, 也是导致患者发生心血管死亡风险增加的重要危险因素[3-5]. 因此有效防治NAFLD对降低糖尿病NAFLD患者肝病相关死亡和心血管死亡具有极其重要的意义. 本文就NAFLD在糖尿病患者中的流行病学、二者相互联系的病生理机制以及目前NAFLD治疗手段及研究现状等进行了系统阐述.

1 NAFLD在T2DM人群的流行情况

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变, T2DM与NAFLD患病率急速上升, 已成为严重影响人类健康的两大公共卫生问题, 二者间的密切关系也得到了越来越多的关注[1]. 西方国家的流行病学数据显示, NAFLD在普通成人中的发病率为20%-30%[3,6], 而在糖尿病人群中则高达43%-60%[7,8]. 我国的研究数据亦表明, NAFLD在T2DM患者当中广泛流行: 朱方超等[9]研究数据显示, 我国大中城市普通成人中NAFLD的患病率为20%; 糖尿病患者中的NAFLD的发病率为54.73%[10]; 而住院的T2DM患者NAFLD的患病率高达61%-70%[11,12]. 因此, NAFLD在T2DM人群中具有高患病率的特点.

2 T2DM与NAFLD相互联系的病生理机制

NAFLD的发病机制尚未完全阐明, 但是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)依然是目前公认的NAFLD发病的核心环节[13]. 而肥胖则是导致IR最常见原因. IR导致高胰岛素血症和胰岛素受体后信号通路异常, 进而导致脂肪合成增加, 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)产生增多. 而FFA水平的升高, 可抑制胰岛素的促脂解作用, 从而导致肝脏脂质输出减少和甘油三酯(triglycerides, TG)的合成增多, 导致肝脏内TG大量积聚和脂肪样变[14]. 因此, 肝脏内脂肪沉积是IR的结果. 而肝脏内脂肪的蓄积进而导致FFA在线粒体内被过量氧化, 产生过多的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 进而激活氧化应激[15]和一系列相关的炎症通路, 从而导致大量炎性因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α的产生

和释放, 进一步加剧线粒体损伤. 氧化应激、炎性细胞因子的释放及线粒体功能异常等, 进而使脂肪变性的肝脏进一步发生炎症、坏死和纤维化[1].

IR亦是T2DM重要的致病机制. 糖尿病甚至糖尿病前期时, 升高的血糖为TG的合成提供了大量的底物, 进一步促进肝脏内TG的合成和蓄积[16]. 此外, NAFLD亦是IR、T2DM独立的危险因素[17].

因此, T2DM和NAFLD间具有密切的病生理联系, 而IR架起了二者相互联系的病生理桥梁; 氧化应激和炎性损伤则是二者重要的损伤机制.

3 T2DM与NAFLD间相互关系

3.1 T2DM对NAFLD的影响 T2DM对NAFLD病情的进展起着重要的作用. 研究[18]显示, T2DM可导致NAFLD患者发生肝硬化的风险增加1.8-2.8倍, 发生肝癌的风险增加1.86-4.00倍. 并且T2DM亦是NAFLD患者肝病相关死亡的独立危险因素[16]. 因此, 上述研究结果提示T2DM是导致NAFLD病情进展和恶化的因素. NAFLD患者同时并发T2DM, 则预示着NAFLD发展为肝硬化、肝癌等终末期肝病甚至死亡等风险明显增加.

3.2 NAFLD对T2DM的影响 T2DM可促进NAFLD的发生和发展, 而NAFLD的出现又可提高了T2MD的风险, 并且使血糖更难控制. 研究[19]显示: NAFLD患者IR、脂代谢紊乱程度显著高于非NAFLD, 并且NAFLD可升高糖尿病患者空腹血糖的水平达10%-20%[16]. NAFLD还可加重T2DM患者糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变等微血管并发症[20], 同时也明显增加T2DM发生心脑血管疾病和外周血管疾病等大血管并发症的风险[21]. 更重要的是, NAFLD可显著增加T2DM患者的死亡风险. 研究[22]显示T2DM合并NAFLD较同年龄、同性别的糖尿病患者发生全因死亡的风险增加达70%, 其中主要的死亡原因为缺血性心脏病、恶性肿瘤以及肝病相关死亡.

因此, T2DM和NAFLD间有着密切的关系, 二者在病情上相互促进, 可形成恶性循环. 二者的合并发病预示着患者病情的加重和死亡风险的明显增加, 有效防治T2DM患者NAFLD刻不容缓.

4 糖尿病NAFLD的防治

4.1 基础治疗 生活方式干预是T2DM防治的基础, 亦是目前唯一被公认的NAFLD有效防治方法[16]. 生活方式干预主要包括减轻体质量、加强锻炼、行为方式的改变等. 肥胖是T2DM合并NAFLD的重要致病因素, 减轻体质量是T2DM合并NAFLD的一线治疗方案[1]. 研究[23]显示, T2DM合并NAFLD患者, 平均体质量减轻4%-14%, 可显著改善患者的IR、降低血转氨酶的水平; T2DM合并NASH患者体质量减轻5%-10%, 可获得明显肝脏组织形态学的改善[24]. 因此, 减轻体质量对T2DM合并NAFLD的防治具有重要的意义.

研究[25]亦证实, NAFLD患者通过足量的运动同样能够获得降低转氨酶的水平和减轻肝脏脂肪样变的疗效, 并且这种获益独立于患者的体质量减轻之外. 但是目前学术界对于运动的强度对糖尿病NAFLD的防治作用尚存在争议. 有研究[26]认为有氧运动和耐力训练对T2DM合并NAFLD均具有重要的防治作用. Bacchi等[27]的研究比较了T2DM患者分别进行有氧运动和耐力训练肝脏脂肪含量的影响, 研究结果显示, 4 mo后两组患者肝脏脂肪含量降低均达25%. 然而亦有研究[28]证实, 增加高强度运动的时间可显著减轻肝硬化的进展, 而增加中等运动的强度并未获得同样的益处. 因此, 运动强度对T2DM合并NAFLD防治作用及其远期疗效的差异尚待进一步研究加以证实.

尽管生活方式的干预在NAFLD患者中取得了明显的疗效, 但是患者的依从性不佳的问题是亟待解决的难题. 有研究[29]调查了坚持有氧运动方案治疗的NAFLD患者的长期依从性, 研究结果显示, 能坚持2年的比例不到20%. 因此, 进行生活方式的干预, 关键可能还是需要建立患者健康生活行为方式. 但是探讨患者行为方式的改变对患者糖尿病NAFLD的防治作用的研究费时、费力, 研究成本很高, 难以在大规模的人群中实现. 但是一项小样本的人群研究[30]取得令人欣喜的结果, 该研究中入选患者每周均接受饮食和行为指导, 每个月接受运动指导, 肝脏磁共振显像结果显示: 4 mo后64%的患者肝脏脂肪含量减少了5%. 因此建立患者的健康的生活行为习惯是T2DM合并NAFLD基础治疗的关键.

4.2 药物治疗 IR是联系T2DM和NAFLD关键的

相关报道
Tai等系统介绍了NAFLD的流行情况、发病机制、诊断方法. 详细阐述了生活方式干预对糖尿病NAFLD的防治作用, 并概述了临床常用的药物.

应用要点
本文非常系统、全面地介绍了目前国内外T2DM合并NAFLD的防治手段、疗效、应用的局限性, 对T2DM合并NAFLD临床防治以及认识该领域目前的研究动向具有一定的意义.

病生理机制, 因此治疗T2DM合并NAFLD肝患者, 最佳的药物应该不仅是一种安全有效的降血糖药物, 还应是一种改善IR, 减轻氧化应激损伤, 从而改善脂肪肝转归的药物, 同时应该避免体质量增加和肝肾毒性.

4.2.1 改善IR类降糖药物: IR是T2DM和NAFLD有共同的病理生理基础, 改善IR在T2DM合并NAFLD的防治具有重要的意义. 二甲双胍是T2DM患者首选降糖药物. 二甲双胍可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(ATP-activated protein kinase, AMPK)信号通路, 促进外周组织对葡萄糖的摄取, 促进肝糖原和脂肪的合成, 加速FFA的β-氧化, 具有潜在的改善NAFLD的药理作用[31,32]. 然而临床研究[33]关于二甲双胍对NAFLD的治疗作用尚存在争议, 目前也尚无证据证实该药物可改善单纯NASH患者肝脏组织病理改变[34]. 因此目前学术界对于二甲双胍是否推荐用于NAFLD甚至T2DM合并NAFLD的防治中尚持保守意见[35].

经典的胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类如吡咯列酮、罗格列酮等均被证实不仅可改善糖尿病合并NAFLD或单纯NAFLD患者肝脏脂肪样变以及生化指标[36,37]. 然而该类药物是否同样能改善肝纤维化的发生, 尚待进一步研究加以证实[38]. FLIRT研究[39]纳入了63例NASH患者, 该研究结果显示, T2DM的存在则是患者对该类药物反应性不佳的预测指标. 并且该类药物的潜在的不良反应如体质量的增加以及心血管病风险的增加, 以及停药以后肝酶的反弹等问题, 该类药物对于糖尿病合并NAFLD长期用药的安全性和有效性均有待于进一步研究.

4.2.2 降脂药物: 脂代谢紊乱是IR的重要原因, 降脂药物可降低患者血脂水平, 改善糖尿病患者IR. 他汀类药物不仅可降低患者血胆固醇的水平, 还可降低糖尿病患者心血管死亡的风险, 对糖尿病NAFLD具有潜在的治疗作用, 然而一项荟萃分析[40]结果显示, 辛伐他汀和阿托伐他汀均不能改善NAFLD患者肝脏生化指标以及肝脏脂肪样变, 但是亦未观察到明显的不良反应. 因此目前认为NAFLD不是他汀类药物的禁忌证. 贝特类药物是改善患者血TG水平主要的降脂药物, 研究[41]证实依替米贝抑制胆固醇在小肠吸收, 降低低密度脂蛋白, 改善患者IR, 在NAFLD干预研究中取得了阳性结果. 亦研究[42]比较了非诺贝特与易善复对NAFLD的治疗作用, 研究结果显示非诺贝特治疗脂肪肝疗效明显优于易善复, 并无明显不良反应.

4.2.3 抗氧化剂: 氧化应激在糖尿病NAFLD导致肝损伤的重要机制, 抗氧化治疗可能是糖尿病NAFLD防治的手段之一. Vitamin E和vitamin C是临床常用的抗氧化剂. 然而目前临床研究[43]数据显示, NAFLD患者给予vitamin E或vitamin C的干预, 并未获得血谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平的明显降低以及机体抗氧化物质水平的提高. 临床荟萃分析结果提示: vitamin E仅仅适合无糖尿病、肝硬化以及肝脏活动性病变的成人NAFLD患者[16,44]. 因此, 目前糖尿病合并NAFLD患者是否加用vitamin E或vitamin C等抗氧化剂治疗, 学术界尚无定论.

然而绿茶[45]、生姜[46]、大蒜[47]等具有抗氧化作用成分食物可显著改善NAFLD小鼠内脏脂肪的含量、改善IR、降低炎症因子的水平以及肝脏的脂肪样变. 因此糖尿病患者NAFLD增加上述天然的抗氧化作用的食物可能对NAFLD防治具有一定的作用, 但是该结论尚待大样本的临床随机对照研究数据加以证实.

4.2.4 GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂: 胰高糖素样多肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)主要是由肠黏膜的L细胞分泌, 可通过与其受体相互作用, 不仅能够以葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛素的分泌, 抑制胰高糖素的分泌, 促进肝脏、脂肪组织以及骨骼肌对葡萄糖的摄取, 发挥降糖作用; 还可通过延缓胃排空、抑制食欲, 从而减轻体质量, 增加胰岛素敏感性等生理活性[48], 但是GLP-1可被二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)快速降解, 其在体内的半衰期仅有1-2 min, 若能抑制DPP-4的活性则可以增加的GLP-1的循环半衰期, 更好的发挥GLP-1的生理功能[49]. GLP-1受体激动剂如利拉鲁肽、埃塞那肽等集成了GLP-1生理活性、克服其的半衰期短的缺点, 因此目前GLP-1受体激动剂在T2DM中得到了广泛应用[50]. GLP-1受体激动剂通过抑制肝脂肪生成的作用, 通过激活AMPK信号通路, 降低肝脂肪蓄积和营养物诱发的肝脏炎症反应, 从而对NAFLD发挥治疗作用. 此外, GLP-1激动剂还可通过显著地改善患者体质量, 从而改善NAFLD[51-53]. 并且研究证实

GLP-1激动剂在减轻患者体质量的作用明显优于饮食控制和运动控制. 而DPP-4抑制剂因其可抑制GLP-1的降解, 延长GLP-1的作用时间, 发挥与GLP-1受体激动剂相似的作用. 此外DPP-4抑制剂还可通过减少硬酯酰辅酶A去饱和脂肪酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1)和增加肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体-α(peroxisome proliferators-activated receptor-α, PPAR-α)的表达, 从而减轻脂肪肝. 研究[54]证实沙格列汀治疗后, 患者体内葡萄糖氧化增加, 减少了脂肪酸的释放, 并且降低了TG水平, 减轻了脂肪酸氧化代谢的脂毒性. 研究[55]证实DPP-4抑制剂还可以改善糖尿病合并NAFLD患者肝功能以及肝纤维化程度.

上述研究都显示GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂均具有改善T2DM合并NAFLD患者的体质量、减轻IR、良好的降糖等作用以及对肝脏的病理学转归. 该类药物是目前治疗T2DM合并NAFLD的一个新的切点, 值得引起临床关注, 但是其长期疗效和安全性尚待更多循证医学证据加以评估.

此外, 胃泌素调节素(oxyntomodulin, OXM)除调节壁细胞的胃酸分泌外, 还是一个生理性的双受体(GLP-1R/GCGR)激动剂, 可改善糖代谢、减少能量摄入、降低体质量, 对糖尿病NAFLD的防治具有潜在的药理作用[56]. 其类似物Aib2 C24 40k与Aib2 C24 lactam 40k均为以GLP-1R选择性为主的双受体激动剂. 动物实验研究结果显示, 肥胖小鼠皮下注射Aib2 C24 40k或Aib2 C24 lactam 40k, 1 mo后发现两组均具有减轻体质量、内脏脂肪减少、能量消耗增加、胰岛素敏感性、血糖水平、血脂水平均得到改善, 并且小鼠肝脏组织病理学证实肝脏脂肪样变明显改善[57]. DualAG则为以GCGR选择性为主的双受体激动剂. 对肥胖小鼠皮下注射2 wk后发现, DualAG同样具有降低体质量、减少摄食、减少脂肪、改善糖耐量的作用, 并降低血脂和瘦素水平, 改善肝脏脂肪变性[56,58]. 因此, OXM的生理作用为研发双受体(GLP-1R/GCGR)激动剂提供了理论依据. 目前啮齿类动物研究中双受体(GLP-1R/GCGR)激动剂展示出良好的预期效果, 对糖尿病NAFLD防治具有应用前景, 但未来走进临床还需要大量的工作.

4.2.5 保肝抗炎药物: 保肝抗炎药物具备修复肝脏生物膜, 拮抗氧化应激和/或脂质过氧化, 以及抗凋亡、抗炎及抗纤维化等药理作用, 从而阻止肝病进展, 减少肝硬化和肝功能衰竭的发生. 因而, 理论上保肝抗炎药物是NAFLD的有效方法. 一项荟萃分析[59]显示, 多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病和脂肪肝是安全的, 可提高治疗有效率, 改善患者的临床症状和体征; 同时具有降低早期死亡率和防止肝组织学恶化的趋势. 研究[60]发现水飞蓟素不仅能降低NASH患者ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平, 改善血脂水平, 而且能显著降低血浆丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量, 升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 表明水飞蓟素能改善NASH患者的脂质过氧化状态, 从而减轻或阻止NASH的进展. 但是目前对于保肝抗炎药物用于NAFLD的研究, 样本量较小, 因此其疗效尚待大规模随机对照临床研究加以进一步明确.

4.2.6 中药: 临床和基础研究证实许多具备降血脂作用的中草药如何首乌、丹参、泽泻、川芎、决明子、山楂, 一些中药方剂如小柴胡汤、四逆散、六味地黄丸以及中成药物血脂康和脂必妥对糖尿病NAFLD治疗脂肪肝和高脂血症均有一定的疗效[61].

4.2.7 脂肪因子: 新近研究[62]证实脂肪组织可分泌系列激素类因子如瘦素、脂联素、内肥素等, 具有参与代谢的调控等作用, 具备改善糖尿病NAFLD的潜在的药理作用. 瘦素是由脂肪组织分泌的细胞因子, 具有调节能量代谢、组织修复以及神经内分泌等功能. 研究证实瘦素对NAFLD具有双重作用: 一方面瘦素可作用于肝细胞, 抑制脂肪的从头合成, 并且促进FFA的β氧化, 从而减少肝脏TG的含量, 减轻脂毒性; 还可抑制肝细胞的糖原分解, 减轻糖毒性, 可显著改善动物肝脏脂肪样变; 另一方面, 瘦素可激活Kupffer, 上调CD14的表达, 从而加剧氧化应激、促进转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β1等炎性因子的分泌, 从而导致肝脏的损伤和纤维化的进展[63].

脂联素是血浆浓度最高的脂肪因子. 研究[64]证实脂联素具有促进能量消耗、调节脂肪代谢、抗炎症反应以及改善IR等生理作用. 动物

名词解释

胰岛素抵抗: 是指靶组织(如肝脏、肌肉和脂肪组织等)对胰岛素的反应不敏感, 使得胰岛素促进葡萄糖的摄取和利用的生物学效应低于预计正常水平. 胰岛细胞代偿性超量分泌胰岛素的情况, 表现为高胰岛素血症伴代谢应激综合征.

同行评价

本文从致病机制和临床治疗两个方面出发阐述了目前国内外T2DM合并NAFLD的防治方法. 同时展示了该领域的研究动向, 基础研究的成果可以很好地为临床治疗提供服务, 使临床治疗更为精准有效, 为防治T2DM合并NAFLD的药物研究提供新的方向.

实验证实脂联素可经AMPK信号途径显著改善NAFLD大鼠肝脏脂肪变性, 促进肝细胞损伤的修复[65]. 临床相关分析数据显示脂联素是NAFLD患者的保护因子[66]. 因此脂联素可能对糖尿病NAFLD具有潜在的治疗作用, 但未来走进临床还需要大量的工作.

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)家族成员FGF19和FGF21被认为是新的脂肪因子. FGF19作用于肝脏提高能量代谢率, 对血糖水平和胰岛素敏感性起着重要的调节作用[67]. 其机制为FGF19通过与FGFR4结合, 调节脂肪和胆固醇的代谢, 提高肝脏内脂肪酸的β氧化. 但是其潜在的促增殖作用可能导致其临床应用前景受到限制[68]. 而FGF21不仅可以显著降空腹血糖, 果糖胺、TG、胰岛素及高血糖, 可显著改善脂代谢, 包括降低密度脂蛋白胆固醇, 增高高密度脂蛋白胆固醇. 其机制为FGF21可通过抑制胆固醇调控元件结合蛋白-1来降低与脂肪酸及TG合成相关的基因表达、并可激活解偶联蛋白1与2表达, 增加能量消耗、促进脂肪利用和脂类排泄以降低TG水平[69,70]. 并且FGF21无潜在的促细胞增殖作用, 因此, FGF21可能对糖尿病NAFLD的防治具备良好的研究价值和应用前景.

4.3 外科手术 目前研究认为减轻体质量是糖尿病合并NAFLD有效的防治方法. 而减肥手术不仅可使患者获得满意的体质量控制, 还可显著降低患者肥胖相关并发症如T2DM、脂代谢紊乱、高血压以及呼吸睡眠暂停等. 新近研究[71]证实, 减肥手术可显著改善NAFLD患者肝脏形态学变化. Mummadi等[72]的研究, 纳入了15项接受减肥术的患者766例, 分别于手术前后进行肝脏活检, 研究结果显示患者手术前后肝脏脂肪样变、NASH以及肝硬化病变改善或逆转率分别为: 91.6%、81.3%和65.5%. 上述研究均为患者手术前后自身的比较, 目前尚缺乏对减肥术的临床随机对照研究以严格评价手术对NAFLD患者的获益和风险[73]. 亦有大量研究[74,75]报道了Roux-en-Y胃旁路术(RYGB)可显著改善T2DM合并NAFLD患者肝脏脂肪样变、肝脏的炎性反应甚至肝硬化, 且其效果优于胃结扎术. 外科减肥术后患者可显著改善体质量、降低肝脏脂肪含量以及提高IR等, 患者的这些获益可能与手术后患者胃肠道激素GLP-1或内分泌调节肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)分泌得到了明显改善有关[76-79].

因此, 外科减肥术, 对于明显肥胖的糖尿病NAFLD患者提供了一种减肥效果显著、作用持久的强有力手段, 并且患者通过减肥手术可能获得明显减轻体质量、改善IR甚至恢复胰岛功能、提高患者的生活质量, 降低肥胖相关的合并症、提高患者的预期寿命等益处, 但是手术的长期疗效、术后的慢性并发症等潜在风险尚待进一步的研究加以评价.

5 结论

T2DM合并NAFLD的有效防治刻不容缓, 虽然基础治疗在NAFLD患者中取得了良好的疗效, 而患者的长期的依从性不佳的问题尚待解决; GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂等可通过改善IR, 增加胰岛素分泌及抑制胰高糖素的分泌, 既可安全有效降糖, 肝肾毒性小, 又可显著改善体质量, 给T2DM合并NAFLD患者的防治带来了新希望, 但是该类药物上市时间尚短, 其远期的疗效和安全性以及对脂肪肝组织学的改善等问题尚待更多的询证医学证据加以阐明. GLP-1R/GCGR等双受体激动剂以及FGF21等脂肪因子改善糖脂代谢的生理作用显示其对T2DM合并NAFLD的防治中具有良好的研究价值和应用前景. 外科减肥手术在明显肥胖的糖尿病NAFLD患者的防治中显示出其优越性, 但手术的长期疗效、术后的慢性并发症等潜在风险尚待进一步的研究加以评价.

6 参考文献

1 Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239: 192-202 [PMID: 25617860 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001]

2 Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, Koushiappi E, Mann J, Khan S, Philips A, Chandler L, Johnson J, Round M, Haydon G, Karamat MA, Newsome PN, Tomlinson JW. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM* 2014; 107: 33-41 [PMID: 24131545 DOI: 10.1093/qjmed/hct198]

3 Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9050-9054 [PMID: 25083078 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050]

4 Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8407-8415 [PMID: 25024598 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8407]

5 Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty

liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-1953 [PMID: 18762907 DOI: 10.1007/s00125-008-1135-4]
6 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
7 Ahmed MH, Husain NE, Almobarak AO. Nonalcoholic Fatty liver disease and risk of diabetes and cardiovascular disease: what is important for primary care physicians? *J Family Med Prim Care* 2015; 4: 45-52 [PMID: 25810989 DOI: 10.4103/2249-4863.152252]
8 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]
9 朱方超, 黄智铭. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学论述. 实用医学杂志 2010; 26: 3452-3455
10 周慧, 王刚, 郭丽萍. 2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝患病率的回顾性分析. 河北医药 2010; 32: 583-584
11 Lv WS, Sun RX, Gao YY, Wen JP, Pan RF, Li L, Wang J, Xian YX, Cao CX, Zheng M. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3134-3142 [PMID: 23716995 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3134]
12 Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713-723 [PMID: 23929732 DOI: 10.1002/hep.26672]
13 Ercin CN, Dogru T, Genc H, Celebi G, Aslan F, Gurel H, Kara M, Sertoglu E, Tapan S, Bagci S, Rizzo M, Sonmez A. Insulin Resistance but Not Visceral Adiposity Index Is Associated with Liver Fibrosis in Nondiabetic Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 319-325 [PMID: 26011302]
14 Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 101-108 [PMID: 26005676 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.03]
15 Gusdon AM, Song KX, Qu S. Nonalcoholic Fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 637027 [PMID: 25371775 DOI: 10.1155/2014/637027]
16 Tai FW, Syn WK, Alazawi W. Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 1121-1133 [PMID: 25683343 DOI: 10.1111/dme.12725]
17 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
18 Lagiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1096-1099 [PMID: 10880555 DOI: 10.1093/jnci/92.13.1096]
19 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395 [PMID: 15565570 DOI: 10.1002/hep.20466]
20 Sung KC, Kim BS, Cho YK, Park DI, Woo S, Kim S, Wild SH, Byrne CD. Predicting incident fatty liver using simple cardio-metabolic risk factors at baseline. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 84 [PMID: 22770479 DOI: 10.1186/1471-230X-12-84]
21 Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608-612 [PMID: 18682312 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018]
22 Zhao L, Ma J, Wang S, Xie Y. Relationship between β-cell function, metabolic control, and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 29-34 [PMID: 25574593 DOI: 10.1089/dia.2014.0214]
23 Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-266 [PMID: 21723839 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.010]
24 Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-1081 [PMID: 15842581]
25 St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 68-76 [PMID: 19444870 DOI: 10.1002/hep.22940]
26 Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, Day CP, Trenell MI. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60: 1278-1283 [PMID: 21708823 DOI: 10.1136/gut.2011.242073]
27 Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, Zanolin E, Schena F, Bonora E, Moghetti P. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013; 58: 1287-1295 [PMID: 23504926 DOI: 10.1002/hep.26393]
28 Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 460-468; quiz 469 [PMID: 21206486 DOI: 10.1038/ajg.2010.488]
29 Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129 [PMID: 19827166 DOI: 10.1002/hep.23276]
30 Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, Chim AM, Lai JW, Li LS, Sea MM, Chan FK, Sung JJ, Woo J, Chan HL. Community-

based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013; 59: 536-542 [PMID: 23623998]
31 Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-1174 [PMID: 11602624 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.013]
32 Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 241-253 [PMID: 25018645 DOI: 10.2147/DMSO.S43731]
33 Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1: 57-64 [PMID: 24648894]
34 Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 597-604 [PMID: 25034293 DOI: 10.1159/000360511]
35 Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904 [PMID: 22278337 DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4]
36 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929]
37 阮希成, 蔡奕琪, 肖建宏, 施展, 彭锦芸, 颜丽君. 罗格列酮治疗非酒精性脂肪肝的初步研究. 中国实用医药 2009; 4: 123-124
38 Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-110 [PMID: 18503774 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.078]
39 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
40 Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008623 [PMID: 24374462 DOI: 10.1002/14651858.CD008623.pub2]
41 Ahmed MH, Byrne CD. Potential therapeutic uses for ezetimibe beyond lowering LDL-c to decrease cardiovascular events. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 958-966 [PMID: 20880342 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01261.x]
42 王宏伟, 曹丽丽, 樊民强. 多烯磷脂酰胆碱联合非诺贝特治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 429-433
43 Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-1668 [PMID: 21521847 DOI: 10.1001/jama.2011.520]
44 Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 143-153 [PMID: 24976277 DOI: 10.4103/1319-3767.132983]
45 Xiao J, Ho CT, Liong EC, Nanji AA, Leung TM, Lau TY, Fung ML, Tipoe GL. Epigallocatechin gallate attenuates fibrosis, oxidative stress, and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rat model through TGF/SMAD, PI3 K/Akt/FoxO1, and NF-kappa B pathways. *Eur J Nutr* 2014; 53: 187-199 [PMID: 23515587 DOI: 10.1007/s00394-013-0516-8]
46 Xiao J, Guo R, Fung ML, Liong EC, Chang RC, Ching YP, Tipoe GL. Garlic-Derived S-Allylmercaptocysteine Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Rat Model through Inhibition of Apoptosis and Enhancing Autophagy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 642920 [PMID: 23861709 DOI: 10.1155/2013/642920]
47 El-Din SH, Sabra AN, Hammam OA, Ebeid FA, El-Lakkany NM. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and.or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *J Egypt Soc Parasitol* 2014; 44: 295-308 [PMID: 25597144]
48 Heppner KM, Perez-Tilve D. GLP-1 based therapeutics: simultaneously combating T2DM and obesity. *Front Neurosci* 2015; 9: 92 [PMID: 25852463 DOI: 10.3389/fnins.2015.00092]
49 Darsalia V, Larsson M, Nathanson D, Klein T, Nyström T, Patrone C. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 718-723 [PMID: 25669907 DOI: 10.1038/jcbfm.2015.17]
50 Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. *Handb Exp Pharmacol* 2015 Apr 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25903418]
51 Wang XC, Gusdon AM, Liu H, Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14821-14830 [PMID: 25356042 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14821]
52 Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, Erickson MR, Napora J, Parkes DG, Roth JD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of

nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G762-G772 [PMID: 22268099 DOI: 10.1152/ajpgi.00476.2011]
53 Kim YO, Schuppan D. When GLP-1 hits the liver: a novel approach for insulin resistance and NASH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G759-G761 [PMID: 22383493 DOI: 10.1152/ajpgi.00078.2012]
54 Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Sata M. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Improves Insulin Resistance and Steatosis in a Refractory Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patient: A Case Report. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 538-544 [PMID: 22949894 DOI: 10.1159/000341510]
55 Henry RR, Smith SR, Schwartz SL, Mudaliar SR, Deacon CF, Holst JJ, Duan RY, Chen RS, List JF. Effects of saxagliptin on β-cell stimulation and insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 850-858 [PMID: 21554520 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01417.x]
56 Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab* 2014; 3: 241-251 [PMID: 24749050 DOI: 10.1016/j.molmet.2013.12.001]
57 Patel VJ, Joharapurkar AA, Kshirsagar SG, Patel KN, Shah GB, Jain MR. Therapeutic potential of coagonists of glucagon and GLP-1. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2014; 12: 126-133 [PMID: 25330114]
58 Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, Findeisen H, Bruemmer D, Drucker DJ, Chaudhary N, Holland J, Hembree J, Abplanalp W, Grant E, Ruehl J, Wilson H, Kirchner H, Lockie SH, Hofmann S, Woods SC, Nogueiras R, Pfluger PT, Perez-Tilve D, DiMarchi R, Tschöp MH. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 749-757 [PMID: 19597507 DOI: 10.1038/nchembio.209]
59 胡国平, 刘凯, 赵连三. 多烯酸脂胆碱(易善复)治疗酒精性肝病和脂肪肝的系统评价. 肝脏 2005; 16: 5-7
60 郭秀丽, 徐有青, 徐杨昭. 水飞蓟素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠小肠组织抗氧化作用的实验研究. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 407-409
61 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1708-1713
62 Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev* 2013; 34: 377-412 [PMID: 23475416 DOI: 10.1210/er.2012-1053]
63 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
64 Titov VN. [Leptin and adiponectin in pathogenesis of metabolic syndrome]. *Klin Med* (Mosk) 2014; 92: 20-29 [PMID: 25269205]
65 Ma H, Cui F, Dong JJ, You GP, Yang XJ, Lu HD, Huang YL. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14950-14957 [PMID: 25356056 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14950]
66 Angın Y, Arslan N, Kuralay F. Leptin-to-adiponectin ratio in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 259-266 [PMID: 25341597]
67 Zhang J, Li HT, Fang QC, Jia WP. Role of fibroblast growth factor 19 in maintaining nutrient homeostasis and disease. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 319-324 [PMID: 24827712 DOI: 10.3967/bes2014.056]
68 Liu WY, Xie DM, Zhu GQ, Huang GQ, Lin YQ, Wang LR, Shi KQ, Hu B, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Targeting fibroblast growth factor 19 in liver disease: a potential biomarker and therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 675-685 [PMID: 25547779 DOI: 10.1517/14728222.2014.997711]
69 Camilleri M, Busciglio I, Acosta A, Shin A, Carlson P, Burton D, Ryks M, Rhoten D, Lamsam J, Lueke A, Donato LJ, Zinsmeister AR. Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1621-1630 [PMID: 25070056 DOI: 10.1038/ajg.2014.215]
70 Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy. *Metabolism* 2015; 64: 380-390 [PMID: 25516477 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.11.009]
71 Bower G, Athanasiou T, Isla AM, Harling L, Li JV, Holmes E, Efthimiou E, Darzi A, Ashrafian H. Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 755-768 [PMID: 25919774 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000375]
72 Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1396-1402 [PMID: 18986848 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.08.012]
73 Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007340 [PMID: 20091629 DOI: 10.1002/14651858.CD007340.pub2]
74 Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia* 2009; 52: 2270-2276 [PMID: 19727661 DOI: 10.1007/s00125-009-1511-8]
75 Sasaki A, Wakabayashi G, Yonei Y. Current status of bariatric surgery in Japan and effectiveness in obesity and diabetes. *J Gastroenterol* 2014; 49: 57-63 [PMID: 23595611 DOI: 10.1007/s00535-013-0802-5]
76 Mells JE, Anania FA. The role of gastrointestinal hormones in hepatic lipid metabolism. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 343-357 [PMID: 24222092 DOI: 10.1055/s-0033-1358527]
77 Falkén Y, Hellström PM, Holst JJ, Näslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2227-2235 [PMID: 21543426 DOI: 10.1210/jc.2010-2876]
78 Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic

steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368-373 [PMID: 16454845 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00419.x]

79 Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Häkkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Järvinen H. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 2003; 52: 701-707 [PMID: 12606511 DOI: 10.2337/diabetes.52.3.701]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5123

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5123-5132
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响

邱媛媛, 王伟恒, 胡江峰, 沈 思, 朱 樑

邱媛媛, 沈思, 朱樑, 中国人民解放军第二军医大学长征医院消化内科 上海市 200003

王伟恒, 中国人民解放军第二军医大学长征医院骨科 上海市 200003

胡江峰, 上海同济大学附属同济医院消化内科 上海市 200065

邱媛媛, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的早期诊断与治疗的研究.

国家自然科学基金资助项目, No.10972235

作者贡献分布: 此课题由邱媛媛与朱樑设计; 研究过程由邱媛媛与王伟恒操作完成; 数据分析由胡江峰与沈思完成; 论文写作由邱媛媛与朱樑完成.

通讯作者: 朱樑, 教授, 200003, 上海市黄浦区凤阳路415号, 中国人民解放军第二军医大学长征医院. zhuliangcz@126.com
电话: 021-81885261

收稿日期: 2015-08-22
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Impact of age on acute alcohol induced liver injury and hepatocyte apoptosis

Yuan-Yuan Qiu, Wei-Heng Wang, Jiang-Feng Hu, Si Shen, Liang Zhu

Yuan-Yuan Qiu, Si Shen, Liang Zhu, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Wei-Heng Wang, Department of Orthopaedics, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Jiang-Feng Hu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 10972235

Correspondence to: Liang Zhu, Professor, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Huangpu District, Shanghai 200003, China. zhuliangcz@126.com

Received: 2015-08-22
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the effect of age on acute alcoholic liver injury and hepatocyte apoptosis.

METHODS: Three age groups of SD rats (1-month, 6-month and 18-month-old rats; n = 15 each) were randomly divided into an experimental group (n = 10) and a control group (n = 5).The experimental group was intragastrically given alcohol (40% V/V, 15 g/kg), and the control group was given equal volume of normal saline. All the rats were sacrificed at 48 h to collect liver tissue and blood samples. Blood samples were tested for liver function, and the hepatic tissues were used for light microscopy, TUNEL, and ELISA for inflammatory cytokine measurement. RT-PCR was used to detect the mRNA expression of Bcl-2, Bax, and Caspase3.

RESULTS: In the control group, different age groups showed no significant difference in inflammation or liver function, although the liver cell apoptosis rate increased in the 18-month age group. The experiment group showed significant differences in inflammation

背景资料
随着酗酒人数的增加, 由过量饮酒引起的酒精性肝病(alcohol liver disease, ALD)在全世界范围内发病率不断升高. 肝脏作为酒精代谢的中心其功能会随着年龄不断变化. 因此研究酒精在不同年龄阶段所引起的肝脏损伤差异具有重要的社会意义.

同行评议者
戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

研发前沿
肝脏作为酒精代谢的中心, 在代谢酒精的同时本身也会受到损伤. 而酒精性肝损伤的具体机制至今仍不十分明了. 因此研究不同条件下酒精性肝损伤的差异及可能机制, 为以后预防和治疗酒精性肝损伤提供理论基础.

and liver function compared to the control group. In the experiment groups, the above indexes also showed significant differences among different age groups, with the 1-month group having the highest levels, which is consistent with the degree of damage.

CONCLUSION: Under physiological conditions, liver function and inflammatory factors have no correlation with age, while apoptosis rate increases with age. Acute excessive alcohol consumption can cause liver damage, and the extent of damage is correlated with age, which may be related with different extents of inflammation and apoptosis in different age groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute alcohol induced liver injury; Age; Inflammatory cytokines; Apoptosis; Liver function

Qiu YY, Wang WH, Hu JF, Shen S, Zhu L. Impact of age on acute alcohol induced liver injury and hepatocyte apoptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5123-5132 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5123.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5123

摘要

目的: 研究年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响.

方法: 月龄为1、6、18 mo的SD大鼠每组各15只, 随机分成实验组(n = 10)和对照组(n = 5), 实验组每只大鼠以15 g/kg 400 mL/L乙醇一次性灌胃, 对照组以等比例生理盐水一次性灌胃. 灌胃48 h后取大鼠血液和肝脏组织分别行肝功能和ELISA检测肝脏炎症因子表达及TUNEL检测肝细胞凋亡情况. 并进一步研究酒精刺激后肝细胞中Bcl-2、Bax、Caspase3等在凋亡通路中的表达情况, 研究年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响及可能机制.

结果: 对照组内, 不同年龄组间肝功能、炎症指标无明显差异, 月龄为1 mo和6 mo组肝细胞凋亡率无明显差异, 18 mo组高于其他两组. 实验组内不同年龄组的肝功能、炎症因子表达和肝细胞凋亡率均显著高于对照组. 且不同年龄组间不尽相同: 实验组6 mo的炎症因子表达高于其他组. 而实验组内月龄为1 mo的大鼠细胞凋亡率最高, 6 mo次之, 18 mo较低. 进一步研究显示Bcl-2、Bax、Caspase3在不同年龄实验组中表达不同, 但同凋亡结果相一致.

结论: 生理状态下, 肝功能、炎症因子与年龄大多无显著相关性, 肝细胞凋亡率在老年时有所增加. 急性过量饮酒可引起肝脏损伤和凋亡, 且损伤程度和凋亡与年龄呈相关性: 月龄为6 mo组肝脏损伤较重, 而1 mo组凋亡率更高. 这可能与不同年龄大鼠在酒精刺激下肝脏炎症细胞的激活量及肝细胞凋亡通路的激活不同有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性酒精性肝病; 年龄; 炎症因子; 凋亡; 肝功能

核心提示: 建立月龄为1、6、18 mo的不同年龄阶段的SD大鼠急性酒精肝损伤的动物模型, 评估不同年龄相同条件下急性酒精性肝损伤程度及肝细胞凋亡的差异, 探讨年龄因素在酒精性肝损伤中的意义和可能的凋亡机制.

邱媛媛, 王伟恒, 胡江峰, 沈思, 朱樑. 年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5123-5132 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5123.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5123

0 引言

过量饮酒可引起多器官损伤[1], 其中以肝脏损伤最为显著. 酒精性肝病(alcohol liver disease, ALD)[2]是导致终末期肝病的主要原因之一. 过量饮酒不仅可直接影响肝脏代谢[3], 还可以同病毒性肝炎[4]、肥胖协同促进肝脏损伤, 构成肝脏疾病的百慕大三角[5]. ALD在严重影响患者身体健康的同时, 也给社会和家庭带来了巨大的经济负担[6]. 流行病学调查发现人群酗酒率有向低龄化和高龄化蔓延的趋势[7], 在酒文化盛行的今天, 研究不同年龄酒精摄入对肝脏的影响, 具有重要意义.

个体在不同年龄阶段, 肝脏功能可由于功能性酶[8]、调节性蛋白的表达差异发生改变[9]. 有学者[10]综述了在老年人群中的肝病特点, 表明虽然肝脏在衰老中的作用有限, 但在罹患肝脏疾病时, 多可表现出如转氨酶无症状升高等特殊现象. 不同年龄的个体对酒精的代谢和反

应不尽相同. 酒精引起的肝脏损伤除乙醇代谢过程及其产物造成的直接损伤外[11], 还包括肝细胞损伤后引起的炎症级联反应及免疫损伤等复杂的病理过程. 乙醇进入体内后, 主要通过肝脏的乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH), 过氧化氢酶(catalase, CAT)进行代谢. 而当体内乙醇浓度过高时, 还可启动内质网中微粒体乙醇氧化代谢系统(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)进行代谢. MEOS代谢过程需要氧与细胞色素P450的参与[12,13]. 而这些关键性酶, 在不同年龄大鼠中的表达及活性不尽相同[14].

基于以上背景我们猜测, 因不同年龄阶段的肝脏整体功能不同, 在急性酒精刺激下, 所受到的损伤也可能有所差异. 在实验中, 我们使用月龄为1、6、18 mo的SD大鼠为研究对象进行急性酒精灌胃处理, 通过比较肝功能、检测肝脏组织炎症及凋亡指标, 进行损伤的评估. 同时检测了凋亡通路中Bcl-2和Bax的表达, 以解释差异出现的可能原因. 以此来研究年龄因素在急性酒精性肝损伤中的意义和可能机制.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物均购自中国人民解放军第二军医大学实验动物中心(动物许可证编号: 2008001647623)月龄为1、6、18 mo的清洁级♂SD大鼠, 所有操作均符合动物伦理要求. 400 mL/L乙醇由南京化学试剂有限公司提供的95%的医用级乙醇用双蒸水稀释而成. 兔抗大鼠白介素(interleukin, IL)-1β抗体(Cst, 美国)、Caspase3抗体(Abcam, 美国)、小鼠抗大鼠GAPDH(威奥, 1∶2000)、IL-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、IL-6 ELISA试剂盒(R&D, 美国)、TUNEL检测试剂盒(碧云天)、HRB羊抗小鼠二抗(Jackson, 美国)、HRB羊抗兔二抗(Jackson, 美国)、DAB辣根过氧化物酶显色试剂盒(碧云天, 中国)、全自动生化分析仪(强生)、倒置显微镜(奥林巴斯)、酶标仪(BioTek)、DNA提取试剂盒、总RNA抽提试剂盒(碧云天, 中国)、荧光定量仪: Gene Amp 5700 Sequence Detector、实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)扩增仪及配套分析软件Gene Amp 5700 SDS(Perkin-Elmer公司, 美国)、PCR引物由上海生物工程股份公司设计合成.

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组: 将实验动物按照年龄将月龄为1、6、18 mo的大鼠分为3组, 各15只, 每组随机分成对照组5只和实验组10只. 参照已有文献[15], 使用400 mL/L乙醇以15 g/kg体质量比例一次性灌胃. 在操作中, 若动物出现呛咳表示灌至动物气道, 则该实验对象予以排除. 出现醉酒症状后, 将大鼠舌头拉出以防窒息. 对照组按照相同比例一次性灌注生理盐水. 大鼠灌胃前12 h禁食, 6 h禁饮. 灌胃48 h后麻醉动物, 心脏取血用于肝功能检测. 取适量肝脏组织经多聚甲醛固定或液氮内冷冻保存, 用于形态学、qRT-PCR、Western blot及ELISA检测备用.

1.2.2 肝脏病理学观察: 各组肝脏标本经4%多聚甲醛固定24 h后, 经脱水石蜡包埋, 切片贴片后, 苏木精-伊红染色, 光学显微镜下肝脏病理形态学观察.

1.2.3 血液肝功能检测: 各组大鼠麻醉后, 打开胸腔, 暴露心脏, 用5 mL促凝管心脏取血3 mL, 并来回轻微摇晃混匀于4 ℃促凝1 h后, 4 ℃低温离心机2000 *g*离心15 min后取上层血清-80 ℃保存, 待收集齐样本于中国人民解放军第二军医大学附属长征医院检验科采用强生950型全自动生化分析仪行肝功能测定. 肝功能项目包括: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST). 考虑到酒精干预后, 肝损伤发生的必然性, 此次研究的目的主要集中在年龄差异在急性酒精性肝脏损伤中的意义, 因此只针对实验组各年龄阶段个体间进行相关指标的比较.

1.2.4 肝脏炎症因子指标检测: 各组肝脏标本称质量后加入一定量的PBS, 组织匀浆后离心取上清液, 严格按照ELISA试剂盒说明书操作, 检测IL-1β、TNF-α、IL-6, 每个样本均有复孔, 并重复测量3次, 测量结果取均值.

1.2.5 肝脏凋亡检测: (1)TUNEL法检测肝细胞凋亡: 肝脏组织经多聚甲醛固定后, 石蜡包埋, 切片贴片脱蜡后, 按照TUNEL检测试剂盒说明书操作. 凋亡细胞细胞核为深浅不一的棕黄色或棕褐色, 非凋亡细胞核呈蓝色. 在高倍光镜下, 随机选取10个视野, 计算每个视野中凋亡细胞占总细胞的比例, 求平均值计算出凋亡率; (2)Western blot检测Caspase3蛋白的表达: 提取肝脏组织蛋白质样品, BCA法进行蛋白质

相关报道

有关酒精性肝损伤的机制错综复杂, 包括炎症反应, 过氧化损伤内毒素损伤等. 而随着年龄增长肝细胞的基因和蛋白表达会发生变化, 肝脏的某些功能也会随之变化. 而年龄因素在酒精性肝损伤中的作用尚不清楚.

创新盘点

本研究首次将年龄作为急性酒精性肝损伤的影响因素, 通过评估不同年龄阶段SD大鼠的急性酒精性肝损伤程度, 研究年龄对急性酒精性肝损伤的影响及可能机制.

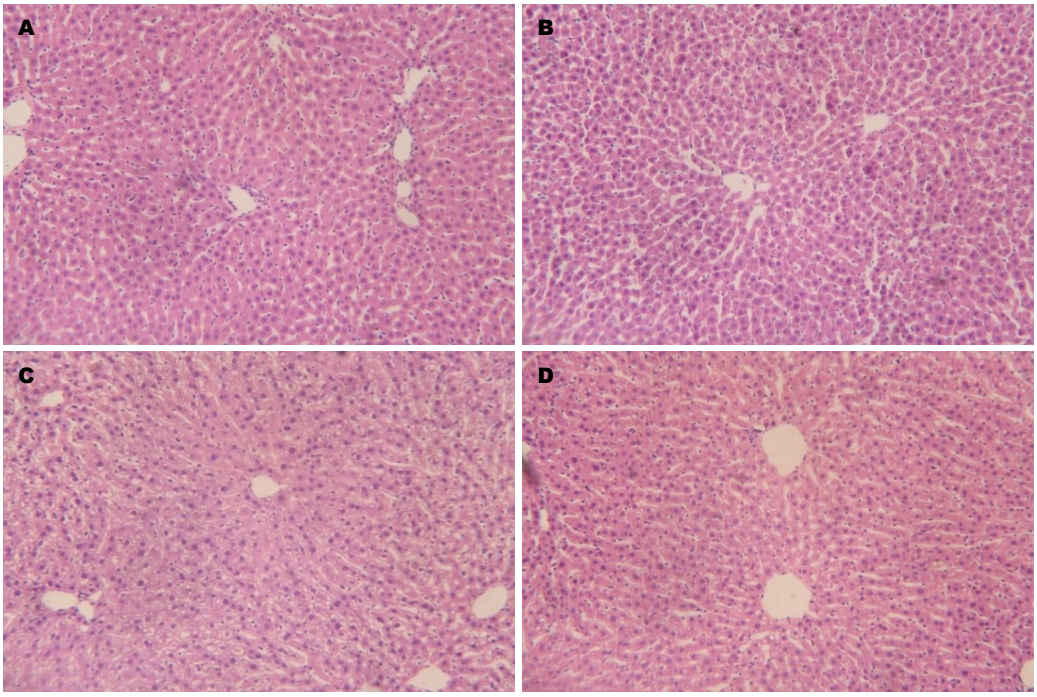


图 1　肝脏HE染色(×200). A: 对照组大鼠肝脏; B-D: 实验组大鼠肝脏(B: 1 mo; C: 6 mo; D: 18 mo).

定量. 经凝胶电泳分离后转膜, 封闭加兔抗大鼠Caspase3抗体(1∶1000)4 ℃孵育过夜, 以1∶2000比例稀释兔二抗室温孵育1 h后常规曝光显影, 定影扫描.

1.2.6 采用qRT-PCR测定各组肝脏标本中Bcl-2、Bax、Caspase3 mRNA的表达: 将待测的肝脏标本组化匀浆后, 使用TRIzol试剂盒抽提总RNA, 并逆转录RNA为cDNA. 纯度测定合格后, 使用MyiQ^{TM}(Bio-Rad)仪器, SYBR Green Realtime PCR master Mix试剂盒(TOYOBO Biotech, Osaka, Japan)完成qRT-PCR的测定, 内参选择GAPDH, 分别独立重复3次. 在数据处理过程中使用对照组配对矫正. 定量PCR引物序列如表1.

统计学处理 所得到的数据使用SPSS21.0进行单因素ANOVA方差分析比较, 多组间差异使用Student-Newman-Keuls进行比较, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况及光镜下肝细胞损伤的检出 所有实验对象经酒精灌胃30 min内, 均出现流涎、体态呆板、精神萎靡、嗜睡、食欲减退和行动迟缓等现象, 并于8-12 h后逐渐恢复. 其中月龄为18 mo的大鼠恢复相对迟缓. 实验组肝脏取材HE染色显示: 肝小叶结构紊乱, 炎症细胞浸润, 肝细胞变性水肿, 出现点状坏死, 其中以实验组月龄为6 mo大鼠为重, 而生理盐水灌胃对照各组肝组织未见明显异常(图1).

2.2 肝功能相关指标 对照组肝功能指标显示, 不同年龄大鼠肝功能指标无明显差异(P>0.05). 实验组结果显示, 乙醇灌胃48 h后, 各年龄组肝功能指标均明显劣于对照组(P<0.05), 其中, ALT、AST基本呈现了中间高两头低的特殊形态, 月龄为6 mo的大鼠ALT和AST水平明显高于其他各组(P<0.05)(图2).

2.3 肝脏炎症因子水平 肝组织匀浆ELISA检测炎症因子指标显示, 对照组各年龄阶段的炎症因子表达均处于较低水平且无明显差异(P>0.05). 实验组各年龄阶段的炎症因子水平均明显高于对照组(P<0.05). 其中实验组中以月龄为6 mo的大鼠肝脏炎症因子水平最高, 明显高于其他组(P<0.05)(图3).

2.4 肝细胞凋亡水平检测

2.4.1 TUNEL法检测肝细胞凋亡: TUNEL法检测肝细胞凋亡显示, 实验组和对照组均可见棕黄色、棕褐色凋亡细胞核, 但对照组棕黄色细胞核出现率很低, 而实验组各组棕黄色凋亡细胞核出现率明显高于对照组(图4). 经随机挑选高倍视野计算凋亡指数来看, 对照组月龄为1 mo和6 mo无明显的差异(P>0.05), 18 mo高于1 mo和6 mo两组(P<0.05). 而实验组内月龄为

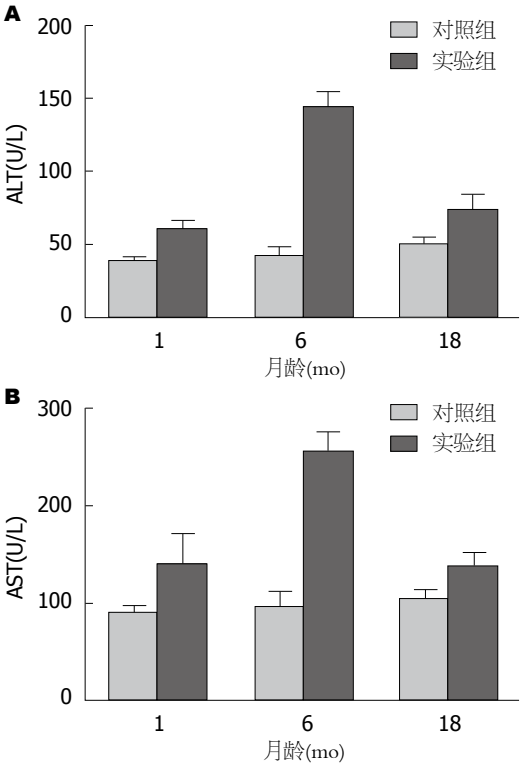


图 2　肝功能相关指标. A: ALT含量; B: AST含量. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

1 mo的大鼠细胞凋亡率最高, 6 mo次之, 18 mo凋亡率较低(P<0.05)(图5).

2.4.2 Western blot检测Caspase3蛋白的表达: 肝脏组织经蛋白提取后Western blot检测Caspase3蛋白显示, 活化的Caspase3的蛋白含量与TUNEL染色结果基本相符. 对照组内Caspase3的表达无明显差异(P>0.05), 实验组与对照组相比活化后Caspase3的表达含量均有显著的升高(P<0.05), 且实验组内月龄为1 mo表达量最高, 6 mo次之, 18 mo较低, 差异有统计学意义(P<0.05). 酒精刺激后肝细胞凋亡率随着年龄增长而降低(图6).

2.5 qRT-PCR检测Bcl-2、Bax、Caspase3 mRNA的表达　肝脏组织的qRT-PCR结果显示, 对照组内各年龄阶段的*Bcl-2*、*Bax*、*Caspase3*基因表达无明显差异, 而实验组内*Bcl-2*、*Bax*、*Caspase3*基因表达均有显著差异(P<0.05), 其中*Caspase3*、*Bax*基因的表达呈现出随年龄增高而降低的趋势, 抗凋亡*Bcl-2*基因表达则趋势相反, 随着年龄的增加, 表达量增加(图7).

3 讨论

本实验以不同年龄阶段SD大鼠作为研究对象, 通过观察急性酒精摄取后, 不同年龄大鼠肝脏损伤情况, 尝试说明年龄因素在急性酒精肝脏损伤中的意义. 本实验通过检测肝功能和肝脏标本组织学来评价肝脏损伤情况, 还从分子生物学角度检测了肝脏组织的炎症及凋亡情况, 试图从凋亡通路角度出发, 通过比较Bax和Bcl-2的表达尝试解释年龄因素造成不同损伤的可能原因. 整体上, 从多个角度对年龄因素在酒精性肝损伤中的意义进行了研究, 具有一定的说服力.

肝脏作为人体的代谢中心, 在生理状况下就存在着损伤、修复、再损伤的代谢平衡过程. 而在强烈的损伤发生的情况之下, 此代谢平衡可能会发生失衡, 出现肝细胞的损伤和肝功能的异常. 而目前评价肝脏损伤且广泛应用于临床的指标是血液肝功能检测. 由于肝脏极强的再生能力[16], 在肝损伤早期, 此项检测的敏

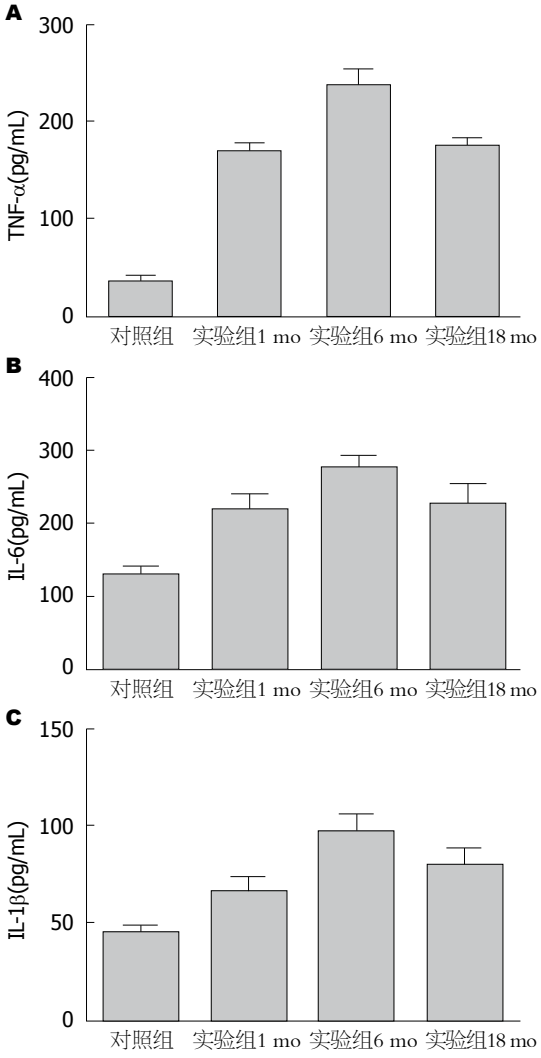


图 3　肝脏各炎症因子的含量. A: 肝脏组织匀浆中TNF-α含量; B: IL-6的含量; C: IL-1β含量. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

应用要点

研究年龄因素对动物急性酒精性肝损伤程度及细胞凋亡的影响, 为预防和治疗ALD提供参考.

名词解释

酒精性肝病: 是一种由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病, 初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 是我国常见的肝脏疾病之一. 近年来占同期肝病住院患者的比例不断上升, 严重危害人民身心健康.

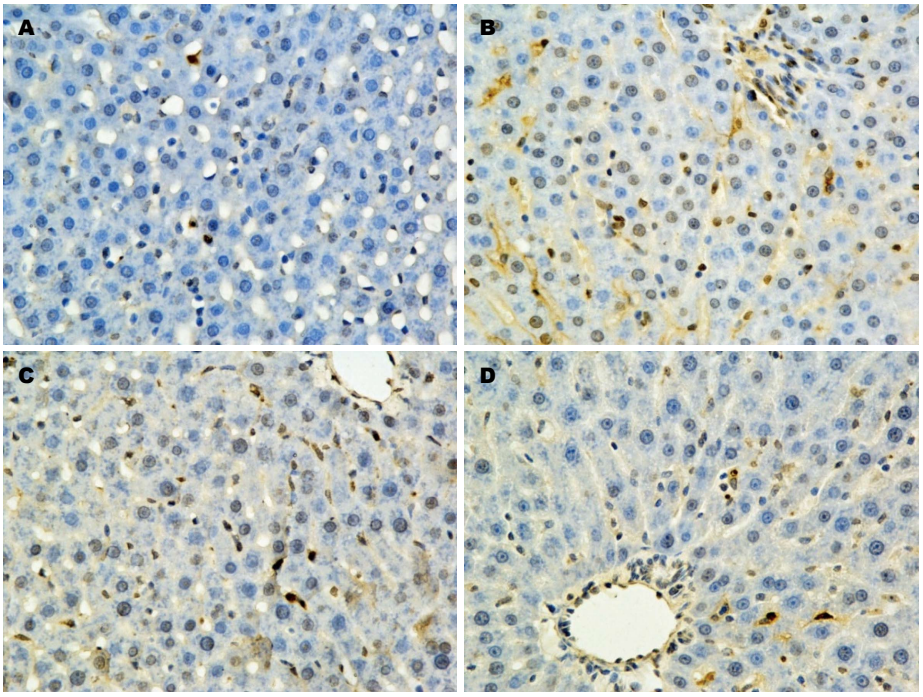


图 4　肝脏凋亡TUNEL染色(×400). A: 对照组肝脏TUNEL染色结果; B–D: 实验组染色结果(B: 月龄为1 mo; C: 月龄为6 mo; D: 月龄为18 mo). 其中蓝色为正常细胞细胞核, 棕色为TUNEL阳性凋亡的细胞.

表 1　PCR引物列表

名称	引物序列	大小(bp)
GAPDH	F: 5'–GAAGGCTGGGGCTCATTG–3'	258
	R: 5'–AGGGGCCATCCACAGTCTTCPF–3'	
Caspase3	F: 5'–CATGCACATCCTCACTCGTG–3'	158
	R: 5'–CCCACTCCCAGTCATTCCTT–3'	
Bcl–2	F: 5'–CTTCAGGGATGGGGTGAACT–3'	174
	R: 5'–CAGCCTCCGTTATCCTGGAT–3'	
Bax	F: 5'–GAGACACCTGAGCTGACCT–3'	111
	R: 5'–CTGCAGCTCCATGTTGTTGT–3'	

F: 上游引物, R: 下游引物.

感性和特异性不高, 只有在肝损伤进展到一定程度时才会出现肝功能的明显异常. 而ALT、AST可以作为肝细胞损伤的敏感指标[17], 在本次急性酒精性肝脏损伤模型的实验中, 可选取作为反应肝细胞损伤的经典指标, 用来评估肝细胞损伤的严重程度. 血清总胆汁酸[18]和总胆红素常被用于评价慢性肝损伤肝功能异常, 并不能用于本次急性酒精性肝损伤的评价中. 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的肝同种型已经被作为肝脏疾病的经典指标, ALP是一种抗炎类因子[19], 可作为年轻个体损伤后应激或年老个体多器官损伤后的反应, 但对急性细胞损伤的特异性不强, 故未采用.

肝脏细胞的凋亡和坏死是肝脏损伤的关键性病理特征[20]. 其中炎症因子和凋亡通路扮演了重要的角色. 乙醇摄入可通过影响炎症因子的产生引发肝脏组织炎症[21], 且短期大量的酒精摄入可导致炎症细胞过度活化, 引起包括TNF-α、IL-1β和IL-6在内的大量炎症因子产生, 造成肝细胞炎症进一步加重, 引起肝细胞凋亡坏死[22]. 在肝脏的炎症反应过程中, TNF-α是ALD发病过程中关键性炎症因子. 肠道内毒素入血增多和氧化应激均可激活肝脏内的Kupffer细胞并产生大量的TNF-α等炎症因子.

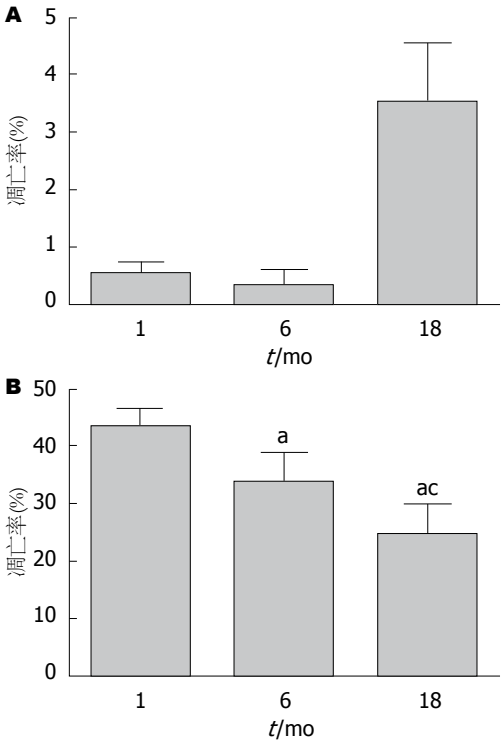


图 5 肝细胞凋亡率. A: 对照组; B: 实验组. $^aP<0.05$ *vs* 1 mo; $^cP<0.05$ *vs* 6 mo.

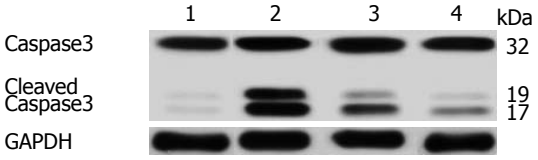


图 6 Western blot检测凋亡相关蛋白Caspase3在酒精性肝损伤中的蛋白变化情况. 1: 对照组; 2-4: 实验组(2: 月龄为1 mo; 3: 月龄为6 mo; 4: 月龄为18 mo).

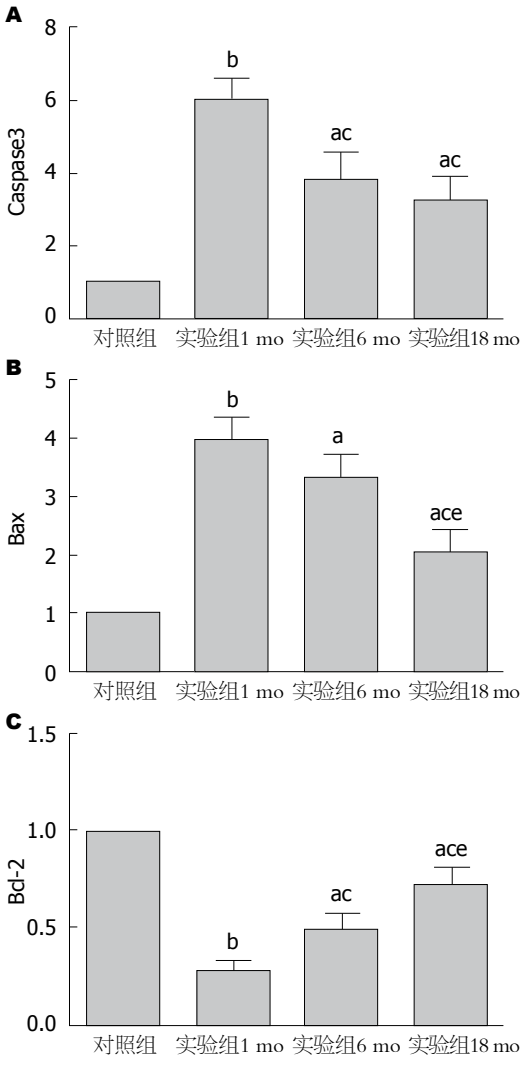


图 7 qRT-PCR检测各组Caspase3、Bax、Bcl-2 mRNA的表达. A: Caspase3; B: Bax; C: Bcl-2. $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 对照组; $^cP<0.05$ *vs* 实验组1 mo; $^cP<0.05$ *vs* 实验组6 mo.

同行评价

本实验选题符合该领域的研究方向与关心的热点问题, 设计合理, 具有一定的参考价值.

TNF-α既是核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)调节产物, 又是NF-κB的激活剂, 在ALD发病机制中尤其是炎症级联反应中发挥着关键作用[23]. 而IL-1β和IL-6作为炎症反应的主要效应分子在机体炎症过程中大量产生, 可以诱导肝脏急性期蛋白的合成及细胞损伤的发生. 在使用炎症因子TNF-α、IL-1β和IL-6指标评价肝脏损伤过程中, 实验组炎症因子的表达量显著高于对照组, 原因在于酒精入血后, 致炎因素激活了肝脏的Kupffer等炎症细胞[24], 引起炎症瀑布级联反应, 导致炎症因子大量释放造成肝脏细胞损伤. 从酒精大量摄入后的肝脏损伤炎症因子角度看, ELISA结果显示出年龄梯度中间高两边低的趋势, 实验组月龄为6 mo的大鼠中炎症指标的异常增高. 这可能是由于月龄为6 mo的大鼠过强的炎症反应和继发性免疫损伤造成的. 推断的理由在于: 一方面已有明确的研究表明B淋巴细胞活性[25]、IgM相关B淋巴细胞功能[26]乃至调节性T淋巴细胞活性[27]均显著受到年龄因素的影响. 同时也有研究[28]表明免疫调节功能在多种疾病模型中同年龄关系密切. 特别是在T淋巴细胞介导的炎症反应中, 年龄因素在糖尿病、肥胖、心血管疾病中均起到了至关重要的作用[29]. 在面对相同的手术损伤时, 不同年龄的大鼠局部炎症反应的强度不同[30]. 虽然肝脏具有同其他器官不同的修复特点, 且急性酒精刺激同一般性损伤不尽相同, 但其炎症应激应具有类似的过程. 因此我们推断, 6 mo组炎症指标的异常增高, 可能同年龄相关的炎症反应强度和免疫功能差异有关, 但仍待进一步实验证明.

酒精直接刺激所导致的肝脏损伤包括肝

细胞坏死和肝细胞凋亡. 细胞凋亡是细胞为维持内环境的稳态, 由基因控制的细胞自主的程序性死亡过程. 生理状态下, 机体的器官在不同时期和状态下凋亡会有所不同. 已有研究表明: 年老个体的肝细胞凋亡水平在未干预前即高于年轻个体[31], 这与对照组实验结果相符. 酒精刺激后肝细胞凋亡率与年龄呈负相关, 年龄越大凋亡率越低. 这可能的解释是, 年龄越小的细胞活性越高, 抵抗损伤的能力越大, 酒精刺激后所引起的细胞坏死较少, 而酒精直接刺激及炎症因子间接激活凋亡通路, 导致细胞凋亡的异常增高. 相关研究已表明, 在炎症引起的凋亡过程中IL-1β可作为凋亡通路的上游信号[32], 引起凋亡的产生[33]. 因此除外炎症反应不同引起的凋亡差异外, 一定存在其他年龄相关影响凋亡发生的因素. 进一步研究发现Bax和Bcl-2两个凋亡上游分子表达情况同凋亡指标相一致, 因此可基本排除由于凋亡检测导致的错误结果. 同时也说明其不同凋亡结果可能是由于上游分子的表达不同引起的. 年龄因素不仅可直接引起损伤后的凋亡差异[34], 也可通过影响年龄相关性氧化应激指标, 导致继发性损伤的不同[35]. 因此或可解释凋亡峰值向年幼个体偏移的现象. 此外, 在比较48 h后肝脏损伤指标的过程中, 个体自我修复功能的年龄差异作用不可忽视[36]. 因此, 虽然总的结果显示出较为一致的损伤趋势, 但限于此次实验样本数量仍偏少, 研究内容仍处于表面现象. 年龄因素对于个体的影响是全面而深远的, 很难通过单一器官或数个指标的研究揭示其中的奥秘.

实验中存在的局限在于: 限制于大鼠肝脏取材的困难, 无法通过酒精干预前获取足够的血液和肝组织作为自身对照, 因此需要同批次相近的其他个体进行矫正, 存在较大误差. 同时, 由于年龄因素具有其特殊性, 会不可逆的影响全身各个组织器官[37]. 肝脏作为人体的代谢中心, 不仅直接受到年龄因素的影响[38], 还间接受到因年龄因素而发生功能改变的其他器官代谢改变的影响. 因此, 此次实验虽然从多方面研究了年龄因素在酒精性肝损伤中的影响, 但无法排除由于同年龄相关的其他因素造成的混杂偏移, 无法更进一步从机制上对该现象进行阐释.

总之, 本实验多层次多角度的论证了年龄因素对急性酒精性肝损伤和肝细胞凋亡的影响. 证实了相同体质量比的酒精灌胃处理后, 不同年龄大鼠肝脏对酒精刺激的敏感性不同, 在一定程度上说明了年龄因素在酒精性肝损伤中的意义和可能的凋亡机制. 但有关年龄因素影响酒精性肝脏炎症和细胞凋亡变化最终导致肝损伤程度不同的具体机制, 仍有待进一步研究.

志谢: 感谢邓国英在本次试验中给予的大力帮助.

4 参考文献

1 Sethi SK. Reproducible plaquing system for rhinovirus serotypes in HeLa cells--agarose suspension. *Acta Virol* 1978; 22: 60-65 [PMID: 25009]
2 Shukla SD, Lim RW. Epigenetic effects of ethanol on the liver and gastrointestinal system. *Alcohol Res* 2013; 35: 47-55 [PMID: 24313164]
3 Gika HG, Wilson ID. Global metabolic profiling for the study of alcohol-related disorders. *Bioanalysis* 2014; 6: 59-77 [PMID: 24341495 DOI: 10.4155/bio.13.301]
4 Gilligan TJ, Schwarz G. The self-association of adenosine-5'-triphosphate studied by circular dichroism at low ionic strengths. *Biophys Chem* 1976; 4: 55-63 [PMID: 2349 DOI: 10.1016/0301-4622(76)80007-5]
5 Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 18-25 [PMID: 23855291 DOI: 10.1111/jgh.12207]
6 Stevenson M, Lloyd-Jones M, Morgan MY, Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-174 [PMID: 22333291 DOI: 10.3310/hta16040]
7 Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: S38-S46 [PMID: 25920088 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.006]
8 Majaw T, Sharma R. Arginase I expression is upregulated by dietary restriction in the liver of mice as a function of age. *Mol Cell Biochem* 2015; 407: 1-7 [PMID: 25976668 DOI: 10.1007/s11010-015-2448-5]
9 Kireev RA, Cuesta S, Ibarrola C, Bela T, Moreno Gonzalez E, Vara E, Tresguerres JA. Age-related differences in hepatic ischemia/reperfusion: gene activation, liver injury, and protective effect of melatonin. *J Surg Res* 2012; 178: 922-934 [PMID: 22647552 DOI: 10.1016/j.jss.2012.04.060]
10 Bruguera M. [Liver diseases in the elderly]. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37: 535-543 [PMID: 24951302 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.04.005]
11 Penny SM. Alcoholic liver disease. *Radiol Technol* 2013; 84: 577-592; quiz 593-595 [PMID: 23861518]
12 Beier JI, Arteel GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*

2011; 13: 56-64 [PMID: 21088999 DOI: 10.1007/s11894-010-0157-5]
13 You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1-G6 [PMID: 15194557 DOI: 10.1152/ajpgi.00056.2004]
14 Kawase A, Ito A, Yamada A, Iwaki M. Age-related changes in mRNA levels of hepatic transporters, cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase in female rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 40: 239-244 [PMID: 24899460 DOI: 10.1007/s13318-014-0208-7]
15 Chang B, Sang L, Wang Y, Tong J, Zhang D, Wang B. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 151 [PMID: 24138544 DOI: 10.1186/1471-230X-13-151]
16 Montenegro WS, Malafaia O, Nassif PA, Moreira LB, Prestes MA, Kume MH, Jurkonis LB, Cella IF. Evaluation of liver regeneration with use of diet supplemented with L-arginine. *Acta Cir Bras* 2014; 29: 603-607 [PMID: 25252207 DOI: 10.1590/S0102-8650201400150008]
17 van Beek JH, de Moor MH, de Geus EJ, Lubke GH, Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet* 2013; 43: 329-339 [PMID: 23580007 DOI: 10.1007/s10519-013-9593-y]
18 Akamatsu K, Tanaka A, Taketa K. [Studies of serum bile acid determination by enzyme method and serum total bile acid in liver diseases]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1977; 74: 340-350 [PMID: 558412]
19 Moss AK, Hamarneh SR, Mohamed MM, Ramasamy S, Yammine H, Patel P, Kaliannan K, Alam SN, Muhammad N, Moaven O, Teshager A, Malo NS, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Hohmann E, Malo MS, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the proinflammatory nucleotide uridine diphosphate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G597-G604 [PMID: 23306083 DOI: 10.1152/ajpgi.00455.2012]
20 Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. Acute liver failure: what is it? *Hepatology* 2012; 55: 1306-1307 [PMID: 22161273 DOI: 10.1002/hep.25519]
21 Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, Takaya H, Moriya K, Namisaki T, Noguchi R, Yoshiji H, Fujimoto M, Fukui H. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 495156 [PMID: 24385684]
22 Nordmann R, Ribière C, Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 219-240 [PMID: 1563648 DOI: 10.1016/0891-5849(92)90030-K]
23 Harada H, Hines IN, Flores S, Gao B, McCord J, Scheerens H, Grisham MB. Role of NADPH oxidase-derived superoxide in reduced size liver ischemia and reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423: 103-108 [PMID: 14871473 DOI: 10.1016/j.abb.2003.08.035]
24 Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, Enomoto A, Nishiura T, Nishimura T, Brenner DA, Schemmer P, Bradford BU, Rivera CA, Zhong Z, Thurman RG. Kupffer cell-derived prostaglandin E(2) is involved in alcohol-induced fat accumulation in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G100-G106 [PMID: 10898751]
25 Martin V, Bryan Wu YC, Kipling D, Dunn-Walters D. Ageing of the B-cell repertoire. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: pii: 20140237 [PMID: 26194751]
26 Martin V, Wu YC, Kipling D, Dunn-Walters DK. Age-related aspects of human IgM(+) B cell heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci* 2015 Jul 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26152370]
27 Raynor J, Karns R, Almanan M, Li KP, Divanovic S, Chougnet CA, Hildeman DA. IL-6 and ICOS Antagonize Bim and Promote Regulatory T Cell Accrual with Age. *J Immunol* 2015; 195: 944-952 [PMID: 26109645 DOI: 10.4049/jimmunol.1500443]
28 Ruan QW, Yu ZW, Bao ZJ, Ma YX. [The relationship between the polymorphism of immunity genes and both aging and age-related diseases]. *Yi Chuan* 2013; 35: 813-822 [PMID: 23853351 DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00813]
29 Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation. *Age* (Dordr) 2013; 35: 563-572 [PMID: 22252437 DOI: 10.1007/s11357-012-9381-2]
30 Sánchez-Hidalgo JM, Naranjo A, Ciria R, Ranchal I, Aguilar-Melero P, Ferrín G, Valverde A, Rufián S, López-Cillero P, Muntané J, Briceño J. Impact of age on liver regeneration response to injury after partial hepatectomy in a rat model. *J Surg Res* 2012; 175: e1-e9 [PMID: 22341343 DOI: 10.1016/j.jss.2011.11.1022]
31 Mach J, Huizer-Pajkos A, Kane A, Jones B, McKenzie C, Mitchell SJ, de Cabo R, Cogger VC, Le Couteur DG, Hilmer SN. The effect of aging on mitochondrial and cytosolic hepatic intrinsic death pathway and apoptosis associated proteins in Fischer 344 rats. *Exp Gerontol* 2015; 67: 54-61 [PMID: 25910621 DOI: 10.1016/j.exger.2015.04.009]
32 Chang YW, Zhao YF, Cao YL, Gu W, Pang J, Zhan HS. Bufalin exerts inhibitory effects on IL-1β-mediated proliferation and induces apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Inflammation* 2014; 37: 1552-1559 [PMID: 24752615 DOI: 10.1007/s10753-014-9882-5]
33 Huang Y, Wu D, Fan W. Protection of ginsenoside Rg1 on chondrocyte from IL-1β-induced mitochondria-activated apoptosis through PI3K/Akt signaling. *Mol Cell Biochem* 2014; 392: 249-257 [PMID: 24671491 DOI: 10.1007/s11010-014-2035-1]
34 Zingarelli B, Chima R, O'Connor M, Piraino G, Denenberg A, Hake PW. Liver apoptosis is age dependent and is reduced by activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G133-G141 [PMID: 19926821 DOI: 10.1152/ajpgi.00262.2009]
35 Tevzadze N, Gujabidze N, Giorgadze S, Rukhadze R. The age related changes of nitric oxide and apoptosis in experiment. *Georgian Med News* 2009; (169): 87-90 [PMID: 19430053]
36 Shirabe K, Motomura T, Takeishi K, Morita K, Kayashima H, Taketomi A, Ikegami T, Soejima Y, Yoshizumi T, Maehara Y. Human early liver

regeneration after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: special reference to age. *Scand J Surg* 2013; 102: 101-105 [PMID: 23820685 DOI: 10.1177/1457496913482250]

37 Hansen S, Baptiste KE, Fjeldborg J, Horohov DW. A review of the equine age-related changes in the immune system: comparisons between human and equine aging, with focus on lung-specific immune-aging. *Ageing Res Rev* 2015; 20: 11-23 [PMID: 25497559 DOI: 10.1016/j.arr.2014.12.002]

38 Sheedfar F, Di Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell* 2013; 12: 950-954 [PMID: 23815295 DOI: 10.1111/acel.12128]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5133

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5133-5140
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

地塞米松对重症急性胰腺炎肝损伤大鼠EPRS的影响

陈丽舒, 杨元生, 陈 垦, 陈杏苑, 谢文瑞, 王 晖

陈丽舒, 陈杏苑, 广东药学院临床学院 广东省广州市 510310

杨元生, 广东药学院附属第二医院暨广州新海医院消化内科 广东省广州市 510300

陈垦, 广东药学院护理学院 广东省广州市 510310

谢文瑞, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

王晖, 广东药学院中药学院 广东省广州市 510006

陈丽舒, 在读硕士, 主要从事胰腺病学临床与基础研究.

广东省科技厅社会发展基金资助项目, No. 2012B060300029

作者贡献分布: 课题由陈垦、谢文瑞、杨元生及王晖负责设计、论文指导写作以及修改工作; 由陈丽舒负责实验数据整理、论文撰写及实验工作; 由陈杏苑负责购买实验试剂及协助完成实验等工作.

通讯作者: 陈垦, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 510310, 广东省广州市海珠区江海大道, 广东药学院护理学院.
chenkenck@126.com
电话: 020-34055856

收稿日期: 2015-08-17
修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-18

Dexamethasone treatment upregulates glutamyl prolyl tRNA synthetase expression in liver tissue of rats with severe acute pancreatitis-associated liver injury

Li-Shu Chen, Yuan-Sheng Yang, Ken Chen, Xing-Yuan Chen, Wen-Rui Xie, Hui Wang

Li-Shu Chen, Xing-Yuan Chen, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Yuan-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital (Xinhai Hospital) of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510300, Guangdong Province, China

Ken Chen, Nursing College, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Wen-Rui Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Hui Wang, College of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: The Science and Technology Department of Social Development Fund Project of Guangdong Province, No. 2012B060300029

Correspondence to: Ken Chen, Professor, Chief Physician, Nursing College, Guangdong Pharmaceutical University, Jianghai Road, Haizhu District, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2015-08-17
Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of dexamethasone (DEX) on the expression of glutamyl prolyl tRNA synthetase (EPRS) in liver tissue of rats with severe acute pancreatitis (SAP)-associated liver injury.

METHODS: Ninety-six SD rats were randomly divided into an SAP model group, a sham operation (SO) group, and a DEX treatment group. Sodium taurocholate was used to induce SAP in rats of the model group and DEX group. Dexamethasone was given by intramuscular injection at 0.5 mg/100 g in the DEX group. Rats

背景资料
重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)是一种由各种炎症因子释放引起的急性炎症, 其致死原因多为多器官功能不全, 而合并肝损伤是最常见的并发症. 而谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶(glutamyl-prolyl-tRNA synthetase, EPRS)蛋白多于哺乳类动物单核巨噬细胞中表达, 其可能通过干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)/EPRS途径来影响SAP肝脏炎症的发展.

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科); 王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

研发前沿
SAP治疗手段较为多样, 但降低死亡率仍需要运用地塞米松, 目前研究着眼于核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)、JAK/STAT等炎症通路等研究, 无IFN-γ/EPRS途径在SAP相关研究的报道, IFN-γ/EPRS途径可能成为炎症途径的热点.

in each group were killed at different points (2, 6, 12, and 24 h) after treatment for further analysis. HE staining was used to observe liver damage. Serum amylase (AMS) content was measured by iodine colorimetric method. ELISA was used to detect the expression of liver nuclear factor κB (NF-κB) and interferon-γ (IFN-γ). The expression of EPRS was detected by immunohistochemical staining.

RESULTS: The SAP group suffered more severe inflammatory exudation than the SO group as revealed by liver HE staining. The DEX group had a decreased pathological score compared with the SAP group (P = 0.025). Serum AMS was significantly lower in the DEX group than in the SAP group (P = 0.0013). NF-κB expression at 6 h was significantly lower (P = 0.047), but IFN-γ expression at 6 h was significantly higher in the DEX group than in the SAP group (P = 0.038). The DEX group had significantly increased EPRS expression at 6 h as shown by immunohistochemistry (P < 0.01).

CONCLUSION: Hepatic EPRS expression is increased at 6 h after dexamethasone treatment in SAP rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Dexamethasone; Inflammation; Glutamyl prolyl tRNA synthetase; Interferon-γ

Chen LS, Yang YS, Chen K, Chen XY, Xie WR, Wang H. Dexamethasone treatment upregulates glutamyl prolyl tRNA synthetase expression in liver tissue of rats with severe acute pancreatitis-associated liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5133-5140 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5133.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5133

摘要

目的: 探讨谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶(glutamyl-prolyl-tRNA synthetase, EPRS) mRNA及其蛋白在重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)起病早期肝脏中的表达及其作用.

方法: 96只SD大鼠随机分为SAP组、假手术组(SO组)、地塞米松(dexamethasone, DEX)组, 于2、6、12、24 h时间点分别处死8只. 用牛黄胆酸钠诱导大鼠建立SAP模型, DEX组大鼠下肢肌注0.5 mg/100 g地塞米松治疗, 其余两组不干预. HE染色观察肝脏病理损伤, 碘比色法测血清淀粉酶(serum amylase, AMS)含量, ELISA法检测肝脏组织核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)表达量, RT-PCR法检测肝小叶中EPRS mRNA表达量, 免疫组织化学SP法半定量检测EPRS蛋白表达量. 比较3组大鼠不同时段上述指标的差异.

结果: 肝脏HE染色结果见SAP组较SO组炎症渗出严重, DEX组较SAP组出血、渗出有所改善, 病理评分下降(P = 0.025); DEX组较SAP组降低(P = 0.0013); 各组肝脏NF-κB在6 h时间点相应升高, 但6 h DEX组较6 h SAP组低(P = 0.047); 而肝脏IFN-γ含量在6 h DEX组较6 h SAP组增加(P = 0.038); 6 h SAP组血清肿瘤坏死因子-α、白介素-1β较6 h SO组升高, 而6 h DEX组较6 h SAP组降低(P<0.05); 免疫组织化学结果示6 h SAP组较SO组高(P = 0.007), 6 h DEX组较6 h SAP组升高明显(P = 0.007).

结论: SAP大鼠经地塞米松治疗后EPRS升高, 提示EPRS在SAP并发肝损伤过程中可能有重要作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重症急性胰腺炎; 地塞米松; 炎症; 谷氨酸–酰胺酸–tRNA合成酶; 干扰素–γ

核心提示: 目前国内外研究中仍无研究证明谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶(glutamyl-prolyl-tRNA synthetase, EPRS)蛋白及mRNA在重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)模型大鼠肝脏中有表达, 且地塞米松(dexamethasone)在临床治疗SAP仍是重要的手段, 但机制复杂, 故本实验欲证明EPRS途径可能是多通路中的其中之一且可能存在抑制作用.

陈丽舒, 杨元生, 陈垦, 陈杏苑, 谢文瑞, 王晖. 地塞米松对重症急性胰腺炎肝损伤大鼠EPRS的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5133-5140 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5133.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5133

0 引言

重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)起病急, 病变累及多器官严重损害[1], 其起病机制涉及广泛[2], 在人体肝脏中, 干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)由淋巴细胞、自然杀伤细胞等产生, 且具有Th1/Th2应答调制的作

用[3], 炎症因子促谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶(glutamyl-prolyl-tRNA synthetase, EPRS)磷酸化[4], 抑制炎症相关蛋白翻译的非经典功能, 不阻断mRNA转录情况下抑制*EPRS*基因表达[5]. 本研究旨在探究经过地塞米松(dexamethasone, DEX)治疗后大鼠SAP早期肝脏EPRS mRNA及其蛋白的表达情况及DEX对EPRS mRNA及其蛋白的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级♀SD大鼠96只, 8周龄, 体质量180 g±220 g, 购自广东省医学实验动物中心, 动物许可证号: SCXL(粤)2013-0002, 清洁级动物房饲养, 自由摄食饮水. 96只SD大鼠按随机数字表法分为假手术组(SO组)、SAP组、DEX组, 每组分为2、6、12、24 h 4个时间点组, 每时间点每组8只, 适应性饲养1 wk. 牛黄胆酸钠(sigma In.), 地塞米松(sigma In.), 752紫外分光光度计(上海凌光公司), 大鼠核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB) ELISA试剂盒(邦奕生物技术公司), 大鼠IFN-γ ELISA试剂盒(邦奕生物技术公司), 大鼠肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α) ELISA试剂盒(邦奕生物技术公司)、大鼠白介素(interleukin, IL)-1β ELISA试剂盒(邦奕生物技术公司), 淀粉酶试剂盒(南京建成生物工程研究所), 戊巴比妥钠(鼎国生物技术公司). 酶标仪iMark(BIO-RAD In.), 低温离心机Scanspeed 1730R(Labogene In.), 电热恒温培养箱DNP-9162(上海精宏公司), 普通PCR仪C1000 Thermal cycler(BIO-RAD In.), 荧光定量仪7300(ABI In.), 凝聚成像系统UV Transilluminator M-26(UVP In.), 电泳仪EPS-300(Tanon In.), EPRS兔抗大鼠抗体(Santa Cruz In.), 显微数码照相机(Leica In.), 二抗山羊抗兔(中杉金桥公司), DAB显色剂(Novolink In.).

1.2 方法

1.2.1 SAP模型建立及标本采集: 应用5%牛黄胆酸钠(sodium taurocholate, STC)逆向胰胆管静推诱导大鼠SAP模型, 用微泵缓慢泵入5%STC(0.1 mL/100 g, 0.3 mL/min), 注射完2-3 min后观察到胰腺充血、肿胀、胰胆管均扩张. SO组仅开腹有翻动肠管和胰腺之后关腹. 两组大鼠均于术后在大腿皮下注射生理盐水(2 mL/100 g), 于2、6、12、24 h等时间点用3%戊巴比妥钠液麻醉大鼠后心脏取血(4 mL)处死大鼠, 血液室温放置2 h, 1000 r/min离心10 min, 取上层血清分装入EP管内-70 ℃冻存备用, 留取肝脏组织标本后冻存于液氮.

1.2.2 病理切片: 所有大鼠均取相同部位的肝脏组织大小约1.0 cm×1.0 cm×0.5 cm, 生理盐水洗净后, 4%多聚甲醛溶液固定24 h、脱水、脱脂、石蜡包埋、切片及HE染色.

1.2.3 血清淀粉酶检测: 取备用血清采用碘-淀粉比色法检测血清淀粉酶(serum amylase, AMS)的含量, 按照说明书配好待测溶液, 利用752紫外分光光度计于波长606 nm下测量样本吸光度(*A*)值, 用标准品绘制*A*值曲线, 根据公式计算出样本AMS含量.

1.2.4 ELISA法检测肝脏NF-κB、IFN-γ含量: 将组织剪成细小碎片, 溶解裂解液RIPA使用前加入1 mmol/L PMSF, 以每20 mg组织200 mL裂解液比例加入裂解液, 50 mg组织用玻璃匀浆器充分匀浆裂解, 2000-3000 r/min, 离心20 min收集上清. 采用间接夹心ELISA法, 按照说明书进行包被, 加样, 加酶标抗体, 显色, 终止反应等步骤后得出*A*值, 利用标准品绘制的*A*值曲线得出样本的最终浓度.

1.2.5 RT-PCR法检测肝脏中EPRS mRNA: (1)引物设计: GenBank上查找目的基因mRNA序列, 在CDS区设计特异性引物, 运用Primer express 2.0软件进行引物设计: Sequence Name: R-EPRS(扩增片段长度103 bp), 上游引物: 5'-AGCAGGCCTTCCGTTCAGTT-3', 下游引物: 5'-GGAAGCTCGACGAATTTCCC-3'; Sequence Name: R-GAPDH(扩增片段长度110 bp)内参基因: 上游引物: 5'-AGGGCTGCCTTCTCTTGTGA-3', 下游引物: 5'-AACTTGCCGTGGGTAGAGTCA-3'; (2)组织总RNA提取: 在超净台内, 取约0.5 g组织于1.5 mL EP管内, 用剪刀剪碎, 加TRIzol 1.0 mL再用玻璃棒研磨匀浆, 充分振荡混匀, 室温放置5 min, 加入氯仿0.2 mL, 盖紧盖子, 用振荡器振荡15 s, 室温孵育2-3 min, 4 ℃ 12000 r/min离心15 min, 取上清液至新的1.5 mL EP管. 加与上清液等体积的异丙醇, 轻轻混匀, -20 ℃孵育样品20-30 min, 4 ℃12000 r/min 离心10 min, 弃上清液. 750 mL/L乙醇(含DEPC水) 800 μL洗涤沉淀1次, 4 ℃ 7500 r/min 离心5 min, 弃乙醇. 空气或真空干燥5-10 min(不要完全干燥), 加DEPC处理水20-50 μL溶解RNA, -80 ℃保存备用; (3)PCR反应: 待测样本PCR反应体系为

相关报道

杨波等证明血浆铜蓝蛋白与肝损伤的程度呈正比, Fax实验室于*Cell*报道EPRS是沉默血浆铜蓝蛋白翻的必要组成蛋白, 在炎症相关基因沉默上发挥重要作用. Sampath等证明IFN-γ能导致EPRS磷酸化而抑制炎症发展, 故DEX存在一定间接增强EPRS的作用.

创新盘点

目前国内外研究中仍无研究证明EPRS蛋白及mRNA在SAP模型大鼠肝脏中表达, 本文期待证明(1)EPRS在SAP肝脏中是否表达; (2)DEX治疗SAP过程中EPRS途径可能存在促进抑制炎症作用.

H_2O 18 μL, 10×PCR Buffer 2.5 μL, dNTPS 0.5 μL, TAQ 0.5 μL, 上游引物(10 pmol/μL) 0.5 μL, 下游引物(10 pmol/μL) 0.5 μL, cDNA 2 μL, 总体积25 μL. 扩增条件为93 ℃ 2 min, 然后93 ℃ 15 s, 55 ℃ 25 s, 72 ℃ 25 s, 共40循环.

1.2.6 SP法免疫组织化学检测: 取材组织块, 经固定后, 常规石蜡包埋, 3 μm切片. 脱蜡: 烤箱中80 ℃ 2 h. 烤箱中取出玻片, 立即放入二甲苯10 min×2次. 脱水: 梯度乙醇100 mL/L(浓度梯度: 1000 mL/L→1000 mL/L→950 mL/L→950 mL/L→900 mL/L→800 mL/L→700 mL/L)2 min/次. 将切片浸泡于3%H_2O_2中, 10 min. PBS洗2 min×3次. 抗原修复, 微波处理: 0.01 mol/L(pH 7.8)柠檬酸缓冲溶液中, 大火煮沸5 min, 中火煮5 min(自然冷却至室温), PBS洗2 min×3次, 免疫组织化学笔画圈. 滴加封闭工作液, 37 ℃孵育15-20 min, PBS洗2 min×3次. 切片上滴加1∶50稀释的兔抗大鼠一抗EPRS, 37 ℃孵育60-120 min, 或放4 ℃冰箱过夜, PBS洗2 min×3次. 滴加1∶50稀释的山羊抗兔二抗工作液, 37 ℃孵育15-20 min, PBS洗2 min×3次. DAB显色2-5 min, 显微镜下控制, 自来水冲终止反应. 苏木素复染约30 s, 自来水冲蓝化5 min, 脱水: 梯度乙醇(700 mL/L→800 mL/L→900 mL/L→950 mL/L→1000 mL/L→1000 mL/L)2 min/次, 二甲苯30 s, 晾干切片, 中性树胶封片. 结果判定: 免疫组织化学以包浆和包膜棕黄色颗粒沉淀为阳性, 在高倍视野(10×40)下随机选取5个视野, 计算每个阳性细胞数取其均数代表该样本的阳性表达数n_1, 总细胞数为n, 阳性率 = n_1/n×100%.

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 应用SPSS22.0统计软件对组内时间点变量进行单因素方差分析, 两组之间运用LSD法比较, 等级资料间用非参数检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SAP大鼠模型肝脏病理变化 SAP组大鼠肝脏组织2、6 h时间点仅有少量渗出、出血. 12 h呈不同程度肝窦扩张, 肝细胞排列紊乱, 肝索结构破坏, 中央静脉出血变形, 大量中性粒细胞浸润、渗出. 24 h见肝脏大片渗出、坏死. 6 h DEX组较6 h SAP组肝索结构较明显, 细胞排列较整齐, 根据Camargo分级标准进行评分, 6 h时间点SO组、SAP组和DEX组各分组间进行非参数检验(Kruskal Wallis), 3组具有差异(P = 0.048), 6 h时间点SO组与DEX组和SAP组进行两独立样本检验(Manm-Whitney U)均有显著性差异(P<0.05, 表1, 图1).

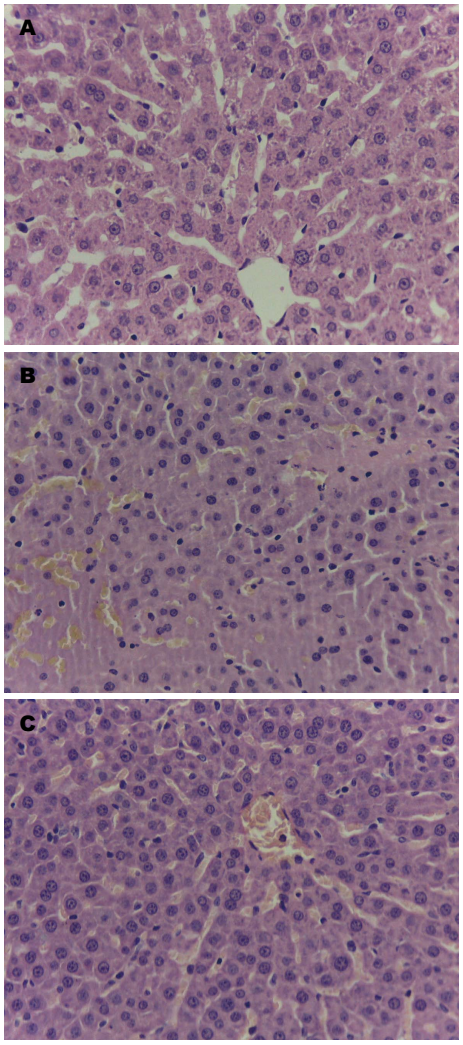


图 1 肝脏组织镜下病理改变(HE × 400). A: 6 h SO组; B: 6 h SAP组; C: 6 h DEX组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

2.2 血清AMS含量 SAP组、DEX组血清AMS均较SO组血清升高(P<0.01), 且随时间点推移呈递增趋势, 经过地塞米松治疗后DEX组血清AMS较SAP组降低(P = 0.0013, 表2).

2.3 ELISA法检测各组大鼠肝脏NF-κB、IFN-γ及血清TNF-α、IL-1β含量 SAP组NF-κB随时间推移逐渐升高至6 h后达到峰值后下降且与SO组差异明显(P = 0.003), 经过地塞米松治疗后, 6 h时间点DEX组较SAP组肝脏NF-κB含量降低(P = 0.047), 且与SO组无明显差异(P = 0.188), 其余时间点各组之间NF-κB含量无明

表 1　6 h时间点SO组、DEX组、SAP组肝脏评分 (n = 8, mean ± SD, 分)

分组	0级	1级	2级	3级	秩次范围	平均秩
SO组	6	2	0	0	1–8	4.5
DEX组[a]	2	4	2	0	9–16	12.5
SAP组[a]	0	4	2	2	17–24	20.5

[a]P<0.05 *vs* SO组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

表 2　两组各时间点血清淀粉酶含量比较 (n = 8, mean ± SD, U/L)

血清淀粉酶	2 h	6 h	12 h	24 h
SO组	573.3 ± 124.9	582.6 ± 103.6	580.0 ± 124.9	579.3 ± 103.5
SAP组	1580.0 ± 330.5[a]	1863.3 ± 259.3[a]	3560 ± 591.9[a]	4076.7 ± 637.7[a]
DEX组	791.7 ± 100.6[c]	1291 ± 241.4[c]	2480.7 ± 329.6[c]	3119 ± 203.3[c]

[a]P<0.05 *vs* SO组; [c]P<0.05 *vs* SAP组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组.

表 3　不同时间点各组之间NF-κB、IFN-γ及血清TNF-α、IL-1β含量比较 (n = 8, mean ± SD)

指标	时间	SO组	SAP组	DEX组
NF-κB(ng/L)	2 h	136.025 ± 11.827	133.507 ± 12.274	173.579 ± 37.654
	6 h	138.550 ± 6.328	163.875 ± 18.023[a]	228.908 ± 13.934[a]
	12 h	142.925 ± 1.788	133.508 ± 2.644	160.035 ± 38.021
	24 h	135.258 ± 12.842	136.231 ± 17.239	162.559 ± 3.560
IFN-γ(ng/L)	2 h	33.759 ± 2.944	34.781 ± 4.896	37.114 ± 3.503
	6 h	32.505 ± 4.476	77.458 ± 11.280[a]	60.791 ± 7.943[a]
	12 h	31.808 ± 4.692	38.393 ± 5.853	35.060 ± 2.564
	24 h	32.505 ± 4.475	32.745 ± 1.966	34.412 ± 2.463
TNF-α(ng/mL)	6 h	0.273 ± 0.914	0.531 ± 0.092[a]	0.404 ± 0.083[a]
IL-1β(ng/mL)	6 h	0.163 ± 0.553	0.455 ± 0.048[a]	0.357 ± 0.067[a]

[a]P<0.05 *vs* 6 h SO组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组. NF-κB: 核因子κB; IFN-γ: γ-干扰素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-1β: 白介素-1β.

显差异. IFN-γ含量在SAP组、DEX组于6 h时间点升高到达峰值, 且较SO组升高显著(P = 0.028, P = 0.013), 经地塞米松治疗后DEX组IFN-γ含量较SAP组升高(P = 0.038). 6 h DEX组血清TNF-α、IL-1β均较SO组降低, 6 h SAP组较SO组升高(P<0.05)(表3).

2.4 各组大鼠肝脏EPRS mRNA含量比较 6 h时间点, DEX组EPRS mRNA表达为3组间最高, SAP组次之, SO组表达最低, P = 0.0439; 6 h DEX组EPRS mRNA表达量较6 h SAP组明显升高, P = 0.019; 而6 h SAP组与6 h SO组EPRS mRNA无明显变化, 各组其余时间点EPRS mRNA表达无明显差异(表4).

2.5 各组大鼠肝脏EPRS蛋白免疫组织化学结果 比较 6 h时间点SO组大鼠EPRS蛋白表达大多数为弱表达, 而SAP组则为几乎为弱表达与强表达参半, DEX组则绝大多数为强表达. 6 h时间点SO组、SAP组和DEX组3组间进行非参数检验(Kruskal Wallis), 3组差异明显(P<0.01); 6 h时间点SO组、SAP组和DEX组3组进行两两独立样本检验(Manm-Whitney U), SAP组与SO组比较, P = 0.078; SAP组与SO组比较, P = 0.007; DEX组与SO组比较, P = 0.007, 可见SO组与SAP组EPRS蛋白含量无明显差异, 而SO组与DEX组, SAP组与DEX组差异具有显著性, 由图2可知6 h DEX组EPRS蛋白表达较6 h SAP组表达增加.

应用要点

目前地塞米松作为临床上治疗SAP常用药, 其机制复杂, 而本文提出了IFN-γ/EPRS途径在地塞米松治疗过程中可能发挥促进作用, 对SAP的研究以及临床应用提供了一定的理论基础, 为SAP治疗提供了新的思路.

同行评价
本文探讨了地塞米松对SAP肝损伤大鼠EPRS的影响, 为SAP的深入研究提供了新的靶点, 构思严谨, 科学性较强, 研究组合好.

表 4　不同时间点各组间EPRS mRNA表达量比较 (n = 8, mean ± SD)

分组	2 h	6 h	12 h	24 h
SO组	2.034 ± 0.308	1.826 ± 0.194	1.834 ± 0.475	1.692 ± 0.309
SAP组	2.648 ± 1.167	7.024 ± 2.897[a]	2.260 ± 0.803	3.215 ± 2.211
DEX组	3.531 ± 0.260	21.417 ± 8.315[c]	6.029 ± 3.800	2.588 ± 1.531

[a]P<0.05 *vs* SO组; [c]P<0.05 *vs* SAP组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组. EPRS: 谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶.

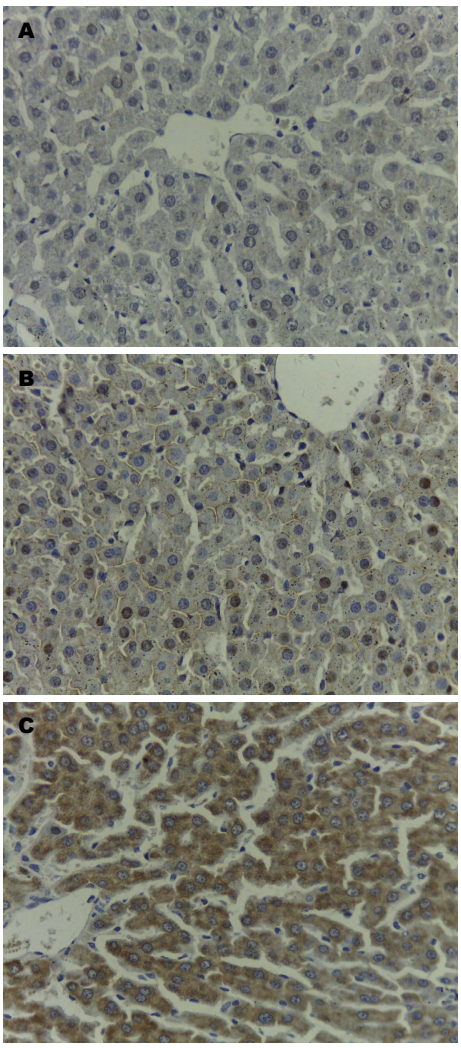


图 2　肝脏EPRS蛋白免疫组织化学表现(HIC × 400). A: 6 h SO组; B: 6 h SAP组; C: 6 h DEX组. SO组: 假手术组; DEX组: 地塞米松组; SAP组: 重症急性胰腺炎组. EPRS: 谷氨酸-酰胺酸-tRNA合成酶.

3 讨论

SAP治疗迄今仍无特效药、且易并发全身性炎症反应综合征, 死亡率较高[6,7], 我们课题组前期研究表明, 急性胰腺炎细胞经免疫印迹证明NF-κB p65蛋白升高明显[8,9], 而赵立新等[10]实验结果示SAP组NF-κB p65肝脏表达明显高于SO组并与炎症发展成正比与本文表1中NF-κB的变化相符. 虽然SAP发病机制研究多围绕NF-κB信号通路展开[11], 但未能找到特效靶点抑制剂, 近年则着眼于炎症基因转录靶点、蛋白翻译等研究. 在人体单核/巨噬细胞存在EPRS蛋白介导的特异性炎症相关基因沉默的非经典功能可抑制炎症相关蛋白翻译[12], 在不阻断*JAK*、*STAT*、*MAPK*、*ERK*等炎症基因mRNA转录的前提下抑制炎症因子表达. DEX具有抑制炎症细胞集聚、抑制吞噬作用及溶酶体释放等功能, 可通过体液免疫来抑制SAP患者的炎症发展[13]. 陆伟等[14]对在哮喘小鼠体内注射地塞米松能促进IFN-γ释放, 其机制可能是促进*IFN-γ*基因的转录及蛋白表达和合成; 增加IFN-γ的稳定性, 减少其降解; 上调IFN-γ的靶细胞和信号传导通路的功能来上调IFN-γ[15]. IFN-γ具有刺激中性粒细胞, 增强其吞噬能力; 活化NK细胞, 增强其细胞毒作用; 使静脉内皮细胞对中性粒细胞的黏附能力更强[16]. EPRS是哺乳动物细胞内的一种双功能氨基酰-tRNA合成酶, 其可能通过以下两个途径调节炎症反应: (1)通过基因选择性沉默机制阻遏血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)的表达而止炎症反应. Qiu等[17]证明血浆铜蓝蛋白与肝损伤的程度呈正比, 而Fax实验室于*Cell*报道EPRS是沉默血浆铜蓝蛋白翻的必要组成蛋白, 在炎症相关基因沉默上发挥重要作用[18]; (2)EPRS于IFN-γ刺激后发生磷酸化并由aaRS复合物上解离下来后结合NSAP1形成无活性的前体IFN-γ激活/翻译抑制(gamma-interferon-activated inhibitor of translation, GAIT)复合物[19], 受IFN-γ刺激后核糖体蛋白L13a被磷酸化并从核糖体60S亚基上解离下来[20], 结合GAPDH和前体GAIT复合物形成有功能活性完整的GAIT复合物从而抑制炎症发展[21]. 故EPRS对抑制SAP肝损伤炎症反应可能有一定作用.

本研究拟运用DEX治疗SAP大鼠, 以探究EPRS蛋白及其mRNA是否参与SAP早期并发肝损伤过程, 研究发现6 h点SAP大鼠肝脏组织中发现IFN-γ和EPRS蛋白及其mRNA表达量较SO组明显升高, 而DEX组则较SAP组升高更显著(表3, 4), 但12 h和24 h时间点二者在SAP组与DEX组间表达均无明显差异. 我们研究[22]发现SAP大鼠肝脏IFN-γ、EPRS较正常大鼠升高, 经DEX治疗后SAP大鼠肝脏IFN-γ、EPRS均较SAP大鼠升高. 可能由于地塞米松诱导IFN-γ表达增加后, IFN-γ进一步诱导调节蛋白CDK5-R1(p35)激活依赖Cyclin的激酶5磷酸化Ser886位点, 并活化AGC激酶使Ser999磷酸化, 导致EPRS的链接EPRS蛋白转录翻译形成GAIT结合靶标Mrna3'-UTR上识别原件(GAIT element)抑制炎症相关蛋白质翻译[23], 或可能通过降低血浆铜蓝蛋白以减轻炎症反应[24]. DEX可能通过刺激IFN-γ合成和EPRS蛋白表达使得DEX干预大鼠炎症相关指标降低, 但IFN-γ与EPRS之间的相关性尚需进一步研究.

总之, 在SAP大鼠肝脏组织中EPRS mRNA受到IFN-γ刺激后表达增加, 而后EPRS mRNA经过转录翻译形成EPRS蛋白以抑制炎症发生发展[25], DEX组地塞米松干预后肝脏炎症减轻, 肝脏IFN-γ增加, EPRS蛋白及其mRNA表达明显升高, NF-κB表达及肝脏病理评分减低. 可见, DEX能有效减少炎症因子产生, 并上调EPRS mRNA及蛋白表达; 而EPRS可能通过调控炎症相关蛋白如: JAK、STAT、MAPK、ERK等多靶点表达来调控SAP炎症的发展[26-30]. EPRS蛋白及其mRNA在SAP早期即升高, 提示EPRS可能在SAP发病过程中有重要作用, SAP早期联合应用DEX及EPRS重组蛋白可能对SAP炎症反应有一定抑制作用.

4 参考文献

1 Rizos E, Tournikioti K, Alevyzakis E, Peppa M, Papazaxos K, Zorbas G, Michopoulos I, Liappas I, Papageorgiou C, Douzenis A. Acute Necrotizing Pancreatitis Following Olanzapine Treatment and 759C/T Polymorphism of HTR2C Gene: A Case Report. *In Vivo* 2015; 29: 529-531 [PMID: 26359410]

2 Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark* 2015; 2015: 519534 [PMID: 26345247 DOI: 10.1155/2015/519534]

3 Fireman-Klein E, Man A, Schwartz Y, Fireman E. Interferon Gamma Release Assay-Guided Latent Tuberculosis Prophylaxis in Israel. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 405-409 [PMID: 26357713]

4 Yao P, Potdar AA, Arif A, Ray PS, Mukhopadhyay R, Willard B, Xu Y, Yan J, Saidel GM, Fox PL. Coding region polyadenylation generates a truncated tRNA synthetase that counters translation repression. *Cell* 2012; 149: 88-100 [PMID: 22386318 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.018]

5 Jia J, Arif A, Ray PS, Fox PL. WHEP domains direct noncanonical function of glutamyl-Prolyl tRNA synthetase in translational control of gene expression. *Mol Cell* 2008; 29: 679-690 [PMID: 18374644 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.01.010]

6 Horibe M, Egi M, Sasaki M, Sanui M. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors for Treatment of Severe Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas* 2015; 44: 1017-1023 [PMID: 26355545 DOI: 10.1097/MPA]

7 Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, Zhao SJ, Zhang D, Chen Y, Wang YS. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7654-7660 [PMID: 26339332]

8 Rao CY, Fu LY, Hu CL, Chen DX, Gan T, Wang YC, Zhao XY. H2S mitigates severe acute pancreatitis through the PI3K/AKT-NF-κB pathway in vivo. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4555-4563 [PMID: 25914464 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4555]

9 谢文瑞, 杨元生, 杨新魁, 陈垦, 陈婧华, 崔淑兰, 王晖. PTD-NBD多肽对大鼠胰腺腺泡细胞炎症损伤中NF-κB表达的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2136-2142

10 赵立新, 马向明, 曹立瀛, 刘四清, 付庆江, 张青松. 金黄益胆颗粒对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2654-2659

11 Zhu T, Wu XL, Zhang W, Xiao M. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Modulates OVA-Induced Airway Inflammation and Mucus Secretion Involving a Protein Kinase A (PKA)-Dependent Nuclear Factor-κB (NF-κB) Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 20195-20211 [PMID: 26343632 DOI: 10.3390/ijms160920195]

12 Arif A, Chatterjee P, Moodt RA, Fox PL. Heterotrimeric GAIT complex drives transcript-selective translation inhibition in murine macrophages. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 5046-5055 [PMID: 23071094 DOI: 10.1128/MCB.01168-12]

13 张喜平, 张玲, 王英, 姜益玉, 程琪辉, 陆贝, 居同法, 方欣, 沈海萍. 地塞米松对重症急性胰腺炎大鼠多脏器损伤的保护作用. 医学研究杂志 2006; 35: 19-23

14 陆韦, 王蕾, 谯明, 王玉, 江吉富, 吴中明. 地塞米松对哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中IL-25和IFN-γ的影响. 医药导报 2014; 33: 997-1000

15 李洪涛, 张天托, 陈壮桂. 布地奈德对支气管哮喘小鼠树突细胞胸腺基质淋巴生成素受体表达的影响. 中华结核和呼吸杂志 2012; 35: 49-502

16 Magaña D, Aguilar G, Linares M, Ayala-Balboa J, Santacruz C, Chávez R, Estrada-Parra S, Garfias Y, Lascurain R, Jiménez-Martínez MC. Intracellular IL-4, IL-5, and IFN-γ as the main characteristic of CD4+CD30+ T cells after allergen stimulation in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Mol Vis* 2015; 21: 443-450 [PMID: 25999672]

17 Qiu Y, Wang Y, Lin N, Huang M, Tan Y, Wang Q, Jiang Y, Liu H, Liu J, Zhang J, Wang J, Chen X, Wang D, Li G, Chen Z, Zhang L, Bao D, Zhao L,

Guan C, Wan K. Multicenter clinical evaluation of three commercial reagent kits based on the interferon-gamma release assay for the rapid diagnosis of tuberculosis in China. *Int J Infect Dis* 2015 Sep 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26358858 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.09.004]

18 Sampath P, Mazumder B, Seshadri V, Gerber CA, Chavatte L, Kinter M, Ting SM, Dignam JD, Kim S, Driscoll DM, Fox PL. Noncanonical function of glutamyl-prolyl-tRNA synthetase: gene-specific silencing of translation. *Cell* 2004; 119: 195-208 [PMID: 15479637]

19 杨波, 吴元凯, 曹红, 陈忠诚, 高志良, 柯伟民. 血浆铜蓝蛋白在乙型肝炎不同肝功能状态的水平及意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 841-843

20 Arif A, Jia J, Moodt RA, DiCorleto PE, Fox PL. Phosphorylation of glutamyl-prolyl tRNA synthetase by cyclin-dependent kinase 5 dictates transcript-selective translational control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 1415-1420 [PMID: 21220307 DOI: 10.1073/pnas.1011275108]

21 姚鹏, 王恩多. 谷氨酰–脯氨酰-tRNA合成酶的非经典功能–炎症相关基因特异性的翻译沉默. 生命科学 2012; 24: 502-509

22 Ray PS, Sullivan JC, Jia J, Francis J, Finnerty JR, Fox PL. Evolution of function of a fused metazoan tRNA synthetase. *Mol Biol Evol* 2011; 28: 437-447 [PMID: 20829344 DOI: 10.1093/molbev/msq246]

23 Marquez-Jurado S, Nogales A, Zuñiga S, Enjuanes L, Almazán F. Identification of a gamma interferon-activated inhibitor of translation-like RNA motif at the 3' end of the transmissible gastroenteritis coronavirus genome modulating innate immune response. *MBio* 2015; 6: e00105 [PMID: 25759500 DOI: 10.1128/mBio.00105-15]

24 Kida Y, Taira J, Yamamoto T, Higashimoto Y, Kuwano K. EprS, an autotransporter protein of Pseudomonas aeruginosa, possessing serine protease activity induces inflammatory responses through protease-activated receptors. *Cell Microbiol* 2013; 15: 1168-1181 [PMID: 23311922 DOI: 10.1111/cmi.12106]

25 Mukhopadhyay R, Jia J, Arif A, Ray PS, Fox PL. The GAIT system: a gatekeeper of inflammatory gene expression. *Trends Biochem Sci* 2009; 34: 324-331 [PMID: 19535251 DOI: 10.1016/j.tibs.2009.03.004]

26 Shin C, Hwang GS, Ahn HC, Kim S, Kim KS. (1)H, (13)C and (15)N resonance assignment of WHEP domains of human glutamyl-prolyl tRNA synthetase. *Biomol NMR Assign* 2015; 9: 25-30 [PMID: 24378977 DOI: 10.1007/s12104-013-9538-7]

27 Liu F, Pawliwec A, Feng Z, Yasruel Z, Lebrun JJ, Ali S. Prolactin/Jak2 directs apical/basal polarization and luminal linage maturation of mammary epithelial cells through regulation of the Erk1/2 pathway. *Stem Cell Res* 2015; 15: 376-383 [PMID: 26318719 DOI: 10.1016/j.scr.2015.08.001]

28 Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, Danson SJ, Brown S, Zeidler MP. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One* 2015; 10: e0130078 [PMID: 26131691 DOI: 10.1371/journal.pone.0130078]

29 Wu S, Xue J, Yang Y, Zhu H, Chen F, Wang J, Lou G, Liu Y, Shi Y, Yu Y, Xia C, Hu Y, Chen Z. Isoliquiritigenin Inhibits Interferon-x03B3; -Inducible Genes Expression in Hepatocytes through Down-Regulating Activation of JAK1/STAT1, IRF3/MyD88, ERK/MAPK, JNK/MAPK and PI3K/Akt Signaling Pathways. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 501-514 [PMID: 26315837 DOI: 10.1159/000430372]

30 Liu M, Kay JC, Shen S, Qiao LY. Endogenous BDNF augments NMDA receptor phosphorylation in the spinal cord via PLCγ, PKC, and PI3K/Akt pathways during colitis. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 151 [PMID: 26289587 DOI: 10.1186/s12974-015-0371-z]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5141

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5141-5147
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

FLOT1蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义

曹传林, 李太原, 曹 超, 熊强强, 江群广, 刘东宁

曹传林, 曹超, 熊强强, 南昌大学研究生院医学部 南昌大学第一附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

李太原, 江群广, 刘东宁, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

曹传林, 在读硕士, 主要从事胃肠肿瘤基础与临床的研究.

国家青年自然科学基金资助项目, No. 81402401

作者贡献分布: 此课题由李太原与刘东宁设计; 标本采集及术后随访由曹超完成; 数据处理与分析由江群广完成; 实验过程由曹传林与熊强强完成; 论文写作由曹传林与刘东宁完成.

通讯作者: 刘东宁, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院胃肠外科.
liudongning1982@sina.com
电话: 0791-88694893

收稿日期: 2015-08-28
修回日期: 2015-09-24
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-18

Clinical significance of flotillin-1 overexpression in human gastric cancer

Chuan-Lin Cao, Tai-Yuan Li, Chao Cao, Qiang-Qiang Xiong, Qun-Guang Jiang, Dong-Ning Liu

Chuan-Lin Cao, Chao Cao, Qiang-Qiang Xiong, Graduate School of Medicine, Nanchang University; Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Tai-Yuan Li, Qun-Guang Jiang, Dong-Ning Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402401

Correspondence to: Dong-Ning Liu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liudongning1982@sina.com

Received: 2015-08-28
Revised: 2015-09-24
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of flotillin-1 (FLOT1) protein in gastric cancer and analyze their correlation with pathological characteristics and prognosis.

METHODS: We detected the FLOT1 expression in fresh gastric cancer samples and matched adjacent noncancerous tissue samples by real-time florescence quantitative PCR (qRT-PCR) (n = 16) and Western blot analysis (n = 16). Additionally, immunohistochemistry was performed to examine FLOT1 protein expression in paraffin-embedded gastric carcinoma tissues and matched normal specimens from 187 gastric cancer patients. Statistical analyses were applied to evaluate the associations of FLOT1 expression with clinical parameters and prognosis.

RESULTS: FLOT1 mRNA and protein levels were evidently up-regulated in gastric cancer tissues compared with adjacent non-cancerous tissue samples (13/16; 12/16). FLOT1 expression in gastric cancer tissues was significantly higher than that in corresponding adjacent normal tissues (92.35% *vs* 26.67%, P < 0.05). Expression of FLOT1 in tumor tissue was not significantly associated with gender, age, tumor size, differentiation status or tumor location. However, elevated FLOT1 expression

背景资料
胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一. 浮舰蛋白(flotillin, FLOT)在1997年被Schulte等首先报道, 同年, Bickel等在筛选脂筏新的标记分子时, 从鼠肺组织膜提取物中分离到一类蛋白, 将其命名为FLOT. FLOT分为FLOT1和FLOT2, FLOT1是最近发现与多种肿瘤的发生发展密切相关. 因此, 研究FLOT1在胃癌中的作用机制十分重要.

同行评议者
赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科

研发前沿
FLOT1蛋白在体内广泛表达, 参与肿瘤的生成、浸润、转移和预后等过程. 因此胃癌与FLOT1的关系值得进一步研究. FLOT1有望成为胃癌的早期诊断指标和治疗靶点.

was strongly correlated with depth of invasion (P = 0.000), lymph node metastasis (P = 0.000), distant metastasis (P = 0.000), and AJCC stage (P = 0.016). Elevated FLOT1 cases had a poor prognosis.

CONCLUSION: FLOT1 expression is significantly correlated with depth of invasion and distant metastasis. FLOT1 may be used as an early diagnostic marker and therapeutic target for gastric carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Flotillin-1; Prognosis

Cao CL, Li TY, Cao C, Xiong QQ, Jiang QG, Liu DN. Clinical significance of FLOT1 overexpression in human gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5141-5147 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5141.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5141

摘要

目的: 探讨浮舰蛋白-1(flotillin-1, FLOT1)在胃癌组织中的表达水平及其与预后相关的临床意义.

方法: 分别运用荧光定量PCR和Western blot方法检测16组新鲜胃癌及癌旁组织中FLOT1 RNA和FLOT1蛋白的表达情况; 采用免疫组织化学法检测187例胃癌及癌旁石蜡组织中FLOT1的表达水平. 分析FLOT1蛋白的表达与胃癌患者临床病理特征及预后的关系.

结果: FLOT1 RNA和FLOT1蛋白在新鲜胃癌组织中均呈高表达(13/16; 12/16). FLOT1在胃癌组织中的阳性表达率高于癌旁正常组织(92.35% *vs* 26.67%, P<0.05); FLOT1蛋白的表达与胃癌患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤分化程度和肿瘤位置均无关(P>0.05), 仅与肿瘤浸润深度(P = 0.000)、肿瘤淋巴结转移(P = 0.000)、肿瘤远处转移(P = 0.000)和肿瘤AJCC临床分期(P = 0.016)有关. FLOT1高表达预示患者预后较差.

结论: FLOT1过表达可能与胃癌的侵袭转移及预后密切相关, 有望成为胃癌的早期诊断指标和治疗靶点.

相关报道
Song等研究认为, FLOT1的过表达与食管癌的分化程度、TNM分期及淋巴结转移相关, 而FLOT1高表达的患者预后明显较低表达者差. Lin等研究发现调低FLOT1的表达可以抑制乳腺癌细胞的增殖.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; Flotillin-1; 预后

核心提示: 目前肿瘤的TNM分期尚不能很准确的判断患者的预后, 本研究采用荧光定量PCR、Western blot和免疫组织化学法检测胃癌组织浮舰蛋白-1(flotillin-1, FLOT1)的表达水平. 并分析FLOT1与临床病理、生存预后的关系, 结果表明FLOT1高表达可能与胃癌的侵袭转移及预后密切相关.

曹传林, 李太原, 曹超, 熊强强, 江群广, 刘东宁. FLOT1蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5141-5147 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5141.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5141

0 引言

胃癌属高发肿瘤, 近年来胃癌的发病有低龄化趋势[1], 但其早期诊断、治疗及预后仍不理想, 因而为胃癌的早期诊断及治疗寻找有效的生物学标志物成为当前的研究焦点. 最近研究表明, 浮舰蛋白-1(flotillin-1, FLOT1)在乳腺癌[2]和食管癌[3]中表达均上调并与其临床病理特征密切相关, 而且FLOT1高表达的乳腺癌和食管癌患者预后较差. 国内外现在对FLOT1在胃癌方面的报道甚少, 本研究采用免疫组织化学、Western blot和实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法检测FLOT1在胃癌及癌旁组织中的表达情况, 并初步探讨其表达与临床病理特征及预后的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-05在南昌大学第一附属医院行手术患者的16例新鲜胃癌及癌旁组织(距癌灶距离>5 cm). 选择南昌大学第一附属医院病理科2007-01/2008-06经手术切除, 并且病理诊断确诊为胃癌的石蜡包埋组织200例, 所选病例均为首次发现, 术前均未行放化疗. 最后获得完整随访资料157例, 其中男85例, 女72例, 年龄27-89岁, 平均年龄63.25岁±1.21岁. 另外选取30例癌旁组织, 有两位高年资经验丰富的病理医师指导收集病理标本和阅片. 上述标本采集均由患者本人知情同意并通过医院伦理委员会审核通过. 蛋白提取试剂盒(碧云天), RNA提取试剂盒(碧云天), FLOT1单克隆抗体(Abnova公司), qRT-PCR分析仪9700(美国ABI公司), FluorChem FC2凝胶成像分析系统(美国

Alpha Innotech公司).

1.2 方法

1.2.1 qRT-PCR检测胃癌组织中FLOT1 mRNA的表达: 采用TRIzol试剂提取胃癌及癌旁组织中总RNA. 采用紫外分光光度计测定浓度. 首先将TRIzol法获得的RNA进行逆转录成cDNA. 逆转录的反应条件为: 16 ℃ 30 min, 42 ℃ 30 min, 85 ℃ 5 min. 将cDNA稀释100倍, 参20 μL反应体系: SYBR 10 μL、FLOT1上下游引物各1 μL、cDNA 6 μL及H_2O_2 2 μL. 反应条件: 95 ℃ 10 min, 随后95 ℃ 15 s, 59 ℃ 60 s, 40个循环. 根据获得的Ct值按统计学分析FLOT1在胃癌及癌旁组织中FLOT1 mRNA的表达情况. *GAPDH*基因作为内参检测.

1.2.2 Western blot检测胃癌组织中FLOT1蛋白的表达: 提取组织总蛋白, Bradford比色法测定蛋白浓度. 取40 μg变性蛋白质加入十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)80 V进行电泳, 30 min后指示剂进入分离胶, 电压调制120 V继续电泳1 h, 电转膜仪转移到PVDF膜上. 5%脱脂奶粉封闭2 h后滴加兔抗人FLOT1单克隆抗体(1∶200)和鼠抗人GAPDH单克隆抗体(1∶800), 在4 ℃下孵育过夜. 用T-TBS洗涤液洗膜后, 加入HRP标记的抗兔、抗鼠二抗(1∶2000)室温下孵育60 min. 洗涤后采用ECL化学发光显色试剂盒反应, 在暗室中压片, 然后显影、定影; 扫描仪扫描显色带.

1.2.3 EliVision™ plus免疫组织化学染色检测: 石蜡切片脱蜡、水化, PBS冲洗3次×3 min; 高温高压抗原修复; 加3%H_2O_2溶液, 室温下孵育10 min, 以阻断内源性过氧化物酶; PBS冲洗3次×3 min; 加第一抗体(1∶400), 室温下孵育60 min; PBS冲洗3次×5 min; 加聚合物增强剂(试剂A), 室温下孵育20 min; PBS冲洗3次×3 min; 加酶标抗鼠聚合物(试剂B), 室温下孵育30 min; PBS冲洗3次×3 min; 加新配制的DAB显色液, 显微镜下观察3-10 min, 阳性显色为棕黄色; 自来水冲洗, 苏木素复染, 0.1%盐酸分化, 自来水冲洗, PBS冲洗返蓝; 梯度酒精脱水干燥中性树脂封片. 实验中以胃癌标本做阳性对照, PBS代替FLOT1抗体作为阴性对照.

1.2.4 结果判定: 免疫组织化学采用Greenspan半定量法对细胞染色强度及阳性细胞百分率进行评分[4-6]. 细胞不着色为0分, 基本不着色(淡黄色)为1分, 中等着色(棕黄色)为2分, 强着色(棕褐色)为3分. 着色细胞占计数细胞百分比率0者, 记0分, <10%为1分, 10%-50%为2分, >50%为3分. 将每张切片着色程度得分与着色细胞百分率得分相乘, 既得阳性系数. 阳性系数<4分定义为FLOT1低表达, ≥4分定义为FLOT1高表达.

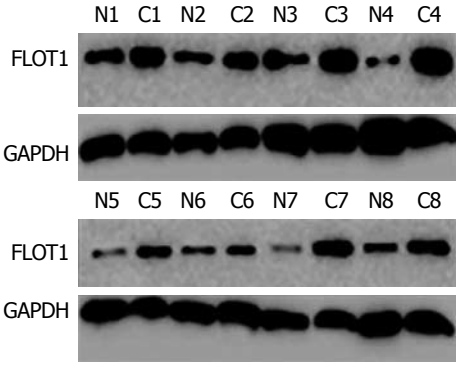


图 1 Western blot测胃癌及癌旁组织中FLOT1蛋白的表达. N: 癌旁组织; C: 胃癌组织. FLOT1: 浮舰蛋白-1.

1.2.5 生存分析: 根据对所有患者随访结果进行生存时间或无瘤生存时间的分析, 得出不同FLOT1表达患者的生存时间或者无瘤生存时间的差异和生存曲线. 随访采用电话随访或者复查方式进行. 随访截止时间为2015-03.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 有序分类计数资料之间的比较以秩和检验, 无序多分类计数资料之间的比较以χ^2检验或Fisher确切概率法, 相关性分析采用Spearman相关分析, 生存分析采用Kaplan-Meier、Log-rank检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 qRT-PCR检测FLOT1mRNA在组织中的表达 利用qRT-PCR检测16例胃癌及癌旁组织FLOT1 mRNA的表达, FLOT1 mRNA在胃癌组织中的相对表达量3.12±0.10, 而在癌旁组织中相对表达量0.81±0.11, 差别具有统计学意义(P<0.05).

2.2 Western blot检测FLOT1蛋白在组织中的表达 Western blot检测16例胃癌及癌旁组织, FLOT1在胃癌组织中的相对表达量0.82±0.15, 癌旁组织相对表达量0.23±0.11, 差别具有统计学意义(P<0.05, 图1).

2.3 免疫组织化学检测FLOT1蛋白在组织中的表达 免疫组织化学染色显示, 在157例胃癌和30例癌旁组织中, 大部分均检测到有FLOT1表

创新盘点

本研究在蛋白及mRNA水平上检测胃癌及癌旁组织中FLOT1的表达, 分析FLOT1高表达与临床病理参数之间的相关性, 并进一步探讨FLOT1与胃癌生存期的关系, 为其临床综合诊治提供依据.

应用要点
FLOT1在胃癌的发生发展中发挥了重要的作用, FLOT1可能成为治疗胃癌的一个新的靶点.

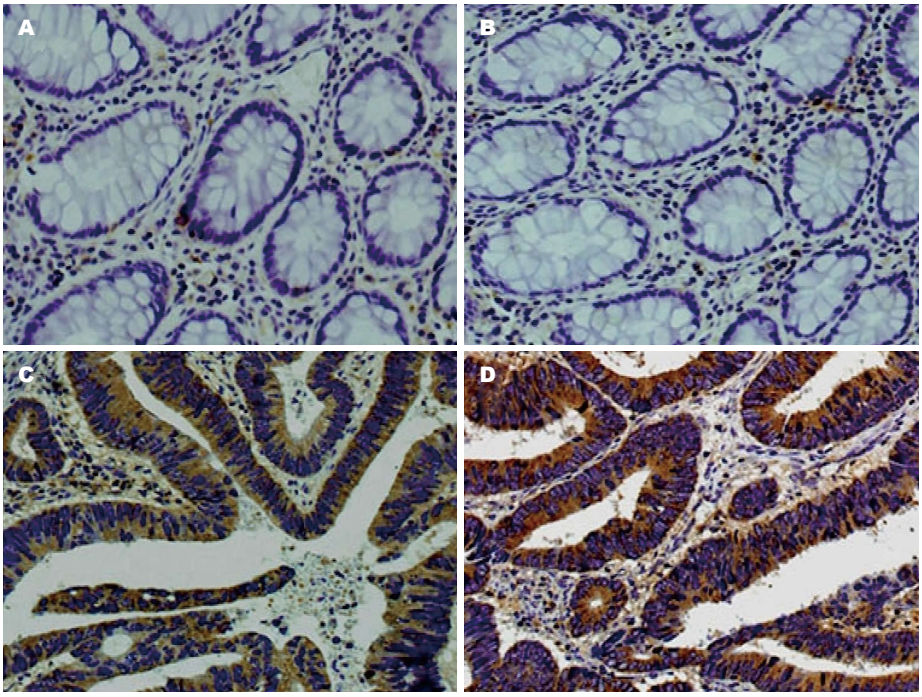


图 2　胃癌组织FLOT1免疫组织化学染色(×400). A, B: 癌旁胃黏膜组织; C, D: 胃癌组织. FLOT1: 浮舰蛋白-1.

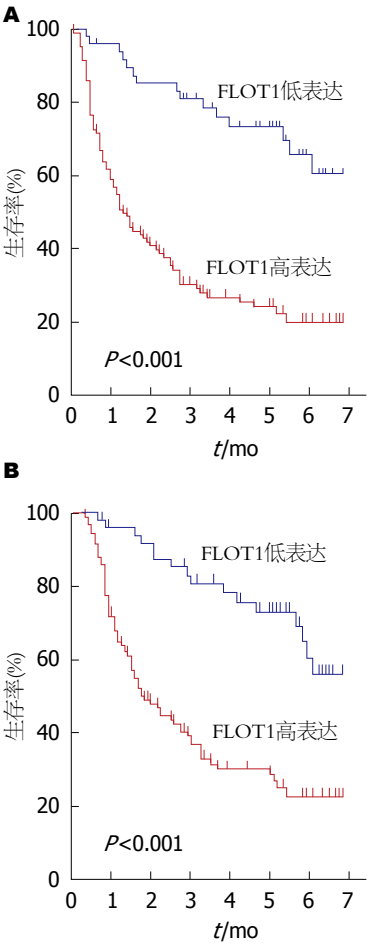


图 3　FLOT1表达与胃癌患者生存预后的关系. A: 无瘤生存时间; B: 总生存时间. FLOT1: 浮舰蛋白-1.

达, FLOT1在胞膜胞质均有表达(图2), 157例胃癌组织中FLOT1阳性率92.35%(145/157), 癌旁组织中FLOT1阳性率26.67%(8/30). FLOT1蛋白在胃癌中高表达107例(68.15%), 低表达50例(31.85%)(表1, 图2).

2.4　FLOT1在胃癌组织中的表达与临床特征的关系　从FLOT1的表达与临床特征关系的研究中可以看出: FLOT1的表达与年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度和肿瘤位置均无相关(P>0.05), 而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况、远处转移情况(包括肝、肺、横结肠、胰腺、腹膜和骨转移)和AJCC临床分期有关(P<0.05)(表1).

2.5 FLOT1表达与患者预后的关系　FLOT1高表达胃癌患者中位总生存时间20.00 mo, 低表达组中位总生存时间64.00 mo; FLOT1高表达胃癌患者中位无瘤生存时间15.00 mo, 低表达组中位无瘤生存时间60.21 mo. 不同FLOT1表达程度患者的无瘤生存时间和总生存时间均存在显著性差异(P<0.05)(表2, 图3).

3 讨论

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率居所有肿瘤第2位, 极大地危害人类的健康[7,8]. 根据2008年癌症统计结果, 我国大陆地区人群胃癌发

表 1　胃癌组织中FLOTI的表达与临床病理特征的关系

项目	*n*	FLOTI		*P*值
		低表达	高表达	
性别				0.734
男	85	26	59	
女	72	24	48	
年龄(岁)				0.605
＜55	59	23	46	
≥55	98	27	61	
肿瘤位置				0.531
贲门部	31	9	22	
胃体部	47	15	32	
幽门部	49	18	31	
全胃	30	8	22	
肿瘤大小(cm)				0.391
＜5	70	25	45	
≥5	87	25	62	
分化程度				0.152
高分化	56	20	36	
中分化	47	17	30	
低/未分化	54	13	41	
浸润深度(T)				0.000
T_1+T_2	56	34	22	
T_3+T_4	101	16	85	
淋巴结转移(N)				0.000
N_0	45	39	6	
N_{1-3}	112	11	101	
远处转移(M)				0.000
M_0	126	54	82	
M_1	31	6	25	
临床分期(AJCC)				0.016
Ⅰ+Ⅱ	68	31	37	
Ⅲ+Ⅳ	89	19	70	

AJCC: 美国癌症联合委员会. FLOT1: 浮舰蛋白-1.

病率和死亡率均仅次于肺癌, 位居第2位[9,10], 高于世界平均水平[11,12]. 大多数患者在确诊时已属中晚期, 治疗效果不佳, 预后很差. 因此, 运用现代生物学技术探寻胃癌早期诊断和治疗分子标志物是目前胃癌基础研究热点之一, 也是未来转化医学研究的重点[13-16].

脂筏(lipid raft)是细胞质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域, 其内聚集着包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EFGR)等大量蛋白质分子. 脂筏可以通过动态聚集、募集及靶向运输作用为蛋白分子提供功能平台并参与细胞信号的转导[17-19]. 脂筏中的蛋白质大致分为两种: 信号转导相关蛋白和结构蛋白, 其中FLOT1是脂筏的主要结构蛋白

表 2　胃癌患者不同FLOT1表达程度的预后差异 (mean ± SD, mo)

时间	FLOTI		*P*值
	低表达	高表达	
无瘤生存时间	60.21 ± 4.52	15.00 ± 2.15	<0.05
总生存时间	64.00 ± 3.89	20.00 ± 2.54	<0.05

FLOT1: 浮舰蛋白-1.

之一. 大量研究[20-25]发现FLOT1参与细胞信号传导, 细胞内吞和细胞黏附. 近来研究[2,3,26-29]发现FLOT1与肿瘤的发生发展密切相关. Li等[30]在舌癌中证实FLOT1呈高表达, 且与患者的预后密切相关. 另外, FLOT1在乳腺癌组织中表达也明显增强, 与临床病理特征如肿瘤的分期、远处转移等显著相关; 进一步体外体内功能实验发现, 调低FLOT1的表达可通过激活Akt信号通路促进FOXO3a的表达上调, 从而抑制乳腺癌细胞的增殖[1].

本实验通过qRT-PCR、Western blot和免疫组织化学方法检测临床胃癌及癌旁组织中FLOT1的表达情况, 发现FLOT1在胃癌组织中呈明显高表达, 这与国外文献报道[31]相符. 通过对患者临床资料的分析可知FLOT1的表达与胃癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤位置均无相关. Song等[3]研究发现FLOT1与食管癌的分化程度有关, 而本研究发现FLOT1的表达与胃癌分化程度无关, 提示FLOT1在不同恶性肿瘤的发生发展中所发挥的作用不同. 进一步分析发现FLOT1高表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移阳性率、远处转移阳性率和AJCC临床分期呈正相关, 提示FLOT1蛋白高表达可能与胃癌的侵袭转移密切相关, 这与FLOT1在其他恶性肿瘤中的作用相似[3,30]. 然而, FLOT1在胃癌中的作用机制还不清楚, 我们将在下一步的实验中探讨FLOT1的上游调控基因、下游调控基因及可能参与调控的信号通路.

总之, 本研究结果提示: FLOT1在大部分胃癌中高表达, 而且与胃癌的侵袭转移密切相关, 很可能是胃癌的一个新的标志物, 为胃癌的早期诊断和治疗提供新的靶点.

名词解释

FLOT1: 是脂筏的一种标记蛋白, 人的*FLOT1*基因位于染色体6p21.3区段, 全长15 kb, 由13个外显子和12个内含子组成, FLOT1是高度保守的蛋白, 主要位于细胞膜上. FLOT1属于SPFH(stomatins, prohibitins flotillins, HflK/C)蛋白家族, FLOT1参与细胞信号传导, 细胞内吞和细胞黏附.

4　参考文献

1　Alston RD, Geraci M, Eden TO, Moran A, Rowan S, Birch JM. Changes in cancer incidence in teenagers and young adults (ages 13 to 24 years) in England 1979-2003. *Cancer* 2008; 113: 2807-2815 [PMID:

同行评价

通过肿瘤分子标志来判断胃癌的早期诊断一直以来是研究的热点, 本研究采用免疫组织化学、Western blot和qTR-PCR方法检测FLOT1在胃癌及癌旁组织中的表达情况, 课题创新性较强, 研究方法和课题设计严密.

18846564 DOI: 10.1002/cncr.23901]

2 Lin C, Wu Z, Lin X, Yu C, Shi T, Zeng Y, Wang X, Li J, Song L. Knockdown of FLOT1 impairs cell proliferation and tumorigenicity in breast cancer through upregulation of FOXO3a. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3089-3099 [PMID: 21447726 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3068]

3 Song L, Gong H, Lin C, Wang C, Liu L, Wu J, Li M, Li J. Flotillin-1 promotes tumor necrosis factor-α receptor signaling and activation of NF-κB in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Gastroenterology* 2012; 143: 995-1005.e12 [PMID: 22732732 DOI: 10.105315/j.gastro.2012.06.033]

4 Liao WT, Jiang D, Yuan J, Cui YM, Shi XW, Chen CM, Bian XW, Deng YJ, Ding YQ. HOXB7 as a prognostic factor and mediator of colorectal cancer progression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3569-3578 [PMID: 21474578 DOI: 10.1158/1078-0432]

5 刘晓红, 曹智新, 耿明, 曹永成, 王义, 辛萱, 王翠翠, 毕利泉. Want-5a基因在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1222-1226

6 Zhang SH, Wang CJ, Shi L, Li XH, Zhou J, Song LB, Liao WT. High Expression of FLOT1 Is Associated with Progression and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e64709 [PMID: 23840303]

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

8 Oh SC. Update of adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 3-6 [PMID: 22500257 DOI: 10.5230/jgc.2012.12.1.3]

9 Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, Li N, Zhao P, Li GL, Wu LY, He J. Report of incidence and mortality in china cancer registries, 2008. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 171-180 [PMID: 23359321 DOI: 10.1007/s11670-012-0171-2]

10 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2008恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 1-12

11 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

12 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

13 田磊, 肖秀英, 叶明. 胃癌分子靶向药物治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 773-781

14 王长明, 许超, 卫子然, 蔡清萍. 进展期胃癌新辅助化疗前后IL-6、IL-10的变化及其临床意义. 中华临床医师杂志: 电子版 2012; 6: 80-83

15 Chang W, Ma L, Lin L, Gu L, Liu X, Cai H, Yu Y, Tan X, Zhai Y, Xu X, Zhang M, Wu L, Zhang H, Hou J, Wang H, Cao G. Identification of novel hub genes associated with liver metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 2844-2853 [PMID: 19569046 DOI: 10.1002/ijc.24699]

16 Han Y, Cai H, Ma L, Ding Y, Tan X, Chang W, Guan W, Liu Y, Shen Q, Yu Y, Zhang H, Cao G. Expression of orphan nuclear receptor NR4A2 in gastric cancer cells confers chemoresistance and predicts an unfavorable postoperative survival of gastric cancer patients with chemotherapy. *Cancer* 2013; 119: 3436-3445 [PMID: 23821160 DOI: 10.1002/cncr.28228]

17 Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 2010; 327: 46-50 [PMID: 20044567 DOI: 10.1126/science.1174621]

18 Jacobson K, Mouritsen OG, Anderson RG. Lipid rafts: at a crossroad between cell biology and physics. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 7-14 [PMID: 17199125]

19 Bickel PE, Scherer PE, Schnitzer JE, Oh P, Lisanti MP, Lodish HF. Flotillin and epidermal surface antigen define a new family of caveolae-associated integral membrane proteins. *J Biol Chem* 1997; 272: 13793-13802 [PMID: 9153235]

20 Langhorst MF, Reuter A, Stuermer CA. Scaffolding microdomains and beyond: the function of reggie/flotillin proteins. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2228-2240 [PMID: 16091845]

21 Edgar AJ, Polak JM. Flotillin-1: gene structure: cDNA cloning from human lung and the identification of alternative polyadenylation signals. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 53-64 [PMID: 11167132]

22 Dermine JF, Duclos S, Garin J, St-Louis F, Rea S, Parton RG, Desjardins M. Flotillin-1-enriched lipid raft domains accumulate on maturing phagosomes. *J Biol Chem* 2001; 276: 18507-18512 [PMID: 11279173]

23 Babuke T, Tikkanen R. Dissecting the molecular function of reggie/flotillin proteins. *Eur J Cell Biol* 2007; 86: 525-532 [PMID: 17482313]

24 Banning A, Tomasovic A, Tikkanen R. Functional aspects of membrane association of reggie/flotillin proteins. *Curr Protein Pept Sci* 2011; 12: 725-735 [PMID: 22329548]

25 Glebov OO, Bright NA, Nichols BJ. Flotillin-1 defines a clathrin-independent endocytic pathway in mammalian cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 46-54 [PMID: 16341206]

26 Vassilieva EV, Ivanov AI, Nusrat A. Flotillin-1 stabilizes caveolin-1 in intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 460-465 [PMID: 19121286 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.118]

27 Patra SK. Dissecting lipid raft facilitated cell signaling pathways in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1785: 182-206 [PMID: 18166162 DOI: 10.1016/j.bbcan.2007.11.002]

28 Patra SK, Bettuzzi S. Epigenetic DNA-methylation regulation of genes coding for lipid raft-associated components: a role for raft proteins in cell transformation and cancer progression (review). *Oncol Rep* 2007; 17: 1279-1290 [PMID: 17487380]

29 Staubach S, Hanisch FG. Lipid rafts: signaling and sorting platforms of cells and their roles in cancer. *Expert Rev Proteomics* 2011; 8: 263-277 [PMID: 21501018 DOI: 10.1586/epr.11.2]

30 Li H, Zhang Y, Chen SW, Li FJ, Zhuang SM, Wang LP, Zhang J, Song M. Prognostic significance of Flotillin1 expression in clinically N0 tongue

squamous cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 996-1003 [PMID: 24695539]
31 Gao W, Xu J, Wang F, Zhang L, Peng R, Shu Y, Wu J, Tang Q, Zhu Y. Plasma membrane proteomic analysis of human Gastric Cancer tissues: revealing flotillin 1 as a marker for Gastric Cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 367 [PMID: 25948494 DOI: 10.1186/s12885-015-1343-5]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5148

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5148-5156
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

原发性肝癌患者血清中miR-21和miR-1247-5p的表达检测

张议心, 王利新, 李元杰, 徐广贤

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全世界的肿瘤发病率排第6位, 死亡率排第3位. 目前用于肝癌的筛查及监测的甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP), 其敏感度欠缺, 而计算机断层扫描和核磁共振成像等大型检查设备由于成本等问题并不适合筛选和早期诊断. miRNA广泛存在于组织, 血浆或血清以及其他体液中, 表现稳定. 因此, 使用血清miRNA对癌症进行诊断以及预后的可能性已引起广泛关注. 有研究表明miRNA能够稳定的在血浆中存在, 并证实肿瘤衍生的miRNA存在血浆中并可以用来作为肿瘤诊断的生化指标.

张议心, 李元杰, 徐广贤, 宁夏医科大学检验学院 宁夏回族自治区银川市 750004

王利新, 徐广贤, 宁夏医科大学总医院医学实验中心 宁夏回族自治区银川市 750004

张议心, 在读硕士, 主要从事临床检验诊断学专业方面的研究.

宁夏自然科学基金资助项目, No. NZ-13149
宁夏科技支撑计划基金资助项目, No. 宁科计字[2013]20号

作者贡献分布: 课题的数据分析、论文写作、研究过程由张议心完成; 收集样本以及试剂的提供由王利新与徐广贤完成; 课题的设计由徐广贤与李元杰完成.

通讯作者: 徐广贤, 教授, 硕士生导师, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街692号宁夏医科大学双怡校区, 宁夏医科大学检验学院, 宁夏医科大学总医院医学实验中心. 599040064@qq.com

收稿日期: 2015-09-09
修回日期: 2015-10-10
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Changes and significance of serum miR-21 and miR-1247-5p levels in patients with primary liver cancer

Yi-Xin Zhang, Li-Xin Wang, Yuan-Jie Li, Guang-Xian Xu

Yi-Xin Zhang, Yuan-Jie Li, Guang-Xian Xu, Inspection College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Li-Xin Wang, Guang-Xian Xu, Medical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Ningxia, No. NZ-13149; Ningxia Key Technology Support Program

Correspondence to: Guang-Xian Xu, Professor, Inspection College of Ningxia Medical University; Medical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, 692 Shengli South Road, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 599040064@qq.com

Received: 2015-09-09
Revised: 2015-10-10
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To detect serum miR-21 and miR-1247-5p expression levels in patients with primary liver cancer, and to assess their clinical and diagnostic value in primary liver cancer.

METHODS: Serum samples were collected from patients with primary liver cancer and healthy volunteers. The expression levels of miR-21 and miR-1247-5p in serum samples were measured by real-time quantitative PCR (qRT-PCR).

RESULTS: A total of 82 clinical samples were collected, including 41 from patients with primary liver cancer and 41 from healthy volunteers. qRT-PCR results showed that compared with healthy controls, miR-21 expression rose significantly and miR-1247-5p expression significantly declined in patients with primary liver cancer. Serum levels of miR-21 and miR-1247-5p had no correlation with alpha fetoprotein ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Compared with healthy controls, patients with primary liver cancer have significant changes in serum miR-21 and miR-1247-5p expression. Detection of serum miR-21 and miR-1247-5p may be useful for the diagnosis of primary liver cancer.

同行评议者
朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; Real-time quantitative PCR; Primary liver cancer

Zhang YX, Wang LX, Li YJ, Xu GX. Changes and significance of serum miR-21 and miR-1247-5p levels in patients with primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5148-5156 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5148.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5148

摘要

目的: 检测原发性肝癌患者血清中miR-21和miR-1247-5p表达水平的变化, 探讨miR-21和miR-1247-5p在原发性肝癌中筛查以及诊断的意义.

方法: 收集临床确诊为原发性肝癌患者的血清样本41例, 并且收集同时期的健康体检人群血清样本41例, 提取血清中的miRNA, 利用相应特异的颈环反转录引物, 反转录成cDNA, 同时构建内参U6, 以及miR-21、miR-1247-5p的T载体, 以此来绘制标准曲线, 运用双标准曲线法进行相对定量分析. 利用实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测miR-21和miR-1247-5p的表达量.

结果: qRT-PCR检测结果显示, 与健康对照组相比, 在原发性肝癌患者的血清中, miR-21表达量显著上调(P<0.05), miR-1247-5p表达量显著下调(P<0.05). 并且通过统计学软件分析, miR-21、miR-1247-5p与甲胎蛋白之间无相关性(P>0.05).

结论: 与健康对照人群相比, 原发性肝癌患者血清中miR-21和miR-1247-5p表达有显著性变化, 血清中的miR-21和miR-1247-5p可能为原发性肝癌的诊断提供种新的生化补充指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 小分子RNA; 实时定量PCR; 原发性肝癌

核心提示: 通过收集临床原发性肝癌以及同时期健康人群的血清样本, 提取样本中miRNA, 通过实时定量PCR的检测, 发现miR-1247-5p在肝癌中低表达, 联合已有在大肠癌和胰腺癌中的报道, 表明其可能起着抑癌基因的作用. 另检测发现miR-21在肝癌中高表达, 故miR-21可作为一个阳性参照miRNA, 与低表达的miR-1247-5p作为两种诊断标志物, 期望作为诊断肝癌的miRNA的组合. 联合现有的检测肝癌的血清学标志物甲胎蛋白等, 对肝癌患者进行联合辅助诊断.

张议心, 王利新, 李元杰, 徐广贤. 原发性肝癌患者血清中miR-21和miR-1247-5p的表达检测. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5148-5156 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5148.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5148

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害我国人民生命健康. 肝癌的发生是一个多因素参与, 多途径形成的复杂病理发展过程, 其在分子水平上涉及多个细胞因子以及多个调控通路. miRNA是一类广泛存在于真核生物, 长度为21-25 nt的单链非蛋白编码小RNA分子. 近年来对miRNA的研究发现, 其可表现出肿瘤抑制基因或癌基因的作用. 在肝癌发生中, miRNA参与着肝癌演进的各个阶段, 在肝癌发生的增殖、凋亡、侵袭和转移过程中扮演了关键作用. Liu等[1]发现miRNA-375可抑制肝癌细胞的侵袭和分化. Fornari等[2]发现miRNA-199a-3p能抑制细胞G_1/S期转变并增加肝癌细胞对阿霉素的敏感性. 探究肝癌进展中重要miRNA的变化有望为肝癌治疗提供新的途径. miRNA广泛存在于组织, 血浆或血清以及其他体液中, 表现稳定且不易被内源性核糖核酸酶所降解. 组织中和体液中的miRNA的表达稳定性也已经被广泛认识到[3,4]. miRNA这一特性, 为我们能否通过检测血液中的miRNA表达水平来检测癌症的发生与预后提供了可能的依据. 目前已有报道指出miR-21在多种癌症中表达上调, miR-1247-5p在肝癌中表达情况尚未知晓. 我们通过收集原发性肝癌患者以及健康人群的血清样本, 运用实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测手段, 对循环血液中miR-1247-5p的表达量进行分析, 看其是否存在差异, 同时检测循环血液中miR-21的表达量以期作为阳性参照, 通过检测这两种miRNA, 期望建立一种临床上快速、微创的肝癌诊断, 检测及预后的生化指标.

1 材料和方法

1.1 材料 质粒小提试剂盒(天根生化科技有限

研发前沿

目前, 已发现多种miRNA在包括癌症, 自身免疫系统疾病, 炎症等多个人体生理病理过程中表达量异常. miRNA往往不是单一起着作用, 更多情况下多种miRNA构成复杂的调控网络来发挥作用. 目前有学者通过基因芯片, 筛查出大量在疾病中表达异常的miRNA. 发现多种miRNA在人体的表达差异的同时, 人们已经开始探究miRNA作用于机体的更深层抑制, 通过研究miRNA与信号通路的作用、抑癌基因或致癌基因的作用, 来了解miRNA在病理生理过程中发挥的具体机制.

相关报道 很多报道miRNA在不同组织的表达差异, miR-21作为报道较多的一类miRNA, 在多种生理病理过程中起着调控作用. miR-1247-5p与癌症的关系研究较少, 目前知其来源于DLK1-DIO3结构域, 定位于人14号染色体, 未见其与肝癌关系的报道. 最近才有报道其在大肠癌与胰腺癌中表达异常.

表 1 PCR引物列表

引物名称		序列(5'-3')
颈环反转录引物	Hsa-miR-21	CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGTCAACATC
	Hsa-miR-1247-5p	CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGTCCGGGGAC
qRT-PCR引物	Hsa-miR-21	F: ACACTCCAGCTGGCTAGCTTATCAGACTGATG
	Hsa-miR-1247-5p	F: ACACTCCAGCTGGGACCCGTCCCGTTCGTCC
	U6	F: CTCGCTTCGGCAGCACA
		R: AACGCTTCACGAATTTGCGT

F: 上游引物; R: 下游引物. qRT-PCR: 实时荧光定量PCR.

公司, 北京); 通用型DNA纯化回收试剂盒(天根生化科技有限公司, 北京); miRNA Purification Kit(康为世纪公司, 北京); EasyScript First-Strand cDNA Synthesis SuperMix(全式金生物技术有限公司, 北京); TransStart Top Green qPCR SuperMix(全式金生物技术有限公司, 北京); pEASY-T1 cloning Kit试剂盒(全式金生物技术有限公司, 北京); U6 T载体质粒由本实验保存; DNA测序由上海生工生物工程有限公司完成. 根据miRBase数据库中成熟的miRNA序列分别设计颈环特异性反转录引物以及real-time特异性检测引物(表1). 通用下游检测引物为CTCAACTGGTGTCGTGGA. 以*U6*基因作为内参基因, 根据NCBI数据库中的U6序列设计其特异性检测引物(表1). 所有引物均由上海生工生物工程有限公司合成. 临床样本的收集: 选取宁夏医科大学附属医院2014-04/2014-12期间确诊为原发性肝癌的患者41例作为实验组, 这些患者均未实行手术且均有详细的肝功血清学检测指标记录, 以及根据TNM标准的肝癌临床分期记录, 其中3人发生肝外转移; 4人并发糖尿病, 9人并发高血压, 1人患有银屑病, 选取同时期的健康体检人群(肝功化验指标均在正常范围, 无其他并发疾病)41例作为对照组(表2). 以上样本的收集均获患者及医院伦理委员会同意. 将收集的确立为研究对象的血清样本, 装于1.5 mL EP管中, 存放于-80 ℃冰箱中.

1.2 方法

1.2.1 miRNA的提取与cDNA的合成: 从-80 ℃冰箱中取出血清样本, 按照试剂盒说明书提取miRNA, 将提取的miRNA进行反转录合成cDNA, 按照反转录试剂盒的说明书, 反应体系为RNA 8 μL, 茎环引物1 μL, 2×ES Reaction Mix 10 μL, EasyScript RT/RI Enzyme Mix 1 μL; 反转录条件为42 ℃ 40 min, 85 ℃ 5 min. 合成的cDNA置于-20 ℃保存.

1.2.2 qRT-PCR检测miR-21、miR-1247-5p的表达水平: (1)标准曲线的构建: *miR-21*、*miR-1247-5p*的基因扩增与T载体的构建: 以cDNA为模板, 以通用下游引物, 特异性上游引物进行PCR, 2.5%琼脂糖电泳, 将大小正确的片段进行胶回收, 按pEASY-T1 cloning Kit试剂说明书进行T载体的构建. 将已测序成功的质粒进行浓度测定后, 按照10倍稀释法倍比稀释, 倍比稀释7管, 各取2 μL做模板, 构建标准曲线. 利用双标准曲线法进行相对定量分析, 即病例组血清中miRNA拷贝数/病例组血清中U6拷贝数与对照组血清中miRNA拷贝数/对照组血清中U6拷贝数的比值; (2)miR-21、miR-1247-5p的表达检测: 应用罗氏lightcycler 480 qRT-PCR仪, 按照试剂盒说明书, 反应体系为cDNA 2 μL, Forward Primer 1 μL, Reverse Primer 1 μL, Top Green qPCR SuperMix 10 μL, Rnase-Free Water 6 μL. qRT-PCR反应条件为预变性94 ℃ 30 s、94 ℃ 5 s、60 ℃ 15 s、72 ℃ 10 s, 共40个循环; 实验设置3个平行复孔, 取平均值; (3)miR-21、miR-1247-5p与甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)相关性的分析结果: 将HCC患者的血清中miR-21、miR-1247-5p的表达相对定量值与其对应血清测得的AFP值之间采用Speasman相关性分析.

统计学处理 所有数据分析采用SPSS17.0医学统计分析软件分析, $P<0.05$视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床样本血清miR-21、miR-1247-5p的扩

表 2　实验组临床资料 (n = 82)

分组	HCC组	健康对照组
性别(男/女)	27/14	25/16
年龄(岁)	51(37–69)	42(29–60)
AFP(ng/mL)	447(4.6–1210)	2.7(1.48–6.28)
GLB(ng/mL)	31.87(18.1–59.4)	31.1(23.3–38.4)
A/G(ng/mL)	1.14(0.4–1.95)	1.47(1.03–1.84)
AST(ng/mL)	79(14.2–239)	21.78(12–42.3)
ALT(ng/mL)	39.4(9.3–113.3)	12.9(10.3–121)
TP(ng/mL)	62(50.7–86)	73(66–85)
ALB(ng/mL)	34(21.–49)	44.3(39.2–48.4)
TBIL(ng/mL)	42.68(7.2–585)	
DBIL(ng/mL)	22.5(2.8–4 35)	
IBIL(ng/mL)	19.25(4.8–55.9)	
ALP(ng/mL)	155.83(46–609.3)	
GGT(ng/mL)	140.84(23.7–878.7)	
CHE(ng/mL)	4712(1060–9672)	
Positive HBsAg[n(%)]	35(85)	
HBsAg(ng/mL)	4913.5(0.01–8732)	
HBsAb(μ/mL)	19.9(2–588.1)	
HBcAb(PEI U/mL)	0.007(0.004–0.06)	
HBeAb(PEI U/mL)	0.6(0.003–3.2)	
HBeAg(PEI U/mL)	290(0.018–224.4)	
TNM分期[n(%)]		
Ⅰ期	4(9)	
Ⅱ期	20(49)	
Ⅲ期	14(34)	
Ⅳ期	3(7)	
并发症[n(%)]		
有肝外转移	3(7)	
并发糖尿病	4(9)	
并发银屑病	1(2)	
并发高血压	9(22)	

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; GLB: 球蛋白; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; 间接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; CHE: 胆碱酯酶; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBsAb: 乙型肝炎表面抗体; HBcAb: 乙肝核心抗体; HBeAb: 乙型肝炎E抗体; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

创新盘点

本文收集了临床原发性肝癌患者的血清, 首次发现了miR-1247-5p在肝癌患者中的表达差异性, 其在肝癌中的低表达可能起着抑癌基因的作用. 结合检测得到的高表达miR-21, 作为miRNA组合, 在运用诊断肝癌的血清学金标准AFP的同时, 起到辅助诊断的作用, 为临床诊断肝癌提供一个新思路.

增 血清中提取的miRNA经PCR扩增, 产物用2.5%琼脂糖凝胶电泳, 获得大约60 bp左右的目的条带, 内参U6获得大约100 bp左右的目的条带(图1). 测序结果表明, 构建的miR-21、miR-1247-5p T载体序列正确(图2). 检测结果表明: 提取样品中的miRNA以及反转录的cDNA质量较好, 完全可以用于后续的qRT-PCR分析.

2.2 miRNA qRT-PCR标准曲线和溶解曲线分析 对miR-21、miR-1247-5p、U6 T载体进行qRT-PCR扩增并构建标准曲线, 结果呈良好的均一性, 可用于定量检测. 同时进行溶解曲线分析, 为单一的峰值, 扩增产物的退火温度Tm值均一性良好, 说明产物特异性良好, 可用于后续检测(图3).

2.3 miR-21、miR-1247-5p qRT-PCR结果 利用双标准曲线相对定量法计算后发现, 与健康人群相比, 原发性肝癌患者血清中miR-21表达量显著上调3倍(P<0.05), miR-1247-5p表达量显著下调8倍(P<0.05)(表3). 将2个实验组测得的miR-21和miR-1247-5p的拷贝数以10为底作纵坐标作散点图, 发现趋势明显, 有统计学意义(图4).

应用要点

本文通过检测原发性肝癌患者血清中2种miRNA, 发现了其差异性表达, 为今后研究原发性肝癌中miRNA的差异性表达提供了借鉴与参考, 为miR-1247-5p可能发挥抑癌基因的作用提供了佐证, 为今后辅助AFP诊断肝癌提供了思路.

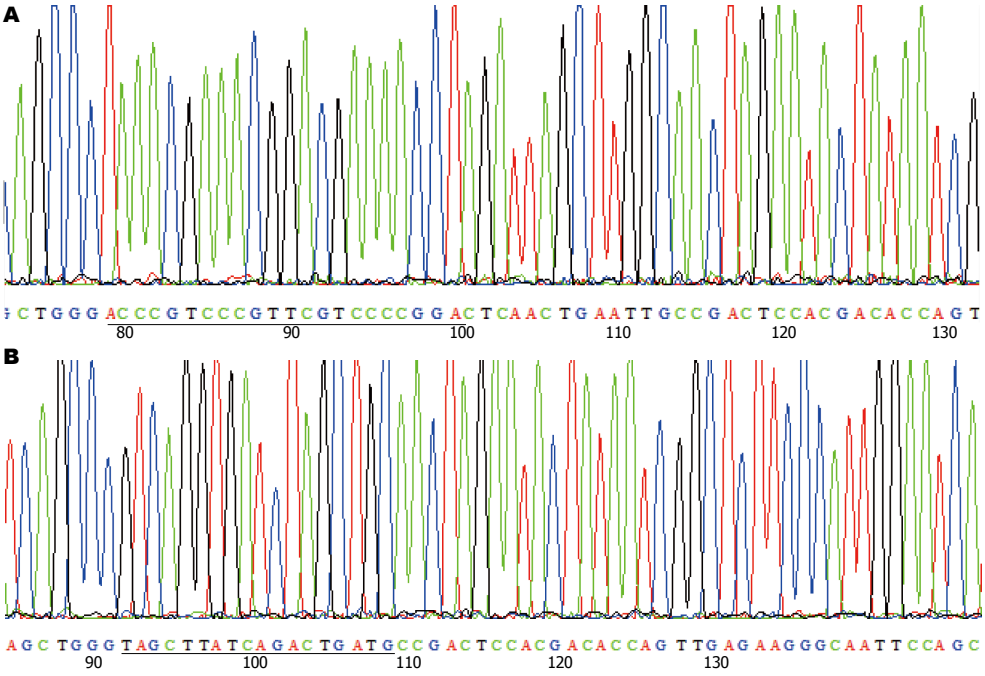


图 1 miR-1247-5p和miR-21测序结果. A: miR-1247-5p; B: miR-21.



图 2 qRT-PCR产物电泳图. M: 50 bp DNA Ladder; 1: miR-21; 2: miR-1247-5p; 3: U6.

2.4 miR-21、miR-1247-5p与AFP相关性的分析结果 经Spearman相关性分析miR-21与AFP的Spearman系数为0.191(P = 0.238>0.05); miR-1247-5p与AFP的Spearman系数为0.153(P = 0.345>0.05), 按所取的检验水准α = 0.05, 无统计学意义. 因此我们认为, HCC患者血清中miR-21、miR-1247-5p的表达水平与AFP值之间无相关性.

3 讨论

HCC在全世界的肿瘤发病率排第6位, 死亡率排第3位[5]. 被称之为“癌中之王”. 肝癌起病极为隐匿, 生存率低, 且有半数以上患者在首次就诊就已进入晚期. 肝癌最主要的危险因素是慢性乙型肝炎病毒感染、慢性丙型肝炎病毒感染. 据报道[6,7], 世界范围内80%-90%的肝癌患者是由这2种病毒感染引发的. 目前用于肝癌的筛查及监测的手段主要包括腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)技术等影像学方法及AFP在内的许多实验室检查指标. AFP作为肝癌患者筛查的手段,其敏感度欠缺[8]. 血清AFP在肝炎患者及肝硬化患者中表达也是升高的[9,10]. CT和MRI等大型检查设备由于成本等问题并不适合筛选和早期诊断. 且在诊断直径<1 cm的肝癌时也有较大困难.

miRNA是一种非编码RNA, 长度约22 nt, 其于转录后调节基因表达. 迄今为止, 已在人体内发现超过1400的miRNA, 这些基因大约占在人类基因组中的1%-3%[11]. 据估计, 30%-60%的蛋白质编码基因由miRNA来调节[12,13]. miRNA调节多个细胞增殖、凋亡相关基因的表达, 从而多种病理生理学过程. 建立和维护多种细胞类型的分化状态[14]. miRNA的生成是一个复杂的过程, 首先生成miRNA前体输送至细胞质, 再被Dicer酶等加工成含有21-25 nt的双链miRNA[15]. 成熟的miRNA, 其双链被Dicer酶加载至RNA诱导沉默复合物(RISC)内, 保留其不太稳定的5'末端链, 并随即启动转录后基因沉默. 然而, 剩余未使用的miRNA链可被纳入细胞中特异外来内, 并从细胞中排出[16], 其作用尚

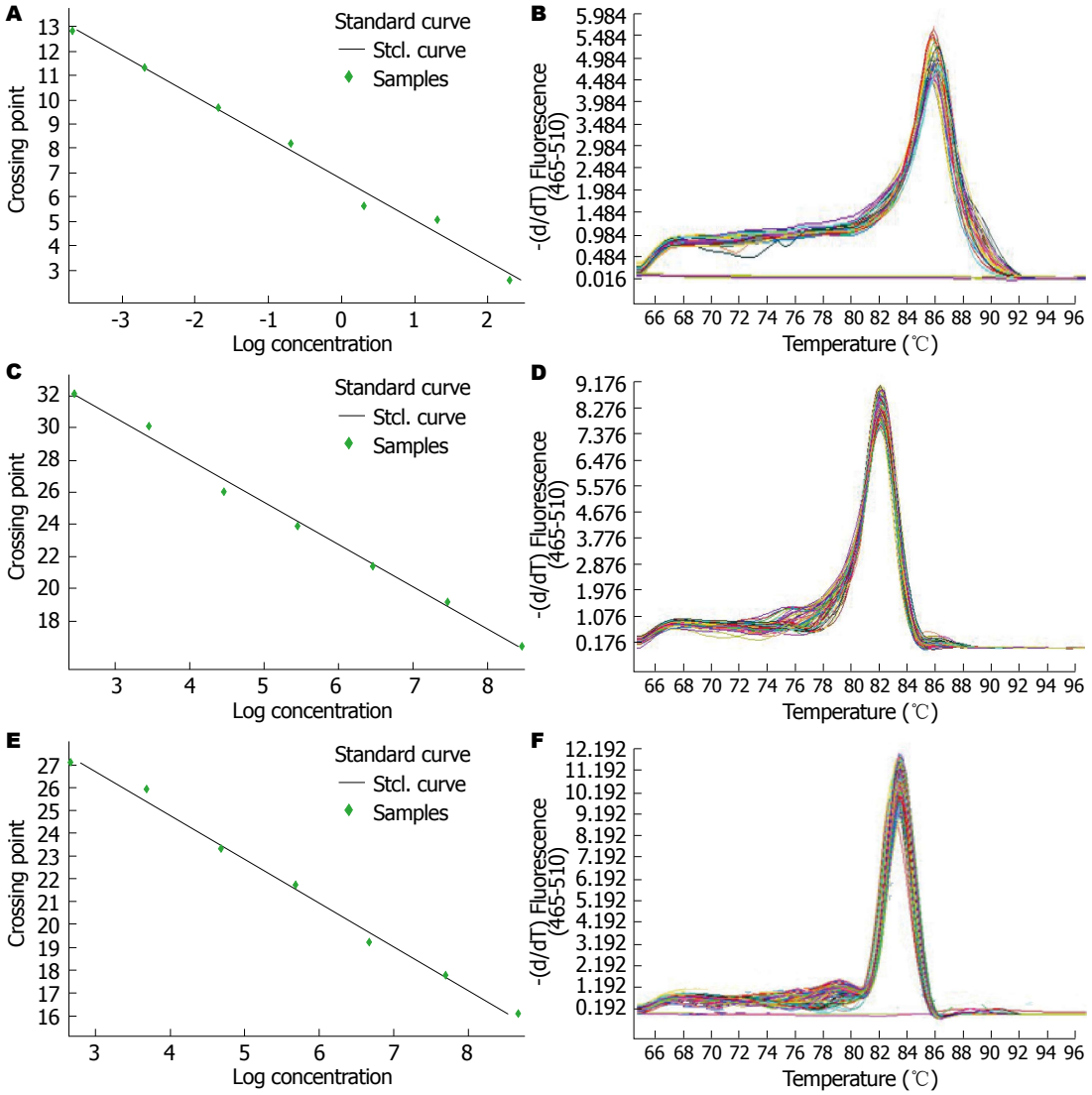


图 3　miRNA标准曲线与溶解曲线图. A: miR-1247-5p标准曲线; B: miR-1247-5p溶解曲线; C: miR-21标准曲线; D: miR-21溶解曲线; E: 内参U6标准曲线; F: 内参U6溶解曲线.

表 3　miR-21,miR-1247-5p荧光定量PCR结果 (mean ± SE, *n* = 41)

miRNA	HCC组	健康对照组	*P*值
miR-21	85.33 ± 21.62	29.88 ± 3.95	0.0137
miR-1247-5p	17.82 ± 2.59	152.9 ± 51.69	0.0108

HCC: 肝细胞癌.

不完全清楚. 这可导致细胞外的miRNA于体液主要是血清中出现. 因此, 使用血清miRNA对癌症的诊断以及预后的可能性已引起广泛关注. Jackson[17]将血清中的miRNA作为今后肿瘤诊断和治疗靶点是一种精确和有前景的方法. 有研究[18]表明miRNA能够稳定的在血浆中存在, 并证实肿瘤衍生的miRNA存在血浆中并可以用来作为肿瘤诊断的生化指标. Chang等[19]发现let-7a、miR-16、miR-26a、miR-345、miR-425和miR-454表达稳定, 可以做组织miRNA内参基因. Li等[20]发现血清miR-200a与miR-200b可以用于胰腺癌的诊断. Zheng等[21]应用miRNA芯片技术筛选并应用qRT-PCR验证后, 发现血浆miR-155、miR-197、miR-182在肺癌患者中表达上调, 联合3种miRNA作为诊断标志物敏感度和特异度均高达80%以上. 诸如此类的研

名词解释

miRNA: 广泛存在于真核生物, 长度21-25 nt的单链非蛋白编码小RNA分子. miRNA占生物体内总蛋白编码基因数量的1%-5%, 能调控人类基因组中10%-30%的基因在进化中具有高度的保守性. 成熟的miRNA通过和其靶基因3'非翻译区(3'-UTR)结合, 导致RNA诱导的沉默复合体降解其靶mRNA或阻碍其靶mRNA的翻译; miRNA能够作用于多个靶标调控基因表达, 发挥多效性功能. 在生物的整个发育过程中, miRNA可能有调节细胞早期发育, 参与固有免疫细胞生长分化和免疫应答, 调节基因表达的生物学功能.

同行评价

本文立意新颖, 采用技术有一定难度, 实验设置严谨; 通过检测原发性肝癌中miRNA的表达差异, 提供了监测和筛查肝癌的另一种思路, 对临床上检测肝癌有一定参考价值.

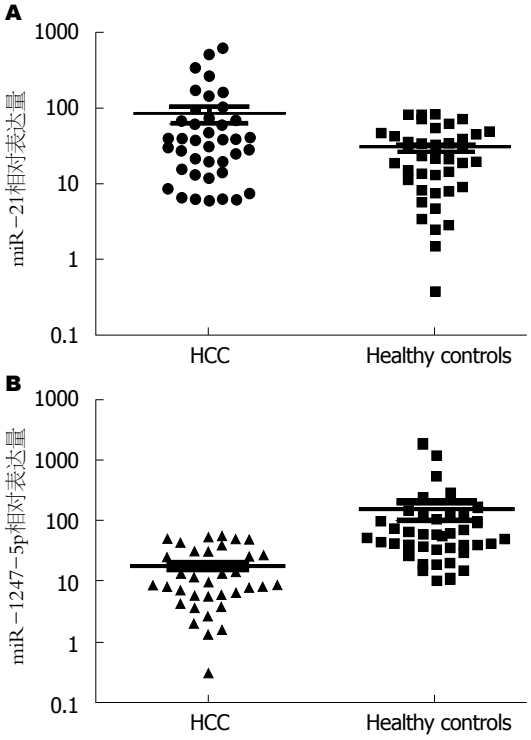


图 4 实验组血清样本miRNAs的表达量散点图. A: miR-21; B: miR-1247-5p. HCC: 肝细胞癌.

究充分展示了循环miRNA在肿瘤等疾病诊断标志物中的巨大实用价值. 在肝癌中也有报道, Shen等[22]研究发现miR-106b在肝癌细胞系及肝癌组织中相对于正常肝细胞及正常肝组织表达均显著升高, 并可以抑制*APC*基因表达促进肝癌细胞的增殖. 而Yau等[23]不仅发现miR-106b在肝癌组织中表达升高, 并发现其与肿瘤分化程度相关.

miRNAs作为原癌基因或抑癌因子, 能够抑制靶基因的表达与功能, 从而进一步调节肿瘤的生物学特性. miR-21作为研究较多的一类miRNA, 是一种致癌miRNA, 在多种恶性肿瘤中过度表达. miR-21具有调节癌症的程序性细胞死亡、增殖、迁徙和侵袭能力的特点, 已经作为癌症诊断和预后的标志物, Resnick等[24]应用qRT-PCR等技术对28例卵巢癌患者的血清检查, 研究发现卵巢癌血清中miRNAs-21、92、93、126和29a较健康对照组明显上调, 表明血清miR-21作为卵巢癌早期诊断指标是可行的. 血中miR-21的升高与胰腺癌和肺癌的结局及化疗耐药有关[25,26]. miR-21可以激活RAS加速肺癌进展, 而且转基因调节miR-21和针对性的给药可以改变肺癌小鼠模型中肿瘤的进展[27]. 有研究[28]表明miR-21在乳腺癌组织中呈低表达水平. 在肝癌中, 也有关于miR-21的报道, 有研究[29]发现在肝癌组织和癌旁组织中16个miRNA, 包括miR-223、miR-150、miR-199a和miR-21的表达显著不同, 其中7个上调, 5个下调. miR-1247-5p目前仅知来源于DLK1-DIO3结构域, 定位于人14号染色体远端[30]. Benetatos等[31]通过对*DLK1-DIO3*基因簇研究发现, DLK1-DIO3可以调控包括miR-1247在内的53个miRNA表达. 有报道[32-34]miR-1247-5p在一些生物学模型, 如软骨组织的发育, 乳腺癌[33], 肝癌组织甲基化异常[34]等中存在差异性. Yan等[35]发现, miR-1247-5p在大肠癌细胞中表达量降低. 也有研究[36]表明高表达的miR-1247-5p抑制胰腺癌细胞的增殖与分化. miR-1247-5p与癌症的关系研究较少, 仅有报道其在大肠癌与胰腺癌中表达异常. 未见其与肝癌关系的报道. 而肝癌的发生与多种miRNA的异常表达有着密切关系. 因此, 我们猜想肝癌是否与miR-1247-5p存在着某种关系. 通过收集原发性肝癌以及同时期健康人群的血清样本, 提取样本中miRNA, 通过qRT-PCR的检测, 我们发现miR-1247-5p在肝癌中低表达, 联合已有在大肠癌和胰腺癌中的报道, 表明其可能起着抑癌基因的作用. 我们检测发现miR-21在肝癌中高表达, 再一次验证了miR-21为致癌基因. 癌症中往往不是一种miRNA起着作用, 而是多种miRNA构成复杂的调控网络来发挥作用. 与正常人相比, miR-21在原发性肝癌血清中高表达, 故miR-21可作为一个阳性参照miRNA, 与低表达的miR-1247-5p作为2种诊断标志物, 同现有的检测肝癌的血清学标志物AFP等, 对肝癌患者进行联合辅助诊断. 本文首次揭示了miR-1247-5p在原发性肝癌中表达下调, miR-1247-5p在肝癌患者的血清中存在表达差异. 通过本次实验研究, miR-21和miR-1247-5p有望与常规的检测肝癌的生化指标联合应用, 为诊断肝癌提供新的血清学方法. 今后研究方向考虑来探讨miR-1247-5p在肝癌中下调这种现象是通过何种机制来作用, 期望通过对miR-1247-5p在肝癌中作用机制的研究, 明确miR-1247-5p在肝癌中下调的原因, 使得miR-1247-5p成为今后新的治疗肝癌的靶点. 结合在肝癌患者血清中上调表达的miR-21, 作为诊断肝癌的miRNA的组合. 为临床筛查和诊断原发性肝癌提供一个新的思路.

4 参考文献

1 Liu AM, Poon RT, Luk JM. MicroRNA-375 targets Hippo-signaling effector YAP in liver cancer and inhibits tumor properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 623-627 [PMID: 20226166 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.036]

2 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]

3 Osaki M, Takeshita F, Ochiya T. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic drugs in human cancer. *Biomarkers* 2008; 13: 658-670 [PMID: 19096960 DOI: 10.1080/13547500802646572]

4 Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010; 101: 2087-2092 [PMID: 20624164 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650x]

5 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

6 Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1371-1383 [PMID: 22314424 DOI: 10.1016/j.jhep.201.11.026]

7 Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211, v [PMID: 15831268]

8 Giannelli G, Antonaci S. New frontiers in biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 854-859 [PMID: 16782417]

9 Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 61-66 [PMID: 7506227]

10 Abdalla MA, Haj-Ahmad Y. Promising Candidate Urinary MicroRNA Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma among High-Risk Hepatitis C Virus Egyptian Patients. *J Cancer* 2012; 3: 19-31 [PMID: 22211142]

11 Zhao Y, Srivastava D. A developmental view of microRNA function. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 189-197 [PMID: 17350266]

12 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]

13 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19: 92-105 [PMID: 18955434 DOI: 10.1101/gr.082701.108]

14 Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205 [PMID: 17506695]

15 Zhang H, Kolb FA, Brondani V, Billy E, Filipowicz W. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *EMBO J* 2002; 21: 5875-5885 [PMID: 12411505]

16 Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat Res* 2011; 717: 85-90 [PMID: 21402084 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.004]

17 Jackson DB. Serum-based microRNAs: are we blinded by potential? *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: E5 [PMID: 19106287 DOI: 10.1073/pnas.0809999106]

18 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]

19 Chang KH, Mestdagh P, Vandesompele J, Kerin MJ, Miller N. MicroRNA expression profiling to identify and validate reference genes for relative quantification in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 173 [PMID: 20429937 DOI: 10.1186/1471-2407-10-173]

20 Li A, Omura N, Hong SM, Vincent A, Walter K, Griffith M, Borges M, Goggins M. Pancreatic cancers epigenetically silence SIP1 and hypomethylate and overexpress miR-200a/200b in association with elevated circulating miR-200a and miR-200b levels. *Cancer Res* 2010; 70: 5226-5237 [PMID: 20551052 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4227]

21 Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu LQ, Perry MC, Freter CE, Wang MX. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 575-586 [PMID: 21904633]

22 Shen G, Jia H, Tai Q, Li Y, Chen D. miR-106b downregulates adenomatous polyposis coli and promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 211-219 [PMID: 23087084 DOI: 10.1093/carcin/bgs320]

23 Yau WL, Lam CS, Ng L, Chow AK, Chan ST, Chan JY, Wo JY, Ng KT, Man K, Poon RT, Pang RW. Over-expression of miR-106b promotes cell migration and metastasis in hepatocellular carcinoma by activating epithelial-mesenchymal transition process. *PLoS One* 2013; 8: e57882 [PMID: 23483935 DOI: 10.1371/journal.pone.0057882]

24 Resnick KE, Alder H, Hagan JP, Richardson DL, Croce CM, Cohn DE. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 55-59 [PMID: 18954897 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.036]

25 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]

26 Gao W, Lu X, Liu L, Xu J, Feng D, Shu Y. MiRNA-21: a biomarker predictive for platinum-based adjuvant chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 330-340 [PMID: 22237007 DOI: 10.4161/cbt.19073]

27 Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, Richardson JA, Bassel-Duby R, van Rooij E, Olson EN. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. *Cancer Cell* 2010; 18: 282-293 [PMID: 20832755 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.08.013]
28 于超, 吴诚义. 乳腺癌组织中miR-21的表达及意义. 中国普通外科杂志 2009; 18: 1126-1129
29 Jiang J, Gusev Y, Aderca I, Mettler TA, Nagorney DM, Brackett DJ, Roberts LR, Schmittgen TD. Association of MicroRNA expression in hepatocellular carcinomas with hepatitis infection, cirrhosis, and patient survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 419-427 [PMID: 18223217 DOI: 10.1158/1087-0432.CCR-07-0523]
30 Morin RD, O'Connor MD, Griffith M, Kuchenbauer F, Delaney A, Prabhu AL, Zhao Y, McDonald H, Zeng T, Hirst M, Eaves CJ, Marra MA. Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res* 2008; 18: 610-621 [PMID: 18285502 DOI: 10.1101/gr.7179508]
31 Benetatos L, Hatzimichael E, Londin E, Vartholomatos G, Loher P, Rigoutsos I, Briasoulis E. The microRNAs within the DLK1-DIO3 genomic region: involvement in disease pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 795-814 [PMID: 22825660 DOI: 10.1007/s00018-012-1080-8]
32 Martinez-Sanchez A, Murphy CL. miR-1247 functions by targeting cartilage transcription factor SOX9. *J Biol Chem* 2013; 288: 30802-30814 [PMID: 24014021 DOI: 10.1074/jbc.M113.496729]
33 Wu Y, Ginther C, Kim J, Mosher N, Chung S, Slamon D, Vadgama JV. Expression of Wnt3 activates Wnt/β-catenin pathway and promotes EMT-like phenotype in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1597-1606 [PMID: 23071104 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0155-T]
34 Voloshanenko O, Erdmann G, Dubash TD, Augustin I, Metzig M, Moffa G, Hundsrucker C, Kerr G, Sandmann T, Anchang B, Demir K, Boehm C, Leible S, Ball CR, Glimm H, Spang R, Boutros M. Wnt secretion is required to maintain high levels of Wnt activity in colon cancer cells. *Nat Commun* 2013; 4: 2610 [PMID: 24162018 DOI: 10.1038/ncomms3610]
35 Yan H, Choi AJ, Lee BH, Ting AH. Identification and functional analysis of epigenetically silenced microRNAs in colorectal cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e20628 [PMID: 21698188 DOI: 10.1371/journal.pone.0020628]
36 Shi S, Lu Y, Qin Y, Li W, Cheng H, Xu Y, Xu J, Long J, Liu L, Liu C, Yu X. miR-1247 is correlated with prognosis of pancreatic cancer and inhibits cell proliferation by targeting neuropilins. *Curr Mol Med* 2014; 14: 316-327 [PMID: 24588767]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5157

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5157-5163
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

肠易激综合征患者肠黏膜VIPR、CGRPR的变化情况

罗和生, 聂 仁, 张法灿, 梁列新, 张 国

罗和生, 聂仁, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060

张法灿, 梁列新, 张国, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

罗和生, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化内科胃肠道动力方面的研究.

作者贡献分布: 本文由罗和生指导; 此课题由聂仁与张国设计; 研究过程由聂仁操作完成; 数据分析由聂仁与梁列新完成; 论文写作由聂仁完成; 罗和生与梁列新修改; 张法灿审校.

通讯作者: 张法灿, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科.
zhangfacan@126.com
电话: 0771-2186184

收稿日期: 2015-09-13
修回日期: 2015-10-04
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Expression of colonic vasoactive intestinal peptide receptor and calcitonin gene-related peptide receptor in irritable bowel syndrome

He-Sheng Luo, Ren Nie, Fa-Can Zhang, Lie-Xin Liang, Guo Zhang

He-Sheng Luo, Ren Nie, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Fa-Can Zhang, Lie-Xin Liang, Guo Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Fa-Can Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhangfacan@126.com

Received: 2015-09-13
Revised: 2015-10-04
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of vasoactive intestinal peptide receptor (VIPR) and calcitonin gene-related peptide receptor (CGRPR) in the colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome (IBS), and to study their possible roles.

METHODS: Endoscopic biopsies of the sigmoid colon were collected from 20 patients with diarrhea-predominant IBS (IBS-D), 8 with constipation-predominant IBS (IBS-C) and 8 healthy volunteers (controls). The mRNA expression of VIPR and CGRPR was evaluated by qRT-PCR. The immunohistochemical method was conducted to detect the expression of VIPR and CGRPR proteins. The results of immunohistochemistry were analyzed with Image Pro plus 6.0.

RESULTS: Elevation of the mRNA expression of VIPR was found in IBS-D patients compared with IBS-C patients and controls (2.89 ± 1.74 *vs* 0.85 ± 0.6, 0.62 ± 0.31, $P < 0.05$). No significant difference was observed between IBS-C patients and controls. The expression of CGRPR mRNA was elevated in IBS-D patients compared with controls (1.86 ± 1.36 *vs* 0.77 ± 0.5, $P < 0.05$), but no significant difference was observed between IBS-C and IBS-D/controls. Compared with healthy controls, significant up-regulation of VIPR and CGRPR was found in IBS-D and IBS-C patients (VIPR: 0.24 ± 0.03, 0.17 ± 0.02 *vs* 0.13 ± 0.01, $P < 0.05$; CGRPR: 0.23 ± 0.02, 0.18 ± 0.02 *vs* 0.13 ± 0.02, $P < 0.05$),

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病. 近年来脑肠轴异常介导IBS的发病机制受到学界的关注. 脑肠轴通过分泌脑肠肽, 作用于胃肠道平滑肌细胞的相应受体, 进而调节胃肠道的内脏感觉、分泌及运动功能, 在IBS的发病中起重要作用, 但具体调控机制尚未完全明确, 有关脑肠肽受体表达与IBS的关系亦未明确.

同行评议者
李晓波, 教授, 上海交通大学药学院

研发前沿
血管活性肠肽受体(vasoactive intestinal peptide receptor, VIPR)、降钙素基因相关肽受体(calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR)是两种常见的脑肠肽受体, 但肠道黏膜中VIPR、CGRPR表达与IBS的关系的相关研究较少, 其如何参与IBS的病理生理过程仍尚未清楚.

and a significant difference was also observed between IBS-D and IBS-C patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: VIPR and CGRPR are involved in the pathophysiology of IBS in certain ways. The possible roles of VIPR and CGRPR in the colon suggest that further studies of the alterations of these neuropeptide receptors may be useful in understanding IBS pathophysiology.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Vasoactive intestinal peptide receptor; Calcitonin gene-related peptide receptor

Luo HS, Nie R, Zhang FC, Liang LX, Zhang G. Expression of colonic vasoactive intestinal peptide receptor and calcitonin gene-related peptide receptor in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5157-5163 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5157.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5157

摘要

目的: 探讨肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者结肠黏膜血管活性肠肽受体(vasoactive intestinal peptide receptor, VIPR)、降钙素基因相关肽受体(calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR)的变化, 以及他们在IBS中的可能作用及临床意义.

方法: 对腹泻型IBS(IBS-D)20例、便秘型IBS(IBS-C)8例和正常对照组(control)8例各取乙状结肠黏膜标本, 应用实时荧光定量PCR、免疫组织化学染色法分别检测VIPR、CGRPR.

结果: IBS-D组VIPR mRNA表达水平显著高于IBS-C组和control组(2.89±1.74 *vs* 0.85±0.6、0.62±0.31, $P<0.05$), IBS-C组和control组比较差异无统计学意义; IBS-D组CGRPR mRNA表达水平显著高于control组(1.86±1.36 *vs* 0.77±0.5, $P<0.05$), IBS-C组和IBS-D及control组比较差异无统计学意义; IBS-D、IBS-C组VIPR表达水平显著高于control组(0.24±0.03、0.17±0.02 *vs* 0.13±0.01, $P<0.05$), IBS-D、IBS-C组间有显著差异性($P<0.05$); IBS-D、IBS-C组CGRPR表达水平显著高于control组(0.23±0.02、0.18±0.02 *vs* 0.13±0.02, $P<0.05$), IBS-D、IBS-C组间有显著差异性($P<0.05$).

结论: VIPR、CGRPR可能参与了IBS的病理生理过程. VIPR、CGRPR在肠黏膜中的作用对于进一步研究这些脑肠肽受体在IBS发病机制的病理生理意义具有一定意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠易激综合征; 血管活性肠肽受体; 降钙素基因相关肽受体

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者肠黏膜脑肠肽受体血管活性肠肽受体(vasoactive intestinal peptide receptor, VIPR)、降钙素基因相关肽受体(calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR)表达水平升高, 尤其以IBS-D为显著, 提示VIPR、CGRPR参与了IBS的发生、发展过程, 且在不同亚型IBS中存在受体表达水平的差异.

罗和生, 聂仁, 张法灿, 梁列新, 张国. 肠易激综合征患者肠黏膜VIPR、CGRPR的变化情况. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5157-5163 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5157.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5157

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 根据其临床症状特点, 可分为腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型和未定型. 其病因和发病机制尚不完全清楚, 目前研究认为, 其发病与胃肠动力异常、内脏敏感性增高、脑肠轴异常、肠道感染与炎症反应、精神心理异常、遗传等因素有关. 有研究[1]表明, 脑肠轴通过分泌脑肠肽, 作用于胃肠道平滑肌细胞的相应受体, 进而调节胃肠道的内脏感觉、分泌及运动功能, 在IBS的发病中起重要作用, 但具体调控机制尚未完全明确[2], 有关脑肠肽受体表达与IBS的关系亦未明确. 本研究通过免疫组织化学染色法、实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)对IBS患者及正常人结肠黏膜血管活性肠肽受体(vasoactive intestinal peptide receptor, VIPR)、降钙素基因相关肽受体(calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR)的表达进行研究, 从分子生物学水平探讨这些脑肠肽受体在IBS患者的结肠黏膜的变化, 从而为进一步了解IBS的病理生理机制提供一定的实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-05/2012-11到广西壮族自治区人民医院门诊及住院部就诊的IBS患者28例, 其中腹泻型IBS组(IBS-D)20例, 便秘型IBS组8例, 男10例, 女18例, 年龄24-64岁, 平均38岁; 正常对照组8例, 男3例, 女5例, 年龄30-60岁, 平均45.9岁, 均为健康体检人员. 全部IBS患者均符合罗马III诊断标准[3,4]. 所有纳入研究的对象均需除外严重的系统疾病、消化系器质性疾病、过敏性疾病等, 无近期服药史, 对照组近期无消化系及神经系统症状和体征、无近期服药史. 所有纳入研究的对象均告知相关事项, 并签署知情同意书. VIPR兔抗人多克隆抗体(博奥森, 北京), CGRPR兔抗人多克隆抗体(博奥森, 北京), SP-9000免疫组织化学试剂盒(中杉金桥, 北京); DAB显色试剂盒(中杉金桥, 北京); 逆转录试剂盒(Takra); 实时荧光定量PCR试剂盒(天根); Image Pro-plus图像分析软件.

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 行结肠镜检查退镜时在距肛门外口约20 cm处(即乙状结肠直乙交界处)钳取5块黏膜组织, 2块中性甲醛固定, 石蜡包埋成蜡块后切片, 用于常规病理学检查和免疫组织化学研究, 3块立即液氮冷冻待作qRT-PCR检测. 病理组织学检查: 切片做苏木精-伊红(HE)染色, 观察黏膜层结构及炎症细胞浸润情况[5].

1.2.2 免疫组织化学染色法: 结肠镜下取肠黏膜组织, 石蜡包埋后切片, 常规脱蜡至水; 在枸橼酸钠溶液中高压修复2 min, 3%H_2O_2室温下避光孵育10 min, PBS洗3次×3 min; 正常山羊血清工作. 液封闭组织15 min, 倾去, 勿洗; 加入一抗, 于37 ℃湿盒中恒温孵育2.5 h, PBS洗3次×3 min; 加入二抗工作液, 室温孵育10 min, PBS洗3次×3 min; 辣根酶标记链霉卵白素工作液室温孵育10 min, PBS洗3次×3 min; 新鲜配制的DAB工作液显色约5-10 min(显微镜下观察显色结果, 适时终止); 苏木素复染3 min; 10 mL/L的乙醇盐酸溶液分化3 s; 氨水返蓝5 s; 脱水、透明、封片, 置于光镜下观察. 以上操作步骤严格地按照所使用的试剂盒的说明书进行. 阳性对照采用大鼠肝脏切片, 阴性对照以PBS代替一抗.

1.2.3 qRT-PCR方法: 肠黏膜组织放入1 mL Tripure工作液中, 冰上研磨, 按说明书步骤提取总RNA, Nanodrop测量RNA浓度, 使用Takara逆转录试剂盒按照说明书进行逆转录, 逆转录产物cDNA用于进行qRT-PCR, VIPR上游引物: 5'-GCCTACCTGCTCTCCAAGTC-3', 下游引物: 5'-TTGATTCCTGTTGCTTCCAC-3'; CGRPR上游引物: 5'-CTCTTCTCCACACCGTCACC-3', 下游引物: 5'-TATGCTGGGTCCTCTTCGTC-3'; GAPDH; 上游引物: 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3',下游引物: 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'. qRT-PCR反应总体积为20 μL, 内含有cDNA 2 μL, 2×SuperReal PreMix Plus 10 μL, 50×ROX Reference Dye 0.4 μL, ddH_2O 6.4 μL, 上下游引物(浓度为10 μmol/L)共1.2 μL. 反应条件: 95 ℃ 15 min; 95 ℃ 10 s, 60 ℃ 32 s, 共40个循环; 60 ℃ 32 s, 采集荧光信号. 使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算腹泻组、便秘组mRNA循环数相对正常组的比值.

1.2.4 免疫组织化学染色定量检测: 于200倍高倍镜下观察, 每张切片随机选择3个不同视野, 视野中深棕黄色的颗粒状、点状或短细线状物质为检测蛋白的阳性表达, 同一条件下拍摄照片后以Image Pro-plus软件对图片中阳性表达处进行平均光密度(OD)的测定.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件; 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用非参数检验(Kruscal-Wallis *H*检验)和方差分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组结肠黏膜HE染色 HE染色显示肠黏膜组织结构正常, IBS-D组、IBS-C组及正常组中均可见少量炎症细胞浸润(图1).

2.2 各组肠黏膜的VIPR、CGRPR的表达 IBS-D、IBS-C组VIPR、CGRPR表达水平显著高于正常对照组, IBS-D、IBS-C组间有显著差异性($P<0.05$)(表1, 图2).

2.3 各组肠黏膜的VIPR mRNA、CGRPR mRNA的表达水平 IBS-D组VIPR mRNA表达水平显著高于IBS-C组和正常对照组, IBS-C组和正常对照组比较差异无统计学意义; IBS-D组CGRPR mRNA表达水平显著高于正常对照组, IBS-C组和IBS-D组比较无组间差异性, IBS-C组和正常对照组比较差异无统计学意义(图3).

3 讨论

IBS是以腹痛或腹部不适, 伴排便习惯改变和

相关报道
王德山等研究发现IBS-D大鼠血清、结肠组织中VIP含量增加、VIPR1 mRNA表达水平上调, 提示VIPR的表达水平变化参与了VIP的病理生理效应.

创新盘点

本研究通过免疫组织化学染色法、实时荧光定量对IBS患者及正常人结肠黏膜VIPR、CGRPR的表达进行研究, 从分子生物学水平探讨这些脑肠肽受体在IBS患者的结肠黏膜的变化, 从而为进一步了解IBS的病理生理机制提供一定的实验依据.

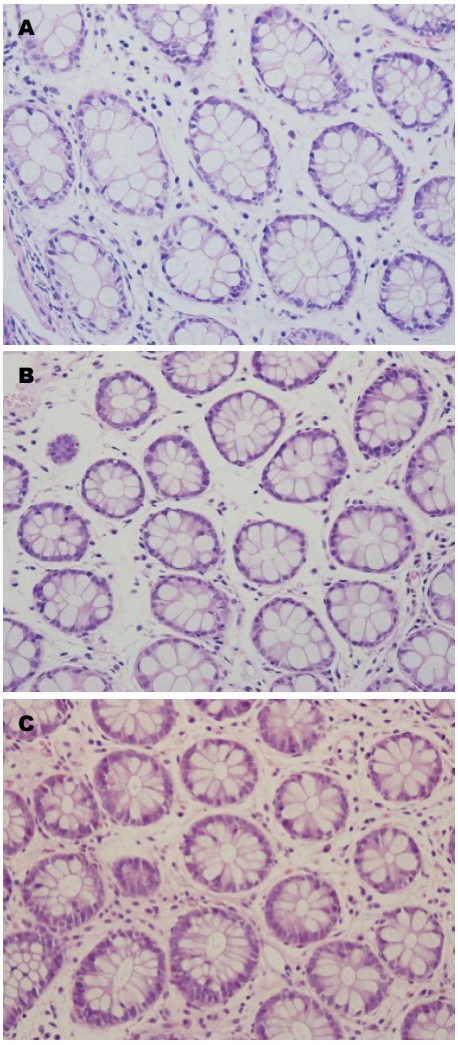


图 1　结肠黏膜HE染色(×200). A: 正常组; B: IBS-D组; C: IBS-C组. 肠黏膜腺体结构正常, 周边可见蓝色点状细胞(主要为中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞)为炎性细胞.

大便性状异常, 持续或间歇发作而缺乏形态学改变为主要特点的功能性肠病. 近年来脑肠轴异常介导IBS的发病机制受到学界的关注. 脑肠肽存在于中枢及肠道神经系统, 是由神经细胞等产生的一种小分子多肽类, 具有调节胃肠运动、分泌吸收、内脏感觉等功能, 并受情绪影响[6]. 脑肠肽作用的靶部位是胃肠道平滑肌细胞的特异性受体, 如VIPR、CGRPR等通过这些受体调控及受体后信息传递, 产生一定的生物学效应, 从而影响胃肠道的内脏感觉、分泌、运动功能. 神经肽受体在人体内脏的不同部位均有所分布, 所起到的生物学功能也不尽相同. 但目前这些神经肽受体与IBS的关系的研究甚少, 神经肽受体如何参与IBS的病理生理过程仍尚未清楚.

VIP是调节肠道运动、分泌等功能的重要神经肽. 存在于许多不同的肠神经元亚型, 包括中间神经元, 抑制运动神经元, 促进分泌神经元[7]. 李兆申等[8]研究发现IBS-D、IBS-C患者结肠黏膜VIP含量显著高于正常对照组. 国外相关研究[9,10]认为VIP与IBS患者的腹痛、腹泻、便秘等症状相关. VIP主要通过激活两个G蛋白偶联受体亚型: VIPR1/VIPR2发挥作用[11-13]. VIP可以直接刺激黏膜表达VIPR1[14]. VIPR是介导VIP信息传递的靶标蛋白分子, VIP信息传递所引起的生物效应不仅取决于组织中含量的高低, 而且与VIPR在靶细胞表面的表达量有着直接关系[15]. 研究[16]表明, VIP与相应受体结合后产生偶联放大效应作用于平滑肌使之舒张. 豚鼠回肠和结肠的肌肉收缩性研究表明, VIP通过激活平滑肌上VIPR2放松肌肉[17,18]以及刺激纵行肌神经源性收缩[19,20]. 大鼠结肠动力性研究表明VIP和VIPR1参与其结肠动力调控机制[21]. 有研究[22]报道通过VIPR1拮抗剂pg97-269去验证存在于猪空肠的这种受体在调控肌肉收缩和促进分泌的作用, 结果发现VIP通过VIPR1介导兴奋性运动神经元刺激释放乙酰胆碱调控纵肌收缩, 还发现VIP激活胆碱能促分泌神经元上的VIPR1. VIPR1是VIPR家族的一种亚型, 为G蛋白偶联受体, 与VIP具有高亲和力. 有研究[23]报道, VIP与VIPR1结合后, 通过胞内cAMP信号通路激活结肠黏膜上水通道蛋白(AQPs), 增加膜通透性, 大量水分子进入肠腔导致腹泻. Wang等[24]通过IBS-D结肠组织中AQP8 mRNA表达变化的研究发现结肠AQP8 mRNA表达水平下降, 提示随着结肠AQP8表达的减少, 结肠吸收功能发生障碍, 水吸收量减少, 导致粪便稀薄行成腹泻. 王德山等[25]研究发现IBS-D大鼠血清、结肠组织中VIP含量增加、VIPR1 mRNA表达水平上调, 提示VIPR的表达水平变化参与了VIP的病理生理效应. 我们的研究结

表 1　各组肠黏膜VIPR、CGRPR表达水平

分组	*n*	VIPR[1]	CGRPR[1]
正常组	8	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.02
便秘组	8	0.17 ± 0.02[a]	0.18 ± 0.02[a]
腹泻组	20	0.24 ± 0.03[ac]	0.23 ± 0.02[ac]

[1]VIPR、CGRPR的相关数据为经过测量所得平均光密度值. [a]*P*<0.05 *vs* 正常组; [c]*P*<0.05 *vs* 便秘组. VIPR: 血管活性肠肽受体; CGRPR: 降钙素基因相关肽受体.

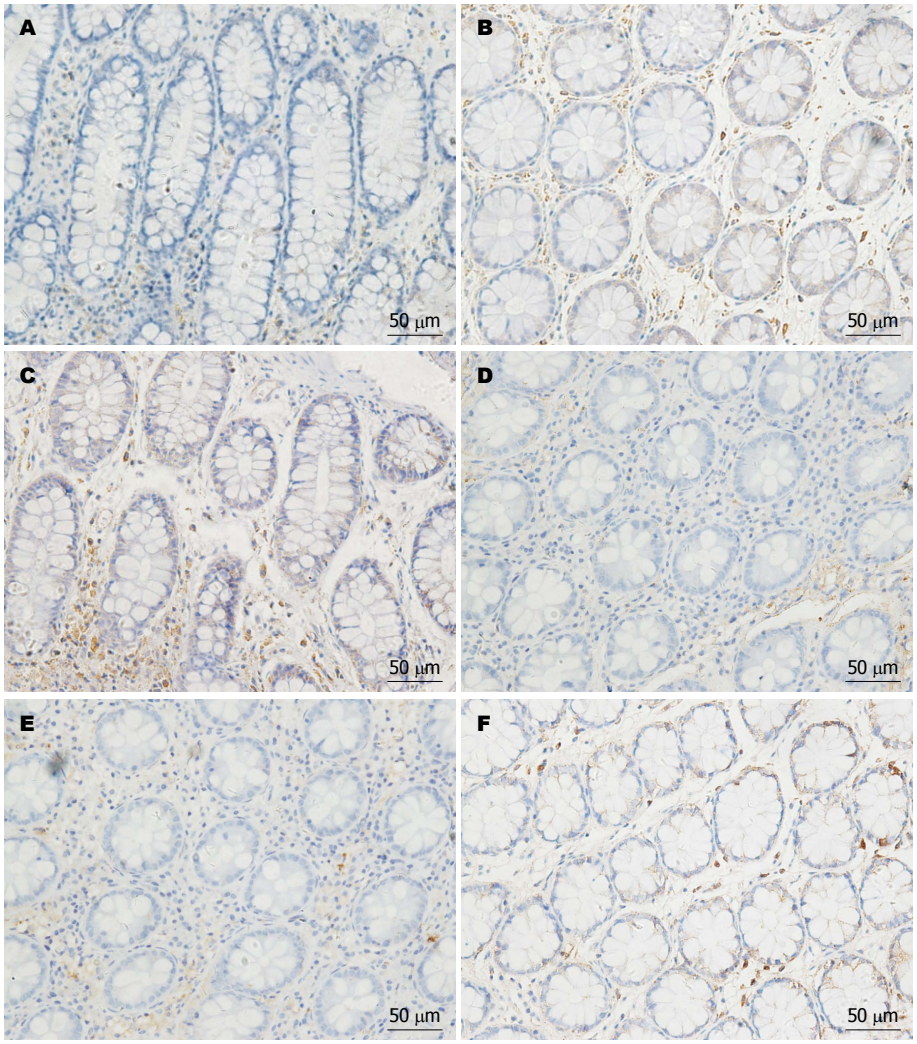


图 2　肠道黏膜中VIPR、CGRPR的表达(×200). A, D: 正常组; B: 便秘组肠道黏膜中VIPR的表达; C: 腹泻组肠道黏膜中VIPR的表达; E: 便秘组肠道黏膜中CGRPR的表达; F: 腹泻组肠道黏膜中CGRPR的表达. 深棕黄色染色颗粒及短线状、细丝状物质即为阳性表达. VIPR: 血管活性肠肽受体; CGRPR: 降钙素基因相关肽受体.

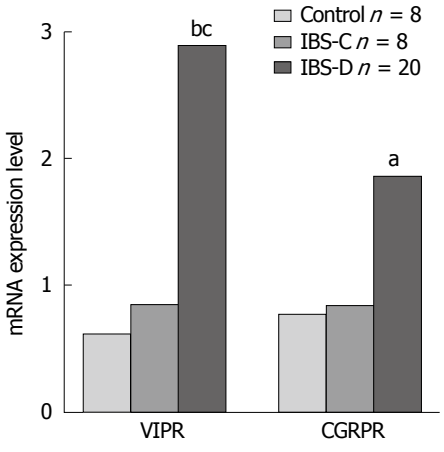


图 3　肠道黏膜中VIPR, CGRPR mRNA表达水平. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 正常对照组; [c]P<0.05 *vs* 便秘组. VIPR: 血管活性肠肽受体; CGRPR: 降钙素基因相关肽受体; IBS-D: 腹泻型肠易激综合征; IBS-C: 便秘型肠易激综合征.

果发现, 与正常对照组比较, IBS-D、IBS-C组VIPR蛋白表达水平显著增高, 且IBS-D组VIPR表达水平高于IBS-C; 同时, 与正常对照组、IBS-C组比较, IBS-D组VIPR1 mRNA表达水平明显上调, 提示VIPR1表达上调与IBS密切相关, 并且VIPR1介导的VIP信息传递在不同亚型IBS的作用机制可能不一致, 而VIPR1如何通过介导VIP信息传递从而导致IBS的发生、发展仍有待进一步的研究.

CGRP是一种脑肠肽, 参与调节胃肠道血液灌注、胃肠分泌以及运动功能, 还具有调节免疫反应的作用. 在中枢神经系统CGRP参与疼痛、知觉和中枢敏感化调节[26]. 牛庆慧等[27]发现腹泻性IBS患者回盲部和乙状结肠部位CGRP阳性神经肽纤维强度明显增强, 便秘型、混合型及未定型IBS患者与对照组比较无明显增强. CGRP功能主要由其受体介导,

■应用要点

IBS患者肠黏膜脑肠肽受体VIPR、CGRPR表达水平升高, 尤其以IBS-D为显著. 因此, 通过检测肠黏膜组织中这些脑肠肽受体表达水平, 可以有助于IBS的诊断, 并为治疗IBS提供一定的靶向.

名词解释
水通道蛋白(AQPs): 普遍存在的膜通道蛋白, 其所介导的自由水快速被动的跨生物膜转运是水进出细胞的主要途径.

CGRPR属于G蛋白介导的受体超家族, 有研究报道CGRP与CGRPR结合后, 经G蛋白介导, 激活细胞内腺苷酸环化酶, 使环磷酸腺苷(cAMP)水平增加, 参与气道的神经性炎症反应、血管扩张、通透性增加[28]. 有研究在老鼠的硬脑膜的肥大细胞发现存在CGRPR, 提示CGRPR可能参与肥大细胞脱颗粒和炎症反应, 尽管这些发现在人类尚未复制[29]. 我们的研究发现, 与正常对照组比较, IBS-D、IBS-C组CGRPR的蛋白表达水平显著增高, 且IBS-D组CGRPR表达水平高于IBS-C, 同时, CGRPR mRNA表达水平仅在IBS-D组中上调, 而IBS-D组与IBS-C组无差异. 前期研究也发现IBS-D患者结肠黏膜中CGRP表达水平显著高于正常对照组, 与IBS-C及正常对照组相比较CGRP的表达均有显著性差异, IBS-D患者的肠黏膜CGRP水平与排稀便显著相关[30]. 因此, CGRPR表达上调与IBS密切相关, 尤其可能与IBS-D的发生或发展密切相关.

在本研究, 我们发现一个有趣的事情, IBS患者VIPR、CGRPR mRNA和蛋白质的表达趋势存在一定差异, 提示受体表达后的结构与功能可能是决定这些神经肽病理生理功能的主要因素.

总之, IBS患者肠黏膜脑肠肽受体VIPR、CGRPR表达水平升高, 尤其以IBS-D为显著, 提示VIPR、CGRPR参与了IBS的发生、发展过程, 且在不同亚型IBS中存在受体表达水平的差异. 但本研究仅是一个初步的研究、且研究样本量小, 同时, 受体后的调控机制仍未阐明, 因此, 今后需更广泛、深入的研究以进一步了解脑肠肽在IBS发病机制的病理生理意义.

4 参考文献

1 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征. 中华消化杂志 2003; 23: 261-262
2 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 163-166
3 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007, 长沙). 中华消化杂志 2008; 28: 38-41
4 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
5 张利荣. 腹泻为主的IBS患者空肠肥大细胞功能存在数量异常. 胃肠病学和肝病学杂志 2007; 16: 99-99
6 肖爱娇, 邹宏吕. 艾灸对抑郁症模型大鼠色氨酸羟化酶2基因表达与单胺氧化酶活性的影响. 按摩与康复医学 2002; 3: 3-5
7 Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87-96 [PMID: 10869706 DOI: 10.1016/S0165-1838(00)00127-2]
8 李兆申, 董文珠, 邹多武, 满晓华, 邹晓平, 尹宁, 朱爱勇. 肠易激综合征肠黏膜SP、VIP、CGRP变化的研究. 第二军医大学学报 2003; 24: 147-151
9 Morise K, Furusawa A, Yamamoto H, Saito H. [Role of gut hormones in irritable bowel syndrome]. *Nihon Rinsho* 1992; 50: 2697-2702 [PMID: 1287245]
10 Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 20-27 [PMID: 11115818 DOI: 10.1136/gut.48.1.20]
11 Dickson L, Finlayson K. VPAC and PAC receptors: From ligands to function. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 294-316 [PMID: 19109992 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.11.006]
12 Harmar AJ, Arimura A, Gozes I, Journot L, Laburthe M, Pisegna JR, Rawlings SR, Robberecht P, Said SI, Sreedharan SP, Wank SA, Waschek JA. International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 265-270 [PMID: 9647867]
13 Laburthe M, Couvineau A, Marie JC. VPAC receptors for VIP and PACAP. *Receptors Channels* 2002; 8: 137-153 [PMID: 12529932 DOI: 10.1080/10606820213680]
14 Reddix R, Kuhawara A, Wallace L, Cooke HJ. Vasoactive intestinal polypeptide: a transmitter in submucous neurons mediating secretion in guinea pig distal colon. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1124-1129 [PMID: 7912276]
15 Itoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T. Enhancement of aquaporin-3 by vasoactive intestinal polypeptide in a human colonic epithelial cell line. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 203-210 [PMID: 12542607 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02949.x]
16 肖泽曼, 姚丽华, 郭青山. 慢性不可预见性温和应激对大鼠行为及下丘脑胃泌素释放肽mRNA表达的影响. 神经损伤与功能重建 2012; 7: 28-31
17 Harmar AJ, Sheward WJ, Morrison CF, Waser B, Gugger M, Reubi JC. Distribution of the VPAC2 receptor in peripheral tissues of the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 1203-1210 [PMID: 14617572 DOI: 10.1210/en.2003-1058]
18 Robberecht P, De Neef P, Lefebvre RA. Influence of selective VIP receptor agonists in the rat gastric fundus. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 77-80 [PMID: 9831296 DOI: 10.1016/S0014-2999(98)00662-1]
19 Kusunoki M, Tsai LH, Taniyama K, Tanaka C. Vasoactive intestinal polypeptide provokes acetylcholine release from the myenteric plexus. *Am J Physiol* 1986; 251: G51-G55 [PMID: 3728677]
20 Katsoulis S, Schmidt WE, Clemens A, Schwörer H, Creutzfeldt W. Vasoactive intestinal polypeptide induces neurogenic contraction of guinea-pig ileum. Involvement of acetylcholine and substance P. *Regul Pept* 1992; 38: 155-164 [PMID: 1374193 DOI: 10.1016/0167-0115(92)90054-X]
21 Shi XZ, Sarna SK. Gene therapy of Cav1.2 channel with VIP and VIP receptor agonists

and antagonists: a novel approach to designing promotility and antimotility agents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G187-G196 [PMID: 18467505 DOI: 10.1152/ajpgi.00047.2008]
22 Fung C, Unterweger P, Parry LJ, Bornstein JC, Foong JP. VPAC1 receptors regulate intestinal secretion and muscle contractility by activating cholinergic neurons in guinea pig jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G748-G758 [PMID: 24578344 DOI: 10.1152/ajpgi.00416.2013]
23 冯琼, 王俊平, 贾泽平. 血管活性肠肽VIP对人结肠上皮细胞系HT29细胞AQP8表达调节的研究. 中国现代医学杂志 2007; 19: 2345-2348
24 Wang JP, Hou XH. Expression of aquaporin 8 in colonic epithelium with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin Med J* (Engl) 2007; 120: 313-316 [PMID: 17374283]
25 王德山, 王艳杰, 刘慧慧, 刘旭东, 柴继严, 赵金茹. 眼针疗法对D-IBS模型大鼠结肠VIPR1表达的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 1076-1079
26 Powell KJ, Ma W, Sutak M, Doods H, Quirion R, Jhamandas K. Blockade and reversal of spinal morphine tolerance by peptide and non-peptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonists. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 875-884 [PMID: 11053206 DOI: 10.1038/sj.bjp.0703655]
27 牛庆慧, 张翠萍, 鞠辉, 刘希双, 赵洁, 董萍. 肠道黏膜肥大细胞和降钙素基因相关肽在肠易激综合征中的表达. 世界华人消化杂志 2009; 17: 213-217
28 Martin JG, Xu LJ, Toh MY, Olivenstein R, Powell WS. Leukotrienes in bile during the early and the late airway responses after allergen challenge of sensitized rats. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 104-110 [PMID: 8420402 DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.104]
29 Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. *J Pain* 2013; 14: 1289-1303 [PMID: 23958278 DOI: 10.1016/j.jpain.2013.03.010]
30 罗和生, 梁文晶, 梁列新, 张国, 张法灿. 肠易激综合征患者肠黏膜CGRP、SP水平的变化与临床症状的关系. 临床消化病杂志 2014; 26: 336-339

同行评价

本文采用免疫组织化学和qRT-PCR方法对IBS患者及正常人结肠黏膜VIPR、CGRPR的表达进行研究, 研究结果对于进一步研究脑肠肽在IBS发病机制的病理生理意义具有一定价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5164

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5164-5170
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Wee1及p-Wee1对大肠癌增殖的调控机制

文 玉, 李晓燕, 罗 娟

背景资料
在G_2/M期, CDC25通过磷酸化Wee1减弱其活性, 同时SCFTome-1使Wee1降解, 进而激活CDKs/Cyclins激酶, 从而可使有丝分裂期快速启动. 而在接下来的G_1期, Wee1在APCCDH1的辅助下恢复作用, 从而分别以Cyclins和Tome-1降解的方式调控CDKs/Cyclins和SCFTome-1的失活. 因此一直到S期都有Wee1的作用, 可阻止有丝分裂提前发生, 确保受损DNA修复完全, 从而保持DNA的完整性.

文玉, 昆明医科大学第一附属医院急诊科 云南省昆明市 650032

李晓燕, 罗娟, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

文玉, 硕士, 主要从事消化系急重症疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由李晓燕设计; 研究过程由文玉与罗娟操作完成; 数据分析由文玉完成; 论文写作由罗娟完成.

通讯作者: 罗娟, 医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. luojuan1964@163.com
电话: 0871-65324888

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-10-12
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Regulatory effect of Wee1 on proliferation of colorectal cancer cells

Yu Wen, Xiao-Yan Li, Juan Luo

Yu Wen, Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Xiao-Yan Li, Juan Luo, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Juan Luo, Physician, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. luojuan1964@163.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-10-12
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

Abstract

AIM: To investigate the expression of Wee1 and phosphorylated Wee1 protein in colorectal cancer and normal tissues, and analyze the regulatory effect of Wee1 on cell proliferation in the human colorectal cancer cell line HCT116.

METHODS: The expression of Wee1, p-Wee1 (Ser53) and p-Wee1 (Ser642) was detected by immunohistochemistry in colorectal cancer and normal tissues. The changes in Wee1, p-Wee1 (Ser53) and p-Wee1 (Ser642) expression were detected by Western blot in starved HCT116 cells. HCT116 cells were then cultured in medium containing different concentrations of Wee1 inhibitor PD407824. Cell proliferation was determined by Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay, and the morphology of the cells was observed by light microscopy.

RESULTS: The positive rates of Wee1, p-Wee1 (ser53), and p-Wee1 (ser642) expression (68.00%, 85.00% and 91.00%) in colorectal cancer were significantly higher than those in normal tissues (9.62%, 21.15% and 42.31%) ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The expression of the Wee1 and its phosphorylated forms rose mainly at 6, 12 and 24 h. The proliferation of HCT116 cells was inhibited by Wee1 inhibitor PD407824.

CONCLUSION: The levels of Wee1 and its phosphorylation forms closely relate to the proliferation of colorectal cancer cells. Wee1 inhibitor may be a potential new treatment for colorectal cancer in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Wee1; Cell cycle; Cell proliferation

Wen Y, Li XY, Luo J. Regulatory effect of Wee1 on proliferation of colorectal cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5164-5170 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5164.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5164

摘要

目的: 检测大肠癌及正常组织和细胞株中Wee1及其磷酸化形式的表达并探讨Wee1对大肠癌细胞株HCT116增殖的调控方式.

方法: 首先, 使用免疫组织化学的方法检测Wee1总蛋白及p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)的表达. 其次, 使用血清饥饿法大致停滞细胞周期后, 用Western blot法测定Wee1及p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)在HCT116细胞株中的表达. 最后, 将Wee1抑制剂PD 407824稀释成不同浓度, 用CCK8法测定不同时间点HCT116的增殖情况及用显微镜观察其形态变化.

结果: Wee1、p-Wee1(ser53)及p-Wee1(ser642)蛋白在大肠癌组织中的阳性表达率(68.00%、85.00%和91.00%)高于正常组织(9.62%、21.15%和42.31%), 有统计学意义(P<0.05, P<0.01). 细胞增殖过程中, 检测到Wee1及其磷酸化蛋白的表达主要在6、12、24 h升高. Wee1抑制剂PD 407824可以抑制HCT116细胞增殖(P<0.01).

结论: Wee1及其磷酸化蛋白的水平与大肠肿瘤的增殖有关, Wee1抑制剂有望作为一个新的选择性的肿瘤治疗手段.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 大肠癌; Wee1; 细胞周期; 细胞增殖

核心提示: Wee1及其磷酸化蛋白的水平与大肠肿瘤的增殖有关. Wee1的ser642位点被磷酸化有利于Wee1从细胞核转入细胞浆中, 失去活性. Wee1的ser53位点被磷酸化, 才能与SCF结合从而被降解. 而Wee1抑制剂有望作为一个新的选择性的肿瘤治疗手段.

文玉, 李晓燕, 罗娟. Wee1及p-Wee1对大肠癌增殖的调控机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5164-5170 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5164.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5164

0 引言

大肠癌是目前常见的恶性肿瘤之一, 预后差, 发病率也呈明显上升的趋势. 故研究其发病机制对提高大肠肿瘤的早期诊断水平非常重要. 而肿瘤的发生与细胞周期失控有着密切关系. 细胞周期的调控主要是通过相应的细胞周期蛋白(cyclins)及细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物(cyclin -dependent kinase inhibitor, CDIs)复合物来进行. Wee1和Cdc25是作为2个具有相反作用的重要因子来调控G_2/M期[1,2]. 其中, Wee1是一个属于丝氨酸和苏氨酸家族的激酶. 在人体细胞中, Wee1通过磷酸化CDK1的Tyr-15位点, 抑制其活性, 从而使细胞不能进入M期, 即有丝分裂期[3]. 如果Wee1表达升高, 则细胞将停滞于间期可能发生凋亡; 如果表达降低, 则可能是直接通过G_2/M期, 具有变异的DNA的细胞继续分裂, 而导致癌变. 因此Wee1的激活和失活非常重要, 而其磷酸化在这一过程中又起着关键的作用.

而既然Wee1在G_2/M检验点中起着重要的作用, 那抑制Wee1活性是否可以协同治疗肿瘤? 本研究中我们将检测Wee1及其磷酸化蛋白在大肠癌组织中的表达, 使用PD 407824(一种Wee1抑制剂)作用于大肠肿瘤细胞株, 观察其对细胞增殖的影响, 拟探讨Wee1及其磷酸化对大肠癌细胞株增殖的调控及相关机制, 为Wee1抑制剂联合抗肿瘤药物治疗大肠癌提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 随机采用昆明医科大学第一附属医院普外科和肿瘤科经手术切除及术后病理确诊的大肠癌新鲜标本共100例. 所有大肠癌标本临床病理资料完整, 患者术前均未经任何放化疗. 同时随机选取距肿瘤边缘>10 cm的正常组织52例, 作为对照. 大肠癌患者病理组织学类型均为腺癌. 大肠肿瘤细胞株HCT116来源美国模式培养物保藏所, 由南方医科大学南方医院消化疾病研究所赠. HCT116细胞株为成年男性大肠腺癌患者的结肠癌部位来源; PD 407824购自美国Merck Biosciences公司; Wee1抗体及p-Wee1(ser53)购自美国Santa Cruz公司; p-Wee1(ser642)抗体购自美国Cell Signaling Technology美国. DHP-9162型电热恒温培养

研发前沿

本文研究了在大肠肿瘤中Wee1及其磷酸化蛋白在核内及胞浆内的不同分布位置, 探讨了其对细胞周期的调控机制. 证明了在体外实验中使用Wee1抑制剂能够抑制肿瘤细胞的增殖, 提供了治疗肿瘤的可能性. 但是在临床实验中其疗效仍不足, 尚需进一步的研究.

相关报道
另一种Wee1抑制剂MK-1775已行临床Ⅰ期研究, 对复发实体肿瘤有一定的抑制作用, 但仅2例患者对其有部分应答. 其不良反应比较明显的为骨髓抑制及腹泻. 而同时也有相关研究将Wee1抑制剂与放疗或与其他化疗药物联合使用, 证明其对肿瘤细胞有抑制作用, 但暂时没有更多的临床研究.

表 1 Wee1及其磷酸化蛋白在大肠正常组织和癌中的表达情况

分组	*n*	阴性	阳性	阳性率(%)	*P*值
Wee1					<0.01
正常组织	52	47	5	9.62	
大肠癌	100	32	68	68.00	
p-Wee1(ser53)					<0.01
正常组织	52	41	11	21.00	
大肠癌	100	15	85	85.00	
p-Wee1(ser642)					<0.01
正常组织	52	30	22	42.31	
大肠癌	100	9	91	91.00	

箱: 上海恒科技有限公司/上海恒科学仪器有限公司; SW-CJ-1FDA/SW-CJ-2FDA超净工作台: 江苏苏净集团安泰公司; MODEL5410研究级倒置万能材料显微镜: 蔡司光学仪器(上海)国际贸易有限公司; 高速冷冻离心机: Sigma公司; 垂直电泳仪、Mini Trans-Blot Ⅲ电转移槽、Mini-Protein Ⅲ电泳槽: Bio-Rad公司; 微孔板检测系统-酶标仪SpectraMax Plus384: Molecular Devices公司.

1.2 方法

1.2.1 收集标本: 所有标本均为手术切除的新鲜标本. 标本切下后, 在原发灶和距大肠癌原发灶边缘10 cm两个部位分别切取0.5 cm×0.5 cm组织块, 除去坏死组织及周围结缔组织后, 用40 g/L甲醛溶液固定. 随后进行石蜡包埋、编号备用.

1.2.2 测定Wee1及其磷酸化形式在组织中的表达: 依次经过包埋组织、切片、脱蜡、水化、抗原修复、滴加一抗、滴加二抗、显色等步骤来测定Wee1总蛋白及p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)在组织细胞中的表达及位置. 其阳性结果判断参照Sinicrope的半定量积分法.

1.2.3 测定Wee1及其磷酸化形式在大肠癌细胞株中的表达: 首先, 采用血清饥饿法将HCT116细胞尽量同步化, 再加入含血清的培养基, 然后在不同时间点(10 min、1、6、12、24和48 h)收集细胞, 用Western blot法测定Wee1及p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)的表达.

1.2.4 使用Wee1抑制剂PD 407824后, 测定Wee1在大肠癌细胞株中的表达: 使用96孔板培养细胞. 在培养基中分别加入1 μL DMSO和1 μL不同浓度PD 407824(稀释后抑制剂的浓度为: 0.5、2.5、5.0、7.5、10 μmol/L)后继续培养HCT116细胞, 并在6、24、48 h 3个时间点使用CCK-8法检测细胞增殖. 进行检测前在每孔中加入CCK-8溶液10 μL, 在培养箱内继续孵育1 h. 在450 nm波长下, 使用酶联免疫分析仪测定各孔光吸收值, 并记录下结果; 然后以时间为横轴, 光吸收值为纵轴绘制细胞生长曲线.

统计学处理 使用SPSS17.0专业统计软件进行数据分析, 采用χ^2检验及校χ^2检验对大肠癌组织和大肠正常组织中Wee1、p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)的表达进行分析, 并采用Spearman等级相关分析来检验3种蛋白表达的相关性. 各试验组与对照组间差异采用单因素方差分析.

2 结果

2.1 Wee1在大肠癌组织中表达升高 Wee1在正常组织和大肠癌组织中的阳性表达率分别为9.62%(5/52)和68.00%(68/100). Wee1阳性表达主要在细胞核, 胞浆可有少量着色, 而正常组织中几乎不着色(图1A); 在大肠癌高中分化标本中表现为着色较浅、棕黄色的颗粒, 低分化标本中则为胞核深染、棕褐色的颗粒(图1B). 统计学结果显示: Wee1在大肠癌组织中的表达要明显高于正常组织, 有统计学意义(*P*<0.01)(表1), 与大肠癌组织分化程度呈负相关(r = -0.241, *P*<0.05)(表2).

2.2 p-Wee1(ser53)在大肠癌组织中表达升高 p-Wee1(ser53)在正常组织和大肠癌组织中的阳性表达率分别为21.15%(11/52)和85.00%(85/100). p-Wee1(ser53)阳性表达主要在细胞核, 胞浆也有少量着色, 正常组织中也几乎不着色; 在大肠癌高中分化标本中表现为着色较浅、棕黄色的颗粒, 低分化病例中

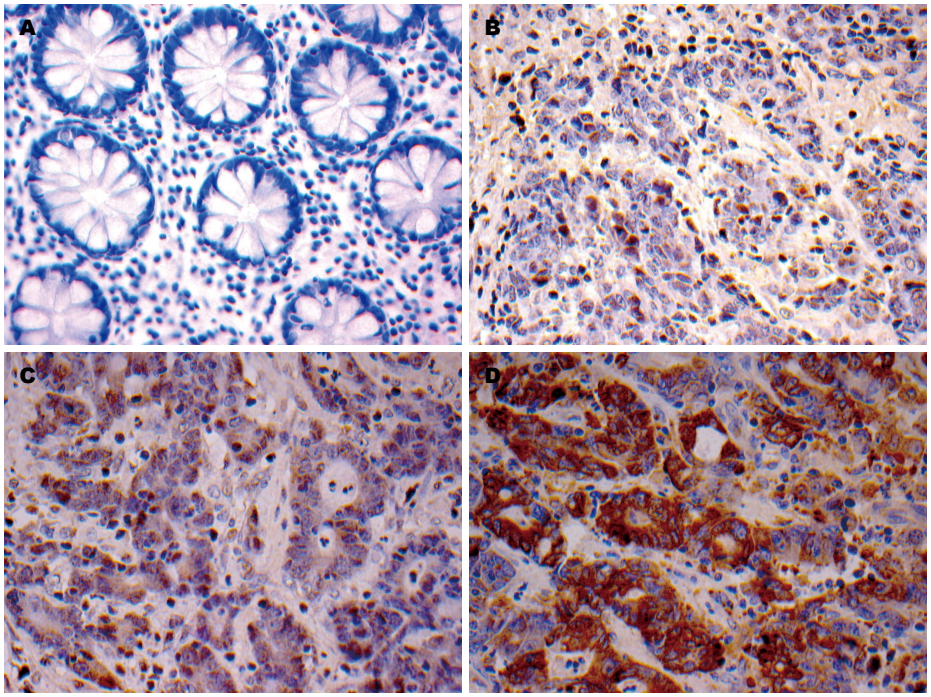


图 1　Wee1及其磷酸化蛋白在组织中的表达(×400). A: Wee1与正常大肠组织; B: Wee1与大肠低分化腺癌; C: p-Wee1(ser53)与大肠低分化腺癌; D: p-Wee1(ser642)与大肠低分化腺癌.

表 2　Wee1蛋白及其磷酸化蛋白的表达与大肠癌病例分化程度间的关系

分化程度	n	阴性	低表达	高表达	r值	P值
Wee1					−0.241	<0.05
高、中分化	72	18	30	24		
低分化	28	14	4	10		
p-Wee1(ser53)					−0.299	<0.05
高、中分化	72	6	35	31		
低分化	28	9	5	14		
p-Wee1(ser642)					−0.349	<0.01
高、中分化	72	2	54	16		
低分化	28	7	3	19		

则为胞核深染、棕褐色的颗粒(图1C). 统计学结果显示: p-Wee1(ser53)在大肠癌组织中的表达要明显高于正常组织, 有统计学意义(P<0.01)(表1), 与大肠癌组织分化程度呈负相关(r = -0.241, P<0.05)(表2).

2.3 p-Wee1(ser642)在大肠癌组织中表达升高　p-Wee1(ser642)在正常组织和大肠癌组织中的阳性表达率分别为42.31%(22/52)和91.00%(91/100). p-Wee1(ser642)阳性表达主要在细胞浆, 或胞浆、胞核两者均有着色, 正常的组织也几乎不着色; 在大肠癌高中分化标本中表现为着色较浅、棕黄色的颗粒, 低分化标本中则为胞核深染、棕褐色的颗粒(图1D). 统计学结果显示: p-Wee1(ser642)在大肠癌组织中的表达要明显高于正常组织, 有统计学意义(P<0.01)(表1), 与大肠癌组织分化程度呈负相关(r = -0.241, P<0.05)(表2).

2.4 Spearman等级相关分析　统计结果表明Wee1与p-Wee1(ser53)蛋白在大肠癌中的表达呈正相关(r = 0.286, P<0.05), Wee1与p-Wee1(ser642)蛋白在大肠癌中的表达也呈正相关(r = 0.423, P<0.01), 而p-Wee1(ser53)与p-Wee1(ser642)蛋白在大肠癌中的表达则亦呈明显正相关(r = 0.426, P<0.01), 均具有统计学意义.

2.5 采用Western blot法测定Wee1及其磷酸化形式的表达　在不同的时间点(10 min、1、6、

创新盘点

本文明确了Wee1及其磷酸化蛋白的水平及位置与大肠肿瘤的增殖有关. 同时选择了PD 407824作为Wee1抑制剂, 证明了单独使用Wee1抑制剂对大肠肿瘤细胞的增殖也具有抑制作用.

应用要点

证明了单独使用Wee1抑制剂对大肠肿瘤细胞的增殖也具有抑制作用, 因此可将PD 407824进一步在动物实验中验证, 探讨其有效剂量, 对比与其他Wee1抑制剂的区别, 尤其是安全性及不良反应方面.

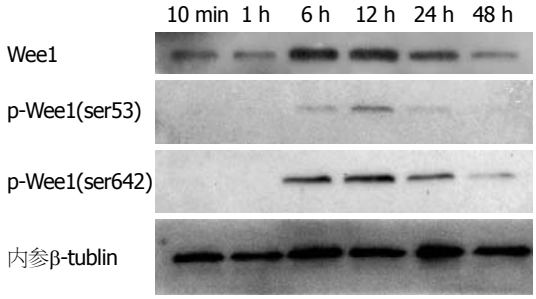


图 2 HCT116细胞中不同时间点Wee1、p-Wee1(ser53)与p-Wee1(ser642)的表达.

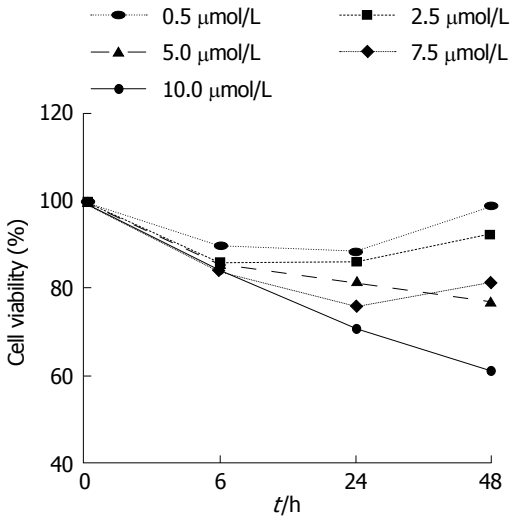


图 3 不同时间点不同药物浓度细胞的存活率.

12、24和48 h)测定Wee1及其磷酸化形式的表达, 发现他们的表达成周期性变化, 在6、12、24 h出现表达升高; Wee1、p-Wee1(ser53)和p-Wee1(ser642)蛋白表达的高峰分别在6、12和24 h, 然后又逐渐下降(图2).

2.6 Wee1特异的抑制剂PD 407824 使用Wee1特异的抑制剂PD 407824后, HCT116细胞增殖得到抑制, 与PD 407824呈时间剂量依赖的关系, 有统计学意义(P<0.01)(图3). 显微镜下观察经抑制剂处理过的HCT116细胞: 在24 h后随着抑制剂浓度的增加, 细胞数目不仅明显减少, 而且形态发生变化, HCT116细胞体积收缩、染色质凝集, 出现凋亡.

3 讨论

在正常周期调控下, 细胞开始增殖、分化、衰老及凋亡等生命过程. 在人类的细胞周期中主要有G_1/S和G_2/M两个检验点. 在大肠肿瘤中, 调控G_1/S期的*p53*基因通常出现突变, 失去活性[4]; 所以G_2/M期检验点的调控更加重要[5,6]. 其中起重要作用的复合物CyclinB-CDK1就由Wee1和Cdc25作为两个重要的起相反作用的因子来调控.

本文中主要研究了Wee1在大肠癌中的表达. 研究[7]发现在不同种类的细胞周期中, Wee1在G_2后期和M期中的表达并不稳定. 还有的研究表明Wee1的降解可能在M期, 也可能发生在细胞间期. 其他生物中的Wee1类似物, 如酵母菌中的Swe1, 也并不一定完全在M期发生降解[8,9]. 而Wee1在爪蟾蜍胚胎[10]和小鼠胚胎细胞[11]中M期的含量很稳定. 这些研究[12,13]都说明Wee1活性的调节是不一样的, 他的活性可能与许多蛋白相关, 与一个依赖磷酸化降解的机制关系密切. 比如在啤酒酵母中, SKP/Cull/F-box(SCF)E3遍在蛋白连接酶复合体识别Met30p(一种F-box蛋白), 从而使Swe1p(啤酒酵母中的Wee1类似物)被遍在蛋白化后降解[14]. 近期的一项研究[15]也发现, 使用一种小分子物质阻止Wee1的降解可以来阻滞细胞周期, 提示了Wee1的降解在细胞周期的重要性. 我们的研究也发现Wee1的蛋白水平是不断变化的, 提示其在细胞周期中的活性是与降解有关的.

Katayama等[16]发现Akt能够磷酸化Wee1的ser642位点, 才能让Wee1及14-3-30结合在一起, 从而使Wee1从细胞核转入细胞浆中, 失去活性. Wells等[17]也提出Wee1需要其ser53和ser123位点被磷酸化, 才能与SCF结合从而被降解. 在本研究中, 我们发现大肠癌组织中, Wee1及p-Wee1(ser53)存在于细胞核, 而p-Wee1(ser642)多存在于细胞浆中; 在细胞增殖中, Wee1及其磷酸化蛋白p-Wee1 ser53和ser642的水平是呈周期性变化的, 提示了Wee1的磷酸化可能与其活性及降解有关.

近来的研究[18-21]发现, Wee1是一个在肿瘤治疗中很有前景的分子靶标. 本研究也通过免疫组织化学染色法发现Wee1及其磷酸化蛋白的表达与大肠癌相关, 均在大肠癌中表达较高, 正常组织低表达或不表达; 而且肿瘤分化程度越低, 其表达越高. 其原因可能在于Wee1缺失或受到抑制后, 细胞周期检控点的调控上调, 细胞继续生长, 却因为DNA损伤等原因导致细胞周期进程受阻和细胞死亡等情况随之出现[22-24], 尤其是P53缺失的细胞中[6]. 关于细胞生长和增殖的研究发现, 转染miRNA后能够降低Wee1的表达, 从而能明显降低HeLa细胞(人

类子宫颈癌细胞株)的增殖速度[25]. 目前的研究[26-28]发现, 联合使用Wee1抑制剂MK1775及Chk1/2抑制剂可以抑制乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、恶性黑色素瘤细胞等肿瘤的生长. 现在, Wee1抑制剂MK1775已进入Ⅰ期临床试验, 对有*BRCA*基因突变的肿瘤患者中具有比较肯定的疗效[29]. 而本研究中选择了PD 407824作为Wee1抑制剂, 证明了单独使用Wee1抑制剂对大肠肿瘤细胞的增殖也具有抑制作用. 因此, Wee1抑制剂应用于肿瘤治疗中是有着广阔的发展前景的.

4 参考文献

1 Stillman B. Cell cycle control of DNA replication. *Science* 1996; 274: 1659-1664 [PMID: 8939847]
2 Vera J, Raatz Y, Wolkenhauer O, Kottek T, Bhattacharya A, Simon JC, Kunz M. Chk1 and Wee1 control genotoxic-stress induced G2-M arrest in melanoma cells. *Cell Signal* 2015; 27: 951-960 [PMID: 25683911 DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.01.020]
3 Walworth NC. DNA damage: Chk1 and Cdc25, more than meets the eye. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 78-82 [PMID: 11163155]
4 Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7518-7528 [PMID: 16172461]
5 Wang Y, Li J, Booher RN, Kraker A, Lawrence T, Leopold WR, Sun Y. Radiosensitization of p53 mutant cells by PD0166285, a novel G(2) checkpoint abrogator. *Cancer Res* 2001; 61: 8211-8217 [PMID: 11719452]
6 Pappano WN, Zhang Q, Tucker LA, Tse C, Wang J. Genetic inhibition of the atypical kinase Wee1 selectively drives apoptosis of p53 inactive tumor cells. *BMC Cancer* 2014; 14: 430 [PMID: 24927813 DOI: 10.1186/1471-2407-14-430]
7 Watanabe N, Broome M, Hunter T. Regulation of the human WEE1Hu CDK tyrosine 15-kinase during the cell cycle. *EMBO J* 1995; 14: 1878-1891 [PMID: 7743995]
8 Sia RA, Bardes ES, Lew DJ. Control of Swe1p degradation by the morphogenesis checkpoint. *EMBO J* 1998; 17: 6678-6688 [PMID: 9822611]
9 Asano S, Park JE, Sakchaisri K, Yu LR, Song S, Supavilai P, Veenstra TD, Lee KS. Concerted mechanism of Swe1/Wee1 regulation by multiple kinases in budding yeast. *EMBO J* 2005; 24: 2194-2204 [PMID: 15920482]
10 Okamoto K, Nakajo N, Sagata N. The existence of two distinct Wee1 isoforms in Xenopus: implications for the developmental regulation of the cell cycle. *EMBO J* 2002; 21: 2472-2484 [PMID: 12006499]
11 Han SJ, Conti M. New pathways from PKA to the Cdc2/cyclin B complex in oocytes: Wee1B as a potential PKA substrate. *Cell Cycle* 2006; 5: 227-231 [PMID: 16418576]
12 Tang Z, Coleman TR, Dunphy WG. Two distinct mechanisms for negative regulation of the Wee1 protein kinase. *EMBO J* 1993; 12: 3427-3436 [PMID: 7504624]
13 Watanabe N, Arai H, Nishihara Y, Taniguchi M, Watanabe N, Hunter T, Osada H. M-phase kinases induce phospho-dependent ubiquitination of somatic Wee1 by SCFbeta-TrCP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4419-4424 [PMID: 15070733]
14 McMillan JN, Theesfeld CL, Harrison JC, Bardes ES, Lew DJ. Determinants of Swe1p degradation in Saccharomyces cerevisiae. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3560-3575 [PMID: 12388757]
15 Madoux F, Mishra J, Mercer BA, Ayad N, Roush W, Hodder P, Rosen HR. Small Molecule Inhibitors of Wee1 Degradation and Mitotic Entry. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2010-2009 Aug 14 [updated 2011 Mar 25]. [PMID: 21735595]
16 Katayama K, Fujita N, Tsuruo T. Akt/protein kinase B-dependent phosphorylation and inactivation of WEE1Hu promote cell cycle progression at G2/M transition. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 5725-5737 [PMID: 15964826]
17 Wells NJ, Watanabe N, Tokusumi T, Jiang W, Verdecia MA, Hunter T. The C-terminal domain of the Cdc2 inhibitory kinase Myt1 interacts with Cdc2 complexes and is required for inhibition of G(2)/M progression. *J Cell Sci* 1999; 112 (Pt 19): 3361-3371 [PMID: 10504341]
18 Benada J, Macurek L. Targeting the Checkpoint to Kill Cancer Cells. *Biomolecules* 2015; 5: 1912-1937 [PMID: 26295265 DOI: 10.3390/biom5031912]
19 Pokorny JL, Calligaris D, Gupta SK, Iyekegbe DO, Mueller D, Bakken KK, Carlson BL, Schroeder MA, Evans DL, Lou Z, Decker PA, Eckel-Passow JE, Pucci V, Ma B, Shumway SD, Elmquist WF, Agar NY, Sarkaria JN. The Efficacy of the Wee1 Inhibitor MK-1775 Combined with Temozolomide Is Limited by Heterogeneous Distribution across the Blood-Brain Barrier in Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1916-1924 [PMID: 25609063 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2588]
20 Zhou L, Zhang Y, Chen S, Kmieciak M, Leng Y, Lin H, Rizzo KA, Dumur CI, Ferreira-Gonzalez A, Dai Y, Grant S. A regimen combining the Wee1 inhibitor AZD1775 with HDAC inhibitors targets human acute myeloid leukemia cells harboring various genetic mutations. *Leukemia* 2015; 29: 807-818 [PMID: 25283841 DOI: 10.1038/leu.2014.296]
21 Moser R, Xu C, Kao M, Annis J, Lerma LA, Schaupp CM, Gurley KE, Jang IS, Biktasova A, Yarbrough WG, Margolin AA, Grandori C, Kemp CJ, Méndez E. Functional kinomics identifies candidate therapeutic targets in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4274-4288 [PMID: 25125259 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2858]
22 Kogiso T, Nagahara H, Hashimoto E, Ariizumi S, Yamamoto M, Shiratori K. Efficient induction of apoptosis by wee1 kinase inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9:

名词解释

磷酸化: 是将磷酸基团加在中间代谢产物上或加在蛋白质(protein)上的过程. 其中除去磷酸基团的酶称为磷酸酶. 磷酸基团的添加或除去(去磷酸化)对许多反应起着生物“开/关”作用. 磷酸基团的添加或除去能使酶(enzyme)活化或失活, 控制诸如细胞分裂这样的过程. 添加磷酸基团的酶称为激酶(kinases); 除去磷酸基团的酶称为磷酸酶.

同行评价

本研究检测Wee1及其磷酸化蛋白在大肠癌组织中的表达, 使用PD 407824(一种Wee1抑制剂)作用于大肠肿瘤细胞株, 观察其对细胞增殖的影响, 结果发现Wee1及其磷酸化蛋白的水平与大肠肿瘤的增殖有关. Wee1抑制剂有望作为一个新的选择性的肿瘤治疗手段.

e100495 [PMID: 24960176]

23 Indovina P, Marcelli E, Di Marzo D, Casini N, Forte IM, Giorgi F, Alfano L, Pentimalli F, Giordano A. Abrogating G2/M checkpoint through WEE1 inhibition in combination with chemotherapy as a promising therapeutic approach for mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 380-388 [PMID: 24365782 DOI: 10.4161/cbt.27623]

24 Aarts M, Sharpe R, Garcia-Murillas I, Gevensleben H, Hurd MS, Shumway SD, Toniatti C, Ashworth A, Turner NC. Forced mitotic entry of S-phase cells as a therapeutic strategy induced by inhibition of WEE1. *Cancer Discov* 2012; 2: 524-539 [PMID: 22628408 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0320]

25 Butz H, Likó I, Czirják S, Igaz P, Khan MM, Zivkovic V, Bálint K, Korbonits M, Rácz K, Patócs A. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E181-E191 [PMID: 20668041 DOI: 10.1210/jc.2010-0581]

26 Magnussen GI, Emilsen E, Giller Fleten K, Engesæter B, Nähse-Kumpf V, Fjær R, Slipicevic A, Flørenes VA. Combined inhibition of the cell cycle related proteins Wee1 and Chk1/2 induces synergistic anti-cancer effect in melanoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 462 [PMID: 26054341 DOI: 10.1186/s12885-015-1474-8]

27 Carrassa L, Chilà R, Lupi M, Ricci F, Celenza C, Mazzoletti M, Broggini M, Damia G. Combined inhibition of Chk1 and Wee1: in vitro synergistic effect translates to tumor growth inhibition in vivo. *Cell Cycle* 2012; 11: 2507-2517 [PMID: 22713237 DOI: 10.4161/cc.20899]

28 Davies KD, Cable PL, Garrus JE, Sullivan FX, von Carlowitz I, Huerou YL, Wallace E, Woessner RD, Gross S. Chk1 inhibition and Wee1 inhibition combine synergistically to impede cellular proliferation. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 788-796 [PMID: 21892012 DOI: 10.4161/cbt.12.9.17673]

29 Do K, Wilsker D, Ji J, Zlott J, Freshwater T, Kinders RJ, Collins J, Chen AP, Doroshow JH, Kummar S. Phase I Study of Single-Agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 Kinase Inhibitor, in Patients With Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3409-3415 [PMID: 25964244]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5171

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5171-5176
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的进展

陈延方, 赵 晔, 施瑞华

陈延方, 赵晔, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

施瑞华, 东南大学附属中大医院消化内科 江苏省南京市 210029

陈延方, 在读硕士, 主要从事食管早癌及内镜黏膜下剥离术的研究.

作者贡献分布: 陈延方参与相关文献搜集、论文的撰写工作; 赵晔协助文献搜集; 施瑞华指导.

通讯作者: 施瑞华, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
ruihuashi@126.com
电话: 025-83674636
传真: 025-83674636

收稿日期: 2015-08-03
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Endoscopic submucosal dissection for treatment of early esophageal cancer and precancerous lesions

Yan-Fang Chen, Ye Zhao, Rui-Hua Shi

Yan-Fang Chen, Ye Zhao, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated of Southeast University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2015-08-03
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

Esophageal cancer is the eighth most common form of cancer worldwide. Advances in endoscopic therapy have resulted in dramatic changes in the way early esophageal cancer and precancerous lesions are managed. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a newly developed resection technique that is able to achieve a high R0 resection rate and a low local recurrence rate. Techniques of ESD have become established as standard methods of endoscopic resection. This review addresses some of the recent developments in the field of ESD for early esophageal cancer and precancerous lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Esophageal cancer; Robot; Thulium laser; Treatment

Chen YF, Zhao Y, Shi RH. Endoscopic submucosal dissection for treatment of early esophageal cancer and precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5171-5176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5171.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5171

摘要

食管癌的发病率在世界范围内居恶性肿瘤第8位, 内镜下治疗技术的发展给早期食管癌及癌前病变的治疗带来了巨大的变革. 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal

背景资料
内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是在进行黏膜下注射后使用特殊电刀逐渐分离黏膜层与固有肌层之间的组织, 将病变黏膜及黏膜下层完整剥离的方法. 自Oyama等从2000年开始将ESD引入早期食管癌的治疗以来, 经过多年的发展, ESD作为治疗早期食管癌及癌前病变的一种标准方法已经被广泛接受.

同行评议者
毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

研发前沿
软式内镜机器人系统、铥激光、新型电刀等应用于ESD治疗有望降低内镜下治疗的难度、提高治疗的安全性, 但评价治疗效果仍需要更多临床中心的经验以及长期的随访观察.

dissection, ESD)是一种新型内镜下切除技术, 可以获得更高的完全切除率和更低的复发率, 目前已成为内镜下切除治疗的标准方法. 本文就ESD治疗早期食管癌及癌前病变的进展情况作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 食管癌; 机器人; 铥激光; 临床应用

核心提示: 随着消化内镜技术的不断发展和内镜医师经验的提升, 越来越多的早期食管癌及癌前病变被发现. 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)作为一种安全、有效、微创的治疗手段, 近年来得到了快速发展, 在世界范围内也越来越流行, 成为目前治疗符合适应证的早期食管癌和癌前病变的标准方法.

陈延方, 赵晔, 施瑞华. 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5171-5176
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5171.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5171

0 引言

早期食管癌是指病灶局限于黏膜层和黏膜下层, 不伴有淋巴结转移的食管癌; 食管的癌前病变是指业已证实与食管癌发生密切相关的病理变化, 主要包括鳞状上皮不典型增生等. 近年来随着消化内镜技术的不断发展和内镜医师经验的提升, 越来越多的早期食管癌及癌前病变被发现[1-3].

与传统的外科手术相比, 内镜下切除治疗早期食管癌及癌前病变可保留食管的正常器官结构及避免外科手术较高的并发症和死亡率[4-6], 且可以取得与外科手术相当的疗效[7-9]. 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是较早应用于临床的内镜下切除技术, 主要包括标记、注射、圈套、处理创面等步骤, 这一技术方法简便, 创伤小, 并发症少[10,11], 但是对于直径较大的病变, 往往需行多次分片切除, 分片切除给切除标本的病理评估带来了困难, 而且增加了复发的风险[12-15], 故主要用于直径20 mm以下病变的治疗. 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是在EMR基础上发展而来的一项新型内镜下切除技术, 他是在进行黏膜下注射后使用特殊电刀逐渐分离黏膜层与固有肌层之间的组织, 将病变黏膜及黏膜下层完整剥离的方法[16]. ESD在切除病变位置、大小方面所受限制较小, 可提供准确的病理诊断分期, 在完整切除率和复发率方面均优于传统的EMR[17-19]. 自Oyama等[20]从2000年开始将ESD引入早期食管癌的治疗以来, 经过多年的发展, ESD作为治疗早期食管癌及癌前病变的一种标准方法已经被广为接受[21-25].

相关报道
随着ESD技术的广泛应用, 有关ESD的治疗设备也不断被开发应用, 刘枫等对ESD使用的内镜、黏膜下注射液、先端附件、切开刀等作了相关介绍, 可使国内同道更方便快捷地了解ESD最新器械的相关进展.

1 食管ESD治疗经过

1.1 适应证 理论上只要未侵及固有肌层、无淋巴及血管转移, 不论病灶位置及大小, 均可用ESD切除. 我国于2012年制定的消化系黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见中, ESD治疗早期食管癌及癌前病变适应证包括以下几项: (1)大于15 mm的食管高级别上皮内瘤变; (2)早期食管癌: 结合染色、放大和超声内镜等检查, 确定病变的范围和浸润深度, 局限于M1(病变局限于上皮内, 未突破基底膜)、M2(病变突破基底膜, 浸润黏膜固有层)、M3(病变浸润黏膜肌层)或SM1(病变浸润黏膜下层上1/3)且临床没有血管和淋巴管侵犯证据的高、中分化鳞癌; (3)伴有不典型增生和癌变的Barrett食管; (4)姑息性治疗, 适于侵犯深度超过SM1、低分化食管癌、心肺功能较差不能耐受手术的高龄患者及拒绝手术者, 并需结合放疗[26]. 对于病变范围大于3/4环周、切除后狭窄风险大的病变是否行内镜下切除, 国内也已达成共识, 认为是一相对适应证, 但应向患者充分告知术后狭窄等风险.

1.2 禁忌证 明确发生淋巴结转移的病变; 若术前判断病变浸润至黏膜下深层, 有相当比例患者内镜下切除无法根治, 原则上应行外科手术治疗; 一般情况差、无法耐受内镜手术者. 相对禁忌证: 非抬举征阳性; 伴发凝血功能障碍及服用抗凝剂的患者, 在凝血功能纠正前不宜手术; 术前判断病变浸润至黏膜下深层, 患者拒绝或不适合外科手术者[27].

1.3 主要操作步骤 (1)标记: 通过卢戈液染色[28-30]或窄带成像放大内镜[31,32]明确病变范围, 用氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)等于病变边缘5 mm处电凝标记切除范围; (2)黏膜下注射: 于病变边缘标记点外侧进行多点黏膜下注射, 将病灶抬起, 使黏膜层与肌层充分分离, 对防止穿孔非常重要[33], 必要时可反复

注射. 目前国内常用的注射液体为生理盐水加入肾上腺素和靛胭脂的混合液, 肾上腺素体积分数约为0.0005%, 能使局部血管收缩以止血和减少出血. 靛胭脂可使术者更容易地分辨剥离范围, 监测剥离深度, 减少穿孔可能, 这种混合液优点是配置简单、成本较低, 缺点是黏膜下水垫隆起持续时间较短, 其他应用的注射液体还有甘油果糖、透明质酸钠[34]、纤维蛋白原、高渗盐水、高渗葡萄糖等; (3)环形切开: 用Hook刀[35]等沿标记点外侧环周切开黏膜, 一般首先从病变远侧端开始, 黏膜切开时要深至黏膜下层, 否则操作过程中较易造成出血; (4)黏膜下剥离: 当病变四周充分切开后, 用IT刀[36]等对黏膜下层进行剥离, 直至病变完整剥离; (5)创面处理: 在ESD操作过程中和术后对创面上裸露血管或出血点用止血钳、APC等电凝处理以预防和控制出血, 一般情况下尽量不要过早应用钛夹以免影响进一步的剥离. 完成剥离后常规应用钛夹缝合大部分创面, 可局部喷洒胃黏膜保护剂保护创面; (6)标本处理: 将切除病灶标本展平, 染色并用细针固定四周, 测量标本大小, 4%甲醛溶液固定后送病理检查, 切除标本的病理学报告需描述病变的大体形态、部位、大小、组织学类型、浸润深度及切缘、是否有淋巴管和血管受累等.精确的病理组织学诊断是评价ESD治疗效果和决定是否需要追加治疗所不可缺少的.

1.4 术后处理 术后第1天患者应禁食, 常规予补液、抑酸、止血等对症支持治疗. 观察有无头颈胸部皮下气肿、消化道出血, 进行必要的实验室和影像学检查. 如临床表现和相关检查无异常, 术后第2天可进流质, 第3天可进软食, 此后再逐步恢复正常饮食. 出院后继续口服质子泵抑制剂[37,38]和胃黏膜保护剂[39]直至溃疡愈合, 一般术后4 wk左右人工溃疡即可愈合. 术后2、6、12 mo复查胃镜, 此后至少每年复查1次, 了解溃疡愈合情况, 病变有无残留和复发.

2 食管ESD有效性和安全性

目前认为ESD治疗食管病变疗效理想, 并发症相对少见且可控, 近期发表的多篇东西方ESD研究也证实了上述观点. Toyonaga等[40]回顾了日本1261例经ESD治疗的消化系早癌及癌前病变患者(其中食管111例)的临床资料, 食管ESD的完全切除率和治愈性切除率分别达到95.7%和81.2%, 没有术后出血和穿孔病例, 在53.4 mo(0.07-98.6 mo)的中位随访时间里, 未见复发和与疾病相关的死亡, 5年生存率为81.6%, 研究结果表明ESD疗效显著, 但在根治性方面弱于传统的外科手术治疗. Probst等[22]分析了2007-08/2014-03 111例经ESD治疗的早期食管癌患者(其中腺癌87例, 鳞癌24例)的临床资料, 这是一项来自德国的前瞻性研究, 发现早期食管腺癌和鳞癌的完整切除率分别为95.4%和100%, 完全切除率分别为83.9%和91.7%, 治愈性切除率分别为72.4%和45.8%, 治疗过程中没有患者出现穿孔, 有13例(11.7%)患者出现术后狭窄, 但经过胃镜下球囊扩张治疗后均缓解, 1例(0.9%)患者出现出血, 成功予内镜下金属夹封闭处理, 经过平均24.3 mo(腺癌)和38.0 mo(鳞癌)的随访, 腺癌组2例(2.4%)出现复发, 鳞癌组未见复发, 疾病特异性生存率分别为97.7%和95.8%, 总生存率分别为96.6%和66.7%, 得出结论ESD治疗早期食管腺癌和鳞癌是安全有效的, 对于ESD手术时间长和费用高的不足, 研究者指出低复发率可以避免再次治疗所需的时间及金钱花费, 也可以使术后随访的频次相应减少, 这使得上述不足是可以接受的. Higuchi等[41]报道了一项关于ESD治疗浅表型食管肿瘤的Ⅱ期临床研究, 共纳入56例病变, 其中鳞癌49例, 高级别上皮内瘤变5例, 腺癌2例, 结果同样表明ESD治疗浅表型食管肿瘤是有效且相对安全的.

3 ESD治疗新进展

3.1 机器人平台下的ESD 软式内镜机器人系统[42]是近年来内镜治疗领域的一个革命性产物, 大多数此类机器人具有两个机械手臂, 通过电缆控制机械手臂, 可完成抓取、牵拉、切开、切除、止血等操作[43], 可有效降低内镜下治疗的难度. 目前已有多篇文献肯定了其应用于ESD治疗的可行性和安全性[44-46], 但评价内镜机器人的治疗效果仍需要更多临床中心的经验以及长期的随访观察.

3.2 铥激光应用于ESD 铥激光主要依靠组织中的水分子吸收激光而发挥作用, 实际波长可以根据临床需要进行调节. 铥激光应用于内镜治疗具有以下优点: (1)止血效果好, 视野清楚, 安全性更好; (2)热损伤小, 对组织的伤害少; (3)切割创面整齐, 复发率降低; (4)在正常操作

创新盘点

本文对ESD治疗早期食管癌及癌前病变的临床应用情况和技术方法做了阐述, 并对ESD治疗领域的新进展如机器人平台下的ESD、铥激光应用于ESD治疗等做了简明扼要的介绍.

应用要点
文中对ESD治疗早期食管癌及癌前病变的禁忌证、适应证、主要操作步骤、术后处理等做了相关介绍, 对于临床工作具有一定的指导和借鉴意义.

下不会对组织造成意外的损伤, 水下操作非接触组织时, 激光能量在水中瞬间被水吸收; (5)不需要负极板, 对体内有金属植入物的患者没有影响, 比如血管支架、心脏起搏器、骨科耗材等. 2013年来自韩国的Cho等[47]发表了关于铥激光应用于ESD的研究, 取得了较好的临床效果, 未见明显并发症发生, 但关于铥激光技术应用于ESD的有效性及安全性仍需进一步探讨.

4 结论

ESD作为一种安全、有效、微创的治疗手段, 近年来得到快速发展, 在世界范围内也越来越流行, 成为目前治疗符合适应证的早期食管癌和癌前病变的标准方法. 考虑到ESD技术要求高, 学习曲线较长[48-50], 而食管ESD对技术的要求更加严格[51], 需要对操作医生进行更多的技术培训和指导. 未来我们期待更多大样本多中心随机对照研究的开展和ESD技术设备的革新, 使ESD治疗早期食管癌及癌前病变日益规范化, 为患者带来更大的益处.

5 参考文献

1 Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1566-1572 [PMID: 20177025 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4680]

2 Kumagai Y, Monma K, Kawada K. Magnifying chromoendoscopy of the esophagus: in-vivo pathological diagnosis using an endocytoscopy system. *Endoscopy* 2004; 36: 590-594 [PMID: 15243880 DOI: 10.1055/s-2004-814533]

3 Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 288-295 [PMID: 14745410]

4 Roth JA, Putnam JB. Surgery for cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21: 453-461 [PMID: 7518967]

5 Smith I, Kahaleh M. Endoscopic versus surgical therapy for Barrett's esophagus neoplasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 31-35 [PMID: 25160753 DOI: 10.1586/17474124.2014.934674]

6 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72 [PMID: 21532466 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6]

7 Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]

8 Das A, Singh V, Fleischer DE, Sharma VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1340-1345 [PMID: 18510606 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01889.x]

9 Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansal A, Yen R, Sharma P, Das A. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 224-232.e1 [PMID: 24060519 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.002]

10 Tomizawa Y, Iyer PG, Wong Kee Song LM, Buttar NS, Lutzke LS, Wang KK. Safety of endoscopic mucosal resection for Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1440-1447; quiz 1448 [PMID: 23857478 DOI: 10.1038/ajg.2013.187]

11 Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, Souquet JC, Napoléon B, Scoazec JY, Lefort C, Saurin JC, Ponchon T. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy* 2007; 39: 24-29 [PMID: 17252456 DOI: 10.1055/s-2006-945182]

12 Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, Masuda E, Higashino K, Kato M, Narahara H, Tatsuta M. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1066-1072 [PMID: 18620345 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1114]

13 Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, Masuda E, Tatsumi K, Higashino K, Uedo N, Tatsuta M. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 799-804 [PMID: 18158151 DOI: 10.1016/j.gie.2007.08.018]

14 Sakamoto T, Matsuda T, Otake Y, Nakajima T, Saito Y. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 635-640 [PMID: 22223177 DOI: 10.1007/s00535-011-0524-5]

15 Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Fukuda K, Fujita Y, Ninomiya K, Tano S, Katurahara M, Tanaka K, Gabazza EC, Takei Y. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period. *Surg Endosc* 2012; 26: 72-78 [PMID: 21792719 DOI: 10.1007/s00464-011-1830-y]

16 Kothari S, Kaul V. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection for Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus-related Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 317-335 [PMID: 26021197 DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.006]

17 Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, Kagaya H, Shimizu Y, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Fujita M. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative

treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 255-264, 264.e1-e2 [PMID: 20541198 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.040]
18 Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5540-5547 [PMID: 24833885 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5540]
19 Wang J, Zhang XH, Ge J, Yang CM, Liu JY, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8282-8287 [PMID: 25009404 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8282]
20 Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, Miyata Y. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S67-S70 [PMID: 16013002]
21 Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, Yamamoto K, Kawai N, Yamaguchi S, Yamada T, Yoshio T, Kitamura S, Nakamura T, Nishihara A, Ogiyama H, Nakahara M, Komori M, Kato M, Hayashi Y, Shinzaki S, Iijima H, Michida T, Tsujii M, Takehara T. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2015; 47: 775-783 [PMID: 25826277 DOI: 10.1055/s-0034-1391844]
22 Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015; 47: 113-121 [PMID: 25479563 DOI: 10.1055/s-0034-1391086]
23 Funakawa K, Uto H, Sasaki F, Nasu Y, Mawatari S, Arima S, Nakazawa J, Taguchi H, Hashimoto S, Kanmura S, Setoyama H, Numata M, Tsubouchi H, Ido A. Effect of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms and risk factors for postoperative stricture. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e373 [PMID: 25569662 DOI: 10.1097/MD.0000000000000373]
24 Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, Nagai K, Matsui F, Kawada N, Oota T, Kanzaki H, Hanafusa M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter. *Dig Endosc* 2012; 24: 220-225 [PMID: 22725105 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01215.x]
25 Lee CT, Chang CY, Tai CM, Wang WL, Tseng CH, Hwang JC, Lin JT. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasia: a single center experience in South Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 132-139 [PMID: 22423666 DOI: 10.1016/j.jfma.2010.12.002]
26 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. 诊断学理论与实践 2012; 11: 531-535
27 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年, 北京). 中华消化内镜杂志 2015: 205-224
28 Kuwano H, Kitamura K, Baba K, Morita M, Matsuda H, Mori M, Sugimachi K. Determination of the resection line in early esophageal cancer using intraoperative endoscopic examination with Lugol staining. *J Surg Oncol* 1992; 50: 149-152 [PMID: 1377764]
29 Freitag CP, Barros SG, Kruel CD, Putten AC, Dietz J, Gruber AC, Diehl AS, Meurer L, Breyer HP, Wolff F, Vidal R, Arruda CA, Luz LP, Fagundes RB, Prolla JC. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Dis Esophagus* 1999; 12: 191-195 [PMID: 10631911]
30 Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 701-705 [PMID: 7683176]
31 Sato H, Inoue H, Ikeda H, Sato C, Onimaru M, Hayee B, Phlanusi C, Santi EG, Kobayashi Y, Kudo SE. Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2015; 47: 122-128 [PMID: 25590187 DOI: 10.1055/s-0034-1390858]
32 Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42: 613-619 [PMID: 20669074 DOI: 10.1055/s-0030-1255514]
33 Inoue H, Fukami N, Yoshida T, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 382-388 [PMID: 11982716]
34 Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 243-249 [PMID: 16427929 DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.002]
35 Hirasawa D, Oyama T. [Hook knife method of ESD for early esophageal cancer]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 6: 248-254 [PMID: 22471026]
36 Takeuchi Y, Uedo N, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, Higashino K, Ishihara R, Tatsuta M, Ishiguro S. Endoscopic submucosal dissection with insulated-tip knife for large mucosal early gastric cancer: a feasibility study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 186-193 [PMID: 17591498 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1059]
37 Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, Kato M, Tatsumi K, Masuda E, Tamai C, Yamamoto S, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1610-1616 [PMID: 17403076 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01197.x]
38 Arai M, Matsumura T, Okimoto K, Oyamada A, Saito K, Minemura S, Maruoka D, Tanaka

名词解释

早期食管癌: 病灶局限于黏膜层和黏膜下层, 不伴有淋巴结转移的食管癌;
食管的癌前病变: 业已证实与食管癌发生密切相关的病理变化, 主要包括鳞状上皮不典型增生等.

同行评价

本文对ESD技术在食管早癌和癌前病变的应用现状及技术方法做了相关介绍, 对该项技术的普及多有裨益, 有助于初中级内镜医师对该项技术的学习了解.

T, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. Two-week treatment with proton pump inhibitor is sufficient for healing post endoscopic submucosal dissection ulcers. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16318-16322 [PMID: 25473190 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16318]

39 Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 85-90 [PMID: 25759512 DOI: 10.3164/jcbn.14-101]

40 Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H, Azuma T. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc* 2013; 27: 1000-1008 [PMID: 23052530 DOI: 10.1007/s00464-012-2555-2]

41 Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, Katada C, Sasaki T, Ishido K, Naruke A, Katada N, Koizumi W. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 704-710 [PMID: 23680178 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.182]

42 Kume K, Kuroki T, Shingai M, Harada M. Endoscopic submucosal dissection using the endoscopic operation robot. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E399-E400 [PMID: 23139041 DOI: 10.1055/s-0032-1310251]

43 Kume K. [Ongoing Development and Directions in Flexible Robotic Endoscopy]. *J UOEH* 2015; 37: 149-156 [PMID: 26073504 DOI: 10.7888/juoeh.37.149]

44 Wang Z, Phee SJ, Lomanto D, Goel R, Rebala P, Sun ZL, Trasti S, Reddy N, Wong JY, Ho KY. Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a master and slave transluminal endoscopic robot: an animal survival study. *Endoscopy* 2012; 44: 690-694 [PMID: 22723184 DOI: 10.1055/s-0032-1309404]

45 Phee SJ, Reddy N, Chiu PW, Rebala P, Rao GV, Wang Z, Sun Z, Wong JY, Ho KY. Robot-assisted endoscopic submucosal dissection is effective in treating patients with early-stage gastric neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1117-1121 [PMID: 22642951 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.019]

46 Ho KY, Phee SJ, Shabbir A, Low SC, Huynh VA, Kencana AP, Yang K, Lomanto D, So BY, Wong YY, Chung SC. Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot (MASTER). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 593-599 [PMID: 20646698 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.009]

47 Cho JH, Cho JY, Kim MY, Jeon SR, Lee TH, Kim HG, Jin SY, Hong SJ. Endoscopic submucosal dissection using a thulium laser: preliminary results of a new method for treatment of gastric epithelial neoplasia. *Endoscopy* 2013; 45: 725-728 [PMID: 23884792 DOI: 10.1055/s-0033-1344215]

48 Tsou YK, Chuang WY, Liu CY, Ohata K, Lin CH, Lee MS, Cheng HT, Chiu CT. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of esophageal neoplasms. *Dis Esophagus* 2015 Jun 30. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26123695 DOI: 10.1111/dote.12380]

49 Hong KH, Shin SJ, Kim JH. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 949-954 [PMID: 25045843 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000156]

50 Oda I, Odagaki T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer based on trainee experience. *Dig Endosc* 2012; 24 Suppl 1: 129-132 [PMID: 22533768 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01265.x]

51 Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, Strangio G, Romeo F, Nicita R, Rosati R, Malesci A. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 715-721 [PMID: 20363414 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.020]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5177

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5177-5183
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

结节性胃炎与幽门螺杆菌的研究进展

高 鹏, 刘 敏, 周永宁

高鹏, 刘敏, 周永宁, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

高鹏, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的研究.

国家科技惠民计划基金资助项目, No. 2012GS620101
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81372145, 81172366
甘肃省胃肠病重点实验室开放课题资助项目, No. gswcky-2013-003

作者贡献分布: 高鹏收集资料并完成初稿; 刘敏负责完善稿件; 周永宁负责选题方向、定稿.

通讯作者: 周永宁, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路1号, 兰州大学第一医院消化内科, 甘肃省胃肠病重点实验室. yongningzhou@sina.com.cn

收稿日期: 2015-08-19
修回日期: 2015-10-13
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Correlation of nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection

Peng Gao, Min Liu, Yong-Ning Zhou

Peng Gao, Min Liu, Yong-Ning Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Science and Technology Program, No.2012GS620101; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81372145 and 81172366; Open Fund of Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, No. gswcky-2013-003

Correspondence to: Yong-Ning Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, 1 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yongningzhou@sina.com.cn

Received: 2015-08-19
Revised: 2015-10-13
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

Nodular gastritis (NG) is a form of chronic *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated gastritis affecting the gastric antrum, which is characterized endoscopically by the presence of small nodular lesions resembling gooseflesh. It is generally accepted that NG is characterized histologically by hyperplasia of lymphoid follicles. At present, there is a wide range of *H. pylori* infections in the world, and NG is an endoscopic sign of *H. pylori* infection. After *H. pylori* eradication therapy, the clinical manifestations, pathology and endoscopic performance of NG patients can be improved significantly. Therefore, *H. pylori* eradication should be performed as early as possible in NG patients. The research data about NG is still very limited. The relationship between NG as potentially precancerous lesions and gastroduodenal diseases is still a debate and needs to be further explored. Here we review the research progress in understanding the correlation between NG and *H. pylori*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nodular gastritis; *Helicobacter pylori*; Follicular gastritis; Eradication therapy

Gao P, Liu M, Zhou YN. Correlation of nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5177-5183 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5177.asp DOI: http://

背景资料

结节性胃炎(nodular gastritis, NG)是一种特殊类型的慢性胃炎, 近年来不断被检出, 其现未列入在新悉尼系统的胃炎分类中. 这是一种内镜下胃炎, 被日本学者描述为“鸡皮现象”, 他被认为是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的特殊征象, 与*H. pylori*感染紧密相关.

同行评议者

吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院; 高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研发前沿
寻找MATL淋巴瘤和胃癌的早期诊断标志物及癌前病变成为胃十二指肠疾病的研究热点. 目前已有的研究分别从病理、内镜下表现、临床表现来研究NG的改变.

dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5177

摘要

结节性胃炎(nodular gastritis, NG)是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)主要作用于胃窦部的一种慢性胃炎的特殊形式, 类似鸡皮疙瘩, 淋巴滤泡增生是NG的组织学特征. 目前全球*H. pylori*流行广泛, 结节性胃炎是*H. pylori*感染的内镜下征象. 行*H. pylori*根除治疗后NG患者临床表现、病理及内镜下表现均可显著改善, 宜早作根除*H. pylori*工作. 但目前关于NG的研究数据仍十分有限, 其作为一个潜在的癌前病变以及胃十二指肠疾病的关系仍可疑,需要基于大量的随访研究. 本文主要通过对NG与*H. pylori*相关性作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结节性胃炎; 幽门螺杆菌; 淋巴滤泡性胃炎; 根除治疗

核心提示: 本文综述了结节性胃炎(nodular gastritis, NG)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性的研究进展, 较为全面地阐述了NG的形态学及生物学特性, 目前全球*H. pylori*流行广泛, NG是*H. pylori*感染的内镜下征象, 可以作为早期*H. pylori*感染的显著表现, 能够预示胃MALT淋巴瘤, 但作为癌前病变还有待商榷. 希望能够为NG病理、早期诊断以及预后研究提供更多的理论依据.

高鹏, 刘敏, 周永宁. 结节性胃炎与幽门螺杆菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5177-5183 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5177.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5177

0 引言

随着近年来消化内镜技术的发展和普及, 一种特殊类型的慢性胃炎: 结节性胃炎(nodular gastritis, NG)不断被检出, 其现未列入在新悉尼系统的胃炎分类中. 这是一种内镜下胃炎, 被日本学者描述为“鸡皮现象”, 他被认为是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的特殊征象, 与*H. pylori*感染紧密相关[1]. 其主要特点是内镜下的独特的、小结节或颗粒模样, 因在胃窦经常出现, 因此NG又称窦结节, 胃窦炎. NG表现出以淋巴细胞为主的炎性细胞组织学浸润, 多伴有生发中心的淋巴滤泡, 因此也叫淋巴滤泡性胃炎[1,2]. 本文主要通过对NG、*H. pylori*流行病学、NG与*H. pylori*相关性作一综述.

1 结节性胃炎

1.1 NG定义 NG被定义为一个内镜下从胃窦部到胃体部的色泽均匀的突起样改变, NG内镜下主要分为2种类型[3,4]: 结节型(约3 mm结节状突起)和颗粒型(颗粒状突起), 以结节型多见. 两型结节性胃炎均有明显的*H. pylori*感染, 颗粒型无腺体萎缩和肠化, 临床上颗粒型可无上消化系症状而结节型几乎均有症状. 淋巴滤泡增生从胃窦至胃体, 在所有NG均观察到每个结节中心有轻度凹陷的白斑[5]. 上皮内淋巴细胞增多可能有助于形成这种特殊类型胃炎的肉眼结节, 在内镜下却只有胃窦至胃角表现突出. 根据胃炎的解剖结构[3], 全胃炎(72%)是其最常见的NG, 活动性、慢性炎症在胃窦、胃角和胃体部都很严重, 多为中度或重度, 并非仅仅是以胃窦部或胃体部为主的胃炎.

在多项NG研究中发现, NG在人群中的患病率很低, 患病率为0.22%-3.1%[3,6-10], 平均患病年龄为32.4-47.3岁[5,8-10], 儿童则为6.9-12.8岁[1,9,11]. 因上消化系统症状就诊行胃镜检查, 儿童NG检出率为10.6%-32.7%[1,9], 明显高于成人. NG患病率有性别差异, 多见于年轻女性(女∶男 = 1.7-2.9∶1)[5,8,9,12], 而在儿童中无明显性别差异[1,11]. Sokmensuer等[13]把160例NG患者的胃窦活检标本和133例非NG的胃窦活检标本相比较, NG患者中上皮内淋巴细胞增生更明显(P<0.05). 两组之间的一些其他病理学特征如: *H. pylori*感染、炎症活动、异型增生、淋巴滤泡增生、肠化生则没有差别. NG作为一种慢性非萎缩性胃炎, 其特异性临床症状尚未明确, 临床表现大多表现为消化不良或上腹部不适. NG与萎缩性胃炎作为胃黏膜炎性病变, NG临床表现与内镜下结节特征与萎缩性胃炎相似, 且均易于*H. pylori*感染, 易误诊为萎缩性胃炎. 近年来逐渐有一些研究开始对NG与萎缩性胃炎之间进行报道. 近期Okamura等[2]指出, NG和萎缩性胃炎的淋巴滤泡的数目大致相同, 而NG滤泡大小是显著大于萎缩性胃炎. 此外, 相比萎缩性胃炎, NG淋巴滤泡的位置更表浅. 位于表面增生的淋巴滤泡是结节性胃炎的特征, 而这些滤泡对应鸡皮疙瘩样结节性病变可以内镜下观察到. 石婷娟等[14]研究发现, 根

除*H. pylori*后NG的病理、内镜下表现及临床症状均可明显改善, 预后效果明显. 而慢性萎缩性胃炎尽管症状可以改善, 但内镜下表现、病理结果无显著变化.

1.2 NG的诊断 NG的确诊仍依赖内镜检查, 随着内镜技术的发展, 目前新型的放大内镜可清晰显示消化系黏膜腺管开口和微细血管等细微结构的变化, 在诊断方面有其独特的优势[15]. 近年来发现血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)在不同胃疾病中浓度和比值均不同, 对诊断疾病具有一定的临床价值, 可作为胃部疾病乃至胃癌筛查中的初筛手段[16-19]. 作为一项无创检查, 此项检查可以有效减轻患者经济负担和内镜过程的痛苦, 提高早期诊断能力[20]. 多项研究显示[16,17,20,21], PGⅠ值、PGⅠ/PGⅡ值降低和PGⅡ值升高均与胃炎、胃癌的严重程度密切相关. NG和萎缩性胃炎相比, PGⅠ值、PGⅠ/PGⅡ值明显降低, 而PGⅡ值明显升高, 存在显著差异, 具有统计学意义[18].

1.3 NG的致病机制 目前NG的致病机制仍不是十分清楚, 鲜有相关研究报道*H. pylori*感染导致NG的机制. 随着研究的深入, 逐渐发现了一些NG其他可能潜在的发病机制. Okamura等[2]研究发现MECA-79(+) HEV样血管比例较大的区域, NG比萎缩性胃炎有更多鸡皮疙瘩样病变, 结果表明MECA-79(+)HEV样血管至少可在NG的发病机制中起部分作用. 另一项研究[9]在从无症状NG患者的胃活组织检查中, 发现胃黏膜的中性粒细胞蛋白酶3(neutrophil proteinase, PR3)的表达增加, 但是在正常人群中很少表达, 所以PR3表达可能在NG的发病机制中发挥重要作用. 另一项儿童研究[11]通过儿童基因芯片分析显示, 相比于*H. pylori*感染的普通胃黏膜, *H. pylori*感染的NG黏膜表现有基因表达差异, 有5个基因过表达和5个基因低表达. 即伴有*H. pylori*感染的儿童NG可能与某些基因的过表达或低表达相关, 需要进一步的研究来阐明宿主反应与儿童NG的发病机制.

1.4 NG与MATL淋巴瘤和胃癌的关系 *H. pylori*引起胃疾病的模式经过正常胃黏膜、慢性胃炎、萎缩、肠化生、异型增生及胃癌的一系列过程. 近些年NG和MALT淋巴瘤、胃癌(特别是弥漫性胃癌)之间的关系之前提出过各种研究报道[8,10,22-24]. Yang等[22]研究表明, NG目前可以作为童年时期*H. pylori*感染的显著表现, 能够预示胃MALT. 在*H. pylori*感染的儿童胃MALT评估中组织学调查很有用, 通常表现为胃窦部严重的NG. Niknam等[23]研究表明, 内镜NG患者较正常者, 不完全肠上皮化生(P = 0.016)和异型增生(P<0.001)的发生率均显著更高, 萎缩性胃炎和完全肠上皮化生的发生率也更高. Mizuno等[8]研究发现NG引起的胃癌的发病率高于*H. pylori*感染的非NG引起的胃癌的发病率. NG合并胃癌表现出相同的特点: 即所有组织学被确诊为弥漫型, 且位于胃体部均伴有*H. pylori*感染. 结果表明, 这一类的胃炎似乎有弥漫型胃癌的高潜在性, 尤其是年轻一代. 而Kitamura等[10]研究表明, 老年NG发展为胃癌风险的比值比是2.1(95%CI: 0.3-15.3). 所以, NG无论在老年人还是青年人都被认为是胃癌的一个危险因素. 结节性胃窦胃炎与弥漫型胃癌密切相关, 因此对于未行PG测试的高危人群的识别很有用. 但目前这些研究的主要限制是研究人数的规模并不大, 不能完全代表NG和胃癌之间关系显著, 只能说明是一个危险因素. 总之, 根据目前研究条件下的相关文献, NG作为癌前疾病还不能被接受[24].

2 *H. pylori*的流行病学

流行病学调查表明, 全球各个地区均有不同程度的*H. pylori*感染, 发病率为23.5%-79.4%[25]. 在大多数国家*H. pylori*的感染率仍然很高, 特别是儿童, 并且在发展中国家明显高于发达国家[25-35](表1). 研究[36]表明, 在北欧和北美的人群中, 大约有1/3的成年人还在被感染, 而在欧洲南部、东部, 南美洲, 和亚洲, *H. pylori*的感染率往往高于50%. 此外, 来自高*H. pylori*感染率国家的移民者仍保持高*H. pylori*感染率. 成人感染率随着年龄降低而降低, 表示*H. pylori*流行将在未来几十年进一步下降. 根据世界胃肠病学组织的报告[35], 儿童的*H. pylori*感染率为10%-80%, 大部分儿童10岁前已感染. 儿童时期为*H. pylori*感染的剧增期, 增长速度为3%-8%/年, 至10岁时约40%-60%受到感染. 当然也有例外出现这些术语“印度之谜”和“非洲之谜”的国家, *H. pylori*感染率较高却出现不成比例的低胃癌发病率或低死亡率[35].

3 *H. pylori*与结节性胃炎的关联

3.1 *H. pylori*与结节性胃炎的相关性 *H. pylori*是

相关报道
本文就NG研究进展做了系统性总结, 目前有大量文献报道了在NG患者内镜下征象、病理特征、更高的*H. pylori*感染率及胃蛋白酶改变情况, 行*H. pylori*根除治疗后NG患者临床表现、病理及内镜下表现均可显著改善.

创新盘点

本文结合了国内外有关NG与*H. pylori*相关性的相关文献, 首次较为系统地评述了NG与*H. pylori*相关性研究进展. 就近年来NG的形态学及生物学特性以及预示胃癌及MATL淋巴瘤的过程的研究作一综述, 为NG病理、早期诊断以及预后研究提供更多的理论依据.

表 1 全球*H. pylori*感染统计 (截止2014年)

发达国家及地区	*H. pylori* 感染率(%)	发展中国家	*H. pylori* 感染率(%)
亚洲		亚洲	
新加坡	31.0[34]	印度	79.0[34]
日本	27.5[28]	泰国	57.0[34]
韩国	54.4[30]	中国	63.4[26]
中国台湾	54.5[34]	越南	74.6[34]
中国香港	58.4[34]	马来西亚	35.9[34]
美洲		沙特阿拉伯	28.3[31]
美国	30.7[33]	孟加拉国	92.0[34]
加拿大	23.1[35]	美洲	
大洋洲		巴西	82.0[35]
澳大利亚	15.1[34]	智力	72.0[35]
欧洲		墨西哥	70.1[25]
葡萄牙	84.2[32]	洪都拉斯	82.6[25]
捷克	42.1[35]	哥伦比亚	83.1[25]
保加利亚	61.7[35]	哥斯达黎加	77.6[25]
德国	48.8[35]	尼加拉瓜	83.3[25]
荷兰	31.7[29]	非洲	
意大利	69.0[27]	尼日利亚	91.0[35]
爱沙尼亚	69.0[35]		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

各种胃十二指肠疾病公认的病原体, 如慢性胃炎、十二指肠溃疡、胃溃疡、胃癌、MALT淋巴瘤、胃增生性息肉、NG. 根据国内外文献报道[1,9], 内镜下NG表现诊断*H. pylori*感染的敏感性为40%-56.9%, 特异性为85.7%-96.8%[1,6,9], 阳性预测值为59.6%-100%[1,3,6-9,23], 阴性预测值为36.4%-85.7%[1,9], 明显高于非NG者. Niknam等[23]通过对比5366例消化不良患者中的273例NG患者和非NG患者, 内镜下NG患者检测*H. pylori*感染率为87.5%, 而对照组*H. pylori*感染率为73.8%(P<0.001). 一项科威特回顾性研究[6]通过2142例消化不良患者的内镜报告发现, NG患者相比非NG患者炎症程度显著更高(P<0.001), *H. pylori*感染情况和定植密度显著更高(P<0.001), 而*H. pylori*的定植密度与胃炎(r = 0.57, P<0.001)的严重程度显著相关, 证实与*H. pylori*感染有密切关系. Zhang等[1]对213例具有上消化道症状儿童行胃镜检查, 结果共38人(17.8%)诊断为NG. 与非NG组相比, NG组*H. pylori*感染率(86.8% *vs* 14.3%, P<0.01)、胃黏膜中-重度炎症比率(81.6% *vs* 15.4%, P<0.01)和淋巴滤泡形成率(52.6 *vs* 10.3%, P<0.01)均增高, 差异有统计学意义. Onal等[7]通过回顾分析2003/2006年间经胃镜检查确诊的9949例成人患者病历资料, 185例(1.86%)有NG, 以上患者的*H. pylori*感染率为65.4%(121/185), 有16例与消化性溃疡相关(8.7%). *H. pylori*阳性的NG患者和*H. pylori*阳性的非NG和胃癌患者相比以上结果没有明显增加, 淋巴滤泡生成也没有明显增加. 一项儿童研究[37]发现, 具有胃窦结节表现的*H. pylori*感染儿童从未查出完全正常胃黏膜组织. 所有感染儿童中, 当患有NG或胃腺炎与NG显著相关时, 其胃炎炎症程度显著增高. 内镜模式下胃窦小结节能识别患儿*H. pylori*感染和慢性活动性胃腺炎. NG多报道在成年消化不良患者中, 而在无症状NG患者中所报道的信息有限. Hong等[9]连续对2579例接受胃镜筛查的无症状受试者进行前瞻性横断面研究, 52例(2.0%)被确诊为NG, 并同样表现出好发女性和年轻的成人, 且所有NG患者均感染*H. pylori*.

同时*H. pylori*也是造成不明原因的缺铁性贫血公认的病原体. 最近Sato等[38]通过评估感染*H. pylori*的成人中的各种上消化道疾病对缺铁状态造成的影响, 发现NG和胃增生性息肉通过使胃酸减少和铁调素增加能够显著加重贫血.

3.2 根除*H. pylori*治疗与结节性胃炎的关系 根除*H. pylori*可改变胃黏膜上皮细胞增殖失衡和凋亡的近状, 根除*H. pylori*能够明显改善NG预后, 至今多项研究[14,39-41]数据支持了这一观点. 最近石婷娟等[14]通过对40例NG患者予抗*H. pylori*四联疗法后, 内镜下小结节90%(36/40)消失, 病理方面淋巴滤泡87.5%(36/40)消失, 5%(2/40)好转以及95%患者(38/40)临床症状消失. 赵丹瑜等[39]研究对60例NG患者根除*H. pylori*后随访5年, 发现53例患者结节全部消失, 5例患者结节较前显著好转, 靛胭脂染色后观察不明显, 病理胃窦黏膜未见淋巴滤泡形成, *H. pylori*全部转阴. 2例患者结节仍不断反复. 曹金光等[42]通过回顾性分析黄河中心医院2010-01/2013-05接受胃镜检查诊断为成人NG的36例患者, 胃黏膜活检病理均显示慢性非萎缩性炎症, 80.6%有伴生发中心的淋巴滤泡增生, 淋巴滤泡周围有炎性细胞浸润, 且以淋巴细胞为主. 经根除治疗后, 症状明显改善.

3.3 结节性胃炎的治疗 多项研究[7,13]表明存在NG时并不需要一种新的治疗方法, 目前只需要行*H. pylori*感染的根除治疗. 根据第四次全

国幽门螺杆菌感染处理共识报告[43], 胃MALT淋巴瘤、有并发史的消化性溃疡、有胃癌危险的胃炎或有胃癌家族史者, 根除*H. pylori*获益较大. 对*H. pylori*的根除治疗多推荐四联疗法(即铋剂+PPI+两种抗生素)[44]. 近期研究[45-47]指出, NG患者*H. pylori*对甲硝唑、克拉霉素的耐药率较高, 对呋喃唑酮、左氧氟沙星和阿莫西林的耐药率较低. 考虑到费用, 阿莫西林应作为根除*H. pylori*的主要药物. 在*H. pylori*高耐药率和四联疗法复杂性的背景下, *H. pylori*疫苗已成为*H. pylori*研究领域的热点. 最近, 有研究报道[48]成功研发出目前全球唯一获批的抗*H. pylori*疫苗. 该疫苗是有效、安全、有免疫原性的, 可以显著降低*H. pylori*感染率, 但仍需较长时间才能确认该疫苗对*H. pylori*所导致的相关疾病的免疫能力.

4 结论

NG与*H. pylori*密切关系为探索NG的发病机理及其防治提供好的方法. 全球*H. pylori*流行广泛, 最具成本效益的战略是行*H. pylori*血清学检测进行筛查, 其次是抗生素治疗[49]. 内镜下胃窦小结节能识别*H. pylori*感染和慢性活动性NG. 因此, 预防工作可以广泛地被应用, 范围不必局限于儿童、青年或病理轻度病变者. NG作为胃癌的危险因素这个课题需要基于大量人群随访研究从流行病学的角度来看, 得到明确的结论还需要进一步研究. 我们建议内镜医师不仅应认真检查胃窦部, 还包括NG患者的胃体[50]. 内镜下NG可以作为癌前病变并对除了*H. pylori*感染外具有癌前病变可能的患者进行活检[23], 尽快根除*H. pylori*预防胃癌. *H. pylori*四联根除治疗费用昂贵, 易产生不良反应并且导致抗生素耐药性不断增加, 所以开发*H. pylori*疫苗作为*H. pylori*根除的新疗法成为必然趋势. 关于NG的理论和方法仍有限, 作为一种新型的特殊慢性胃炎, 当前最重要的是提高人们对NG的重视.

5 参考文献

1 Zhang J, Li ZL, Sui J, Cui RL, Jin Z, Zhou LY. [Relationship between Helicobacter pylori infection and histopathological features of nodular gastritis in children]. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi* 2014; 16: 225-229 [PMID: 24661510 DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.03.001]

2 Okamura T, Sakai Y, Hoshino H, Iwaya Y, Tanaka E, Kobayashi M. Superficially located enlarged lymphoid follicles characterise nodular gastritis. *Pathology* 2015; 47: 38-44 [PMID: 25474513 DOI: 10.1097/PAT.0000000000000195]

3 Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, Kobayakawa M, Sakurai T, Akiyama J, Hoshimoto K, Shimbo T, Uemura N. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis* 2011; 12: 436-442 [PMID: 22118692 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00532.x]

4 刘充, 张文仙, 丁百静, 曹中保, 胡莹, 李勇. 结节性胃炎内镜下不同分型的临床特征分析. 淮海医药 2014; 32: 13-14

5 Kamada T, Ishii M, Kusunoki H, Imamura H, Fujita M, Tarumi K-I, Manabe N, Shiotani A, Hata J, Haruma K. Depressed white spot in the center of the nodularity is the most important feature for endoscopic diagnosis of nodular gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: AB276-AB276 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.774]

6 Al-Enezi SA, Alsurayei SA, Aly NY, Ismail AE, Ismail WA, Al-Brahim N, El-Dousari A. Endoscopic nodular gastritis in dyspeptic adults: prevalence and association with Helicobacter pylori infection. *Med Princ Pract* 2010; 19: 40-45 [PMID: 19996618 DOI: 10.1159/000252833]

7 Onal IK, Sokmensuer C, Onal ED, Ersoy O, Yeniova O, Aydinli M, Yonem O, Harmanci O, Bayraktar Y, Batman F. Clinical and pathological features of nodular gastritis in adults. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2009; 39: 719-723 [DOI: 10.3906/sag-0806-5]

8 Mizuno K. Prevalence of Nodular Gastritis in Average Risk Japanese Population. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 71: AB262-AB262

9 Hong SN, Jo S, Jang JH, Choi J, Kim S, Ahn SY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Clinical characteristics and the expression profiles of inflammatory cytokines/cytokine regulatory factors in asymptomatic patients with nodular gastritis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1486-1495 [PMID: 22290343 DOI: 10.1007/s10620-012-2053-3]

10 Kitamura S, Yasuda M, Muguruma N, Okamoto K, Takeuchi H, Bando Y, Miyamoto H, Okahisa T, Yano M, Torisu R, Takayama T. Prevalence and characteristics of nodular gastritis in Japanese elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1154-1160 [PMID: 23432631 DOI: 10.1111/jgh.12180]

11 양혜란, 고재성, 서정기. Analysis of Gene Expression in Helicobacter pylori-associated Nodular Gastritis in Children Using Microarray. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 2010; 13: 7-22

12 Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, Nakae Y, Nakamura Y, Kakudo K, Haruma K. Nodular gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol* 2007; 42: 610-615 [PMID: 17701123 DOI: 10.1007/s00535-007-2073-5]

13 Sokmensuer C, Onal IK, Yeniova O, Ersoy O, Aydinli M, Yonem O, Harmanci O, Onal ED, Altinok G, Batman F, Bayraktar Y. What are the clinical implications of nodular gastritis? Clues from histopathology. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2150-2154 [PMID: 19462235 DOI: 10.1007/s10620-009-0842-0]

14 石婷娟, 师水生. 幽门螺杆菌与慢性胃炎伴良性结节

应用要点

基于血清胃蛋白酶(pepsinogen, PG)检测进行非损伤性鉴别诊断胃十二指肠疾病的新方法能用于观察NG患者*H. pylori*根除治疗效果, 能够有效的减少胃镜检查次数, 减轻患者胃镜检查的痛苦. NG作为胃癌及MATL淋巴瘤诊断标志物还有待商榷, 但提供了一种新的思路, 具有一定的参考价值.

名词解释

结节性胃炎(NG): 主要特点是内镜下的独特的、小结节或颗粒模样, 表现出以淋巴细胞为主的炎性细胞组织学浸润, 多伴有生发中心的淋巴滤泡, 因此也叫淋巴滤泡性胃炎. NG目前可以作为早期*H. pylori*感染的显著表现, 能够预示胃MALT淋巴瘤, 甚至胃癌.

状改变的相关性研究. 中国社区医师 2014; 30: 20-21

15 石运涛, 庄丽维, 朱承雁, 汪丽燕, 李滨, 凌霄华, 王立国. 放大内镜对结节性胃炎的诊断价值. 现代生物医学进展 2012; 12: 892-895

16 季勇. 血清胃蛋白酶原测定在胃病诊断中的价值. 中国疗养医学 2015; 24: 569-570

17 王雪华, 曹燕, 张剑宏, 王琦, 武希润, 申慧琴. 血清胃蛋白酶原联合胃泌素测定在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 1824-1827

18 李广平. 探讨结节性胃炎、萎缩性胃炎与血清胃蛋白酶原的关系. 中国保健营养 2012; 22: 1850

19 巫开文, 李国春, 徐巧莲, 李芹. 胃蛋白酶原检测对胃部疾病筛查的价值. 国际检验医学杂志 2012; 33: 1515-1517

20 徐强. 血清胃蛋白酶原检测在慢性萎缩性胃炎患者诊断中的临床价值. 航空航天医学杂志 2015; 26: 398-399

21 刘言厚, 吕芳, 杨树林, 景晶晶, 袁媛. 血清PGⅡ水平与胃疾病及幽门螺杆菌感染关系研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 166-169

22 Yang HR, Choi HS, Paik JH, Lee HS. Endoscopic and histologic analysis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 298-304 [PMID: 23974061 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318298020a]

23 Niknam R, Manafi A, Maghbool M, Kouhpayeh A, Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth J Med* 2015; 73: 236-241 [PMID: 26087803]

24 Onal ED. Is nodular gastritis a precancerous condition? *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2241 [PMID: 22729596 DOI: 10.1007/s10620-012-2265-6]

25 Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, Cook P, Anderson G, Morgan DR, Baker LH, Greenberg ER, Herrero R. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24: 209-215 [PMID: 23263777 DOI: 10.1007/s10552-012-0117-5]

26 Zhu Y, Zhou X, Wu J, Su J, Zhang G. Risk Factors and Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Persistent High Incidence Area of Gastric Carcinoma in Yangzhong City. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 481365 [PMID: 24550981 DOI: 10.1155/2014/481365]

27 Lahner E, Zullo A, Hassan C, Perri F, Dinis-Ribeiro M, Esposito G, Di Giulio E, Buscarini E, Bianco MA, De Boni M, Annibale B. Detection of gastric precancerous conditions in daily clinical practice: a nationwide survey. *Helicobacter* 2014; 19: 417-424 [PMID: 25231208 DOI: 10.1111/hel.12149]

28 Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of Helicobacter pylori infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 Suppl 4: 16-19 [PMID: 25521727 DOI: 10.1111/jgh.12795]

29 van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of Helicobacter pylori infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 794-800 [PMID: 23795659 DOI: 10.3109/00365521.2013.799221]

30 Lim SH, Kwon JW, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, Yim JY, Kim HU, Baik GH, Seo GS, Shin JE, Joo YE, Kim JS, Jung HC. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 104 [PMID: 23800201 DOI: 10.1186/1471-230X-13-104]

31 Hanafi MI, Mohamed AM. Helicobacter pylori infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc* 2013; 88: 40-45 [PMID: 23528531 DOI: 10.1097/01.EPX.0000427043.99834.a4]

32 Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, Pinto H, Carvalho S, Marinho A, Guimarães JT, Azevedo A, La Vecchia C, Barros H, Lunet N. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. *Helicobacter* 2013; 18: 413-422 [PMID: 23725608 DOI: 10.1111/hel.12061]

33 Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in Helicobacter pylori seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 54-59 [PMID: 22085628 DOI: 10.1093/aje/kwr288]

34 Fock KM, Ang TL. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 479-486 [PMID: 20370726 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06188.x]

35 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]

36 Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 1-5 [PMID: 25167938 DOI: 10.1111/hel.12165]

37 Mazigh Mrad S, Abidi K, Brini I, Boukthir S, Sammoud A. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter pylori infection in children. *Tunis Med* 2012; 90: 789-792 [PMID: 23197056]

38 Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki SY, Yokoyama J, Shioji K, Kawauchi Y, Hashimoto S, Nishigaki Y, Kobayashi M, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Aoyagi Y. The relationship between iron deficiency in patients with Helicobacter pylori-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter* 2015; 20: 11-18 [PMID: 25256783 DOI: 10.1111/hel.12170]

39 赵丹瑜, 陈星, 康艳, 汪嵘, 马瑞军. 慢性胃炎结节状改变根除幽门螺杆菌后5年随访研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 2532-2533

40 Dwivedi M, Misra SP, Misra V. Nodular gastritis in adults: clinical features, endoscopic appearance, histopathological features, and response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 943-947 [PMID: 17614956 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05044.x]

41 Chen MJ, Shih SC, Wang TE, Chan YJ, Chen CJ, Chang WH. Endoscopic patterns and histopathological features after eradication

therapy in Helicobacter pylori-associated nodular gastritis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1893-1897 [PMID: 18080192]
42 曹金光, 林存侠, 李亚岭, 殷景远, 罗建平. 成人结节性胃炎36例临床分析. 中外健康文摘 2014; 11: 295-295, 296
43 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625
44 张志会. 四联疗法根除HP治疗结节性胃炎86例临床观察. 中国实用医药 2012; 7: 163-164
45 袁迅玲, 杨丽娜, 赵雪妮, 徐洁, 刘冰熔. 结节性胃炎患儿幽门螺杆菌耐药状况研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 1044-1046
46 王玉环, 黄瑛, 吴婕, 王传清. 儿童结节性胃炎和/或十二指肠球部溃疡幽门螺杆菌感染检测方法的比较及药物敏感试验. 第十届全国儿童消化系统疾病学术会议 2014; 2
47 王玉环, 黄瑛, 王传清, 吴婕. 儿童结节性胃炎幽门螺杆菌耐药性分析. 临床儿科杂志 2014; 32: 903-906
48 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
49 Wong IO, Schooling CM, Cowling BJ. Cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening and treatment for gastric cancer in Hong Kong: a decision analytic approach. *Hong Kong Med J* 2014; 20 Suppl 7: 13-15 [PMID: 25647818]
50 Kamada T, Shiotani A, Haruma K. [Nodular gastritis and gastric cancer in young adult]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 1807-1811 [PMID: 23198566]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文综述了NG与*H. pylori*相关性的研究进展, 较为全面的阐述了NG的形态学及生物学特性, NG与非NG相比*H. pylori*感染率更高及胃蛋白酶Ⅰ(PGⅠ)、PGⅠ/PGⅡ值明显降低. 其生物学特性, 特别是与胃癌及MATL淋巴瘤的关系有待进一步探讨. 有关内镜下NG可以作为癌前病变有待商榷. 综述选题新颖, 具有一定的学术价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5184

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5184-5189
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

非甾体类抗炎药相关性小肠损伤研究进展

刘晨晨, 樊 叶, 张振玉

背景资料
非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有良好的解热、镇痛、抗炎、抗血小板疗效而广泛应用于临床, 但NSAIDs有一定的消化系毒性, 尤其会引起NSAIDs相关性小肠损伤, 目前治疗NSAIDs相关性小肠损伤尚无特效药.

刘晨晨, 樊叶, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

刘晨晨, 在读硕士, 主要从事胃肠道黏膜损伤与保护的基础与临床研究.

南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK13103

作者贡献分布: 本文由刘晨晨与樊叶综述; 张振玉审校.

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科. njzzy808@163.com
电话: 025-87726246

收稿日期: 2015-09-22
修回日期: 2015-10-17
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Advances in research of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced small intestinal injury

Chen-Chen Liu, Ye Fan, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Ye Fan, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Supported by: Medical Science and Technology Development Foundation of Nanjing City, No. YKK13103

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. njzzy808@163.com

Received: 2015-09-22
Revised: 2015-10-17
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties and have been widely used in clinical practice; however, they can cause cytotoxicity in the gastrointestinal tract, especially in the intestine. The injurious effects of NSAIDs on the small intestine occur frequently and can lead to severe clinical outcomes. A multifactorial etiology is involved in the pathogenesis of these lesions. Current studies found that, in addition to the suppression of cyclooxygenase activity, several factors including enterobacterial invasion, neutrophil migration, enterohepatic cycling of NSAIDs, bile and mitochondrial injury have been implicated in the pathogenesis of these lesions. This article reviews the mechanisms and therapeutic strategies in NSAIDs induced intestinal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Intestinal injury; Cyclooxygenase; Enterobacteria

Liu CC, Fan Y, Zhang ZY. Advances in research of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced small intestinal injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5184-5189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5184.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5184

摘要

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有良好的解热、镇痛、抗炎、抗血小板疗效而广泛

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

应用于临床, 但NSAIDs有一定的消化系毒性, 尤其会引起NSAIDs相关性小肠损伤. NSAIDs相关性小肠损伤发病率高、临床后果严重, 是一个多因素导致的过程. 近来, 研究显示环氧合酶、肠道菌群、炎症细胞、NSAIDs的肝肠循环、胆汁及线粒体损伤均参与了NSAIDs相关性小肠损伤的发病. 本文就NSAIDs相关性小肠损伤的机制及防治等进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非甾体类抗炎药; 小肠损伤; 环氧合酶; 肠道菌群

核心提示: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性小肠损伤发病率高、临床后果严重, 而其发病机制未明. 近来, 研究显示环氧合酶、肠道菌群、炎症细胞、NSAIDs的肝肠循环、胆汁和线粒体损伤均参与了NSAIDs相关性小肠损伤的发病.

刘晨晨, 樊叶, 张振玉. 非甾体类抗炎药相关性小肠损伤研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5184-5189 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5184.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5184

0 引言

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是常见的解热、镇痛、抗炎药, 常用于治疗风湿和炎症性疾病; 据统计, 世界范围内每天3000万人在服用NSAIDs, 在美国, NSAIDs的处方每年有11100万, 价值约4.8亿美元[1]. 然而, 长期服用NSAIDs可以引起胃黏膜损伤, NSAIDs相关性小肠损伤也很常见. 目前NSAIDs相关性小肠损伤的确切机制尚不明确, 临床中也缺乏有效的治疗药物. 本文就NSAIDs相关性小肠损伤的研究进展作一综述.

1 NSAIDs相关性小肠损伤的流行病学及临床表现

1.1 流行病学 世界范围内NSAIDs相关性胃和十二指肠损伤的发生率为9%-22%[2], NSAIDs占消化性溃疡病因的35%, NSAIDs引起的10%以上溃疡伴有穿孔、阻塞等并发症[3]. 临床试验结果显示, 服用萘普生的类风湿性关节炎患者中严重下消化系不良反应的发生率是0.9%[4]. 应用胶囊内镜的研究发现, 短期使用NSAIDs的患者中小肠损伤的发生率是50%-70%[5], 老年患者中小肠损伤的发病率更高. 一直以来, 临床中对NSAIDs引起的小肠损伤认识不足而重视不够. 实际上, 在长期服用NSAIDs的人群中约70%的患者会出现小肠损伤[6], NSAIDs相关性小肠损伤所致的出血发生率较NSAIDs相关性胃损伤更高[7], 而且在大多数患者中这种损伤处于亚临床状态[8].

1.2 临床表现 随着内镜技术的进步, 临床中发现NSAIDs相关性小肠损伤的发生率明显高于NSAIDs相关性胃和十二指肠损伤, 且病情危险性更高[9]. 然而, 目前对于NSAIDs相关性小肠损伤没有明确有效的药物, 而且由于患者的组织损伤和临床症状之间的相关性较差, 临床诊断也充满了挑战. 缺铁性贫血是NSAIDs相关性小肠损伤常见的首发症状[8], 长期服用NSAIDs可以引起小肠出血、坏死、溃疡、穿孔、蛋白丢失等损伤[10], 以及小肠阻塞、腹膜炎及横膈膜等疾病[11,12].

2 NSAIDs相关性小肠损伤的机制

NSAIDs相关性小肠损伤是由多因素导致的、多步骤的过程, 可以分为前列腺依赖途径以及非依赖途径. 环氧合酶(cyclooxygenases, COX)及其产物前列腺素(prostaglandins, PGs)在其病理过程中有重要作用. 研究[13-15]发现, NSAIDs也可以通过诱导细胞凋亡、增加小肠上皮细胞的通透性而导致小肠损伤, 而这些损伤方式与前列腺素无关.

2.1 PGs依赖途径 PGs存在于整个消化系, 对调节胃酸、碳酸盐、黏液的分泌、黏膜血流以及维持黏膜屏障完整性有重要作用[16]. COX介导了黏膜内PGs的合成, NSAIDs通过抑制炎症部位COX的活性来减少PGs的合成. COX有两种亚型: COX-1和COX-2, COX-1可以调控黏膜微循环[17]、介导PGs合成, 对维持黏膜稳态有重要作用, 抑制COX-1会增加黏膜通透性, 导致肠道细菌入侵, 引起诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达增加. 而COX-2在保护肠道黏膜和调节PG产量的过程中也有重要作用[18]. 选择性COX-1抑制剂和选择性COX-2抑制剂本身并不引起小肠损伤[19], 而当这些药物合用则可引起肠道出血性损伤. 对COX-1和COX-2抑制的双重抑制是NSAIDs引起肠道溃疡性损伤过程中重要环节.

研发前沿

NSAIDs在临床中有广泛的应用, 但长期使用则会引起NSAIDs相关性小肠损伤. 这一损伤是一个多因素导致的过程, 近来, 研究显示环氧合酶、肠道菌群、炎症细胞和NSAIDs的肝肠循环、胆汁、线粒体损伤均参与了NSAIDs相关性小肠损伤的发病.

相关报道

Saitta等发现在大鼠中应用β-D-葡萄糖醛酸酶的抑制剂可以显著降低双氯芬酸引起的小肠损伤, 因此推测胆汁在这种肠损伤中有一定作用. Zhou等发现NSAIDs经肝肠循环进入胆汁后引起胆汁对细胞间通透性的破坏性作用增强.

创新盘点

本文简要介绍了非甾体类抗炎药相关性小肠损伤的流行病学及临床表现, 详细阐述了环氧合酶、肠道菌群、炎症细胞、NSAIDs的肝肠循环、胆汁和线粒体损伤在NSAIDs相关性小肠损伤发病过程中的可能作用并简要介绍了最近的药物研究进展.

2.2 不依赖PG依赖途径

2.2.1 细菌因素相关证据: 肠道细菌在NSAIDs引起的小肠损伤中有重要作用, NSAIDs可以使肠道运动增强而打破了黏液层的完整性, 加速了细菌侵入黏膜; 肠道菌群可以释放内毒素, 主要成分是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 内毒素上调iNOS的表达, 引起NO产量增加[20,21]. 革兰阴性杆菌的LPS配体-Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)-在NSAIDs诱导的小肠损伤中有重要的作用[22], 在TLR-4突变的小鼠和MyDD88(-/-)的小鼠中这种肠道损伤减轻, 提示肠道菌群在NSAIDs相关性小肠损伤中可能是通过TLR4/MyDD88依赖途径而产生作用的[22]. 研究[23,24]显示, 吲哚美辛在无菌小鼠中不会引起黏膜损伤, 甲硝唑[25]、氨比西林[26]及益生菌[27]可以显著抑制NSAIDs相关性小肠损伤, 研究[27]证实, 益生菌对NSAIDs引起的小肠损伤具有保护作用. 因此肠道中微生态的平衡对NSAIDs导致的小肠损伤中有重要作用.

2.2.2 炎症因素相关证据: 细菌入侵、黏膜损伤可以吸引中性粒细胞至炎症部位, Wallace等[28]发现, 中性粒细胞减少大鼠模型对NSAIDs导致肠道损伤有一定的抵抗力. 中性粒细胞减少时其浸润减少而改善了NSAIDs相关性小肠损伤, 提示中性粒细胞浸润在此病理过程中有重要作用. 中性粒细胞向炎症部位迁移和聚集, 并产生超氧阴离子自由基, 最终导致肠道损伤. NO与超氧阴离子相互作用产生对肠道黏膜的完整性有破坏作用的过氧化亚硝酸盐. 研究[29]显示, 别嘌呤醇, 超氧化物歧化酶、过氧化氢酶通过抑制超氧化物阴离子的产生或者清除超氧化物阴离子而保护肠道免受损伤.

2.2.3 肝肠循环因素相关证据: NSAIDs的肠肝循环是其产生小肠损伤的重要因素之一, NSAIDs药物被吸收后在肝脏中进行葡萄糖醛酸化反应而分泌入胆汁. 细菌的β-D-葡萄糖醛酸酶可以水解NSAID-葡糖苷酸, 使得NSAIDs在回肠中易于吸收. 抑制这种酶的活性可以防止NSAIDs的肝肠循环而降低这些药物引起的小肠损伤[30]. 研究[31]显示, 在大鼠中应用β-D-葡萄糖醛酸酶的抑制剂可以显著降低双氯芬酸引起的小肠损伤. 在用NSAIDs诱导小肠损伤后延迟3 h使用这种抑制剂时则观察不到这种保护作用, 这与此抑制剂的半衰期短的特点一致[31]. 研究[31]显示, 动物在胆管结扎时NSAIDs相关性黏膜损伤发生率降低, 因此推测胆汁在这种肠损伤中有一定作用. 而且, 联用NSAIDs和胆汁作用于小肠细胞的毒性远远大于单用其中任何一个. Wallace等[32]发现NSAIDs经肝肠循环进入胆汁后引起胆汁对细胞间通透性的破坏性作用增强, 比单用药物及胆汁任何一种的毒性都大. Satoh等[33]推测NSAIDs结合胆汁后通过肠道细菌的降解作用可以转化成为自由活性的物质, 消胆胺也可以通过隔离胆汁预防此类损伤.

2.2.4 线粒体因素相关证据: NSAID导致消化系黏膜损伤的“三级打击”学说, 首先, 脂溶性NSAIDs在黏膜表面的吸收入肠细胞后直接抑制线粒体的氧化磷酸化作用, ATP的产生减少, 钙离子从线粒体内溢到胞质增多[34]. 其次, 氧化磷酸化受抑制后由于钙离子外溢而导致细胞间紧密连接受损, 引起肠道的通透性增加[35]. 胞质中钙离子浓度升高激活了钙离子敏感性激酶, 增强细胞的脂质过氧化[36]. 最终, 增高的黏膜通透性导致肠腔内容物胆汁酸、蛋白水解酶和肠道细菌等入侵肠黏膜屏障导致炎性细胞激活而引起非特异性炎症反应[35]. 研究显示, 线粒体解偶联剂在未能引起PGs水平变化时就可以导致线粒体形态学的变化、肠道黏膜通透性增加及炎症反应. Somasundaram等[37]在动物中应用电镜的研究显示, 线粒体形态学变化发生在NSAIDs引起的小肠早期溃疡形成之前. 线粒体的呼吸作用消耗了细胞中90%的氧气, 是在生理性条件下细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源[38]. 吲哚美辛可以增加线粒体中ROS产量而显著增加小肠细胞的凋亡, 而外源性补充PGs并不能降低这些细胞的凋亡[13]. 电镜研究[37]结果显示在NSAIDs引起的小肠损伤中线粒体源性ROS起了重要作用, 在用吲哚美辛处理的小肠细胞中观察到线粒体形成空泡、肿胀、线粒体嵴的消失等形态学改变.

3 NSAIDs相关性小肠损伤的防治

3.1 抑酸剂使用的相关问题 PPI和H_2RA对治疗NSAIDs引起的胃和十二指肠损伤效果明显, 但对NSAIDs引起的小肠损伤无效, 甚至可以加重损伤. 许多临床研究显示了长期使用PPI或者H_2RA可引起小肠菌群的过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)和胆汁酸

代谢的紊乱等消化系改变[38-40]. 研究[41]显示, PPI是通过诱发菌群失调而导致NSAIDs相关性小肠损伤加重的, 其中主要是肠道中双歧杆菌数量减少, 而肠道中补充双歧杆菌则可逆转这种现象. SIBO患者中将初级胆汁酸降解为次级胆汁酸的细菌数量增加而导致胆汁代谢紊乱[38,39,42]. 次级胆汁酸对肠道上皮细胞有破坏作用, 细菌将初级胆汁酸降解为次级胆汁酸可以促进溃疡发生[43]. 细菌降解胆汁酸增加了胆汁酸的疏水性, 增强了这种破坏作用[44], 胆汁酸代谢紊乱可加重NSAIDs相关性小肠损伤. 将初级胆汁酸转化为毒性更强的次级胆汁酸的细菌性酶对胆汁中NSAIDs的解离有重要作用, 这些细菌性酶可能是NSAID相关性小肠损伤治疗的新靶点.

3.2 探索中的新药 Satoh等[45]研究了上消化道保护剂米非司酮、伊索拉定、瑞巴派特对双氯芬酸引起的肠道损伤的作用; 结果显示, 米非司酮、伊索拉定、瑞巴派特可以抑制大剂量双氯芬酸引起的肠道损伤的形成, 也可以防治雷尼替丁和奥美拉唑引起的肠道损伤的加重. 米索前列醇可以改善使用2 wk双氯芬酸引起的小肠损伤, 但是米索前列醇会引起难以耐受的不良反应[46]. 研究[47]显示, 云母可以防治大鼠中双氯芬酸引起的小肠损伤,可能是通过增加EGF的表达而增强了黏膜屏障. H_2S是对消化系有潜在保护作用的物质, 研究显示, 使用一种可以释放H_2S的萘普生衍生物(ATB-346), 即使在很大剂量时也不引起胃黏膜损伤[32]. 在胃黏膜屏障受损的大鼠中使用这种药物也不引起明显的损伤, 而萘普生和塞来昔布则可以引起广泛的出血性损伤[32]. Blacker等[44]研究了ATB-346在诸如关节炎、肥胖、高血压等NSAIDs相关性小肠损伤易感患者中的效果, 结果显示, 患者中无一例引起明显的消化系损伤. 而且, 当与低剂量阿司匹林和PPI联用时, 也不引起明显的小肠损伤, 而萘普生和塞来昔布在同等的剂量下则引起严重的肠道溃疡和出血[44].

4 结论

NSAIDs相关性小肠损伤的发生率高、临床后果严重, 逐渐引起了临床医师的共同关注. 其发病机制尚不明确, 但可以确定的是除了药物本身对环氧合酶的抑制外, 其他多种因素也参与了此病的发生. 目前临床中尚无确切有效的药物, 对其发病机制的探索和理解可以为临床治疗找到新的靶点, 更多的相关的基础和临床研究亟待进行.

应用要点

本文简要阐述了NSAIDs相关性小肠损伤的流行病学及临床表现, 详细介绍了NSAIDs相关性小肠损伤的相关机制研究进展, 并对其治疗方面的进展作了概述, 对理解NSAIDs相关性小肠损伤机制有一定的帮助, 对临床治疗有一定的提示作用.

5 参考文献

1 Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606 [PMID: 11179238 DOI: 10.1053/gast.2001.21907]
2 Cann PA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ* 1990; 300: 875-876 [PMID: 2337706]
3 Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078 [PMID: 7909103]
4 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528, 2 p following 1528 [PMID: 11087881 DOI: 10.1056/NEJM200011233432103]
5 Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1339-1346 [PMID: 19243767 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.017]
6 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00603-2]
7 McCarthy DM. GI bleeding: problems that persist. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247]
8 Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647]
9 安敏, 张振玉. 非甾体类抗炎药相关性肠病. 世界华人消化杂志 2009; 17: 174-180
10 Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847 [PMID: 8500743]
11 Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, Smethurst P, Burke M, Gumpel JM, Levi AJ. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988; 94: 1070-1074 [PMID: 3345876]
12 Langman MJ, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and

名词解释

肠肝循环: 指由肝脏排泄的药物, 随胆汁进入肠道再吸收而重新经肝脏进入全身循环的过程, 具有肠肝循环的药物其作用时间一般较长;

细菌内毒素: 革兰阴性细菌细胞外壁层上的特有结构, 即脂多糖, 内毒素有为外源性致热原, 他可激活中性粒细胞等, 使之释放出一种内源性热原质, 作用于体温调节中枢引起发热.

haemorrhage. *Br Med J* (Clin Res Ed) 1985; 290: 347-349 [PMID: 3917814]

13 Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y, Harusato A, Hirata I, Kishimoto E, Okada H, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol* 2010; 45: 692-702 [PMID: 20174833 DOI: 10.1007/s00535-010-0213-9]

14 Fukui A, Naito Y, Handa O, Kugai M, Tsuji T, Yoriki H, Qin Y, Adachi S, Higashimura Y, Mizushima K, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Acetyl salicylic acid induces damage to intestinal epithelial cells by oxidation-related modifications of ZO-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G927-G936 [PMID: 22917627 DOI: 10.1152/ajpgi.00236.2012]

15 Handa O, Naito Y, Fukui A, Omatsu T, Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J Clin Biochem Nutr* 2014; 54: 2-6 [PMID: 24426183 DOI: 10.3164/jcbn.13-84]

16 Takeuchi K, Kato S, Amagase K. Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 248-261 [PMID: 21041985]

17 Kelly DA, Piasecki C, Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Focal reduction of villous blood flow in early indomethacin enteropathy: a dynamic vascular study in the rat. *Gut* 1998; 42: 366-373 [PMID: 9577343]

18 Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Ohno R, Takeuchi K. Role of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage in rats: relation to various pathogenic events. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1248-1254 [PMID: 12438549 DOI: 10.1124/jpet.102.041715]

19 Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Takeuchi K. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 754-761 [PMID: 11861778 DOI: 10.1124/jpet.300.3.754]

20 Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 459-466 [PMID: 20074562 DOI: 10.1016/j.cca.2009.12.026]

21 Boughton-Smith NK, Evans SM, Laszlo F, Whittle BJ, Moncada S. The induction of nitric oxide synthase and intestinal vascular permeability by endotoxin in the rat. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 1189-1195 [PMID: 7507778]

22 Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Takeuchi K, Arakawa T. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181-187 [PMID: 17639086]

23 Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977; 14: 333-341 [PMID: 331401]

24 Whittle BJ, Lászlo F, Evans SM, Moncada S. Induction of nitric oxide synthase and microvascular injury in the rat jejunum provoked by indomethacin. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2286-2290 [PMID: 8564261]

25 Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut* 1992; 33: 1204-1208 [PMID: 1427372]

26 Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res* 1999; 40: 517-524 [PMID: 10660951 DOI: 10.1006/phrs.1999.0550]

27 Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, Yamagami H, Okazaki H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, Nomoto K, Higuchi K, Takeuchi K, Arakawa T. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G506-G513 [PMID: 19589943 DOI: 10.1152/ajpgi.90553.2008]

28 Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol* 1990; 259: G462-G467 [PMID: 2169206]

29 Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1112-1119 [PMID: 11686837 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02592.x]

30 LoGuidice A, Wallace BD, Bendel L, Redinbo MR, Boelsterli UA. Pharmacologic targeting of bacterial β-glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 447-454 [PMID: 22328575 DOI: 10.1124/jpet.111.191122]

31 Saitta KS, Zhang C, Lee KK, Fujimoto K, Redinbo MR, Boelsterli UA. Bacterial β-glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica* 2014; 44: 28-35 [PMID: 23829165 DOI: 10.3109/00498254.2013.811314]

32 Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1236-1246 [PMID: 20128814 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00611.x]

33 Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Mucosal protective agents prevent exacerbation of NSAID-induced small intestinal lesions caused by antisecretory drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 227-235 [PMID: 24254524 DOI: 10.1124/jpet.113.208991]

34 Jörgensen TG, Weis-Fogh US, Nielsen HH, Olesen HP. Salicylate- and aspirin-induced uncoupling of oxidative phosphorylation in mitochondria isolated from the mucosal membrane of the

stomach. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36: 649-654 [PMID: 1019575]
35 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]
36 Jain SK, Shohet SB. Calcium potentiates the peroxidation of erythrocyte membrane lipids. *Biochim Biophys Acta* 1981; 642: 46-54 [PMID: 6784765]
37 Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, Sigthorsson G, Jacob M, Price AB, Macpherson A, Mahmod T, Scott D, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 1997; 41: 344-353 [PMID: 9378390]
38 Shindo K, Fukumura M. Effect of H2-receptor antagonists on bile acid metabolism. *J Investig Med* 1995; 43: 170-177 [PMID: 7735920]
39 Shindo K, Machida M, Fukumura M, Koide K, Yamazaki R. Omeprazole induces altered bile acid metabolism. *Gut* 1998; 42: 266-271 [PMID: 9536953]
40 Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-508 [PMID: 20060064 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.12.022]
41 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]
42 Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 625-651 [PMID: 16102595 DOI: 10.1016/j.femsre.2004.09.003]
43 Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1861-1876 [PMID: 23569332 DOI: 10.3748/wjg.v19.i12.1861]
44 Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One* 2012; 7: e35196 [PMID: 22496907 DOI: 10.1371/journal.pone.0035196]
45 Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Exacerbation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal lesions by antisecretory drugs in rats: the role of intestinal motility. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 270-277 [PMID: 22854201 DOI: 10.1124/jpet.112.197475]
46 Park SH, Cho CS, Lee OY, Jun JB, Lin SR, Zhou LY, Yuan YZ, Li ZS, Hou XH, Zhao HC, Kachintorn U, Kositchaiwat C, Lertkupinit C. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 148-155 [PMID: 18188417 DOI: 10.3164/jcbn.40.148]
47 Chao G, Zhang S. Therapeutic effects of muscovite to non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal disease. *Int J Pharm* 2012; 436: 154-160 [PMID: 22721845 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.063]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本研究选题紧扣和平民百姓相关的NSAIDs对肠黏膜损伤的机制及药物进展, 选题恰当, 参考文献较新, 值得广大临床医师和基础医学者阅读.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5190

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5190-5195
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨 雪

背景资料
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群. 其动物模型的建立与评价方法不一. 本文从该病动物模型的建立与评价两方面进行综述, 为其相关研究的发展提供思路.

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010

吴震宇, 张恒玉, 杨雪, 北京中医药大学 北京市 100029

吴震宇, 北京中医药大学在读博士, 中医药防治脾胃系疾病的临床及基础研究.

北京市科委课题“仁术健脾理气颗粒临床前研究”基金资助项目, No. Z131100002513012
北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助项目, No. ZYLX201411
北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2011-2-13

作者贡献分布: 张声生论文审校; 吴震宇负责论文撰写; 吴震宇、张恒玉及杨雪负责文献搜集整理.

通讯作者: 张声生, 教授, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心. zhss2000@163.com
电话: 010-52176634

收稿日期: 2015-08-17
修回日期: 2015-09-07
接受日期: 2015-09-11
在线出版日期: 2015-11-18

Establishment and evaluation of animal models of functional dyspepsia

Zhen-Yu Wu, Sheng-Sheng Zhang, Heng-Yu Zhang, Xue Yang

Zhen-Yu Wu, Sheng-Sheng Zhang, Heng-Yu Zhang, Xue Yang, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Zhen-Yu Wu, Heng-Yu Zhang, Xue Yang, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: Beijing Municipal Science & Technology Commission Fund for Preclinical Study of “Ren Shu Jian Pi Li Qi Granule”, No. Z131100002513012; Beijing Hospital Administration Special Fund for Clinical Medicine Development, No. ZYLX201411; High Level Health Technical Personnel Training Program of Beijing Health System, No. 2011-2-13

Correspondence to: Sheng-Sheng Zhang, Professor, Chief Physician, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, 23 Meishuguan Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zhss2000@163.com

Received: 2015-08-17
Revised: 2015-09-07
Accepted: 2015-09-11
Published online: 2015-11-18

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a group of persistent or recurrent dyspepsia syndrome in which the organic matter has not been found. According to the different symptoms of FD, it belongs to “Weipi” or “stomachache” in Chinese medicine. At present, there are many different methods for the establishment and evaluation of FD animal models. This paper summarizes the existing FD animal models from two aspects: establishment and evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Animal model; Establishment; Evaluation

Wu ZY, Zhang SS, Zhang HY, Yang X. Establishment and evaluation of animal models of functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5190-5195
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5190.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5190

同行评议者
唐文富, 教授, 主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群. 根据其症状表现不同, 归属于中医“胃痞”、“胃脘痛”等范畴. 目前FD动物模型的建立及评价方法各异, 本文主要从建立与评价两方面综述现有的FD动物模型.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 功能性消化不良; 动物模型; 建立方法; 评价方法

核心提示: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)动物模型的单因素造模与多因素造模方法都各自存在一定的优点与缺陷, 双因素造模是相对折中的选择. 其动物模型的常用评价方法基本覆盖了FD的主要病理特征, 但仍需不断更新与改良.

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪. 简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5190-5195
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5190.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5190

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群[1]. 现代医学认为, 胃排空延缓、内脏高敏感与胃顺应性降低是本病重要的病理生理改变[2]; 中医学根据FD的临床症状特点, 认为本病病位在胃, 与肝脾两脏密切相关, 情志不畅和饮食不节是主要诱因, 而脾虚气滞是中心病理环节[3,4]. 目前已有多位国内外学者从中西医不同角度出发, 应用不同造模方法, 建立了多种FD动物模型, 其评价方法与指标也各有侧重. 这些FD动物模型的建立与评价方法各有优势, 也各有缺陷. 本文试从动物模型的建立与评价两方面综述现有的FD动物模型, 试图为建立更理想的FD动物模型提供思路.

1 FD动物模型的建立方法

1.1 单因素造模

1.1.1 碘乙酰胺灌胃法: 目前国际上较为公认的FD造模方法为碘乙酰胺灌胃法[5,6], 其具体方法为: SD大鼠7 d起, 给予0.1%碘乙酰胺与2%蔗糖的混合液0.2 mL灌胃, 1次/d, 持续6 d, 后正常饲养, 至大鼠8-10 wk时造模完成, 表现为模型动物内脏敏感性升高及胃顺应性下降.

目前认为, 早期炎症刺激是导致FD患者内脏高敏感形成的重要原因之一, 根据这一致病原理, 应用碘乙酰胺灌胃引起早期炎症反应从而建立模型的方法较好地模拟了FD患者胃敏感性升高、顺应性降低等病理表现. 国内学者也逐渐采用该造模方法建立FD模型, 并将该动物模型的中医证候归类于中医脾虚证中[7].

1.1.2 夹尾应激法: 目前国内应用最多的FD造模方法为“夹尾刺激法”[8]. 具体方法为: 用长海绵钳夹大鼠尾巴远端1/3处, 以不破皮为度, 令其暴怒并与同笼其他大鼠厮打, 每次刺激30 min, 每隔3 h刺激1次, 4次/d, 连续7 d结束. 为避免因抓伤引起感染, 每次造模结束后用0.5%的碘伏涂擦大鼠受伤部位. 7 d后出现进食量减少, 胃排空率降低, 且可见动物紧张易怒, 体形渐瘦, 溏便, 毛发枯黄, 暗哑毛糙, 一定程度上模拟中医肝郁脾虚证. 也有国内学者[9-11]在该模型基础上进行改良, 将夹尾次数调整为2次/d, 夹尾时间为30 min/次, 总共刺激时间延长至3 wk. 相对于持续1 wk的郭氏夹尾刺激法, 改良后的3 wk夹尾刺激法更加符合FD的慢性发病过程.

情绪刺激也是FD的常见致病因素之一, 夹尾应激法一定程度地模拟了这一发病机制. 该方法的缺点是实验员的操作手法对实验结果影响较大, 可能引起大鼠刺激程度的不同, 尚需对夹尾操作手法进行进一步的规范化与标准化, 故以该方法建立FD模型的研究人员仍以国内学者为主. 然而, 该方法在模拟FD主要病因、症状的同时也模拟了FD患者紧张、焦虑等病理状态, 并且是为数不多的模拟了FD患者肝郁气滞中医证候的造模方法, 故也逐渐被国外学者所接受[12].

1.1.3 束缚应激法: 岳利峰等[13]运用束缚应激法建立FD大鼠模型, 具体方法为: 每日将大鼠束缚于特制的束缚架上3 h, 连续束缚21 d, 每天束缚时间点不定. 该模型可以导致大鼠焦虑、进食量减少、消瘦、腹泻等症状表现, 可以认为该模型基本符合FD肝郁脾虚证表现.

夹尾应激与束缚应激均可建立FD大鼠肝郁模型, 其造模方法均基于FD的心理应激发病

研发前沿

胃排空延缓、内脏高敏感与胃顺应性降低是本病重要的病理生理改变, 如何围绕这三点病理基础进行动物模型的建立与评价是该领域中的热点, 如何将国内外与中西医在该领域中的研究进展有机结合是亟待研究的问题.

相关报道

碘乙酰胺灌胃造模法已成为国际公认的方法, 较好地模拟了胃敏感性升高、顺应性降低等病理表现. 通过应用恒压器进行模型评价, 也是相对客观的评价方法.

创新盘点
本文从模型的建立与评价两方面, 对现有的FD动物模型进行了较全面的综述, 对国内外、中西医的造模与评价方法及进行了分述, 又进行了归纳与总结, 为探索更好的FD模型建立与评价方法提供了思路.

机制, 但两者孰优孰劣尚需要进一步对比实验予以证实.

1.1.4 酸刺激法: 曹峰等[14]采用冰稀盐酸灌胃法, 给予大鼠0.5 mol/L的冰稀盐酸按0.8 mL/l00 g剂量灌胃, 1次/d, 持续2 wk, 建立了稳定的FD模型, 并认为该模型符合FD中医胃虚水停证的临床特点. 也有学者用4 ℃食醋按10 mL/kg给予大鼠灌胃, 1次/d, 连续10 d, 结果发现, 模型组大鼠血浆MOT水平、小肠推进比、胃内排空率较正常组均有下降[15,16]. Keto等[17]采用五肽胃泌素造模法, 刺激大鼠自身胃酸分泌增加而建立FD模型.

与酸刺激法相对应的, 也有学者应用碱刺激法[18], 但有比较研究[19]发现, 酸刺激法造模所制备的模型较碱刺刺激更为稳定. 酸刺激法造模的原理可能是稀酸可以进入胃黏膜下层, 刺激胃肠平滑肌收缩, 从而抑制胃蠕动[20]. 也有研究表明, 0.15-0.50 mol/L的盐酸可以刺激胃分泌, 延缓胃排空[21].

1.1.5 其他单因素造模方法: 除以上几种FD动物模型建立方法外, 还有其他单因素造模方法, 如采用吗啡、阿托品及抗肿瘤药物灌胃法[22-27]. 此外, Sun等[28]应用胃内电极植入法造模, 具体方法为: 在狗胃大弯浆膜层植入起搏电极, 改变胃电节律, 从而模拟FD患者胃电节律紊乱的病理状态. 但这些造模方法与FD的实际临床发病过程相差较远, 故未被广泛使用.

1.2 复合因素造模法 由于单一刺激建立动物模型易产生动物机体耐受性, 且多数单因素造模方法仅模拟FD的某些单一特征, 难以全面模拟FD复杂的病因病机及症状表现, 存在一定的局限性, 限制了FD相关动物实验的发展与创新, 故也有部分学者采用双因素及多因素联合刺激法建立FD动物模型.

1.2.1 双因素造模方法: 有学者以不规则喂养联合酸刺激法建立了胃电节律失常动物模型, 具体方法为: 动物单日进食, 双日禁食, 自由饮水(每升水加10 mol/L盐酸10 mL)[29,30]. 韩秋艳等[31]联合应用夹尾刺激法及大黄灌胃法建立FD大鼠模型, 具体方法为: 3次/d夹尾刺激, 每次30 min, 持续3 d, 3 d后夹尾刺激改为2次/d, 每次l5 min, 并开始联合应用大黄灌胃, 2次/d, 夹尾联合大黄灌胃共持续10 d, 造模总共13 d.

1.2.2 多因素造模方法: 郭建丽等[32]应用慢性束缚联合饮食失节及孤养的方法, 建立了符合中医肝郁脾虚证的FD动物模型. 具体方法为: 将大鼠放入自制的束缚笼中, 令其身躯及四肢不能自由活动, 每笼1只, 每天束缚6 h, 持续3 wk, 期间每周不定时禁食2 d. 肖政华[33]运用多种刺激方式交替干预, 建立了肝脾气滞型FD小鼠模型, 具体方法为: (1)食物剥夺24 h; (2)饮水剥夺合并空瓶刺激12 h; (3)倒悬30 min; (4)束缚30 min; (5)夹尾1 h; (6)明暗颠倒24 h; (7)湿笼饲养24 h; (8)超声刺激2 h; (9)强迫游泳45 ℃, 5 min. 每天随机选取上述9种刺激中的1种, 连续刺激21 d, 相邻的2 d不允许使用同种刺激, 每种刺激方法平均使用2-3次. D'Aquila等[34]选取多种刺激因素对大鼠进行干预: (1)禁食24 h; (2)束缚30 min; (3)超声刺激2 h; (4)夹尾1 h; (5)明暗颠倒24 h. 随机选取1种, 造模3 wk, 相邻的2 d不允许使用同种刺激.

多因素的造模方法虽然可以较全面地模拟FD患者的复杂发病机制及临床表现, 但与双因素造模方法相比较, 其模型建立程序随刺激种类的增多而复杂, 模型的稳定性也随刺激种类增多而难以保证.

总之, FD动物模型的单因素造模方法程序相对简单, 通常可以从某一侧面模拟FD的发病机制及症状表现; 而复合因素的造模方法能够更为全面地模拟FD发病因素的多样化、复杂化, 但刺激因素过多的造模方法, 造模流程复杂, 所建立模型的稳定性相对难以保证.

2 FD动物模型的评价方法

2.1 胃排空的评价方法

2.1.1 灌胃法检测胃排空率: 有学者采用淀粉糊剂灌胃检测大鼠胃排空率[35,36]具体方法为: 大鼠禁食水24 h, 然后用1 g/mL的淀粉糊剂以10 mL/kg灌胃, 静置1 h后, 断头处死, 剖开腹腔, 用线结扎贲门和幽门, 紧贴结扎线剪断食管和十二指肠, 将胃取出. 用天平称胃质量并作记录; 然后剪开胃壁, 用蒸馏水洗去胃内容物, 用滤纸将水吸干, 再称量空胃的质量, 最后计算胃排空率: 胃排空率 = [灌胃量-(胃质量-胃净质量)]/灌胃量×100%. 也有学者在此基础上改进, 以半固体营养糊代替淀粉糊灌胃, 测得胃排空率[37,38]. 半固体营养糊的制备: 取羧甲基纤维素钠(CMC-Na)10 g溶于200 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉、8 g糖、8 g淀粉、4 mL碳素墨水及蒸馏水, 每加一次搅拌均匀, 配制

成300 mL黑色半固体糊状物, 冰箱冷藏, 用前2 h取出, 恢复至室温. 半固体营养糊与单纯淀粉糊相比较, 更能够模拟食物的理化特性.

也有学者应用酚红灌胃检测大鼠胃排空率[39,40]. 具体方法为: 大鼠禁食1 d. 第2天以10%酚红灌胃(1 mL/100 g)30 min后处死大鼠. 剖腹, 结扎贲门和胃窦并取下整胃, 沿胃大弯切开, 以蒸馏水冲洗胃内容物最终定容为6 mL. 再加入0.15 mol/L的$Ba(OH)_2$ 2 mL搅拌, 静置10 min, 再加入5%$ZnSO_4$ 2 mL振荡5 min, 以3000 r/min离心1 min. 吸取4 mL, 加入10%NaOH 0.5 mL混合, 分光光度计在560 nm波长下测定各组吸光度值, 查出酚红含量, 推算胃排空功能: 胃排空率 = (1-实测酚红吸光度/标准酚红吸光度)×100%. 此外, 也有学者应用相同原理, 以2%葡聚糖蓝2000溶液0.4 mL/只灌胃, 定量检测胃排空[41].

虽然采用酚红灌胃检测酚红吸光度的方法较为精确, 但糊剂更能模拟食糜在胃内的状态, 因此考虑到检测方法的精确性及灌胃物质与食糜状态的相似性两方面, 有学者将糊剂灌胃与酚红灌胃结合, 以酚红糊(1 mL/100 g大鼠, 酚红浓度为10%, 每15 mL加1 g面粉加热成糊)灌胃[42]. 目前现有的几种灌胃法检测胃排空率的稳定性、准确性及可操作性还有待比较实验证实其各自优劣.

2.1.2 自主进食法检测胃排空率: 李晓玲等[43]参照国外文献[44]进行大鼠胃排空检测: 大鼠8 wk时和给药结束后进行胃排空检测, 将各组大鼠单笼饲养, 胃排空前禁食12 h, 不禁水, 于次日给予3 h食量(15 g/只), 3 h后记录剩余食量, 计算3 h摄食量(3 h摄食量 = 15 g-3 h后剩余食量). 然后禁食、水, 3 h后检测胃排空. 6 h后胃排空率的计算公式: 胃排空率(%) = [100-(3 h胃内食物残余量/3 h摄食量)]×100%.

2.1.3 其他检测方法: 有学者用0.85%氯化钠稀释成浓度为0.1 mci/mL的99mTc-DTPA溶液3 mL灌胃, 置于双探头SPECT下动态采集图像90 min, 每分钟采集1帧图像, 共90帧. 采集完毕, 勾画胃的轮廓, 计算机运用自带软件(GASTRIC EMPTYING)处理后获得胃排空-时间曲线, 通过曲线找出相对应的胃半排时间, 并任意选取2次同时检测的大鼠, 由图初步比较胃半排时间和放射性核素在胃内的残留率[45]. 杨斌等[46]以犬胃大弯浆膜层电极植入术造模, 于距幽门40 cm空肠近端行一造瘘口, 通过造瘘管收集食糜, 监测其胃排空率.

各种胃排空检测方法各有利弊, 但相较于其他几种方法, 大鼠自主进食法检测胃排空率的方法对动物的刺激度小, 对实验结果的影响低[43]. 且该方法还可以观察大鼠进食量变化, 对FD大鼠食欲减退、进食量减少、胃排空延缓等表现均有所体现.

2.2 胃敏感性检测方法 目前FD动物模型胃敏感性的检测方法并不多, 通常是以动物对胃扩张刺激的行为学及电生理反应为观察指标[5,47-49]. 而对实验动物的胃扩张刺激主要是通过电子恒压器对动物胃内气囊加压, 使气囊扩张来实现的. 胃内气囊通常为无延展性质材料制成, 一端连接有导气管, 气囊仅可通过导气管与外界通气. 实验前通过手术植入胃内气囊, 检测时将导气管连接于电子恒压器, 使其分阶段对胃内气囊加压, 同时观察大鼠行为表现, 记录腹壁撤离(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分. 或可同时记录大鼠颈部肌电, 辅以评价其胃敏感性. 虽然各文献描述的手术及检测方法大致相同, 但气囊形状体积和具体加压程序却并不统一.

有学者应用5-5.5 cm的长条形气囊, 加压程序为: 分4次加压, 每次加压维持10 min, 且每次加压较上次加压增加5 mmHg, 每2次加压期间休息2 min, 首次压力为10 mmHg, 末次压力为25 mmHg[47]. 也有学者应用直径2.0-2.5 cm, 最大容积7 mL的小气囊, 加压程序为: 分4次加压, 每次加压维持20 s, 且每次加压较上次加压增加20 mmHg, 每2次加压期间休息5 min, 首次压力为20 mmHg, 末次压力为80 mmHg[5]. 另外, 也有国内学者模拟国外手术植入胃内气囊的方法检测大鼠胃敏感性, 但该研究在大鼠术后第2天进行敏感性检测, 而不给予大鼠足够的恢复时间, 因此大鼠手术创口的感觉异常可能在一定程度上影响了实验结果[48].

在本实验方法中, 胃内气囊的形状与直径直接影响了实验结果. 实验中胃内气囊直径需大于动物胃的内径, 否则可能出现气囊已完全扩张, 却不能对胃壁造成相应压力的情况; 而就气囊形状而言, 长条形的气囊会在胃内出现不规则折叠, 气囊扩张时可能对胃壁造成不均匀施压, 从而对实验结果造成影响. 然而, 胃本身也并不是规则形状, 目前还没有研究应用与

应用要点

本文对现有的FD动物模型进行了总结, 并分别简单评述了其优、缺点, 在前人基础上, 进一步探讨了这些造模、评价方法的改良思路, 对FD相关动物实验的设计提供了客观的参考, 并提出了作者团队的一些建议.

名词解释

胃排空延缓: 食物由胃排入十二指肠的过程时间变长, 称为胃排空延缓;

内脏高敏感: 指内脏对外界刺激的反应过强, 出现各种临床症状;

胃顺应性降低: 指胃(尤其是近端胃)随内容物增多、压力升高而生理性扩张的能力下降.

胃形状完全一致的气囊进行检测.

2.3 胃顺应性检测方法 胃顺应性主要以胃内容积与压力比值来表示, 与胃敏感性检测方法相一致, 目前FD动物模型的胃顺应性检测方法也主要是应用电子恒压器对动物胃内球囊进行扩张, 从而检测球囊容积与压力比值, 但胃内气囊植入方法各异, 加压程序也不尽相同.

有学者通过胃底手术植入胃内气囊, 其气囊体积约为7 mL. 加压程序为: 对大鼠胃内气囊分阶段加压, 以1 mmHg为起始压力, 维持10 min后, 每分钟压力升高1 mmHg直至10 mmHg, 再维持10 min[5]. 也有学者采用相对无创的检测方法, 经大鼠食道植入胃内气囊, 气囊最大体积约为20 mL. 加压程序为: 分10次加压, 每次加压维持30 s, 且每次加压较上次加压增加5 mmHg, 每2次加压期间休息3 min, 首次压力为5 mmHg, 末次压力为50 mmHg[6].

相较于以往应用注射器手动对胃内球囊加压检测动物胃顺应性的方法[50], 应用电子恒压器的可以有效避免因研究员的操作对实验结果造成误差, 可控性及客观性明显提高. 在气囊植入方法的选择上, 经食道植入气囊的方法对动物的损伤更小. 在气囊容积的选择上, 气囊体积过小, 不能有效反应真实的胃内容积; 气囊体积过大, 则可能引起动物贲门及幽门梗阻. 与敏感性检测相类似, 有创的胃顺应性检测方法也应在手术后给予大鼠足够的恢复时间. 有学者在经胃底手术切口植入小鼠胃内气囊术后30 min即进行胃顺应性检测, 其手术创口对实验结果所造成的影响还需进一步对比实验证实[51].

3 结论

由于FD病因病机的复杂性、症状表现的多样性, 其动物模型的建立及评价方法尚处于不断探索与改良阶段. 就目前已存在的模型建立方法而言, 单因素造模方法简单易行, 但所体现的致病因素及症状表现通常过于单一. 多因素造模的方法虽然一定程度上更符合本病临床, 但操作复杂, 可控性差. 相对单因素和多因素造模方法而言, 双因素造模方法可能是相对折中的选择. 而目前FD模型的主要评价方法包括了胃排空检测、胃敏感性检测和胃顺应性检测, 基本覆盖了FD的主要病理生理改变, 但检测手段仍在不断更新与改良中. 总而言之, FD动物模型的建立与评价方法还不能完全模拟本病临床, 有待进一步的探索研究.

4 参考文献

1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]

2 徐茜茜, 张艳丽, 姚树坤. 功能性消化不良患者近端胃适应性功能检测技术的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2530-2536

3 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 722-725

4 薛丁文, 孟静岩. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 光明中医 2013; 28: 864-866

5 Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, Song GQ, Chen JD, Pasricha PJ. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterology* 2008; 134: 2070-2079 [PMID: 18448102 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.093]

6 Römer M, Painsipp E, Schwetz I, Holzer P. Facilitation of gastric compliance and cardiovascular reaction by repeated isobaric distension of the rat stomach. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 399-409 [PMID: 15916627 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00649.x]

7 李晓玲, 张声生, 杨成. 仁术健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃排空功能及Ghrelin、5-HT、CGRP的影响. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 355-359

8 郭海军, 林洁, 李国成, 李亦武, 陶秀良, 罗树星. 功能性消化不良的动物模型研究. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 141-142

9 于文靖, 陈苏宁, 李慎贤, 吴艳惠. 胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃肠组织中CCK、VIP的影响. 实用药物与临床 2012; 15: 461-463

10 包海兰, 梁靓靓, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型FD大鼠胃泌素和生长抑素的影响. 实用药物与临床 2012; 15: 691-694

11 吴艳慧, 于文靖, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠血清及胃窦组织中NT、SP含量的影响. 实用药物与临床 2012; 15: 613-615

12 Wei W, Li X, Hao J, Zhang R, Guo J, Zong Y, Lu Y, Qu S, Tian J. Proteomic analysis of functional dyspepsia in stressed rats treated with traditional Chinese medicine "Wei Kangning". *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1425-1433 [PMID: 21054522]

13 岳利峰, 王玲, 赵健, 陈昌乐, 奚胜艳, 王琦. 肝郁脾虚证大鼠双侧海马CA1区注射AMPA后行为的变化及逍遥散的调节作用. 北京中医药大学学报 2012; 35: 817-821

14 曹峰, 傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃液体排空及胃窦一氧化氮及乙酰胆碱酯酶的影响. 中国中医急症 2009; 18: 256-257

15 陈苏宁, 梁靓靓, 史业东. 胃痛消痞方对脾胃虚寒型功能性消化不良大鼠胃肠动力和胃动素的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 699-702

16 彭成, 罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究. 山东中医学院学报 1989; 13: 373-374

17 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725]

18 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 罗跃龙, 吴红娟, 肖锦仁. 两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较研究. 湖南中医学院学报 2004; 12: 30-33
19 陈艳芬, 陈蔚文, 李茹柳. 大鼠寒热型胃黏膜损伤模型的研究. 中国药理与临床 2002; 18: 44-46
20 Schuligoi R, Jocic M, Heinemann A, Schöninkle E, Pabst MA, Holzer P. Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA expression in rat brainstem is signaled by capsaicin-resistant vagal afferents. *Gastroenterology* 1998; 115: 649-660 [PMID: 9721162 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70144-1]
21 Holzer P, Painsipp E, Jocic M, Heinemann A. Acid challenge delays gastric pressure adaptation, blocks gastric emptying and stimulates gastric fluid secretion in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 45-55 [PMID: 12588468 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00382.x]
22 李冀, 刘蔚雯, 肖洪彬, 李胜志, 胡晓阳. 枳术汤治疗功能性消化不良的配伍研究. 中华中医药学刊 2007; 25: 199-201
23 郝建军. 胃必欢颗粒治疗功能性消化不良的实验研究. 武汉: 湖北中医学院, 2005
24 段嘉川. 中药复方芎术颗粒治疗功能性消化不良的药效机理研究. 成都: 成都中医药大学, 2002
25 曾玲, 江永苏. 胃消合剂治疗功能性消化不良疗效观察及机理研究. 重庆医学 2004; 33: 612-614
26 Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 917-924 [PMID: 21659472 DOI: 10.1124/jpet.111.182048]
27 Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008; 134: 2004-2013 [PMID: 18439428 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.078]
28 Sun Y, Chen JD. Gastric electrical stimulation reduces gastric tone energy dependently. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 154-159 [PMID: 15764145 DOI: 10.1080/00365520410009582]
29 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立. 世界华人消化杂志 1998; 6: 612-613
30 Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, Piao JH, Li X, Gao L, Wang XQ. [Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 1067-1070 [PMID: 23847959]
31 韩秋艳, 昊文尧, 王敏. 肝郁脾虚证动物模型的建立. 贵阳中医学院学报 2001; 23: 59-61
32 郭建丽, 冯玛莉, 宋美卿, 百灵. 情志刺激致大鼠肝郁脾虚证模型的研究. 中华中医药杂志 2012; 27: 2976-2978
33 肖政华. 四磨汤对功能性消化不良患者的临床疗效及模型小鼠Ghrelin、GHSR表达的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2012
34 D'Aquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav* 1994; 56: 861-867 [PMID: 7824585 DOI: 10.1016/0031-9384(94)90316-6]
35 陈思维, 薛淑英, 王敏伟. 介绍一种简易实验性胃排空测定方法. 中国药理学通报 1994; 10: 317
36 林江, 唐静芬, 蔡淦. 枳实消痞丸对大鼠胃排空影响的实验研究. 中华消化杂志 1999; 19: 45-47
37 黄爱华, 迟玉广, 曾元儿. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响. 中药新药与临床药理 2012; 23: 612-615
38 周利, 程艳萍. 电针对功能性消化不良大鼠的胃排空和血浆Ghrelin的调节作用. 湖北中医杂志 2014; 36: 19-21
39 吴坚, 张星星, 沈洪. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空率和胃窦组织Ghrelin的影响. 四川中医 2014; 32: 70-72
40 叶仁群, 张光奇. 二金汤对实验性功能性消化不良大鼠胃排空和胃肠激素的影响. 山东中医药大学学报 2005; 29: 156-158
41 王垂杰, 姜巍. 功能性消化不良肝郁模型大鼠胃排空障碍与胃平滑肌超微结构的关系. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 86-88
42 祝捷, 李宇航, 王庆国. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃动素的影响. 中华中医药杂志 2005; 20: 335-337
43 李晓玲, 张声生, 杨成, 汪正芳, 吴震宇, 齐英娜. 枳术丸对功能性消化不良大鼠胃排空功能及Ghrelin、5-HT、CGRP的影响. 北京中医药 2014; 33: 856-860
44 Martinez V, Barquist E, Rivier J, Taché Y. Central CRF inhibits gastric emptying of a nutrient solid meal in rats: the role of CRF2 receptors. *Am J Physiol* 1998; 274: G965-G970 [PMID: 9612279]
45 税典奎, 邱明义. 甘草煎剂建立胃动力低下大鼠模型的机制. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 388-390
46 杨斌, 宋耿青, 陈鑫, 王静, 郑建伟, 侯晓华. 胃多导电刺激及胃液体排空犬动物模型的建立. 中国实验动物学报 2014; 12: 223-226
47 Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 157-163 [PMID: 9614674 DOI: 10.1046/j.1365-2982.1998.00091.x]
48 章菲菲, 莫剑忠, 吕有灵, 陈胜良, 吕鸣, 张珏莹, 杨龙. CGRP在大鼠胃痛觉过敏形成机制中的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2484-2487
49 Arvidsson S, Larsson M, Larsson H, Lindström E, Martinez V. Assessment of visceral pain-related pseudo-affective responses to colorectal distension in mice by intracolonic manometric recordings. *J Pain* 2006; 7: 108-118 [PMID: 16459276 DOI: 10.1016/j.jpain.2005.09.003]
50 Xue L, Locke GR, Camilleri M, Schuurkes JA, Meulemans A, Coulie BJ, Szurszewski JH, Farrugia G. Effect of modulation of serotonergic, cholinergic, and nitrergic pathways on murine fundic size and compliance measured by ultrasonomicrometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G74-G82 [PMID: 16166345 DOI: 10.1152/ajpgi.00244.2005]
51 Monroe MJ, Hornby PJ, Partosoedarso ER. Central vagal stimulation evokes gastric volume changes in mice: a novel technique using a miniaturized barostat. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 5-11 [PMID: 14764200 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00464.x]

同行评价

该文较为系统总结了FD的模型建立与评价方法, 引用参考文献较为全面. 从建立与评价两方面综述现有的消化不良动物模型, 条理清晰, 逻辑性性强, 有一定新意, 对从事该领域的研究有一定的参考价值.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5196

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5196-5200
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

神经酰胺在非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞脂质沉积中的作用

胡 杨, 刘朝霞, 傅 念, 吴 清, 阳学风, 刘浩雷

背景资料
肝细胞内脂质沉积是非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)形成和发展的一个先决条件, 如果能早期对NAFLD患者肝内脂质沉积进行干预, 则可能使NAFLD患者的病情得以缓解甚至是逆转.

胡杨, 刘朝霞, 傅念, 吴清, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

刘浩雷, 湖南中医药高等专科学校第一附属医院感染科 湖南省株洲市 412000

胡杨, 副教授, 主要从事胃肠道疾病与肝病的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81373465

作者贡献分布: 实验过程由胡杨、刘朝霞及傅念完成; 统计分析和论文撰写由胡杨与刘浩雷完成; 吴清与阳学风对论文进行审校.

通讯作者: 胡杨, 副教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科. nhhuyang@126.com
电话: 0734-8358043

收稿日期: 2015-09-30
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Role of ceramide in hepatic lipid accumulation in rats with non-alcoholic fatty liver disease

Yang Hu, Zhao-Xia Liu, Nian Fu, Qing Wu, Xue-Feng Yang, Hao-Lei Liu

Yang Hu, Zhao-Xia Liu, Nian Fu, Qing Wu, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Hao-Lei Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Hu'nan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465

Correspondence to: Yang Hu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, 336 Dongfeng South Road, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. nhhuyang@126.com

Received: 2015-09-30
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the role of ceramide in hepatic lipid accumulation in rats with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Male SD animals were randomly divided into three groups: a control group, an NAFLD model group and a myriocin group. The NAFLD model group was fed a high-fat diet, the myriocin group was fed a high-fat diet and treated with myriocin, and the control group was fed a standard rodent diet only. After 12 wk, the liver tissues of rats in the three groups were measured for lipids levels, the extent of hepatic steatosis and ceramide levels by enzyme assay, HE staining and high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC/MS), respectively.

RESULTS: Compared with the control and myriocin groups, the levels of hepatic lipids, such as triglyceride and free fat acids, in the NAFLD model group were significantly increased ($P < 0.05$), and the extent of hepatic steatosis in the NAFLD model group was significantly higher as well ($P < 0.05$). Corresponding to lipid accumulation, the levels of ceramides in rat liver, mainly C24:0 and C16:0 ceramides, were significantly higher in the NAFLD model group than in the control group and myriocin group ($P < 0.05$).

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

CONCLUSION: Ceramide contributes to hepatic lipid accumulation in rats with NAFLD, and inhibition of ceramide synthesis can reduce the extent of hepatic steatosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Ceramide; Lipid accumulation; Myriocin

Hu Y, Liu ZX, Fu N, Wu Q, Yang XF, Liu HL. Role of ceramide in hepatic lipid accumulation in rats with non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5196-5200 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5196.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5196

摘要

目的: 探讨非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肝内神经酰胺水平与肝细胞脂质沉积之间的关系.

方法: 将♂SD大鼠随机分为正常对照组、NAFLD模型组和多球壳菌素组, NAFLD模型组采用高脂肪饲料喂养, 多球壳菌素组除了高脂肪饲料喂养外还给予多球壳菌素喂养, 正常对照组大鼠则喂养普通饲料. 喂养12 wk后分别采用酶检测法、HE染色和高效液相色谱串联质谱法(high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, HPLC/MS)检测各组大鼠的肝组织脂质含量、脂质变性程度以及神经酰胺水平.

结果: NAFLD模型组大鼠肝组织中的甘油三酯和游离脂肪酸含量明显高于正常对照组和多球壳菌素组($P<0.05$), 而且模型组大鼠肝组织标本的脂肪变性程度均明显高于正常对照组和多球壳菌素组($P<0.05$); 与肝细胞内脂质沉积增加相应的是NAFLD模型组大鼠的肝内神经酰胺(主要是C24:0和C16:0神经酰胺)水平也明显高于正常对照组和多球壳菌素组($P<0.05$).

结论: 神经酰胺参与了NAFLD大鼠肝细胞内的脂质沉积过程, 抑制神经酰胺的合成则有助于减轻肝细胞内的脂质沉积程度.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 神经酰胺; 脂质沉积; 多球壳菌素

核心提示: 本文通过动物实验发现神经酰胺参与了非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease)大鼠肝细胞内的脂质沉积过程, 抑制神经酰胺的合成则有助于减轻肝细胞内的脂质沉积程度. 但具体机制尚需更深入的研究.

胡杨, 刘朝霞, 傅念, 吴清, 阳学风, 刘浩雷. 神经酰胺在非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞脂质沉积中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5196-5200 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5196.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5196

0 引言

肝细胞内脂质沉积是非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)形成和发展的一个先决条件[1], 如果能早期对肝细胞脂质沉积进行干预, 则可能使NAFLD的病情得以缓解甚至是逆转. 近年来, 有研究发现高脂肪饲料喂养大鼠的肝内神经酰胺含量明显增加, 提示肝细胞脂质沉积与神经酰胺的生成可能存在一定的关系[2]. 然而, 神经酰胺的增加是否只是肝细胞脂质沉积的“伴随”现象, 还是参与了脂质沉积过程尚不明确. 为此, 我们采用了神经酰胺从头合成抑制剂多球壳菌素对NAFLD大鼠模型进行干预, 观察大鼠肝内脂质及神经酰胺水平的变化, 探讨神经酰胺与肝细胞脂质沉积之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠购自购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司; 高脂肪饲料购自南通特洛菲饲料科技有限公司; 多球壳菌素购自美国Cayman公司; C16、C17、C18和C24神经酰胺标准品购自美国Avanti公司. 液相色谱条件为: 分析柱: Zorbax SB C8(2.1 mm×150.0 mm, 3.5 μm); 柱温: 35 ℃; 流动相: 甲醇2 mmol/L醋酸铵(0.1%甲酸)和质谱条件如下: ESI离子源, 负离子模式. 离子源参数如下: 气体温度: 325 ℃; 气体流速: 5 L/min; 雾化器压力: 45 Psi; 鞘气温度: 350 ℃; 鞘气流速: 11 L/min; 毛细管电压: 3500 V(+).

1.2 方法

1.2.1 分组和造模: 36只健康♂SD大鼠(体质量200 g±20 g)按体质量随机分为3组: 正常对照组, NAFLD模型组和多球壳菌素组. 除正常对照组外, 其余2组皆进行适应性饲养1 wk后喂

研发前沿
近年来的研究发现神经酰胺可能参与了NAFLD的发病, 目前主要集中于神经酰胺在胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等病理过程中的作用, 但是对NAFLD肝内脂质沉积的研究不多.

相关报道
国外学者发现神经酰胺能激活蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A), PP2A又对腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)具有抑制作用. AMPK的生理作用在于减少脂肪的合成, 促进脂肪酸β氧化, AMPK受抑制则使细胞内脂肪合成增加, 造成脂肪沉积. 该机制可能是神经酰胺诱发NAFLD大鼠肝细胞脂质沉积的原因之一.

创新盘点
通过采用酶检测法、HE染色和高效液相色谱串联质谱法检测正常对照组, 模型组和多球壳菌素组大鼠的肝组织脂质含量、脂质变性程度以及神经酰胺水平, 表明神经酰胺能促进NAFLD大鼠肝细胞内脂质沉积.

表 1 各组大鼠肝脏脂质含量的比较 (mean ± SD)

分组	*n*	TG(mg/g)	TC(mg/g)	FFA(μmol/g)
正常对照组	11	18.18 ± 4.32	5.48 ± 1.98	72.89 ± 15.98
NAFLD模型组	9	28.16 ± 6.08[a]	7.18 ± 1.61	134.38 ± 16.09[a]
多球壳菌素组	9	20.13 ± 3.74[c]	6.09 ± 1.23	95.74 ± 18.15[c]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常对照组; [c]*P*<0.05 *vs* NAFLD模型组. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; TG: 甘油三酯; TC: 胆固醇; FFA: 游离脂肪酸.

饲高脂饲料(包含80.5%基础饲料, 2%胆固醇, 7%猪油, 10%蛋黄粉及其0.5%胆盐)进行造模, 共12 wk. 多球壳菌素组大鼠于造模第1周开始予多球壳菌素灌胃, 剂量为6 mg/(kg•d), 每天1次. 对照组和NAFLD组大鼠给予等体积生理盐水灌胃. 造模12 wk后麻醉处死大鼠, 取大鼠肝脏组织作病理切片HE染色, 光镜下对大鼠肝组织脂肪沉积情况进行观察, 其判断标准符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》[3].

1.2.2 肝脂质含量的检测: 按王咏波等[4]的方法检测同质量肝组织中的甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)和游离脂肪酸(free fat acid, FFA).

1.2.3 肝组织标本HE染色: 留取肝组织标本, 经固定、包埋、切片和HE染色. 按肝细胞脂肪变性占肝组织标本量的范围分为4度(F0-4)[3].

1.2.4 HPLC/MS检测大鼠肝组织神经酰胺水平: 将2 mL甲醇分别加入C16、C17、C18和C24神经酰胺标准品中, 振荡混匀后使其彻底溶解, 置于-20 ℃冰箱备用, 使用时根据不同的浓度稀释. 称量同质量肝组织(湿质量50 mg)于EP管中, 加1 mL氯仿和甲醇的混合液(V∶V=2∶1), 用BCA法测定蛋白浓度; 然后加入1 μg C17神经酰胺标准品作为内参; 收集下层氯仿层, 冷冻干燥后加入1 mL甲醇, 旋锅震荡混匀后置于-20 ℃冰箱保存待测. 检测时先设定液相色谱条件和质谱条件, 再将各个不同浓度的神经酰胺标准品溶液进样, 并绘制各个神经酰胺的标准曲线, 计算线性回归方程和相关系数. 然后将不同组别的脂类提取液1.5 μL进样, 记录色谱图和峰值起止时间、保留时间、峰值面积和峰值高度等数据. 最后按照线性回归方程计算出不同实验组肝组织内的神经酰胺含量.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, *t*检验各组间的差异; 等级资料采用秩和检验. *P*<0.05表示差异有统计学意义.

应用要点
神经酰胺合成抑制剂可能有助于改善NAFLD患者肝内脂质沉积的程度, 抑制NAFLD病情的进一步发展.

2 结果

2.1 各组大鼠肝脏脂质含量的测定 大鼠肝组织中的TG、TC和FFA含量测定结果如表1, 结果显示NAFLD模型组大鼠肝组织中脂质成分主要是TG和FFA, 此两种脂质含量较正常对照组显著增加(*P*<0.05), 而多球壳菌素能显著降低NAFLD模型组大鼠肝组织中的TG和FFA水平(*P*<0.05).

2.2 各组大鼠肝脏组织学检查 正常对照组肝组织结构正常, 成条索状分布, 肝窦清晰可见. NAFLD模型组肝组织出现弥漫性肝细胞脂肪变, 肝细胞浆内脂肪滴明显增大, 将胞核挤至一边. 多球壳菌素组可见散在肝细胞中含有脂肪滴, 肝细胞索排列基本整齐(图1). 通过对各组大鼠肝组织脂肪变程度分级比较, 结果显示NAFLD模型组脂肪变程度明显高于正常对照组和多球壳菌素组(*P*<0.05)(表2).

2.3 各组大鼠肝内神经酰胺水平的检测 对大鼠肝组织神经酰胺进行HPLC/MS检测, 结果显示NAFLD模型组大鼠肝组织中的主要神经酰胺种类是C24:0和C16:0, 此二种神经酰胺水平均明显高于正常对照组(*P*<0.05); 而喂养多球壳菌素的大鼠肝组织中神经酰胺水平则明显低于NAFLD模型组(*P*<0.05), 甚至低于正常对照组, 虽然正常对照组和多球壳菌素组之间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

肝细胞脂质沉积是NAFLD主要病理特征之一, 也是NAFLD形成和发展的先决条件之一. 因此, 有效的抑制肝细胞脂质沉积是防治NAFLD的重要途径. 本研究采用高脂肪饲料诱导NAFLD大鼠模型, 肝内脂质含量明显高于正常对照组, 肝细胞脂肪变程度也与人类

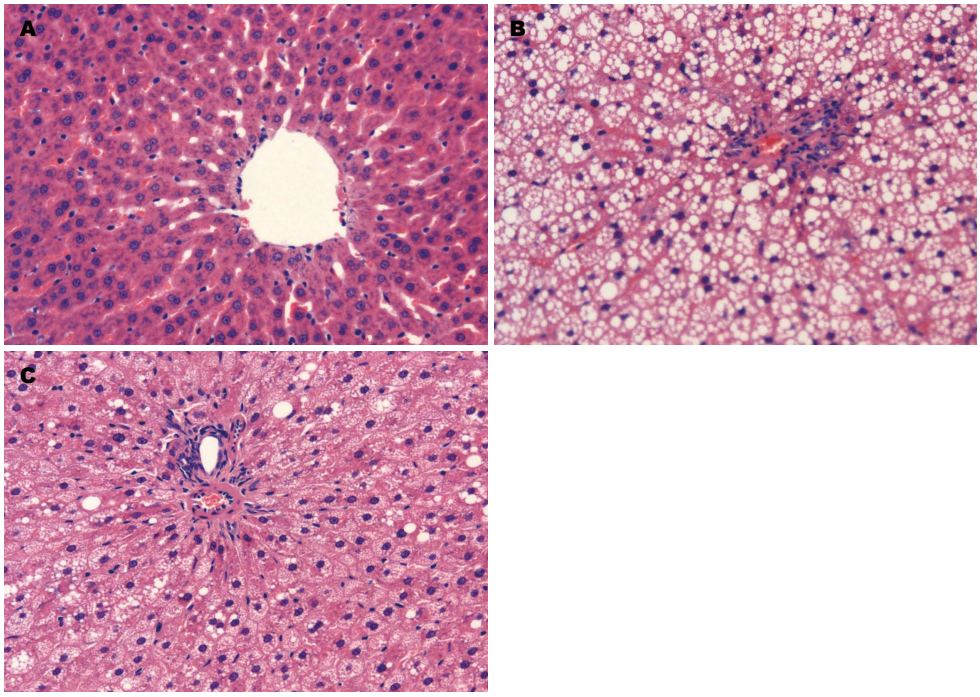


图 1　各组大鼠肝组织脂肪变比较(HE染色 × 200). A: 正常对照组; B: NAFLD模型组; C: 多球壳菌素组. NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

表 2　各组大鼠肝组织脂肪变性程度的比较

脂肪变性程度	正常对照组(n = 11)	NAFLD模型组(n = 9)	多球壳菌素组(n = 9)
F0–1	8	0	5
F2	3	4	3
F3	0	5	1
F4	0	0	0
P值	P<0.05[1]	–	P<0.05[1]

[1]与NAFLD模型组比较. NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

表 3　各组大鼠肝组织神经酰胺含量的变化 (mean ± SD, μg/mg蛋白)

分组	C16:0 cer(n = 11)	C18:0 cer(n = 9)	C24:0 cer(n = 9)
正常对照组	4.86 ± 0.36	0.03 ± 0.01	8.26 ± 2.18
NAFLD模型组	11.69 ± 4.96[a]	0.07 ± 0.03[a]	28.13 ± 15.28[a]
多球壳菌素组	5.47 ± 0.82[c]	0.03 ± 0.01[c]	6.23 ± 1.75[c]

[a]P<0.05 *vs* 正常对照组; [c]P<0.05 *vs* NAFLD模型组. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; cer: 神经酰胺.

NAFLD相似, 说明NAFLD造模成功. NAFLD大鼠肝内脂质成分检测则显示主要是游离脂肪酸和甘油三酯, 与文献[5]报道相符合.通过给NAFLD大鼠喂服神经酰胺从头合成抑制剂多球壳菌素后肝内脂质含量和肝脂肪变程度均明显得以改善, 说明抑制神经酰胺合成能减轻NAFLD大鼠肝内脂肪沉积. 本实验还采用HPLC/MS检测了大鼠肝内神经酰胺含量. 由于大鼠肝内神经酰胺种类主要是C24:0, C16:0和C18:0[6], 本研究未对其他种类的神经酰胺进行检测. 检测结果显示NAFLD模型组大鼠肝内神经酰胺主要是C24:0和C16:0, 其水平明显高于正常对照组, 而多球壳菌素组大鼠的神经酰胺水平则明显减少, 说明多球壳菌素能有效

名词解释

神经酰胺: 是由长链脂肪酸和鞘氨醇链接而成的鞘脂类物质. 他除了是细胞膜的组成成分, 还作为第二信使参与了细胞增殖, 分化和凋亡等信号通路的传导.

同行评价

多球壳菌素是神经酰胺的阻滞剂, 作者用高脂肪饲料喂养复制大鼠脂肪肝模型, 并用神经酰胺阻滞剂多球壳菌素处理大鼠, 与正常组及模型组进行比较, 证实神经酰胺参与了NAFLD大鼠肝细胞内的脂质沉积过程, 减少神经酰胺有助于减轻肝细胞内的脂质沉积程度. 实验设计合理, 结果可信, 论文写作规范, 有一定的可读性.

的抑制NAFLD大鼠肝内神经酰胺的生成. 由于多球壳菌素能特异性的抑制神经酰胺从头合成途径的主要限速酶丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyl-CoA transferase, SPT)[7], 因此也说明NAFLD大鼠肝内的神经酰胺主要来自于从头合成途径. 通过对大鼠肝内脂质含量, 肝细胞脂肪变程度以及神经酰胺水平的检测, 我们发现神经酰胺水平与肝细胞脂质沉积具有很好的相关性, 人为的降低神经酰胺水平则能使大鼠肝细胞脂质沉积程度得以改善.

神经酰胺是一类主要分布于细胞膜的鞘脂类物质, 他作为第二信使参与了细胞的凋亡、分化和增殖[8]. 研究[9,10]发现神经酰胺能诱导胰岛素抵抗、促进线粒体活性氧的生成[11]以及肝细胞凋亡[12]. 通过我们的研究发现神经酰胺能促进肝细胞脂质沉积的形成, 其可能机制是细胞内的神经酰胺能激活神经酰胺活化的蛋白磷酸酶即蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)[13-15], PP2A能抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK), AMPK是细胞内的能量代谢调节器, AMPK能减少脂肪的合成, 促进脂肪酸β氧化, AMPK受抑制则使细胞内脂肪合成增加, 造成脂肪沉积[16]. 然而其具体作用机制仍不明确, 有待进一步研究.

4 参考文献

1 楼琦, 石巧娟, 郭红刚, 李巍, 卢领群, 周文伟, 萨晓婴. 非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动态观察. 中国比较医学杂志 2012; 22: 5-11

2 Chocian G, Chabowski A, Zendzian-Piotrowska M, Harasim E, Łukaszuk B, Górski J. High fat diet induces ceramide and sphingomyelin formation in rat's liver nuclei. *Mol Cell Biochem* 2010; 340: 125-131 [PMID: 20174962 DOI: 10.1007/s11010-010-0409-6]

3 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163

4 王咏波, 陈璐璐, 周憋, 王保平. 胰岛素治疗对2型糖尿病大鼠肝脂质含量及胰岛素抵抗的影响. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 451-454

5 Jackson WD, Book LS. Nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: the beleagured hepatocyte. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 287 [PMID: 25564813 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000706]

6 Kasumov T, Huang H, Chung YM, Zhang R, McCullough AJ, Kirwan JP. Quantification of ceramide species in biological samples by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Biochem* 2010; 401: 154-161 [PMID: 20178771 DOI: 10.1016/j.ab.2010.02.023]

7 Lowther J, Naismith JH, Dunn TM, Campopiano DJ. Structural, mechanistic and regulatory studies of serine palmitoyltransferase. *Biochem Soc Trans* 2012; 40: 547-554 [PMID: 22616865 DOI: 10.1042/BST20110769]

8 Castro BM, Prieto M, Silva LC. Ceramide: a simple sphingolipid with unique biophysical properties. *Prog Lipid Res* 2014; 54: 53-67 [PMID: 24513486 DOI: 10.1016/j.plipres.2014.01.004]

9 Sajan MP, Ivey RA, Lee MC, Farese RV. Hepatic insulin resistance in ob/ob mice involves increases in ceramide, aPKC activity, and selective impairment of Akt-dependent FoxO1 phosphorylation. *J Lipid Res* 2015; 56: 70-80 [PMID: 25395359 DOI: 10.1194/jlr.M052977]

10 Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 538-550 [PMID: 26412155 DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.006]

11 Longato L, Tong M, Wands JR, de la Monte SM. High fat diet induced hepatic steatosis and insulin resistance: Role of dysregulated ceramide metabolism. *Hepatol Res* 2012; 42: 412-427 [PMID: 22176347 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00934.x]

12 Pagadala M, Kasumov T, McCullough AJ, Zein NN, Kirwan JP. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 365-371 [PMID: 22609053 DOI: 10.1016/j.tem.2012.04.005]

13 Zhang QJ, Holland WL, Wilson L, Tanner JM, Kearns D, Cahoon JM, Pettey D, Losee J, Duncan B, Gale D, Kowalski CA, Deeter N, Nichols A, Deesing M, Arrant C, Ruan T, Boehme C, McCamey DR, Rou J, Ambal K, Narra KK, Summers SA, Abel ED, Symons JD. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex. *Diabetes* 2012; 61: 1848-1859 [PMID: 22586587 DOI: 10.2337/db11-1399]

14 Bharath LP, Ruan T, Li Y, Ravindran A, Wan X, Nhan JK, Walker ML, Deeter L, Goodrich R, Johnson E, Munday D, Mueller R, Kunz D, Jones D, Reese V, Summers SA, Babu PV, Holland WL, Zhang QJ, Abel ED, Symons JD. Ceramide-Initiated Protein Phosphatase 2A Activation Contributes to Arterial Dysfunction In Vivo. *Diabetes* 2015; 64: 3914-3926 [PMID: 26253611]

15 Oaks J, Ogretmen B. Regulation of PP2A by Sphingolipid Metabolism and Signaling. *Front Oncol* 2014; 4: 388 [PMID: 25642418 DOI: 10.3389/fonc.2014.00388]

16 Carling D, Mayer FV, Sanders MJ, Gamblin SJ. AMP-activated protein kinase: nature's energy sensor. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 512-518 [PMID: 21769098 DOI: 10.1038/nchembio.610]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5201

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5201-5206
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况

王洁萍, 张孟瑜, 李 波, 夏先明

王洁萍, 泸州医学院附属医院康复科 四川省泸州市 646000

张孟瑜, 李波, 夏先明, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

王洁萍, 硕士, 主要从事腹部疾病康复研究.

四川泸州医学院附属医院课题资助项目, No.12284

作者贡献分布: 本课题由张孟瑜与夏先明设计; 研究过程与论文写作由王洁萍完成; 数据分析由张孟瑜完成; 试剂由李波提供.

通讯作者: 夏先明, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科. xxm6206@126.com

收稿日期: 2015-09-03
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Farnesyl X receptor expression in rat bile duct cancer

Jie-Ping Wang, Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia

Jie-Ping Wang, Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Fund of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, No. 12284

Correspondence to: Xian-Ming Xia, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xxm6206@126.com

Received: 2015-09-03
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To develop a rat model of bile duct cancer and detect farnesyl X receptor (FXR) expression in bile duct cancer tissues of this model, in order to provide a new method for the prevention and treatment of bile duct cancer.

METHODS: Seventy Wistar rats were randomly divided into either a control group or an experimental group, with 35 rats in each group. The control group was fed an ordinary diet, and the experimental group was fed a 3′-Me-DAB diet. After 20 wk, the bile duct cancer model was successfully established. Bile duct tissues were taken from rats of the control group and bile duct cancer tissues were taken from rats of the experimental group to detect the mRNA expression of FXR by real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and protein expression by immunohistochemistry.

RESULTS: qRT-PCR analysis showed that the relative expression level of FXR in the bile duct tissues was significantly higher that in the bile duct cancer tissues. Immunohistochemistry showed that in the experimental group, the positive expression rate of FXR was 21.3%, significantly lower than 72.6% in the control group ($\chi^2 = 10.17$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of *FXR* decreases significantly in rat bile duct cancer, which suggests that drugs targeting *FXR* may be a new therapeutic strategy for bile duct cancer.

背景资料
胆管癌的发生、发展和变化过程非常繁杂, 目前临床上现有的手术及非手术治疗手段有限, 且效果并非十分理想.

同行评议者
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

研发前沿
目前研究的热点和重点为新型的治疗胆管癌的方法和药物, 而基因治疗目前尚未广泛应用于临床, 但又极具治疗前景, 所以尝试从相关基因入手, 为胆管癌治疗找到新的思路.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *FXR* gene; Bile duct cancer; 3'-Me-DAB

Wang JP, Zhang MY, Li B, Xia XM. Farnesyl X receptor expression in rat bile duct cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5201-5206 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5201.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5201

摘要

目的: 本研究通过建立胆管癌大鼠模型, 以法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)为研究对象, 初步探讨FXR在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况, 以期为治疗胆管癌找到新的方法.

方法: 取Wistar大鼠(♂、体质量160 g±8 g) 70只, 随机分为2组, 每组35只: 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 经过20 wk, 建立胆管癌大鼠模型, 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*FXR*基因表达的强度; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的FXR蛋白表达的强度.

结果: (1) qRT-PCR结果显示: FXR/GAPDH比率在对照组胆管组织中为32, 在实验组胆管肿瘤组织中为9, 两组间的表达有统计学差异; (2)免疫组织化学SP法结果显示, 对照组胆管组织FXR表达阳性率为72.6%, 实验组胆管肿瘤组织FXR表达阳性率为21.3%, 存在统计学意义(P<0.05).

结论: 实验组大鼠胆管肿瘤组织的*FXR*基因的表达较对照组胆管组织减少, 提示我们在胆管癌的治疗中, *FXR*基因有成为新治疗靶点的可能.

相关报道
已有研究通过对正常对照组(NC组)和DM模型组(DM组)FXR在回肠组织mRNA表达水平进行分析, 发现FXR表达异常与糖尿病的发病和糖尿病患者的体质量下降相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: ***FXR*基因; 胆管癌; 3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯**

核心提示: 建立胆管癌大鼠模型, 以法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)为研究对象, 初步探讨FXR在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况, 以期为治疗胆管癌找到新的手段和方法.

王洁萍, 张孟瑜, 李波, 夏先明. FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5201-5206
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5201.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5201

0 引言

在肝胆系统疾病中胆管癌是常见的恶性肿瘤之一, 治疗困难, 研究资料显示, 其发病率在近年有逐年升高的表现, 但目前各种治疗方法和手段有限, 想要达到良好的效果存在较大的难度. 现阶段胆管癌的治疗方法是首选手术切除, 但手术有适应证和局限性, 首先手术切除率处于一个较低的范围, 其次术后5年生存率也不高, 对合并身体多器官功能障碍, 肿瘤已发生浸润或转移者, 则失去了手术的条件, 但化疗、放疗、介入栓塞等非手术治疗方法效果有限[1-3]. 那么, 是否存在更为有效的方法? 而基因治疗是目前尚未广泛应用又极具前景的治疗方式, 所以, 我们尝试从相关基因入手, 法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)通过调节*Bsep*基因和*Ntcp*基因, 与胆汁酸的分泌及重吸收均有密切关系, 而胆汁酸分泌及重吸收如出现紊乱, 则可能在胆管内增多出现淤积, 形成结石, 进而可能导致胆管组织的恶变, 那么其在胆管癌组织中有无表达? 表达情况又如何? 目前尚无明确的研究, 因此, 本项目拟以FXR为研究对象, 研究在胆管癌大鼠胆管肿瘤细胞中*FXR*基因表达的状况, 尝试为胆管癌治疗提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂Wistar大鼠70只, 体质量160 g±8 g, 由泸州医学院动物实验中心提供. 主要试剂: 实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒(大连宝生物, TaKaRa工程有限公司), FXR单克隆抗体(购自CHEMICON公司, 美国)等. 主要仪器设备: ABI7500 qRT-PCR仪(ABI7500), 冰冻切片机(CM1950), HFsafe生物安全柜(1200A2), 显微摄像系统(PM-10A)等.

1.2 方法

1.2.1 胆管癌大鼠模型制备: ♂Wistar大鼠随机分为2组, 每组35只: 普通饮食对照组(简称对

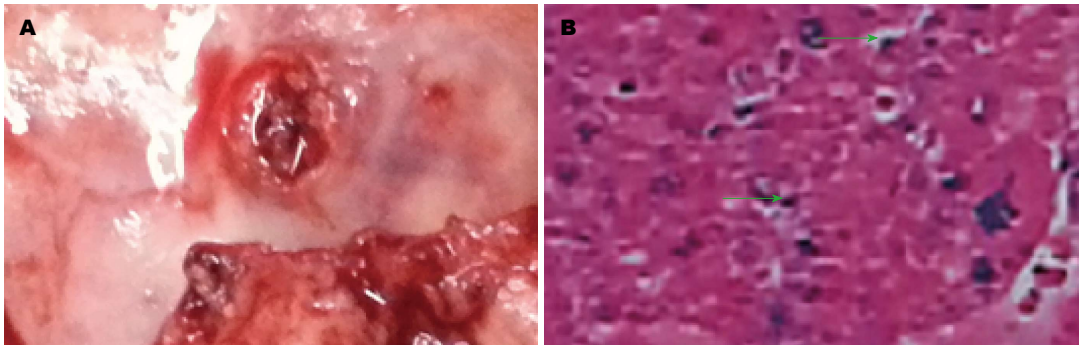


图 1 病理检查证实胆管癌大鼠模型建立. A: 胆管癌组织的外观观察情况; B: 胆管癌组织观察情况, 箭头所指为发生核分裂的肿瘤细胞(×100).

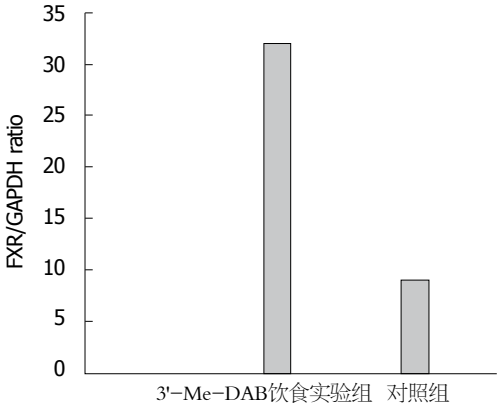


图 2 qRT-PCR检测结果. 3'-Me-DAB: 3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯. FXR: 法尼基衍生物X受体.

照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 在实验中实验组饲以含3'-Me-DAB饮食, 连续20 wk后改为自由进食; 对照组, 自由饮水及进食. 每天观察动物的精神状态、饮食状况及皮毛的变化等一般情况. 于实验第8、16、20周, 分别取出模型组动物各2、2、2只, 剖腹观察胆管情况, 记录胆管的形态质地等的变化, 20 wk后经病理检查证实胆管癌大鼠模型建立成功.

1.2.2 实验步骤: 提取建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁, 用自动生化仪检测与胆汁相关各项指标. 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)qRT-PCR检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*FXR*基因表达的强度, 胆管组织和胆管肿瘤组织中RNA的提取参照TRIzol试剂说明书进行操作, 序列扩增机器为ABI7500, 以GAPDH为内参照. 设计FXR的上游引物为5'-CCTCATTGTCTCCCCGACTTATCCT-3', 下游引物为3'-GCCTCTAGAAAGCAGTGTTCACTTT-5'; GAPDH的上游引物为5'-GATGGTGGGTATGGGTCAGAA-3', 下游引物为3'-CTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-5'; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的FXR蛋白表达的强度.

1.2.3 观察指标: FXR在正常胆管组织及胆管肿瘤组织中表达情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 统计学方法测得数据用mean±SD表示, 判断组间差异采用*t*检验及χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

实验组大鼠自第6周开始, 进食量逐渐出现下降, 部分体质量与对照组相比明显偏低, 喂食至20 wk后死亡2只. 对照组大鼠生长及饮食较好, 未出现死亡病例. 20 wk后经病理检查证实已建立胆管癌大鼠模型, 模型建立成功率为92.6%, 病理类型均为腺癌, 未建模成功大鼠经镜下观察其部分胆管细胞也已成异形性改变. 实验组大鼠胆管肿瘤组织主要集中在肝门部, 少数在左右肝部分组织也出现肿瘤(图1).

同时, 提取建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁, 用自动生化仪检测与胆汁相关各项指标, 所得结果如表1.

2.1 qRT-PCR检测结果 使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表达FXR扩增情况, 经过8个循环后, 使用*t*检验对组间差异进行分析, 所得结果显示$t = 2.322$, $P<0.05$, 差异具有统计学意义(图2).

2.2 免疫组织化学SP法染色结果 光学高倍(100倍及200倍)物镜下: 胆管组织和胆管肿瘤组织中FXR蛋白出现黄色染色颗粒为阳性细胞(绿

创新盘点
本文从胆管癌相关基因*FXR*入手, 初步发现了FXR在胆管癌组织中的表达状况, 为胆管癌治疗找寻新的方法.

应用要点

通过初步发现FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况, 为进一步寻找作用于*FXR*基因的药物打下基础, 从而改善胆管癌治疗的方法和措施.

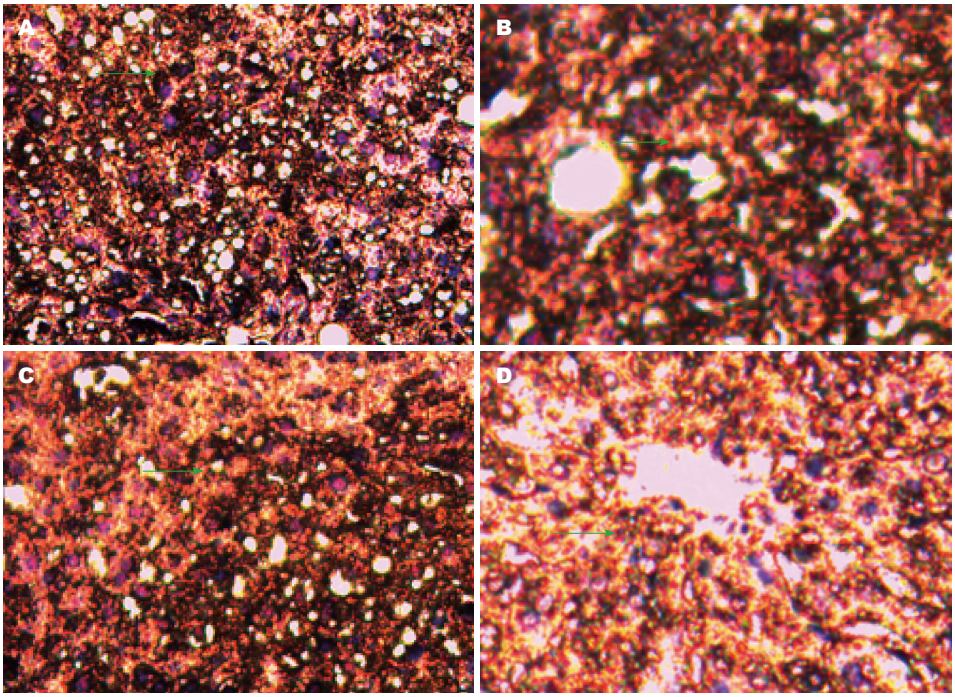


图 3　免疫组织化学SP法染色结果. A, B: FXR蛋白在实验组中的阳性表达(A: ×100, B: ×200); C, D: FXR蛋白在对照组中的阳性表达(C: ×100, D: ×200). 箭头所指即为FXR蛋白. FXR: 法尼基衍生物X受体.

表 1　胆管内胆汁相关指标检测结果 (n = 35, mean ± SD)

胆汁相关指标	对照组	实验组
TC(mmol/L)	2.36 ± 0.15	5.92 ± 0.16[a]
TBA(μmol/L)	1.79 ± 0.03	4.71 ± 0.08[a]
TBIL(μmol/L)	3.82 ± 0.06	3.90 ± 0.05
DBIL(μmol/L)	0.56 ± 0.03	1.67 ± 0.05[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组. TC: 胆固醇; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

色箭头所指). 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞≥10%为阳性, 否则为阴性. χ^2检验显示: 实验组胆管肿瘤组织FXR蛋白表达阳性率为21.3%, 对照组胆管组织FXR蛋白表达阳性率为72.6%(χ^2 = 10.17, P<0.05), 有统计学意义(图3).

3 讨论

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一, 以肝外胆管所占比例较高, 目前胆管癌的病因尚不完全清楚, 现认为其发病是各种因素综合作用的结果、且所经历的时间和过程均较长. 现阶段研究我们可以得知的是胆管结石、先天性胆管扩张等都可能与胆管癌发病相关, 但具体的变化过程并不十分明确. 由于导致胆管癌产生的综合因素较多, 所以目前的治疗有各种困难存在[4-6]. 就现阶段的治疗方法来讲, 早期的胆管癌可以行根治性的手术切除, 而一旦肿瘤发生浸润或远处转移, 那么手术则不能再作为首选的治疗手段, 而各种非手术治疗方法效果有限, 即便是使用了上述的治疗方法, 胆管癌的5年生存率依然较低, 其治疗方法有待发展和提高. 所以, 我们反复思考, 能不能找到一种行之有效的办法? 而就目前而言, 基因治疗是一种尚未广泛应用于临床但又极具前景的治疗方案, 可能使胆管癌的治疗产生重大的变化. 所以, 我们从相关基因*FXR*入手设计了上述的对比试验, 以期能发现一些与胆管癌相关的变化[7-9].

FXR是一种孤儿核受体, 胆汁酸是内源性FXR配体, 因此FXR又被称为胆汁酸受体[10-12]. FXR作为胆汁酸的受体可以通过调控参与胆汁酸代谢基因的表达来维持胆汁酸的内环境稳定, *Bsep*和*Ntcp*均为FXR靶基因. 胆汁酸形成后, 在FXR调节下, 胆汁酸首先通过Bsep分泌至肠道, 进入肠道后, 经过一系列受体和介质的作用, 约80%胆汁酸在Ntcp协助下, 重吸收进入肝脏, 形成胆汁酸的肠肝循环; Bsep与Ntcp的表达强弱, 直接决定着胆汁酸分泌与重吸收量的多少. 而Bsep与Ntcp的表达情况, 则直接受到FXR的调节和控制[13-15]. 因此一旦

FXR功能出现紊乱, 则胆汁酸排泄与重吸收出现紊乱, 造成胆汁酸淤积, 则可能出现胆固醇、胆色素等在胆管的沉积, 从而形成结石, 而胆管结石的长期存在, 反复刺激胆管及胆管周围组织产生炎症, 继而可引起胆管细胞的恶变; 而胆管结石正是我们目前了解的可能产生胆管癌的原因之一. 因此, *FXR*基因的表达和变化情况是我们所关注的重点[16,17].

我们在设计的试验中观察发现, 通过20 wk时间含3'-Me-DAB饮食的喂养, 在体质量及饮食量方面模型组大鼠均较对照组呈现逐步降低的状态, 除去建模过程中剖腹观察大鼠及死亡大鼠, 建立胆管癌大鼠模型成功率为92.6%, 病理检查类型均为腺癌, 浸润性生长者占绝大部分, 而其中2只大鼠出现了外生性生长的情况, 经镜下观察未建模成功大鼠其部分胆管细胞也已出现了异形性改变. 肿瘤组织主要集中在肝门部, 约11.5%大鼠在左右肝部分组织也出现了肿瘤. 当建立模型成功后, 在试验中首先检测对照组大鼠胆管内胆汁及建模成功大鼠胆管内胆汁各相关指标, 发现血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)等指标在模型组中出现了上升的表现, 与对照组相比, 出现了统计学差异. 通过使用qRT-PCR对*FXR*基因表达进行检测、发现在对照组胆管组织中*FXR*基因相对表达率约为模型组胆管肿瘤组织中*FXR*基因相对表达率的3.56倍; 免疫组织化学对FXR蛋白表达进行检测, 发现在对照组胆管组织中FXR蛋白阳性表达率约为模型组胆管肿瘤组织中FXR蛋白阳性表达率的3.41倍. 从而证实胆管癌大鼠的胆管肿瘤组织中*FXR*基因出现了明显变化的情况, 表达降低显著, 较对照组有明显的减少; 说明在胆管癌的胆管肿瘤组织中胆汁酸的分泌及重吸收开始紊乱, 随着*FXR*基因表达的减少, 胆汁酸大量在胆管内积聚[18,19]; 由此我们初步考虑在正常生理状态时如果胆汁酸增加, 则会伴随*FXR*基因表达增强, 从而加快胆汁酸的排泄, 减少胆汁酸的重吸收, 降低胆管内胆汁酸的浓度, 避免过高浓度胆汁酸对肝细胞及胆管细胞的损害; 而胆管癌时则出现了胆汁酸的代谢障碍, 随着*FXR*基因表达的减弱, 在胆管内出现大量胆汁酸淤积, 进而导致胆固醇和胆色素的沉积, 刺激胆管上皮细胞, 出现胆管炎及胆管周围组织炎症, 胆管细胞反复出现破坏及增生, 进一步可能导致胆管细胞发生恶变. 那么, 既然已经发现在胆管癌胆管肿瘤组织中*FXR*基因表达降低, 其是否会体现出新的治疗方式? 我们会在此实验模型建立基础上继续进行*FXR*基因敲除, *FXR*基因增强表达, 多种药物干预等实验, 观察肿瘤大小和数量的变化情况. 在目前所用治疗胆管癌的药物数量及品种稀缺, 其次普遍存在各种各样的问题, 可能无法完全达到治疗目的、服用时间较长、对胃肠道刺激大、损害身体其他器官功能、患者难以持续接受治疗等缺点, 上述情况阻碍了其作为临床治疗药物的广泛应用, 但目前尚无在临床广泛应用的药物, 既可以直接作用于胆管癌相关基因同时又能产生较好疗效. 因此, *FXR*基因表达变化的发现, 可能为在基础研究和临床治疗胆管癌时提供新的药物治疗靶点[20,21], 找到一种新的治疗方向.

名词解释

法尼基衍生物X受体(FXR): 通过对Bsep及Ntcp的调节, 对胆汁酸盐浓度稳定的维持、胆汁酸盐的肠肝循环中胆汁酸分泌及重吸收等生理功能具有重要作用.

4 参考文献

1 Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Pedrazzani C, Guglielmi A. Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2892-2900 [PMID: 26241545]

2 Ignjatović II, Matić SV, Dugalić VD, Knežević DM, Micev MT, Marko D Bogdanović SM. A Case of Autoimmune Cholangitis Misdiagnosed for Cholangiocarcinoma: How to Avoid Unnecessary Surgical Intervention? *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143: 337-340 [PMID: 26259410]

3 Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, Guerra A, Giuga M, Vellone M, Ardito F, De Rose A, Giuliante F, Vecchio FM, Gasbarrini A, Bonomo L. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2786-2797 [PMID: 26241531]

4 Park JI. Primary hepatic tuberculosis mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases. *Ann Surg Treat Res* 2015; 89: 98-101 [PMID: 26236700 DOI: 10.4174/astr.2015.89.2.98]

5 Cheng CT, Chu YY, Yeh CN, Huang SC, Chen MH, Wang SY, Tsai CY, Chiang KC, Chen YY, Ma MC, Liu CT, Chen TW, Yeh TS. Peritumoral SPARC expression and patient outcome with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1899-1907 [PMID: 26251613 DOI: 10.2147/OTT.S78728]

6 Schmeding M, Neumann UP. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma: A Comeback? *Exp Clin Transplant* 2015; 13: 301-308 [PMID: 26295179]

7 Vaquero J, Monte MJ, Dominguez M, Muntané J, Marin JJ. Differential activation of the human

同行评价

本文研究了大鼠胆管肿瘤组织的*FXR*基因的表达, 样本量充足, 并提供了科学的、有意义的医疗信息, 具有一定的创新性与开拓性.

farnesoid X receptor depends on the pattern of expressed isoforms and the bile acid pool composition. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 926-939 [PMID: 23928191 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.07.022]

8 Fiorucci S, Cipriani S, Mencarelli A, Baldelli F, Bifulco G, Zampella A. Farnesoid X receptor agonist for the treatment of liver and metabolic disorders: focus on 6-ethyl-CDCA. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11: 753-762 [PMID: 21707532]

9 Cully M. Obesity and diabetes: FXR and JAK step up to BAT. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 91 [PMID: 25633788 DOI: 10.1038/nrd4543]

10 Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]

11 Carr RM, Reid AE. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 500 [PMID: 25690590 DOI: 10.1007/s11883-015-0500-2]

12 Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368: 17-29 [PMID: 22609541 DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004]

13 Chen Y, Song X, Valanejad L, Vasilenko A, More V, Qiu X, Chen W, Lai Y, Slitt A, Stoner M, Yan B, Deng R. Bile salt export pump is dysregulated with altered farnesoid X receptor isoform expression in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1530-1541 [PMID: 23213087 DOI: 10.1002/hep.26187]

14 Hambruch E, Miyazaki-Anzai S, Hahn U, Matysik S, Boettcher A, Perović-Ottstadt S, Schlüter T, Kinzel O, Krol HD, Deuschle U, Burnet M, Levi M, Schmitz G, Miyazaki M, Kremoser C. Synthetic farnesoid X receptor agonists induce high-density lipoprotein-mediated transhepatic cholesterol efflux in mice and monkeys and prevent atherosclerosis in cholesteryl ester transfer protein transgenic low-density lipoprotein receptor (-/-) mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 556-567 [PMID: 22918042 DOI: 10.1124/jpet.112.196519]

15 Osório J. Obesity: Gut-specific FXR agonism. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 131 [PMID: 25623122 DOI: 10.1038/nrendo.2015.4]

16 Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 888-892 [PMID: 21167938 DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.12.006]

17 Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, Di Tullio G, Palasciano G, Moustafa T, Halilbasic E, Trauner M, Moschetta A. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology* 2012; 142: 355-365.e1-e4 [PMID: 22057115 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.028]

18 Gray MA, James Squires E. Investigation of the dominant positive effect of porcine farnesoid X receptor (FXR) splice variant 1. *Gene* 2015; 560: 71-76 [PMID: 25623328 DOI: 10.1016/j.gene.2015.01.046]

19 Thomas AM, Hart SN, Kong B, Fang J, Zhong XB, Guo GL. Genome-wide tissue-specific farnesoid X receptor binding in mouse liver and intestine. *Hepatology* 2010; 51: 1410-1419 [PMID: 20091679 DOI: 10.1002/hep.23450]

20 Meng Q, Chen XL, Wang CY, Liu Q, Sun HJ, Sun PY, Huo XK, Liu ZH, Yao JH, Liu KX. Alisol B 23-acetate protects against ANIT-induced hepatotoxity and cholestasis, due to FXR-mediated regulation of transporters and enzymes involved in bile acid homeostasis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 283: 178-186 [PMID: 25655198 DOI: 10.1016/j.taap.2015.01.020]

21 Noh K, Kim YM, Kim YW, Kim SG. Farnesoid X receptor activation by chenodeoxycholic acid induces detoxifying enzymes through AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phosphorylation of CCAAT/enhancer binding protein β. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1451-1459 [PMID: 21596890 DOI: 10.1124/dmd.111.038414]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5207

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5207-5212
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

质量反馈理论对食管癌辅助化疗患者癌因性疲乏及生存质量的影响

林 芹, 何宁宁, 石海杰

林芹, 何宁宁, 海南省人民医院护理部 海南省海口市 570311

石海杰, 海南省人民医院消化内科 海南省海口市 570311

林芹, 副主任医师, 从事内科护理相关工作.

作者贡献分布: 此课题由林芹、何宁宁及石海杰设计; 研究过程及数据分析由林芹与何宁宁共同实施完成; 本论文写作由林芹完成.

通讯作者: 林芹, 副主任护师, 570311, 海南省海口市秀英区秀华路19号, 海南省人民医院护理部. xjw_wh@163.com
电话: 0898-68622161

收稿日期: 2015-07-29
修回日期: 2015-10-17
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Effect of quality feedback theory based nursing on cancer related fatigue and quality of life in esophageal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy

Qin Lin, Ning-Ning He, Hai-Jie Shi

Qin Lin, Ning-Ning He, Department of Nursing, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Hai-Jie Shi, Department of Gastroenterology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Qin Lin, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Hainan Provincial People's Hospital, 19 Xiuhua Road, Xiuying District, Haikou 570311, Hainan Province, China. xjw_wh@163.com

Received: 2015-07-29
Revised: 2015-10-17
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the effect of quality feedback theory based nursing on cancer related fatigue and quality of life in esophageal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.

METHODS: A total of 90 esophageal cancer patients treated at our hospital from July 2014 to July 2012 were randomly divided into a study group (45 cases) and a control group (45 cases). The control group received routine nursing, and the study group received quality feedback theory based nursing. Cancer related fatigue, anxiety (SAS score), depression (SDS score), quality of life, health knowledge, and satisfaction were compared between the two groups before and after nursing.

RESULTS: After nursing, SDS and SAS scores significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The fatigue level was significantly lower in the study group than in the control group, and the KPS score was significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). After nursing, social function, role function, physical function, cognitive function and the total score were significantly improved in both groups, and the improvement was more significant in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Health knowledge score and satisfaction degree were significantly

背景资料
食管癌临床治疗中经常会辅助化疗, 长期化疗治疗很容易导致患者的不良情绪发生, 甚至出现癌因性疲乏的状况, 最终引起生活质量的下降. 因此, 加强针对性的护理管理对提高化疗效果和改善不良情绪均具有重要的意义.

同行评议者
孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室

研发前沿
该研究对食管癌辅助化疗中面临的一系列护理问题进行深入的探讨, 并准确的了解患者的需求, 并通过引入质量反馈理论方法进行实施对患者的临床护理, 更好的解决食管癌辅助化疗的护理问题, 提高生活质量.

higher in the study group than in the control group, but the incidence rates of oral ulcer, esophagitis, esophageal obstruction, and gastrointestinal tract reaction were significantly lower in the study group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Quality feedback theory based nursing can significantly improve negative emotion, eliminate cancer related fatigue, and improve quality of life and prognosis in patients with esophageal cancer on chemotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Quality feedback theory; Esophageal cancer; Adjuvant chemotherapy; Cancer related fatigue; Quality of life

Lin Q, He NN, Shi HJ. Effect of quality feedback theory based nursing on cancer related fatigue and quality of life in esophageal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5207-5212 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5207.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5207

摘要

目的: 探讨质量反馈理论对食管癌辅助化疗患者癌因性疲乏及生存质量的影响.

方法: 将2013-07/2014-07在海南省人民医院拟行化疗的90例食管癌患者按照随机数字表法分为研究组45例和对照组45例, 对照组给予常规护理方案, 研究组以质量反馈理论为指导, 制定护理计划; 分别于护理前、护理后对两组患者癌因性疲乏、焦虑、抑郁评分、生存质量、健康知识得分、护理工作满意度进行评价.

结果: 护理后两组患者SAS、SDS评分均显著降低($P<0.05$), 其中护理后研究组SAS、SDS评分亦显著低于对照组($P<0.05$); 护理后研究组疲乏程度显著低于对照组, KPS评分显著高于对照组($P<0.05$). 两组患者护理后社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能、总分均显著提高, 其中护理后研究组社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能、总分显著高于对照组($P<0.05$). 护理后研究组康知识得分、护理工作满意度得分均显著高于对照组, 研究组口腔溃疡、食管炎、食管梗阻、胃肠道反应发生率均显著低于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 质量反馈理论能够显著改善食管癌化疗患者负性情绪, 消除癌因性疲乏, 提高患者生存质量, 对促进患者预后具有重要作用.

关键词: 质量反馈理论; 食管癌; 辅助化疗; 癌因性疲乏; 生存质量

核心提示: 食管癌辅助化疗中存在负面情绪, 且很容易产生癌因性疲乏(cancer related fatigue, CRF)状况. 临床中应用质量反馈理论可以更好的改善患者的负面情绪, 进一步提高其生活质量, 最终极大地消除了CRF, 临床应用价值高.

林芹, 何宁宁, 石海杰. 质量反馈理论对食管癌辅助化疗患者癌因性疲乏及生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5207-5212 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5207.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5207

0 引言

食管癌是临床上常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率居各类消化系肿瘤的第2位[1]. 手术、化疗是治疗食管癌的首选方法, 然而食管癌化疗后所致的癌因性疲乏(cancer related fatigue, CRF)[2]严重影响了患者的生活质量与预后. 调查显示食管癌化疗患者疲乏程度高于其他肿瘤, 患者多因虚弱、易受累、缺乏激情等主观感受而抗拒治疗, 部分患者甚至因CRF而中断治疗, 给患者的治疗带来困扰[3]. 质量反馈理论是基于实际工作中的问题, 对下一步工作计划进行补充和改善, 最终提高整体护理质量. 本研究拟对食管癌辅助化疗患者以质量反馈理论为指导制定护理计划, 观察患者的CRF及生活质量的影响, 旨在为食管癌患者化疗护理提供依据, 现将护理成果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-07/2014-07在海南省人民医院行手术治疗食管癌的90例患者作为研究对象, 所有患者均拟在术后住院行常规化疗. 男57例, 女33例; 年龄32-76岁, 平均60.4岁±7.9岁; 受教育程度: 小学-初中27例, 高中/中专39例, 大专及以上24例; 食管癌临床分期: Ⅰ期7例, Ⅱ期51例, Ⅲ期32例; CRF程度: 轻度疲乏17例, 中度疲乏58例, 重度疲乏15例. 纳入标准: (1)经病理活检证实为食管癌, 手术切除后拟行化学治疗; (2)意识清晰, 能够独立沟通; (3)卡氏评分≥40分; (4)取得患者知情, 并签署知

相关报道
食管癌辅助化疗中的临床护理方法在临床中已经有较多的报道, 多数均是以问题的方式进行解决问题, 最终达到改善的效果. 但是, 质量反馈理论的报道并不是很多见, 且本次研究对质量反馈理论引入进行重点阐述.

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 45)

分组	研究组	对照组	t/χ^2值	P值
性别(男/女)	29/16	28/17	0.048	0.827
年龄(岁)	60.1 ± 6.4	60.7 ± 8.3	0.384	0.351
受教育程度			0.526	0.769
小学-初中	15	12		
高中/中专	19	20		
大专及以上	11	13		
临床分期			0.819	0.664
I	4	3		
II	27	24		
III	14	18		
疲乏程度			3.300	0.192
轻	7	10		
中	33	25		
重	5	10		

情同意书. 排除标准: (1)合并有其他恶性肿瘤者; (2)肝肾功能不全、凝血功能异常或其他药物禁忌证者; (3)精神病史、意识障碍或语言表达不清者. 将符合标准的90例患者按照随机数字表法分为研究组45例和对照组45例, 两组患者性别、年龄、受教育程度、临床分期、CRF程度等一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者术后行顺铂+5-Fu化疗方案, 即静脉滴注顺铂20 mg/m^2, 第1-5天, 5-Fu 500 mg/m^2; 或紫杉醇+顺铂+5-Fu化疗方案, 即第1天静脉滴注紫杉醇175 mg/m^2、第1天顺铂80 mg/m^2、第1-5天5-Fu 750 mg/m^2. 对照组给予常规护理方案, 包括化疗准备、心理支持、饮食指导、自我观察等, 患者入院时进行健康宣教, 告知患者注意事项. 研究组以质量反馈理论为指导, 制定护理计划, 整个护理流程为: 评估患者情况-制定护理计划-实施护理-评价护理效果-修正、改进.

评估: 由护理部牵头、以护士长为负责人, 成立质量管理小组. 患者入组后首先针对自身情况进行综合评估, 根据评估的结果制定个性化的护理方案, 并将护理方案请相关专家认证, 一经通过按照护理方案实施护理; 同时将护理方案上报至护理部备案.

实施护理: (1)运动指导: 根据患者的身体情况鼓励患者进行适当运动, 运动量以不感到疲劳为宜, 注意劳逸结合; 平时加强个人卫生护理, 勤洗澡勤换衣; (2)饮食指导: 建议患者以流质或半流质饮食为主; 饮食结构以高热量、高蛋白、高维生素和纤维素为主, 避免使用辛辣、刺激性食物; (3)用药指导: 向患者及家属介绍化疗药物相关知识, 按时、按量、遵医嘱服药, 告诉患者有些不良反应如脱发、胃肠道反应是常见的不良反应, 停药后会自行消失, 避免因患者不了解药物情况而引起的恐慌.

效果评价: 在执行护理方案时, 责任护士将日常遇到的问题、执行步骤的偏差进行记录、总结; 护士长定期每周召开总结会, 对本周内出现的问题进行汇总, 并参考相关资料提出相应解决措施.

修正、改进: 将上一阶段护理中存在的问题解决办法以经验总结形式下发给每个病区护士, 并重新改进护理方案, 以完成逐渐循环、不断提升护理质量, 最终达到最佳护理效果.

1.2.2 观察指标: (1)采用Zung焦虑自评量表[4](Self-Rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表[5](Self-Rating Depression Scale, SDS)对患者护理前后焦虑、抑郁情绪进行评价, SAS、SDS满分均为100分, 其中临界分值为50分, 得分越高患者焦虑、抑郁情绪越严重; (2)采用简明疲乏量表[6](Brief Fatigue Inventory, BFI)对两组患者护理后CRF进行评价, BFI满分10分: 在纸上划10 cm直线, 0分代表无疲乏, 10分代表严重疲乏. 0-10分分别代表不同程度的疲乏程度, 其中0分代表无疲乏; 1-3分代表轻度疲乏; 4-7分代表中度疲乏; 8-10分代表重度疲乏. 采用KPS[7]对患者体能状况进行评价, KPS按照体能状况由低到高分为10档, 每档10分, 满分100分, 得分越高代表体能状况越好; (3)分别于入院时、出院前1 d采用生存质量采用SF-36简明健康状况量表[8]进行评价, SF-36量表由社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能和总分5项组成, 每项满分均为100分, 得分越高代表患者生活质量越高; (4)采用自行设计的调查问卷对两组患者健康知识得分、护理工作满意度进行评价, 调查问卷预实验Cronbach's α系数分别为0.817, 信效度良好; (5)记录两组患者化疗期间不良反应发生情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行检验, 计量资料采用mean±SD示, 两组间比较采用t检验, 计数资料以率的形式表示, 采用χ^2检验, 等级资料采用Wilcoxon秩和检验, 以

创新盘点

本研究对质量反馈理论引入食管癌辅助化疗护理中进行深入的分析, 并且从不同的角度和客观指标进行阐述应用的优越性, 尤其对提高患者的生活质量具有重要的应用价值, 文章的观点鲜明, 创新性也相对比较强.

应用要点
该研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 尤其对提高食管癌化疗患者的生活质量和改善不良情绪方面具有重要的优越性. 同时, 质量反馈理论的临床应用前景也相对比较广泛, 应用价值高.

表 2　两组患者护理前后SAS、SDS评分比较 (n = 45, mean ± SD,分)

分组	SAS		t值	P值	SDS		t值	P值
	护理前	护理后			护理前	护理后		
研究组	58.7 ± 7.4	42.6 ± 4.9	12.169	0.000	62.8 ± 7.9	41.4 ± 5.1	15.267	0.000
对照组	59.3 ± 8.2	47.8 ± 5.3	7.901	0.000	61.3 ± 7.5	48.9 ± 6.7	8.271	0.000
t值	0.364	4.833			0.924	5.975		
P值	0.358	0.000			0.179	0.000		

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 3　两组患者护理后CRF状况比较 (n = 45, n%)

分组	CRF				KPS评分(分)
	无疲乏	轻度	中度	重度	
研究组	14	16	12	3	87.5 ± 13.7
对照组	2	17	22	4	81.4 ± 10.5
Z/t值	Z = 4.464				Z = 2.371
P值	0.000				0.010

CRF: 癌因性疲乏.

P<0.05代表差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者护理前后SAS、SDS评分比较　护理后两组患者SAS、SDS评分均显著降低(P<0.05), 其中护理后研究组SAS、SDS评分亦显著低于对照组(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者护理后CRF状况比较　护理后研究组疲乏程度显著低于对照组, KPS评分显著高于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.3 两组患者护理前后生存质量比较　两组患者护理后社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能、总分均显著提高, 其中护理后研究组社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能、总分显著高于对照组(P<0.05)(表4).

2.4 两组患者健康知识得分、护理工作满意度比较　与对照组相比, 研究组护理后研究组康知识得分(61.6分±10.8分 *vs* 56.9分±8.9分)护理工作满意度得分(67.3分±12.6分 *vs* 57.9分±11.4分)均显著高于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05).

2.5 两组患者不良反应发生率比较　护理后研究组口腔溃疡、食管炎、食管梗阻、胃肠道反应发生率均显著低于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表5).

3 讨论

护理模式的不同, 对患者康复具有较大的影响. 食管癌患者化疗过程中身体受到严重伤害, 导致负性情绪明显, 因此需要对此类患者加强心理、生理方面的护理. 质量反馈理论是在不同总结护理工作中的经验, 并在下一步护理计划中进行改进和提升, 从而实现护理质量持续性提高, 对提高护理效率、改善患者预后具有重要作用. 有报道[9]称化疗引起的机体损伤会随时间逐渐增加, 即使中断化疗, 损害的后续效应依然会持续一段时间, 因此加强食管癌化疗期间护理显得尤为重要.

化疗期食管癌患者常对病情持回避态度, 因此多表现出情绪低落、自卑、失望等负性情绪, 对患者康复产生严重影响[10,11]. 本研究显示, 质量反馈理论能够显著改善患者的焦虑、抑郁情绪, 使患者保持健康的心理状态, 从内心增加战胜疾病的信心. 调查显示约有80%的肿瘤患者存在疲乏的经历, 其中75%的患者在化疗期间至少有几天感到疲乏, 25%的患者几乎每天都经历疲乏[12]. 食管癌患者由于进食障碍, 导致CRF显著高于其他肿瘤. 虽然CRF已被临床医生所关注, 但是针对CRF专门性护理依然较少. 本研究针对CRF的特点, 采用评估患者情况-制定护理计划-实施护理-评价护理效果-修正、改进模式, 保证了护理质量的连续性和持续改进性, 避免经验和直观护理的盲目性; 护理结果显示研究组疲乏程度显著低于对照组, KPS评分显著高于对照组, 与文献[13]报道结论一致, 说明质量反馈理论能够有效缓解患者疲乏、改善患者体力状态, 为提高患者预后提供了身体保障.

生存质量是个多维度概念, 包括躯体、社

表 4　两组患者护理前后生存质量比较 (n = 45, mean ± SD,分)

分组	研究组	对照组	t值	P值
社会功能				
护理前	45.2 ± 8.1	43.9 ± 9.2	0.711	2.760
护理后	57.5 ± 9.1	52.7 ± 7.3	0.239	0.004
t值	6.773	5.026		
P值	0.000	0.000		
角色功能				
护理前	45.9 ± 8.5	45.1 ± 9.0	0.434	0.333
护理后	62.3 ± 7.6	58.5 ± 6.1	2.616	0.005
t值	9.649	8.268		
P值	0.000	0.000		
躯体功能				
护理前	35.3 ± 4.2	36.2 ± 5.2	0.903	0.184
护理后	53.1 ± 5.4	48.7 ± 4.9	4.048	0.000
t值	17.454	11.736		
P值	0.000	0.000		
认知功能				
护理前	42.5 ± 5.3	44.1 ± 5.7	1.379	0.086
护理后	57.7 ± 7.3	52.4 ± 6.4	3.662	0.000
t值	11.303	6.497		
P值	0.000	0.000		
总分				
护理前	45.1 ± 5.2	46.4 ± 4.9	1.221	0.113
护理后	61.9 ± 7.8	54.8 ± 7.1	4.516	0.000
t值	12.022	6.532		
P值	0.000	0.000		

表 5　两组患者不良反应发生率比较 [n = 45, n(%)]

分组	口腔溃疡	食管炎	食管梗阻	皮炎	胃肠道反应
研究组	14(31.1)	11(24.4)	0	2(4.4)	16(35.6)
对照组	25(55.6)	22(48.9)	5(11.1)	3(6.7)	28(62.2)
χ^2值	5.475	5.789	5.294	0.212	6.403
P值	0.019	0.016	0.021	0.645	0.011

名词解释

癌因性疲乏：是指由于肿瘤及相关治疗引起患者长期紧张和痛苦而产生的一系列主观感觉，如虚弱、活动无耐力、注意力不集中、动力或兴趣减少等；

生存质量：全面评价生活优劣的概念，通常指社会政策与计划发展的一种结果.

会角色、认知、社会支持等各个方面, 影响肿瘤患者生存质量的原因较多, 其中CRF与生存质量关系最为密切. 有研究[14]报道称疲乏状态越明显, 生存质量越低; 而最大程度控制患者症状对改善患者生存质量影响最为显著. 质量反馈理论通过改善患者饮食结构、给予心理疏导、指导有氧运动等方式, 明显改善疲乏状态和临床症状, 使患者情绪高涨、精神愉快, 树立了患者对治疗的信心. 研究结果显示护理后研究组社会功能、角色功能、躯体功能、认知功能、总分显著高于对照组, 说明质量反馈理论对改善食管癌化疗患者的生存质量是积极有效的. 此外在质量反馈理论中增加了患者健康教育环节, 让患者掌握自我护理的相关知识, 一旦发现问题及时与护理人员联系, 提高了患者的康复信心和遵医嘱行为. 本研究结果显示研究组康知识得分、护理工作满意度得分均显著高于对照组, 研究组不良反应发生率显著低于对照组, 说明质量反馈理论在护理中针对护理工作的问题及时提出解决方案, 形成良性循环, 更能满足患者个性化的需求, 提高了护理质量、改善医患关系、促进患者预后.

总之, 质量反馈理论能够显著改善食管癌化疗患者负性情绪, 消除CRF, 提高患者生存

同行评价

本研究观点鲜明、可读性比较强, 文章的摘要明确, 全文概述也比较完整, 且重点也相对突出. 调理清晰, 文字简明扼要, 应用价值高, 对同行具较好的指导意义.

质量, 对促进患者预后具有重要作用. 但是由于本研究样本量偏少, 对其护理的长期效果仍待进一步观察.

4 参考文献

1 Shirai K, Tamaki Y, Kitamoto Y, Murata K, Satoh Y, Higuchi K, Ishikawa H, Nonaka T, Takahashi T, Nakano T. Prognosis was not deteriorated by multiple primary cancers in esophageal cancer patients treated by radiotherapy. *J Radiat Res* 2013; 54: 706-711 [PMID: 23381956 DOI: 10.1093/jrr/rrt002]

2 Yennurajalingam S, Kang JH, Cheng HY, Chisholm GB, Kwon JH, Palla SL, Bruera E. Characteristics of advanced cancer patients with cancer-related fatigue enrolled in clinical trials and patients referred to outpatient palliative care clinics. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 534-541 [PMID: 22917716 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.013]

3 李玉翠. 社区群体康复对老年食管癌术后化疗患者癌因性疲乏和生活质量的影响. 中华老年医学杂志 2014; 33: 616-618

4 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度. 中国心理卫生杂志 2012; 26: 676-679

5 王文菁, 谭文艳. Zung抑郁自评量表的因子分析. 广东医学 2011; 32: 2191-2193

6 Catania G, Bell C, Ottonelli S, Marchetti M, Bryce J, Grossi A, Costantini M. Cancer-related fatigue in Italian cancer patients: validation of the Italian version of the Brief Fatigue Inventory (BFI). *Support Care Cancer* 2013; 21: 413-419 [PMID: 22790224 DOI: 10.1007/s00520-012-1539-z]

7 Partl R, Richtig E, Avian A, Berghold A, Kapp KS. Karnofsky performance status and lactate dehydrogenase predict the benefit of palliative whole-brain irradiation in patients with advanced intra- and extracranial metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 662-666 [PMID: 22901382 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.009]

8 张磊, 徐德忠, 黄久仪, 李良寿. SF-36量表中文版的应用及分级截断点选择的研究. 中华流行病学杂志 2004; 25: 69-73

9 徐灵莉, 邓本敏, 唐玲, 刘玲, 李真华. 护理风险管理在糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗中的效果观察. 重庆医学 2012; 41: 3833-3834, 3836

10 文红英, 杨艳, 孙雪梅, 邓力, 张小燕, 苟静. 人文关怀护理在食管癌患者中的应用. 中国实用护理杂志 2010; 26: 23-24

11 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. 中华护理杂志 2012; 47: 1028-1031

12 Donovan KA, McGinty HL, Jacobsen PB. A systematic review of research using the diagnostic criteria for cancer-related fatigue. *Psychooncology* 2013; 22: 737-744 [PMID: 22544488 DOI: 10.1002/pon.3085]

13 Rovigatti U. Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Cancer Related Fatigue (CRF): two "fatigue" syndromes with overlapping symptoms and possibly related aetiologies. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 Suppl 3: S235-S241 [PMID: 23182646 DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.018]

14 申维玺, 马慧利, 孙燕, 刘玉梅, 王留兴. 食管癌患者癌因性疲乏与临床特征相关性的研究. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 624-625

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5213

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5213-5216
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效

洪海洲

洪海洲, 山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院 山东省东营市 257001

洪海洲, 副主任医师, 主要从事消化肝病的中医临床工作.

作者贡献分布: 本文由洪海洲独立完成.

通讯作者: 洪海洲, 副主任医师, 257001, 山东省东营市淄博路萃苑小区邮政信报箱8-14, 山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院. hxtbn@sohu.com

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-12
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B

Hai-Zhou Hong

Hai-Zhou Hong, Traditional Chinese Medicine Hospital, the Branch of Shengli Hospital of Petroleum Administration, Dongying 257001, Shandong Province, China

Correspondence to: Hai-Zhou Hong, Associate Chief Physician, Traditional Chinese Medicine Hospital, the Branch of Shengli Hospital of Petroleum Administration, 8-14 Postal Mailboxes, Zibo Road, Dongying 257001, Shandong Province, China. hxtbn@sohu.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-12
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To observe the clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir (ETV) in treating HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: One hundred and seventeen HBeAg-positive patients with CHB were randomly divided into a study group (n = 60) and a control group (n = 57). The control group was given ETV only (0.5 mg/d, orally), while the study group was additionally given Liuweiwuling tablets (1.5 g, *tid*, orally) on the basis of ETV. Both groups were treated for 24 wk. Clinical symptoms, liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and total bilirubin (TBIL)] and the negative conversion rates of HBV DNA and HBeAg were compared between the two groups.

RESULTS: After 24 wk of treatment, ALT, AST and TBIL were all significantly lower in the observation group (36.4 U/L ± 6.8 U/L, 39.4 U/L ± 8.3 U/L, 21.3 μmol/L ± 7.4 μmol/L) than in the control group (54.7 U/L ± 9.6 U/L, 63.1 U/L ± 7.7 U/L, 30.4 μmol/L ± 9.1 μmol/L, P < 0.05). The negative conversion rates of both HBV DNA and HBeAg were higher in the study group than in the control group, but the differences between the two groups were not significant (P > 0.05).

CONCLUSION: Liuweiwuling tablets combined with ETV in treating HBeAg-positive patients with CHB can significantly improve the liver function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
目前治疗乙型肝炎的抗病毒药物主要有干扰素、核苷酸类似物等, 然而其并不能及时、直接地控制肝脏炎症反应. 因而, 降酶抗炎类中药越来越受到关注.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所; 李慧, 副教授, 复旦大学基础医学院病理学系

研发前沿
HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者大多处于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)高复制状态，而持续高HBV载量与肝硬化累积发生率呈正相关，可独立预测肝硬化的发生. 患者如果治疗不及时，极易发展为肝硬化.

Key Words: HBeAg-positive; Chronic; Hepatitis B; Liuweiwuling tablets; Entecavir

Hong HZ. Clinical efficacy of Liuweiwuling tablets combined with entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5213-5216 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5213.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5213

摘要

目的: 探讨六味五灵片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床疗效.

方法: 将117例HBeAg阳性CHB患者按照随机数字表法分为研究组(n = 60)和对照组(n = 57). 对照组口服恩替卡韦0.5 mg, 1次/d; 研究组在对照组的基础上加服六味五灵片1.5 g, 3次/d. 疗程均为24 wk. 比较两组患者治疗前后的临床症状、肝功能血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、HBV DNA转阴率和HBeAg转阴率情况.

结果: 治疗24 wk后, 研究组患者ALT、AST、TBIL分别为36.4 U/L±6.8 U/L, 39.4 U/L±8.3 U/L, 21.3 μmol/L±7.4 μmol/L, 均明显低于对照54.7 U/L±9.6 U/L, 63.1 U/L±7.7 U/L, 30.4 μmol/L±9.1 μmol/L, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗后研究组HBV DNA、HBeAg转阴率均高于对照组, 但两组比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 六味五灵片联合ETV能显著改善HBeAg阳性CHB患者的肝功能, 同时降低ALT、AST.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: HBeAg阳性; 慢性; 乙型肝炎; 六味五灵片; 恩替卡韦

核心提示: 六味五灵片由五味子、莪术、灵芝孢子粉等6味中药材组方而成, 能从多靶点、多环节保护肝脏、抑制炎性因子对肝细胞的刺激. 对于病毒性肝病患者, 在应用抗病毒药物的同时加用六味五灵片效果更优.

相关报道
颜炳柱等通过研究指出，慢性乙型肝炎患者在应用恩替卡韦抗病毒的同时，加用六味五灵片可长久维持治疗效果，提高肝功能复常率，阻断肝纤维化进展.

洪海洲. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5213-5216

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5213.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5213

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是导致肝硬化重要原因, 据WHO推算, 2002年全球因肝硬化死亡的患者约30%为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝硬化[1]. 另外, 欧洲的两项研究[2,3]显示: 35%-55%的代偿期肝硬化患者的HBeAg为阳性, 且治疗后出现HBeAg血清转换或HBV DNA转阴的患者其预后一般较好. 目前, 治疗CHB的抗病毒药物主要有干扰素、核苷酸类似物等, 其中恩替卡韦是以其高效、低耐药的特点被广泛认为是抗HBV的首选, 然而其并不能及时、直接地控制肝脏炎症反应, 如降低血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)[4]. 因而, 降酶抗炎类中药越来越受到关注. 为了进一步证实降酶抗炎类中药对HBeAg阳性CHB患者的治疗效果, 本研究应用六味五灵片联合恩替卡韦(entecavir, ETV)对HBeAg阳性CHB患者进行治疗, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-05/2014-05山东省东营市胜利石油管理局胜利医院中医院门诊及住院收治的HBeAg阳性CHB患者117例, 所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》[5]中关于CHB的诊断标准, 且HBsAg和HBeAg均为阳性, HBV DNA>10^4 copies/mL, 10 ULN>ALT≥2 ULN, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)<84 μmol/L. 排除其他肝炎病毒感染者、自身免疫性肝病、脂肪肝、药物肝及重症肝病患者, 且近半年未应用过抗病毒药物. 117例患者按随机数字表法分为两组: 研究组60例, 男39例, 女21例, 年龄43.5岁±11.2岁, 病程6.7年±3.4年; 对照组57例, 男37例, 女20例, 年龄42.8年±12.6岁, 病程7.1年±3.9年. 两组患者在年龄、性别、病程、肝功能及病毒学指标方面比较差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 主要材料: 恩替卡韦片(国药准字H20052237, 中美上海施贵宝制药有限公司生产); 六味五灵片(国药准字Z20060238, 山东世博金都药业有限公司生产).

1.2 方法 对照组口服恩替卡韦片0.5 mg, 1次/d;

表 1　两组患者治疗前后血生化指标变化比较 (mean ± SD)

分组	*n*	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)
研究组	60	治疗前	137.4 ± 27.3	120.5 ± 22.6	65.4 ± 13.7
		治疗24 wk后	36.4 ± 6.8^{bc}	39.4 ± 8.3^{bc}	21.3 ± 7.4^{bc}
对照组	57	治疗前	139.2 ± 25.4	125.1 ± 65.4	62.6 ± 15.2
		治疗24 wk后	54.7 ± 9.6^{b}	63.1 ± 7.7^{b}	30.4 ± 9.1^{b}

^{b}P<0.01 *vs* 本组治疗前; ^{c}P<0.05 *vs* 对照组治疗24 wk后. TBIL: 总胆红素; ALT: 丙氨酸转移酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2　两组治疗24 wk后血清HBV DNA、HBeAg转阴率比较 [*n*(%)]

分组	*n*	HBV DNA转阴率	HBeAg转阴率
研究组	60	40(66.7)	39(65.0)
对照组	57	34(59.6)	28(49.1)
χ^2值		0.619	3.011
*P*值		0.431	0.083

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原.

研究组在对照组的基础上加服六味五灵片1.5 g, 3次/d. 两组疗程均为24 wk.

观察指标: 采用日立7600全自动生化分析仪检测肝功能(ALT、AST及TBIL); 采用PCR荧光定量法检测HBV DNA(HBV DNA定量<10^3 copies/mL为阴性), 试剂盒由深圳凯杰公司提供; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测HBeAg(P/N<2.1为阴性)同时, 实时观察有无药物不良反应发生.

统计学处理 应用SPSS19.0进行统计处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用*t*检验; 计数资料用*n*表示, 采用χ^2检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能比较 治疗后两组ALT、AST、TBIL均显著下降, 且研究组下降幅度更明显. 其中, 研究组治疗24 wk后ALT、AST、TBIL分别为36.4 U/L±6.8 U/L, 39.4 U/L±8.3 U/L, 21.3 μmol/L±7.4 μmol/L, 均明显低于对照组54.7 U/L±9.6 U/L, 63.1 U/L±7.7 U/L, 30.4 μmol/L±9.1 μmol/L, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组治疗24 wk后HBV DNA、HBeAg转阴率比较 研究组治疗24 wk后HBV DNA转阴率、HBeAg转阴率分别为66.7%和65.0%, 均高于对照组(59.6%和49.1%, *P*>0.05), 但两组比较均无统计学意义(表2).

2.3 不良反应 研究组1例出现轻度腹泻, 告知饭后0.5 h服用六味五灵片, 腹泻症状消失.

3 讨论

HBeAg阳性CHB患者大多处于HBV高复制状态, 而持续高HBV载量与肝硬化累积发生率呈正相关, 可独立预测肝硬化的发生, 因此如果治疗不及时, 极易发展为肝硬化[6]. 另外, Li等[7]通过对684例CHB患者进行研究得出: 肝硬化的年发病率约为2.1%, 而持续HBeAg阳性者的肝硬化年患病率为3.5%. 因此, 促进HBV DNA及HBeAg转阴对于抑制CHB进展至关重要.

本研究中所用ETV对HBV DNA聚合酶反转录活性部位具有特异性抑制作用, 可有效抑制HBV DNA复制, 且作用持久, 耐药率低, 肾毒性小, 因此被公认为是治疗CHB的首选药物[5,8,9]. 然而, 恩替卡韦只能从病原学控制的角度阻止肝组织炎症的发生, 并无直接抗炎作用, 因此, 对于CHB患者, 只要ALT≥2 ULN, 或证实存在明显炎症(分级≥G2), 均应考虑应用抗炎保肝类药物[4].

六味五灵片由五味子、连翘、女贞子、莪术、苣荬菜、灵芝孢子粉六味中药组成, 具有肝肾双补, 活血解毒的功效, 尤其适用于邪毒瘀热互结、肝肾两虚的CHB患者. 又由于六味五灵片多种药物成分, 能从多靶点、多环节保护肝脏、抑制炎性因子对肝细胞的刺激[10,11], 因此对于各种原因所致的血清转氨酶居高不下、反复无常均具有较好的治疗效果. 方中五味子具有益气滋肾之效, 是为君药; 现代研究发现他具有保护和修复肝细胞、抗氧化及清除自由基的作用[12,13]. 莪术、连翘共为臣药, 其中莪术具有行气破血之效, 现代研究发现他还具有改善微循环及抗肿瘤的作用[14,15], 其

应用要点
六味五灵片联合恩替卡韦可有效控制HBV DNA复制, 且能显著降低血清转氨酶水平, 改善肝功能, 且治疗过程中无任何与药物相关的不良反应.

同行评价

本文较好地分析研究了中西医结合方法治疗慢性乙型肝炎的疗效, 实验目的明确, 结果显而易见, 撰文表达清晰.

有效成分莪术醇可有效抑制肝星状细胞的释放, 提示其具有抗肝纤维化的潜能; 连翘具有清热解毒、消肿散结之效, 现代研究发现其有效成分连翘苷、齐墩果酸等具有降低ALT的作用[16]. 女贞子、苣荬菜共为佐药, 且其均含有抑制肝脏炎症的齐墩果酸, 另外, 女贞子还具有滋补肝肾的作用, 可协助君药五味子共同滋补肝肾[17,18]; 灵芝孢子粉为破壁后的灵芝, 破壁后其吸收率及药效得到明显提升, 益气扶正固本作用增强, 为方中使药; 现代研究发现其具有双向调节机体免疫的作用. 刘方军等[10]通过应用抗病毒药物联合六味五灵片治疗HBeAg阳性CHB得出: 六味五灵片不影响PEG-IFN-α-2a的抗病毒疗效, 且两药联用还能获得更高的肝功能复常率, 这可能与六味五灵片均具有免疫调节及抗炎作用有关. 另外, 颜炳柱等[11]通过研究指出, CHB患者在应用恩替卡韦抗病毒的同时, 加用六味五灵片可长久维持治疗效果, 提高CHB患者的肝功能复常率并改善肝纤维化程度.

本研究应用抗炎保肝类中药六味五灵片联合ETV治疗HBeAg阳性CHB患者24 wk后, 患者血清ALT、AST、TBIL均较治疗前显著下降, 且下降幅度大于单用ETV的对照组(P<0.05); 另外研究组HBV DNA、HBeAg转阴率分别为66.7%和65.0%, 虽然均高于对照组(59.6%和49.1%, P>0.05), 但两组比较差异无统计学意义, 因此认为两组抗病毒作用相似. 提示六味五灵片联合ETV可有效控制HBV DNA复制, 且能显著降低血清转氨酶水平, 改善肝功能, 且治疗过程中无任何与药物相关的不良反应. 但由于CHB患者大多需要长期用药, 因此其远期疗效还有待考究.

4 参考文献

1 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538 [PMID: 16879891]

2 Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, Christensen E, Giustina G, Noventa F. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-666 [PMID: 7814813]

3 de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-1635 [PMID: 1426884]

4 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中国实用内科杂志 2014; 34: 152-162

5 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 实用肝脏病杂志 2011; 14: 81-89

6 科技部十二五重大专项联合课题组. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 327-335

7 Li CZ, Cheng LF, Li QS, Wang ZQ, Yan JH. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6849-6856 [PMID: 24187460]

8 Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2006; 66: 1605-1622; discussion 1623-1624 [PMID: 16956310]

9 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]

10 刘方军, 刘智惠. 聚乙二醇干扰素α-2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎38例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2159-2162

11 颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹, 杨宝山. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1191-1194

12 李丽波, 王玉祥, 杨宏艳, 辛亚兵, 高涵. 五味子乙素诱导的HSP27和HSP70对Con A诱导小鼠肝损伤的保护作用. 第三军医大学学报 2013; 35: 1210-1214

13 齐彦, 郭丽新, 周迎春. 五味子对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用研究. 中医药学报 2009; 37: 26-27

14 江远, 熊丽. 莪术治疗肝病的研究进展. 中西医结合肝病杂志 2005; 15: 127-129

15 钟章锋, 陈修平, 吴铁, 王一涛. 莪术醇的研究进展. 中国药房 2010; 21: 2959-2961

16 张海燕. 连翘化学成分及药理活性的研究进展. 中药材 2000; 23: 657-660

17 邱蓉丽, 李璘. 中药女贞子化学与药理研究进展. 中药材 2007; 30: 891-894

18 郭立忠, 张悦. 女贞子的化学成分及药理作用. 长春中医药大学学报 2008; 24: 662

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5217

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5217-5221
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

一氧化氮水平对肝硬化患者心功能的评估价值

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白 洁

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁, 新疆医科大学第二附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830068

纪文静, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

新疆医科大学科技创新基金资助项目, No. XJC201258

作者贡献分布: 此课题由纪文静设计; 研究过程由梁灿灿与白洁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由熊静平提供; 数据分析由丁永年完成; 本论文写作由纪文静完成.

通讯作者: 丁永年, 教授, 830068, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市南湖东路北二巷38号, 新疆医科大学第二附属医院消化内科. 124391294@qq.com
电话: 0091-4609052
传真: 0991-4609130

收稿日期: 2015-08-03
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

Value of nitric oxide level in assessment of cardiac function in patients with cirrhosis

Wen-Jing Ji, Can-Can Liang, Yong-Nian Ding, Jing-Ping Xiong, Jie Bai

Wen-Jing Ji, Can-Can Liang, Yong-Nian Ding, Jing-Ping Xiong, Jie Bai, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830068, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Innovation Foundation of Xinjiang Medical University, No. XJC201258

Correspondence to: Yong-Nian Ding, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 38 Beierxiang, Nanhu East Road, Urumqi 830068, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 124391294@qq.com

Received: 2015-08-03
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To assess the correlations between heart function, serum nitric oxide (NO) level and Child-Pugh grade of liver cirrhosis in patients with cirrhosis.

METHODS: Cardiac systolic and diastolic function was measured by echocardiography, and serum concentrations of NO were measured by nitrate reductase method. The correlations between NO level, heart function and Child-Pugh grade were then analyzed.

RESULTS: Left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly higher in patients with Child-Pugh grade A or B cirrhosis than in those with Child-Pugh grade C, and there were also significant differences in LVEF between Child-Pugh grades A and B, and Child-Pugh grades B and C ($P < 0.01$). The E/A ratio decreased with the increase in the grade of Child-Pugh classification, and there were significant differences in the E/A ratio between the three groups ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between E/A ratio and Child-Pugh grade ($r = -0.935$, $P < 0.01$). The left atrial diameter (LA) was significantly higher in patients with Child-Pugh grade C than in those with Child-Pugh grade A or B ($P < 0.01$). Plasma NO levels were elevated with the increase in the grade of Child-Pugh classification, and there were significant differences in plasma NO levels between the three groups ($P < 0.01$). Spearman

背景资料
迄今为止, 国际上仍未形成肝硬化性心肌病的统一诊治体系, 近年来一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一种新的细胞信使逐渐进入人们视野, 国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少.

同行评议者
李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科; 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between plasma NO levels and Child-Pugh grade (r = 0.942, P < 0.01).

CONCLUSION: Plasma NO levels in patients with liver cirrhosis are higher than in normal people, and increase with the increase in the grade of Child-Pugh classification. There is a correlation between cardiac function and the degree of hepatic dysfunction in liver cirrhosis patients. Plasma NO levels in patients with liver cirrhosis are related to the damage of liver function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Heart function; Nitric oxide

Ji WJ, Liang CC, Ding YN, Xiong JP, Bai J. Value of nitric oxide level in assessment of cardiac function in patients with cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5217-5221 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5217.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5217

摘要

目的: 研究肝硬化患者心功能、血一氧化氮(nitric oxide, NO)水平与肝硬化Child-Pugh分级的相关性.

方法: 应用心脏彩超检测反映心脏收缩、舒张功能的指标, 应用硝酸还原酶法测定血浆NO浓度, 将不同肝功能Child-Pugh分级的心功能及NO值比较, 分析相关性.

结果: LVEF方面Child-Pugh A、B级均高于Child-Pugh C级, Child-Pugh A级与Child-Pugh B级比较、Child-Pugh B级与Child-Pugh C级比较, 均有显著性差异(P<0.01). E/A值随Child-Pugh分级逐步降低, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(P<0.01), Spearman相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 相关系数为-0.935(P<0.01); Child-Pugh C级肝硬化患者LAs均高于Child-Pugh A、B级, LAs在不同肝硬化Child-Pugh分级间的差异有统计学意义(P<0.01). 血NO在不同Child-Pugh分级间升高, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(均P<0.01), Spearman相关检验显示血NO与Child-Pugh分级呈正相关, 相关系数为0.942 (P<0.01).

结论: 肝硬化血NO值较正常组增高, 随Child-Pugh分级递增; 肝硬化心功能受损随肝功能恶化加重, 肝硬化血NO与肝功受损水平相关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 心功能; 一氧化氮水平

核心提示: 本文利用心脏彩超及硝酸还原酶法测定肝硬化患者心功能、血一氧化氮(nitric oxide, NO)水平, 探讨两者与肝硬化Child-Pugh分级的相关性, 研究结果显示, 肝硬化患者血清NO水平增高, 随Child-Pugh分级递增, 肝硬化患者心功能受损程度随肝功能恶化而加重. 所以, 跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义.

纪文静, 梁灿灿, 丁永年, 熊静平, 白洁. 一氧化氮水平对肝硬化患者心功能的评估价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5217-5221 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5217.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5217

0 引言

相关研究[1-4]显示肝硬化患者可合并心功能不全. 肝硬化患者并发心脏结构功能及电生理活动异常, 主要与心肌的损伤有关, 被称为“肝硬化性心肌病”[5,6]. 迄今为止, 国际上仍未形成肝硬化性心肌病的统一诊治体系, 近年来一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一种新的细胞信使逐渐进入人们视野, 国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少, 本研究通过心脏彩超与血NO水平联合评价肝硬化患者心功能、肝功能状态.

1 材料和方法

1.1 材料 实验组: 2012-11/2013-11入住新疆医科大学第二附属医院的肝硬化患者60例, 年龄18-70岁, 诊断符合2000年全国传染病与寄生虫和肝病学会议修订的标准, 上述所有患者均无既往慢性心脏病、高血压、慢性肺病史, 按肝功能Child-Pugh分级, A级18例, B级20例, C级22例. 对照组: 体检中心年龄匹配的健康体检者60例, 肝功正常, 乙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒标志物阴性, 无肝病病史, 无上述标准

研发前沿
肝硬化心肌病发病机制目前未能明了, 导致其目前缺乏有效的临床监测指标, 而依赖传统心脏彩色多普勒超声等心功能检测对疾病发展预测和严重程度评价价值有限. 因此, 有必要寻找一种灵敏、高效的指标以监测CCM的发生、病情发展和预后较大的临床意义, 而且对履行肝移植换真手术风险评价有重要价值.

相关报道
NO是目前认识的肝硬化心肌病发病重要信号分子, cGMP常作为衡量NO合成的间接指标. 目前在动物研究发现, 肝硬化动物模型血浆及心脏组织中NO依赖性cGMP含量显著增高, 且增加的NO主要由诱导型一氧化氮合酶iNOS诱导产生, 提示NO途径可能在肝硬化心肌病的发生中起重要作用.

表 1 肝功能 Child-Pugh分级与LVEF、E/A、LAs、血NO水平比较

Child-Pugh分级	*n*	LVEF(%)	E/A	LAs(mm)	NO(μmol/L)
Child-Pugh A级	18	58.7±0.38	1.01±0.04	30.98±0.54	87.79±3.09
Child-Pugh B级	20	60.80±1.11[b]	0.88±0.04[b]	29.42±0.67[b]	97.59±2.80[b]
Child-Pugh C级	22	57.96±0.67[bd]	0.55±0.04[bd]	33.67±0.75[bd]	108.66±2.74[bd]

[b]*P*<0.01 *vs* Child-Pugh A级; [d]*P*<0.01 *vs* Child-Pugh B级. NO: 一氧化氮; LVEF: 左室射血分数; LAs: 左房直径; E/A: E波最大流速与A波最大流速比值.

创新盘点

国内关于肝硬化与血NO水平的关系研究相对较少, 尤其对肝硬化患者心功能与血NO水平的检测研究甚少, 本研究通过心脏彩超与血NO水平联合评价肝硬化患者心功能、肝功能状态, 对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义.

所列疾病.

1.2 *方法* (1)所有患者均行实验室检查, 包括肝功能检查、血凝检查; (2)所有患者均行心脏B超检查. 记录反应心脏收缩功能的指标: 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 反应心脏舒张功能的指标: 左房直径(left atrial diameter, LAs)、E波最大流速、A波最大流速、E/A比值; (3)所有病例均于清晨空腹采集肘静脉血4 mL, 硝酸还原酶法测血浆NO水平, NO测定由肝病实验室专业人员严格按试剂说明书操作.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 实验组与对照组NO水平的比较采用*t*检验; Child-Pugh A、B、C级之间LVEF、E/A、LAs、血NO的比较分别采用单因素的方差分析, 组间两两比较*q*检验, 血NO值、E/A值与Child-Pugh分级间的相关性采用Spearman检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *实验组与对照组的LVEF、E/A、LAs及血NO水平比较* 实验组LVEF、E/A较对照组降低(59.13%±1.46% *vs* 60.76%±1.21%, 0.80±0.20 *vs* 1.26±0.14), LAs、NO较对照组升高(31.44 mm±1.93 mm *vs* 27.55 mm±0.88 mm, 98.71 μmol/L±9.04 μmol/L *vs* 71.71 μmol/L±3.68 μmol/L).

2.2 *肝硬化患者心功能与肝功能Child-Pugh分级的关系* Child-Pugh A、B、C级之间LVEF、E/A、LAs、血NO的比较分别采用单因素的方差分析, 组间两两比较*q*检验, 血NO值、E/A值与Child-Pugh分级间的相关性采用Spearman检验: LVEF方面Child-Pugh A、B级均高于Child-Pugh C级, Child-Pugh A级与Child-Pugh B级比较、Child-Pugh B级与Child-Pugh C级比较, 均有显著性差异(*P*<0.01). E/A值随Child-Pugh分级逐步降低, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(*P*<0.01), Spearman相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 相关系数为-0.935(*P*<0.01); Child-Pugh C级肝硬化患者LAs均高于Child-Pugh A、B级, LAs在不同肝硬化Child-Pugh分级间的差异有统计学意义(*P*<0.01). 血NO在不同Child-Pugh分级间升高, Child-Pugh A、B、C级三者间两两比较差异均有统计学意义(均*P*<0.01), Spearman相关检验显示血NO与Child-Pugh分级呈正相关, 相关系数为0.942(*P*<0.01)(表1).

3 讨论

本研究结果表明, 肝硬化患者存在不同程度心功能的改变, 肝硬化患者的心功能受损程度随肝功能的恶化而加重, 肝硬化患者血NO水平与肝功受损水平相关.

肝硬化患者血流动力学的改变主要表现为高排低阻的高动力循环[7-9], 本研究通过心脏B超记录反应心脏收缩功能的LVEF, 观察到不同肝功能Child-Pugh分级的肝硬化患者的左室收缩功能的差异, Child-Pugh C级肝硬化患者的LVEF值均低于Child-Pugh A级和Child-Pugh B级, 尤其Child-Pugh C级LVEF值明显低于Child-Pugh B级, 本结果表明, 随着肝功能的逐步恶化, 在轻度和中度肝硬化时, 即Child-Pugh A级和Child-Pugh B级, 心脏为了维持机体高动力循环状态而选择了增加输出量这种代偿性机制, 但到重度肝硬化时, 即Child-Pugh C级, 心脏的上述代偿机制远不能满足机体循环需要, 从而出现失代偿, 引起左室射血分数下降, 肝硬化患者长期处于这种高动力超负荷的血流动力学异常状态, 必然导致心脏收缩功能的损害, 在肝移植后, 患者心输出量下降, 说明心脏功能异常可随肝功能的好转而有所恢复.

心脏舒张功能减退在心脏彩色多普勒超

应用要点

跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义. 无创性的心脏彩色多普勒超对发现肝硬化患者早期心功能不全亦有重要价值, 当显示左室射血分数下降, 左房直径增大, E/A<1时应注意肝硬化心肌病发生的可能.

声上表现为E/A值下降、左房增大(左房直径>35 mm). 左室功能不全导致左室充盈压增高, 左房为了满足左室充盈的需要, 必须通过心肌的肥厚伸展增加心房壁的张力, 最终导致左房腔的扩大. 本研究通过心脏B超记录E/A值、LAs, 观察到肝硬化患者E/A较正常组明显下降, LAs较正常组明显增加, 左房增大概率明显增加, 表明肝硬化患者心脏舒张功能减退, Child-Pugh B级E/A值较Child-Pugh A级降低, Child-Pugh C级E/A值较Child-Pugh A级和Child-Pugh B级显著降低, 且Child-Pugh C级肝硬化患者LAs显著增加, 考虑与晚期肝硬化患者心脏的代偿能力处于边缘状态有关. 应用线性相关检验显示E/A值与Child-Pugh分级间呈负相关, 表明肝硬化患者心脏舒张功能的损害随着肝功能损害程度的加重而逐渐加重, 说明肝硬化患者存在左室舒张功能障碍, 与既往研究[10-12]相符.

近年来研究[13]认为, NO是参与肝硬化高动力循环的血管扩张剂. 本研究显示肝硬化患者血NO水平与肝功损害程度有关, Spearman相关检验显示血浆NO值与Child-Pugh分级间呈正相关, 表明血浆NO值随Child-Pugh分级逐步增高. NO是具有多种生物活性的小分子物质, 属于细胞内信使和神经递质, 内源性的NO是一种强烈的血管舒张因子, 是*L*-精氨酸在NO合成酶作用下形成的. 由于肠道黏膜屏障功能缺陷, 异常门-体分流等严重的肝脏血液循环紊乱, 肝硬化患者不少存在着内毒素血症, 导致心脏抑制性物质灭活减少而生成增加, 内毒素可诱导NO合成酶产生, NO产物的增多导致血管松弛, 故引起外周血管扩张, 促进高动力循环.

总之, 肝硬化心肌病是一个多因子参与的复杂过程, 其临床表现隐匿, 严重影响患者预后, 发病机制可能与体内神经体液调节紊乱等因素有关[14-19], 故跟踪监测肝病患者的血清NO水平对了解肝病的演变过程、改善患者的预后具有重要指导意义. 无创性的心脏彩色多普勒超对发现肝硬化患者早期心功能不全亦有重要价值, 当显示左室射血分数下降, 左房直径增大, E/A<1时应注意肝硬化心肌病发生的可能.

4 参考文献

1 Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, Arroyo V, Ginès P. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013; 58: 51-57 [PMID: 22989573 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.027]

2 Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol* 2007; 47: 373-380 [PMID: 17459513]

3 Busk TM, Bendtsen F, Møller S. Cardiac and renal effects of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 523-530 [PMID: 23325273 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835d09fe]

4 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 263-265

5 金国贤, 金硕, 陈刚, 邵丽春. 肝硬化患者血浆前脑利钠肽和血清心肌肌钙蛋白I水平变化及临床意义. 实用临床医药杂志 2015; 19: 41-43

6 刘卫英, 肖琳, 张泽高, 邓泽润, 鲁晓擎, 张跃新. 乙型肝炎和肝硬化患者血清血管紧张素系统的变化及其与肝纤维化的关系. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 352-355

7 Rodseth RN, Biccard BM, Chu R, Lurati Buse GA, Thabane L, Bakhai A, Bolliger D, Cagini L, Cahill TJ, Cardinale D, Chong CP, Cnotliwy M, Di Somma S, Fahrner R, Lim WK, Mahla E, Le Manach Y, Manikandan R, Pyun WB, Rajagopalan S, Radovic M, Schutt RC, Sessler DI, Suttie S, Vanniyasingam T, Waliszek M, Devereaux PJ. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 2013; 119: 270-283 [PMID: 23528538 DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829083f1]

8 Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15492-15498 [PMID: 25400434 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492]

9 江登丰, 毛华, 黄纯炽, 陈春林. 肝硬化患者心功能改变及其与肝功能的关系. 肝脏 2011; 16: 439-441

10 纪文静, 阿孜古力•阿不来提. 肝硬化心肌病. 医师在线 2014; 1: 53-54

11 Sun FR, Wang Y, Wang BY, Tong J, Zhang D, Chang B. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 50-54 [PMID: 21269935]

12 Silvestre OM, Bacal F, de Souza Ramos D, Andrade JL, Furtado M, Pugliese V, Belleti E, Andraus W, Carrilho FJ, Carneiro D'Albuquerque LA, Queiroz Farias A. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function. *Ann Hepatol* 2013; 12: 85-91 [PMID: 23293198]

13 Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013; 33: 1158-1165 [PMID: 23617332 DOI: 10.1111/liv.12187]

14 Giannini E, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, Chiarbonello B, Polegato S, Bellotti M, Milazzo S, Borgonovo G, Testa R. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients? *Liver Int* 2004; 24: 465-470 [PMID: 15482344]
15 Ratanasit N, Karaketklang K, Chirakarnjanakorn S, Krittayaphong R, Jakrapanichakul D. Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 19 [PMID: 24929939 DOI: 10.1186/1476-7120-12-19]
16 Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 177-186 [PMID: 24217347 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.210]
17 Licata A, Corrao S, Petta S, Genco C, Cardillo M, Calvaruso V, Cabibbo G, Massenti F, Cammà C, Licata G, Craxì A. NT pro BNP plasma level and atrial volume are linked to the severity of liver cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e68364 [PMID: 23940514 DOI: 10.1371/journal.pone.0068364]
18 Møller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1101-1108 [PMID: 23041091 DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.089]
19 Brondex A, Arlès F, Lipovac AS, Richecoeur M, Bronstein JA. [Cirrhotic cardiomyopathy: a specific entity]. *Ann Cardiol Angeiol* (Paris) 2012; 61: 99-104 [PMID: 22115174 DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.004]

同行评价
本研究探讨了肝硬化患者心功能、血NO水平与肝硬化Child-Pugh分级的相关性, 具有一定的临床意义, 研究分组可行, 方法合理, 结果可信.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5222

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5222-5227
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜下十二指肠乳头括约肌切开术与十二指肠乳头球囊扩张术在治疗胆总管结石中的比较

席利力, 高鸿亮, 排组拉•沙拉依阿当, 姚 萍

席利力, 高鸿亮, 排组拉•沙拉依阿当, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

席利力, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊断及内镜下治疗研究.

作者贡献分布: 席利力主要完成本课题的研究设计, 收集整理资料、数据分析及论文撰写; 高洪亮参与论文撰写; 排组拉•沙拉依阿当参与收集整理资料; 技术操作由姚萍完成.

通讯作者: 姚萍, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化内科. pingyaozh@sina.com
电话: 0991-4362608

收稿日期: 2015-08-17
修回日期: 2015-09-29
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

背景资料
目前在胆总管结石的治疗中主要有内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)两种较为常用的内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)技术方法. 两种方法在胆总管中小结石的治疗中均有一定价值, 但是都有一定的优缺点及适用范围.

Endoscopic sphincterotomy *vs* endoscopic papillary balloon dilation for retrieval of common bile duct stones

Li-Li Xi, Hong-Liang Gao, Paizula•Shalayiadang, Ping Yao

Li-Li Xi, Hong-Liang Gao, Paizula•Shalayiadang, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ping Yao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan North Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2015-08-17
Revised: 2015-09-29
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

同行评议者
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of endoscopic papillary balloon dilation (EPBD) with endoscopic sphincterotomy (EST) in the treatment of common bile duct stones.

METHODS: A retrospective review of 266 patients with common bile duct stones treated at our hospital was conducted. Basic situations, stone diameter, stone extraction method, stone-free rate, and complications were compared between the EST group and EPBD group.

RESULTS: Complete stone clearance was achieved in 94.1% of patients in the EST group and 95.4% of those in the EPBD group ($P > 0.05$). Complications occurred in 9.6% of patients in the EST group and 11.5% of those in EPBD group ($P > 0.05$). The frequency of acute pancreatitis was higher in the EPBD group than in the EST group (9.2% *vs* 3.7%; $P < 0.05$). Hemorrhage occurred only in the EST group ($P < 0.05$). Performances of pancreatography and mechanical lithotripsy were risk factors for postoperative pancreatitis. Billroth II gastrectomy, peripapillary duodenal diverticulum, and bile duct stone diameter were factors influencing successful stone removal.

CONCLUSION: EST and EPBD are approximately equivalent in terms of successful clearance of common bile duct stones and overall complications. Performances of pancreatography and mechanical lithotripsy are risk factors for postoperative pancreatitis. The procedure of EPBD is more simple and especially safer for

elderly and patients with coagulation dysfunction or requiring anti-coagulation treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic sphincterotomy; Endoscopic papillary balloon dilation; Common bile duct stones

Xi LL, Gao HL, Paizula•Shalayiadang, Yao P. Endoscopic sphincterotomy *vs* endoscopic papillary balloon dilation for retrieval of common bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5222-5227 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5222.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5222

摘要

目的: 对比研究内镜下十二指肠乳头扩约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)治疗胆管结石的安全性和有效性.

方法: 回顾性分析新疆医科大学第一附属医院266例胆管结石住院患者的临床资料, 分别对EST组和EPBD组病例的基本情况、结石直径、取石方法、结石取净率、并发症等进行比较.

结果: EST组和EPBD组结石清除率分别为94.1%和95.4%(P>0.05); EST组和EPBD组总体并发症的发生率分别为9.6%和11.5%(P>0.05); EPBD组术后胰腺炎的发生率高于EST组, 分别为9.2%和3.7%(P<0.05); 术后出血仅发生在EST组(P<0.05); 胰管造影和机械碎石是EST或EPBD术后急性胰腺炎的风险因素; 毕二式胃大部切除术后, 十二指肠乳头旁憩室, 胆管结石直径均是影响结石成功取出的因素.

结论: EST和EPBD在取石成功率方面效果相似; 总体并发症的发生率相近; 胰管造影和机械碎石是术后急性胰腺炎的风险因素; EPBD操作简便, 特别适合凝血功能障碍和需要抗凝治疗的患者, EPBD在胆管结石的治疗中有广泛前景.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 十二指肠乳头括约肌切开术; 十二指肠乳头球囊扩张术; 胆总管结石

核心提示: 目前十二指肠乳头小切开联合十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)后取石比较流行, 此类文章较多. 但是对于中小结石来说, 单纯切开或扩张已经能解决大部分胆总管结石, 临床上对十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy)和EPBD两者取石的优缺点相关的文章较少, 通过此研究对两者在取石的成功率, 并发症及应用前景等方面的比较为临床提供参考.

席利力, 高鸿亮, 排组拉•沙拉依阿当, 姚萍. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术与十二指肠乳头球囊扩张术在治疗胆总管结石中的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5222-5227 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5222.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5222

0 引言

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)由于较低的费用和较小的侵入已经逐步取代外科手术而成为治疗胆总管结石的有效方法[1]. 目前在胆总管结石的治疗中主要有内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)两种较为常用的ERCP技术方法. 但随着EST的广泛应用, 与EST相关的术后并发症却日益受到关注, 为了避免胆道括约肌的永久损坏, 早在20世纪80年代, Staritz等[2]就首次报道了EPBD是代替EST的有效方法. 有报道[3]认为, EPBD比EST有较高的术后胰腺炎的发生率, 因此使其在临床上的应用受到了一定限制. 但由于EPBD和EST具有相同的胆总管结石取尽率, 且其保留胆道括约肌功能, 使其再度流行起来[4]. 本文性分析了新疆医科大学第一附属医院消化内科266例行EPBD和EST的病历资料, 通过对胆总管结石的一次取尽率、结石的直径、两种手术方式所产生的手术近期并发症等主要指标进行对比研究, 比较两种方法在治疗肝外胆管结石方面的异同, 为使其在临床上更好的应用提供经验. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-08/2015-03新疆医科大学第一附属医院诊断为肝外胆管结石并行EST和EPBD取石治疗的住院患者266例, 患者采取的治疗方式完全随机. 其中行EST的136例, 行EPBD的130例. 其中男性159例, 女性107例. 患

研发前沿
不同的取石方法在胆总管结石治疗的成功率及安全性方面均有一定的差异. 如何用更安全及有效的方法是临床关注的焦点. 用大样本的临床研究来比较不同的治疗方法, 从而选出最为合理的治疗手段是今后研究的方向.

相关报道
ERCP在胰胆管疾病治疗中的应用日趋成熟, 因其具有安全、简便、并发症少等优点, 已成为胰胆管疾病治疗的重要手段. EPBD和EST是较为常用的方法, 比较两种方法在治疗肝外胆管结石方面的异同, 为其在临床上更好的应用提供经验.

创新盘点

分别对EST组和EPBD组病例的基本情况、结石直径、取石方法、结石取净率、并发症等进行比较, 得出两者在取石成功率方面效果相似, 总体并发症的发生率相近, EPBD组比EST组有较高急性胰腺炎的发生率, EPBD特别适合凝血功能障碍的患者.

表 1 研究对象临床资料

分组	*n*	性别 (男/女)	年龄 (岁)	胆管直径 (mm)	结石直径 (mm)	既往胆囊手术 *n*(%)	乳头旁憩室 *n*(%)
EST组	136	81/55	66.7±17.9	14.3±4.5	8.8±3.5	46(33.8)	54(39.7)
EPBD组	130	78/52	61.7±15.4	12.5±5.6	7.9±2.7	40(30.7)	41(31.5)

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头球囊扩张术.

表 2 EST组与EPBD组结石取出情况比较 *n*(%)

分组	结石完全清除	操作次数			机械碎石
		1次	2次	≥3次	
EST组	128/136(94.1)	118/128(92.2)	8	2	39(30.5)
EPBD组	124/130(95.4)	116/124(93.5)	7	1	35(28.2)
*P*值	>0.05	>0.05	–	–	>0.05

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头球囊扩张术.

者的性别, 年龄, 胆总管直径, 结石数目, 结石大小, 既往手术史, 乳头旁憩室等基线资料在两治疗组中比较无统计学意义(P>0.05)(表1). 所用到设备有OLYMPUS JF240/TJF240内镜, 标准X线造影导管, ERBE200高频电发生器, 机械碎石网篮, 柱状扩张气囊及取石球囊.

1.2 方法

1.2.1 治疗: EPBD组患者在行ERCP和选择性胆管插管后, 将一根标准的0.025或0.035导丝插入胆管, 沿导丝插入适当直径的扩张球囊, 球囊定位于十二指肠乳头, 以6-8 atm(1 atm = 101.325 kPa)压力将造影剂注入球囊持续扩张, 待球囊中间的腰部消失, 停止注射, 扩张需要持续15-30 s 乳头扩张后再用取石网篮或取石球囊取尽结石. 若结石较大, 机械碎石后再取出. EST组患者在常规行ERCP胆管造影后, 在导丝引导下放入十二指肠乳头切开刀, 使乳头位于左侧11点或12点方向, 接通电凝器切开乳头. 后再用网篮或球囊取石, 结石较大难以取出时采用机械碎石. 结石取出后放置胆管支架或行鼻胆管引流, 结石取出的标准是在造影后胆道无充盈缺损.

1.2.2 术后评价: 术后需要观察的临床症状有腹痛, 腹胀, 恶心, 呕吐, 发热及黑便. 术后4、12和24 h后测定血淀粉酶. 常见并发症为术后胰腺炎, 诊断标准如下: 术前无胰腺炎, 术后4 h血淀粉酶升高到正常3倍以上, 同时伴有腹痛, 恶心和呕吐, 发热和腹膜刺激征以及其他一些临床体征; 通过影像学检查发现胰腺形态学改变. 术后近期并发症包括1 wk内出现急性胰腺炎, 出血和消化系穿孔等[5,6].

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0软件包进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 各组间数据的比较采用t检验; 计数资料用χ^2检验使用非条件Logstic回归来评价手术成功率和术后胰腺炎的发生率. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 EST组与EPBD组结石取出情况比较 EST组与EPBD组结石取出情况比较如表2. EST组与EPBD组在对结石的总体清除率是相似的(P>0.05); 第一次取石成功率在EST与EPBD组无明显差异(P>0.05); 使用机械碎石在两组间也无明显差异(P>0.05). 其结果表明无论EST或EPBD, 无论结石大小, 两组在结石的总体清除率方面无明显差异. EST组共有8例结石未能取出, 其中5例因结石较大, 机械碎石后也未能取出, 后转为外科手术, 其中1例发生十二指肠穿孔终止手术, 2例发生乳头切开后出血, 结石未取出. EPBD组有6例结石未能取出, 其中4例结石较大未能取出转外科手术, 1例患者无法配合终止操作, 1例由于毕二式术后操作困难, 插管失败而终止.

2.2 两组患者术后并发症情况 术后并发症情况如表3. EST组与EPBD组术后总体并发症的发

表 3 EST组与EPBD组术后并发症情况比较 *n*(%)

分组	*n*	胰腺炎	胆管炎	出血	穿孔	合计
EST组	136	5(3.7)	4(2.9)	4(2.9)	1(0.7)	13(9.6)
EPBD组	130	12(9.2)	3(2.3)	0	0	15(11.5)
*P*值		< 0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

EST: 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头球囊扩张术.

表 4 多变量回归分析中术后胰腺炎的危险因素

危险因子	OR值	95%可信区间	*P*值
取石方法(EPBD)	5.00	1.21–20.19	0.02
机械碎石	5.78	1.36–22.57	0.02
胰管造影	40.3	2.70–503.4	0.00
结石直径(≥10 mm)	1.16	0.25–5.37	0.35
多发结石(≥2)	1.37	0.13–13.72	0.76
年龄(≥60岁)	0.63	0.47–8.35	0.71
性别(女性)	1.89	0.51–7.47	0.34

EPBD: 十二指肠乳头球囊扩张术.

应用要点

依据患者的具体情况, 选择较为合适的取石方法, 综合考虑安全性, 有效性以及患者的经济情况等, 具体问题具体分析, 做到量体裁衣.

生率相似(*P*>0.05); 其中EPBD组术后胰腺炎的发生率明显高于EST(*P*<0.05); EST组与EPBD组术后胆管炎的发生率相似(*P*>0.05); 术后出血在EST组与EPBD组有差异(*P*<0.05); EST组发生穿孔1例, 两组无统计学差异. 本组研究中共发生胰腺炎17例, 其中EST组中发生重症胰腺炎1例, 发生十二指肠穿孔1例, 消化道出血4例, 其中上消化道大出血1例. 本研究中对对不同取石方法, 患者性别, 年龄, 结石的大小与数目, 机械碎石与胰管造影等有可能影响术后胰腺炎发生的相关因素进行Logistic回归分析, 结果表明不同操作方法, EPBD会增加术后胰腺炎的风险(OR = 5.00, *P* = 0.02); 机械碎石(OR = 5.78, *P* = 0.02)和胰管反复造影(OR = 40.3, *P* = 0.00)都会增加术后胰腺炎的风险(表4).

2.3 结石成功取出的相关因素分析 本研究中对影响结石成功取出的相关因素包括患者的性别, 年龄, 结石的直径, 胃大部切除术后毕二式, 乳头旁憩室, 胆囊切除术史等相关因素进行多变量回归分析, 结果显示毕二式胃大部切除术后(OR = 5.34, 95%CI: 2.21-12.85, *P*<0.05), 十二指肠乳头旁憩室(OR = 2.37, 95%CI: 1.06-5.42, *P*<0.05), 胆管结石直径(OR = 2.59, 95%CI: 1.17-5.93, *P*<0.05)均是影响结石成功取出的因素(表4).

3 讨论

20世纪80年代, EPBD由于频繁的并发症的发生被逐渐摒弃, 而这些并发症中主要是急性胰腺炎. 但随着腹腔镜技术的发展, EPBD在ERCP中的使用再次兴起. 在1993年, Mac Mathuna等[7]报道了用EPBD治疗胆管结石的良好疗效. 随后, 有关EPBD在ERCP中的应用的相关研究逐渐增多. 本研究主要针对EST和EPBD的有效性, 安全性以及在ERCP中的选择等诸多问题解决临床上长期存在的一些争议性话题.

在本组研究中, EST和EPBD具有相似的结石清除率. 两种取石方法在结石的清除率中无明显差异, 表明两种方法最终都会达到较为满意的取石效果. 但在很多研究中, 仅选择有小结石的患者做EPBD, 这样选择性治疗与未选择的EST治疗比较, 结石取净率是不恰当的. 多重回归分析显示取石成功率与结石直径, 十二指肠乳头旁憩室以及毕二式胃大部切除术后相关. 结石直径超过10 mm, 存在十二指肠乳头旁憩室或为毕二式胃大部切除术后, 都会加大取石难度.

本研究中EST组与EPBD组术后总体并发症发生率相似, 但EPBD组术后胰腺炎的发生率明显高于EST(9.2% *vs* 3.7%, *P*<0.05). 根据

名词解释

内镜逆行胰胆管造影(ERCP): 是在内镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂, 从而逆行显示胰胆管的造影技术, 是目前公认的诊断胰胆管疾病的金标准.

多重回归分析研究[8,9]结果表明, EPBD是术后胰腺炎发生的危险因素. 本组研究术后胰腺炎多重分析结果(OR = 5.00, P = 0.02), 与报道吻合. 研究表明胰管造影和EPBD是术后胰腺炎的危险因素. 本研究中, EPBD组12例术后胰腺炎均为轻症, 经过内科保守治疗后均好转出院, EST组中1例发生重症胰腺炎, 经过积极的综合治疗1 mo后好转出院, 无术后胰腺炎死亡病例. 据报道不必要的胰管内插管或胰管内造影(OR = 2.7, 95%CI: 1.2-6.3, P = 0.016)是EPBD术后发生胰腺炎的危险因素[10]. 造影剂进入胰管, 流出不畅, 从而导致胰管压力增高是导致术后胰腺炎的主要原因[11,12]. 另外导丝反复进入胰管, 会导致胰管水肿而诱发胰腺炎. 本组研究中, 多重回归分析表明胰管造影会增加术后胰腺炎的风险(OR = 40.3, P = 0.00), 与报道[13]相符合. 因此在进行内镜操作时应该避免不必要的胰管插管或胰管内注射造影, 同时, 我们认为乳头切开或球囊扩张后如果结石预计能够取出, 应该尽量减少机械碎石的次数以降低术后胰腺炎发生风险. 研究报道[14]EST术后出血及穿孔等并发症较多. 本研究中, EST组术后出血的发生率为2.2%, 而EPBD组出血的发生率为0(P<0.05). 其中1例肝硬化患者术后发生消化道大出血. 因此在术式的选择上, 应该充分考虑到其可能引发的并发症情况: 根据ERCP2010年指南[15]对于有凝血功能障碍, 近期服用抗凝药(1 wk以内), 肝硬化门脉高压等的患者, 应先纠正凝血功能, 停用抗凝药物至少5-7 d, 但有时考虑到抗凝治疗的停止可能会导致血栓栓塞事件发生, 最好选用EPBD取石术;而对于既往有胰腺炎和高淀粉酶血症病史的患者, 则最好选用EST取石术. 一些学者[16,17]认为EST联合EPBD能提高疗效, 减少并发症. 但我们认为单纯用EST及EPBD能取出绝大部分中小结石, EST联合EPBD是否具有更好的疗效及安全性还需要大样本临床研究来证实.

通过本研究两种术式在结石的取尽率方面效果是相似的, 但是在术后并发症方面有差异. 因此在术式的选择上, 应该充分考虑到其可能引发的并发症情况并权衡利弊综合考虑, 对于有凝血功能障碍者, 肝硬化门脉高压等的患者, 巨大憩室内乳头, 毕二式胃大部切除术后, 最好选EPBD; 而对于既往有胰腺炎或为胰腺炎急性期的患者则最好选用EST取石术. 因为乳头括约肌的收缩会影响结石排出, 造成结石在乳头处的嵌顿, 所以对于需要自然排石的患者, 建议选用EST取石术, 但切开后容易诱发反流性胆管炎从而导致逆行感染. 对于需保留奥狄氏(Oddi)括约肌功能者, 建议选用EPBD取石术.

总之, EPBD在治疗胆总管结石中是不错的选择, 尽管EPBD的术后胰腺炎发生率高于EST, 但这些术后胰腺炎绝大部分为轻症, 经过保守治疗后都能好转, 同时由于EPBD操作简便, 能一定程度保留十二指肠乳头括约肌功能, 对于中小结石减少机械碎石的使用, 因此其在临床上的使用前景广阔.

4 参考文献

1 李兆申, 汪鹏. 内镜技术在胆总管结石治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 161-162

2 Staritz M, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Endoscopic papillary dilation (EPD) for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. *Endoscopy* 1983; 15 Suppl 1: 197-198 [PMID: 6872989 DOI: 10.1055/s-2007-1021507]

3 Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1455-1460 [PMID: 15307859 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30151.x]

4 Liu Y, Su P, Lin S, Xiao K, Chen P, An S, Zhi F, Bai Y. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 464-471 [PMID: 21913984 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06912.x]

5 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2]

6 麻树人, 邵晓东, 张宁, 潘汝明, 杨琳, 宫照杰. 治疗性ERCP在胆胰疾病中的应用价值. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 31-34

7 Mac Mathuna P, Lennon J, Crowe J. Endoscopic balloon sphincteroplasty for benign papillary stenosis--an alternative to surgical or endoscopic papillotomy? *Ir J Med Sci* 1993; 162: 355-357 [PMID: 8262759]

8 Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40 [PMID: 19098846 DOI: 10.1038/ajg.2008.5]

9 Chung JW, Chung JB. Endoscopic papillary balloon dilation for removal of choledocholithiasis: indications, advantages, complications, and long-

term follow-up results. *Gut Liver* 2011; 5: 1-14 [PMID: 21461066 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.1]
10 Kuo CM, Chiu YC, Changchien CS, Tai WC, Chuah SK, Hu TH, Kuo YH, Kuo CH. Endoscopic papillary balloon dilation for removal of bile duct stones: evaluation of outcomes and complications in 298 patients. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 860-864 [PMID: 23060218 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182617a42]
11 葛均波, 徐永健. 内科学. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 439-442
12 郑侃, 李炜, 张计训, 陈亚峰, 倪雷, 曹亦军. 内镜下乳头括约肌小切开联合气囊扩张术对胆总管结石患者的疗效观察. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 195-197
13 郝立校, 王坚, 焦成文. 内镜下乳头气囊扩张术后并发胰腺损伤的高危因素分析. 中国内镜杂志 2012; 18: 233-236
14 单深良, 梁华钦, 欧希, 熊沛, 叶建宇. 内镜下乳头球囊扩张术在胆总管结石治疗中的应用. 医学综述 2012; 18: 2863-2865
15 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 113-118
16 潘亚敏, 张嘉妍, 周玉保, 王田田, 刘润皇, 胡冰. 乳头大口径气囊扩张术治疗胆管结石的前瞻性随机对照研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 564-567
17 Attasaranya S, Sherman S. Balloon dilation of the papilla after sphincterotomy: rescue therapy for difficult bile duct stones. *Endoscopy* 2007; 39: 1023-1025 [PMID: 18008210 DOI: 10.1055/s-2007-966922]

同行评价
本文选题有一定的新颖性, 思路清晰, 数据可信度较高, 有一定的临床学习价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5228

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5228-5232
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

富含精氨酸肠内营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响

张海军

背景资料
重型颅脑损伤患者伴随发病急、发展迅速等特点, 还有较高的病死率及致残率. 治疗后大部分患者可以幸存, 但是, 患者会伴随不同程度的功能障碍. 因此, 围术期的营养支持显得尤为重要. 肠内营养结合免疫营养在临床的应用越来越受到关注.

张海军, 承德市中心医院神经外科 河北省承德市 067000

张海军, 副主任医师, 主要从事肠内营养方向的研究.

作者贡献分布: 本文由张海军独立完成.

通讯作者: 张海军, 副主任医师, 067000, 河北省承德市西大街路北11号, 承德市中心医院神经外科. hjzhhaiji@163.com
电话: 03142028359

收稿日期: 2015-09-19
修回日期: 2015-10-14
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-18

Effect of arginine-rich enteral nutrition support on prognosis of patients with severe brain injury

Hai-Jun Zhang

Hai-Jun Zhang, Department of Neurosurgery, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Hai-Jun Zhang, Associate Chief Physician, Department of Neurosurgery, Chengde Central Hospital, 11 Dajie West Road North Bound, Chengde 067000, Hebei Province, China. hjzhhaiji@163.com

Received: 2015-09-19
Revised: 2015-10-14
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of arginine-rich enteral nutrition support on the prognosis of patients with severe craniocerebral injury, and to provide scientific and effective nutritional support for patients with severe brain injury.

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data of 309 patients with severe craniocerebral injury treated from July 2014 to July 2015 at our hospital. According to postoperative enteral nutrition the patients received, these patients were divided into a standard nutrition group (EN group) and an arginine enhanced group (AEN group). On postoperative day 7, nutritional indicators, immunological indexes, postoperative complications and prognosis were compared between the two groups.

RESULTS: Preoperative total protein content, albumin, hemoglobin and albumin levels showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). On day 7 after intervention total protein content showed no statistical significance between the two groups ($P > 0.05$), but albumin, hemoglobin, and prealbumin levels were significantly higher in the AEN group than in the EN group ($P < 0.05$). There were no significant differences in white blood cells or the proportion of $CD8^+$ cells between the two groups ($P > 0.05$), but total lymphocyte content, proportion of $CD4^+$ cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly higher in the AEN group than in the EN group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the rates of wound infection or respiratory tract infection between the two groups ($P > 0.05$), but the total number of cases of urinary tract infections and the proportion of postoperative complications were significantly lower in the AEN group than in the EN group ($P < 0.05$). Time to first defecation and hospital stay were significantly shorter in the AEN group than in the EN group ($P < 0.05$).

同行评议者
吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

CONCLUSION: Enteral nutritional support can not only effectively improve the nutritional status and immune function of patients with severe craniocerebral injury, but also effectively reduce the incidence of complications and shorten the length of hospital stay.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Arginine; Enteral nutrition; Severe head injury; Prognosis

Zhang HJ. Effect of arginine-rich enteral nutrition support on prognosis of patients with severe brain injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5228-5232 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5228.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5228

摘要

目的: 探讨富含精氨酸肠内营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响, 为重型颅脑损伤患者提供科学有效的营养支持.

方法: 回顾性分析2014-07/2015-07承德市中心医院收治的重型颅脑损伤患者309例的临床资料, 根据患者接受的术后肠内营养不同分为标准营养组(EN组)和精氨酸强化组(AEN组), 主要评价两组患者术后7 d的营养学指标、免疫学指标、术后并发症以及预后情况.

结果: 两组患者术前总蛋白含量、白蛋白含量、血红蛋白含量以及前白蛋白含量的差异均无统计学意义(P>0.05), 干预7 d后, 两组患者的总蛋白含量的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组患者的白蛋白含量、血红蛋白含量、前白蛋白含量均显著地高于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05); 两组患者白细胞含量与$CD8^+$比例的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组总淋巴细胞含量、$CD4^+$含量、$CD4^+/CD8^+$比例均显著地高于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05); 两组患者的伤口感染、呼吸道感染的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组患者泌尿系统感染的比例以及术后并发症的总例数显著的低于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05), AEN组患者首次排便时间以及住院时间均显著的低于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 富含精氨酸肠内营养支持不仅可以有效改善重症颅脑损伤患者的营养指标和免疫功能, 还可以有效地降低患者并发症的发生, 缩短住院时间, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 精氨酸; 肠内营养; 重型颅脑损伤; 预后

核心提示: 回顾性分析309例重型颅脑损伤患者临床资料, 探讨富含精氨酸肠内营养支持对其预后的影响, 研究指出富含精氨酸肠内营养支持不仅可以有效改善重症颅脑损伤患者的营养指标和免疫功能, 还可以有效地降低患者并发症的发生.

张海军. 富含精氨酸肠内营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5228-5232 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5228.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5228

0 引言

重型颅脑损伤患者伴随发病急、病情发展迅速等特点, 还有较高的病死率及致残率. 目前, 最主要的治疗方式为外科治疗, 治疗后大部分患者可以幸存, 但是, 患者会伴随不同程度的功能障碍, 例如围术期的营养不良以及贫血较为常见[1,2]. 患者在围术期的营养不良会引发患者体液免疫的抑制、炎症反应失调、伤口不宜愈合、提升感染的发生率等不良反应[3]. 因此, 围术期的营养支持显得尤为重要[4,5]. 与肠外营养相比, 肠内营养不仅可以有效的提供营养, 还可以促进肠的正常蠕动, 改善肠黏膜功能, 而且已经得到广泛的认可. 而且肠内营养结合免疫营养越来越受到关注, 免疫营养支持是指在标准的营养物质中添加特殊的营养素, 例如氨基酸、脂肪酸等营养物质, 具有较好的治疗效果[6,7]. 本研究回顾性分析2014-07/2015-07承德市中心医院收治的309例重型颅脑损伤患者, 探讨富含精氨酸肠内营养与标准营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性分析2014-07/2015-07承德市中心医院收治的重型颅脑损伤患者309例, 其中, 男性患者189例, 女性患者120例, 平均年龄37.23岁±9.39岁(19-63岁), 损伤部位分布情况: 硬膜下血肿126例, 硬膜外血肿81

研发前沿
肠内营养与肠外营养提供方式, 以及提供何种营养素是该领域的重点与难点, 亟待解决的问题为如何针对不同的患者给予合适的营养素以及合理的营养提供方式.

相关报道
国内外的许多研究显示, 与标准的肠内营养支持治疗的方式相比, 手术患者尤其是多发伤患者进行早期的免疫营养支持治疗对于患者机体的体液免疫和细胞免疫功能均有显著的改善. 本研究采用富含精氨酸的肠内营养支持的治疗效果与国内的很多研究结果大体一致.

创新盘点

富含精氨酸肠内营养支持不仅可以有效改善重症颅脑损伤患者的营养指标和免疫功能，还可以有效地降低患者并发症的发生，缩短住院时间，与本研究类似的文章报道过富含精氨酸对其他类型损伤患者的治疗，但是对颅脑损伤患者未见报道，本研究的创新点在于富含精氨酸肠内营养支持应用于重型颅脑损伤患者上，并取得满意的疗效.

例, 脑内出血50例, 脑干损伤42例, 颅骨损伤10例. 所有患者均通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)以及临床检查确诊为重型颅脑损伤. 本研究经过本院的伦理委员会审查同意. 纳入标准: 患者的年龄≥18岁且≤65岁; 颅脑损伤后12 h内接受治疗的患者; 首次颅脑损伤且无其他脏器的显著病变; 格拉斯哥昏迷评分≤8分的患者; 不合并糖尿病和其他代谢类疾病; 临床资料齐全的患者. 排除标准: 年龄<18岁以及>65岁的患者排除; 颅脑损伤后超过12 h后接受治疗的患者排除; 格拉斯哥昏迷评分>8分的患者排除; 合并其他脏器损伤的患者排除, 例如心脏病; 合并糖尿病的患者排除; 临床资料不全的患者排除.

1.2 方法

1.2.1 分组: 本研究根据患者接受的术后肠内营养不同分为标准营养组(EN组)和精氨酸强化组(AEN组), 其中, EN组共159例, AEN组150例. EN组男性患者96例, 女性63例, 平均年龄为平均年龄35.14岁±10.11岁(19-61岁), 体质量指数(body mass index, BMI)值为22.16 kg/m^2±2.06 kg/m^2, 损伤部位分布情况: 硬膜下血肿65例, 硬膜外血肿41例, 脑内出血27例, 脑干损伤22例, 颅骨损伤4例, 手术时间为267.26 min±51.17 min, 术中出血量152.73 mL±40.16 mL; AEN组男性患者93例, 女性57例, 平均年龄为平均年龄38.25岁±9.26岁(20-63岁), BMI值23.29 kg/m^2±2.15 kg/m^2, 损伤部位分布情况: 硬膜下血肿61例, 硬膜外血肿40例, 脑内出血23例, 脑干损伤20例, 颅骨损伤6例, 手术时间为273.73 min±55.28 min, 术中出血量158.15 mL±43.88 mL. 两组患者一般资料的差异无统计学意义, 具有可比性.

1.2.2 EN组患者的营养支持方式: 本组患者行标准肠内营养支持治疗, 其营养主要包含蛋白质40 g/L, 脂肪19 g/L, 碳水化合物123 g/L, 纤维素15 g/L, 微量元素6 g/L, 维生素0.3 g/L, 每1000 mL提供大约1000 kCal的能量. 患者术前进行鼻腔插管, 术后6 h后开始肠内营养支持治疗, 输注温度为38℃, 输注速度为2 mL/min, 持续营养支持7 d, 每天的输注总量为25 kJ/kg, 氮元素的含量不少于0.2 g/kg, 患者营养的不足部分均有肠外营养支持治疗给予, 术后1 d给予患者需求量的25%, 术后2-3 d给予患者需求量的50%, 术后4 d给予所需的全部热量.

应用要点

本研究探讨富含精氨酸肠内营养与标准营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响，首先科学合理的为重症颅脑损伤患者营养支持提供科学依据，再次，在临床上可以真正改善患者的生存质量，具有很强的应用价值.

1.2.3 AEN组患者的营养支持方式: 本组患者的治疗方案与EN组患者完全相同, 在营养液中将蛋白质的含量降低为31.5 g/L, 增添了精氨酸8.5 g/L. 两组患者在第4天后接受所需的全部营养.

1.2.4 评价指标: 主要评价两组患者术后7 d的营养学指标、免疫学指标、术后并发症以及预后情况. 其中营养学指标包括血清总蛋白含量、白蛋白含量、血红蛋白含量、前白蛋白含量; 免疫学指标主要包括淋巴细胞总数、白细胞含量、CD4与CD8T淋巴细胞含量; 术后并发症主要包含伤口感染、呼吸道感染、脓毒症、泌尿系统感染以及吻合口瘘等; 预后情况主要包含术后的首次排气时间、首次排便时间、住院时间.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS19.0统计软件进行处理, 定量数据均采用mean±SD进行表示; 计量资料采用t检验; 计数资料均采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者营养学指标的比较 研究结果显示, 两组患者术前总蛋白含量、白蛋白含量、血红蛋白含量以及前白蛋白含量的差异均无统计学意义(P>0.05); 干预7 d后, 两组患者的总蛋白含量的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组患者的白蛋白含量、血红蛋白含量、前白蛋白含量均显著地高于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者免疫学指标的比较 研究结果显示, 两组患者白细胞含量与CD8$^+$比例的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组总淋巴细胞含量、CD4$^+$含量、CD4$^+$/CD8$^+$比例均显著地高于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者术后并发症的比较 研究结果显示, 两组患者的伤口感染、呼吸道感染的差异无统计学意义(P>0.05), AEN组患者泌尿系统感染的比例以及术后并发症的总例数显著的低于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.4 两组患者预后情况的比较 研究结果显示, AEN组患者首次排便时间以及住院时间均显著的低于EN组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

重型颅脑损伤患者多伴随不同程度的运动、

表 1　两组患者营养学指标的比较 (mean ± SD, g/L)

分组	总蛋白含量		白蛋白含量		血红蛋白含量		前白蛋白含量	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
EN组	64.75 ± 11.21	48.82 ± 9.96	33.17 ± 15.25	25.26 ± 3.72	124.28 ± 8.37	112.67 ± 9.27	0.20 ± 0.01	0.21 ± 0.02
AEN组	65.20 ± 10.69	54.18 ± 12.76	32.26 ± 13.47	30.15 ± 2.82	122.63 ± 8.82	123.21 ± 10.34	0.20 ± 0.02	0.27 ± 0.04
*t*值	0.021	0.917	0.056	3.281	0.087	6.192	0.012	3.192
*P*值	0.827	0.281	0.718	0.000	0.629	0.000	0.927	0.000

EN组: 标准营养组; AEN组: 精氨酸强化组.

表 2　两组患者免疫学指标的比较

分组	总淋巴细胞(10^9/L)	白细胞(10^9/L)	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
EN组	1.21 ± 0.02	5.1 ± 0.51	33.27 ± 5.28	17.24 ± 2.94	1.79 ± 0.35
AEN组	1.34 ± 0.02	5.3 ± 0.49	40.07 ± 3.81	19.23 ± 3.03	2.21 ± 0.31
*t*值	3.721	0.628	5.218	0.517	5.089
*P*值	0.000	0.317	0.000	0.473	0.000

EN组: 标准营养组; AEN组: 精氨酸强化组.

表 3　两组患者术后并发症和预后情况的比较

分组	并发症				预后	
	伤口感染	呼吸道感染	泌尿系统感染	*n*	首次排便时间(d)	住院时间(d)
EN组	16	8	8	32	3.31 ± 0.35	14.27 ± 2.29
AEN组	5	4	0	9	2.72 ± 0.30	11.02 ± 1.16
χ^2/t值	2.402	1.153	7.723	15.078	2.729	4.203
*P*值	1.121	0.283	0.005	0.000	0.021	0.000

EN组: 标准营养组; AEN组: 精氨酸强化组.

名词解释

重型颅脑损伤: 是因暴力直接或间接作用于头部引起颅脑组织的损伤. 根据格拉斯哥昏迷记分法确定: 伤后昏迷6 h以上或再次昏迷者为重型颅脑损伤.

认知、语言、感觉等方面的功能障碍. 临床研究证实, 中枢神经损伤患者可以通过代偿性补偿残留部分神经功能恢复机体部分损伤的神经功能, 此过程的营养支持尤为重要[8,9]. 因此, 本研究将富含精氨酸肠内营养支持的治疗方式应用于中性颅脑损伤患者, 并取得了满意的疗效.

干预7 d后, 两组患者的总蛋白含量的差异无统计学意义, AEN组患者的白蛋白含量、血红蛋白含量、前白蛋白含量均显著地高于EN组, AEN组总淋巴细胞含量、$CD4^+$含量、$CD4^+/CD8^+$比例均显著地高于EN组, 且差异均具有统计学意义. 研究结果显示, 与标准肠内营养支持疗法相比, 富含精氨酸肠内营养支持疗法可以较好的提升患者机体的营养以及改善患者的免疫系统. 很多研究[10,11]显示, 与标准的肠内营养支持治疗的方式相比, 手术患者尤其是多发伤患者进行早期的免疫营养支持治疗对于患者机体的体液免疫和细胞免疫功能均有显著的改善和提高, 本研究采用富含精氨酸的肠内营养支持的治疗效果与国内的很多研究[12,13]结果大体一致. 分析原因为颅脑损伤后, 患者的机体呈现高合成与代谢的状态, 此过程会伴随患者的心动加快、耗氧能力提升, 致使机体的肾上腺激素、去甲肾上腺以及胰高血糖素的提升, 也会影响生长因子与血管紧张素的剧增, 这一系列的改变最终导致体质量减轻、肝糖原分解以及糖异生途径的开启, 患

同行评价

精氨酸是一种条件必需氨基酸, 具有免疫促进作用, 以及生长促进作用. 以往有围手期使用富含精氨酸营养支持的研究工作. 本研究对于重型颅脑损伤患者手术后给予含精氨酸肠内营养支持进行临床对照研究, 设计基本合理.

者接受外科手术治疗后, 身体也急需营养的补充. 而且机体的创伤可能会导致患者免疫抑制效应[14,15]. 本研究在营养液中加入精氨酸可以有效地改善患者的营养支持而且可以有效地提升免疫效应, 其机制为精氨酸可以有效地促进T淋巴细胞对外源性凝集素的有丝分裂, 刺激淋巴细胞的增殖, 而且有效地提升CD4含量. 精氨酸还可以患者肝脾内白介素-2的分泌活性, 提高免疫调节能力[16], 而且精氨酸对损伤机体的蛋白质的合成具有显著的促进作用. 因此, 富含精氨酸的肠内营养支持可以有效地改善患者的营养指标以及免疫指标.

AEN组患者泌尿系统感染的比例以及术后并发症的总例数显著的低于EN组, AEN组患者首次排便时间以及住院时间均显著的低于EN组, 且差异具有统计学意义. 研究结果显示, 富含精氨酸的肠内营养支持治疗方式可以有效地降低重型颅脑损伤患者的并发症和改善预后. 一些研究[10,13]指出, 富含精氨酸的肠内营养可以改善癌症患者的预后, 与本研究的结果基本一致. 分析原因可能与精氨酸对机体的免疫系统的恢复有关, 提升了患者的身体素质, 缩短了患者的住院时间.

总之, 富含精氨酸肠内营养支持不仅可以有效改善重症颅脑损伤患者的营养指标和免疫功能, 还可以有效地降低患者并发症的发生, 缩短住院时间, 值得临床推广.

4 参考文献

1 武幸福, 候祥位. 急性颅脑损伤患者治疗前后血清hs-CRP、NSE和AVP检测的临床意义. 放射免疫学杂志 2013; 26: 572-572

2 Chiang YH, Chao DP, Chu SF, Lin HW, Huang SY, Yeh YS, Lui TN, Binns CW, Chiu WT. Early enteral nutrition and clinical outcomes of severe traumatic brain injury patients in acute stage: a multi-center cohort study. *J Neurotrauma* 2012; 29: 75-80 [PMID: 21534720 DOI: 10.1089/neu.2011.1801]

3 Horn SD, Kinikini M, Moore LW, Hammond FM, Brandstater ME, Smout RJ, Barrett RS. Enteral Nutrition for Patients With Traumatic Brain Injury in the Rehabilitation Setting: Associations With Patient Preinjury and Injury Characteristics and Outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: S245-S255 [PMID: 26212401 DOI: 10.1016/j.apmr.2014.06.024]

4 袁俊峰, 樊启涛, 石浩. 重型颅脑损伤并发中枢性尿崩症55例临床分析. 山东医药 2011; 51: 29-30

5 Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, Sardeli C, Peftoulidou M, Vassilakos D, Kouvelas D. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 108-116 [PMID: 21965459 DOI: 10.1177/0148607110397878]

6 猴东元, 陈丽英, 金燕, 周美霞. 急性颅脑损伤患者血浆神经肽和电解质水平变化及其临床意义. 中国病理生理杂志 2011; 27: 791-793

7 孙瑾, 田新华, 张俊卿, 陈锷. 早期肠内营养在老年重型颅脑损伤中的临床应用. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2011; 6: 90-95

8 Wang X, Dong Y, Han X, Qi XQ, Huang CG, Hou LJ. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2013; 8: e58838 [PMID: 23527035 DOI: 10.1371/journal.pone.0058838]

9 谭敏, 卢小岚, 段军伟, 彭华, 朱京慈. 益生菌对重型颅脑损伤患者血糖水平及预后的影响. 中华危重病急救医学 2013; 25: 627-630

10 谭敏, 朱京慈, 杜江, 张丽梅, 尹华华. 早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者辅助性T淋巴细胞1/2免疫平衡及临床预后的影响. 中华烧伤杂志 2013; 29: 413-414

11 Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011; 42: 50-56 [PMID: 20619408 DOI: 10.1016/j.injury.2010.06.008]

12 方学文, 常顺, 赵建华, 钱希颖. 重型颅脑损伤后应激性胃肠道出血的预防及临床治疗效果评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 404-408

13 唐明贵, 王印华, 王宝华, 浦践一, 邱方, 李志强. 卡巴胆碱对弥漫性颅脑损伤后肠机械屏障的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3161-3165

14 Malakouti A, Sookplung P, Siriussawakul A, Philip S, Bailey N, Brown M, Farver K, Zimmerman JJ, Bell MJ, Vavilala MS. Nutrition support and deficiencies in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e18-e24 [PMID: 21317678 DOI: 10.1097/PCC.0b013e31820aba1f]

15 Fu X, Zhu M, Sun X, Fang D, Wang W, Dong N, Pang C, Liu X, Chen F, Ding L. Hyperbaric oxygen treatment and enteral nutrition support with glutamine relieves traumatic brain injury in the rats. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5686-5690 [PMID: 25664091]

16 Chung CK, Whitney R, Thompson CM, Pham TN, Maier RV, O'Keefe GE. Experience with an enteral-based nutritional support regimen in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 1108-1117 [PMID: 24051065 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.006]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5233

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5233-5237
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

鼻饲大黄治疗烧伤休克患者并胃肠功能障碍的临床疗效

张静涛, 徐 刚

张静涛, 徐刚, 唐山市工人医院烧伤整形科 河北省唐山市 063000

张静涛, 主任护师, 主要从事临床护理研究.

作者贡献分布: 本文主要由张静涛与徐刚共同写作完成.

通讯作者: 徐刚, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区文化路27号, 唐山工人医院烧伤整形科.
hbtszhang71223@163.com
电话0315-3722275

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-01
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-18

Clinical efficacy of nasogastrically administered rhubarb for gastrointestinal dysfunction after burn shock

Jing-Tao Zhang, Gang Xu

Jing-Tao Zhang, Gang Xu, Department of Burn and Plastic Surgery Ⅰ, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Gang Xu, Chief Physician, Department of Burn and Plastic Surgery Ⅰ, Tangshan Gongren Hospital, 27 Wenhua Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. hbtszhang71223@163.com

Received: 2015-09-01
Revised: 2015-10-01
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effects of rhubarb on gastrointestinal dysfunction after burn shock.

METHODS: This was a prospective, randomized, controlled study. Eighty-three patients with gastrointestinal dysfunction after burn shock were randomly divided into either an observation group (42 cases) or a control group (41 cases). The effective rate, duration of gastrointestinal dysfunction, days required for achieving negative occult blood (OB) test, oxygenation index (PaO_2/FiO_2), alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), immunoglobulin (Ig) A, IgG, and IgM were compared for the two groups.

RESULTS: The effective rate for the observation group was significantly higher than that for the control group (88.10% *vs* 48.78%, $P < 0.05$). The duration of gastrointestinal dysfunction and days required for achieving negative OB test were significantly lower in the observation group than in the control group (1.16 d ± 0.56 d *vs* 3.48 d ± 0.77 d, 3.894 d ± 0.857 d *vs* 4.617 d ± 1.112 d, $P < 0.05$). The levels of PaO_2/FiO_2, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), ALT, AST, and IgM for the observation group were better after intervention than before intervention ($P < 0.05$). The levels of SCr, BUN, and IgM for the control group were better after intervention than before intervention ($P < 0.05$). The levels of PaO_2/FiO_2, SCr, BUN, ALT, and AST after intervention were better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Treatment with rhubarb shortens the duration of gastrointestinal dysfunction and the days required for achieving negative OB test in patients with gastrointestinal dysfunction after burn shock, suggesting that rhubarb can protect the gastric mucosa and enhance

背景资料
烧伤休克后往往发生胃肠功能障碍, 临床在治疗胃肠功能障碍的时候, 传统的方法是采取抑酸剂、胃肠动力药等治疗, 效果欠佳. 大黄是中药制剂, 有较好的保护肠黏膜、改善胃肠黏膜内血流灌注的效果, 还能够使胃肠蠕动功能恢复, 效果较好.

同行评议者
袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所; 王富春, 教授, 长春中医药大学

研发前沿
随着医学研究的进步, 关于多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)方面的研究已经成为医学研究的重点. 胃肠道作为该病症的靶器官, 是治疗的关键. 机体发生休克后, 容易发生肠源性菌血症、内毒素血症等, 使得休克成为不可逆病症. 在该过程中, 采取大黄治疗, 可以提高胃肠内营养, 耐受性较好, 减轻机体的炎症情况.

gastrointestinal tract motility.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rhubarb; Burn shock; Gastrointestinal dysfunction

Zhang JT, Xu G. Clinical efficacy of nasogastrically administered rhubarb for gastrointestinal dysfunction after burn shock. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5233-5237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5233.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5233

摘要

目的: 探讨大黄在治疗烧伤休克患者并胃肠功能障碍中的临床效果.

方法: 采用前瞻性、完全随机对照的研究方法, 将83例因烧伤引起的休克并胃肠功能障碍患者作为研究对象, 采用随机对照法将研究对象分为观察组42例和对照组41例, 根据“应激性胃肠黏膜出血缓解标准”及“胃肠麻痹缓解标准”计算各组总有效率, 记录各组病例潜血试验转阴所需天数、胃肠功能障碍持续时间, 监测氧合指数(oxygenation index, PaO_2/FiO_2)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM水平变化情况, 对上述所得结果进行统计学分析.

结果: 观察组患者治疗有效率显著高于对照组(88.10% *vs* 48.78%)(P<0.05); 胃肠功能障碍持续时间及潜血试验转阴时间显著短于对照组(1.16 d±0.56 d *vs* 3.48 d±0.77 d, 3.894 d±0.857 d *vs* 4.617 d±1.112 d, P<0.05). 观察组患者干预后PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT、AST、IgM水平均优于干预前(P<0.05); 对照组患者干预后SCr、BUN、IgM水平均优于干预前(P<0.05); 观察组患者干预后PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT及AST水平均优于对照组(P<0.05).

结论: 观察组加用大黄潜血试验转阴所需天数、胃肠功能障碍持续时间差异具有统计学意义, 提示大黄具有一定的保护胃黏膜、促进胃肠蠕动的功能, 对治疗烧伤休克并胃肠功能障碍的临床效果显著, 应用价值较高.

相关报道
医学研究发现, 胃肠道是休克后最容易受到损害的器官. 采取有效的措施改善胃肠道功能障碍, 能够有效防止烧伤性休克患者发生MODS.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 大黄; 烧伤性休克; 胃肠功能障碍

核心提示: 本文观察组患者采取大黄治疗, 发现其有效率较高, 胃肠功能障碍持续时间较短, 治疗效果佳. 当机体胃肠功能恢复后, 就能够进行早期的胃肠内营养, 从而避免肠源性脓毒血症的发生, 提高机体免疫力.

张静涛, 徐刚. 鼻饲大黄治疗烧伤休克患者并胃肠功能障碍的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5233-5237
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5233.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5233

0 引言

胃肠功能障碍(gastrointestinal dysfunction)是机体遭受各种打击如重症感染、多发创伤、大面积烧伤后发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatoryresponse syndrome, SIRS)进展到多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)或多器官功能衰竭(multiple organs failure, MOF)过程中的一个重要病理表现、因素, 也是多种重症疾病的共同病理生理过程[1]. 严重烧伤患者因失血性休克导致全身多器官缺血, 胃肠道是烧伤早期灌流不足最先受累器官, 也是缺血缺氧再灌注损伤的靶器官之一[2]. 单纯的静脉液体复苏虽能恢复有效循环血容量, 但不能完全缓解胃肠道等脏器的缺血、缺氧状态及再灌注损伤对机体的二次打击. 胃肠道损害后可引起细菌和内毒素易位, 导致肠源性感染, 进而诱发全身炎症反应及多脏器功能衰竭, 因此及时有效、快速的改善胃肠道功能障碍至关重要. 唐山市工人医院采取大黄对烧伤休克患者并胃肠道功能障碍患者进行治疗, 效果较好. 现将研究内容报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2014-07唐山市工人医院收治的因烧伤休克并胃肠功能障碍患者83例作为研究对象. 烧伤休克诊断标准[3]: 存在烧伤病史; 周围循环灌注不足的表现: 意识障碍, 脉细速, 脉率>100次/min或不能触知; 四肢湿冷, 皮肤花纹, 黏膜苍白或发绀; 尿量<30 mL/h或无尿; 收缩压<80 mmHg, 脉压<20 mmHg, 原有高血压者, 收缩压较原水平下降30%以上. 胃

表 1 两组患者相关功能指标变化情况比较 (mean ± SD)

分组	n	时间	PaO_2/FiO_2 (mmHg)	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
观察组	42	干预前	262.89 ± 22.34	125.78 ± 30.37	9.79 ± 2.77	58.29 ± 3.65	63.33 ± 2.88	1.66 ± 0.54	0.79 ± 0.22	7.29 ± 1.32
		干预后	362.57 ± 25.88[ac]	58.87 ± 12.55[ac]	4.87 ± 2.14[ac]	38.49 ± 2.11[ac]	46.44 ± 2.77[ac]	1.88 ± 0.45	0.88 ± 0.25	12.09 ± 1.55[a]
对照组	41	干预前	271.98 ± 26.18	117.63 ± 27.44	10.55 ± 2.76	54.63 ± 3.28	67.18 ± 3.32	1.79 ± 0.44	0.68 ± 0.33	7.79 ± 1.44
		干预后	293.78 ± 30.11	92.66 ± 27.33[a]	7.19 ± 3.33[a]	48.64 ± 4.14	57.29 ± 2.98	1.88 ± 0.45	0.88 ± 0.24	10.29 ± 1.45[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 同组治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. PaO_2/FiO_2: 氧合指数; SCr: 血肌酐; BUN: 血清尿素氮; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; Ig: 免疫球蛋白.

肠功能障碍诊断标准[4]: 患者发生应激性胃肠黏膜病变出血, 伴有腹胀、肠麻痹等症状. 所有患者均签署知情同意书, 并申报伦理委员会批准, 批准号为伦审批2011(02). 患者均在休克后半小时内到达医院. 按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 观察组42例, 对照组41例. 观察组: 男性患者30例, 女性患者12例; 患者年龄范围为26-54岁, 平均年龄为36.88岁±8.24岁; 胃肠黏膜出血10例, 肠麻痹18例, 胃肠黏膜出血伴肠麻痹14例. 对照组: 男性患者30例, 女性患者11例; 患者年龄范围为26-53岁, 平均年龄为36.47岁±8.13岁; 胃肠黏膜出血10例, 肠麻痹17例, 胃肠黏膜出血伴肠麻痹14例. 经统计学分析, 两组患者在性别、年龄等一般资料方面差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有研究对象, 在入院治疗前及治疗后均检测氧合指数(oxygenation index, PaO_2/FiO_2)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM水平. 对照组: 依据患者一般情况, 给予病因治疗、抗感染、脏器功能支持、营养支持、维持电解质及酸碱平衡. 并予奥美拉唑钠、多潘立酮治疗, 两组均根据出血情况酌情使用止血药, 对于胃肠功能没有恢复的情况可以进行肠外营养治疗.观察组: 在对照组治疗基础上加用大黄治疗, 用法及用量: 取3 g生大黄粉剂, 经鼻饲进行治疗. 3次/d. 调整大黄使用剂量为患者每天大便1-3次为佳. 10 d为1个疗程, 服用1个疗程.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者临床疗效、胃肠功能障碍持续时间、潜血试验转阴天数, 比较两组患者PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT、AST、IgA、IgG、IgM水平变化情况[5].

1.2.3 疗效评价标准: 应激性胃肠黏膜出血缓解标准: 采取胃液潜血实验, 实验结果从++++或者+++下降至++及以下, 表示治疗有效, 症状缓解[6]. 胃肠麻痹缓解标准: 患者经治疗后3 d, 腹胀感觉有显著改善, 肠麻痹转变为中等强度肠鸣音, 或者肠鸣音活跃, 表示治疗有效, 症状缓解[7].

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用*t*检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组患者治疗有效37例, 有效率为88.10%; 对照组治疗有效20例, 有效率为48.78%. 两组比较, 观察组治疗有效率显著高于对照组(*P*<0.05).

2.2 两组患者胃肠功能障碍持续时间及潜血试验转阴所需天数比较 胃肠功能障碍持续时间及潜血试验转阴时间显著短于对照组(1.16 d±0.56 d *vs* 3.48 d±0.77 d, 3.894 d±0.857 d *vs* 4.617 d±1.112 d, *P*<0.05).

2.3 两组患者相关功能指标变化情况比较 观察组患者治疗后PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT、AST、IgM水平均优于治疗前, 差异具有统

创新盘点

临床在治疗胃肠功能障碍的时候, 传统的方法是采取抑酸剂、胃肠动力药等治疗, 效果欠佳. 大黄有较好的保护肠黏膜、改善胃肠黏膜内血流灌注的效果, 还能使胃肠蠕动功能恢复. 本文观察组患者采取大黄治疗, 发现其有效率较高, 胃肠功能障碍持续时间较短, 治疗效果佳. 患者经治疗后, 各项指标均得到改善, 患者胃肠功能改善情况和患者烧伤改善情况呈相同趋势.

应用要点

大黄是中药制剂, 有较好的保护肠黏膜、改善胃肠黏膜内血流灌注的效果, 还能够使得胃肠蠕动功能恢复, 效果较好.

名词解释

胃肠功能障碍: 机体遭受各种打击如重症感染、多发创伤、大面积烧伤后发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatoryresponse syndrome, SIRS)进展到MODS或多器官功能衰竭(multiple organs failure, MOF)过程中的一个重要病理表现、因素, 也是多种重症疾病的共同病理生理过程.

计学意义(P<0.05); 对照组患者治疗后SCr、BUN、IgM水平均优于治疗前, 差异具有统计学意义(P<0.05); 观察组患者治疗后PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT及AST水平均优于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

3 讨论

胃肠道作为机体的重要屏障, 对机体有着一定的保护作用. 胃肠道有一定的免疫功能, 作为内分泌器官, 对机体是十分重要的[8]. 当机体发生休克后, 机体会出现缺血等情况, 毛细血管微循环障碍, 胃肠道最容易受到损伤.

休克后胃肠功能障碍的发病机制较复杂. 机体休克后, 活性氧、炎症介质等出现利用障碍, 使得胃肠功能障碍发生[9]. 在治疗的时候, 首先考虑的是进行原发病的治疗, 经过充分扩容, 缓解症状[10]. 患者经治疗后, 依然难以恢复胃肠功能, 容易发生肠麻痹、肠腔内压力变大等, 使得机体发生MODS[11]. 临床在治疗胃肠功能障碍的时候, 传统的方法是采取抑酸剂、胃肠动力药等治疗, 效果欠佳[12]. 研究[13]表明, 对于没有溃疡病史的患者, 可不采取抑酸剂治疗.

大黄是中药制剂, 有较好的保护肠黏膜、改善胃肠黏膜内血流灌注的效果, 还能够使得胃肠蠕动功能恢复, 效果较好[14]. 本文观察组患者采取大黄治疗, 发现其有效率较高, 胃肠功能障碍持续时间较短, 治疗效果佳. 当机体胃肠功能恢复后, 就能够进行早期的胃肠内营养, 从而避免肠源性脓毒血症的发生, 提高机体免疫力, 利于烧伤后的机体恢复[15].

随着医学研究的进步, 关于MODS方面的研究已经成为医学研究的重点. 胃肠道作为该病症的靶器官, 是治疗该病症的关键[16]. 机体发生休克后, 容易发生肠源性菌血症、内毒素血症等, 使得休克成为不可逆病症[17]. 在该过程中, 采取大黄治疗, 可以提高胃肠内营养, 耐受性较好, 减轻机体的炎症情况[18].

患者经治疗后, 各项指标均得到改善. 患者胃肠功能改善情况和患者烧伤改善情况呈相同趋势, 可见大黄治疗适用于对于烧伤患者并胃肠功能障碍. 本文研究结果显示, 观察组治疗有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 观察组胃肠功能障碍持续时间显著短于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 观察组患者应用大黄治疗后PaO_2/FiO_2、SCr、BUN、ALT、AST水平均优于对照组未加用大黄治疗后, 差异有统计学意义(P<0.05).

总之, 大黄在治疗烧伤休克患者胃肠功能障碍临床效果佳, 值得临床推广.

4 参考文献

1 段绍斌, 马磊, 董杨帆, 于亮, 刘郁, 张增峰. 创伤性休克复苏后多器官功能障碍综合征发生危险因素分析. 中国全科医学 2010; 13: 2367-2369
2 段宝民, 李兵, 王纪东. 急诊重症患者的胃肠功能障碍与胃泌素水平. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3584-3587
3 Talmor M, Hydo L, Barie PS. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg* 1999; 134: 81-87 [PMID: 9927137]
4 Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008; 29: 257-266 [PMID: 18182930 DOI: 10.1097/BCR.0b013e31815f3876]
5 林瑾, 王海曼, 李昂, 王超, 阴赪宏, 张淑文, 段美丽. 多器官功能障碍综合征患者胃肠功能损伤流行病学调查. 中国临床医学 2009; 16: 863-864
6 Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 1370-1376 [PMID: 20308882 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d9db8c]
7 Östberg A, Virta J, Rinne JO, Oikonen V, Luoto P, Någren K, Arponen E, Tenovuo O. Cholinergic dysfunction after traumatic brain injury: preliminary findings from a PET study. *Neurology* 2011; 76: 1046-1050 [PMID: 21422456 DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211c1c4]
8 李奇林, 熊俊. 加强对消化系统危重病急症的认识与救治. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3351-3356
9 Gomes de Lima KV, Maio R. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Hosp* 2012; 27: 707-714 [PMID: 23114934 DOI: 10.3305/nh/2012.27.3.5567]
10 孙刚毅, 王小军, 刘雷, 安岗. 130例胃肠功能障碍患者的临床诊治观察. 中国医药导刊 2011; 13: 604-605
11 黄絮, 李刚. 休克引起的胃肠道功能障碍及诊治进展. 中日友好医院学报 2013; 27: 351-354
12 邱方, 李志强, 安媛. 卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍78例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2091-2095
13 高志伟, 姚乃修, 陈栋玉, 吴伟. 肠道复苏法在急性胃肠功能障碍患者中的临床应用. 海南医学 2010; 21: 42-43
14 陆如凤, 黄小民, 何煜舟, 吴海波, 金水芳. 大黄预防严重创伤术后胃肠衰竭临床观察. 中国中医急症 2009; 18: 1247-1248
15 王冰, 任乾, 黎贵才, 凌海华, 谢恳. 大黄对多器官功能障碍综合征干预作用的临床研究. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 40-41
16 Cetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new

scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care* 2012; 21: 328-337 [PMID: 22941706 DOI: 10.4037/ajcc2012312]
17 白雪歌, 曹书华. 急性创伤后多器官功能障碍综合征胃肠道功能障碍临床分析及治疗. 时珍国医国药 2007; 18: 944-945
18 李文放, 林兆奋, 陈德昌, 赵良, 杨兴易. 大黄防治创伤性休克患者并发多器官功能障碍综合征的研究. 第二军医大学学报 2004; 25: 1182-1185

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文选取临床比较常见的创伤性休克伴胃肠功能障碍及多器官功能不全综合征患者做为研究对象, 并观察大黄在治疗中的价值, 选题比较有意义, 有助于研究如何发挥中药在治疗临床疑难病的特色, 有较好的研究价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5238

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5238-5249
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析

岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨 殷

背景资料
胰岛素抵抗不仅是2型糖尿病重要发病机制, 且加速其致病过程, 还与多种代谢性疾病相关. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 在发展中国家的感染率可达80%. *H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平关系是当前研究热点, 但二者是否相关目前尚存争议. 本文对各中心的横断面及对照研究进行系统评价.

岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨殷, 空军总医院内分泌科 北京市 100142

岳春艳, 在读硕士, 主要从事内分泌与代谢病研究.

作者贡献分布: 岳春艳与杨彩哲对此文所作贡献两均等; 此课题由岳春艳与杨彩哲设计; 文献筛选与质量评价由岳春艳与刘朝阳操作完成; 数据分析由岳春艳与杨殷完成; 本论文写作由岳春艳与杨彩哲完成.

通讯作者: 杨彩哲, 副主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 空军总医院内分泌科. yangcaizhe2008@163.com
电话: 010-66928242
传真: 010-68730489

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-03
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-18

Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and level of insulin resistance

Chun-Yan Yue, Cai-Zhe Yang, Chao-Yang Liu, Yin Yang

Chun-Yan Yue, Cai-Zhe Yang, Chao-Yang Liu, Yin Yang, Department of Endocrinology, General Hospital of Air Force, Beijing 100142, China

Correspondence to: Cai-Zhe Yang, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, General Hospital of Air Force, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. yangcaizhe2008@163.com

Received: 2015-09-01
Revised: 2015-10-06
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-18

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and level of insulin resistance (IR).

METHODS: The articles on the association of *H. pylori* with IR level were retrieved by searching databases from the inception of each database to July 2015. Data extraction and quality assessment were completed by two authors. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software.

RESULTS: Seven papers with nine studies were included for meta-analysis. A total of 3097 patients, including 1718 *H. pylori* (+) subjects, were involved. The results of Meta-analysis showed that there was a significant difference in insulin resistance levels between patients with *H. pylori* infection and those without in the overall population (WMD = 0.38, 95%CI: 0.13-0.64, $P < 0.05$). Subgroup analysis indicated that the significant difference in insulin resistance levels between patients with *H. pylori* infection and those without existed in patients aged < 45 years (WMD = 0.63, 95%CI: 0.40-0.86, $P < 0.05$), those who underwent endoscopic biopsy (WMD = 0.70, 95%CI: 0.46-0.94, $P < 0.05$), those who had a body mass index (BMI) < 25 kg/m^2 (WMD = 0.72, 95%CI:0.49-0.96, $P < 0.05$), and Asian patients (WMD = 0.66, 95%CI: 0.44-0.87, $P < 0.05$), but not in patients aged ≥ 45 years, those who underwent serum *H. pylori*-IgG antibody testing, those who had a BMI ≥ 25 kg/m^2, or American patients. The results of publication bias and sensitivity analysis confirmed the reliability and stability of this Meta-analysis.

CONCLUSION: *H. pylori* infection is associated with elevated insulin resistance.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Insulin resistance; Meta-analysis

Yue CY, Yang CZ, Liu CY, Yang Y. Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and level of insulin resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5238-5249 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5238.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5238

摘要

目的: 通过Meta分析探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)水平的关系.

方法: 检索国内外各大类型数据库自建库至2015-7发表的有关*H. pylori*感染与胰岛素抵抗关系的文献. 由2名研究人员独立提取资料并评价纳入文献的质量, 采用Revman5.3软件进行Meta分析.

结果: 纳入7篇参考文献共9项研究, 总样本量3097例, 其中*H. pylori*(+) 1718例. Meta分析结果: *H. pylori*(+)组与*H. pylori*(-)组胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.38, 95%CI: 0.13-0.64, P<0.05). 亚组分析显示: 在年龄均数<45岁人群中, *H. pylori*(+)组与*H. pylori*(-)组胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.63, 95%CI: 0.40-0.86, P<0.05), 在年龄均数≥45岁组, 则无统计学意义; 在胃组织活检组*H. pylori*(+)人群与*H. pylori*(-)人群胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.70, 95%CI: 0.46-0.94, P<0.05), 而在血清*H. pylori*-IgG抗体检测组差异无统计学意义; 在体质量指数(body mass index, BMI)<25 kg/m^{2}组, *H. pylori*(+)人群与*H. pylori*(-)人群胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.72, 95%CI: 0.49-0.96, P<0.05), 而在BMI≥25 kg/m^{2}组差异则无统计学意义; 在亚洲组, *H. pylori*(+)人群与*H. pylori*(-)人群胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.66, 95%CI: 0.44-0.87, P<0.05), 而在美洲组差异无统计学意义. 发表偏倚分析和敏感性分析结果证实上述Meta分析结果是稳定和可靠的.

结论: *H. pylori*感染和胰岛素抵抗水平升高具有相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌; 胰岛素抵抗; Meta分析

核心提示: 本研究对国内外各大数据库自建库至2015-07公开发表的关于幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胰岛素抵抗指数关系的文献进行Meta分析, 结果表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高相关.

岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨殷. 幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5238-5249 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5238.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5238

研发前沿

胰岛素抵抗是由多基因与多环境危险因素相互作用的结果, 其确切机制目前并不完全清楚. *H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高是否相关报道不一. 研究导致胰岛素抵抗的危险因素对于防治糖尿病及其他代谢性疾病具有重要意义.

0 引言

胰岛素抵抗是指胰岛素分泌量在正常水平时其作用的靶器官或组织对胰岛素的生物效应反应性降低或丧失, 机体需要超过正常量的胰岛素才能在其效应器官产生正常的生理功能, 即机体对胰岛素的敏感性降低[1]. 胰岛素抵抗不仅是2型糖尿病重要发病机制, 且加速其致病过程, 还与多种代谢性疾病相关, 严重威胁人类生命健康[2]. 研究导致胰岛素抵抗的危险因素对于防治糖尿病及其他代谢性疾病具有重要意义, 导致胰岛素抵抗的确切机制目前并不完全清楚[3]. 胰岛素抵抗是由多基因与多环境危险因素相互作用的结果[4-11], 已经确定年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、糖毒性、脂毒性、糖尿病家族史、氧化应激、炎性反应等为胰岛素抵抗的重要危险因素[8-11]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种微需氧革兰氏阴性弯曲杆菌, 可长期定植于人体胃黏膜, 与消化性溃疡、慢性胃炎、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌密切相关[12]. 越来越多的研究[13-18]表明*H. pylori*感染不仅可导致多种消化系统疾病, 还与糖尿病、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、动脉粥样硬化性疾病、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病和其他代谢性疾病等胃肠外疾病密切相关. *H. pylori*感染与胰岛素抵抗的关系是当前研究热点, 有研究[19-21]发现: *H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高相关. 还有研究表明[22-25]: *H. pylori*感染与胰岛素抵抗无明显相关性. 因此本研究采用Meta分析对国内外大型数据库自建库至2015-07公开发表的关于*H. pylori*感染与胰岛素抵抗指数关系的文献进行综合定量分析.

相关报道 2014年Vafaeimanesh等的一项横断面研究, 共纳入糖尿病患者211例, 其中*H. pylori*阳性139例, *H. pylori*阴性72例, *H. pylori*感染患者胰岛素抵抗指数明显高于对照组. 2012年Jeon等的一项前瞻性队列研究, 共纳入782例年龄>60岁的非糖尿病人群, 根据血清*H. pylori*抗体分为*H. pylori*阳性组和*H. pylori*阴性组, 追踪随访10年, *H. pylori*阳性组发生糖尿病的风险是阴性组的2.7倍.

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: (1)在Cochrane Library、Embase、PubMed、CNKI、万方、中国生物医学文献数据库、中国优秀博硕士学位论文全文数据库、维普资讯网中检索2015-07之前发表的关于*H. pylori*感染与胰岛素抵抗关系的文献. 英文检索词为: “*Helicobacter pylori* OR *H. pylori* OR *HP*”、“insulin resistence OR insulin sensitivity OR IR”; 中文检索词为: “幽门螺杆菌 OR HP”、“胰岛素抵抗 OR 胰岛素敏感”; (2)对所获文献题目、摘要、关键词以及主题词进行分析, 以进一步确定文献检索的关键词; (3)检索策略遵循Cochrane系统评价手册, 采用主题词与自由词结合的方式, 并手工追查已获文献的参考文献, 以获取以上检索未发现的研究资料.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究类型: 横断面研究或病例对照研究, 包括病例组和对照组,病例数量和匹配方式不限, 病例组和对照组有确切的样本量, 胰岛素抵抗指数均值及标准差; (2)研究对象: 研究对象为健康成年人, 性别、年龄、人种、国籍等不限; (3)发表语种不限. 排除标准: (1)文献类型为动物试验、综述、评论、病例报道、邮件、会议纪要等; (2)研究对象为年龄<18岁或糖尿病患者; (3)采用定性或半定量标准评估胰岛素抵抗; (4)无对照组研究; (5)未控制混杂因素的研究; (6)重复使用同一数据、信息较少及质量太差等无法利用的研究.

1.2.2 文献筛选与资料提取: 由2位研究人员独立筛选文献、提取数据, 并进行交叉核对, 如对结果意见不一致, 则共同讨论或由第三名高年资研究者判断解决, 对不采纳的研究说明排除理由. 本研究采用预先制定的数据提取表格从最终纳入Meta分析的文献中提取资料, 摘录内容包括第一作者、发表年份、研究对象特征(年龄、性别、BMI)、研究类型、研究地区、*H. pylori*感染诊断标准、病例组和对照组的样本量、胰岛素抵抗指数mean±SD.

1.2.3 文献质量评价: 选用Cochrane协作网推荐的横断面研究质量评价标准对纳入的文献进行质量评估[26]. 该量表共11个条目, 包括研究对象选择、研究质量控制和数据处理等方面, 用“是”“否”和“不清楚”回答. 质量评价由2名研究人员同时独立进行, 产生分歧时经讨论后由第三方进行裁决.

统计学处理 应用Cochrane协作网提供的Revman 5.3软件进行系统分析. 采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%CI对计量资料进行定量分析. 采用I^2对各研究间的异质性进行定量检验, 若$I^2 \leqslant 50\%$, 认为异质性无统计学意义, 采用固定效应模型分析; 反之, $I^2>50\%$认为异质性有统计学意义, 采用随机效应模型分析, 并探索异质性来源,根据可能产生异质性的因素进行亚组分析. 为保证Meta分析结果的稳定性进行敏感性分析: 将纳入的研究逐个去除后, 重新进行合并分析, 比较合并前后效应值间有无显著性差异. 用Begg's检验和Egger's检验定量评估发表偏倚, 以$P<0.05$为差异有统计学意义, 提示不排除发表偏倚存在. 若纳入的研究数少于10个, 则加用剪补法消除发表偏倚后进一步评估结论的稳定性.

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献276篇, 其中英文252篇, 中文24篇, 通过阅读文章题目和摘要, 纳入18篇文献. 进一步查找和阅读全文, 排除未控制混杂因素3篇、质量太差无法利用5篇、信息太少无法利用2篇及数据重复使用1篇, 最终纳入7篇文献进行Meta分析(图1). 7篇文献均可提取出*H. pylori*感染组和未感染组的样本量、胰岛素抵抗指数均值±标准差及其他信息(表1, 2). 其中6项为横断面研究, 1项为病例对照研究.7篇文献均以英文发表, 包括土耳其3篇、伊朗2篇、美国2篇. *H. pylori*感染者 1718人, 阴性者1379人. Malamug等[23]的研究按非西班牙裔白人(NHW)、非西班牙裔黑人(NHB)、墨西哥裔美国人(MA)分别评价*H. pylori*感染与胰岛素抵抗的关系, 遂将Malamug等[23]的研究作为3项研究分别纳入, 共9项研究进行Meta分析. 其中3项研究表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平相关, 6项研究表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平无明显相关性. 纳入标准虽包含多种定量评估胰岛素抵抗的方法, 但纳入的9项研究均采用稳态模型胰岛素抵抗指数(homestasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)评估.

2.2 质量评价 所有纳入的横断面研究人群资料

表 1　纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	国家	研究类型	病例来源	*H. pylori*检测
Aydemir等[19]	2005	土耳其	横断面	医院	组织学检测
Eshraghian等[20]	2009	伊朗	横断面	医院	IgG
Aslan等[21]	2006	土耳其	横断面	医院	RUT+组织学检测
Vafaeimanesh等[22]	2014	伊朗	横断面	医院	IgG
Malamug等[23]	2014	美国	横断面	社区	IgG
Jeon等[24]	2012	美国	横断面	社区	IgG
Gokcel等[25]	2003	土耳其	病例对照	医院	组织学检测

H. pylori: 幽门螺杆菌.

创新盘点

目前尚未见有关研究*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平相关性的系统性综述，本研究以Meta分析研究二者之间的相关关系.

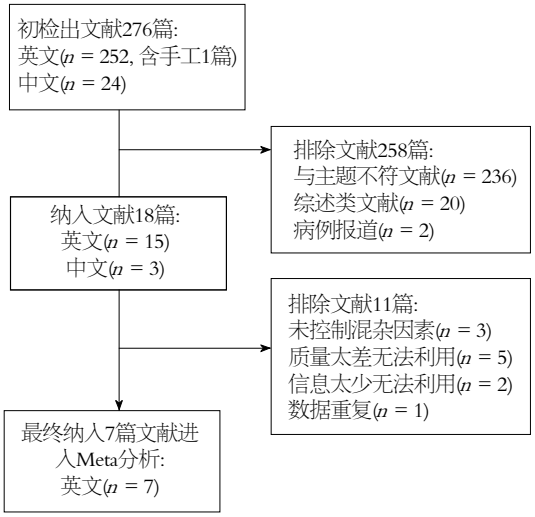


图 1　文献筛选流程及结果.

来源、纳入排除标准均很明确, 混杂因素得到了合理控制. 但只有部分研究明确报告了排除分析任何患者的理由[20,23,24]和丢失数据的处理方法[24](表3).

2.3 Meta分析结果　用Revman5.3软件进行异质性检验, I^2 = 53%, P = 0.03, 表明纳入的9项研究异质性有统计学意义, 故应用随机效应模型进行合并分析. 9项研究WMD = 0.38, 95%CI: 0.13-0.64, 不包括0, 说明*H. pylori*感染人群与未感染人群胰岛素抵抗水平之间差异有统计学意义, *H. pylori*感染与胰岛素抵抗增加有相关性(图2).

2.3.1　亚组分析: 因纳入的9项研究存在异质性, 故对可能影响研究结果同质的因素进行亚组分析. (1)按年龄分析: 按*H. pylori*感染组年龄均数<45岁和≥45岁分为青年和中老年2个亚组, 两亚组异质性检验均无统计学意义(P>0.05). 共有4项研究来自于青年组, 其中2项为阳性结果; 5项研究来自于中老年组, 其中1项为阳性结果. 在青年组, *H. pylori*(+)组与*H. pylori*(-)组胰岛素抵抗指数水平之间的差异有统计学意义(WMD = 0.63, 95%CI: 0.40-0.86, P<0.05); 在中老年组, 差异无统计学意义(WMD = 0.20, 95%CI: -0.03-0.44, P>0.05)(图3A); (2)按*H. pylori*感染诊断标准分析: 按*H. pylori*感染诊断标准分为胃活组织检查组和血清*H. pylori*-IgG抗体检测组, 两亚组异质性检验均无统计学意义(P>0.05). 胃活组织检查组共纳入3项研究, 2项为阳性结果; 血清*H. pylori*-IgG抗体检测组6项研究, 1项为阳性结果. 在胃活组织检查组, *H. pylori*感染人群与未感染人群胰岛素抵抗指数水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.70, 95%CI: 0.46-0.94, P<0.05); 在血清HP-IgG抗体检测组, 差异无统计学意义(WMD = 0.19, 95%CI: -0.03-0.41, P>0.05)(图3B); (3)按BMI分析: 按*H. pylori*感染组BMI均数<25 kg/m^{2}和≥25 kg/m^{2}分为2个亚组进行分析, 两亚组异质性检验均无统计学意义(P>0.05). 共有4项研究来自于BMI<25 kg/m^{2}组, 其中3项为阳性结果; 5项研究来自于BMI≥25 kg/m^{2}组, 全部为阴性结果. 在BMI<25 kg/m^{2}组, *H. pylori*感染人群与*H. pylori*未感染人群胰岛素抵抗指数水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.72, 95%CI: 0.49-0.96, P<0.05); 在BMI≥25 kg/m^{2}组, 差异无统计学意义(WMD = 0.14, 95%CI: -0.09-0.37, P>0.05)(图3C); (4)按地区分析: 分为亚洲和美洲2个亚组进行分析, 两亚组异质性检验均无统计学意义(P>0.05). 共有5项研究来自于亚洲组, 其中3项为阳性结果; 4项研究来自于美洲组, 全部为阴性结果.在亚洲组, *H. pylori*感染人群与

应用要点

胰岛素抵抗的发病机制目前并不完全清楚. 本次Meta分析发现*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平具有相关性, *H. pylori*感染患者胰岛素抵抗水平升高, 如能进一步通过前瞻性随机对照研究证实*H. pylori*感染是胰岛素抵抗的病因, 可从新的角度考虑胰岛素抵抗的治疗.

表 2 纳入研究*H. pylori*阳性与阴性患者数据资料

第一作者	*n*		年龄(岁)		性别(男/女)		BMI(kg/m^2)		HOMA-IR	
	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−
Aydemir等[19]	36	27	46.10 ± 10.1	48.50 ± 10.70	21/15	14/13	23.50 ± 3.00	24.40 ± 3.00	2.56 ± 1.54	1.73 ± 1.10
Eshraghian等[20]	43	28	32.20 ± 14.2	33.00 ± 8.05	22/21	15/13	23.15 ± 4.50	24.04 ± 3.20	3.54 ± 2.20	2.46 ± 1.9
Aslan等[21]	55	48	37.00 ± 12	35.00 ± 15.00	29/26	28/20	23.50 ± 1.60	22.50 ± 3.10	1.67 ± 0.99	0.89 ± 0.47
Vafaeimanesh等[22]	110	108	39.88 ± 12.5	39.18 ± 12.44	52/58	57/51	26.24 ± 4.33	26.25 ± 5.04	3.01 ± 2.12	2.74 ± 2.18
Malamug等[23]	183	687	60.00 ± 28.50	47.48 ± 15.06	90/93	329/358	27.61 ± 5.63	27.54 ± 5.99	3.11 ± 3.45	2.71 ± 2.33
Malamug等[23]	187	192	49.00 ± 18.53	39.12 ± 26.92	99/88	79/113	29.42 ± 7.73	29.35 ± 7.56	3.35 ± 2.94	3.41 ± 2.9
Malamug等[23]	361	211	45.48 ± 19.02	36.83 ± 19.05	173/188	86/125	28.34 ± 5.69	27.60 ± 5.80	3.32 ± 2.36	3.29 ± 2.51
Jeon等[24]	719	63	68.80 ± 6.81	66.80 ± 7.04	270/449	26/37	28.70 ± 4.81	28.90 ± 6.52	1.90 ± 1.41	1.80 ± 2.01
Gokcel等[25]	24	15	42.83 ± 1.79	44.53 ± 2.89	0/24	0/15	24.38 ± 0.7	23.23 ± 0.52	1.95 ± 0.93	1.66 ± 0.85

H. pylori: 幽门螺杆菌; BMI: 体质量指数; HOMA-IR: 稳态模型胰岛素抵抗指数.

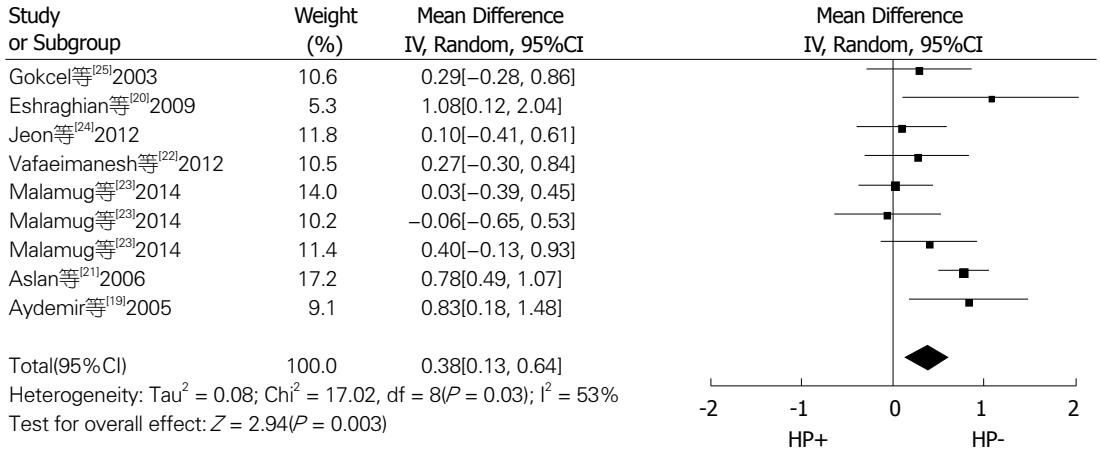


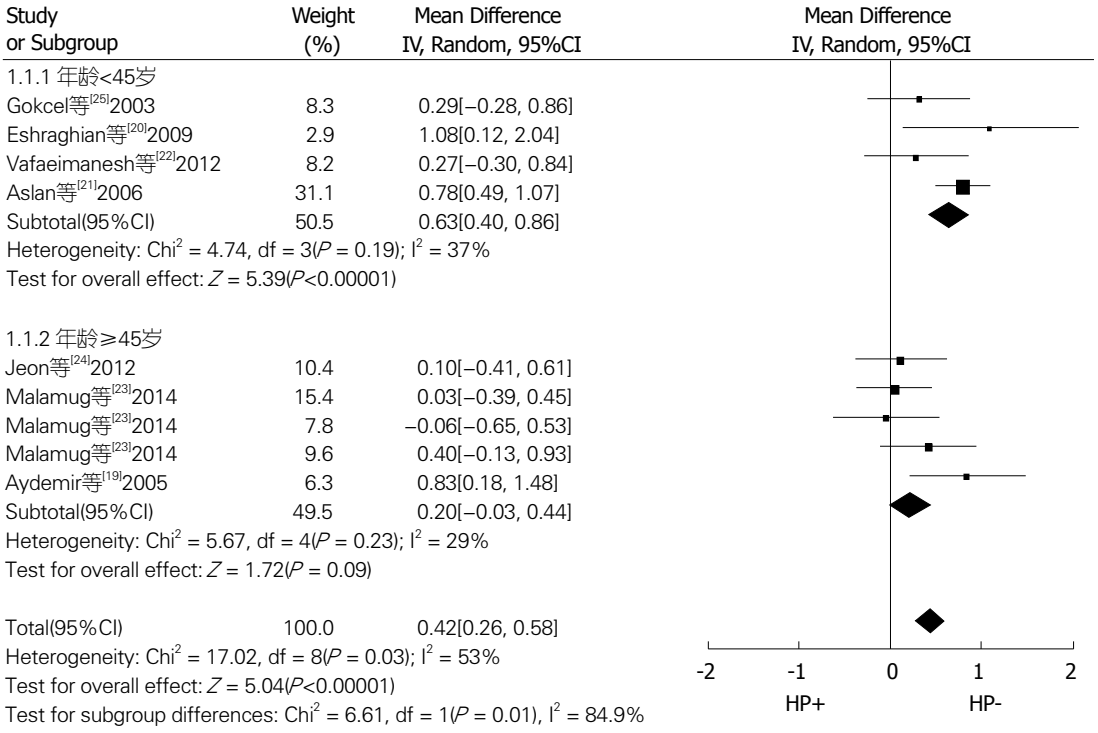
图 2 *H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析森林图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

*H. pylori*未感染人群胰岛素抵抗指数水平之间差异有统计学意义(WMD = 0.66, 95%CI: 0.44-0.87, *P*<0.05); 在美洲组, 二者之间差异无统计学意义(WMD = 0.11, 95%CI: -0.14-0.36, *P*>0.05)(图3D). 本次Meta分析共有8项研究为横断面研究, 1项研究为病例对照研究, 故不对研究类型进行亚组分析.

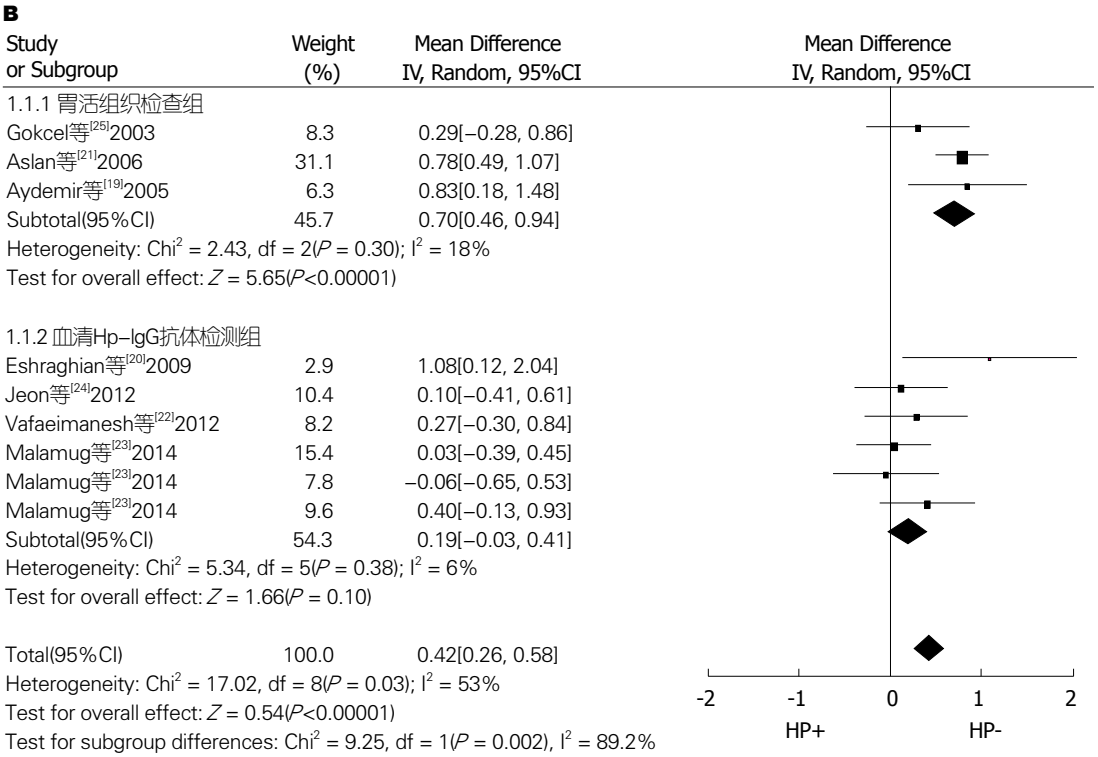
2.3.2 敏感性分析: 为保证结论的稳定性, 对Meta分析的结果进行敏感性分析. 采用逐个剔除各项研究的方法重新进行Meta分析, 估计合并效应量, 并与剔除前的合并效应量进行比较. 结果显示, 剔除每项研究前后的合并效应量均无明显变化, 提示本研究所得结果稳定可靠.

2.3.3 发表偏倚分析: 对纳入Meta分析的9项研究进行发表偏倚评价, Begg's检验漏斗图显示未见明显不对称分布(*P*>0.05); Egger's检验(*P*>0.05), Egger回归线通过0点, 表明无显著发表偏倚存在. 考虑本研究纳入文献数少于10个, 用剪补法进一步评估发表偏倚, 补充的研究数

A



B



名词解释

剪补法: 由Taylor和Tweedie提出, 其基本思想是首先剪掉初估后漏斗图中不对称的部分, 用剩余对称部分估计漏斗图的中心值, 然后沿中心两侧黏补上被剪切部分以及相应的遗漏部分, 最后基于贴补后的漏斗图估计合并效应值的真实值.

同行评价

该文章通过对国内外已发表关于“*H. pylori*感染与胰岛素抵抗指数关系”的文献数据进行综合分析, 寻找*H. pylori*感染与胰岛素抵抗间的关系, 有一定科学意义. 该文献亚组分组合理, 分析详细, 调理清晰, 引用文献较新.

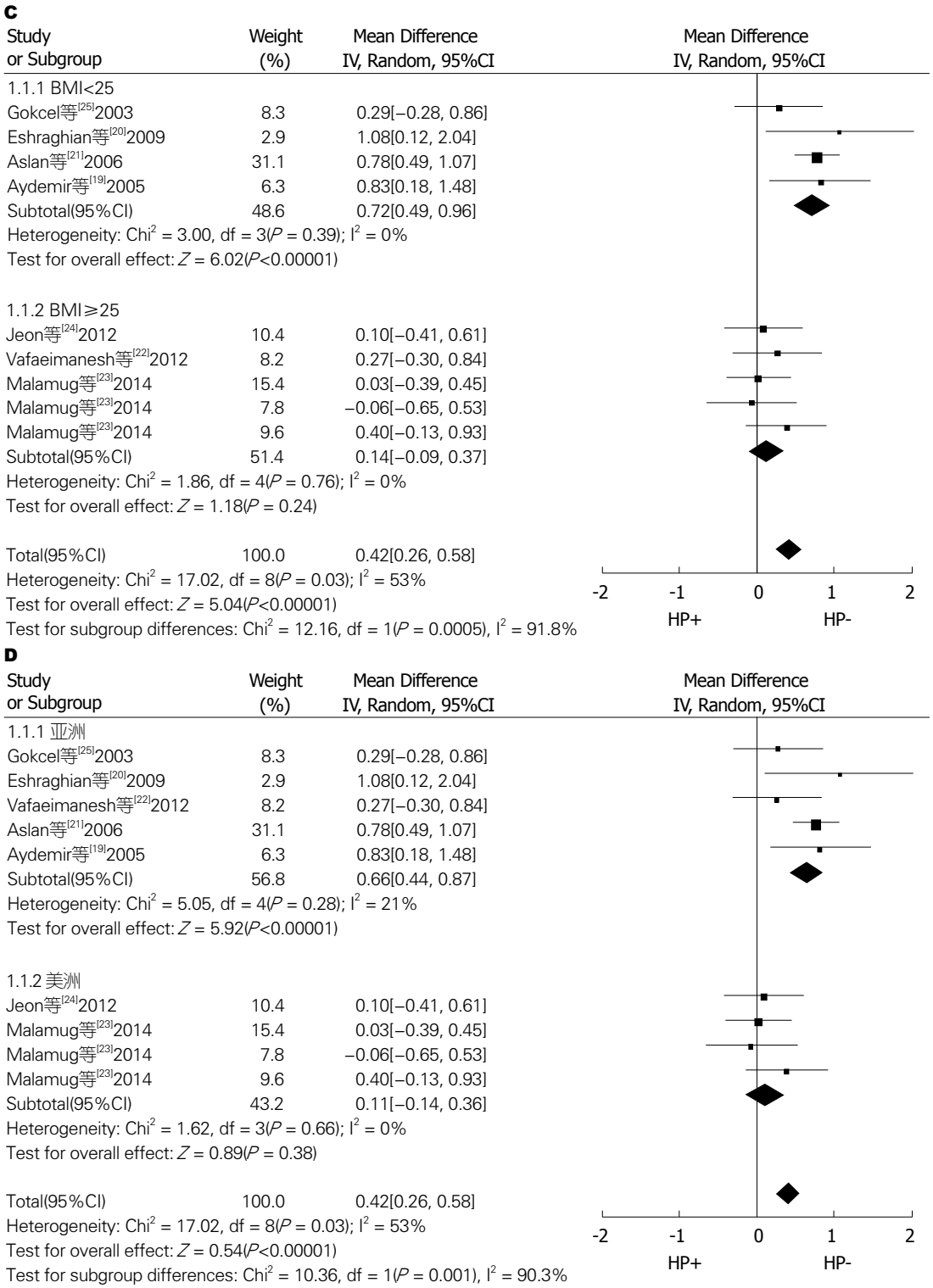


图 3 *H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平关系亚组分析森林图. A: 按年龄分组; B: 按*H. pylori*感染诊断标准分组; C: 按BMI分组; D: 按地区分组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; BMI: 体质量指数.

为0, 剪补前后固定效应模型及随机效应模型的结果无变化, 提示本次Meta分析无明显发表偏倚, 对最终*H. pylori*感染增加胰岛素抵抗的合并效应值无实质影响(图4).

3 讨论

*H. pylori*是世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 在发展中国家的感染率可达80%, 其相关危险因素主要包括: 地理区域、年龄、社会

表 3　所纳入7篇研究的质量评价

第一作者	发表年份	质量评价										
		(1)	(2)	(3)[1]	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)[3]
Aydemir等[19]	2005	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否
Eshraghian等[20]	2009	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否
Aslan等[21]	2006	是	是	是	是	否	是	否	是	否	是	否
Vafaeimanesh等[22]	2014	是	是	是	是	否	是	否	是	否	是	否
Malamug等[23]	2014	是	是	是	是[2]	否	是	是	是	否	是	否
Jeon等[24]	2012	是	是	是	是[2]	否	是	是	是	是	是	否
Gokcel等[25]	2003	是	是	是	是	否	是	否	是	否	是	否

[1]所有文献均有明确的*H. pylori*感染诊断标准; [2]文献人员来源于社区; [3]所有文献均未随访. (1)是否明确了资料的来源(调查, 文献回顾)? (2)是否列出了暴露组和非暴露组(病例和对照)的纳入及排除标准或参考以往的出版物? (3)是否给出了鉴别患者的时间阶段? (4)如果不是人群来源的话, 研究对象是否连续? (5)评价者的主观因素是否掩盖了研究对象其他方面情况? (6)描述了任何为保证质量而进行的评估(如对主要结局指标的检测/再检测); (7)解释了排除分析的任何患者的理由; (8)描述了如何评价和(或)控制混杂因素的措施; (9)如果可能, 解释了分析中是如何处理丢失数据的; (10)总结了患者的应答率及数据收集的完整性; (11)如果有随访, 查明预期的患者不完整数据所占的百分比或随访结果.

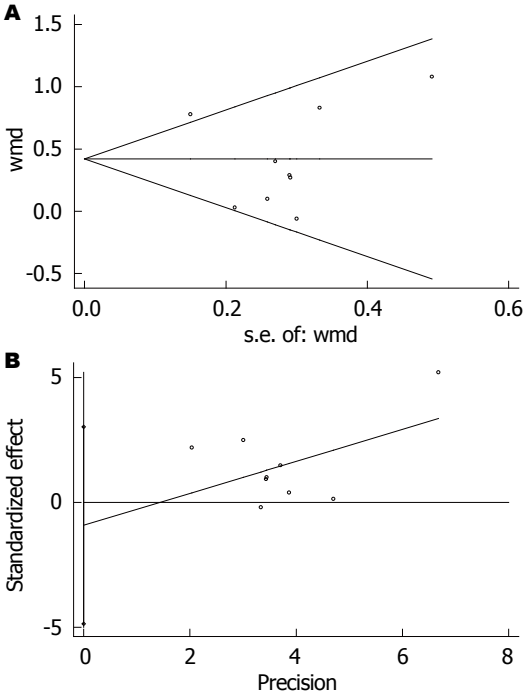


图 4　发表偏倚评价图. A: Begg's检验; B: Egger's检验.

经济地位、教育程度、居住环境和职业等[27]. 目前诊断*H. pylori*感染的方法包括侵入性和非侵入性两类. 侵入性检查依赖胃镜, 包括快速尿素酶试验、组织学检测、细菌培养、基因方法检测.非侵入性检查不依赖胃镜, 包括^{13}C或^{14}C尿素呼气试验、血清*H. pylori*抗体检测和粪便*H. pylori*抗原检测等.目前国际并无诊断*H. pylori*感染的金标准[28]. 本次Meta分析9项研究中3项采用胃活组织检查诊断*H. pylori*感染, 其中2项采用组织学检测(敏感度: 66%-100%, 特异度: 94%-100%), 1项采用快速尿素酶试验+组织学检测(敏感度>95%, 特异度>95%)[29]. 胃镜下活组织检查诊断*H. pylori*感染的敏感度和特异度较高, 但该操作复杂、有创, 不宜在健康人群中推广. 6项采用血清*H. pylori*-IgG抗体检测, 该方法的敏感度和特异度分别为85%和79%[28]. 只需单次静脉采血, 可反映一段时间内*H. pylori*感染情况, 不同试剂盒检测的准确性差异较大, 且受机体免疫反应、营养状况、*H. pylori*感染暴露时间等影响, 与其他细菌抗原有一定交叉反应. *H. pylori*根除后血清抗体可以维持数月至数年, 不能区分现症感染或既往感染, 有一定假阳性率和假阴性率, 主要适用于临床实践和流行病学调查[30].

目前定量评估胰岛素抵抗的方法有两类: 动态评估法和静态评估法. 前者基于外源性葡萄糖和胰岛素的使用, 包括高胰岛素正常血糖钳夹试验、高葡萄糖钳夹试验、胰岛素抑制试验、口服糖耐量试验、间歇采样静脉葡萄糖耐量试验. 后者基于空腹血糖和胰岛素等指标的单次测量, 包括稳态模型评估胰岛素抵抗指数、定量胰岛素敏感性检测指数. 高胰岛素正常血糖钳夹试验为评估胰岛素抵抗的金标准, 但其操作复杂, 需要多次抽血, 且抽血间隔时间短, 费时, 对操作人员要求高, 需要床旁血糖分析仪, 价格昂贵, 只适用于小样本的科研工作, 用于大样本人群检测胰岛素抵抗有一定

难度[31]. 本研究均采用HOMA-IR评估胰岛素抵抗, 该方法只需单次静脉采血测定空腹血糖和胰岛素, 通过公式HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5即可算出, 具有操作简单、无创、省时、省力等优点, 是临床实践和流行病学调查最常使用的评估胰岛素抵抗的方法[32]. 该指数可同时反映肝脏及外周胰岛素抵抗情况, 结果与高胰岛素正常血糖钳夹试验一致性最好[33]. 其缺点为测定的结果受胰岛细胞功能的干扰, 只能近似反映胰岛素抵抗水平. 目前国际并无关于HOMA-IR的正常范围, 在不同人群其上限值在2-3之间[34-36].

本次Meta分析计量资料研究表明, *H. pylori*阳性组胰岛素抵抗水平(HOMA-IR)较*H. pylori*阴性组有明显升高, 说明*H. pylori*感染和胰岛素抵抗加重有相关性. 通过亚组分析发现: (1)按*H. pylori*感染组年龄均数<45岁和≥45岁分为青年和中老年2个亚组, 青年组*H. pylori*感染与胰岛素抵抗增加具有相关性, 而中老年组差异无统计学意义. 有研究[37]表明: 胰岛素抵抗随年龄增长而增加. 本次研究在年龄≥45岁人群中*H. pylori*感染与胰岛素抵抗无明显相关性, 可能是因为5项研究中仅有1项表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗相关, 所占权重最小, 影响结果的评估[19]; 也可能是在年龄≥45岁人群中*H. pylori*感染与胰岛素抵抗无关. 为进一步探讨二者的关系在≥45岁人群中是否存在, 仍需大样本的研究进行更详细的年龄段分层来分析在中老年患者中*H. pylori*感染是否为胰岛素抵抗的危险因素; (2)按*H. pylori*感染诊断标准分为2个亚组后, 胃活组织检查组*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平相关, 而血清*H. pylori*-IgG抗体检测组差异无统计学意义. 这可能是因为*H. pylori*-IgG抗体检测组共纳入6项研究, 其中仅1项为阳性结果(*H. pylori*阳性43例, *H. pylori*阴性28例)[20], 与亚组总例数(*H. pylori*阳性1603例, *H. pylori*阴性1289例)相比所占比例太少, 可能影响到结果的评估. 也可能因为胃镜活组织检查诊断*H. pylori*感染的敏感度和特异度较高, 结果较为准确可靠, 血清*H. pylori*-IgG抗体检测有一定的假阳性率和假阴性率, 影响结果评估; (3)按*H. pylori*感染组BMI均数<25和BMI≥25分为2个亚组, BMI<25人群中*H. pylori*感染与胰岛素抵抗具有相关性, 而BMI≥25的人群差异无统计学意义. 本研究纳入BMI≥25的5项研究均显示*H. pylori*感染与胰岛素抵抗无明显相关性. 这可能是由于BMI为影响胰岛素抵抗的独立危险因素, 随BMI增加胰岛素抵抗明显增加[38], 可能掩盖了*H. pylori*感染增加胰岛素抵抗的作用. Gerig[39]等的研究亦表明在严重肥胖患者中*H. pylori*感染与胰岛素抵抗无明显相关性, 与本次亚组分析结果相一致. 为进一步论证*H. pylori*感染与胰岛素抵抗的相关性在BMI≥25的人群中是否存在, 还需更多BMI≥25的人群为研究对象的大样本原始研究来证实; (4)按地区分布分析, 亚洲*H. pylori*感染者胰岛素抵抗指数明显高于未感染者, 而在美洲却未发现. 来源于美洲的4项研究均表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗不相关, 这可能由于不同种族基因遗传以及不同地区人群生活方式的差异所致[40].

在解释结果时要考虑偏倚. 首先, *H. pylori*感染的错误分类可能影响结果的评估. 本次Meta分析9项研究中, 3项采用胃活组织检查, 6项采用血清*H. pylori*-IgG抗体检测, 敏感度和特异度均不能达到100%, 由*H. pylori*感染诊断错误造成的分组错误可能影响结果的评估. 其次, 本研究中胰岛素抵抗的评估均采用公式HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5计算得出, 该方法只需单次采血测空腹血糖和胰岛素即可. 但胰岛素释放呈脉冲式, 理想情况下应空腹每隔5 min采血1次共3次, 混匀后测量的胰岛素值才能用于HOMA-IR计算. 该公式基于上世纪80年代胰岛素测量方法下产生, 并根据当时试验技术条件进行了一定的校正. 现在使用的胰岛素测量方法更为精确, 排除了胰岛素原的干扰, 仍使用同样的公式, 可能会低估胰岛素抵抗, 不除外测量偏倚的可能. 统一*H. pylori*感染的诊断标准和寻找精确易行的胰岛素抵抗评价方法对结果的分析至关重要. 另外, 由于近年来公开发表的文献中有一些为研究结果不完整, 仅以*H. pylori*感染组HOMA-IR>2.5(或2.0)的发病率高于*H. pylori*阴性组作为评估*H. pylori*感染增加胰岛素抵抗的指标[8,35], 分析时不能利用, 造成信息量的丢失. 另外, 在某些研究中, 并不是以胰岛素抵抗或胰岛素敏感为研究目的[24,25], 所以阴性结果也得以发表, 发表偏倚在本研究中未得到体现. 9项研究中8项为横断面研究, 1项为病例对照研究. 横断面研究收集的信息只反映调查当时个体

的*H. pylori*感染及胰岛素抵抗情况, 而不能推断是长期*H. pylori*感染诱发了胰岛素抵抗或是胰岛素抵抗改变机体免疫状态增加了*H. pylori*的感染. 病例对照研究难免受到选择性偏倚的影响, 其结果不如前瞻性研究真实可靠, 存在一定的局限性, 这不可避免的影响到研究结果的真实性. 但本次Meta分析对检索到的参考文献按照纳入标准严格筛选, 排除未控制混杂因素的研究, 根据主要影响因素: 年龄(以中年人45岁为界)、BMI(以超重BMI≥25为界)、*H. pylori*感染诊断标准(胃活组织检查和血清*H. pylori*-IgG抗体)、地区(亚洲和美洲)进行亚组分析, 尽量减少各研究结果间的异质性, 但每个亚组分析仅从一个角度加以分析, 且样本量减少, 可能影响到结果的评估. 如果同时有多个混杂因素存在, 目前方法尚无法解决.

从研究结果看, 各*H. pylori*感染组与未感染组HOMA-IR的差异均数在0.38-0.72之间, 具有统计学意义, 与临床意义评价相一致.目前认为*H. pylori*感染增加胰岛素抵抗的生物学机制尚不十分清楚[34], 可能包括: (1)释放大量炎性反应因子和血管活性物质, 诱发和加重胰岛素抵抗[41]; (2)改变胃黏膜环境, 影响胃肠激素分泌,增加糖异生, 降低糖利用, 导致糖毒性引起胰岛素抵抗[42]; (3)产生氧化应激, 参与胰岛素抵抗的发生发展[10]; (4)影响脂质代谢, 加重血管炎症反应, 触发胰岛素抵抗[43]; (5)增强血小板的活化和聚集功能, 引起胰岛素抵抗[44]; (6)导致慢性萎缩性胃炎从而减少维生素B12和叶酸的吸收, 导致血中同型半胱氨酸浓度升高, 参与胰岛素抵抗相关性疾病的发生发展[45]; (7)改变细胞凋亡过程, 在胰岛素抵抗相关性疾病的病理生理学机制中起重要作用[46]. *H. pylori*感染与胰岛素抵抗的关系是近几年研究的重点课题之一, 由于受到各种混杂因素的限制, 临床意义仍有待更高质量的临床研究证实, 如进一步扩大样本量, 统一*H. pylori*感染的诊断标准和胰岛素抵抗评价方法, 按不同地区、不同种族来分析*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平的关系.

总之, 本次Meta分析结果表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高相关, 样本量较大, 在一定程度上揭示了二者的关系, 结果可信. *H. pylori*感染是否为胰岛素抵抗的病因尚待大样本前瞻性队列研究证实, 以及需要进行设计周密的随机对照试验来研究根除*H. pylori*感染能否改善胰岛素抵抗. 虽然可能存在某些偏倚(选择偏倚、诊断偏倚、测量偏倚)影响本次Meta分析结果, 但还是可以提示*H. pylori*感染可能在胰岛素抵抗的发生发展中起一定作用, 对其防治有一定启示.

4 参考文献

1 Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 738-749 [PMID: 21984069 DOI: 10.1038/nri3071]

2 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314 [PMID: 19355912]

3 Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6184-6223 [PMID: 24733068 DOI: 10.3390/ijms15046184]

4 Stefanowicz M, Strączkowski M, Karczewska-Kupczewska M. [The role of SIRT1 in the pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2015; 69: 63-68 [PMID: 25614674 DOI: 10.5604/17322693.1136379]

5 Iovino S, Burkart AM, Kriauciunas K, Warren L, Hughes KJ, Molla M, Lee YK, Patti ME, Kahn CR. Genetic insulin resistance is a potent regulator of gene expression and proliferation in human iPS cells. *Diabetes* 2014; 63: 4130-4142 [PMID: 25059784 DOI: 10.2337/db14-0109]

6 Arora A, Dey CS. SIRT2 negatively regulates insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1372-1378 [PMID: 24793418 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.027]

7 Tang Z, Zhang W, Wan C, Xu G, Nie X, Zhu X, Xia N, Zhao Y, Wang S, Cui S, Wang C. TRAM1 protect HepG2 cells from palmitate induced insulin resistance through ER stress-JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 578-584 [PMID: 25600807 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.027]

8 Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. Helicobacter pylori Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0128671 [PMID: 26020514 DOI: 10.1371/journal.pone.0128671]

9 Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Shurygina E, Barbarash O. Plasminogen activator inhibitor-1, free fatty acids, and insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 293-301 [PMID: 23976861 DOI: 10.2147/DMSO.S46627]

10 Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 993-999 [PMID: 21163347 DOI: 10.1016/j.Freeradbiomed. 2010.12.005]

11 McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014; 41: 36-48 [PMID: 25035952 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.010]
12 Marie MA. Relationship between Helicobacter pylori virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 190-193 [PMID: 22323867 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.2.190]
13 Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 52-58 [PMID: 25167946 DOI: 10.1111/hel.12159]
14 Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, Viver JM, Salas A, Fernández-Bañares F. Helicobacter pylori infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4166-4171 [PMID: 23864779 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4166]
15 Li X, Sheng G, Xing H. Relationships among HLA-DRB1 Alleles, Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Minerva Pediatr* 2015; 67: 377-379 [PMID: 26129806]
16 Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]
17 Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126 [PMID: 22841522 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007]
18 Shin DW, Kwon HT, Kang JM, Park JH, Choi HC, Park MS, Park SM, Son KY, Cho B. Association between metabolic syndrome and Helicobacter pylori infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 840-845 [PMID: 23064216 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182522477]
19 Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, Gun BD, Borazan A, Ustundag Y. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2090-2093 [PMID: 16240220]
20 Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1966-1970 [PMID: 19009348 DOI: 10.1007/s10620-008-0557-7]
21 Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Celik H, Erel O. Insulin resistance in H pylori infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6865-6868 [PMID: 17106938]
22 Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 391250 [PMID: 25405220 DOI: 10.1155/2014/391250]
23 Malamug LR, Karnchanasorn R, Samoa R, Chiu KC. The Role of Helicobacter pylori Seropositivity in Insulin Sensitivity, Beta Cell Function, and Abnormal Glucose Tolerance. *Scientifica* (Cairo) 2014; 2014: 870165 [PMID: 24790772 DOI: 10.1155/2014/870165]
24 Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 520-525 [PMID: 22279028 DOI: 10.2337/dc11-1043]
25 Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, Guvener N. Helicobacter pylori has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 423-426 [PMID: 12656662]
26 Guise JM, Chang C, Viswanathan M, Glick S, Treadwell J, Umscheid CA, Whitlock E, Fu R, Berliner E, Paynter R, Anderson J, Motu'apuaka P, Trikalinos T. Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Center methods for systematically reviewing complex multicomponent health care interventions. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 1181-1191 [PMID: 25438663 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.06.010]
27 Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 196-202 [PMID: 23981572 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016]
28 Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12847-12859 [PMID: 25278682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12847]
29 Bytzer P, Dahlerup JF, Eriksen JR, Jarbøl DE, Rosenstock S, Wildt S. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Dan Med Bull* 2011; 58: C4271 [PMID: 21466771]
30 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 932-837
31 Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 70-76 [PMID: 24549605 DOI: 10.5603/EP.2014.0010]
32 Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63 [PMID: 10857969]
33 Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic β-cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 2-42 [PMID: 24524730]
34 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88 [PMID: 21435084 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x]
35 Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, Moghames P, Shoaib H, Fatfat M, Sibai A, Gali-Muhtasib H. Association of H. pylori infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012; 17: 444-451 [PMID: 23066847 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00970.x]
36 Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and

its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 245-251 [PMID: 24379034 DOI: 10.4274/Jcrpe.1127]

37 Oya J, Nakagami T, Yamamoto Y, Fukushima S, Takeda M, Endo Y, Uchigata Y. Effects of age on insulin resistance and secretion in subjects without diabetes. *Intern Med* 2014; 53: 941-947 [PMID: 24785884]

38 Mendes LL, Gazzinelli A, Velásquez-Meléndez G. [Factors associated with insulin resistence in rural populations]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 332-339 [PMID: 19578594]

39 Gerig R, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Schultes B. Gastric Helicobacter pylori infection is associated with adverse metabolic traits in severely obese subjects. *Obesity* (Silver Spring) 2013; 21: 535-537 [PMID: 23592660 DOI: 10.1002/oby.20098]

40 Tan VM, Lee YS, Venkataraman K, Khoo EY, Tai ES, Chong YS, Gluckman P, Leow MK, Khoo CM. Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function among Asian men. *Nutr Diabetes* 2015; 5: e173 [PMID: 26192451 DOI: 10.1038/nutd.2015.24]

41 Semper RP, Mejías-Luque R, Groß C, Anderl F, Müller A, Vieth M, Busch DH, Prazeres da Costa C, Ruland J, Groß O, Gerhard M. Helicobacter pylori-induced IL-1β secretion in innate immune cells is regulated by the NLRP3 inflammasome and requires the cag pathogenicity island. *J Immunol* 2014; 193: 3566-3576 [PMID: 25172489 DOI: 10.4049/jimmunol.1400362]

42 Hemmasi G, Zamani F, Khonsari M, Sohrabi M, Abdollahi N, Ajdarkosh H. Association between Helicobacter pylori and Serum Leptin in Iranian Dyspeptic Patients. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5: 158-162 [PMID: 24829687]

43 Aswad H, Forterre A, Wiklander OP, Vial G, Danty-Berger E, Jalabert A, Lamazière A, Meugnier E, Pesenti S, Ott C, Chikh K, El-Andaloussi S, Vidal H, Lefai E, Rieusset J, Rome S. Exosomes participate in the alteration of muscle homeostasis during lipid-induced insulin resistance in mice. *Diabetologia* 2014; 57: 2155-2164 [PMID: 25073444 DOI: 10.1007/s00125-014-3337-2]

44 Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, Queiroz DM. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after Helicobacter pylori eradication. *Br J Haematol* 2015; 168: 421-428 [PMID: 25257094 DOI: 10.1111/bjh.13141]

45 Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007; 12: 298-305 [PMID: 17669101]

46 de Bernard M, Josenhans C. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 11-18 [PMID: 25167940 DOI: 10.1111/hel.12160]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5250

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5250-5254
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

内镜下切除食管良性颗粒细胞瘤2例

刘 婉, 朱海航, 徐永居, 卜 平

背景资料
颗粒细胞瘤(granular cell tumors, GCTs)是一种非常少见的软组织肿瘤, 消化系统的GCTs更为罕见, 多发生在食管的下段, 外科手术治疗创伤较大, 本文对发现的2例食管下段GCT采用内镜下治疗, 效果显著.

刘婉, 卜平, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

朱海航, 徐永居, 苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

刘婉, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的研究.

作者贡献分布: 课题设计由刘婉与卜平完成; 病历提供由朱海航与徐永居完成; 图片整理及文章撰写由刘婉完成; 文章审校由卜平完成.

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学临床医学院. boping1955@hotmail.com
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2015-09-17
修回日期: 2015-09-30
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-18

Endoscopic resection of benign esophageal granular cell tumors: Report of two cases

Wan Liu, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Ping Bo

Wan Liu, Ping Bo, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Clinical Medical College, Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping1955@hotmail.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-09-30
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-18

同行评议者
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

Abstract

Granular cell tumors of the esophagus are rare and mostly isolated lesions, many of which have no clinical symptoms and are usually accidentally discovered during annual endoscopic examination. Benign and malignant GCTs have similar histopathology, and there are no clear histological diagnostic criteria for the differentiation of benign and malignant tumors. With the wide application of endoscopic techniques, the detection rate of esophageal GCTs and treatment strategy have greatly changed. Here we report two cases of benign GCTs of the esophagus and reviewed the literature.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic treatment; Esophageal; Granular cell tumor

Liu W, Zhu HH, Xu YJ, Bo P. Endoscopic resection of benign esophageal granular cell tumors: Report of two cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5250-5254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5250.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5250

摘要

食管颗粒细胞瘤在临床上较少见, 大部分为孤立性结节且多无特异性临床症状, 多在胃镜检查时被发现. 对于食管颗粒细胞瘤仅依据组织学诊断不能确定肿瘤的良恶性. 随着内镜技术的广泛应用, 肿瘤的发现率及治疗方式在不断改变. 本文报道经内镜下切除食管颗粒细胞瘤2例, 并查阅相关文献进行复习.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内镜治疗; 食管; 颗粒细胞瘤

核心提示: 食管颗粒细胞瘤多无特异性临床症状, 经常被误诊, 术前确诊率极低, 即使术后病理确诊为良性病变, 肿瘤仍存在复发或转移的可能, 临床医师应对确诊病例做好密切的随访.

刘婉, 朱海航, 徐永居, 卜平. 内镜下切除食管良性颗粒细胞瘤2例. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5250-5254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5250.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5250

0 引言

颗粒细胞瘤(granular cell tumors, GCTs)是一种非常少见的软组织肿瘤, 可发生于全身各个部位, 约有8%的GCTs发生于消化系, 近1/3的消化系颗粒细胞瘤发生在食管, 以食管下段为主要发生部位. 现总结本院近期内镜下切除食管GCTs 2例, 结合国内外文献进行学习, 就食管GCTs的诊疗做一讨论.

1 病例报告

病例1, 刘某, 男, 44岁, 因胸骨后不适于2015-03-09行电子胃镜检查, 见距门齿40 cm处食管下段近前壁隆起性病变, 大小约0.7 cm×0.7 cm, 黏膜光滑淡黄(图1A), 移动性好, 门诊拟“食管间质瘤”收入院. 入院后完善相关检查, 无手术禁忌, 行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 常规麻醉后, Q260J内镜进镜至贲门食管侧可见食管前壁隆起性病变, 约0.6 cm×0.7 cm大小, 沿病变基部数点注射1∶10000肾上腺素生理盐水靛胭脂液总量约10 mL, 病变处明显抬举隆起, 应用hook刀沿标记之外0.5 cm左右切开黏膜, 找见肿块黏膜下剥离, 最后用圈套器摘除(图1B), 以肽夹夹闭. 切除完整标本送病理检查, 病灶标本约0.6 cm×0.8 cm大小(图1C)送检. 标本HE染色: 组织被覆鳞状上皮, 其下可见呈巢状、器官样排列分布的细胞, 细胞浆丰富、红染(图1D). 免疫组织化学结果: S100(+), NSE(+), CD56(+), Syn(-), CgA(-), Desmin(-), SMA(-), H-caldesmon(-).

病例2, 昌某某, 女, 56岁, 因时有反酸、嗳气不适于2015-03-03行胃镜检查见距门齿约30 cm处食管可见一小隆起, 约0.7 cm×0.8 cm, 表面光滑(图2A). 超声胃镜提示低回声团块, 回声均匀, 向腔内突出, 边界清楚, 起源于黏膜肌层(图2B). 无手术禁忌, 行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 常规麻醉后见食管距门齿30 cm处一0.6 cm×0.7 cm半球状隆起, 表面光滑, 中央无溃疡形成, 无黏膜桥形成, 再将圈套器置于病灶基底部后, 收紧圈套钢丝, 通以高频电流, 强度约为45-50 W, 分次凝切, 切下后创面无渗血(图2C), 予钛夹

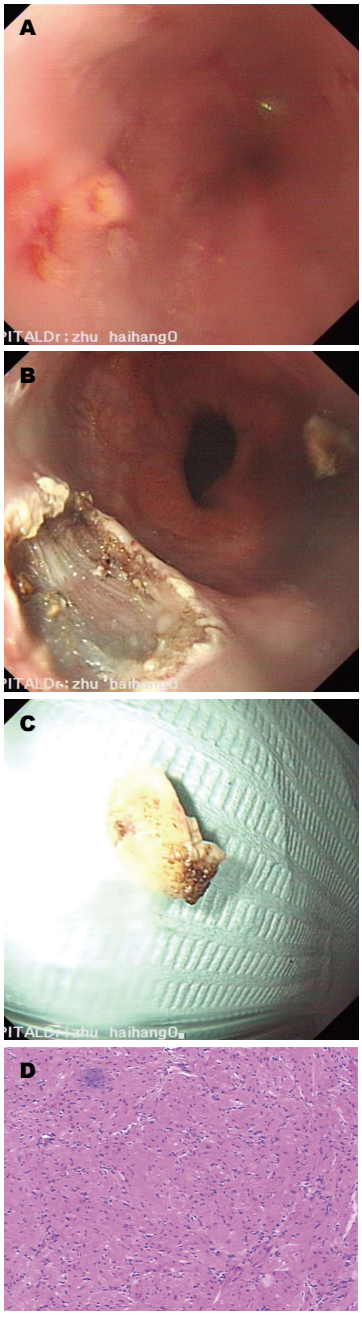


图 1 病例1手术前后及病理. A: 电子胃镜下可见距门齿40 cm处食管下端近前壁隆起性病变, 大小约0.7 cm×0.7 cm, 黏膜光滑, 淡黄色; B: 肿块黏膜下剥离并用圈套器摘除后; C: 完整切除后的标本, 病灶约0.6 cm×0.8 cm; D: 术后病理(×40). 组织被覆鳞状上皮, 其下可见呈巢状、器官样排列分布的细胞, 细胞浆丰富、红染.

相关报道
病理被认为是诊断肿瘤良恶性的金标准, 但是少数GCT病例依照病理不能诊断为恶性, 而临床却出现复发或转移. 张明等认为P53的表达、Ki-67阳性细胞数的多少与肿瘤的恶性潜能相关, 良性及无复发GCTs的Ki-67增殖指数较低, 这有助于鉴别肿瘤的良恶性.

创新盘点
本文的创新处在于系统的总结了食管颗粒细胞瘤的诊治现状, 有助于临床医师全面的了解食管颗粒细胞瘤的诊断与治疗.

应用要点

对食管颗粒细胞瘤良恶性的鉴别, 在依据病理诊断的基础上, 可完善P53、Ki-67免疫化学化学、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)检查, 全面的评估病情, 指导患者随访, 预防肿瘤的恶变.

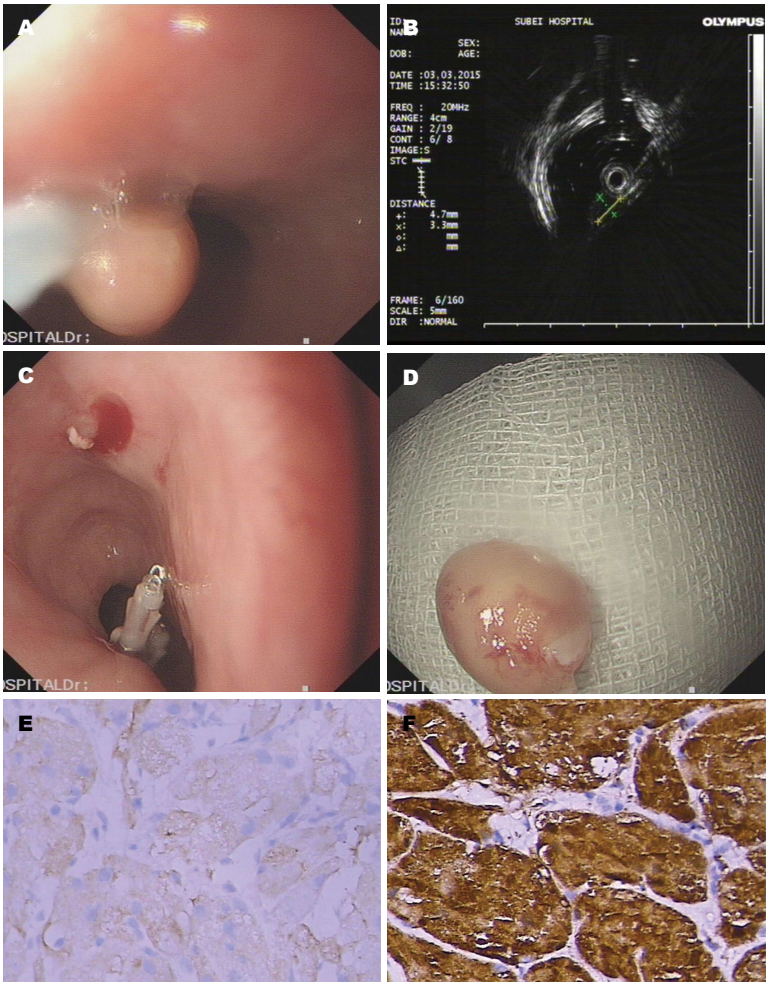


图 2　病例2手术前后及病理. A: 距门齿约30 cm处食管可见一半球状小隆起, 约0.7 cm×0.8 cm, 表面光滑, 中央无溃疡形成, 无黏膜桥形成, 活动度可; B: EUS提示低回声团块, 回声均匀, 向腔内突出, 边界清楚, 起源于黏膜肌层; C: EMR术后; D: 完整切除后的标本, 病灶约0.6 cm×0.7 cm; E: NSE(+)(×400); F: S-100(+)(×400). EUS: 超声内镜; EMR: 内镜黏膜切除术.

3枚夹闭创面; 息肉以五爪钳收住后随镜取出(图2D)后送检. HE染色: 组织被覆鳞状上皮, 上皮下见增生的组织样细胞, 胞浆丰富、颗粒状. 免疫组织化学: 组织样细胞S-100(+)(图2E)、NSE(+)(图2F); SMA、Desmin、CD117、Dog-1均(-).

2 讨论

2.1 来源 因形态学上发现肿瘤组织与神经有密切联系, 免疫组织化学及电镜也证实瘤细胞来源于雪旺细胞. 但极少数颗粒细胞瘤胞浆内可见肌丝、密体及微饮泡, 免疫组织化学染色瘤细胞Desmin、Actin阳性, 其亦可来源于平滑肌细胞; 本组2例结合病理及免疫组织化学符合雪旺细胞学说来源.

2.2 临床表现 食管GCTs好发于40岁左右的女性, 多无特异性症状, 仅在胃镜检查时被发现, 真正表现为进食梗阻、出血而就诊的多因肿瘤较大, 且占GCTs的级少数; 食管GCTs常表现为上腹痛、反酸、嗳气、胸闷等不典型症状, 即使将食管GCT完整的摘除, 患者不适仍可能存在, 可能其内脏的感觉系统受到永久的损害, 本组两例患者1例表现为胸骨后不适, 1例表现为反酸、嗳气, 均不具有特异性.

2.3 诊断 食管GCTs内镜下多为直径在0.5-2.0 cm黏膜下隆起性结节, 多为单发, 亦可见多发结节, 多发GCTs常见于国外报道; 表面光滑, 少数病例出现黏膜过度增生、粗糙或伴糜烂、黏膜桥形成. 黏膜呈淡黄色, 有学者认为淡黄色颗粒结节是GCTs的特征性表现, 但也有黏膜灰白色、正常食管黏膜颜色的颗粒细胞瘤被确诊[1], 本组两例患者术前内镜观察1例表现为淡黄色, 另1例黏膜色泽于食管黏膜颜色相同, GCTs外观并不具有特征性变现, 术前误诊

率较高, 这有待于大量文献的总结报道.

超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)主要为低回声、均质回声结节, 也有回声不均质的, 但是内部回声并不影响肿瘤的病理特征[2]; 起源于黏膜层及黏膜肌层的GCTs肿瘤边界尚清楚, 起源于黏膜下层的肿瘤境界不清, 浸润至肌层, 边界是否清楚与肿瘤的生长方式及起源有关, 有部分瘤体超声内镜下显示的起源层次与实际切除时不相符合, 部分瘤体在超声内镜下的数量与实际不符[1,2]. 根据EUS灰度值的不同, 可将其与其他肿瘤进行鉴别[3], EUS-FNA能获得组织学标本, 但有潜在的瘤体破裂和转移可能, 本组第2例患者超声胃镜提示食管隆起病灶处为低回声、均质回声团块, 边界清楚, 起源于黏膜肌层, 行EMR术即能完整切除瘤体, 而第1例患者术前未能行EUS检查, 对于手术存在一定的困难, 我们认为术前常规行EUS检查, 可以明确肿瘤的起源, 更有助于手术方式的选择.

组织学镜下细胞排列成巢状或条索状, 巢间见少量纤维组织分隔, 胞体较大, 胞质丰富, 充满嗜伊红颗粒; 核小、居中、大小一致, 常深染, 少数核增大、异型, 但这并不代表恶性; PSA染色阳性, 并耐淀粉酶消化; 间质稀少, 有时细胞巢间或肿瘤组织周围可见灶状淋巴细胞浸润. 本文两例与以往文献报道有相同的内镜下表现.

电镜下异染色质散在于核内, 核仁明显, 位于核的中央; 胞浆内充满大量由单层膜包绕形成的自噬泡, 亦可见小泡融合的多泡体; 瘤细胞巢周或细胞间见基板围绕, 少数颗粒细胞瘤的瘤细胞可见角小体或轴索样结构, 亦有超微结构显示细胞质内可见angulated小体, 少数瘤细胞内见肌丝、密体及微饮泡.

GCTs阳性表达一些神经特异性标记, 如S-100、NSE、MBP、vimentin等, 而一些肌源性、组织细胞源性及上皮源性等免疫组织化学为阴性, 其中S-100蛋白和NSE是神经嵴来源肿瘤两种较为可靠的标记, 特别是S-100在瘤细胞胞浆和胞核均表达; 本组两例患者均S-100(+)、NSE(+), 与既往文献报道相一致.

2.4 肿瘤良恶性的鉴别 GCTs诊疗的难点是鉴别良性颗粒细胞瘤(benign granular celltumor, BGCT)与恶性颗粒细胞瘤(malignant granular celltumor, MGCT), MGCTs极少见, 发生率约为2%; 消化系内MGCTs更是极其罕见. 恶性颗粒细胞瘤直径多>2 cm, 瘤体>5 cm是一个潜在恶性的临床指标, 也有肿瘤直径小于1cm后经病理证实为恶性的报道. 病理学被认为是鉴别肿瘤良恶性的金标准, 但BGCTs和MGCTs在病理组织学上表现相似, 目前尚无统一的鉴别良恶性GCTs的标准. 应用最广泛的是Fanburg-Smith等提出恶性者5个判断指标: 瘤细胞变梭形, 空泡状核并有大核仁, 核分裂象(≥2个/10 HPF), 肿瘤性坏死, 高核质比和多形性; 符合3个或3个以上的被视为组织学恶性; 但有少数病例按照上述标准不能诊断为恶性, 而临床已出现复发或转移. 因此有学者提出将核分裂象的诊断指标改为≥5个/50 HPF, 以便更确切地反映肿瘤的核分裂活动. 有报道P53的表达、Ki-67阳性细胞数的多少与肿瘤的恶性潜能相关, 良性及无复发GCTs的Ki-67增殖指数较低[1]. 在MGCTs中, 大肿块、快速增殖、肿瘤性坏死和临近组织的侵犯或转移及早期局部复发、局部引流区域出现肿大淋巴结时被认为比病理学更有力的证据; 而多发性病例似乎并不具有更高的恶性风险. 通过EUS确认肿瘤有无浸润肌层及其以外的各层, 对于鉴别良恶性有重要的意义, 但对于早期无浸润表现的MGCTs, 仍不能识别.

2.5 治疗 BGCTs有恶变可能,目前大多数学者主张进行积极的治疗. 术前EUS可帮助明确病变起源和性质, 并根据起源及病变大小选择合适的治疗方法. 对直径<2 cm、位于黏膜层的食管GCTs首选内镜治疗, 大部分随访未发现肿瘤的复发及转移. 对多发的或侵及肌层的, 此类GCTs多为恶性, 既往多采取手术治疗, 近年来通过内镜黏膜下隧道肿瘤切除术、内镜全层切除术[4,5]可达到与外科完整切除肿瘤的效果; 同时双镜联合即内镜与胸腔镜联合手术微创治疗食管GCTs也越来越受到人们的重视, 内镜下治疗食管GCTs显得越来越重要. 但对于发生转移的MGCT, 外科手术仍是主要的治疗手段. MGCT术后局部复发率高达50%, 转移率68%, 最常见的转移部位为区域淋巴结和肺, 平均生存期为2.5年, 化疗和放疗并不能改善MGCT的临床病程. 对于具有潜在恶性的GCT, 应定期随访, 以尽早发现其局部复发和转移, 提高患者的生存质量.

名词解释

EUS灰度值: EUS图像是一种二维灰阶图像, 图像中有丰富的灰度信息, 黑-灰-白-连续变化的灰度值量化为256个灰度级, 灰度值的范围为0-255, 表示亮度从深到浅, 对应图像中的颜色为从黑到白.

同行评价

本文报道了2例少见疾病-食管颗粒细胞瘤, 并且进行了详细的讨论和文献回顾, 具有良好的临床示范作用.

3 参考文献

1 张明, 樊祥山, 李运红, 吴毓麟, 吕瑛, 张晓琦, 邹晓平. 食管颗粒细胞瘤的临床、内镜及病理特征分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 520-522

2 郭花, 盛剑秋, 金鹏, 王海红, 李娜, 赵晓军. 超声内镜对消化道黏膜下肿物的诊断价值. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 508-512

3 Seo SW, Hong SJ, Han JP, Choi MH, Song JY, Kim HK, Lee TH, Ko BM, Cho JY, Lee JS, Lee MS. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis* 2013; 14: 647-653 [PMID: 23992089]

4 徐丽霞, 梁玮, 邓万银, 王丽珍, 高丽影, 郭仙斌. 经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤. 中华实验外科杂志 2014; 31: 2891-2893

5 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

安力彬 教授
大连大学护理学院

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程斌 教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

姜慧卿 教授
河北医科大学第二医院消化科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

兰英华 副教授
哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

单信芝 副主任护师
青岛大学附属医院消化内科

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

孙学英 教授
哈尔滨医科大学第一附属医院

谭晓冬 副教授
中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

唐世刚 教授
湖南省人民医院

唐文富 教授
四川大学华西医院中西医结合科

唐旭东 主任医师
中国中医科学院西苑医院

王春英 副主任护师
山东省肿瘤医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

王忠裕 教授
大连医科大学附属一院

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

徐建明 主任医师
中国人民解放军军事医学科学院附属医院(解放军307医院)

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张敏 副主任护师
山东大学齐鲁医院消化内镜中心

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

郑素军 副教授
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 11 月 28 日　第 23 卷　第 33 期　(Volume 23 Number 33)



33/2015

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年十一月二十八日　第二十三卷　第三十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主管药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年11月28日 第23卷 第33期 (总第509期)

述评

5255 从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟

5263 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展

华杰, 钱道海, 宋振顺

5269 循证护理在消化性溃疡中的应用进展

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春

5275 肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚

临床研究

5282 胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东

5290 HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡

5296 非酒精性脂肪肝中医病-体-证横断面调查

张良登, 魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜敏

文献综述

5303 普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展

梁红, 马岚青

5311 TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状

张建龙, 李迎春, 李松蔚

5318 保留器官功能的胰腺切除术研究现状

林生荣, 肖卫东

5325 Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵

5333 消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展

李方, 李楠

研究快报

5342 异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡

牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞

临床经验

5348 *XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源

5356 光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐

5361 海岛地区军人上消化道出血病因

郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌

5366 Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值

马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英

5372 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响

林百顺, 戴勇

5377 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值

刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲

5383 运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦

5388 酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来

5394 结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛

5399 华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用

刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞

5403 经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价

金晓欢, 林征, 李莎, 王美峰

5412 成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素

郑奕

附　录　Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ－Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

5262 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5274 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5281 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5302 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5332 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5355 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5371 《世界华人消化杂志》正文要求
5398 《世界华人消化杂志》栏目设置
5411 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 医学博士, 200433, 上海市长海路168号, 第二军医大学长海医院消化内科. 主要从事胃肠、胰腺、胆道、结肠疾病的内镜诊治及循证医学研究. 目前担任中华医学会消化病学分会食管疾病协作组秘书; 《中华消化内镜杂志》、《中华胰腺病杂志》通讯编委、《世界华人消化杂志》等编委、*Gastrointestinal Endoscopy*等12本SCI杂志审稿专家; 以第一申请人主持2项国家自然科学基金、1项全军“十二五”科研面上项目、1项上海市青年科技启明星计划、1项上海市晨光计划及1项第二军医大学优秀青年学者计划. 以第一或通讯作者在*Hepatology*、*Gut*、*Endoscopy*等杂志发表临床SCI论文42篇, 合计影响因子>170分, 被引用>300次. 获军队医疗成果三等奖、上海市科技进步一等奖. 先后获上海市优秀博士学位论文、全军优秀博士学位论文、全国优秀博士学位论文. 荣誉主编、副主编专著2部.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 33 November 28, 2015

EDITORIAL

5255 Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity

Tang ZH, Lv LS, Lin PY, Chen ZS, Quan ZW

5263 Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases

Hua J, Qian DH, Song ZS

5269 Application of evidence-based nursing in peptic ulcer

Li LH, Su LP, Sun CF, Yin AC

5275 Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis

Ma D, Yang F, Fang J, Wang SL, Li ZS, Bai Y

CLINICAL RESEARCH

5282 Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma

Shi G, Wu J, Wang P, Song M, Sun L, Tu YJ, Huang XD

5290 Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer

Yu SY, Hou XL, Duan XW, Yan HZ, Liu W, Tang J

5296 Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang LD, Wei W, Sun XH, Song YL, Feng XZ, Jiang M

REVIEW

5303 Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public and health care providers

Liang H, Ma LQ

5311 Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Zhang JL, Li YC, Li SW

5318 Current research status of organ preserving pancreatectomy

Lin SR, Xiao WD

5325 Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression

Li LL, Zhu R, Chen XY, Zhao K

5333 Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors

Li F, Li N

RAPID COMMUNICATION

5342 Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway

Niu Q, Liu FK, Wang AL, Jia XF, Liu CX

CLINICAL PRACTICE

5348 *XPA* A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis

Lu WJ, Zhang CL, Wang XQ, Yang Q, Li ZM, Zhao GY

5356 Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases

Zhang MM, Li N, Li XL, Ma WH, An YH, Ma M, Guo JR

5361 Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands

Guo TL, Han YQ, Huang B

5366 Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score

Ma LN, Zhang NL, Wang JB, Lei YF, Liu BY

5372 Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer

Lin BS, Dai Y

5377 Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease

Liu YY, Shi MJ, Xiao HM, Chi XL

5383 Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy

Qiao CX, Zhang XF, Cheng XF, Cai XP, Liu Q

5388 Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai

5394 Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer

Meng XF, Ma JC, Shi CY, Qu PM, Lu Y, Lai JY, Qi XX, Bian Y

5399 Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers

Liu H, Xu LJ, Song YQ, Dai WJ, Chen XF

5403 Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review

Jin XH, Lin Z, Li S, Wang MF

5412 Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults

Zheng Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 33 November 28, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Bai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5255

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5255-5262
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海市 200092

汤朝晖, 副主任医师, 主要从事肝胆肿瘤外科治疗、综合治疗的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析由吕立升完成; 林培艺与陈志升参与讨论、设计; 吕立升与汤朝晖完成文章撰写; 汤朝晖与全志伟完成文章选题、指导及审校.

通讯作者: 汤朝晖, 副主任医师, 200092, 上海市控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科.
tangzhaohui@yahoo.com
电话: 021-25077905

收稿日期: 2015-05-04
修回日期: 2015-06-19
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan

Zhao-Hui Tang, Li-Sheng Lv, Pei-Yi Lin, Zhi-Sheng Chen, Zhi-Wei Quan, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 1665 Kongjiang Road, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@yahoo.com

Received: 2015-05-04
Revised: 2015-06-19
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most frequent primary liver malignancy, representing approximately 5%-15% of all cases. ICC is a very heterogeneous tumor from any point of view, including epidemiology, risk factors, morphology, pathology, molecular pathology, growth and clinical features. For a long time, scholar believe that ICC is derived from the intrahepatic bile duct epithelium. Genome-wide, high-throughput technologies have resulted in major advances in understanding the molecular basis of ICC. Recent data have revealed that ICC may be derived from different cell types, including hepatocytes, dysplastic or immature bile duct epithelial cells, pluripotent stem cells (biliary tree stem/progenitor cells) and peribiliary glands cells. Therefore, we hypothesize that different cellular origins may be responsible for the heterogeneity of ICC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Tumor heterogeneity; Cellular origin

Tang ZH, Lv LS, Lin PY, Chen ZS, Quan ZW. Viewing cellular origin of intrahepatic cholangiocarcinoma from perspective of tumor heterogeneity. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5255-5262 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5255

摘要

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,

背景资料
肝内胆管细胞癌约占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升. 由于其极具肿瘤异质性的特点, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差. 希望通过细胞起源揭示肝内胆管细胞癌的异质性, 选择合适的治疗靶点, 改善患者疗效.

同行评议者
梁力建, 教授, 中山大学附属第一医院肝胆外科; 康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

研发前沿
目前研究的热点为肿瘤异质性, 从细胞起源的角度来看问题, 观点新颖. 如果能够确切的证明肝内胆管细胞癌的异质性与细胞起源密切相关, 并以此对肿瘤进行分子分型, 对肿瘤的诊断、治疗、判断预后将产生重要影响.

ICC)约占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 仅次于肝细胞肝癌, 其发病率逐年上升. 由于ICC发病因素、地域分布、临床表现、生物学特性等存在明显的异质性, 且缺乏有效治疗手段, 预后极差. 长久以来, 人们一直认为ICC来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 伴随分子生物学技术的发展, 人们对ICC的认识正在发生质的变化. 现阶段发现ICC的细胞起源呈多元化, 包括肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 因此, 我们推断ICC的异质性可能与不同的细胞起源有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝内胆管细胞癌; 肿瘤异质性; 细胞起源

核心提示: 肝内胆管细胞癌极具异质性, 人们一直认为其来源于胆管二级及以上分支的上皮细胞. 现发现其起源可呈多元化, 包括肝细胞、未成熟的胆管上皮细胞, 多能干细胞等. 因此, 我们推断其异质性可能与不同的细胞起源有关.

汤朝晖, 吕立升, 林培艺, 陈志升, 全志伟. 从肿瘤异质性看肝内胆管癌的细胞起源. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5255-5262 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5255.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5255

0 引言

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是一种全球性高死亡率的难治性肝脏原发恶性肿瘤, 占肝脏原发肿瘤的5%-15%, 发病率仅次于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 近年来有上升趋势[1]. ICC发病率的增长被认为确实是疾病绝对数的实际增多, 而非得益于诊断准确性的提高或病理报告的改变. 由于ICC位于肝内, 国内教科书和参考书通常将其放在原发性肝癌中叙述, 而早在2000年由Blumgart主编的第三版《肝胆外科》已将ICC并入胆道肿瘤系统中. 在欧洲, 其他肝脏原发性肿瘤死亡率均呈下降的同时ICC的死亡率却大幅上升[2]. 以往人们认为HCC起源于肝细胞而ICC起源于肝内胆管上皮细胞. 但混合型肝胆管细胞癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC)具有特殊的介于ICC与HCC之间的临床病理及形态学特点, 这表明ICC与HCC可能存在共同的细胞起源[3,4]. 黄志强[5]院士在《肝胆管外科的发展方向》一文中曾指出, 我国的胆管癌患者占全世界的55%, 因此研究ICC对我国有特殊的意义.

1 ICC诊治现状及病理特点

ICC恶性程度高, 临床表现及生物学特性呈异质性, 缺乏有效的诊断及治疗手段. ICC的病因尚不清楚, 肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎、寄生虫感染、病毒性肝炎可能是ICC的危险因素, 但具体作用机制仍然不清[6]. ICC无特异性肿瘤标志物, 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)对诊断有一定帮助. 影像学检查中, 主要特征为肝脏实质占位, 无明显包膜, 边界不清或呈分叶状, 信号或密度不均, 内可见局限性胆管扩张, 动脉期边缘强化, 延迟期中心强化等特点. ICC病理特点为硬化状, 浸润性生长, 由分化不同的管状结构组成, 形成导管及相当致密的纤维基质, 边缘不规则. 大多数为腺癌, 发生于较大胆管者, 可形成乳头状结构. 肿瘤常有丰富的间质反应, 甚至出现局部钙化. 多数肿瘤可见黏液成分. 癌细胞常浸及汇管区、血管内或神经周围, 沿淋巴引流途径形成肝内转移或转移至局部淋巴结. ICC的免疫组织化学显示: 肿瘤阳性表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7/19、黏蛋白, 部分表达膜上皮抗原、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CK20, 而CDX-2、TTF-1、ER、PR、BRST-2、PSA等均呈阴性. 与ICC相比, HCC免疫组织化学结果: 肿瘤阳性表达肝细胞抗原、多克隆癌胚抗原, 多数阳性表达CK8/CK18, 部分表达甲胎蛋白、纤维蛋白原; 极少部分肿瘤表达CK7/CK19、CK20, 而无膜上皮抗原、BER-EP4的表达. 其中肝细胞抗原为最有用指标.

新近研究[7]发现, N-钙黏蛋白在ICC中的表达明显高于肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)及其他恶性肿瘤, 其诊断ICC特异性高达88%, 结合CK7可高达98%. Lok等[8]研究认为S100P、pVHL、MUC5AC以及CK17可作为有效鉴别ICC与胰腺导管腺癌的免疫组织化学指标. 为增加对

ICC的了解, 人们对其临床病理及分子发病机制深入研究. 随着研究的进展, ICC的细胞起源引起人们的热烈争论.

2 ICC的异质性

2.1 流行病学及危险因素的异质性 ICC发病率及危险因素在不同区域存在巨大差异性. 泰国的东北部是ICC的高发地区[9], 最高可达96/10万人口, 而西方国家的发病率则偏低, 在加拿大, 发病率最低为0.2/10万人口. 泰国一项研究[10]显示, ICC与华支睾吸虫等寄生虫感染密切相关. 在中国, 研究[11]发现肝内胆管结石、乙型肝炎是ICC的重要危险因素. 西方发达国家的危险因素大多与硬化性胆管炎、丙型肝炎等有关. 病因及发病率的高度异质性, 提示ICC可能具有不同的发病机制与特殊的生物学特点.

2.2 临床特性、病理表现的异质性 ICC根治性切除是唯一获得痊愈的手段, 但是否联合术中淋巴结清扫、如何清扫、淋巴结清扫与预后的关系仍然存在有争议. 临床表现相近且手术方式相同的患者预后迥然不同. ICC术后中位总体生存期为30 mo, 复发率高达60%[12], 预后极差. 70%的患者发现时已为晚期失去手术时机, 其5年生存率为0%-10%[13,14]. 术后辅以化疗或单纯化疗对治疗ICC具有重要意义. ICC的化疗方案目前多推荐为吉西他滨联合铂类(奥沙利铂或顺铂)[15], 但疗效欠佳, 容易耐药. 以往认为ICC缺乏血供且被基质包裹是ICC耐药的主要原因, 但我们认为ICC分子及细胞的异质性对肿瘤耐药和复发也起到了至关重要的作用. Komuta等[16]对51例ICC标本研究发现ICC的组织异质性, 60.8%为产生黏液的ICC, 39.2%的肿瘤标本可见局灶分化的肝细胞和胆管结构混杂. 另有研究发现部分ICC表达波形蛋白[17]、纤连蛋白[18], 两种蛋白均与ICC的分化、预后、转移等相关. Sia等[19,20]研究提示ICC可分为炎症型和增殖型两种亚型, 两种亚型具有不同的基因谱和临床预后. 炎症型可激活炎症通路, 导致细胞因子和信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的过表达. 增殖型与致癌基因的表达差异有关, 包括KRAS和BRAF信号通路, 同时也包括RAS、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)等信号通路. 日本肝癌研究组提出[21]ICC大体类型分为肿块型(mass-forming type, MF)、管周浸润型(periductal infiltrating type, PI)和管内生长型(intraductal growth type, IG). 外周ICC多为MF, 中央ICC多为PI和/或IG. 不存在肝门侵犯时, PI型ICC的手术预后明显好于MF型ICC, 其5年生存率分别为85.7%、41.2%(P = 0.032)[22]. MF+PI类型的ICC与黄疸(P<0.001)、胆管侵犯(P<0.001)、门静脉侵犯(P = 0.025)、淋巴结侵犯(P = 0.017)以及肿瘤切缘阳性(P = 0.038)明显相关, 其原位复发率也明显高于其他类型的ICC[23]. Guglielmi等[24]发现ICC的大体类型与肿瘤的生物学行为明显相关, IG的淋巴侵犯率低于其他类型[IG∶MF∶(MF+PI)∶PI = 0%∶16%∶50%∶66%], MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为50% *vs* 16%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为77% *vs* 47%. 患者的长期生存率与肿瘤类型相关. Hirohashi等[25]报道MF+PI与MF的淋巴结阳性率分别为80% *vs* 33%, MF+PI与MF的神经浸润率分别为69% *vs* 6%. Suzuki等[26]报道MF与MF+PI的5年生存率分别为47% *vs* 0%. 这表明不同病理类型的ICC预后存在明显的异质性.

2.3 遗传异质性 Churi等[27]对55例ICC标本行基因突变分析, 发现肝内胆管基因变异有*TP53*(35%)、*KRAS*(24%)、*ARID1A*(20%)、*IDH1*(18%)、*MCL1*(16%)以及*PBRM1*(11%). 其中, *KRAS*、*TP53*以及*MAPK/mTOR*基因变异患者预后较差, 而*FGFR*基因变异则对预后影响不大. Robertson等[28]在54例ICC标本中发现*KRAS*和*BRAF*的突变率均为7.4%(两种基因存在排斥性). 存在*KRAS*或*BRAF*变异基因的患者发现时均为晚期伴淋巴结转移, 因此患者预后极差. 通过对肿瘤标本基因变异的分析, 发现显著影响预后的基因或许为将来ICC的靶向治疗提供帮助. 不同基因突变比例也提示着ICC的异质性.

从流行病学及危险因素迥异的地域差异, 到临床特性和病理表现的多样性, 再到基因突变的异质性, 无不提示我们ICC存在着巨大的

相关报道

2013-09-19的《*Nature*》杂志特以“Tumour heterogeneity”为题, 详细介绍了肿瘤异质性研究领域的最新进展, 并分别在四篇综述, 一篇展望栏目中, 从异质性与可塑性, 异质性对肿瘤发展的影响以及临床上肿瘤微环境异质性对治疗产生的作用等多个方面进行了阐述.

创新盘点

肿瘤异质性的研究逐渐成为目前研究的热点, 但从细胞起源来讨论肿瘤异质性, 国内外未见类似报道. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制.

异质性, 这些特征表现有可能与其不同的细胞起源有关.

3 ICC的细胞起源

3.1 肝内胆管上皮细胞及胆管周围腺体细胞 基于ICC的病理表现, 人们一直认为ICC起源于肝内胆管上皮细胞的恶性转化. ICC病理表现为具有胆管腺体形态、位于或临近胆管, 尤其是表达胆管上皮特异性蛋白(黏蛋白、CK7、CK19等). Guest等[29]通过*p53*基因敲除联合药物诱导建立小鼠ICC模型, 运用细胞追踪技术成功发现ICC起源于肝内胆管上皮细胞. IG型ICC应该大多起源于胆管上皮细胞. 同时有研究[30]发现, 胆管外周腺体细胞也可癌变而具有胆管的表型, 因此也可能是一部分ICC的细胞起源. 尤其是管周浸润型的ICC, 起源于管周腺体细胞的可能性最大.

3.2 肝细胞 ICC与HCC发病机制存在相似性, 许多HCC的危险因素, 如肝硬化、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)以及代谢综合征同样是ICC的危险因素. 有趣的是, 与肝细胞损伤有关疾病(如病毒性肝炎等)的ICC发病率明显升高[31]. 这一临床发现表明肝细胞损伤可能为ICC的危险因素. 最新研究[32-34]发现, 肝细胞具有依赖细胞内Notch细胞信号通路转化为ICC的潜能. Notch信号通路调控细胞分化、维持组织平衡, 是生物进化过程中的保守通路. Notch信号通路参与胆管细胞的分化和胆管的发育, 干扰Notch信号通路可以引起先天性的胆道发育不全. 过表达Notch细胞内的区域可导致具有胆管癌特点的肝脏肿瘤形成[35]. 而激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路和增加Notch信号通路中NICD的表达将加快肝脏肿瘤形成[32]. 上述研究提示了ICC细胞起源的新思路. 运用肝细胞系示踪小鼠模型发现: 活化的AKT和Notch信号通路相互作用, 可使分化成熟的肝细胞转变为胆管细胞, 进而形成致死性的ICC[32,33]. 当实验小鼠接受激活的Notch细胞内区段NICD时, 肿瘤形成频率明显增加. 反之当实验小鼠接受Notch的抑制剂, 则肿瘤形成频率明显降低. 同时还发现Notch1同AKT过表达的质粒经小鼠尾静脉注射可使经三苯氧胺诱导小鼠肝细胞来源的ICC迅速发生. 形成的肿瘤并非位于肝干/前体细胞常见位置-门静脉周, 而是肝叶的中央区域. 临床观察发现外周型的ICC表现为富肝细胞的肝实质内巨大肿块, 或许表明MF型ICC可能起源于肝细胞[36].

3.3 肝多能干细胞(肝干/前体细胞) 肝脏干细胞存在肝内或肝外两种来源. 肝内干细胞数量丰富但增殖时间短[37,38]. 肝外干细胞来源于骨髓和外周血细胞, 这些细胞通常少但具有长期增殖能力[39,40].

ICC的部分亚型起源可能与肝多能干细胞有关, 例如肝前体细胞等. 在向胆管上皮转化过程中, 发生基因突变的肝干细胞可能会发展成为ICC. CD34与c-kit是造血干细胞的标记. 近来发现, c-kit可以在正常肝脏的Hering管中检测到, 因此, 肝前体细胞可能位于胆管树的末梢分支, 胆道周围组织或Hering管[41]. 此外, 胆管周围腺体中也发现了肝脏干细胞[42,43]. 因此, 肝前体细胞和胆管腺体细胞可能是这类干细胞的存在形式. 他们可以分化为胆管上皮细胞或肝细胞[44]. 当肝前体细胞因基因突变而癌变导致未分化完全时, 混合型肿瘤可同时具有肝细胞或胆管上皮细胞分化特点. 最近转录组学研究[20,45,46]证明两种肝脏原发性肿瘤具有相同的基因组特点, 进一步证明了上述观点. 预后差的ICC亚型具有类似于干细胞的分子特征, 这一基因特点同样被发现于预后不良的HCC中[47,48]. 据此, 我们相信部分ICC与HCC具有相同的细胞起源. 尽管ICC起源于干细胞的比例尚未可知, 但大约25%的HCC可能起源于干细胞[49]. 目前还没有足够证据证明ICC来源于肝干细胞, 与免疫组织化学相关的肝干细胞标志物在ICC的表达应该进一步明确以加强研究.

细胞起源及发病机制的不同可以解释肿瘤的流行病及临床的异质性. 根据基因谱、分子生物学特性可以将ICC分为不同的临床分型[19]. 然而, 如何利用决定ICC分类的分子标记需要进一步研究.

4 细胞起源对ICC治疗的启示

深入研究ICC的分子生物学特性, 更重要的是为ICC的治疗提供新思路. Loaiza-Bonilla等[50]报道了1例对放化疗反应差的BRAF V600E

突变伴多发转移的低分化ICC病例. 因缺乏有效的常规治疗方式, 作者结合基因信息决定联合运用BRAF和MEK的抑制剂达拉非尼和曲美替尼. 令人欣喜地是, 患者对联合用药表现出良好的耐受和超乎寻常的反应, 临床症状和影像学表现获得明显改善. 该案例表明应用基因信息个性化治疗ICC可能会取得意想不到疗效. 综合分析ICC特异性的mRNA和microRNA(miRNA)的表达谱, Oishi等[48]发现具有干细胞基因表达特点的ICC细胞中存在一种与上皮间质化转变相关的miR-200c信号通路. 抑制miR-200c信号通路导致上皮间质转化, 而激活该通路则会减少上皮间质转化, 从而抑制ICC肿瘤细胞的侵袭与转移. 神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)是肝干/前体细胞的分子标志, 与miR-200c表达呈负相关. 研究发现部分ICC与HCC都具有类干细胞分子特点和极差的预后. 我们认为, 肿瘤特殊上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)组分可作为高度侵袭性类干细胞的ICC肿瘤标志物和临床靶向治疗的研究靶点. 目前的化疗、放疗甚至靶向治疗, 虽然准确作用于大量分化的癌症细胞, 但却可能遗漏了肿瘤干细胞. 因而可能导致肿瘤复发或耐药, 甚至增加肿瘤的侵袭性, 这是由于肿瘤内的异质性所决定的. 起源于干细胞的肿瘤具有复杂的发病机理, 多种信号通路之间存在广泛联系, 因此针对单个分子或途径的治疗可能无明显获益. 因此我们认为应该对肿瘤标本进行必要的免疫组织化学检查、多基因测序等分析明确其可能存在的多种表型肿瘤细胞来源及可能存在的肿瘤干细胞, 进而联合运用可行的靶向药物或化疗来达到提高治疗效果、改善预后的目的.

5 结论

尽管ICC的细胞起源仍然不清楚, 但我们认为ICC可能起源于不同的细胞, 例如肝细胞、发育异常或未成熟的胆管上皮细胞、多能干细胞(肝干/前体细胞)或管周腺体细胞. 相同临床表型的肿瘤或许具有不同的细胞起源及发病机制. 我们应该通过对其深入研究, 发现存在的治疗靶点, 从而达到更好的治疗效果. “精准医疗”、“同病异治”也许会开辟未来肿瘤治疗的道路并取得令人兴奋的成果. 依据ICC的细胞起源不同进行精确的肿瘤分子分型, 或许对ICC的诊断、治疗、判断预后产生重要影响.

应用要点

目前肝内胆管细胞癌大多数与肝外胆管癌一起讨论、研究, 不符合精准医学的理念. 从细胞起源角度研究肝内胆管细胞癌, 一来为肿瘤临床基础研究提供新的思路; 二来为肝内胆管癌的诊断、治疗提供精准靶点.

6 参考文献

1 von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismüller TJ, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Malek NP. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1092-1098 [PMID: 21692710 DOI: 10.3109/00365521.2011.589472]

2 Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-1674 [PMID: 23378539 DOI: 10.1093/annonc/mds652]

3 Komuta M, Spee B, Vander Borght S, De Vos R, Verslype C, Aerts R, Yano H, Suzuki T, Matsuda M, Fujii H, Desmet VJ, Kojiro M, Roskams T. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* 2008; 47: 1544-1556 [PMID: 18393293 DOI: 10.1002/hep.22238]

4 Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647-655 [PMID: 18152860]

5 黄志强. 肝胆管外科的发展方向. 外科理论与实践 2011; 16: 329-331

6 Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-1055 [PMID: 12201863]

7 Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, Laboisse CL. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22: 182-190 [PMID: 18622386 DOI: 10.1038/modpathol.2008.123]

8 Lok T, Chen L, Lin F, Wang HL. Immunohistochemical distinction between intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 394-400 [PMID: 24439226 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.004]

9 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1159-1166 [PMID: 21198257]

10 Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, Parkin DM. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e89-e94 [PMID: 22189445 DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007]

名词解释

肿瘤异质性: 是恶性肿瘤的特征之一, 指肿瘤在发生、发展过程中, 呈现出肿瘤间、肿瘤内部分子生物学或基因方面的改变, 从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面产生差异.

11 Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635 [PMID: 18203300]

12 Groot Koerkamp B, Fong Y. Outcomes in biliary malignancy. *J Surg Oncol* 2014; 110: 585-591 [PMID: 25250887 DOI: 10.1002/jso.23762]

13 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]

14 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136: 1134-1144 [PMID: 19245868 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038]

15 Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281 [PMID: 20375404 DOI: 10.1056/NEJMoa0908721]

16 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenbergen W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55: 1876-1888 [PMID: 22271564 DOI: 10.1002/hep.25595]

17 Korita PV, Wakai T, Ajioka Y, Inoue M, Takamura M, Shirai Y, Hatakeyama K. Aberrant expression of vimentin correlates with dedifferentiation and poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 2279-2285 [PMID: 20651380]

18 Sudo T, Iwaya T, Nishida N, Sawada G, Takahashi Y, Ishibashi M, Shibata K, Fujita H, Shirouzu K, Mori M, Mimori K. Expression of mesenchymal markers vimentin and fibronectin: the clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S324-S335 [PMID: 22644514 DOI: 10.1245/s10434-012-2418-z]

19 Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, Peix J, Sole M, Tovar V, Alsinet C, Cornella H, Klotzle B, Fan JB, Cotsoglou C, Thung SN, Fuster J, Waxman S, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Schwartz ME, Beroukhim R, Mazzaferro V, Llovet JM. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013; 144: 829-840 [PMID: 23295441 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001]

20 Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32: 4861-4870 [PMID: 23318457 DOI: 10.1038/onc.2012.617]

21 Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]

22 Imai K, Yamamoto M, Ariizumi S. Surgery for periductal infiltrating type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion provides a better outcome than for mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without hilar invasion. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1333-1336 [PMID: 21443080]

23 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-2022 [PMID: 17687597]

24 Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G, Iacono C. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33: 1247-1254 [PMID: 19294467 DOI: 10.1007/s00268-009-9970-0]

25 Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, Yamasaki O, Horii K, Kinoshita H. Histologic bile duct invasion by a mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 233-236 [PMID: 12140612]

26 Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, Okumura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 687-693 [PMID: 12053220]

27 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]

28 Robertson S, Hyder O, Dodson R, Nayar SK, Poling J, Beierl K, Eshleman JR, Lin MT, Pawlik TM, Anders RA. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol* 2013; 44: 2768-2773 [PMID: 24139215 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026]

29 Guest RV, Boulter L, Kendall TJ, Minnis-Lyons SE, Walker R, Wigmore SJ, Sansom OJ, Forbes SJ. Cell lineage tracing reveals a biliary origin of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1005-1010 [PMID: 24310400 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1911]

30 Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of

intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010; 2: 419-427 [PMID: 21191517 DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.419]
31 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]
32 Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S, Gores GJ, Dombrowski F, Evert M, Chen X, Willenbring H. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 2911-2915 [PMID: 22797301 DOI: 10.1172/JCI63212]
33 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914-3918 [PMID: 23023701]
34 Zong Y, Panikkar A, Xu J, Antoniou A, Raynaud P, Lemaigre F, Stanger BZ. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 2009; 136: 1727-1739 [PMID: 19369401 DOI: 10.1242/dev.029140]
35 Zender S, Nickeleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013; 23: 784-795 [PMID: 23727022 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.019]
36 Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 512-522 [PMID: 21808282 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131]
37 Wang Y, Yao HL, Cui CB, Wauthier E, Barbier C, Costello MJ, Moss N, Yamauchi M, Sricholpech M, Gerber D, Loboa EG, Reid LM. Paracrine signals from mesenchymal cell populations govern the expansion and differentiation of human hepatic stem cells to adult liver fates. *Hepatology* 2010; 52: 1443-1454 [PMID: 20721882 DOI: 10.1002/hep.23829]
38 Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]
39 Brill S, Holst P, Sigal S, Zvibel I, Fiorino A, Ochs A, Somasundaran U, Reid LM. Hepatic progenitor populations in embryonic, neonatal, and adult liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 204: 261-269 [PMID: 8234369]
40 Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 181-236 [PMID: 20645053 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_10]
41 Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A, Crawford JM. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30: 1425-1433 [PMID: 10573521]
42 Carpino G, Cardinale V, Onori P, Franchitto A, Berloco PB, Rossi M, Wang Y, Semeraro R, Anceschi M, Brunelli R, Alvaro D, Reid LM, Gaudio E. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intraheptic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J Anat* 2012; 220: 186-199 [PMID: 22136171 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01462.x]
43 Cardinale V, Wang Y, Carpino G, Cui CB, Gatto M, Rossi M, Berloco PB, Cantafora A, Wauthier E, Furth ME, Inverardi L, Dominguez-Bendala J, Ricordi C, Gerber D, Gaudio E, Alvaro D, Reid L. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology* 2011; 54: 2159-2172 [PMID: 21809358 DOI: 10.1002/hep.24590]
44 Wilkens L, Bredt M, Flemming P, Klempnauer J, Heinrich Kreipe H. Differentiation of multicentric origin from intra-organ metastatic spread of hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *J Pathol* 2000; 192: 43-51 [PMID: 10951399]
45 Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgeirsson SS. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1021-1031.e15 [PMID: 22178589 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.005]
46 Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 266-272 [PMID: 22395571 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283523c7e]
47 Woo HG, Lee JH, Yoon JH, Kim CY, Lee HS, Jang JJ, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Park ES, Thorgeirsson SS, Kim YJ. Identification of a cholangiocarcinoma-like gene expression trait in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 3034-3041 [PMID: 20395200 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2823]
48 Oishi N, Kumar MR, Roessler S, Ji J, Forgues M, Budhu A, Zhao X, Andersen JB, Ye QH, Jia HL, Qin LX, Yamashita T, Woo HG, Kim YJ, Kaneko S, Tang ZY, Thorgeirsson SS, Wang XW. Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1792-1803 [PMID: 22707408 DOI: 10.1002/hep.25890]
49 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004]
50 Loaiza-Bonilla A, Clayton E, Furth E, O'Hara M,

同行评价

该文章具有很好的学术价值, 从细胞起源的角度探讨肿瘤异质性, 观点新颖, 与当前精准医学契合较好, 能更好指导临床实践与研究, 不涉及伦理道德方面问题.

Morrissette J. Dramatic response to dabrafenib and trametinib combination in a BRAF V600E-mutated cholangiocarcinoma: implementation of a molecular tumour board and next-generation sequencing for personalized medicine. *Ecancermedicalscience* 2014; 8: 479 [PMID: 25435907 DOI: 10.3332/ecancer.2014.479]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5263

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5263-5268
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展

华 杰, 钱道海, 宋振顺

华杰, 钱道海, 宋振顺, 上海市第十人民医院肝胆胰外科 上海市 200072

宋振顺, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床研究.

国家自然科学基金面上资助项目, No. 81170436

作者贡献分布: 本文由华杰与钱道海共同撰写; 宋振顺负责审校.

通讯作者: 宋振顺, 教授, 主任医师, 200072, 上海市闸北区延长中路301号, 上海市第十人民医院肝胆胰外科.
songzs@fmmu.edu.cn
电话: 021-66307365
传真: 021-66307365

收稿日期: 2015-06-05
修回日期: 2015-07-01
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases

Jie Hua, Dao-Hai Qian, Zhen-Shun Song

Jie Hua, Dao-Hai Qian, Zhen-Shun Song, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170436

Correspondence to: Zhen-Shun Song, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, 301 Yanchang Middle Road, Zhabei District, Shanghai 200072, China. songzs@fmmu.edu.cn

Received: 2015-06-05
Revised: 2015-07-01
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Treatment of diseases using mesenchymal stem cells (MSCs) has gained great breakthrough with the discovery of properties of MSCs since 1990s. So far, MSC transplantation in the treatment of digestive tract diseases is mainly focused on hepatic cirrhosis, liver failure, acute or chronic pancreatitis, inflammatory bowel disease and digestive tumors. In the current editorial, we rely primarily on the existing evidence to gain a comprehensive perspective toward this area.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesenchymal stem cells; Hepatic cirrhosis; Pancreatitis; Inflammatory bowel disease; Digestive tumor

Hua J, Qian DH, Song ZS. Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of digestive diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5263-5268
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5263.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5263

摘要

自20世纪90年代以来, 间充质干细胞的特性被逐步发掘, 并在治疗临床疾病研究邻域陆续取得突破. 目前, 针对间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究主要集中在肝硬化、肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤等邻域, 其中部分研究已应用于临床. 本文就间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究进展作一述评.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

背景资料
间充质干细胞是一种具有自我更新及多向分化潜能的成体干细胞, 其具有迁移归巢、转分化、免疫调节、旁分泌细胞因子等特性, 因而起到损伤组织修复与再生的作用. 随着间充质干细胞在消化系统疾病的基础研究进展, 其临床应用研究也逐渐增多.

同行评议者
黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 侯风刚, 副教授, 副主任医师, 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科

研发前沿
在众多消化系统疾病中, 肝硬化和肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤在间充质干细胞移植治疗过程中显示了良好的疗效, 但其相关的机制尚未阐明.

关键词: 间充质干细胞; 肝硬化; 胰腺炎; 炎症性肠病; 消化系肿瘤

核心提示: 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究主要集中在肝硬化和肝衰竭、急慢性胰腺炎、炎症性肠病及消化系肿瘤等领域, 其中部分研究已应用于临床. 本文总结了近年间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的研究进展.

华杰, 钱道海, 宋振顺. 间充质干细胞移植治疗消化系统疾病的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5263-5268
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5263.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5263

0 引言

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有自我更新及多向分化潜能的成体干细胞, 其具有迁移归巢、转分化、免疫调节、旁分泌细胞因子等特性, 因而起到损伤组织修复与再生的作用[1]. 自2000年以来, 越来越多的研究开始关注MSCs[2-4], MSCs作为理想的种子细胞也越来越多的运用于临床, 如移植物抗宿主反应、1型糖尿病、脊髓损伤等[5,6]. MSCs在消化系统疾病的应用也在逐渐开展, 并取得了一定的临床治疗效果. 目前的报道较多集中在肝硬化和炎症性肠病的基础及临床治疗方面, 在其他消化系统疾病中的应用尚需进一步开展. 本文就MSCs在消化系统疾病治疗的基础与临床研究作一述评.

相关报道
在肝硬化、肝衰竭领域, 已有28个临床试验开展, 通过自体移植间充质干细胞可以改善肝功能. 在炎症性肠病方面, 间充质干细胞可以降低72.7%的溃疡性结肠炎患者的炎症反应, 从而减少5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素的使用. 对于胰腺炎而言, 血管生成素-1基因修饰的间充质干细胞增加了胰腺微血管形成的同时, 改善了胰腺组织病理及血清酶学指标. 对于消化系肿瘤来说, 主要利用抗肿瘤基因修饰间充质干细胞并依赖其无免疫原性及归巢的特性, 在肿瘤局部发挥抗肿瘤作用.

1 肝硬化和肝衰竭

对于慢性乙型肝炎后肝硬化失代偿期或慢性肝衰竭等终末期肝病患者, 最有效的治疗手段是肝移植, 但由于供体肝的缺乏及移植后的排斥反应及昂贵的治疗费用限制了肝移植的广泛开展. 因此, 对于肝细胞修复或再生的研究成为当务之急, 而MSCs在肝硬化、肝衰竭等疾病模型中显示了潜在的疗效. MSCs治疗肝脏疾病的可能机制包括转分化为肝细胞样细胞、免疫调节及分泌多种细胞因子[7]. 首先, 体外实验表明MSCs在一定条件下可以转分化为肝细胞样细胞[8]. 在肝衰竭动物模型中, Sato等[9]证实MSCs可以转分化为肝细胞样细胞并取代已坏死的肝细胞. 尽管肝脏损伤微环境提供了MSCs定植与转分化的可能, 但其具体的信号传导机制尚不清楚. 其次, 炎症反应引起的肝脏损伤常伴有T细胞、B细胞及单核细胞的浸润, 而减少炎症可以促进肝细胞再生[10]. MSCs作为无免疫原性的细胞, 其表面不表达主要组织相容性复合体-Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ, MHC-Ⅱ)、CD80、CD86及CD40, 因而在同种异体移植治疗过程中不会引起同种异体T细胞反应. 由于MSCs还具有抑制初始和记忆T细胞的活化、增殖和细胞毒性、增加调节性T细胞数量、抑制B细胞等免疫调节作用, 其通过减少肝脏损伤时的炎症反应从而促进肝脏再生[11]. 此外, MSCs分泌的多种细胞因子也参与了这一过程: 分泌白介素-10(interleukin-10, IL-10)、IL-1受体拮抗蛋白减少炎症[12,13]; 分泌肝细胞生长因子促进肝脏再生[14]; 分泌血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白减少肝细胞凋亡[15,16]; 分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、神经生长因子减少星状细胞激活[17,18]; 分泌基质金属蛋白酶-9降解细胞外基质[19]. 目前, 已有28项临床试验(22项肝硬化和6项肝衰竭)开展, 通过自体移植MSCs可以改善肝功能(白蛋白、胆红素、凝血酶原时间), 显示出良好的临床疗效[7].

2 炎症性肠病

炎症性肠病作为一种病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其具有终身复发倾向, 且重症患者迁延不愈, 预后不良. 现有的临床治疗方法主要针对于控制活动性炎症和调节免疫紊乱, 常用药物有5-氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 对危重及难治性病例疗效有限, 且存在不良反应. MSCs用于治疗炎症性肠病的分子机制主要包括迁移归巢、免疫调节及损伤组织修复[20]. 前期的动物研究表明, MSCs可以明显降低促炎因子水平、改善肠道组织病理[21].

目前, MSCs用于治疗炎症性肠病的临床研究报道逐年增加. García-Olmo等[22]最早对5例克罗恩病合并瘘管患者行MSCs试验治疗, 除1例因细胞培养过程中细菌污染退出试验, 其余4例共8处瘘管均行自体MSCs局部注射, 随访12-30 mo(平均22 mo), 发现6处瘘管完全愈合(愈合率75%), 另2处瘘管部分闭合, 未有不良

反应, 显示了MSCs对克罗恩病合并瘘管有良好的治疗作用. Ciccocioppo等[23]同样对10例克罗恩病合并瘘管患者行自体MSCs局部注射, 最终7例达到完全愈合. Lee等[24]在Ⅱ期的临床试验中证实MSCs局部注射可以使克罗恩病合并瘘管患者的临床缓解率达到82%(27/33). 对于难治性克罗恩病患者, Duijvestein等[25]将9例患者静脉注射自体MSCs(1×10^6-2×10^6个细胞/kg体质量), 间隔7 d, 最终3例患者达到临床缓解(33%). 新近的研究[26]对15例难治性克罗恩病患者行连续自体MSCs(2×10^6个细胞/kg体质量)静脉注射4 wk, 将临床缓解率提升至47%. MSCs用于治疗溃疡性结肠炎的研究多来自俄罗斯研究团队, 在长达两年的随访期间, 他们发现MSCs可以降低72.7%的溃疡性结肠炎患者的炎症反应, 从而减少5-氨基水杨酸制剂及糖皮质激素的使用[27]. 尽管目前MSCs用于治疗炎症性肠病显示了良好的疗效及临床运用前景, 但其标准的治疗剂量、治疗周期尚未达成共识, 且治愈率仍有待提高. 另外, 还未见到较大规模的多中心研究结果.

3 胰腺炎

急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 在其病理生理过程中, 过度激活的白细胞及瀑布样反应的炎性因子释放加速了病情的恶化, 增加了治疗的难度. 其中10%-20%的患者可发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP病情凶险, 预后差, 临床病死率高[28]. 目前, 临床上对SAP的治疗仍以抑制胰酶的合成与分泌, 预防性应用抗生素, 营养支持等保守治疗为主, 缺乏特异有效的治疗方法. 近年的研究提示MSCs在胰腺组织修复中有重要价值, 其自我更新、多向分化潜能、独特的低免疫原性和免疫调节及促进新生血管形成等作用可能为SAP提供一种全新的治疗方法. 动物模型研究显示, 用人来源的MSCs移植入大鼠SAP模型可以显著改善胰腺组织病理、降低血清淀粉酶和脂肪酶水平、降低血清促炎因子水平、升高血清抗炎因子水平, 并发现MSCs移植可以显著增加胰腺组织$Foxp3^+$调节性T细胞数量[29-32]. Tu等[33,34]同样证实MSCs可以改善大鼠SAP模型的胰腺组织病理和血清酶学指标, 并发现MSCs移植后, SAP相关的肠道黏膜损伤好转. 我们的前期研究[35,36]则证实基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4轴(stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor type 4, SDF-1/CXCR4)在MSCs的迁移归巢中起了重要作用, 阻断这一轴, 则MSCs无法起到治疗SAP的作用. 新近的研究[37]发现, 血管生成素-1基因修饰的MSCs增加了胰腺微血管形成的同时, 更进一步改善胰腺组织病理及血清酶学指标, 表明胰腺组织修复过程中胰腺微血管再生亦起到重要作用. 此外, 在SAP相关的肺损伤模型中, 移植MSCs可以提高水通道蛋白1和5水平、减轻肺水肿、降低肺部炎症以减轻肺损伤[38]. MSCs亦可以减轻SAP相关肾损伤时对肾间质毛细血管内皮屏障的破坏从而减轻肾损伤[39]. 这些研究对临床SAP可能出现的呼吸窘迫综合症及肾功能不全等多脏器功能不全进行模拟, 说明了MSCs治疗重症胰腺炎的可能性, 但临床研究尚未见报道.

慢性胰腺炎是由于各种不同病因引起的胰腺组织和功能持续性损害, 最终导致胰腺内外分泌功能永久性丧失. 目前治疗上仍采取止痛、内外分泌不足的替代、手术等治疗措施[40]. Marrache等[41]将标记的MSCs静脉注射移植入小鼠慢性胰腺炎模型并进行示踪, 发现MSCs参与构成5.12%的胰腺星状细胞并对胰腺组织的修复起作用. 为进一步研究MSCs在治疗慢性胰腺炎中的作用, Qin等[42]将抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)转录因子的基因*IκBαM*转染MSCs后移植入大鼠慢性胰腺炎模型, 他们发现IκBαM-MSCs不仅可以抑制促炎因子, 还通过抑制胰腺星状细胞激活、促进其凋亡来减轻胰腺纤维化. 新近的研究也表明, 脐带华通氏胶来源的MSCs可以向纤维化的胰腺“归巢”, 抑制胰腺星状细胞激活并减轻胰腺纤维化[43]. 虽然目前MSCs抑制胰腺星状细胞激活的具体机制尚不明确, 但为今后MSCs用于治疗慢性胰腺炎提供了研究方向.

4 消化系肿瘤

目前, 手术仍是根治消化系恶性肿瘤的唯一方法. 虽然对于失去手术机会的肿瘤患者, 有化疗、放疗或同步化放疗等治疗方式, 但总体疗效仍不令人满意, 且有一定不良反应. 近年, MSCs用于治疗消化系肿瘤越来越成为研究热

创新盘点

本文详细综述了与间充质干细胞移植治疗消化系统疾病相关的文献, 对相应文献的机制和临床数据进行提炼、比较, 对此领域的研究进展及不足进行了点评.

应用要点
本文对今后间充质干细胞治疗消化系统疾病的研究方向及应用前景提供理论基础.

点. 将抗肿瘤基因修饰MSCs并利用其无免疫原性及归巢的特性, 在肿瘤局部发挥抗肿瘤作用[44]. Cousin等[45]研究发现MSCs在体外及体内试验通过影响细胞周期抑制胰腺肿瘤细胞增殖及诱导细胞凋亡. Zischek等[46]将胸苷激酶基因修饰的MSCs移植于小鼠Pan02原位胰腺癌模型中发现其可以抑制胰腺肿瘤的生长, 减少转移的发生. Kidd等[47]将干扰素-β(interferon β, IFN-β)修饰的MSCs移植入小鼠原位PANC-1移植瘤模型, 发现MSCs同样明显抑制肿瘤细胞的生长. 在胃癌方面, Wang等[48]在小鼠模型上移植MSCs发现可以降低胃异型增生, 延缓胃癌的进展. 然而, Song等[49]则发现MSCs会促进人胃癌细胞的增殖和转移. 在MSCs治疗肝癌研究中, 同样存在相互矛盾的结论[50]. 这主要是由于抗肿瘤基因(包括*TRAIL*、*HSV-Tk*、*IFN-β*等)修饰的MSCs具有抗肿瘤作用, 而单纯未用基因修饰的MSCs有致瘤潜能[44]. 因此, 在开展临床试验之前, 利用基因修饰的MSCs治疗消化系肿瘤尚需进一步探索.

5 结论

经过10余年的研究, MSCs在治疗肝硬化、炎症性肠病方面均取得了很大的成果, 但其相关的机制仍未完全阐明. 在治疗急慢性胰腺炎方面, 动物实验均证实了MSCs的治疗效果, 尚需进一步临床试验的验证与推广. MSCs在消化系肿瘤方面的应用尚存争议, 目前主要的机制是利用MSCs作为抗肿瘤基因的载体而发挥肿瘤局部靶向治疗效应, 其生物学特性及相应的靶向基因需进一步探索. 相信随着对MSCs研究的不断深入, MSCs用于消化系统疾病会有明显进展.

6 参考文献

1 Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 11-15 [PMID: 21726829 DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.008]
2 English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010; 7: 431-442 [PMID: 20887949 DOI: 10.1016/j.stem.2010.09.009]
3 Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 709-716 [PMID: 22704511 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.015]
4 He Q, Wan C, Li G. Concise review: multipotent mesenchymal stromal cells in blood. *Stem Cells* 2007; 25: 69-77 [PMID: 16973831 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0335]
5 Barnabé-Heider F, Frisén J. Stem cells for spinal cord repair. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 16-24 [PMID: 18593555 DOI: 10.1016/j.stem.2008.06.011]
6 Nombela-Arrieta C, Ritz J, Silberstein LE. The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 126-131 [PMID: 21253000 DOI: 10.1038/nrm3049]
7 Meier RP, Müller YD, Morel P, Gonelle-Gispert C, Bühler LH. Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? *Stem Cell Res* 2013; 11: 1348-1364 [PMID: 24090934 DOI: 10.1016/j.scr.2013.08.011]
8 Piryaei A, Valojerdi MR, Shahsavani M, Baharvand H. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells on nanofibers and their transplantation into a carbon tetrachloride-induced liver fibrosis model. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 103-118 [PMID: 20182823 DOI: 10.1007/s12015-010-9126-5]
9 Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 2005; 106: 756-763 [PMID: 15817682 DOI: 10.1182/blood-2005-02-0572]
10 Kisseleva T, Brenner DA. The phenotypic fate and functional role for bone marrow-derived stem cells in liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 965-972 [PMID: 22173163 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.021]
11 Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 726-736 [PMID: 19172693 DOI: 10.1038/nri2395]
12 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559]
13 Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, Phinney DG. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 11002-11007 [PMID: 17569781 DOI: 10.1073/pnas.0704421104]
14 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-3843 [PMID: 11986244 DOI: 10.1182/blood.V99.10.3838]
15 Zhen G, Xue Z, Zhao J, Gu N, Tang Z, Xu Y, Zhang Z. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy* 2010; 12: 605-614 [PMID: 20429787 DOI: 10.3109/14653241003745888]
16 Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007;

2: e941 [PMID: 17895982 DOI: 10.1371/journal.pone.0000941]
17 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
18 Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci* 2009; 85: 291-295 [PMID: 19559033 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.06.007]
19 Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, Kushida M, Nakao S, Niioka M, Watanabe T, Okano H, Matsuzaki Y, Shiota G, Okazaki I. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2007; 45: 213-222 [PMID: 17187438 DOI: 10.1002/hep.21477]
20 Flores AI, Gómez-Gómez GJ, Masedo-González Á, Martínez-Montiel MP. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: A promising therapeutic strategy? *World J Stem Cells* 2015; 7: 343-351 [PMID: 25815119 DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.343]
21 Abdel Salam AG, Ata HM, Salman TM, Rashed LA, Sabry D, Schaalan MF. Potential therapeutic utility of mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 515-521 [PMID: 25133649 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.030]
22 García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1416-1423 [PMID: 15933795 DOI: 10.1007/s10350-005-0052-6]
23 Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R, Avanzini MA, Ubezio C, Minelli A, Alvisi C, Vanoli A, Calliada F, Dionigi P, Perotti C, Locatelli F, Corazza GR. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 788-798 [PMID: 21257987 DOI: 10.1136/gut.2010.214841]
24 Lee WY, Park KJ, Cho YB, Yoon SN, Song KH, Kim do S, Jung SH, Kim M, Yoo HW, Kim I, Ha H, Yu CS. Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells* 2013; 31: 2575-2581 [PMID: 23404825 DOI: 10.1002/stem.1357]
25 Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, Kooy-Winkelaar EM, Koning F, Zwaginga JJ, Fidder HH, Verhaar AP, Fibbe WE, van den Brink GR, Hommes DW. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010; 59: 1662-1669 [PMID: 20921206 DOI: 10.1136/gut.2010.215152]
26 Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D, Cummins AG, Phillips M, Herrmann RP. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 64-71 [PMID: 23872668 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.021]
27 Lazebnik LB, Kniazev OV, Konopliannikov AG, Parfenov AI, Ruchkina IN, Mikhaĭlova ZF, Tsaregorodtseva TM, Khomeriki SG, Rogozina VA, Gudkova RB, Shcherbakov PL, Konopliannikova OA. [Allogeneic mesenchymal stromal cells in patients with ulcerative colitis: two years of observation]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; (11): 3-15 [PMID: 21485508]
28 McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004; 91: 1243-1244 [PMID: 15382103 DOI: 10.1002/bjs.4750]
29 Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
30 Meng HB, Gong J, Zhou B, Hua J, Yao L, Song ZS. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2703-2712 [PMID: 24294357]
31 Yang B, Bai B, Liu CX, Wang SQ, Jiang X, Zhu CL, Zhao QC. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on treatment of severe acute pancreatitis in rats. *Cytotherapy* 2013; 15: 154-162 [PMID: 23321327 DOI: 10.1016/j.jcyt.2012.11.007]
32 Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751 [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]
33 Tu XH, Song JX, Xue XJ, Guo XW, Ma YX, Chen ZY, Zou ZD, Wang L. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2270-2279 [PMID: 22611322 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2270]
34 Tu XH, Huang SX, Li WS, Song JX, Yang XL. Mesenchymal stem cells improve intestinal integrity during severe acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1813-1820 [PMID: 25109509 DOI: 10.3892/mmr.2014.2453]
35 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]
36 Qian D, Gong J, He Z, Hua J, Lin S, Xu C, Meng H, Song Z. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Necrotic Pancreatic Tissue and Promote Angiogenesis by Secreting Cellular Growth Factors Involved in the SDF-1 α /CXCR4 Axis in Rats. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 306836 [PMID: 25810724 DOI: 10.1155/2015/306836]
37 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng

名词解释

基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4轴: 趋化因子受体CXCR4是趋化因子SDF-1的唯一受体, SDF-1/CXCR4这一生物学轴的功能主要为介导免疫及炎症反应、调控干细胞迁移及归巢、参与恶性肿瘤的浸润和转移等.

同行评价

该文从间充质干细胞移植治疗肝硬化、炎性肠病、急慢性胰腺炎、消化系肿瘤等方面的研究进展进行了详细评述, 展望了其在这四个领域的潜在治疗优势, 为间充质干细胞移植治疗这一新的治疗方法进一步深化研究奠定了一定基础. 该文具有一定前瞻性、新颖性.

HB, Yang TS, Sun W, Xu B, Zhou B, Song ZS. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3580-3595 [PMID: 25120736]

38 Wu Q, Wang F, Hou Y, Chen S, Wang B, Lu F, Huang H, Chen Y. The effect of allogenetic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on lung aquaporin-1 and -5 in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 965-976 [PMID: 22456279 DOI: 10.5754/hge12094]

39 Wang L, Tu XH, Zhao P, Song JX, Zou ZD. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats. *Mol Med Rep* 2012; 6: 287-292 [PMID: 22613963 DOI: 10.3892/mmr.2012.922]

40 Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852 [PMID: 12427788 DOI: 10.1136/gut.51.6.849]

41 Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1113-1120 [PMID: 18367560 DOI: 10.1136/gut.2007.143271]

42 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkBα mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]

43 Zhou CH, Li ML, Qin AL, Lv SX, Wen-Tang XY, Li LY, Dong Y, Hu CY, Hu DM, Wang SF. Reduction of fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis using rat umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly. *Pancreas* 2013; 42: 1291-1302 [PMID: 24152954 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318296924e]

44 Bao Q, Zhao Y, Niess H, Conrad C, Schwarz B, Jauch KW, Huss R, Nelson PJ, Bruns CJ. Mesenchymal stem cell-based tumor-targeted gene therapy in gastrointestinal cancer. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 2355-2363 [PMID: 22530882 DOI: 10.1089/scd.2012.0060]

45 Cousin B, Ravet E, Poglio S, De Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, Touil I, André M, Grolleau JL, Péron JM, Chavoin JP, Bourin P, Pénicaud L, Casteilla L, Buscail L, Cordelier P. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both in vitro and in vivo. *PLoS One* 2009; 4: e6278 [PMID: 19609435 DOI: 10.1371/journal.pone.0006278]

46 Zischek C, Niess H, Ischenko I, Conrad C, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns C. Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 747-753 [PMID: 19826249 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bd62d0]

47 Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, Samudio I, Spaeth EL, Watson K, Shi Y, Abbruzzese J, Konopleva M, Andreeff M, Marini FC. Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors in vivo, an effect countered by anti-inflammatory treatment. *Cytotherapy* 2010; 12: 615-625 [PMID: 20230221 DOI: 10.3109/14653241003631815]

48 Wang SS, Asfaha S, Okumura T, Betz KS, Muthupalani S, Rogers AB, Tu S, Takaishi S, Jin G, Yang X, Wu DC, Fox JG, Wang TC. Fibroblastic colony-forming unit bone marrow cells delay progression to gastric dysplasia in a helicobacter model of gastric tumorigenesis. *Stem Cells* 2009; 27: 2301-2311 [PMID: 19591219 DOI: 10.1002/stem.165]

49 Song B, Kim B, Choi SH, Song KY, Chung YG, Lee YS, Park G. Mesenchymal stromal cells promote tumor progression in fibrosarcoma and gastric cancer cells. *Korean J Pathol* 2014; 48: 217-224 [PMID: 25013420 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.217]

50 Niess H, Bao Q, Conrad C, Zischek C, Notohamiprodjo M, Schwab F, Schwarz B, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. Selective targeting of genetically engineered mesenchymal stem cells to tumor stroma microenvironments using tissue-specific suicide gene expression suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 767-774; discussion 774-775 [PMID: 22042469 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182368c4f]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5269

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5269-5274
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

循证护理在消化性溃疡中的应用进展

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春, 大连医科大学附属第一医院护理部 辽宁省大连市 116011

李连红, 主任护师, 科护士长, 主要从事临床护理的基础和临床研究.

作者贡献分布: 此文由李连红、苏丽萍、孙翠芳及尹安春设计; 文献查阅与整理由李连红、苏丽萍、孙翠芳及尹安春共同完成; 本论文写作由李连红完成.

通讯作者: 尹安春, 教授, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部. yac800@163.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-06-05
修回日期: 2015-07-09
接受日期: 2015-07-14
在线出版日期: 2015-11-28

Application of evidence-based nursing in peptic ulcer

Lian-Hong Li, Li-Ping Su, Cui-Fang Sun, An-Chun Yin

Lian-Hong Li, Li-Ping Su, Cui-Fang Sun, An-Chun Yin, Department of Nursing, Affiliated First Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: An-Chun Yin, Professor, Chief Physician, Department of Nursing, Affiliated First Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. yac800@163.com

Received: 2015-06-05
Revised: 2015-07-09
Accepted: 2015-07-14
Published online: 2015-11-28

Abstract

Evidence-based nursing has become a focus of attention in the research of nursing worldwide. Here we review the general steps of evidence-based nursing, common evidence-based questions in peptic ulcer (including lack of knowledge, abdominal pain, malnutrition and psychological nursing), corresponding evidence-based nursing practice guidance, and role of evidence-based nursing in improving health knowledge awareness, compliance, therapeutic effects, self-care ability and quality of life, with an aim to promote the application of evidence-based nursing in digestive system diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Evidence-based nursing; Progress

Li LH, Su LP, Sun CF, Yin AC. Application of evidence-based nursing in peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5269-5274 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5269.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5269

摘要

循证护理已成为目前国内外护理学发展关注的热点, 其成为推动护理专业化发展的必经之路. 本文系统阐述循证护理的一般步骤, 消化性溃疡的常见循证问题如: 知识缺乏、腹痛、营养失调与心理护理等, 相应的循证护理实践指导, 循证护理在提高患者健康知识知晓率、遵医行为、治疗效果、自我护理能力以及生活质量中的作用. 旨在促进循证护理在消化系统疾病领域的发展, 深化循证护理实践, 推动护理学科发展.

背景资料
消化性溃疡(peptic ulcer, PU)作为全球最常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病之一, 其发病率高达10%, 患者主要表现为周期性上腹疼痛、泛酸、嗳气等症状, 极易反复. 目前药物治疗是其主要治疗手段, 护理在其发生发展过程中扮演着至关重要的角色, 通过循证护理(evidence-based nursing, EBN)实践可以帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量. 同时, EBN实践为PU专业化护理实践提供了新思路.

同行评议者
李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化性溃疡; 循证护理; 进展

核心提示: 本文探讨了循证护理(evidence-based nursing, EBN)的一般步骤、消化性溃疡(peptic ulcer, PU)的常见循证问题、相应的实践指导以及EBN在PU患者中应用的效果评价, 为EBN在消化系统疾病领域的进一步应用提供科学参考依据.

李连红, 苏丽萍, 孙翠芳, 尹安春. 循证护理在消化性溃疡中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5269-5274 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5269.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5269

研发前沿

EBN是指护理人员在计划其护理活动过程中, 审慎地、明确地、明智地将科研结论与其临床经验以及患者愿望相结合, 获取证据, 作出临床护理决策的过程. EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对推动护理专业化发展有着重要的意义, 可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型.

相关报道

有研究报道, EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对全球医疗卫生保健的进步和护理的专业化发展有着重要的意义; 尤其在当今强调转化医学的时代, EBN实践可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型.

0 引言

任何专业决策都应源于科学证据, 护理亦不例外, 循证护理(evidence-based nursing, EBN)已成为目前国内外护理学发展关注的热点, 其成为推动护理专业化发展的必经之路. EBN是指护理人员在计划其护理活动过程中, 审慎地、明确地、明智地将科研结论与其临床经验以及患者愿望相结合, 获取证据, 作出临床护理决策的过程[1,2]. EBN实践作为一种理念、决策方式及实践方法, 对全球医疗卫生保健的进步和护理的专业化发展有着重要的意义; 尤其是在当今强调转化医学的时代, EBN实践可使护理从传统的经验式实践转变为科学化决策和专业化实践, 对护理学科发展而言是革命性的转型[3]. 2011年护理学成为我国一级学科, 发展护理研究, 建设专科护理, 从而推动护理学科发展, 这就要求我们不得不在护理领域大力发展EBN实践. 2012年国际护士节, 国际护士协会(International Council of Nurses, ICN)发布了题名为“循证护理实践: 缩短证据与实践之间差距(closing the gap: from evidence to action)”的白皮书[4]. 消化性溃疡(peptic ulcer, PU)为胃溃疡和十二指肠溃疡的总称, 是全球最常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病之一, 其发病率高达10%[5], 患者主要表现为周期性上腹疼痛、泛酸、嗳气等症状, 极易反复. PU的发病机制普遍认为与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、胃酸与胃蛋白酶等损伤因子和黏膜自身保护能力下降有关[6,7]. 目前药物治疗是其主要治疗手段, 护理在其发生发展过程中扮演着至关重要的角色, 通过护理实践可以帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量[8-14]. 但如何对PU患者进行专业护理成为研究者探寻的焦点, EBN实践为PU专业化护理实践提供了新思路.

1 EBN步骤

EBN实践需遵循以下步骤[1,15,16]: (1)明确循证问题, 使之结构化: 循证问题是对临床问题的结构化整理与分析, 其遵循PICO原则, 即研究对象(population)、干预措施/暴露因素(intervention/exposure)、对照措施(control)和结局指标(outcome). 例如: 对于PU患者, 如何缓解腹痛是需要解决的问题, 因而按照PICO原则提出以下循证问题: 对PU腹痛患者(P)、音乐疗法(I)是否较非音乐疗法(C)能有效缓解PU患者疼痛评分(O)? (2)系统检索护理证据: 证据的检索包括临床护理实践指南以及原始研究(量性研究或质性研究)等. 首先根据PICO确定明确的检索词, 制定检索策略, 然后先从循证资源库中查找证据, 若没有, 则查找原始研究数据库. 护理循证资源库一般包括: Cochrane图书馆/OVID数据库中All EBM Review模块、美国指南网(National Guideline Clearinghouse, NGC)、澳大利亚JBI循证卫生保健中心网站(Joanna Briggs Institute, JBI)以及加拿大安大略注册护士协会(Registered Nurses Association of Ontario, RNAO)等. 如果以上二次研究资源的检索结果不能回答所提的临床护理问题, 则需检索以收录原始研究资源为主的数据库, 如Medline、中国生物医学文献数据库相关专业杂志会议录等. 该检索则应注意全面系统、方法公开透明. 所有的过程均清晰地标引文献出处; (3)严格评价文献质量: 所检索的原始研究是否应纳入, 需进行论文内部和外部真实性的严格评价. EBN遵循循证医学中心的文献质量评价原则: Cochrane协作网关于干预性研究系统评价手册5.1.0版、澳大利亚JBI循证卫生保健中心评价者手册与英国牛津大学循证医学中心文献质量评价项目, 对随机对照试验、队列研究/病例对照研究、系统评价、类实验性研

究、描述性研究、个案报告/专家意见、质性研究等不同类型的研究论文进行质量评价的原则和工具; (4)应用系统评价进行汇总、整合文献: 护理系统评价包括对量性和质性研究的系统评价. 对量性研究的系统评价遵循Cochrane的系统评价原则, 对质性研究的Meta整合则强调在理解各质性研究哲学思想和方法论的前提下, 反复阅读理解分析和解释其各研究结果的含义, 将相似结果组合归纳在一起, 形成新的类别, 然后将类别归纳为整合结果, 形成新的概念或解释; (5)传播证据: 应用证据和评价效果. 指通过发布临床实践指南最佳实践信息册等形式, 由专业期刊专业网站教育和培训等将证据传递到护理管理者或实践者中, 证据的传播不仅是简单的信息发布, 而是通过周密的规划, 明确目标人群, 而后设计专门的途径, 精心组织证据和信息传播的内容形式和方式, 以容易理解接受的方式将证据和信息传递给实践者, 使之应用于决策过程中.

2 EBN在PU中的应用

2.1 PU的常见EBN问题 通过回顾相关研究发现, PU的常见EBN问题有: (1)知识缺乏: PU患者缺乏PU病因、预防以及药物等相关知识是导致自我护理能力差和治疗依从性差的主要因素之一; (2)腹痛: 胃酸刺激溃疡面引发的疼痛, 常为钝痛、灼痛、胀痛甚至剧痛, 或饥饿样不适感, 是患者最常见的问题. 患者疼痛多数有典型的节律, 与进食有关, 十二指肠溃疡的疼痛常在餐后3-4 h出现(疼痛-进餐-缓解), 故又称空腹痛. 约半数患者于午夜出现疼痛, 称午夜痛. 胃溃疡的疼痛多在餐后30-60 min出现, (进餐-疼痛-缓解)午夜痛也可发生, 但少见. 也可因并发症而发生疼痛性质及节律的改变[13]; (3)营养失调: 与疼痛导致摄入量减少及消化吸收障碍有关[13,17]; (4)心理护理: 患者对PU缺乏认识, 易产生焦虑紧张烦躁情绪. 随着疾病迁延不愈、反复发作, 患者会出现不同程度的心理适应不良. 不良的情绪体验常造成患者的睡眠障碍, 可引起胃肠周期性的运动出现异常, 导致胃肠功能紊乱, 促进PU的发病[18]; (5)并发症: PU患者易出血上消化道出血、穿孔、幽门梗阻和癌变等并发症.

2.2 PU的EBN实践

2.2.1 知识缺乏: 介绍PU的发病病因以及诱发因素, 讲解疾病与*H. pylori*感染的关系以及某些药物(非甾体抗炎药)的使用、不当饮食方式、精神紧张和吸烟等因素对溃疡病的影响, 阐述健康的生活方式, 使患者自觉采取有利于健康的行为[10,19]. 告知患者其常用治疗药物(质子泵抑制剂、H2受体阻滞剂、黏膜保护剂和抗菌剂), 讲解药物的作用、用量、用法、注意事项等, 强调遵医嘱服药的重要性[11,12]. 根据医嘱给予药物治疗, 观察药效及不良反应, 抗酸药应在饭后1 h或睡前服用, 避免与奶制品、酸性食物及饮料同时服用; H2受体拮抗剂应在餐中或餐后即刻服用, 如需同时服用抑酸药, 两药间隔1 h以上; 质子泵抑制剂可引发头晕, 特别是用药初期嘱其避免开车或其他高度集中注意力的工作; 服用果胶铋剂可能出现便秘或黑便, 不必惊慌, 停药后会自行消失; 服用药物期间不可自行停药和增减药物, 如出现不良反应, 应回院就诊, 根据医生指导调整药物[13,20].

2.2.2 腹痛: PU患者腹痛的主要EBN措施: (1)帮助患者认识和去除病因. 对服用非甾体类抗炎药者, 若病情允许应停药或换用对胃黏膜损伤轻的非甾体类抗炎药; 避免暴饮暴食和进食刺激性饮食, 以免加重对胃黏膜的损伤; 戒烟戒酒; (2)指导缓解疼痛. 注意观察和详细了解患者疼痛的规律和特点, 给予指导相应缓解疼痛的方法, 如十二指肠溃疡表现为空腹痛或午夜痛, 可指导其在疼痛前或疼痛时进食碱性食物, 或服用抑酸剂, 也可局部热敷或针灸止痛. 密切观察病情变化, 对突发的腹部剧痛注意有无穿孔等并发症的发生; (3)溃疡活动期且症状较重者, 卧床休息, 可使疼痛等症状缓解; 病情较轻者则应鼓励其适当活动, 以分散注意力[13].

2.2.3 营养失调: 评估患者病情, 了解其平时饮食习惯, 告知*H. pylori*可通过消化系传播, 注意个人卫生[14]. 指导患者调节好情绪进餐, 创造安静舒适轻松的进餐环境[20]. 首先, 指导患者有规律进食, 以少食多餐为宜, 避免餐间零食和睡前进食; 饮食不宜过饱, 细嚼慢咽, 避免急食; 其次, 选择营养丰富易消化的食物, 症状较重的患者以面食为主, 可在两餐之间适量饮用脱脂牛奶, 避免食用生冷、硬、辣、咖啡以及

创新盘点

本研究全面描述PU的EBN问题、护理措施以及护理效果评价指标, 推动其专业化、规范化与科学化发展.

应用要点
本研究详细阐述了EBN在PU中应用的实践步骤、常见护理诊断以及措施等, 帮助患者改善生活方式, 增强疾病认知能力, 巩固疗效, 防止疾病复发, 提高生活质量.

浓茶等刺激性强的食物及粗纤维多的蔬菜; 最后, 应定期进行营养评估, 根据情况选择合适的应对策略[12,13].

2.2.4 心理护理: 为患者创造安静舒适的环境, 通过与患者交流, 建立良好的护患关系, 使患者了解本病的诱发因素、疾病过程和治疗效果, 进行心理疏导, 使其克服焦虑紧张心理, 减少负性情绪, 增强治疗信心[13,14]. 告知患者不良情绪对溃疡以及复发率的影响, 教会患者情绪转移法、倾诉法以及呼吸控制训练等心理调节法, 帮助患者树立乐观向上的人生态度, 控制自己的行为, 使得患者在日常生活中尽量保持愉快的心情[10]. 病情轻者适当运动转移注意力, 过度关注自己容易导致功能性胃肠病[20]. 每天早晚做匀、深、细呼吸每次10 min, 还可根据个人喜好选择合适的音乐欣赏, 进行放松疗法[21]. 多与患者及其家属沟通, 建立良好护患关系, 讲解良好心理对疾病康复的积极作用, 必要时可协调患者家属进行安慰及开解[22].

2.2.5 并发症: 并发症一旦出现就会十分凶险, 病情严重会导致患者休克或死亡. 因而, 护理人员需依照患者的个体情况予以初步判断, 并观察治疗期间患者的生命体征, 一旦发现情况异常需及时上报医生, 为患者的治疗和抢救赢得时间. 此外, 应积极预防并发症的发生, 了解其产生时的特点, 尽早处理[23]. 上消化道出血时, 上腹痛则相对减轻或消失; 血液在胃内滞留时间长短可通过呕吐物颜色如咖啡色或红色, 大便为深褐色或柏油样来判断; 出血量多时, 可出现头晕、心悸、面色苍白、大汗、休克等[24], 应密切观察病情变化, 监测脉搏、血压、出血量, 做好输液护理、口腔护理, 及时应用止血和黏膜保护药物, 严重者配合行内窥镜下止血或做好术前准备; 出血量小可按时服用止血药物, 流质半流质饮食. 溃疡穿孔早起仅限于黏膜下层, 随病情发展, 溃疡渐达肌层, 形成穿孔产生急性弥漫性腹膜炎, 可出现突然上腹痛剧烈发作, 伴恶心呕吐脸色苍白血压下降等, 应及时抢救, 立即禁食, 补液输血, 做手术准备, 同时做好心理护理, 消除紧张恐惧情绪. 合并幽门梗阻者, 有上腹饱胀、嗳气、反酸、恶心及呕吐隔餐或隔夜食物, 并有酸臭气味, 应予以禁食, 补液, 纠正水电解质紊乱, 维持酸碱平衡, 准确记录出入量和呕吐物量色, 每晚洗胃1次, 必要时行胃肠减压[12].

2.3 PU的EBN效果

2.3.1 健康知识知晓率: PU患者疾病相关知识掌握情况, 常应用自行设计的健康知识调查问卷进行评价[10,14,21,25]. 内容基本包括疾病发病原因、危险因素、饮食注意事项、用药知识以及自我保健知识等. 且研究已证实EBN明显提高患者疾病相关知识的知晓率和覆盖率[25].

2.3.2 遵医行为: 遵医行为主要体现为患者对治疗和护理的依从性, 概括为[8,10,12,22,25,26]: (1)完全依从: 完全了解不遵医嘱的危害和药物作用原理, 主动配合医疗护理操作, 身体恢复较好; (2)部分依从: 对治疗重要性的认识不够, 部分按照医嘱, 完成部分治疗, 被动配合医护操作, 身体恢复较慢; (3)不依从: 不配合医疗护理工作, 仅偶尔或在病情加重时遵医嘱治疗. 3种类型中完全依从和部分依从计入依从率, 研究证实EBN可明显改善PU患者的遵医行为[23].

2.3.3 治疗效果: 治疗效果笼统的评价为显效、有效/好转和无效[10,22]; 治疗效果还体现在症状体征上如: (1)对疼痛进行分级/评分; (2)利用胃镜判断溃疡面情况确定疗效: 疤痕形成愈合; 溃疡缩小50%或以上为有效; 溃疡缩小在50%以下或无变化为无效; (3)*H. pylori*检测等[12,25]. 复发率也作为治疗效果的指标之一, 通过EBN可降低复发率[20,22].

2.3.4 自我护理能力: 采用自我护理能力测量量表(ESEA)进行评价, 该量表共包括自我概念、自我护理技能、自护责任感和健康知识水平4个纬度, 总分0-172, 分数越高表明自护能力越好, EBN组有明显改善[10].

2.3.5 生活质量: 生活质量应用生活质量综合评定问卷评价, 包括生活状态、躯体功能、心理功能和社会功能4个纬度, 得分越高, 生活质量越好, EBN组有明显改善[8,10]. 且有研究对患者的精神状况、日常活动、自身疾病认知、睡眠和食欲进行评价, 每项1-5分, 得分越高, 说明生活质量越好[25]. 亦有研究[22,27]采用GQOLI-74综合评定问卷进行调查. 采用McMaster问卷进行生活质量评价, 问卷包括

PU症状心理情感和社交, 分数越高, 生活质量越好[26].

2.3.6 其他: 采用非常满意、满意、一般、不满意评价护理服务满意度, 非常满意和满意计算满意度, 结果显示满意度明显改善[14,26]. 采用焦虑/抑郁自评量表评价患者焦虑/抑郁情况[21,23].

3 结论

生活节奏的加快, 生活和工作压力增大, 饮食不规律, 使得PU的发病率逐年升高. 随着新药和内镜的不断发展, PU早期治疗效果好, 但易复发, 主要和不良生活方式有关, 因而护理在疾病发生发展过程中扮演着至关重要的角色. 传统护理理念是以疾病为中心, 护理质量完全取决于护士的个人素质, 护理具有很大的盲目性[27]. 相对于传统护理, EBN实践证明了护理人员自身价值, 使护理实践更加专业化、科学化, 是解决患者健康问题的有效方式, 是医疗护理和循证实践的有机结合[28]. EBN在PU患者护理实践中的应用无疑对提高患者遵医行为、生活质量以及自护能力等等产生重要的作用, 但在临床实践过程中, 仍需根据患者的个体差异制定EBN方案, 因而要求护理人员应提高独立思考、分析判断和应对护理问题的能力. 目前认为, 关于EBN实践在PU疾病应用仍存在一些问题, 如循证问题过大、过泛; 简单化报道文献检索过程; 缺乏对文献质量筛选与评价过程的报道; 应用循证证据时不标注证据来源与证据等级等. 因此, 在PU的EBN实践过程中, 仍需借鉴国外先进经验, 克服上述问题, 从而促进EBN在消化系统疾病领域的发展, 深化EBN实践, 推动护理学科发展.

4 参考文献

1 胡雁, 邢唯杰. 循证护理的概念与步骤. 上海护理 2015; 15: 89-91
2 Bonell C. Evidence-based nursing: a stereotyped view of quantitative and experimental research could work against professional autonomy and authority. *J Adv Nurs* 1999; 30: 18-23 [PMID: 10403976 DOI: 10.1046/j.1365-2648.1999.01044.x]
3 胡雁. 循证护理实践: 护理学科发展的必然趋势. 中国护理管理 2013; 13: 3-5
4 International Council of Nurses. Closing the gap: from evidence to action. [2012-12-15] http://www.icn.ch/publications/2012-closing-the-gap-from-evidence-to-action/
5 Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941 [PMID: 12354485 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11030-0]
6 Bao Y, Spiegelman D, Li R, Giovannucci E, Fuchs CS, Michaud DS. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-549 [PMID: 19818786 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.059]
7 Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, Laxminarayan R, Amol B, Santosh W, Boo K. Assessment of risk factors of helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. *J Glob Infect Dis* 2013; 5: 60-67 [PMID: 23853433 DOI: 10.4103/0974-777X.112288]
8 陈娟, 徐梅玉, 梅小美, 刘霄妃. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2180-2184
9 俞惠敏, 诸景辉. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的治疗及护理效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2217-2220
10 潘先玲. 循证护理对老年消化性溃疡患者治疗依从性及生活质量的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 28-30
11 沈妲, 章静, 冯敏萍. 循证护理在消化性溃疡患者中的应用及临床效果分析. 中国现代医生 2012; 50: 130
12 郭士华. 消化性溃疡126例循证护理. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 39-40
13 张红, 徐丽萍, 王文玲. 消化性溃疡患者的循证护理体会. 中国实用医药 2010; 5: 210-211
14 黄颖梅, 杨建英, 李群辉. 循证护理对消化性溃疡患者的影响. 南昌大学学报医学版 2014; 54: 75-77
15 Pearson A, Field J, Jordan Z. Evidence-based clinical practice in nursing and health care: assimilating research, experience and expertise. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2007: 10-16
16 Pearson A. Evidence-based nursing: synthesizing the best available evidence to translate into action in policy and practice. *Nurs Clin North Am* 2014; 49: xiii-xixv [PMID: 25458141 DOI: 10.1016/j.cnur.2014.09.001]
17 Vomero ND, Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27: 298-302 [PMID: 25626944 DOI: 10.1590/S0102-672020140004000017]
18 Churin BV, Putilov AA, Pal'chikov VE, Timchenko AV. [Gastric and small intestine motility in patients with duodenal ulcer and sleep disorders]. *Klin Med* (Mosk) 1997; 75: 46-49 [PMID: 9490340]
19 Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Characteristics of gastric cancer in peptic ulcer patients with Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4954-4960 [PMID: 25945009 DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.4954]
20 肖春香, 钟小兰. 循证护理对消化性溃疡疗效的影响. 基层医学论坛 2011; 15: 689-690
21 赵阿红. 循证护理对消化性溃疡患者复发率和心理状态的影响. 现代医药卫生 2012; 28: 2260-2261
22 张焕云. 循证护理在提高消化性溃疡患者治疗效果中的应用. 中国现代药物应用 2014; 8: 210-211
23 魏淑琴. 循证护理与传统护理在消化性溃疡治疗中的作用比较. 当代医学 2012; 18: 114

名词解释

生活质量: 指个体在其所处的文化和风俗习惯的背景下, 由生存的标准、理想、追求的目标所决定的对目前社会地位及生存状况的认识和满意程度.

同行评价
本文选题较新颖, 具有一定的临床应用价值.

24 Kim JS, Park SM, Kim BW. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Clin Endosc* 2015; 48: 106-111 [PMID: 25844337 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.106]
25 吴岩. 循证护理在老年消化性溃疡患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 44-45
26 陈帆, 辜莹. 循证护理在消化性溃疡老年患者中的应用. 护理实践与研究 2011; 8: 28-30
27 吕春梅, 师海霞. 循证护理对胃溃疡患者生活质量及并发症的影响. 河北医药 2013; 35: 2395-2396
28 薛敏琦, 高艳红, 康杰. 循证护理在临床护理中的应用. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 52

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5275

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5275-5281
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用

马 丹, 杨 帆, 方 军, 王树玲, 李兆申, 柏 愚

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚, 上海第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

柏愚, 副教授, 研究生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系肿瘤的基础与临床研究.

第二军医大学优秀青年学者基金资助项目
2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目, No. 14QA1404800

作者贡献分布: 本文写作由马丹、杨帆、方军及王树玲完成; 审校由柏愚与李兆申完成.

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海第二军医大学长海医院消化内科.
baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2015-04-30
修回日期: 2015-06-23
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800

Correspondence to: Yu Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. baiyu1998@hotmail.com

Received: 2015-04-30
Revised: 2015-06-23
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system. In recent years, the morbidity and mortality of colorectal cancer in China have been rising continuously, causing heavy medical burden; however, the exact etiology is still unknown. Therefore, there is an urgent need to elucidate the etiology and pathogenesis of colorectal cancer to promote early prevention, effective screening and targeted therapy. At present, the research on the correlation between intestinal flora and colorectal cancer is being deepened constantly. Defensins, mediating interaction between intestinal flora and the intestinal mucosa, have attracted more and more attention because of their potential role in the development of colorectal cancer. Here we briefly introduce human intestinal flora and defensins, review new advances in our understanding of their role in colorectal carcinogenesis and the possible mechanism, and preliminarily explore their mutual interaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Carcinogenesis; Intestinal flora; Defensin

Ma D, Yang F, Fang J, Wang SL, Li ZS, Bai Y. Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5275-5281 URL: http://www.wjgnet.

背景资料
近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 但其确切病因仍然未知. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群及防御素在结直肠癌的发生发展中的作用已逐渐成为研究热点之一.

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

研发前沿
肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视. 大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展相关, 但尚缺乏足够证据证实其直接效应关系. 另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究.

com/1009-3079/23/5275.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275

摘要

结直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一. 近年来, 我国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 造成沉重的医疗负担, 但其确切病因仍然未知. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制的相关研究, 进而开展早期预防, 有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群与结直肠癌的相关性研究不断深入, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注. 本文对人体肠道菌群及防御素进行了简要介绍, 并对二者在结直肠癌发病中的作用及其可能机制相关研究进展进行了回顾, 另外还初步探索了二者之间的相互影响作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; 肿瘤发生; 肠道菌群; 防御素

核心提示: 结直肠癌的发生与饮食等因素所致的结肠内理化及微生态环境改变密切相关, 其中, 肠道菌群的作用已成为研究热点, 防御素作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌的发生发展中的也逐渐引起关注.

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚. 肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5275-5281 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5275.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275

0 引言

结直肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤. 虽然结直肠癌发生机制相关基础研究不断深入, 但其确切病因仍然未知. 近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 国民生活方式和饮食结构的逐渐西化可能是重要原因之一[1]. 随着内镜诊治技术的发展和推广, 结直肠癌的早诊早治取得较大进展, 但依然有部分患者确诊时已失去根治的机会[2], 而现有研究[3]提示大多数报警症状对结直肠癌的预测作用极其有限. 因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务. 目前, 肠道菌群失调在结直肠癌的发生发展中的作用已成为研究热点, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的产物, 其在结直肠癌的发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注.

1 人体肠道菌群的分类

人肠道菌群是一个极其庞大的生物种群, 在调节胃肠道免疫功能、产生人体必需营养物质、调控肠道上皮细胞增殖和分化及参与具有生物活性的食物及化学物质代谢等方面具有重要作用, 与人体健康息息相关. 健康成人肠道大约有10^{14}个细菌, 超过人体细胞总数的10倍[4], 可分布于肠道黏膜表面或黏膜内部, 是一个不断进行适应和更新的有机体. 正常情况下, 肠道菌群与宿主相互依存、相互制约, 形成动态的生态平衡[5], 饮食、药物、年龄等因素可引起肠道内环境发生改变[6-9], 打破这种平衡状态, 从而造成肠道菌群失调, 表现为肠道菌群的种类、数量、比例、定位和代谢特征的变化, 引起各种疾病包括结直肠肿瘤的发生[10-13].

依据对宿主的作用可将肠道菌群分为3类: (1)与宿主共生的生理性细菌, 为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群, 如双歧杆菌、类杆菌和乳杆菌等, 是肠道菌群的主要构成者, 占到肠道菌群99%以上; (2)与宿主共栖的条件致病菌, 以兼性需氧菌为主, 如肠球菌、肠杆菌等, 正常情况下是无害的, 特定条件下具有侵袭性, 对机体有害; (3)病原菌, 大多为过路菌, 长期定植的机会少, 如变形杆菌、假单胞菌和金黄色葡萄球菌等, 这些菌群的数量超出正常水平时可引起人体疾病发生[14,15].

2 大肠癌患者肠道菌群分布特征

研究[6,16,17]提示结直肠癌患者与健康人群肠道菌群的构成或活性可存在明显差异. 众多研究[18-20]发现益生菌的减少、梭菌属、拟杆菌属、普氏菌属等菌种增多及年龄相关的菌群改变对结直肠癌及其癌前病变腺瘤的发展具有重要作用, 但并未发现单一病原微生物可导致结直肠癌的发生[21,22]. Ohigashi等[12]报道, 与健康志愿者相比, 结肠癌患者粪便中专性厌氧菌及兼性厌氧菌数量明显降低.

Mira-Pascual等[6]对结直肠腺癌、管状腺瘤和健康对照的结肠黏膜及粪便进行菌群分析, 结果显示腺瘤和肿瘤黏膜的菌群结构与正常对照明显不同, 结直肠癌组织中存在较多的具核梭杆菌和肠杆菌, 提示结直肠癌发生与菌群失调有关, 另外, 该研究发现菌群异常程度与疾病进展和病情严重度相关. 动物实验亦证实肠道菌群在易感个体结直肠癌的发病过程中发挥重要作用. 普通的TCRbeta$^{-/-}$p53$^{-/-}$小鼠回盲部和盲肠腺瘤的发生率可达70%, 而结肠内无菌群存在的TCRbeta$^{-/-}$p53$^{-/-}$小鼠不会发生结肠腺瘤[23]. 采用悉生动物培养方法分别以来自健康个体或结直肠癌患者的粪便喂养健康无菌小鼠后, 后组小鼠结肠上皮细胞增生现象和畸形隐窝的数目明显增多.

3 肠道菌群在结直肠癌发病中的作用机制

肠道菌群在结直肠癌发病中的具体作用机制尚不完全明确, 但众多研究证实大肠癌发生是肠道菌群失调的结果, 其中一些有害菌种比例升高, 可产生细胞毒性和基因毒性物质(如硫酸盐还原细菌), 或通过诱导氧自由基(如活性氧中间体)的产生或局部免疫细胞(巨噬细胞)的异常活化造成DNA损失; 另外, 肠道菌群失调可导致机体免疫力下降及肿瘤细胞逃离免疫监控的机会增加, 而引起肠道肿瘤产生[24-26]. 肠道内异常增多的有害菌可产生增加结直肠癌发生风险的活性物质或相关酶类, 包括胆汁酸、葡萄糖醛酸酶、硫化氢发生酶、偶氮还原酶、硝基还原酶、乙醇脱氢酶、芳基硫酸酯酶类、活性氧中间体发生酶等[19,27,28]. 而益生菌数目下降可导致肠道黏膜固有免疫功能及获得性免疫功能的下降, 肠道菌群抑制肿瘤细胞增殖和抗氧化作用亦减弱, 进一步促进结直肠癌的发生发展.

研究报道脆弱拟杆菌和牛链球菌可以通过激活免疫细胞参与结直肠癌的发生发展. Sobhani等[29]发现结直肠癌患者粪便中的拟杆菌和普氏菌丰度明显高于正常对照组和癌旁组织, 同时伴有IL17阳性细胞的增多, 提示结直肠癌患者菌群结构的改变可能影响到黏膜免疫反应. Kim等[28]通过研究发现结直肠癌患者肠道内的一些优势菌具有β2葡萄糖苷酶和偶氮还原酶活性, 并可促进致癌物质(如二甲基肼和亚硝酸盐)的形成, 从而诱导肠道肿瘤的发生有关.

4 肠道菌群在饮食因素与结直肠癌相关性中的介导作用

流行病学研究发现大多数散发性结直肠癌的发生与饮食密切相关. 现有研究[6,21]提示食物对结直肠癌的影响作用是通过食物与肠道菌群的相互作用实现的, 食物与肠道菌群的相互作用对结直肠癌的发生至关重要. 饮食是肠道菌群最重要的改造者. 饮食因素可影响肠道内菌群的动态变化, 食物所引起的菌群异常改变可进一步促发饮食对结直肠癌的诱导作用.

Chen等[30]发现与正常人群相比, 进展期结直肠腺瘤患者肠道梭菌、罗氏菌和真细菌明显减少, 而肠球菌和链球菌增多, 这种改变可能与膳食纤维摄入量有关, 提示饮食所引起的肠道菌群改变与结直肠癌癌前病变的发生有关. 另外, 富含红肉和动物脂肪的饮食可诱导肠道菌群代谢异常, 产生更多的二级胆汁酸, 对结肠上皮细胞产生细胞毒性, 并且具有诱突变作用及抗凋亡活性[21]. 而富含纤维素的饮食则可以促进机体产生具有抗炎和抗增殖活性的短链脂肪酸. 非裔美国人的结直肠癌发生风险高于非洲土著人, 可能与其膳食缺乏纤维素和淀粉及富含脂肪有关, 两种人群的肠道菌群结构也明显不同, 前者以拟杆菌为主, 粪便中二级脂肪酸含量较高, 而后者以普氏菌为优势菌, 粪便中短链脂肪酸含量较高[31].

5 人体防御素的作用和分类

防御素是近年来发现的一类富含精氨酸和半胱氨酸残基的阳离子抗菌肽, 是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可取代的作用[32,33]. 炎症和感染情况下, 肠道微生物及炎症因子可诱导相关肠黏膜细胞分泌防御素, 而防御素对肠道细菌具有杀伤作用, 因此, 防御素是肠道菌群与肠黏膜相互作用的产物[34-36].

人体内所存在的防御素为α-防御素和β-防御素(human β-defensin, HBD). 人α-防御素主要分布于中性粒细胞以及小肠潘氏细胞中[37]; HBD分布更加广泛, 在人皮肤、呼吸道、消化道及泌尿生殖道黏膜均有表达, 是

相关报道
肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体, 肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路, 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌, 这一过程对维持机体健康至关重要.

应用要点
本文对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病过程中潜在的相互介导作用进行了探索, 为结直肠癌发病机制研究提供了新的思路.

这些器官黏膜免疫的重要组成成分, 参与其先天免疫屏障的构成, 还可以作为趋化因子诱导获得性免疫应答, 在人体多种疾病中发挥重要作用[38,39].

人α-防御素共有6种: α-防御素1-4最初由中性粒细胞嗜天青颗粒中提取而来, 故又名人中性粒细胞肽1-4(human neutrophil peptides 1-4, HNP1-4); α-防御素5-6(α-human defensin 5-6, HD5-6)为诱导型表达, 特异性表达于人小肠潘氏细胞[34]. HBD均表达于人体与外界环境直接和间接接触的部位, 研究较成熟的为HBD1-4, HBD1为固有型表达, HBD2-4为诱导型表达.

6 防御素与结直肠癌的相关性研究

肿瘤对现有抗癌药物的耐药性问题迫使研究者致力于寻找一种不易产生耐药性且对正常细胞毒性较小的抗癌物质. 作为抗菌肽的一种类型, 防御素逐渐引起人们的关注. 目前已有研究报道的与结直肠癌发病相关的防御素包括: HNP1-3、HBD1-3等[40]. 防御素的抗癌机制可能包括膜裂解作用、DNA毒性或免疫调节等[40]. 另外, 研究报道多种防御素在外周血及结直肠癌组织中的表达水平改变可能对结直肠癌的发生和进展具有预测作用.

Albrethsen等[41]利用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术对结肠癌患者血清及癌组织进行蛋白质组学分析, 发现HNP1-3在结肠癌患者血清及癌组织蛋白提取物中的浓度明显高于对照人群, 且血清中的HNP1-3分子与未知的高密度血浆蛋白相结合, 而由结肠癌组织提取和纯化的HNP1-3分子可诱导犬肾脏细胞(MDCK细胞)的凋亡, 提示HNP1-3有望作为结肠癌的外周血标志物, 且适当浓度的HNP1-3可能会对肿瘤生长产生抑制作用. 后续研究[42]发现Dukes' A-D期结直肠癌组织中HNP1-3的表达均高于正常组织, 但只有Dukes' C-D期结直肠癌患者外周血中HNP1-3的浓度高于正常对照, 提示外周血HNP1-3升高可能对结直肠癌转移有一定的预测作用, 外周血HNP1-3的检测可为选择治疗方案、评估预后及病情监测提供参考. Melle等[43]采用显微切割技术获得结直肠癌组织, 发现其中HNP1-3的表达水平明显高于正常上皮, 且结直肠癌患者血清HNP1-3含量亦高于正常人群. 进一步研究发现结直肠癌和腺瘤组织中均有HNP1-3表达升高, 且升高的HNP1-3是由癌细胞而非中性粒细胞等肿瘤间质浸润细胞分泌的, 但HNP升高与肿瘤分期分级及血清肿瘤标志物水平无相关性. Kemik等[44]报道结直肠癌患者血清HNP1-3水平高于正常人, 但与肿瘤TNM分期呈负相关; 另外, 血清HNP浓度与淋巴结转移及远处转移(包括肝转移)相关.

研究[45]报道结直肠癌组织并不表达HBD3, 但肿瘤浸润的单核细胞可分泌HBD3, HBD3可能抑制转移相关基因2的表达, 进而通过剂量依赖的方式影响结肠癌细胞的迁移, 这一研究说明HBD3通过旁分泌的方式抑制结肠癌的进展, 可作为结肠癌靶向治疗的潜在位点. HD6在结直肠癌组织及细胞株中均有高表达, 结直肠癌患者血清HD6浓度亦高于正常人[46]. Radeva等[47]报道与结直肠癌组织相比, HD6在腺瘤组织的表达升高更为明显, 提示HD6参与了结直肠癌发生发展的早期阶段, 可能更适合作为结直肠腺瘤的标志物.

7 肠道菌群、防御素与结直肠癌

肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体(pattern recognition receptors, PRR), 包括视黄酸诱导基因-Ⅰ样RNA解螺旋酶、C-型血凝素受体(C-type lectin receptors, CLR)、富有亮氨酸的核苷酸结合域蛋白/Nod样受体(Nod-like receptors, NLR)和Toll样受体(Toll-like receptors, TLR). 肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路[48], 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌过程.

大量研究证实肠道菌群与黏膜的相互作用对维持机体健康至关重要[49], 二者之间的动态平衡发生紊乱可能是导致肠道恶性病变的因素之一[50]. Pagnini等[51]发现腺瘤部位组织中菌群数量明显减少, 伴随着HNP-1/HD5/HD6表达的升高, 腺瘤表面黏膜的抗菌活性增强, 提示腺瘤局部黏膜分泌防御素水平的异常, 造成相应部位菌群失调, 打破了肠道局部微生态平衡, 是导致黏膜细胞异常增生和结直肠癌发生

的潜在因素, 可能在结肠肿瘤发生的早期阶段具有重要作用.

8 结论

肠道黏膜与肠道菌群之间动态的相互作用对维持机体健康至关重要. 近年来, 肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视. 大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实肠道菌群与结直肠癌的直接效应关系. 另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究. 上述问题的阐明有望为高危人群筛查及结直肠癌的预防、早期诊断和治疗提供新的策略.

9 参考文献

1 辛磊, 柏愚, 李兆申. 结直肠癌危险因素研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 1214-1216
2 杨帆, 马丹, 李兆申. 早期大肠癌和癌前病变内镜下切除治疗的发展与现状. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 679-684
3 Bai Y, Xu C, Zou DW, Gao J, Li ZS. Diagnostic accuracy of features predicting lower gastrointestinal malignancy: a colonoscopy database review of 10,603 Chinese patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 658-662 [PMID: 20236151 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02251.x]
4 徐艳丽, 尹霞, 常英. 肠道菌群失衡在结直肠癌发病过程中的作用. 国际消化病杂志 2014; 34: 124-127
5 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]
6 Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, Moris F, Rodrigo L, Mira A, Collado MC. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015; 50: 167-179 [PMID: 24811328 DOI: 10.1007/s00535-014-0963-x]
7 Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G351-G363 [PMID: 25540232 DOI: 10.1152/ajpgi.00360.2012]
8 Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 41-51 [PMID: 24567795 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i2.41]
9 Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 5-11 [PMID: 20224145]
10 Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015; 6: 20 [PMID: 25699023 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020]
11 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展. 医学综述 2014; 20: 468-471
12 Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi O, Takahashi T, Asahara T, Nomoto K, Onodera H. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1717-1726 [PMID: 23306850 DOI: 10.1007/s10620-012-2526-4]
13 陈慧敏, 姜泊, 房静远. 肠道菌群异常: 结直肠癌发生的重要环境因素. 中华医学杂志 2011; 91: 2883-2885
14 王爱丽, 武庆斌, 孙庆林. 肠道菌群与肠道黏膜免疫系统的相互作用机制. 中国微生态学杂志 2009; 21: 382-385
15 汪欢, 侯晓华. 肠黏膜屏障、肠道菌群与肠道稳态. 临床消化病杂志 2014; 26: 135-136
16 Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, Chen Y, Yang F, Lu N, Wang Z, Luan C, Liu Y, Wang B, Xiang C, Wang Y, Zhao F, Gao GF, Wang S, Li L, Zhang H, Zhu B. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol* 2013; 66: 462-470 [PMID: 23733170 DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9]
17 郭世奎, 包维民, 龚昆梅, 胡大春, 邵剑春, 陈弟, 王昆华. 实时荧光定量PCR法研究结直肠癌患者肠道拟杆菌属、梭杆菌属和梭菌属量的变化. 中国微生态学杂志 2010; 22: 24-28
18 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]
19 Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G401-G424 [PMID: 21700901 DOI: 10.1152/ajpgi.00110.2011]
20 Uccello M, Malaguarnera G, Basile F, D'agata V, Malaguarnera M, Bertino G, Vacante M, Drago F, Biondi A. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl 1: S35 [PMID: 23173670 DOI: 10.1186/1471-2482-12-s1-s35]
21 Akin H, Tözün N. Diet, microbiota, and colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S67-S69 [PMID: 25291132 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000252]
22 Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 661-672 [PMID: 25198138 DOI: 10.1038/nrmicro3344]
23 Kado S, Uchida K, Funabashi H, Iwata S, Nagata Y, Ando M, Onoue M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Morotomi M. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res* 2001;

名词解释

悉生动物: 是指采用与无菌动物相同的方法取得和饲养(剖腹取胎, 在隔离器内饲养), 但明确动物体内所给予的已知微生物的动物, 即含有已知的单菌、双菌、三菌或多菌的动物.

同行评价

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用一文紧扣当前发病率升高的结直肠癌, 提出肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视, 多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 另外, 防御素是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可取代的作用. 本研究论点明确, 参考文献较新, 值得广大医务工作者阅读学习.

61: 2395-2398 [PMID: 11289103]

24 叶桃. 肠道免疫及微环境改变与结直肠癌发生关系的研究进展. 医学综述 2010; 16: 2149-2152

25 Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18121-18130 [PMID: 25561781 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18121]

26 Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 1285-1300 [PMID: 23397545 DOI: 10.1007/s13277-013-0684-4]

27 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]

28 Kim DH, Jin YH. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch Pharm Res* 2001; 24: 564-567 [PMID: 11794536 DOI: 10.1007/BF02975166]

29 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]

30 Chen HM, Yu YN, Wang JL, Lin YW, Kong X, Yang CQ, Yang L, Liu ZJ, Yuan YZ, Liu F, Wu JX, Zhong L, Fang DC, Zou W, Fang JY. Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1044-1052 [PMID: 23553152 DOI: 10.3945/ajcn.112.046607]

31 Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 111-120 [PMID: 23719549 DOI: 10.3945/ajcn.112.056689]

32 段婷婷, 李丕鹏, 陆宇燕. 脊椎动物β-防御素的研究进展. 沈阳师范大学学报: 自然科学版 2014; 32: 139-143

33 张晓艳, 司利钢. 人β-防御素3的研究新进展及其与疾病的关系. 医学综述 2014; 20: 4041-4043

34 Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals* (Basel) 2014; 7: 545-594 [PMID: 24828484 DOI: 10.3390/ph7050545]

35 唐丽群, 刘志锋, 苏磊. 肠源性α-防御素在炎症性肠病发病机制中作用的研究进展. 中国危重病急救医学 2011; 23: 318-320

36 Ayala-Sumuano JT, Téllez-López VM, Domínguez-Robles Mdel C, Shibayama-Salas M, Meza I. Toll-like receptor signaling activation by Entamoeba histolytica induces beta defensin 2 in human colonic epithelial cells: its possible role as an element of the innate immune response. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2083 [PMID: 23469306 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002083]

37 Bevins CL. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. V. Paneth cell alpha-defensins in intestinal host defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G173-G176 [PMID: 16014978 DOI: 10.1152/ajpgi.00079.2005]

38 Gedik AH, Cakir E, Gokdemir Y, Uyan ZS, Kocyigit A, Torun E, Karadag B, Ersu R, Karakoc F. Cathelicidin (LL-37) and human β2 defensin levels of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J* 2015 Jun 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26073571 DOI: 10.1111/crj.12331]

39 黎观红, 洪智敏, 贾永杰, 瞿明仁. 抗菌肽的抗菌作用及其机制. 动物营养学报 2011; 23: 546-555

40 Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, Solary E. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J Proteomics* 2009; 72: 918-927 [PMID: 19186224 DOI: 10.1016/j.jprot.2009.01.002]

41 Albrethsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 2005; 5: 8 [PMID: 15656915 DOI: 10.1186/1471-2407-5-8]

42 Albrethsen J, Møller CH, Olsen J, Raskov H, Gammeltoft S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3057-3064 [PMID: 17015013 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.039]

43 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhuber KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 66-73 [PMID: 16012935 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.014]

44 Kemik O, Kemik AS, Sumer A, Begenik H, Purisa S, Tuzun S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3): elevated serum levels in colorectal cancer and novel marker of lymphatic and hepatic metastasis. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 167-171 [PMID: 21669914 DOI: 10.1177/0960327111412802]

45 Uraki S, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Nojiri K, Yoneda M, Yamamoto N, Takei Y, Nobori T, Ito M. Human β-defensin-3 inhibits migration of colon cancer cells via downregulation of metastasis-associated 1 family, member 2 expression. *Int J Oncol* 2014; 45: 1059-1064 [PMID: 24969834 DOI: 10.3892/ijo.2014.2507]

46 Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem* 2005; 280: 8260-8265 [PMID: 15613481 DOI: 10.1074/jbc.M410054200]

47 Radeva MY, Jahns F, Wilhelm A, Glei M, Settmacher U, Greulich KO, Mothes H. Defensin alpha 6 (DEFA 6) overexpression threshold of over 60 fold can distinguish between adenoma and fully blown colon carcinoma in individual patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 588 [PMID: 20979654 DOI: 10.1186/1471-2407-10-588]

48 Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA. The fire within: microbes inflame tumors. *Cell*

2014; 157: 776-783 [PMID: 24813605 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.006]
49 Nuding S, Antoni L, Stange EF. The host and the flora. *Dig Dis* 2013; 31: 286-292 [PMID: 24246976 DOI: 10.1159/000354680]
50 Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 2007; 19: 70-83 [PMID: 17485224 DOI: 10.1016/j.smim.2007.04.002]
51 Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML, Pilozzi E, Torre MS, Marchese R, Carnuccio A, Giulio ED, Delle Fave G. Alteration of local microflora and α-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 602-610 [PMID: 21346603 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820abf29]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5282

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5282-5289
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性

石 干, 吴 杰, 王 萍, 宋 敏, 孙 亮, 涂玉洁, 黄晓东

背景资料
RhoGTP酶解离抑制蛋白2(*RhoGDI2*)是近年来发现的一种肿瘤转移抑制基因. 在不同类型的肿瘤中, RhoGDI2表达水平不同, 也发挥着促进或抑制肿瘤侵袭和转移的不同功用. 本文作者之前的几项研究均检测到RhoGDI2在胃癌中蛋白表达水平升高, 而国内外目前还没有联合检测RhoGDI2和14-3-3σ在胃癌组织中蛋白表达状况及*RhoGDI2*和*14-3-3σ*两种基因间相关性的报道.

同行评议者
徐灿, 副教授, 副主任医师, 上海市长海医院; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东, 武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430014

石干, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的早期诊治.

武汉市卫计委临床医学科研基金资助项目, No. WX15D63
武汉市中心医院院内青年科研基金资助项目, No. YQ14B04

作者贡献分布: 本课题由石干设计; 研究过程由石干、孙亮、涂玉洁及黄晓东完成; 统计数据由石干、吴杰、王萍及宋敏提供; 本论文写作由石干与黄晓东完成.

通讯作者: 黄晓东, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科. 13986112123@163.com

收稿日期: 2015-07-02
修回日期: 2015-10-14
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma

Gan Shi, Jie Wu, Ping Wang, Min Song, Liang Sun, Yu-Jie Tu, Xiao-Dong Huang

Gan Shi, Jie Wu, Ping Wang, Min Song, Liang Sun, Yu-Jie Tu, Xiao-Dong Huang, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Supported by: Clinical Medicine Research Foundation of the Health Bureau of Wuhan City, No. WX15D63; Young Scientific Research Fund of Wuhan Central Hospital, No. YQ14B04

Correspondence to: Xiao-Dong Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, 26 Shengli Street, Jiang'an District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. 13986112123@163.com

Received: 2015-07-02
Revised: 2015-10-14
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To detect the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer, analyze their correlation with clinicopathological characteristics of gastric cancer, and assess their correlation.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in 152 gastric cancer specimens.

RESULTS: The positive rates of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer were 76.97% and 27.63%, respectively. The expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ was related with tumor differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage in gastric cancer. There was a negative correlation between the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer.

CONCLUSION: There is a correlation between the expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric cancer. 14-3-3σ is very likely regulated by RhoGDI2 and functions as a downstream target gene of RhoGDI2 in tumor invasion and metastasis. They may be both involved in regulating the invasion and metastasis of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; RhoGDI2; 14-3-3σ; Clinicopathological characteristics; Immunohistochemistry

Shi G, Wu J, Wang P, Song M, Sun L, Tu YJ, Huang XD. Expression of RhoGDI2 and 14-3-3σ in gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5282-5289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5282.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5282

摘要

目的: 观察RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)、14-3-3σ在胃癌患者组织中的表达状况, 并评价其与胃癌临床病理特征的相关性, 分析两者表达相关性.

方法: 采用免疫组织化学技术检测152例胃癌组织中RhoGDI2与14-3-3σ的表达状况, 并分析两者表达相关性.

结果: 胃癌组织中RhoGDI2和14-3-3σ蛋白表达阳性率分别为76.97%、27.63%; 胃癌中RhoGDI2和14-3-3σ的蛋白表达与下列因素密切相关: 胃癌分化程度、胃癌浸润深度、淋巴结转移数、是否存在远处转移和TNM分期; 胃癌组织RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达水平呈负相关.

结论: 14-3-3σ极可能受到RhoGDI2的调控, 也许是RhoGDI2在胃癌浸润转移过程中的下游靶点基因之一, 两种基因很可能共同参与调控胃癌侵袭转移的过程.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; RhoGDI2; 14–3–3σ; 临床病理特征; 免疫组织化学

核心提示: RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, RhoGDI2)在大多数胃癌组织中的蛋白表达状况均较在胃正常黏膜组织中升高, 且与各项临床病理特征(胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期)密切相关; 其疑似下游靶点基因*14-3-3σ*表达状况则与之相反. RhoGDI2与14-3-3σ的表达负相关. 通过此项研究, 初步揭示胃癌组织RhoGDI2和14-3-3σ的表达与肿瘤发生侵袭转移相关, *14-3-3σ*很可能是RhoGDI2在肿瘤发生浸润、转移时直接的下游调控靶基因.

石干, 吴杰, 王萍, 宋敏, 孙亮, 涂玉洁, 黄晓东. 胃癌中RhoGDI2及其疑似下游靶基因*14-3-3σ*的原位表达和两者相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5282-5289 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5282.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5282

0 引言

近年来, 我国罹患癌症的患者人数逐年上升, 这其中胃癌的致死率最高, 位列恶性肿瘤第一, 其5年生存率极低. 胃癌患者死亡的主要诱因是肿瘤转移. 若能明确胃癌的发生和转移相关机制, 则能够挽救大多数患者的生命. RhoGTP酶解离抑制蛋白2(RhoGTPase dissociation inhibitor 2, *RhoGDI2*)是一种肿瘤转移抑制基因, 他能够使Rho家族GTP酶在活化状态下活性下调. RhoGDI2在不同部位肿瘤的表达水平各不相同[1]. 肿瘤类型不同, RhoGDI2的表达水平和功能也不同[2]. 有据可查的文献资料显示, 国际上RhoGDI2和胃癌相关的报道甚少. 我们近2年的研究[3]显示在胃癌组织中, RhoGDI2表达升高. *14-3-3σ*是一种肿瘤抑制基因, 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大[4]. 2013年国外研究[5]报道, 在RhoGDI2过表达的高转移性SNU-484胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达下调, 而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达上调, 首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因, RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调. 若能够检测RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌组织中蛋白水平的表达状况以及进一步检测两种基因的相关性, 应该对揭示两者在胃癌浸润转移过程所起的作用有较大帮助. 经查询文献, 国际上没有相似的文献报道. 本研究主要采取免疫组织化学的检测手段, 对152例胃癌病例组织中RhoGDI2与14-3-3σ蛋白表达水平进行检测, 统计分析RhoGDI2与14-3-3σ是否具有表达相关性, 并将各项临床病理特征与两者之间的关系进行比对.

1 材料和方法

1.1 材料 报武汉市中心医院伦理委员会批准本实验, 履行告知义务并获患者知情同意. 选择2013-01/2015-01在武汉市中心医院住院的胃癌患者152例, 首先在消化内镜中心行胃镜检

研发前沿

通过基因芯片技术对转染RhoGDI2前后胃癌细胞的差异表达基因展开分析, 进一步研究RhoGDI2调控14-3-3σ的分子机制, 亦可发现RhoGDI2在调节胃癌细胞侵袭转移过程中相关的其他上下游调控基因靶点.

相关报道 2013年底Kim等发现在RhoGDI2过表达的高转移性SNU-484胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达下调, 而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中*14-3-3σ* mRNA表达上调, 首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因, RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调. 但该研究未进一步在组织及蛋白水平对RhoGDI2与14-3-3σ的表达状况展开比较研究.

查, 活检取组织标本(活检前所有患者均未行放化疗); 再记录患者的一般病例资料数据, 如患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶直径、组织学分级等, 记录其实验室及影像学检查结果、胃癌手术情况、临床分期(胃癌浸润深度、是否存在淋巴结转移和远处转移)并进行统计分析. 入组病例各项分类资料及数据如表1. 对照组选取41例, 为非胃癌组织标本(手术切除胃癌组织癌旁5 cm组织), 病检报告“黏膜呈轻度慢性炎症改变”或“正常胃黏膜表现”. 胃癌TNM分期采用2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准. 武汉谷歌生物技术公司提供一抗兔抗人多克隆抗体RhoGDI2(#ab15198)、兔抗人多克隆抗体14-3-3σ(#S7323)、DAB显色试剂盒(#ARl022).

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法(LP法)操作步骤: 切片常规脱蜡至水; 缓冲液洗3 min×2次; 为了降低内源性过氧化物酶造成的非特异性背景染色, 将切片放在Hydrogen Peroxide Block中孵育15 min; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加Ultra V Block, 在室温下孵育5 min以封闭非特异性的背景染色; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加一抗工作液37 ℃孵育2 h; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加Primary Antibody Enhancer(增强子), 在室温下孵育20 min; 缓冲液洗5 min×2次; 滴加HRP Polymer(酶标二抗), 在室温下孵育30 min; 缓冲液洗5 min×2次; 向1 mL DAB Plus Substrate中滴加2滴DAB Plus Chromogen, 混匀后滴加到切片上, 孵育5 min; 自来水充分冲洗, 复染、脱水、透明、封片. 将已知的阳性切片作为阳性对照, 以PBS代替一抗作阴性对照. RhoGDI2阳性细胞为棕黄色, 阳性颗粒物多在细胞浆或细胞核定位. 14-3-3σ阳性细胞也为棕黄色, 阳性颗粒物多在细胞浆定位.

1.2.2 免疫组织化学染色结果评定: 采用Remmele和Stegner的“免疫反应积分”(IRS)评分方法[6], 采用双盲法, 每张切片观察5个视野(×200), 取其平均值即为每张切片的观察结果. 对染色强度进行评分: 不着色为阴性(-)即0分; 浅黄色为弱阳性(+)即1分; 黄色为阳性(++)即2分; 棕黄色为强阳性(+++)即3分. 其中阴性、弱阳性、阳性和强阳性分别表示不表达、弱表达、中度表达和强表达.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行χ^2检验, $P<0.05$认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织中RhoGDI2的表达 RhoGDI2阳性表达于肿瘤细胞, 多半位于细胞浆或细胞核. 胃癌组织中RhoGDI2表达率为76.97%(117/152), 在对照组(标本病检提示“黏膜呈轻度慢性炎症改变”或“正常胃黏膜表现”)中的表达率为14.63%(6/41), 具有统计学差异($\chi^2 = 54.29$, $P<0.01$); 低分化型胃癌组显著比高-中分化型胃癌组高($\chi^2 = 16.15$, $P<0.05$); 随浸润深度(分别浸润至黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)的增加, RhoGDI2表达率上升($\chi^2 = 5.97$, $P<0.05$); 淋巴结转移组显著高于无转移组($\chi^2 = 32.17$, $P<0.05$); 胃癌无转移组明显低于远处转移组($\chi^2 = 11.35$, $P<0.05$); 临床分期Ⅰ+Ⅱ期组明显比Ⅲ+Ⅳ期组低($\chi^2 = 12.14$, $P<0.05$). RhoGDI2表达与患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶大小没有相关性($P>0.05$)(表1, 图1).

2.2 胃癌组织中14-3-3σ的表达 14-3-3σ阳性表达于肿瘤细胞, 多半位于细胞浆. 胃癌组织中14-3-3σ表达率为27.63%(42/152), 在对照组(标本病检提示“黏膜呈轻度慢性炎症改变”或“正常胃黏膜表现”)中表达率为75.61%(31/41), 具有统计学差异($\chi^2 = 31.61$, $P<0.05$); 低分化型胃癌组明显比高-中分化型胃癌组低($\chi^2 = 44.22$, $P<0.05$); 随浸润深度(分别浸润至黏膜层、黏膜下层、肌层、浆膜层)的增加, 14-3-3σ的表达率降低($\chi^2 = 23.93$, $P<0.05$); 淋巴结转移组显著比无转移组低($\chi^2 = 54.73$, $P<0.05$); 胃癌无转移组明显高于远处转移组($\chi^2 = 37.34$, $P<0.05$); 临床分期Ⅰ+Ⅱ期组明显比Ⅲ+Ⅳ期组高($\chi^2 = 11.75$, $P<0.05$). 14-3-3σ的表达与患者的性别、年龄、胃癌部位、病灶大小没有相关性($P>0.05$)(表1, 图1).

2.3 RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌中表达的相关性 在胃癌组织中, RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达水平呈负相关($\chi^2 = 20.21$, $P<0.05$)(表2).

3 讨论

近年来我国罹患癌症的人口数逐年上升, 而死亡人数也成比例提高, 其中胃癌的发病率和肿瘤转移率、致死率均很高. 多项研究显示, 在

表 1　RhoGDI2与14-3-3σ表达与胃癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	*n*	14-3-3σ蛋白				RhoGDI2蛋白			
		阳性	阳性率(%)	χ^2值	*P*值	阳性	阳性率(%)	χ^2值	*P*值
性别				0.52	>0.05			0.03	>0.05
男	98	27	27.55			75	76.53		
女	54	12	22.22			42	77.78		
年龄(岁)				0.82	>0.05			0.03	>0.05
<60	46	15	32.61			35	76.09		
≥60	106	27	25.47			82	77.36		
肿瘤位置				1.07	>0.05			0.51	>0.05
贲门胃底	34	10	29.42			25	73.53		
胃体	28	8	28.57			21	75.00		
胃角	41	13	31.71			32	78.05		
胃窦	49	11	22.45			39	79.59		
原发灶直径(cm)				1.10	>0.05			0.31	>0.05
<5	114	29	25.44			89	78.07		
≥5	38	13	34.21			28	73.68		
组织学分级				44.22	<0.05			16.15	<0.05
高-中分化	42	28	66.67			23	54.76		
低分化	110	14	12.73			94	85.45		
原发灶分期				23.93	<0.05			5.97	<0.05
T1, T2	64	31	48.44			43	67.19		
T3, T4	88	11	12.50			74	84.09		
淋巴结转移				54.73	<0.05			32.17	<0.05
N0	31	25	80.65			12	38.71		
N1-N3	121	17	14.05			105	86.78		
远处转移				37.34	<0.05			11.35	<0.05
M0	51	30	58.82			31	60.78		
M1	101	12	11.88			86	85.15		
临床分期				11.75	<0.05			12.14	<0.05
Ⅰ+Ⅱ	78	31	39.74			51	65.38		
Ⅲ+Ⅳ	74	11	14.86			66	89.19		

创新盘点

本文作者在之前研究基础上, 通过本实验首次联合检测胃癌RhoGDI2与14-3-3σ的蛋白表达状况, 并分析其表达相关性. 研究揭示, RhoGDI2在大多数胃癌组织中的蛋白表达水平均较在胃正常黏膜组织中升高, 且与胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期密切相关; 14-3-3σ蛋白表达水平则与之相反. RhoGDI2与14-3-3σ表达呈负相关.

胃癌发生侵袭转移时会涉及众多特殊类型基因, 如胃癌转移基因、胃癌转移抑制基因等. 现在还不清楚胃癌发生侵袭、转移的原因, 若能够明确相关机制, 则意义重大: 可帮助我们更好地理解胃癌侵袭、转移相关调控因子, 也将为未来临床研究开发胃癌靶向干预生物药物提供巨大帮助.

*RhoGDI2*已经被明确定义为肿瘤转移抑制基因, 但他同时也是一种抑制肿瘤发生转移的“非主流”基因, 近年来不少研究[7]报道: 在不同种类肿瘤中, RhoGDI2发挥作用不同: 促进或抑制肿瘤发生侵袭、转移, RhoGDI2在不同肿瘤类型中具有不同的表达水平和作用. 已经有研究发现, 在膀胱癌[8]、肺癌[9]、霍奇金淋巴瘤[10]中RhoGDI2低表达, 在卵巢癌[11,12]、白血病[13]、胃癌[14]高表达. 目前国内外很少有关于RhoGDI2与胃癌相关研究的报道. 有研究[14]检测20例胃癌组织RhoGDI2的表达状况, 揭示正常胃黏膜组织中的RhoGDI2表达呈阴性或表达微弱, 而在中晚期胃癌组织中表达明显上升, 同时与是否存在淋巴结转移明显相关. 我们前年的研究报道[3]更进一步, 通过大样本量实验数据, 证实了胃癌中RhoGDI2为高表达状态.

2013年Kim等[5]的研究揭示, 高转移性SNU-484胃癌细胞株中, 若过表达RhoGDI2, 则会导致14-3-3σ在mRNA水平表达下调, 而在RhoGDI2耗竭的MKN-28胃癌细胞株中14-3-3σ mRNA表达上调, 首次揭示*14-3-3σ*可能是一种受RhoGDI2调控的基因, RhoGDI2或许能导致14-3-3σ表达下调. 但该研究未从蛋白水平及mRNA水平将RhoGDI2与14-3-3σ的

应用要点

进一步对RhoGDI2的疑似上、下游靶点基因(如*14-3-3σ*等)及其在肿瘤发生发展过程中的调控机制进行追踪研究, 有望发掘出更多靶点基因, 最终可通过干预、抑制肿瘤侵袭转移过程中的相关靶基因, 为开发防治肿瘤生物性药品提供新的思路方法.

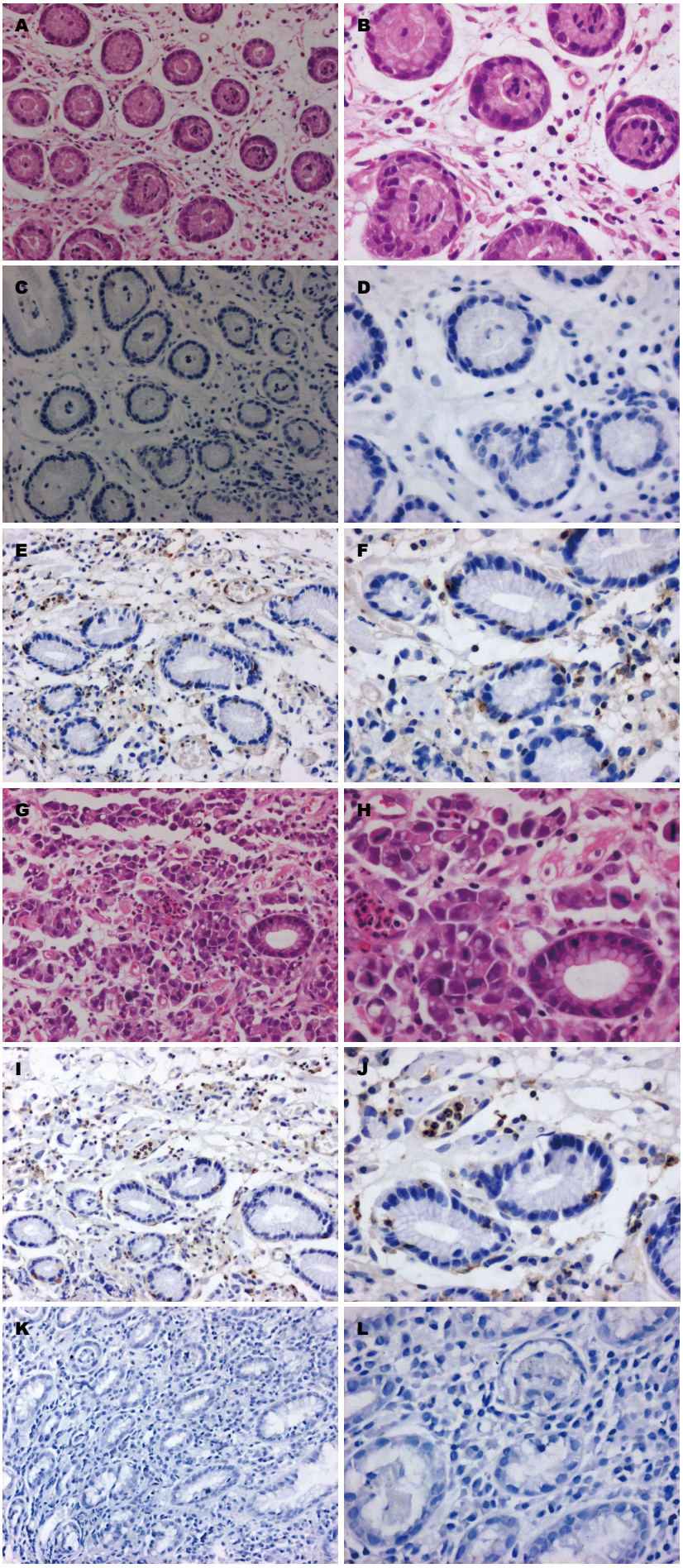


图 1 RhoGDI2与14-3-3σ在胃(癌)组织的表达. A, B: 胃组织慢性炎症改变HE染色(A×200, B×400); C, D: 胃组织慢性炎症改变RhoGDI2表达阴性(C×200, D×400); E, F: 胃组织慢性炎症改变14-3-3σ表达阳性(E×200, F×400); G, H: 中分化胃癌组织HE染色(G×200, H×400); I, J: 中分化胃癌组织RhoGDI2表达阳性(I×200, J×400); K, L: 中分化胃癌组织14-3-3σ表达阴性(K×200, L×400).

表 2　RhoGDI2与14-3-3σ在胃癌组织表达的相关性分析

RhoGDI2蛋白	14-3-3σ蛋白		合计
	阳性	阴性	
阳性	20	33	53
阴性	81	18	99
合计	101	51	152

表达进行比较研究, 验证两个基因之间是否存在负相关性. 从中我们将能够大胆假设两个因子在胃癌浸润转移过程中的确存在着上下游关联: *14-3-3σ*是一种与胃癌侵袭转移相关的基因, 在RhoGDI2介导胃癌细胞浸润转移时可能具有功能, 也可能是与RhoGDI2胃癌侵袭转移时相关的下游靶基因之一. 目前的研究[15]表明, 肿瘤从本质上来说是基因病. 其中, 抑癌基因的基因调控失活很大程度会导致肿瘤发展, 在许多癌组织中发现, 由于启动子的DNA高度甲基化而致抑癌基因沉默. 其中就包括*14-3-3σ*基因[16]. 14-3-3蛋白是一组广泛存在于真核细胞中高度保守的酸性蛋白家族, 由Moore等在1967年分离发现. 在哺乳动物中14-3-3蛋白含有7种亚型, 其中14-3-3σ蛋白与癌关系最密切[17], 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大. 目前研究[18]表明, *14-3-3R*基因被认为是抑癌基因*p53*可诱导的基因, 能够在DNA损伤时迅速做出反应, 阻止有丝分裂的启动[19], 也能够与CDK2-CDK4结合阻止真核细胞的转录[20]. CPG甲基化致*14-3-3R*基因沉默和他的畸变表达可在一些癌前病变中见到, 有学者报道在60%外阴上皮瘤样病变, 95%前列腺上皮瘤样病变, 83%乳腺导管原位癌, 甚至癌旁正常的组织中观察到该现象[21-23]. 肿瘤中导致*14-3-3σ*基因出现表达下降或缺失的根本诱因是在其发生基因突变、缺失、启动子异常甲基化之后, 后果则导致肿瘤细胞的负调控作用受到抑制, 从而促进了细胞的无约束生长. 目前研究显示, 在人类多种恶性肿瘤细胞中, *14-3-3σ*基因均有表达. 随着肿瘤种类不同, 14-3-3σ则在某些肿瘤细胞中表达升高, 某些肿瘤细胞中表达降低, 其表达水平不一[24]. 例如, 有研究者在宫颈癌[25]、胰腺癌[26]肿瘤细胞中检测到14-3-3σ高表达; 而在前列腺癌[27]、黑色素瘤[28]、肾癌[29]、小细胞肺癌等[30]肿瘤细胞中则检测到14-3-3σ低表达. 另有少量研究报道显示*14-3-3σ*基因在胃癌中的表达状况尚不明了, 其表达水平也存在争议. 2000年, Suzuki等[31]在胃低分化腺癌中检测显示14-3-3σ甲基化失活, 推断14-3-3σ的表达降低也许与胃癌的分化程度降低相关, 14-3-3σ超甲基化失活, 即14-3-3σ表达缺失存在于25例胃癌组织样本(总共60例), 占43%; 而Tanaka等[32]发现, 至少67%的胃肠道肿瘤患者中存在14-3-3σ蛋白及其mRNA表达上调, 认为14-3-3σ可表达于大多数胃肠道恶性肿瘤中. 而通过分析34例胃癌患者14-3-3σ与临床病理特征相关性发现, 胃癌Borrmann分型为1、2型的组织中14-3-3σ的表达程度比Borrmann分型为3、4型的更高.

搜索文献显示, 国际上极少有14-3-3σ与胃癌相关的研究. 通过近年来各个研究团队的多项试验显示, RhoGDI2在各种类肿瘤中的表达状况各异, 有趣的是, 在各个类型的肿瘤组织中, 14-3-3σ表达高低程度也各不相同. 迄今为止国际上尚没有RhoGDI2和14-3-3σ在胃癌组织中蛋白水平的表达状况及两个蛋白之间相关性的研究报道, 我们近两年的2项研究[3,33]证实, 胃癌RhoGDI2蛋白表达程度升高, 但其下游蛋白及靶向原理还不清楚, 本实验通过免疫组织化学方法, 分别对152例胃癌组织中RhoGDI2和14-3-3σ的蛋白表达程度进行检测后, 观测到RhoGDI2蛋白在许多胃癌组织的表达程度均较正常黏膜组织中的表达程度高, 而14-3-3σ蛋白则相反, 他的表达程度均较正常黏膜组织中低, 也与胃癌的分化程度、浸润深度、淋巴结是否存在转移、远处转移、TNM分期等因素密切相关. 研究发现, 若胃癌患者符合如下条件: 组织分化程度较高、肿瘤浸润较浅、未发生淋巴结转移或未发生远处转移、临床分期较早, 则一般来说14-3-3σ蛋白的表达程度较高; 若是胃癌患者的组织分化程度较低、肿瘤浸润较深、发生淋巴结转移或远处转移、临床分期较晚, 则14-3-3σ蛋白表达程度相应较低; RhoGDI2与14-3-3σ表达水平呈负相关. 我们的研究揭示RhoGDI2和14-3-3σ蛋白的表达程度具有相关性, 14-3-3σ很有可能扮演者RhoGDI2在调控胃癌发生发展过程时下游靶蛋白的重要角色.

名词解释

RhoGDI2: 属于RhoGDI家族成员, 能使Rho家族GTP酶的活性下调, 是近年来发现的一种肿瘤转移抑制基因. 在不同类型的肿瘤RhoGDI2表达水平不同, 功能也不同;

14-3-3σ: 是一种肿瘤抑制基因, 在细胞周期调控、细胞程序性凋亡、DNA损伤、细胞分化、细胞增殖中意义重大. 肿瘤中*14-3-3σ*基因发生突变、丢失、启动子异常甲基化后, 可导致其表达降低或缺失, 从而抑制肿瘤细胞的负调控作用, 促进了细胞的无约束生长.

同行评价

当今肿瘤转移抑制基因的研究是个新兴热门话题. 目前国内外鲜见关于肿瘤转移抑制基因*RhoGDI2*及其上下游调控基因的研究报道, 而有关联合检测RhoGDI2及其上、下游基因在胃癌组织中的表达及其相关性的研究报道也甚少. 本作在前期对肿瘤转移抑制基因*RhoGDI2*胃癌表达的研究基础上, 进一步拓展思路, 联合检测胃癌组织中RhoGDI2及其疑似下游靶点蛋白14-3-3σ的表达状况, 揭示两者表达状况与肿瘤侵袭转移相关, 验证两个基因具有表达相关性, 进一步为后续研究RhoGDI2的其他上、下游基因及其调控机制打下了基础, 也为未来临床开发防治肿瘤药物提供了新的理论支持.

总之, 胃癌组织中RhoGDI2与14-3-3σ表达状况与胃癌发生侵袭转移的程度相互关联; RhoGDI2能够调控14-3-3σ的表达程度, 在胃癌侵袭转移过程中, 14-3-3σ很可能发挥着RhoGDI2下游靶点的关键作用. 目前的研究显示, 针对胃癌RhoGDI2功能所开展的研究方兴未艾, 若能够通过各项实验技术手段对RhoGDI2相关的上、下游靶蛋白进行功能检测, 则对找寻那些在胃癌侵袭、转移过程中发挥着抑制作用的干预因子大有帮助, 今后的胃癌靶向生物治疗技术也有望获得全新进展.

4 参考文献

1 Smith SC, Theodorescu D. Learning therapeutic lessons from metastasis suppressor proteins. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 253-264 [PMID: 19242414 DOI: 10.1038/nrc2594]

2 Griner EM, Theodorescu D. The faces and friends of RhoGDI2. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31: 519-528 [PMID: 22718398 DOI: 10.1007/s10555-012-9376-6]

3 石干, 田德安, 何星星, 廖家智. RhoGDI2在胃癌中的原位表达及与临床病理特征的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2832-2837

4 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]

5 Kim IK, Park SM, Cho HJ, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Ryu J, Choi J, Hong SC, Kim JW, Lee CW, Kang SS, Yoo J. 14-3-3σ attenuates RhoGDI2-induced cisplatin resistance through activation of Erk and p38 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2013; 4: 2045-2056 [PMID: 24185104 DOI: 10.18632/oncotarget.1334]

6 Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, Iwase H. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R24-R30 [PMID: 14680497 DOI: 10.1186/bcr738]

7 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]

8 Theodorescu D, Sapinoso LM, Conaway MR, Oxford G, Hampton GM, Frierson HF. Reduced expression of metastasis suppressor RhoGDI2 is associated with decreased survival for patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3800-3806 [PMID: 15173088 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0653]

9 Niu H, Li H, Xu C, He P. Expression profile of RhoGDI2 in lung cancers and role of RhoGDI2 in lung cancer metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 465-471 [PMID: 20596634]

10 Ma L, Xu G, Sotnikova A, Szczepanowski M, Giefing M, Krause K, Krams M, Siebert R, Jin J, Klapper W. Loss of expression of LyGDI (ARHGDIB), a rho GDP-dissociation inhibitor, in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 139: 217-223 [PMID: 17897297 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06782.x]

11 Zhou JW, Gan NY, Zhang WJ. [The expression of MKP-1 and p-ERK(1/2) in primary ovarian epithelial tumor tissues]. *Fenzi Xibao Shengwu Xuebao* 2009; 42: 224-230 [PMID: 19697705]

12 Stevens EV, Banet N, Onesto C, Plachco A, Alan JK, Nikolaishvili-Feinberg N, Midkiff BR, Kuan PF, Liu J, Miller CR, Vigil D, Graves LM, Der CJ. RhoGDI2 antagonizes ovarian carcinoma growth, invasion and metastasis. *Small GTPases* 2011; 2: 202-210 [PMID: 22145092 DOI: 10.4161/sgtp.2.4.17795]

13 Cui JW, Li WH, Wang J, Li AL, Li HY, Wang HX, He K, Li W, Kang LH, Yu M, Shen BF, Wang GJ, Zhang XM. Proteomics-based identification of human acute leukemia antigens that induce humoral immune response. *Mol Cell Proteomics* 2005; 4: 1718-1724 [PMID: 16081408 DOI: 10.1074/mcp.M400165-MCP200]

14 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432]

15 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769]

16 Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Harada K, Virmani AK, Zöchbauer-Müller S, Farinas AJ, Vakar-Lopez F, Minna JD, Sagalowsky A, Czerniak B, Gazdar AF. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001; 61: 8659-8663 [PMID: 11751381]

17 Ferl RJ, Manak MS, Reyes MF. The 14-3-3s. *Genome Biol* 2002; 3: REVIEWS3010 [PMID: 12184815]

18 Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, He TC, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3 sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11 [PMID: 9659898 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80002-7]

19 Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-620 [PMID: 10524633 DOI: 10.1038/44188]

20 Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-23112 [PMID: 10767298 DOI: 10.1074/jbc.M905616199]

21 Wellenhofer A, Brustmann H. Expression of human telomerase reverse transcriptase in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study with survivin and p53. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1359-1365 [PMID: 23106581 DOI: 10.5858/

arpa.2011-0440-OA]
22 Henao SP, Kusy RP. Evaluation of the frictional resistance of conventional and self-ligating bracket designs using standardized archwires and dental typodonts. *Angle Orthod* 2004; 74: 202-211 [PMID: 15132446]
23 Cheng L, Pan CX, Zhang JT, Zhang S, Kinch MS, Li L, Baldridge LA, Wade C, Hu Z, Koch MO, Ulbright TM, Eble JN. Loss of 14-3-3sigma in prostate cancer and its precursors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3064-3068 [PMID: 15131044 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0652]
24 Li Z, Liu JY, Zhang JT. 14-3-3sigma, the double-edged sword of human cancers. *Am J Transl Res* 2009; 1: 326-340 [PMID: 19956445]
25 Sano T, Shimooka H, Weixa P, Segawa A, Jian Z, Motegi A, Nakayama H, Oyama T, Nakajima T. Immunohistochemical expression of 14-3-3 sigma protein in various histological subtypes of uterine cervical cancers. *Pathol Int* 2004; 54: 743-750 [PMID: 15482563 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01747.x]
26 Guweidhi A, Kleeff J, Giese N, El Fitori J, Ketterer K, Giese T, Büchler MW, Korc M, Friess H. Enhanced expression of 14-3-3sigma in pancreatic cancer and its role in cell cycle regulation and apoptosis. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1575-1585 [PMID: 15073049 DOI: 10.1093/carcin/bgh159]
27 Lodygin D, Diebold J, Hermeking H. Prostate cancer is characterized by epigenetic silencing of 14-3-3sigma expression. *Oncogene* 2004; 23: 9034-9041 [PMID: 15489902 DOI: 10.1038/sj.onc.1208004]
28 Schultz J, Ibrahim SM, Vera J, Kunz M. 14-3-3sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence. *Mol Cancer* 2009; 8: 53 [PMID: 19642975 DOI: 10.1186/1476-4598-8-53]
29 Liang S, Xu Y, Shen G, Zhao X, Zhou J, Li X, Gong F, Ling B, Fang L, Huang C, Wei Y. Gene expression and methylation status of 14-3-3sigma in human renal carcinoma tissues. *IUBMB Life* 2008; 60: 534-540 [PMID: 18548556 DOI: 10.1002/iub.75]
30 Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Konishi H, Harano T, Tezel E, Takada M, Takahashi T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3sigma in human lung cancers. *Oncogene* 2002; 21: 2418-2424 [PMID: 11948426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205303]
31 Suzuki H, Itoh F, Toyota M, Kikuchi T, Kakiuchi H, Imai K. Inactivation of the 14-3-3 sigma gene is associated with 5' CpG island hypermethylation in human cancers. *Cancer Res* 2000; 60: 4353-4357 [PMID: 10969776]
32 Tanaka K, Hatada T, Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nobori T, Kusunoki M. The clinical implication of 14-3-3 sigma expression in primary gastrointestinal malignancy. *Int J Oncol* 2004; 25: 1591-1597 [PMID: 15547695 DOI: 10.3892/ijo.25.6.1591]
33 石干, 廖家智, 何星星, 孙圣斌, 黄曼玲, 杨静, 吴杰. 胃癌中RhoGDI2、CIAPIN1的原位表达及其相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3106-3112

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5290

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5290-5295
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘 卫, 唐 郡

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡, 中国人民解放军第105医院消化内科 安徽省合肥市 230031

余森源, 住院医师, 主要从事胃癌与急性胰腺炎发病机制的研究.

南京军区面上A类基金资助项目, No. 1MA041

作者贡献分布: 余森源与唐郡对此文作贡献均等; 课题设计由唐郡完成; 研究过程及论文书写由余森源完成; 段晓伟、侯曦露及严和中参与了数据分析; 刘卫与唐郡负责实验及论文写作过程中的指导.

通讯作者: 唐郡, 副主任医师, 230031, 安徽省合肥市蜀山区长江西路424号, 中国人民解放军第105医院消化内科.
tangjun105yy@163.com

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

背景资料
近年来的研究表明组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)在胰腺癌、结肠癌、肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 并与肿瘤的发生发展和侵袭转移紧密相关, 已成为目前肿瘤研究的热点. 然而, HDAC1在胃癌中的表达尚鲜有报道, 因此本研究意在检测HDAC1蛋白在人胃癌组织及其相对应的癌旁组织中的表达差异, 并初步探究HDAC1蛋白与胃癌患者临床特征之间的关系.

同行评议者
陈洪, 主任医师, 教授, 东南大学附属中大医院消化科; 郑丽端, 副教授, 副主任医师, 华中科技大学同济医学附属协和医院

Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer

Sen-Yuan Yu, Xi-Lu Hou, Xiao-Wei Duan, He-Zhong Yan, Wei Liu, Jun Tang

Sen-Yuan Yu, Xi-Lu Hou, Xiao-Wei Duan, He-Zhong Yan, Wei Liu, Jun Tang, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230031, Anhui Province, China

Supported by: the Class A Funded Project of Nanjing Military Region, No. 1MA041

Correspondence to: Jun Tang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 105th Hospital of PLA, 424 Changjiang West Road, Shushan District, Hefei 230031, Anhui Province, China. tangjun105yy@163.com

Received: 2015-09-01
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of histone deacetylase 1 (HDAC1) protein in gastric cancer (GC) and to analyze its clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of HDAC1 in 80 gastric cancer (GC) tissues and matched tumor adjacent tissues. The correlation between HDAC1 expression and clinicopathological features of GC was then analyzed.

RESULTS: The expression of HDAC1 was significantly higher in GC tissues than in tumor adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of HDAC1 was correlated with tumor differentiation, tumor lymph metastasis and survival in GC ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HDAC1 is highly expressed in gastric cancer. Detection of HDAC1 expression may be helpful in early diagnosis and prognosis prediction in GC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Histone deacetylase 1; Gastric cancer; Prognosis

Yu SY, Hou XL, Duan XW, Yan HZ, Liu W, Tang J. Significance of expression of HDAC1 protein in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5290-5295 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5290

摘要

目的: 探讨组蛋白去乙酰化酶1(histone

deacetylase 1, HDAC1)在胃癌组织中的表达及临床意义.

方法: 采用免疫组织化学方法检测80例胃癌组织及其癌旁组织标本中的HDAC1表达水平, 并结合患者的临床病例资料进行分析.

结果: HDAC1在胃癌组织中的表达总体阳性率达93.75%, 显著高于癌旁组织的表达阳性率8.75%(P<0.05), 并且HDAC1的表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤淋巴结转移及患者的生存预后密切相关(P<0.05).

结论: HDAC1在胃癌中异常高表达, 检测其表达水平对胃癌的早期诊断及预后的判断具有一定的意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 组蛋白去乙酰化酶1; 胃癌; 预后

核心提示: 该文通过免疫组织化学方法检测了组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)在80例癌旁组织、80例胃癌组织标本中的表达, 并探讨了与临床病理特征、患者生存间的关系. 证实了HDAC1在胃癌中异常高表达, 并且HDAC1的表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤淋巴结转移及患者的生存预后密切相关.

余森源, 侯曦露, 段晓伟, 严和中, 刘卫, 唐郡. HDAC1在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5290-5295 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5290.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5290

0 引言

胃恶性肿瘤是当前最为常见的恶性肿瘤之一, 在人类的所有癌症中, 其发病率位居世界第5位[1], 而在我国胃癌的发病率更是高居各类肿瘤的第1位[2]. 然而到目前为止, 尚没有有效的胃癌治疗方案, 而早期发现并积极切除病灶能够明显提高胃癌患者的5年生存率[3]. 因此深入研究胃癌的早期诊断并及早治疗, 是当前胃癌治疗中最为迫切的需求. 组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)是20世纪90年代由美国科学家Taunten率先于哺乳动物中发现的组蛋白去乙酰化酶, 他广泛参与各种蛋白质复合物的催化过程, 包括非组蛋白及组蛋白的去乙酰化[4].

近年来的研究[5]表明HDAC1在胰腺癌, 结肠癌, 肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 并与肿瘤的发生发展和侵袭转移紧密相关, 已成为目前肿瘤研究的热点[6]. 然而, HDAC1在胃癌中的表达尚鲜有报道, 因此本研究意在检测HDAC1蛋白在人胃癌组织及其相对应的癌旁组织中的表达差异, 并初步探究HDAC1蛋白与胃癌患者临床特征之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军第105医院2007-01/2009-12经手术切除的胃癌组织及其相应的癌旁组织, 所有胃癌患者术前均没有进行相应的放疗及化疗. 共80例标本, 其中男性58例, 女性22例, 年龄为35-80岁, 平均54.4岁±13.9岁. 免疫组织化学SP试剂盒均购自中国中杉生物科技有限公司. HDAC1鼠抗人单克隆抗体购自美国ORIGENE公司, HDAC1工作液浓度为1∶100, 二抗均购自北京中杉生物科技有限公司.

1.2 方法 所有胃癌组织及癌旁组织标本均首先经40 g/L甲醛固定, 常规脱水后使用石蜡包埋, 按照4 μm厚度切片备用. 免疫组织化学方法均采用SP法[7], 免疫组织化学方法全部过程均按照试剂盒说明书操作完成. 在200倍高倍显微镜下每张切片随机选择6个视野, 使用Image-Pro Plus 6.0软件测定各标本免疫组织化学染色切片中HDAC1表达的平均光密度值[8,9], 用以衡定其HDAC1蛋白表达的强弱.

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验或非参数秩和检验, 多组间比较采用单因素方差分析; Kaplan-Meier与Log-rank检验进行生存曲线估计及分析, 并通过Cox回归分析胃癌的独立危险预后因素.

2 结果

2.1 HDAC1蛋白在胃癌组织和胃癌癌旁组织中的表达 HDAC1蛋白的表达主要定位于细胞核中, 在光镜下, 表现为深棕色或深黄色着色. 我们发现80例胃癌组织中有75例阳性表达, 总体阳性率达93.75%; 而HDAC1蛋白在胃癌癌旁组织中表达降低或无表达; 在80例胃癌的癌旁组织标本中, 仅有7例阳性表达, 总体阳性率仅为8.75%. 提示HDAC1在胃癌组织中表达显著

研发前沿
HDAC1在胰腺癌、结肠癌、肝癌及肺癌等组织中均异常高表达, 已成为目前肿瘤研究的热点. 包含组蛋白去乙酰化在内的表观遗传学修饰作用关系错综复杂, 其具体分子机制至今仍需进一步阐明.

相关报道
研究表明, RNA干扰沉默HDAC1基因可通过细胞周期阻滞、诱导分化和凋亡等机制对血液系统肿瘤及一些实体肿瘤有明显抑制作用. 既往有国外文献报道, HDAC1可能通过介导核小体改变及调节基因的表达, 参与细胞周期及细胞分化的相关进程, 已经有学者发现HDAC1可以通过介导位点特异DNA结合的转录抑制子的相应转录抑制作用.

创新盘点

本研究结果提示HDAC1在胃癌组织中表达增高, HDAC1的表达水平与胃癌的分化程度、淋巴结转移密切相关; 而与患者的年龄, 性别, 肿瘤的浸润程度, 临床分期及远处转移无明显相关性; 同时还发现HDAC1的表达水平与胃癌患者的预后成负相关.

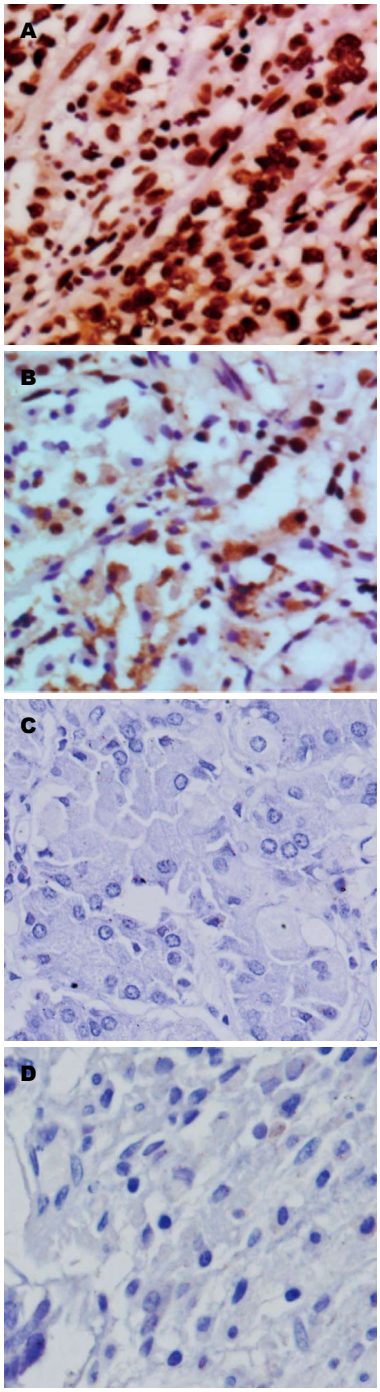


图 1 HDAC1蛋白免疫组织化学染色(×200). A: 在胃癌组织中高表达; B: 在癌旁组织中低表达; C, D: 阴性对照组. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

高于癌旁组织(P<0.05); 说明HDAC1蛋白在胃癌组织中表达水平上调(图1).

2.2 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与临床特征的关系 使用Image-Pro Plus 6.0软件测定各个胃癌组织切片中HDAC1表达的平均光密度值, 以此判定HDAC1的表达高低, 并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线得到HDAC1的最佳诊断界限值1.205[10], 根据最佳诊断值将80例胃癌标本分为HDAC1高表达组及低表达组; 进一步结合患者的临床病例资料分析, 我们发现在胃癌组织中的HDAC1蛋白表达水平在淋巴结转移组较无淋巴结转移组显著升高(P<0.05), 并且HDAC1蛋白的表达水平在高-中分化组明显低于低分化组(P<0.05), 而HDAC1蛋白的表达水平高低和患者的年龄、性别、临床分期、远处转移及肿瘤的浸润程度无相关性(P>0.05)(表1, 图2).

表 1 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与临床特征的关系

临床病理参数	n	HDAC1		P值
		低表达	高表达	
年龄(岁)				0.578
≤60	53	19	34	
>60	27	8	19	
性别				0.854
男	58	14	44	
女	22	6	16	
分化程度				0.039
高、中分化	27	15	12	
低分化	53	8	45	
有无淋巴结转移				0.044
无	34	24	10	
有	46	9	37	
有无浆膜浸润				0.104
无	26	12	14	
有	54	25	29	
临床分期				0.817
Ⅰ+Ⅱ	38	18	20	
Ⅲ+Ⅳ	42	20	22	

HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

2.3 胃癌组织中HDAC1蛋白表达与生存预后的关系及胃癌的独立危险预后因素分析 根据患者ROC曲线得到的HDAC1最佳诊断界限值分组, 进一步进行术后生存时间分析[10], 我们发现, HDAC1蛋白高表达组患者的术后生存时间较低表达组患者明显减少(P<0.05)(图3).

同时我们通过Cox多因素回归模型分析证实了HDAC1蛋白是胃癌患者的危险预后因素[11] (P<0.05)(表2).

3 讨论

毫无疑问, 包括组蛋白去乙酰化在内的表观

表 2　胃癌患者的危险预后因素分析

多因素分析	危险因数	95%CI	*P*值
≤60岁 *vs* >60岁	0.738	0.355–1.524	0.295
女性 *vs* 男性	1.195	0.613–2.328	0.601
高分化+中分化 *vs* 低分化	0.956	0.487–1.878	0.896
不存在浆膜浸润 *vs* 浆膜浸润	0.591	0.275–1.271	0.178
无淋巴结转移 *vs* 淋巴结转移	0.592	0.230–1.522	0.277
Ⅲ期+Ⅳ期 *vs* Ⅰ期+Ⅱ期	1.961	0.763–5.039	0.016
HDAC1水平高 *vs* HDAC1水平低	4.893	2.070–11.569	0.001

HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

应用要点

本研究结果提示HDAC1在将来的临床实践中可能作为肿瘤治疗的预后判断指标, 同时, 鉴于其在肿瘤发生发展过程中的重要作用, HDAC1今后可能作为胃癌的治疗靶点. 本研究为胃癌基于HDAC1的预后判断及靶向治疗提供了理论基础.

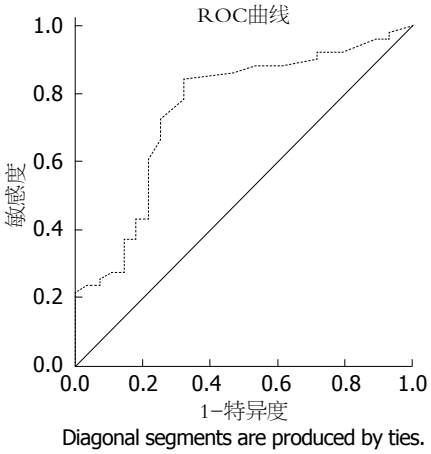


图 2　HDAC1的ROC曲线. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1; ROC: 受试者工作特征.

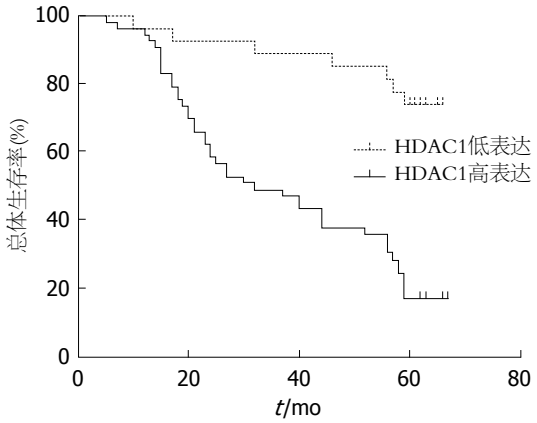


图 3　胃癌患者生存时间曲线. HDAC1蛋白高表达组患者的术后生存时间较低表达组患者减少. HDAC1: 组蛋白去乙酰化酶1.

遗传学修饰在人类恶性肿瘤的发生、发展过程中起着至关重要的作用[12-15]. 既往有文献报道, 当HDACs异常结合到特定的启动子区时, 会诱发与肿瘤增殖、肿瘤转移、肿瘤血管生成、肿瘤分化、肿瘤浸润等有关的各种基因的转录进程被抑制[16,17], 从而导致了恶性肿瘤的发生、发展, 这极有可能是癌症发生的机制之一[18,19]. 目前已知的HDACs家族成员共有18个[20], 我们根据其结构及发挥的相关功能共将其划分为四大类[21], 第一类是HDACs家族中最具特征性的蛋白, 具体就包括HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8[22], 而其中HDAC1是20世纪90年代由美国科学家Taunten率先于哺乳动物中发现的HDACs, 也是目前为止发现的与肿瘤发生发展最为密切的HDACs; HDAC1广泛参与各种蛋白质复合物的催化过程, 包括非组蛋白及组蛋白的去乙酰化. 研究[23,24]表明, RNA干扰沉默HDAC1基因可通过细胞周期阻滞、诱导分化和凋亡等机制对血液系统肿瘤及一些实体肿瘤[25-27]有明显抑制作用. 既往有国外文献报道[28], HDAC1可能通过介导核小体改变及调节基因的表达, 参与细胞周期及细胞分化的相关进程, 已经有学者发现HDAC1可以通过介导位点特异DNA结合的转录抑制子的相应转录抑制作用. 此外, HDAC1还可以通过线粒体转位而促进相关癌基因的生成, 导致相关细胞凋亡抑制与分化障碍, 从而介导恶性肿瘤的发生发展[29]. 可见HDAC1在癌症的发生发展及其侵袭转移进程演变中扮演着及其重要的角色.

既然HDAC1在肿瘤发生发展中的作用如此重要, 那么在发病率居高不下的胃癌发生发展进程中, HDAC1扮演了什么样的角色? 在本研究中, 我们发现了HDAC1在胃癌组织中表达量要显著高于其相应癌旁组织, 并且差异具有统计学意义($P<0.05$); 说明HDAC1蛋白在胃癌组织中表达水平异常上调. 此外,

名词解释
平均光密度值: 表示在视野内所有选定对象的平均反应强度. 一般用于对免疫组织化学或原位杂交法染色的组织切片, 定量的测定其特异性染色的水平.

我们发现HDAC1的表达水平随着肿瘤分化程度的升高及肿瘤淋巴结转移的发生而显著增高(P<0.05), 并且我们进一步研究发现, HDAC1表达量与胃癌患者的生存预后密切相关, HDAC1蛋白高表达组患者的生存率明显低于其低表达组(P<0.05), 通过Cox回归分析证实了HDAC1蛋白是胃癌的独立危险预后因素. 这就表明HDAC1可以通过促使组蛋白去乙酰化, 对胃癌的发生和发展起推动作用, 他可能是胃恶性肿瘤发生、发展进程中的一个非常关键“幕后推手”, 在正常胃黏膜组织向恶性肿瘤组织癌变的演进过程中发挥重要作用. 虽然当前生命科学在高速发展, 但在恶性肿瘤发生、发展和演进过程中, 包含组蛋白去乙酰化在内的表观遗传学修饰作用关系错综复杂[30,31], 其具体分子机制至今仍需进一步阐明, 有待今后广大同仁进一步探讨. 在后续实验中, 我们将扩大样本量进一步探究HDAC1与胃癌发生发展的相关具体机制及抑制HDAC1对肿瘤细胞生长、增殖、侵袭与凋亡的影响.

总之, 本研究结果提示HDAC1在胃癌组织中表达增高, HDAC1的表达水平与胃癌的分化程度、淋巴结转移密切相关; 而与患者的年龄、性别、肿瘤的浸润程度、临床分期及远处转移无明显相关性; 同时还发现HDAC1的表达水平与胃癌患者的预后成负相关. 本研究结果提示HDAC1在将来的临床实践中可能作为于肿瘤治疗的预后判断指标, 同时, 鉴于其在肿瘤发生发展过程中的重要作用, HDAC1今后可能作为胃癌的治疗靶点. 本研究为胃癌基于HDAC1的预后判断及靶向治疗提供了理论基础.

4 参考文献

1 McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 664-674 [PMID: 25134511 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143]
2 刘桂荣, 高潞, 游善喜. 奥沙利铂为主的联合化疗治疗晚期胃肠癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2007; 12: 458-459
3 秦新裕, 刘凤林. 努力提高胃癌的术后5年生存率. 外科理论与实践 2008; 13: 4-6
4 Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* 1996; 272: 408-411 [PMID: 8602529 DOI: 10.1126/science.272.5260.408]
5 Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, Aishima S, Yao T, Hosoi F, Basaki Y, Ono M, Kuwano M, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncol Rep* 2007; 18: 769-774 [PMID: 17786334]
6 李曾, 廖洪, 谭政. 组蛋白去乙酰化酶1在人肾癌、膀胱癌和前列腺癌组织中的表达及临床意义. 广东医学 2012; 33: 92-95
7 陈文敏. 川芎嗪对实验性溃疡性结肠炎NF-kB/COX-2信号通路的影响. 重庆: 重庆医科大学 2012; 1-53
8 张超, 顾华, 卿晋. 皮肤良、恶性增殖性疾病中△Np63的检测. 中国皮肤性病学杂志 2013; 27: 118-120
9 戚剑, 罗鹏, 刘小林. 基于图像分析的周围神经Karnovsky-Roots法染色规律的效果观察. 中国临床解剖学杂志 2011; 29: 436-441
10 魏青林, 张丹, 杨仕明. 端粒酶逆转录酶和Gli1、Gli2在胃癌中的表达及意义. 第三军医大学学报 2015; 37: 902-906
11 刘志彬, 文菁菁, 徐娟, 徐才刚. 30例MALL淋巴瘤的临床特征及生存预后分析. 四川大学学报 2013; 444: 507-510
12 Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37-50 [PMID: 16485345]
13 姜楠, 潘学峰. 表观遗传学及现代表观遗传生物医药技术的发展. 生物技术通报 2015; 31: 105-119
14 李光雷, 喻树迅, 范术丽, 宋美珍, 庞朝友. 表观遗传学研究进展. 生物技术通报 2011; 27: 46-55
15 管晓翔, 陈龙邦. 组蛋白乙酰化修饰在基因表达调控中的作用机制. 中国肿瘤防治杂志 2007; 14: 307-310
16 Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene* 2007; 26: 5541-5552 [PMID: 17694093]
17 Glozak MA, Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene* 2007; 26: 5420-5432 [PMID: 17694083]
18 李咏, 李电东, 何琪杨. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂调节肿瘤细胞多药耐药性的机制. 中国新药杂志 2008; 17: 1295-1298
19 腾丽娟, 李克. 营养与肿瘤表观遗传学关系的研究进展–组蛋白修饰机制. 癌症 2007; 26: 1034-1038
20 周萍, 石毓君. 组蛋白去乙酰化酶在肿瘤中的表达及其与预后的关系. 川北医学院学报 2011; 26: 361-365
21 张孟贤, 韩娜, 于世英. RNA干扰沉默HDAC1基因对大肠癌细胞增殖和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1173-1178
22 Weichert W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies. *Cancer Lett* 2009; 280: 168-176 [PMID: 19103471 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.047]
23 Kuendgen A, Gattermann N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 2007; 110: 943-954 [PMID: 17647267 DOI: 10.1002/cncr.22891]
24 Bug G, Schwarz K, Schoch C, Kampfmann M, Henschler R, Hoelzer D, Ottmann OG, Ruthardt M. Effect of histone deacetylase inhibitor valproic acid on progenitor cells of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 542-545 [PMID: 17488665 DOI: 10.3324/haematol.10758]
25 Ahn MY, Jung JH, Na YJ, Kim HS. A natural

histone deacetylase inhibitor, Psammaplin A, induces cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial cancer cells. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 27-33 [PMID: 17920664 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.08.098]

26 Mukhopadhyay NK, Weisberg E, Gilchrist D, Bueno R, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Effectiveness of trichostatin A as a potential candidate for anticancer therapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1034-1042 [PMID: 16488717 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.059]

27 Bluethner T, Niederhagen M, Caca K, Serr F, Witzigmann H, Moebius C, Mossner J, Wiedmann M. Inhibition of histone deacetylase for the treatment of biliary tract cancer: a new effective pharmacological approach. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4761-4770 [PMID: 17729398 DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4761]

28 Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 38-51 [PMID: 16397526 DOI: 10.1038/nrc1779]

29 Smith KT, Workman JL. Histone deacetylase inhibitors: anticancer compounds. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 21-25 [PMID: 18845268 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.09.008]

30 Fang JY, Chen YX, Lu J, Lu R, Yang L, Zhu HY, Gu WQ, Lu LG. Epigenetic modification regulates both expression of tumor-associated genes and cell cycle progressing in human colon cancer cell lines: Colo-320 and SW1116. *Cell Res* 2004; 14: 217-226 [PMID: 15225415 DOI: 10.1038/sj.cr.7290222]

31 Ocker M, Schneider-Stock R. Histone deacetylase inhibitors: signalling towards p21cip1/waf1. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1367-1374 [PMID: 17412634 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.03.001]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文通过免疫组织化学方法检测了HDAC1在癌旁组织和胃癌组织各80例标本中的表达, 并探讨了其与临床病理特征、患者生存间的关系.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5296

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5296-5302
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

非酒精性脂肪肝中医病–体–证横断面调查

张良登, 魏 玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜 敏

背景资料
随着人们膳食结构和生活方式的改变以及保健意识的缺乏, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年增高而成为我国又一个新的重大的健康问题. 西医治疗NAFLD尚无特别有效的药物, 中医药防治NAFLD具有一定的特色与优势.

张良登, 冯兴中, 姜敏, 首都医科大学附属北京世纪坛医院中医科 北京市 100038

魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 中国中医科学院望京医院脾胃病科 北京市 100102

宋熠林, 北京中医药大学东直门医院 北京市 100700

张良登, 住院医师, 主要从事中医药防治脾胃病研究.

中医络病研究北京市重点实验室资助项目, No. 2015ZYLB05
首都医科大学附属北京世纪坛医院院级青年博士基金资助项目, No. 2015-qb18
首都医科大学附属北京世纪坛医院院级青年基金资助项目, No. 2014-q05

作者贡献分布: 魏玮负责课题设计; 张良登与宋熠林负责研究过程; 孙晓红负责数据整理与统计分析; 张良登负责论文撰写; 冯兴中与姜敏负责论文修改与审定.

通讯作者: 冯兴中, 主任医师, 100038, 北京市海淀区铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院中医科.
zldeng3@163.com
电话: 010-63926519

收稿日期: 2015-08-08
修回日期: 2015-09-10
接受日期: 2015-09-21
在线出版日期: 2015-11-28

Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease

Liang-Deng Zhang, Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Yi-Lin Song, Xing-Zhong Feng, Min Jiang

同行评议者
毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科

Liang-Deng Zhang, Xing-Zhong Feng, Min Jiang, Department of Chinese Medicine, Beijing Shijitan Hospital, China Capital Medical University, Beijing 100038, China

Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Yi-Lin Song, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Yi-Lin Song, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Supported by: Fund of Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Meridian, No. 2015ZYLB05; Young Doctoral Fund of Beijing Shijitan Hospital of China Capital Medical University, No. 2015-qb18; Young Fund of Beijing Shijitan Hospital of China Capital Medical University, No. 2014-q05

Correspondence to: Xing-Zhong Feng, Chief Physician, Department of Chinese Medicine, Beijing Shijitan Hospital, China Capital Medical University, 10 Tieyi Street, Beijing 100038, China. zldeng3@163.com

Received: 2015-08-08
Revised: 2015-09-10
Accepted: 2015-09-21
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To study the feature of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: The investigation was based on a cross-sectional epidemiological method. NAFLD subjects treated at Department of Gastroenterology, Acupuncture and Moxibustion, or Orthopaedics, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences were used to assess the Chinese medicine disease, constitution and syndrome of NAFLD.

RESULTS: A total of 98 NAFLD subjects were included for statistical analysis. Overall, microcosmic Chinese medicine information

including the liver function, blood fat, biochemistry, and blood routine examinations showed no significant abnormality in most of the subjects. Phlegmatic hygrosis was found in 34.7% of all NAFLD subjects, damp heat was found in 16.3%, blood stasis in 16.3%, depressed vital energy in 10.2%, yang asthenia in 6.1%, equilibration in 6.1%, vital energy deficiency in 3.1%, and damp heat with blood stasis in 3.1%. Syndrome differentiation showed retention of phlegmatic dampness in 31.6% of all NAFLD subjects, stagnation of damp heat in 23.5%, phlegm accumulation with stagnant blood in 20.4%, turbi damp obstruction in viscus in 13.3%, stagnation of vital energy due to depression of the liver in 8.2%, and stagnation of liver vital energy with deficiency of the spleen syndrome in 3.1%.

CONCLUSION: Syndrome elements of NAFLD mainly include dampness, heat, phlegm, and blood stasis. Phlegmatic hygrosis, damp heat, blood stasis and their combinations are the manifestations of NAFLD syndrome elements. Retention of phlegmatic dampness, stagnation of damp heat, phlegm accumulation with stagnant blood, and turbi damp obstruction in viscus are the main syndromes of NAFLD. There is no specific index for sufficient NAFLD evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Chinese medicine disease, constitution and syndrome; Chinese medicine treatment; Cross-sectional study

Zhang LD, Wei W, Sun XH, Song YL, Feng XZ, Jiang M. Cross-sectional study of Chinese medicine disease, constitution and syndrome of nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5296-5302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5296.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5296

摘要

目的: 调查非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中医病-体-证特点.

方法: 采用横断面流行病学方法, 选取中国中医科学院望京医院脾胃病科、针灸科、骨科等住院患者, 对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进行调查.

结果: 共有98例NAFLD患者的调查结果进入统计分析, 总体而言, 大部分NAFLD患者肝功、血脂、生化、血常规等中医微观病证信息大致未见显著异常; 体质为痰湿质占34.7%, 湿热质占16.3%, 血瘀质占16.3%, 气郁质占10.2%, 阳虚质占6.1%, 平和质占6.1%, 气虚质、湿热质+血瘀质各占3.1%; 辨证属于痰湿内阻证占31.6%, 湿热蕴结证占23.5%, 痰瘀互结证占20.4%, 湿浊内停证占13.3%, 肝郁气滞证占8.2%, 肝郁脾虚证占3.1%.

结论: NAFLD以湿、热、痰、瘀四大证素为主, 具体表现在痰湿质、湿热质、血瘀质三种体质及其兼夹体质以及痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证四类证型, 尚无特异性指标针对NAFLD患者进行充分评价.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 病-体-证; 中医论治; 横断面调查

核心提示: 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中医论治具有一定的疗效优势, NAFLD患者在病症、体质、证候上有其差异, 中医可以整合NAFLD患者的病症因素、体质类型、中医证型等特点, 从而采取多维度个体化的辨证施治.

张良登, 魏玮, 孙晓红, 宋熠林, 冯兴中, 姜敏. 非酒精性脂肪肝中医病-体-证横断面调查. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5296-5302 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5296.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5296

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在普通人群发病率已高达20%, 随着人们生活方式、膳食结构改变、保健意识缺乏以及B超和计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像学检查普及, NAFLD发病率和检出率逐年增加, 并有明显的低龄化趋势, 故而NAFLD目前已经成为我国又一个新的重大健康问题[1-9]. 本研究通过对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进

研发前沿

NAFLD发病率逐年增高, 而与之相应的药物治疗却是显得缺乏. 中医对NAFLD的认识源远流长, 挖掘中医药防治NAFLD的意义重大. NAFLD患者中医病症、体质及证候三维一体研究为中医整体恒动论治本病提供客观依据.

相关报道 横断面研究科学性较强, 为进一步开展分析性研究与实验性研究打下基础, 因而在预防医学与临床医学上应用广泛, 尤其适用于中医传承研究. 北京中医药大学刘建平教授发表的中医药相关方法学研究对此有深入剖析.

行横断面调查, 旨在明确NAFLD主要体质类型和证型及其与相关病症特点, 为中医临证治疗本病提供参考, 以促进中医药对NAFLD的防治.

1 材料和方法

1.1 材料 运用横断面流行病学调查方法, 选取中国中医科学院望京医院脾胃病科、针灸科、骨科等住院患者进行调查. NAFLD患者男性54例, 女性44例; 年龄最小22岁, 最大89岁, 平均60.9岁±14.7岁; 籍贯为北京市57例, 籍贯为其他地区41例; 病程最短3 mo, 最长20年, 平均2.7年±3.0年.

1.2 方法 参考样本量估算方法[10], 计算结果提示调查所需最小样本量是96例受试者.

1.2.1 纳入标准和排除标准: 纳入标准: NAFLD诊断标准参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的相关标准, 即: 肝脏影像学明确有脂肪肝表现, 并除外酒精性肝病及导致脂肪肝的特定疾病[11]. NAFLD中医证候诊断与分类标准参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会[12]和中华中医药学会脾胃病分会相关标准, 包括肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证[13]. 中医体质判定标准参照王琦教授相关标准拟定, 包括平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质、特禀质[14]. 排除标准: (1)不符合纳入标准者; (2)妊娠期及哺乳期妇女; (3)合并其他系统严重疾病及精神病者; (4)不愿意参加调查或不配合者.

1.2.2 调查: 调查以横断面现场调查法实施. 调查问卷的填写由调查员逐条询问填写. 对受试者取得知情同意.

为确保调查数据的准确性, 对整个调查进行严格的质量控制, 具体措施包括统一制定流行病学调查方案, 调查员在调查前统一进行培训, 调查中统一标准、统一方法, 以减少调查过程中的偏倚; 监督、核查调查数据质量; 调查问卷回收后逐项核查, 剔除不合格的问卷.

调查内容为: (1)一般社会人口学情况调查, 包括姓名、性别、年龄、职业等; (2)NAFLD危险因素, 包括血脂异常、高血压、糖尿病、代谢综合征等; (3)肝脏B超严重度分级, 包括NAFLD轻度、中度、重度分级等; (4)体格检查, 包括血压、体质量指数(body mass index, BMI)等; (5)实验室检查, 包括肝功、血常规、生化、凝血等; (6)中医体质, 包括平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质九种体质; (7)中医证候, 包括肝郁气滞证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证、湿热蕴结证及痰瘀互结证5种证型.

统计学处理 采用SPSS13.0进行数据录入与统计分析. 计量资料以mean±SD表示, 采用描述性分析或单因素t检验分析, 并行Spearman相关性分析. $P<0.05$认为差异有统计学意义.

2 结果

本研究共调查100例NAFLD患者, 其中2例因资料收集不全被剔除, 合计98例NAFLD患者的调查结果进入统计分析.

2.1 NAFLD相关危险因素分布与肝脏B超分级 NAFLD患者伴有血脂异常18例, 高血压43例, 糖尿病19例, 代谢综合征1例, 肥胖症3例, 冠心病22例, 脑血管病17例, 吸烟史22例, 少量饮酒史24例. NAFLD患者肝脏B超分级属于轻度78例, 属于中度14例, 属于重度6例. 此外, B超检查结果门脉及胆系病变(包括门脉增宽、胆结石、胆息肉等)共有15例.

2.2 体格检查与实验室检查 体格检查与实验室检查指标包括: NAFLD患者收缩压、舒张压、BMI、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、球蛋白、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖、白细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血沉、D-二聚体、凝血酶原时间、凝血酶原时间INR、凝血酶原时间活动度、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶凝结时间. 具体数值如表1.

2.3 体质分布与证候分布 NAFLD患者痰湿质34例, 湿热质16例, 血瘀质16例, 气郁质10例, 阳虚质6例, 平和质6例, 气虚质3例, 湿热质+血瘀质3例, 痰湿质+气郁质1例, 气虚质+血瘀质1例, 气虚质+阴虚质1例, 阴虚质1例, 特禀质0例. NAFLD患者痰湿内阻证31例, 湿热蕴结证23例, 痰瘀互结证20例, 湿浊内停证13例, 肝郁气滞证8例, 肝郁脾虚证3例.

表 1 NAFLD患者体格检查与实验室检查

分组	Min	Max	Mean ± SD
收缩压(mmHg)	90	180	128.8 ± 14.2
舒张压(mmHg)	55	108	78.6 ± 9.7
BMI(kg/m^2)	18	35	24.5 ± 3.5
谷丙转氨酶(U/L)	6.10	102.70	22.37 ± 15.49
谷草转氨酶(U/L)	11.40	174.60	25.34 ± 25.54
白蛋白(g/L)	28.40	52.60	41.13 ± 4.57
球蛋白(g/L)	16.00	35.00	23.72 ± 3.75
γ–谷氨酰转移酶(U/L)	8.90	695.60	39.67 ± 79.34
碱性磷酸酶(U/L)	33.20	304.70	93.28 ± 34.85
甘油三酯(mmol/L)	0.36	10.94	1.48 ± 1.28
总胆固醇(mmol/L)	2.49	7.36	4.60 ± 1.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.51	11.00	1.23 ± 1.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.02	12.74	2.70 ± 1.28
空腹血糖(mmol/L)	3.67	13.73	5.59 ± 1.49
白细胞(L)	2.97×10^9	13.45×10^9	$6.25\times10^9 \pm 2.06\times10^9$
血红蛋白(g/L)	55.20	169.00	130.37 ± 21.32
血小板(L)	24.80×10^9	396.00×10^9	$206.62\times10^9 \pm 62.57\times10^9$
中性粒细胞百分比(%)	37.34	93.94	59.30 ± 11.28
C–反应蛋白(mg/L)	0.50	86.6	9.23 ± 17.36
血沉(mm/h)	2	85	16.29 ± 11.98
D–二聚体(mg/L)	0.05	9.29	0.93 ± 1.45
凝血酶原时间(s)	8.20	25.40	10.53 ± 1.70
国际标准化凝血酶原比值	0.57	2.23	0.91 ± 0.15
凝血酶原时间活动度(%)	29.70	142.60	103.11 ± 12.98
活化部分凝血活酶时间(s)	15.90	41.30	26.76 ± 4.16
纤维蛋白原(g/L)	0.41	5.23	2.72 ± 0.85
凝血酶凝结时间(s)	15.60	32.00	19.62 ± 2.02

Min: 最小值; Max: 最大值; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

创新盘点

NAFLD患者发病特点中医研究较多, 但综合中医病症、体质及证候一体研究的尚缺乏. 本研究采用横断面流行病学方法, 对NAFLD患者中医病症、体质、证候等方面进行调查, 为中医论治本病提供参考.

2.4 体质、证候与BMI的相关性 NAFLD患者体质类型与BMI的关系如表2所示, 其中湿热质+血瘀质BMI数值较非湿热质+血瘀质高, 差异有统计学意义(P<0.05). NAFLD患者体质与BMI相关系数如表3所示, 经检验差异无统计学意义(P>0.05). NAFLD患者证型与BMI的关系如表4所示, 其中湿浊内停证BMI数值较非湿浊内停证低, 差异有统计学意义(P<0.05). NAFLD患者证型与BMI相关系数如表5所示, 湿浊内停证与BMI呈正向直线相关(P<0.05).

2.5 证候与体质相关性 NAFLD患者体质类型与证型分布比较如表6所示, 提示体质类型与患者证型呈正相关, 即偏颇体质使NAFLD患者易于出现相应证候.

3 讨论

NAFLD患病率高、病程长, 引发机体代谢持久紊乱, 是肝功能异常与隐匿性肝硬化的常见原因, 目前尚缺乏针对性的西药治疗[15-20]. 本研究共纳入98例NAFLD患者的病症、证候及体质等内容进行统计分析, 全部NAFLD患者大部分属于轻度脂肪肝, 肝脏B超分级属于轻度占79.6%, 属于中度占14.3%, 属于重度占6.1%; 其中伴发高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常, 脑血管病等疾病的几率均比较高. 患者肝功方面整体水平基本属于正常范围内. 中医病证包含四诊合参所收集到的宏观信息以及四诊所无法收集的微观指标, 这些微观指标包括应用B超、CT、X线、核磁共振成像(magnetic resonance imaging)、血常规、血生化等各种现代科学方法对人体内在的生理病理等各方面客观征象检查分析所获取的信息[21-26]. 总体而言, 本研究大部分NAFLD患者肝功、血脂、生化、血常规等中医微观病证信息大致未见

应用要点

NAFLD患者体质以痰湿质、湿热质、血瘀质3种体质及其兼夹体质为主，痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证及湿浊内停证是NAFLD患者主要证型，中医临床宜整合NAFLD病症、体质及证候而施治.

表 2　NAFLD患者体质类型与BMI比较

分组	*n*(%)	BMI(mean ± SD, kg/m^2)
痰湿质	34(34.7)	24.5 ± 3.9
非痰湿质	64(65.3)	24.5 ± 3.3
湿热质	16(16.3)	23.7 ± 2.3
非湿热质	82(83.7)	24.6 ± 3.7
血瘀质	16(16.3)	26.0 ± 3.4
非血瘀质	82(83.7)	24.2 ± 3.5
气郁质	10(10.2)	23.6 ± 2.5
非气郁质	88(89.8)	24.6 ± 3.6
阳虚质	6(6.1)	22.8 ± 3.4
非阳虚质	82(93.9)	24.6 ± 3.6
平和质	6(6.1)	24.4 ± 3.3
非平和质	82(93.9)	24.5 ± 3.5
气虚质	3(3.1)	23.2 ± 5.5
非气虚质	95(96.9)	24.5 ± 3.4
湿热质+血瘀质	3(3.1)	32.0 ± 0.0[a]
非湿热质+血瘀质	95(96.9)	24.4 ± 3.4
痰湿质+气郁质	1(1.0)	26.0 ± 0.0
非痰湿质+气郁质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
气虚质+血瘀质	1(1.0)	22.0 ± 0.0
非气虚质+血瘀质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
气虚质+阴虚质	1(1.0)	19.0 ± 0.0
非气虚质+阴虚质	97(99.0)	24.5 ± 3.5
阴虚质	1(1.0)	28.5 ± 0.0
非阴虚质	97(99.0)	24.4 ± 3.5

[a]*P*<0.05 *vs* 非湿热质+血瘀质. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 3　NAFLD患者体质类型与BMI相关性

分组	*n*(%)	BMI与体质相关系数	*P*值
痰湿质	34(34.7)	−0.001	0.991
湿热质	16(16.3)	0.094	0.355
血瘀质	16(16.3)	−0.195	0.054
气郁质	10(10.2)	0.063	0.536
阳虚质	6(6.1)	0.133	0.193
平和质	6(6.1)	0.001	0.994
气虚质	3(3.1)	0.066	0.518
湿热质+血瘀质	3(3.1)	−0.165	0.103
痰湿质+气郁质	1(1.0)	−0.070	0.492
气虚质+血瘀质	1(1.0)	0.099	0.332
气虚质+阴虚质	1(1.0)	0.156	0.124
阴虚质	1(1.0)	−0.130	0.204

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

显著异常，提示尚无特异性指标针对NAFLD患者进行充分评价，建议支持开展NAFLD转化医学领域研究，以提升基础研究向临床应用转化.

表 4　NAFLD患者证型与BMI比较

分组	*n*(%)	BMI(mean ± SD, kg/m^2)
痰湿内阻证	31(31.6)	24.5 ± 4.0
非痰湿内阻证	67(68.4)	24.5 ± 3.3
湿热蕴结证	23(23.5)	24.4 ± 2.9
非湿热蕴结证	75(76.5)	24.5 ± 3.7
痰瘀互结证	20(20.4)	25.5 ± 3.1
非痰瘀互结证	78(79.6)	24.2 ± 3.5
湿浊内停证	13(13.3)	22.6 ± 3.6[a]
非湿浊内停证	85(86.7)	24.8 ± 3.4
肝郁气滞证	8(8.2)	23.3 ± 1.6
非肝郁气滞证	90(91.8)	24.6 ± 3.6
肝郁脾虚证	3(3.1)	26.3 ± 2.5
非肝郁脾虚证	95(96.9)	24.4 ± 3.5

[a]*P*<0.05 *vs* 非湿浊内停证. NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 5　NAFLD患者证型与BMI相关性

分组	*n*(%)	BMI与体质相关系数	*P*值
痰湿内阻证	31(31.6)	0.004	0.970
湿热蕴结证	23(23.5)	0.007	0.947
痰瘀互结证	20(20.4)	−0.176	0.082
湿浊内停证	13(13.3)	0.207	0.041
肝郁气滞证	8(8.2)	0.118	0.249
肝郁脾虚证	3(3.1)	−0.116	0.253

NAFLD: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质量指数.

表 6　NAFLD患者证型与体质相关性

证候类型	*n*(%)	体质类型	*n*(%)
痰湿内阻证	31(31.6)	痰湿质	34(34.7)
湿热蕴结证	23(23.5)	湿热质	16(16.3)
痰瘀互结证	20(20.4)	血瘀质	16(16.3)
湿浊内停证	13(13.3)	湿热质+血瘀质	3(3.1)
肝郁气滞证	8(8.2)	气郁质	10(10.2)
肝郁脾虚证	3(3.1)	痰湿质+气郁质	1(1.0)

NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

所有NAFLD患者中体质判别属于痰湿质占34.7%，湿热质占16.3%，血瘀质占16.3%，气郁质占10.2%，阳虚质占6.1%，平和质占6.1%，气虚质、湿热质+血瘀质各占3.1%，痰湿质+

气郁质、气虚质+血瘀质、气虚质+阴虚质、阴虚质各占1.0%. 提示NAFLD患者体质以痰湿质、湿热质、血瘀质最为常见, 与NAFLD致病因素多为湿、热、痰、瘀等病理产物相一致, 可见患者的体质决定了对NAFLD病理过程状态的易患性. 全部患者中辨证属于痰湿内阻证占31.6%, 湿热蕴结证占23.5%, 痰瘀互结证占20.4%, 湿浊内停证占13.3%, 肝郁气滞证占8.2%, 肝郁脾虚证占3.1%. 提示NAFLD患者最常见的证型为痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证等, 并与患者常见体质相对应. 由此可见, 综合NAFLD患者体质、证候调查结果表明本病以湿、热、痰、瘀四大证素为主, 具体表现在痰湿质、湿热质、血瘀质3种体质及其兼夹体质, 以及痰湿内阻证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、湿浊内停证4类证型. 中医药治疗NAFLD具有整体、辨证、个体化的疗效优势, 根据NAFLD病-体-证特点, 构建基于辨病论治、辨症论治、辨体论治、辨证论治及其整合论治的多维度临证模式[4], 将促进发挥中医药防治NAFLD的疗效优势[27-31].

4 参考文献

1 孙晓红, 张良登, 魏玮, 姚魁武. 甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的系统评价与Meta分析. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 265-271
2 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152]
3 张良登, 魏玮, 孙晓红, 姚魁武. 茵陈蒿汤加减治疗非酒精性脂肪肝的随机对照试验系统评价与Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2327-2337
4 孙晓红, 张良登, 苏晓兰, 魏玮. 非酒精性脂肪肝的中医多维度辨治. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 888-892
5 张良登, 孙晓红, 魏玮, 姚魁武. 甘草有效组分治疗非酒精性脂肪肝的系统评价. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 565-569
6 张良登, 孙晓红, 魏玮, 姚魁武. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的系统评价与Meta分析. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 1004-1007
7 Sabath E, Báez-Ruiz A, Buijs RM. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Obes Rev* 2015 Jul 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26214605 DOI: 10.1111/obr.12308]
8 陈光榆, 范建高. 中国脂肪性肝病流行病学研究进展. 中国实用内科杂志 2013; 33: 738-741
9 张良登, 孙晓红, 魏玮, 张寅, 孙莹, 李贞玉. 肝纤维化中医理论源流. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 300-304
10 吴圣贤, 王成祥. 临床研究样本含量计算. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 79-80
11 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 4-11
12 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 155-158
13 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 276-279
14 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 28: 1-8
15 柴秀莲, 王立岩, 刘吉武. 城市正常人群非酒精性脂肪性肝病发生情况调查分析. 北京医学 2011; 33: 950-951
16 Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]
17 Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a US Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Aug 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26291667 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.010]
18 Baratta F, Pastori D, Del Ben M, Polimeni L, Labbadia G, Di Santo S, Piemonte F, Tozzi G, Violi F, Angelico F. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine* 2015; 2: 750-754 [PMID: 26288848 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.018]
19 Whitsett M, VanWagner LB. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 2015; 7: 2041-2052 [PMID: 26261693 DOI: 10.4254/wjh.v7.i16.2041]
20 Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2015; 10: e0134172 [PMID: 26252777 DOI: 10.1371/journal.pone.0134172]
21 刘安楠, 朱玲, 潘洁, 宋悦华, 张铁梅. 北京地区体检人群脂肪肝患病率及危险因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 357-359
22 吴秀杰. 健康体检资料12706例分析. 基层医学论坛 2015; 19: 2357-2358
23 马赞颂, 柳涛, 郑培永, 邢练军, 季光. 中药降脂颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏瘦素受体mRNA及P-JAKZ/p-STAT3的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3360-3366
24 杨晋翔, 彭继升, 江义墩, 韩海啸. 非酒精性脂肪肝中医药干预研究. 北京中医药大学学报 2011; 34: 639-641
25 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究述评. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1443-1451
26 陈剑明, 张声生, 郭前坤, 李琳, 吴震宇, 汪正芳, 高月, 马增春. 芍药苷对非酒精性脂肪肝大鼠模型的疗效与保护机制研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 1376-1381
27 胡义扬. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与

名词解释

体质: 是个体在先天遗传和后天获得的基础上, 表现出的形态结构、生理机能、心理状态及适应环境等方面具有的相对稳定的特质, 决定着人体疾病易感性.

同行评价

该研究小组采用横断面流行病学方法对NAFLD患者体质、中医证候等内容进行调查, 结果得出NAFLD患者的病症因素、体质类型、中医证型分布的规律, 对临床治疗具有较好的指导意义. 该论文研究目的性强, 具有较好的学术价值, 建议进一步扩大样本量, 进行多中心、跨地域的调查, 使结果更具代表性.

展望. 世界中医药 2015; 10: 149-152
28 赵文霞, 顾亚娇. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病述评. 河南中医 2013; 33: 1901-1903
29 谢萍, 周新喜, 张琴. 非酒精性脂肪肝的发病机制和治疗. 中西医结合学报 2010; 8: 201-209
30 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝的治疗研究进展. 辽宁中医杂志 2013; 40: 599-602
31 李立, 苏冬梅, 韩海啸, 李军祥. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 195-203

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5303

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5303-5310
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展

梁 红, 马岚青

梁红, 马岚青, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032

梁红, 在读硕士, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81160060

作者贡献分布: 本文综述由梁红完成; 马岚青审校.

通讯作者: 马岚青, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南省消化疾病研究所. malanqing@aliyun.com
电话: 0871-65316883

收稿日期: 2015-08-31
修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-18
在线出版日期: 2015-11-28

Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public and health care providers

Hong Liang, Lan-Qing Ma

Hong Liang, Lan-Qing Ma, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Diseases, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160060

Correspondence to: Lan-Qing Ma, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Diseases, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. malanqing@aliyun.com

Received: 2015-08-31
Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-18
Published online: 2015-11-28

Abstract

Because of the indolent asymptomatic nature of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it is often neglected. However, more and more evidence has suggested that NAFLD is not a benign disease and it can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Patients with NAFLD have higher mortality, mainly due to liver and cardiovascular diseases, compared with the overall population. Earlier recognition of NAFLD can slow its progression, prevent complications and reduce cardiovascular-related outcomes. However, current estimates of NAFLD awareness indicate that the level of awareness of NAFLD among both the general public and health care providers remains unacceptably low. Understanding the awareness of NAFLD and identifying the related factors could help guide the implementation of awareness efforts and result in more optimized disease prevention and management.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Awareness; Public; Health care provider; Major factors

Liang H, Ma LQ. Factors affecting awareness of non-alcoholic fatty liver disease among the general public

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确因素所致, 以肝实质细胞脂肪变性和肝小叶内炎症为特征的临床病理综合征. 由于其发病隐匿, 患者常无症状易被忽视. 但NAFLD具有较高的患病率高与较高的死亡率, 主要的死因是肝病和心血管疾病. 疾病认知可影响患者的最终康复, 认知干预对脂肪肝的发生发展与转归有着非常重要的意义. 管理NAFLD不能单纯依靠药物, 需综合考虑各方面因素, 应以预防为主. 专业的预防保健医生和积极的公众认知是成功有效的NAFLD预防及管理措施必不可少的条件.

同行评议者

张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿
本文主要综述国内外NAFLD的认知现状及其相关影响因素, 以期更好的了解NAFLD的全球认知与管理现状, 从而从相关维度来制定合理的疾病预防和管理方案, 有助于更好的控制并优化NAFLD管理.

and health care providers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5303-5310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5303.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5303

摘要
非酒精性脂肪肝由于发病隐匿, 患者常无症状易被忽视, 但越来越多的证据表明其并非单纯的良性病变, 最终可进展为肝纤维化甚至肝癌, 该病具有较高的死亡率, 其死亡的主要原因是肝病和心血管疾病. 对非酒精性脂肪肝的早期识别有助于延缓甚至逆转病情进展, 防治并发症、减少心血管相关的并发症. 但是, 当前非酒精性脂肪肝认知度的研究表明, 无论是公众还是医务人员对该病的认知度均较低. 明确非酒精性肝病认知度现状及相关影响因素, 有利于指导加强此病的学习宣教, 而实施更优化的疾病预防和管理.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 认知度; 普通人群; 医务人员; 影响因素

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为代谢综合征在肝脏的反应, 是最常见的慢性非传染性肝病, 且具有较高的发病率和死亡率. 但由于发病隐匿, 患者常无症状, 易被忽视. 无论是NAFLD高危人群还是NAFLD患者, 甚至临床医务人员对该病的认知均较低. 本文从非酒精性肝病认知度现状及相关影响因素进行综述, 对提高这些人员对NAFLD的认知度、控制NAFLD发病率及优化NAFLD管理有很大帮助.

梁红, 马岚青. 普通人群及医务人员非酒精性脂肪肝认知现状及相关因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5303-5310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5303.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5303

0 引言
脂肪性肝病作为慢性非传染性疾病, 已成为全球第一大肝病[1]. 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)全球患病率大致在6.3%-33.0%之间, 平均为20%[2], 中国成人患病率大概为15%[3-7], 美国的患病率约为30%, 且该患病率在某些潜在疾病因素影响下将会升高[8]. 由于发病隐匿, 患者常无症状易被忽视, 但越来越多的证据[9,10]表明NAFLD并非单纯的良性病变, 最终可进展为肝纤维化甚至肝癌, 肝病和心血管疾病是其主要死因[11]. NAFLD与一些常见的疾病包括肥胖症、高密度脂蛋白减少症和高脂血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病等关系密切[9], 控制NAFLD发病率不能单纯依靠药物, 需综合考虑各方面因素, 要以预防为主[12]. 任何一个成功有效的预防措施, 专业的预防保健医生和积极的公众认知二者缺一不可. 疾病认知可影响患者的最终康复[13], 认知干预对脂肪肝的发生发展与转归有着非常重要的意义[14]. 本文就近年来关于NAFLD认知度的相关研究进行综述, 以了解当前公众及医务人员对NAFLD的认知现状及相关影响因素, 以期更好的指导NAFLD健康宣教和优化NAFLD管理.

1 NAFLD认知度研究现状
1.1 普通人群对NAFLD的认知 公众对NAFLD认知度较低. 韩国近1/4成人都认为NAFLD是随着年龄增长而出现的自然现象[15]. 香港83%的居民从未听说过NAFLD, 而听说过该病的人群中, 近半数不知道他的患病率[16], 甚至NAFLD患者中也只有18%曾听说过该病[17].

1.1.1 普通人群对生活习惯与NAFLD关系的认知: 脂肪肝属于生活习惯病[18], 脂肪肝患者中50%以上均伴有不良的生活习惯[19,20]. 脂肪肝患者通过改变生活方式, 可显著降低体质指数(body mass index, BMI)和转氨酶水平, 体质量降低越多, NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)改善越多[21], 脂肪肝改善越大[22]. 然而, 无论是脂肪肝患者还是健康人群, 绝大多数都不知道红酒、啤酒可引起肝脏损害, 且脂肪肝患者中只有52.63%对中国饮食指南指出的宝塔型食物搭配有所了解, 超过1/3都认为其发病与生活方式和饮食习惯无关[23].

1.1.2 普通人群对代谢综合征与NAFLD关系的认知: NAFLD作为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)在肝脏的体现[24], 与肥胖、糖尿病、高血压等关系十分密切, 脂肪肝程度越重, MS各组分的比例越高[25]. 然而, 无论是伴或不伴有MS的脂肪肝患者还是仍未确诊的高危人群, 他们对NAFLD与MS之间关系的认知普遍缺乏. 脂肪肝患者中超过50%

不了解引起该病的常见危险因素、更不清楚MS与NAFLD之间的关系[26-28], 近2/3不知道什么是标准体质量, 甚至有1/4认为体胖是健康的表现[23]. Wieland等[17]的调查中, 门诊NAFLD患者超过50%伴有MS, 但知道MS是NAFLD危险因素的不到1/2, 能够正确认识自己体质量的仅占56.7%. 韩国近1/3成人不知道MS是NAFLD的危险因素, 并认为脂肪肝只发生于饮酒的人群中, 能够正确判断标准体质量的仅占31.5%[15]. 经过访谈后虽然绝大多数香港居民都知道MS是NAFLD的高危因素, 但也有近1/2错误的将吸烟、乙型病毒性肝炎携带、甲型病毒性肝炎感染史看成是NAFLD的危险因素[16].

1.1.3 普通人群对NAFLD临床特点及相关预防措施的认知: NAFLD患者多数无临床症状[29], 少部分可表现为右上腹不适、胀感、隐痛和全身乏力[30]. NAFLD的香港居民中47%对该病临床表现一无所知, 22%认为无症状或偶尔可出现肝功能检测异常, 11%认为可出现黄疸、腹痛, 19%认为可出现疲劳等, 绝大多数香港居民都认为NAFLD可引起肝损害、甚至肝纤维化[16]. 美国[17]、韩国[15]的最新调查结果与之相似. 超过50%的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者不知道该病会进展, 即使知道其中仍有40%对治疗方法一无所知, 78%认为血液学检测即可确诊NAFLD[16]. 在发现患有脂肪肝时, 只有23.4%会到医院进一步就诊[15], 虽然在王翠玉等[27]的调查中该比例达到55.2%, 但只有39.6%能够坚持定期复查. 健康体检人群中, 虽然63.9%对脂肪肝相关预防方法都有所了解, 但只有27.9%会主动实施相关预防措施[26]. 最后, 尽管脂肪肝发病已渐趋年轻化, 但30-40岁的患者中对该病危害的认知错误率高达50%[31].

1.2 医务人员对NAFLD的认知 慢性肝病流行病学的转变使临床医生对NAFLD的诊断和治疗也感到迷惑, 认知度同样不容乐观.

1.2.1 医务人员对NAFLD相关基础知识的认知: 医务人员NAFLD认知度低得令人担忧, 其中绝大多数不但低估了该病在人群中的患病率[32,33], 甚至低估了其在肥胖和糖尿病人群中的患病率[33,34]. 初级预防保健医生作为绝大多数NAFLD患者的首诊医生, 尽管80%以上都认为该病即是一种重要的公众健康问题也是一种重要的临床问题[34], 但其中近1/3对NAFLD的定义都不了解[35]. 代谢专科医师接诊的NASH高危患者相对较多, 虽然对NAFLD的认知相对较高, 但仍有45%未将其看成是一种重要的临床疾病, 34%对诊断该病没有信心[32].

1.2.2 医务人员对NAFLD相关危险因素的认知: NAFLD不仅与2型糖尿病发病率增加有关而且与心血管疾病关系密切[36], NAFLD、NASH发病率还与BMI增加直接相关[37]. 随着肥胖患病率的不断攀高, NAFLD患病率及随后的发病率、死亡率也将升高[38], 但肥胖患者在就诊时, 只有36.7%被主治医生会告知其患有肥胖, 缺乏对肥胖的筛查会导致NAFLD漏筛, 最终将引起长期且严重的健康问题[39]. 虽然初级预防保健医生中约90%都知道肥胖、高脂血症、糖尿病是NAFLD的危险因素[33,35]、胰岛素抵抗是NAFLD独立的危险预测因子[33]、睡眠呼吸暂停综合征与NAFLD有关, 但是他们几乎不会对MS患者进行NAFLD筛查[35,40], 且近40%不知道MS是NAFLD进展为肝纤维化的危险因素, 对可引起NAFLD的药物也不了解[34]. 全科医生更多的是关注MS与心血管疾病之间的关系, 很少会关注MS与NAFLD或NAFLD与心血管疾病之间的关系[41,42], 接受NAFLD知识培训前, 只有4.7%知道MS与不明原因的转氨酶升高有关[35]. 此外, 非消化科/非肝病科的专家中50%以上都不知道高血压与NAFLD相关[33].

1.2.3 医务人员对NAFLD相关指南及临床诊断的认知: NASH是病情转化的拐点和防治的重点, 容易发展成肝硬化, 因此早期诊断成为该病预后的关键因素. 临床上目前诊断NAFLD最常用的是影像学检查, 影像学的共同缺点是不能评估肝脏的炎症和坏死情况, 故无法鉴别NAFL和NASH. 肝活检是NAFLD诊断和分型的金标准. 尽管医务人员绝大多数都知道肝组织活检可用于肝纤维化分期和诊断NASH[33,40], 但非肝病科/非消化科专家中2/3仍支持影像学等检测方法可诊断NASH, 并认为持续6 mo的肝功能检测是评估患者病情进展最有效的方法, 只有22%认为持续5年肝活检是监测病情进展最有效的方法[33]. 胃肠科专家绝大多数会对转氨酶持续异常或隐源性肝硬化患者进行NAFLD筛

相关报道
通过相关研究报道发现, 无论是NAFLD高危人群还是NAFLD患者, 甚至临床医务人员对该病及其相关知识的认知程度均非常低. 鉴于NAFLD的高患病率与高死亡率, 提高公众及临床医务人员对NAFLD的认知并明确相关的影响因素仍需开展长期及更全面的调查研究.

创新盘点

关于NAFLD认知现状的研究报道大多以脂肪肝患者为主要研究对象, 并且国内尚无NAFLD认知现状的相关综述报道. 本文不仅综述了NAFLD患者认知现状的研究报道, 而且加入了NAFLD高危人群、国外医务人员NAFLD认知现状及其影响因素的相关研究进展, 全面地反映了NAFLD的认知现状及其相关影响因素的研究进展.

查, 但40%不会对转氨酶正常的MS患者进行筛查[40]. 此外, 正常的转氨酶水平阈值目前仍无明确的界定[43], NAFLD(甚至NASH)患者转氨酶也可在正常范围内[44], 但临床医务人员过分依赖转氨酶水平筛查NAFLD的现象非常普遍[32,45], Blais等[45]的研究也指出医务人员重点对谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高的患者进行NAFLD筛查是错误的诊疗思路.

年龄、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病是NAFLD进展为肝纤维化的预测因子, 但Blais等[45]的调查并没有发现这些因素与初级预防保健医生对NAFLD的诊疗过程相关. Said等[34]的调查也显示初级预防保健医生中只有46%会对MS患者予以NAFLD筛查, 且其中27%对MS患者进行筛查的比例不到1/2.

全球众多的指南中均未对NAFLD的筛查给出任何参考[9], 但共识指南对指导医务人员评估和管理复杂的疾病如NAFLD发挥着重要作用[46], 意大利、美国和中国的医学协会均推出了相关的共识指南和意见[9,41,47,48], 这些指南和相关文件均支持多学科合作对NAFLD的管理. 但临床医务人员仍经常不知道这些指南的存在[49], Kallman等[50]第一次报道了初级预防保健医生筛查慢性肝病的态度(包括对NAFLD的筛查态度), 研究发现其中超过40%对指南都不熟悉. Wieland等[32]及Blais等[45]的研究也发现初级预防保健医生在诊断和管理NAFLD过程中存在认知和临床实践的差距. 时间限制、经济花费、对当前治疗方法缺乏自我认知、缺乏结果期望和以往通用的实践惯性都是影响医务人员掌握指南的主要困难[49], 将会引起NAFLD患者漏诊、误诊可能, 严重危害公众健康.

1.2.4 医务人员对NAFLD临床预后及治疗的认知: 关于NAFLD的自然进程, 至今全球没有统一的评估指标, 但越来越多的证据表明NAFLD并非单纯的良性病变, 最终可进展为肝纤维化甚至肝癌[9,10]. 38%-45%的成年NASH患者在7-10年内可进展为肝衰竭, 控制性别、年龄后死亡率可达35%-85%[51]. 据报道, NAFLD儿童相比非NAFLD儿童寿命时间缩短, NAFLD儿童的死亡风险是非NAFLD儿童的13.8倍[52]. 虽然非肝病科/非消化科专家普遍认为NASH可增加肝硬化死亡率, 但也有50%认为NAFL亦可引起肝硬化甚至死亡, 且只有1/3能够正确说出引起NASH肝纤维化或肝硬化死亡的危险因素[33].

国内外目前推荐的NAFLD一线治疗方案是改善饮食和生活方式[53-54]. 短期内一定程度的体质量下降有益于包括NAFLD在内的MS组分康复, NAFLD患者的血清生化异常及肝组织脂肪变、炎症和纤维化程度通常伴随体质量下降而显著改善甚至恢复正常[55]. 绝大多数初级预防保健医生以及非消化科/非肝病科专家都知道饮食调整是NAFLD的一线治疗方案[32-34]、减肥是NAFLD的首要治疗任务[33,34]、并会建议患者加强体育锻炼[33], 但初级预防保健医生接诊的NAFLD患者中只有14.7%曾被医生建议进行饮食改善和加强锻炼[45]. 目前NAFLD传统的管理主要是治疗潜在的并发症, 因为尚无针对NAFLD的特效治疗药物[56-58]. 尽管医务人员绝大多数都很重视NAFLD患者的代谢和心血管问题, 并了解其多学科性质, 强调建立多学科的合作网络优化NAFLD管理[33,40], 但多项调查结果均表明初级预防保健医生及非消化科/非肝病科专家在管理NAFLD时转诊率很低[32-34,45]. 胃肠科就诊的NAFLD患者只有20%来自代谢性疾病科室[40], 肥胖作为脂肪肝的危险因素早已被公认[59], 但其中69%并未将超重列为干预治疗的目标[40]. 另外, 尽管美国指南[60]强力推荐维生素E用于治疗无糖尿病的NASH成人的肝损伤, 但美国80%的初级预防保健医生并不知道维生素E对改善NAFLD肝组织学的意义, 并对指南推荐的其他NASH治疗药物认知不足[34].

总之, 初级预防保健医生对NAFLD的管理缺乏一致性且忽略了患者很多重要的信息. NAFLD的有效管理需要加强初级预防保健医生、二级、三级医务人员之间的沟通合作. 全科医生、专家、患者之间的良好沟通可降低NAFLD发病率[61]. NAFLD不仅是糖尿病、肝病专家, 而且需要初级预防保健医生、心脏病专科、肾病科医师及流行病学、病理学专家的重视. 最后, 学术中心和科学协会应更多的重视初级保健教育, 且需要对其进行更多的研究[62].

2 影响NAFLD认知度的主要因素

国内外关于NAFLD认知度影响因素的研究并不多见. 现已完成的研究中被证实存在的影响因素如下所述.

2.1 影响普通人群NAFLD认知度的主要因素

2.1.1 年龄: 有调查发现, 中年人对NAFLD认知的比例较30岁以下的青年及50岁以上的老年高, 青年组最低[16]. 可是, Wieland等[17]的调查却显示年龄与NAFLD认知度无明显相关性. 因此, 年龄对公众NAFLD认知度的影响有待后续研究进一步验证.

2.1.2 学历: Leung等[16]的研究发现学历越高, 脂肪肝认知度越高, 大学及以上对NAFLD的认知度明显较其他学历高. 可是, 王翠玉等[27]却发现文化水平与健康知识的了解程度并非成比例, 文化程度较高的患者对疾病可预防性的认知亦很低; Wieland等[17]也发现患者文化程度与其NAFLD认知度不相关. 为此, 学历对公众NAFLD认知度的影响仍有待大规模的深层次研究加以验证.

2.1.3 职业: Leung等[16]发现, 公众NAFLD认知度与其职业关系密切, 对NAFLD表示了解的受访者中, 管理人员及专业人士、家庭主妇、文职及服务人员、生产工人、学生、其他等的比例分别是32.4%、15.8%、3.6%、4.8%、21.6%、21.8%. 但是此类研究采用的是单因素分析, 尚缺乏多因素分析进行验证, 因而职业是否对公众NAFLD认知存在影响还有待进一步证实.

2.1.4 其他: 据报道, 既往有肝病病史或进行过肝功能检测的人群对NAFLD认知相对较高, 而性别、是否肥胖、BMI与疾病认知无明显相关[16], 种族、经济收入、是否伴有胰岛素抵抗、是否伴有代谢性疾病对患者的NAFLD认知程度亦无影响[17]. 上述因素对公众NAFLD认知度的影响仍有待深入研究证实.

2.2 影响医务人员NAFLD认知度的主要因素

2.2.1 医务人员专业: 研究显示, 代谢专科医师接诊的NASH高危患者相对较多, 且对NAFLD认知度相对较高[32]; 相比肝病科和消化科医生, 初级预防保健医生对NAFLD作为慢性肝病常见原因及其治疗方法的认知明显不足, 更容易忽略患者潜在的危险因素[50]、更可能对患者做出不恰当的筛查[45,50]. 由于目前关于医务人员NAFLD认知度影响因素的研究较罕见, 科室对医务人员NAFLD认知度的影响还有待深入研究证实.

2.2.2 NAFLD知识培训经历: 据报道, 全科医生接受NAFLD知识培训前, 只有4.7%认为MS可引起转氨酶升高、近1/3不了解NAFLD的定义、2/3以上认为NAFLD人群患病率为5%-10%、只有39.5%对诊断措施有正确的认知, 培训后, 上述问题的正确回答率超过80%. 尤其当知道了胰岛素抵抗是NAFLD的重要发病机制后, 超过50%会对肥胖和糖尿病患者进行NAFLD筛查. 其次, 对肝毒性药物的了解也有所提高[35]. 同样, NAFLD知识培训经历对医务人员NAFLD认知的影响亦有待深入研究.

■应用要点

明确公众及医务人员对NAFLD的认知现状及相关影响因素, 以便制定合理、经济、行之有效的疾病预防和管理方案, 对于今后如何加强NAFLD的规范化管理, 怎么开展健康教育, 提高患者疾病预防能力, 如何提供更有效的途径和措施提高NAFLD认知程度等方面来控制和管理NAFLD.

3 结论

由于NAFLD的越来越高的发病率和死亡率, 将给患者带来严重的心理、行为学压力和巨额的医疗费用[63], 控制NAFLD发病率不能单纯依靠药物, 需综合考虑各方面因素, 应以预防为主[12]. NAFLD的成功管理离不开积极的公众、有能力的基层医务人员、专业人员及多学科合作网络的建立[64]. 健康宣教是公众了解NAFLD的主要途径[16,26,28], 公众绝大多数都希望深层次的了解NAFLD相关知识, 但医护健康宣教薄弱是全球普遍存在的问题[16,17,27]. 医务人员对NAFLD及其相关并发症的认知不全可能会导致某些方面的漏诊和管理欠缺[35,50,65,33,39,40], 诊疗过程中过分依赖转氨酶, 可能低估NAFLD患者的病情[40]. 大量的研究[16,33,35,39,50,65]结果提示需要更多的关注NAFLD医疗教育并把重点放在NAFLD的综合管理上. 对指南的良好的认知以及教育培训计划可改善临床医务人员管理NAFLD的能力[35,50], 不同医疗机构推出的指南一致性最终可提高NAFLD的临床管理[50]. 加强对公众及医务人员NAFLD的健康宣教, 提高其对NAFLD的认知度是控制NAFLD发病率、优化NAFLD管理的关键.

4 参考文献

1 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 宓余强, 施军平, 范建高. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 652-655

2 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic

名词解释

疾病认知: 是一个心理学范畴的概念, 又被称为疾病感知, 是指个体在疾病状态或健康受到威胁情况下, 通过个体的认知评价及对疾病的情绪表述, 唤起自身的心理应对反应, 从而对疾病的认知评价起重新修正和调节的作用, 进而影响患者的最终康复.

steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]

3 Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005; 43: 508-514 [PMID: 16006003]

4 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233 DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6419]

5 Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, Zhou TY, Chen EQ, Tang H. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 377-382 [PMID: 19666406]

6 石晓东, 魏琪, 何淑梅, 陶育纯, 孙捷, 牛俊奇. 中国东北地区成人非传染性疾病的流行病学调查及影响因素分析. 吉林大学学报(医学版) 2011; 37: 379-484

7 Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, Yeung DK, Yiu KK, Chu SH, Woo J, Chan FK, Chan HL. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61: 409-415 [PMID: 21846782 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300342]

8 Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891 [PMID: 22102439 DOI: 10.1136/bmj.d6891]

9 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]

10 Duan XY, Qiao L, Fan JG. Clinical features of nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 18-27 [PMID: 22251466 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60120-3]

11 Bouziana SD, Tziomalos K. Inhibition of apoptosis in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 4-8 [PMID: 23516172 DOI: 10.4292/wjgpt.v4.i1.4]

12 董申琴, 陈莉, 邵小青, 靳春艳. 社区强化干预对改善高脂血症居民生活方式的作用. 中华现代护理杂志 2010; 16: 1756-1759

13 曹召伦. 慢性乙型肝炎病毒感染者疾病认知与神经心理学研究. 合肥: 安徽医科大学, 2007: 12

14 尹心红, 李乐之. 综合干预对单纯性脂肪肝患者治疗效果的影响. 现代护理 2008; 13: 2654-2656

15 Jun DW, Cho YK, Sohn JH, Lee CH, Kim SH, Eun JR. A study of the awareness of chronic liver diseases among Korean adults. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 99-105 [PMID: 21757980 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.2.99]

16 Leung CM, Lai LS, Wong WH, Chan KH, Luk YW, Lai JY, Yeung YW, Hui WM. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanding problem with low levels of awareness in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1786-1790 [PMID: 19686415 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05914.x]

17 Wieland AC, Mettler P, McDermott MT, Crane LA, Cicutto LC, Bambha KM. Low awareness of nonalcoholic fatty liver disease among patients at high metabolic risk. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: e6-e10 [PMID: 24440943 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000075]

18 松崎松平. 脂肪肝作为生活习惯北京的现状和问题. 日本医学介绍 2001; 22: 226

19 唐芳. 超声诊断脂肪肝与不良生活习惯的调查研究. 中国保健营养 2012; 7: 2326-2327

20 曾民德, 王炳元, 陈成伟, 施瑞华, 厉有名, 侯晓华, 宣世英, 邹晓平, 李瑜元, 江家骥, 宋震亚, 范建高, 茅益民. 非酒精性脂肪性肝病患者基本特征及诊疗规范的调查研究. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 362-366

21 Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129 [PMID: 19827166 DOI: 10.1002/hep.23276]

22 Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn SE, Clark JM. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2156-2163 [PMID: 20664019 DOI: 10.2337/dc10-0856]

23 夏培君, 郭玉婷, 杨永红, 欧阳健东, 王岷, 赵广香. 脂肪肝患者与相关知识认知程度的调查. 临床荟萃 2006; 21: 89-91

24 Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-330 [PMID: 20207596 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.016]

25 Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, Chiu CC, Chuang WL, Tsai TR, Yu ML. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118-2123 [PMID: 18031368 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x]

26 陈宜香. 健康体检人群脂肪肝相关知识的调查分析. 临床护理杂志 2008; 7: 7-8

27 王翠玉, 郑瑞丹, 周莹, 蔡榕华. 非酒精性脂肪肝性肝炎患者自我保健状况调查分析. 护理学报 2007; 14: 22-24

28 王淑梅, 林焙静, 张友娟. 社区脂肪肝患者健康教育需求的相关调查. 西南军医 2012; 14: 838-839

29 Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1712-1723 [PMID: 24587650 DOI: 10.3478/wjg.v20.i7.1712]

30 姜慧卿. 非酒精性脂肪肝的临床表现和病理学特点. 中国全科医学 2007; 10: 2030-2031

31 滕云, 罗友昌. 脂肪肝患者相关知识知晓率调查. 上

海预防医学杂志 2007; 19: 221-222
32 Wieland AC, Quallick M, Truesdale A, Mettler P, Bambha KM. Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2809-2816 [PMID: 23843097 DOI: 10.1007/s10620-013-2740-8]
33 Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J* 2013; 43: 247-253 [PMID: 22646061 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02848.x]
34 Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2013; 12: 758-765 [PMID: 24018493]
35 Grattagliano I, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Moschetta A, Palasciano G, Portincasa P. Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17: 389-394 [PMID: 19104698]
36 Packard CJ. Theyear in lipid disorders. Oxford: Clinical Publishing, 2007: 3-26
37 Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 1-18 [PMID: 24274861 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.019]
38 Yilmaz Y, Younossi ZM. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 19-31 [PMID: 24274862 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.018]
39 Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005; 147: 839-842 [PMID: 16356443 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.07.020]
40 Ratziu V, Cadranel JF, Serfaty L, Denis J, Renou C, Delassalle P, Bernhardt C, Perlemuter G. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. *J Hepatol* 2012; 57: 376-383 [PMID: 22521354 DOI: 10.1061/j.jhep.2012.03.019]
41 Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 272-282 [PMID: 20171943 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.021]
42 Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935-1944, 1944.e1 [PMID: 19010326 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.018]
43 Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454 [PMID: 21987480 DOI: 10.1002/hep.24725]
44 Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292 [PMID: 12774006 DOI: 10.1053/jhep.2003.50229]
45 Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 10-14 [PMID: 24890441 DOI: 10.1038/ajg.2014.134]
46 Johnston KN, Young M, Grimmer-Somers KA, Antic R, Frith PA. Why are some evidence-based care recommendations in chronic obstructive pulmonary disease better implemented than others? Perspectives of medical practitioners. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 659-667 [PMID: 22259242 DOI: 10.2147/COPD.S26581]
47 Fan JG, Jia JD, Li YM, Wang BY, Lu LG, Shi JP, Chan LY. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18: 163-166). *J Dig Dis* 2011; 12: 38-44 [PMID: 21276207 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00476.x]
48 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 207-209
49 Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-1465 [PMID: 10535437 DOI: 10.1001/jama.282.15.1458]
50 Kallman JB, Arsalla A, Park V, Dhungel S, Bhatia P, Haddad D, Wheeler A, Younossi ZM. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1019-1024 [PMID: 19220207 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03961.x]
51 Afdhal NH. Management of nonalcoholic fatty liver disease: a 60-year-old man with probable nonalcoholic fatty liver disease: weight reduction, liver biopsy, or both? *JAMA* 2012; 308: 608-616 [PMID: 22760235 DOI: 10.1001/jama.2012.8402]
52 Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544 [PMID: 19625277 DOI: 10.1136/gut.2008.171280]
53 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066 [PMID: 16140415 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.008]
54 Chan HL, de Silva HJ, Leung NW, Lim SG, Farrell GC. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 801-808 [PMID: 17565632 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04977.x]
55 范建高. 国内外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的异

同行评价
本文提供了较充足而且有意义的信息.

同. 临床肝胆杂志 2012; 28: 493-495
56 Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 211-225 [PMID: 23148186 DOI: 10.1177/2042018811419157]
57 Finelli C, Tarantino G. Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6790-6800 [PMID: 23239917 DOI: 10.3748/wjg.v18.i46.6790]
58 Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5839-5847 [PMID: 23139599 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5839]
59 Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, Massip J, Caballería L, Bru C, Caballería J, Vidal J, Salleras L, Rodés J. [Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in apparently healthy adult men]. *Med Clin* (Barc) 2000; 114: 561-565 [PMID: 10846673]
60 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
61 Bradley KA, Epler AJ, Bush KR, Sporleder JL, Dunn CW, Cochran NE, Braddock CH, McDonell MB, Fihn SD. Alcohol-related discussions during general medicine appointments of male VA patients who screen positive for at-risk drinking. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 315-326 [PMID: 12047727 DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.10618.x]
62 Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007; 53: 857-863 [PMID: 17872748]
63 Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012; 129: 557-570 [PMID: 22351884 DOI: 10.1542/peds.2011-2912]
64 de Silva HJ, Dassanayake AS. Non-alcoholic fatty liver disease: confronting the global epidemic requires better awareness. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1705-1707 [PMID: 20136955 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06026.x]
65 Loguercio C, Tiso A, Cotticelli G, Blanco Cdel V, Arpino G, Laringe M, Napoli L, Piccinocchi G, Bonfrate L, Grattagliano I, Ubaldi E, Portincasa P. Management of chronic liver disease by general practitioners in southern Italy: unmet educational needs. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 736-741 [PMID: 21616733 DOI: 10.1016/j.dld.2011.04.013]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5311

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5311-5317
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状

张建龙, 李迎春, 李松蔚

张建龙, 昆明医科大学第二附属医院影像医学与核医学 云南省昆明市 650101

李迎春, 李松蔚, 昆明医科大学第二附属医院放射科 云南省昆明市 650101

张建龙, 昆明医科大学影像医学与核医学专业在读研究生, 主要从事介入治疗、CT诊断方面的研究.

云南省卫生科技计划资助项目, Nos. 2012WS0107, 2014NS112

作者贡献分布: 本文综述由张建龙完成; 李迎春与李松蔚审校.

通讯作者: 李迎春, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆明滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院放射科. yc303@vip.sina.com
电话: 0871-5351281-2241

收稿日期: 2015-09-22
修回日期: 2015-10-20
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Jian-Long Zhang, Ying-Chun Li, Song-Wei Li

Jian-Long Zhang, Department of Imaging and Nuclear Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Ying-Chun Li, Song-Wei Li, Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Health Science and Technology Program of Yunnan Province, Nos. 2012WS0107 and 2014NS112

Correspondence to: Ying-Chun Li, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. yc303@vip.sina.com

Received: 2015-09-22
Revised: 2015-10-20
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) has been extensively used to treat the complications of portal hypertension and should be considered the first-line treatment for hemorrhage of acute esophagogastric varices caused by portal hypertension. However, stent stenosis or occlusion after TIPS is the main cause of shunt dysfunction and surgical failure. This paper aims to make a comprehensive review of stents, with the focus being on the development of stents and stent coat material, the reason of shunt stenosis or occlusion, and the revision of shunt.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Bare stents; Covered stents; Stent coat material; Fluency stent; Viatorr stent; Shunt; Shunt dysfunction; Restenosis; Revision

Zhang JL, Li YC, Li SW. Shunt stenosis or occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5311-5317
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5311.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5311

摘要

经颈静脉肝内门腔分流术, 目前已广泛应用于肝硬化门脉高压并发症的治疗, 尤其是门脉高压引起的胃底食管静脉曲张破裂出血,

背景资料
经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), 作为治疗门脉高压症伴食管胃底静脉曲张破裂出血的重要方法, 他止血快, 疗效明显, 被选患者范围广, 微创等特点, 使其越来越受临床医生的青睐. 但术后支架的狭窄或闭塞是导致分流道功能障碍, 患者症状复发的主要原因. 所以针对支架狭窄和闭塞的形成原因、预防、再治疗等显得尤为重要.

同行评议者
龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院

研发前沿
术前多层螺旋CT及多层螺旋CT门静脉造影检查, 采用最大密度投影、多平面重建等技术, 建立肝静脉到门静脉的空间解剖关系, 明确肝静脉穿刺点和门静脉靶点的空间对应关系, 可明显减少肝内的穿刺次数, 减少对肝脏的损伤.

经颈静脉肝内门腔分流术更应作为一线治疗方案. 然而, 术后支架的狭窄或闭塞是引起分流道功能障碍导致手术失效的主要原因. 本文着重回顾支架、覆膜材料的发展, 分流道狭窄或闭塞的原因以及分流道的再次修复.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经颈静脉肝内门腔分流术; 裸支架; 覆膜支架; 覆膜材料; Fluency支架; Viatorr支架; 分流道; 分流道功能障碍; 再狭窄; 分流道修复

核心提示: 回顾了支架和覆膜的材料探索简史, 阐述了不同类型支架狭窄或阻塞的多发部位、形成原因, 归纳了预防支架狭窄或闭塞的不同方法, 总结了支架狭窄或闭塞后的治疗方法.

张建龙, 李迎春, 李松蔚. TIPS术后支架狭窄或闭塞的研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5311-5317 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5311.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5311

0 引言

经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是指利用支架在肝内建立门静脉分支到肝静脉分支的门静脉-腔静脉人工血流通路, 同时栓塞食管胃底曲张静脉, 起到外科分流加断流术的双重作用, 治疗和预防曲张静脉破裂出血、顽固性腹水等肝硬化并发症. TIPS与传统外科手术相比, 具有操作简单、并发症少、死亡率低、适应症更广泛的特点. 但TIPS术后, 肝性脑病和支架的狭窄或闭塞是影响其远期疗效的主要原因. 本文就TIPS术后支架狭窄或闭塞的原因作一综述, 希望对不同类型支架的使用有更加科学全面的认识.

1 TIPS支架简史及类型

从1969年Rosch等第一次提出在肝内建立门-腔静脉分流的概念, 到1989年Richter等[1]首次将TIPS应用于临床, 再到现如今的一片繁荣景象, 期间不同材料、不同类型的支架使用是推动这项技术发展的可靠保证之一.

1.1 裸支架 TIPS技术早期使用的球囊扩张式支架, 是以金属钽丝为材料编制而成的Strecker stent支架. 该支架的优点是: 表面带有负电荷氧化层, 可以减少血栓形成; 密度高, 在X线下显影清晰, 有利于准确定位; 有良好的核磁共振兼容性, 可行磁共振成像检查. 缺点是: 钽丝太过柔软, 径向支撑力不够, 难以抵抗和支撑肝组织的压缩, 易出现成角和早期分流道闭塞; 该支架与肝实质间摩擦系数低, 释放时易漂浮; 已被弃用[2,3]. 20世纪90年代初有学者使用316L不锈钢为材料的Z型或改良螺旋形Z型支架, 其优点是: 可视性好. 缺点: 形态恢复力较强, 使支架两端易嵌入肝静脉或门静脉内造成支架闭塞, 已弃用[3]. 之后, Wallstent自膨式支架被用于TIPS, 其优点是: 具有较高的支撑强度和硬度; 膨胀性、顺应性较好;有良好的生物相容性和抗腐蚀性; 可视性好, 定位准确, 当释放<55%, 释放不满意扔可回收重新定位释放. 缺点: 释放后易出现支架大幅度缩短以及强大的金属弹性使支架短时间内变回设计形态, 使支架两端易嵌入肝静脉上壁或门静脉下壁内, 导致支架“盖帽”现象发生, 造成支架早期闭塞[2-4]. 目前使用最多的是镍钛形状记忆合金自膨式支架, 他有激光镂刻和编织2种制作方式, 前者是使用的主流; 其优点是: 有优良的形状记忆和超弹性, 有足够的韧度和支撑力, 有优良的耐疲劳性能; 有良好核磁共振兼容性; 有良好的生物相容性和抗腐蚀性. 缺点是: 密度相对较低, X光线下可视性差, 需要做marks标记; 过长的分流道或者角度较大的分流道, 支架内可出现折曲[2,3,5]. Dotter等[6]1983年报道镍钛合金支架应用于血管和胆管内. Rossi等[7]1996年报道使用镍钛合金Strecker支架应用于TIPS手术, 之后镍钛形状记忆合金自膨式支架应用于TIPS手术[8], 他们认为: 镍钛合金支架行TIPS是安全可行的, 短期通畅率值得肯定.

1.2 覆膜支架 覆膜支架是由金属支架的表面涂覆一层生物性聚合物或支架内衬托移植物构成, 不但具有普通支架的支撑作用, 还通过膜的机械性阻隔和膜表面的特殊物质起到防治血栓形成和内膜过度增生的作用[9]. 自1995年起, 至今已有聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)、聚对苯二甲酸乙二酯(polyethylene glycol terephthalate, PET)、聚氨酯复合物(PUs)、硅酮、小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)等为材料的覆膜支架应用于TIPS的实验和临床治疗.

1.2.1 PET: 俗称涤纶, 具有耐热、耐腐蚀性, 强

韧性等特点[10]. PET覆膜支架在临床上广泛应用于主动脉重建术及胸腹主动脉瘤的治疗, 但在TIPS中, 其应用并不多见[11]. Otal等[12]和Haskal等[13]的动物实验提示: PET移植物的支架致炎性强, 支架早期闭塞率高, 并不能显著延长TIPS分流道的通畅时间. Krajina等[14]和Lau等[15]的小样本临床实验提示: PET作为覆膜材料可限制支架内内膜生长, 但有较高的致炎和致血栓性阻碍了他在TIPS中的应用.

1.2.2 聚氨酯复合物: 覆膜具有强度高、耐腐蚀性、不易老化, 展开充分, 展开不回缩, 支撑力强, 稳定性好等特点[16]. Haskal等[17]和张曦彤等[18]使用聚氨酯复合物覆膜支架行TIPS动物实验, 他们的研究结果表明: 聚氨酯复合物作为覆膜材料可有效防止增生组织向分流道内生长, 但其有较高的致血栓性, 易发生支架的狭窄或闭塞.

1.2.3 硅酮: 硅酮材料有良好的延展性和牢固性, 硅酮覆膜支架较多使用于非血管腔[19]. 早期Tanihata等[20]将外覆硅酮材料的Wallstent支架用于TIPS的动物实验研究, 他们认为硅酮有很强的致血栓性以及异物反应导致支架早期闭塞. 李文涛等[21]也做了类似的动物实验研究并认为: 国产硅酮膜支架的血液相容性不优于裸支架. 硅酮材料的血液相容性差、致血栓性强使其并不适合作为TIPS支架的覆膜材料.

1.2.4 SIS: 是一种天然的细胞外基质, 他没有血管, 不含细胞, 没有免疫原性. 其在临床异体移植中, 被用作血管壁、膀胱壁、骨、肌腱、泌尿道、胰岛、神经等组织缺损的代用品[22,23]. Hiraki等[24]和王晓白等[25]均采用SIS作为覆膜材料制备覆膜支架行TIPS动物实验. 他们的结果表明SIS覆膜支架短期狭窄率高, 不能明显提高TIPS术后分流道的通畅率, 但可有效防止增生的纤维组织向分流道内生长, 减轻血栓形成、炎性反应、新生胆管增生及异物反应等.

1.2.5 膨体聚四氟乙烯: 膨体聚四氟乙烯(expended PTFE, ePTFE)由PTFE经双向拉伸工艺制备而成, 可形成约0.1-1.5 μm级别的微小孔道结构[26]. 其特点: 首先, ePTFE膜继承了PTFE摩擦系数低、耐腐蚀、抗老化、低表面能的优点, 具有良好的生物相容性及其特有的微孔结构, 人体组织细胞及血管组织可长在其微孔中, 形成组织连接, 如同自体组织一样. 其次, 他质地柔软, 弹性和硬度与软组织相似, 有较好的抗张强度. 再次, 经过近30年的临床观察, ePTFE没有发生免疫变态反应, 无毒性、无致癌、无致敏等不良反应, 且很少发生排异反应. ePTFE的这些特点使其很快成为首选的支架覆膜材料[15]. 在TIPS的使用上Nishimine等[27]、Haskal等[28]较早使用ePTFE的覆膜支架在家猪体内建立TIPS分流道模型, 他们的结论是: ePTFE覆膜支架在延长分流道通畅率上要优于裸支架. Saxon等[29]、Haskal等[30]、Rose等[31]较早使用ePTFE覆膜支架应用于临床, 他们的结果也是: ePTFE覆膜支架可以显著的延长分流道通畅时间. 目前比较成熟的2种用于TIPS的ePTFE覆膜支架是: Viatorr覆膜支架和Fluency覆膜支架.

Viatorr覆膜支架, 是以镍钛合金为径向力支撑, 包绕3层ePTFE覆膜材料. 他由两部分组成, 伸入门脉端的2 cm裸支架区以及链接后面5-8 cm的覆膜区, 两部分之间用金属环分隔并有黄金标志物作为marker, 目前有直径8、10、12 mm 3种类型, 是专用于TIPS的覆膜支架, 目前在欧美国家使用较多.

Fluency覆膜支架, 也是以镍钛合金为径向支撑力, 2层全段ePTFE覆膜材料包绕, 内含碳涂层, 两端只有2 mm的裸区, 主要用于外周血管. 由于Viatorr覆膜支架未进入中国市场, 目前Fluency覆膜支架作为替代品应用于国内TIPS手术.

创新盘点

本文对Fluency支架和Viatorr支架这两种国内外主流使用支架, 从支架的构造形态、支架狭窄或闭塞的好发部位、形成原因等方面进行了阐述.

2 支架狭窄或闭塞的原因

2.1 裸支架狭窄或闭塞的原因 裸支架的狭窄或闭塞以发生在分流道的肝实质内和肝静脉端最为多见. 造成肝实质分流道内狭窄或闭塞的原因如下: (1)支架内血栓形成: 分流道内大量胆汁漏出, 引起炎症反应, 抑制内皮细胞的生长及功能, 促进血栓的形成, 导致分流道的早期狭窄或闭塞; 穿刺过程中对肝实质细胞的损伤, 会启动凝血系统, 使血小板聚集, 纤维素沉积, 和红细胞吸附, 进而导致血栓形成; 支架置入后血液直接与肝实质和金属支架接触, 激发凝血系统, 导致血栓的形成; (2)假性内膜的增生: 分流道内胆汁漏出, 引起炎症反应, 导致假性内膜过度增生; 术中穿刺及球囊扩张时对周围肝实质细胞造成损伤, 引发炎症反应和纤维修复反应, 进而刺激假性内膜过度增生; 肝实质细胞对金属支架的排异反应, 引发炎症反

应用要点
本文从支架材料、覆膜材料着手, 阐述了裸支架、Fluency支架、Viatorr支架的狭窄或闭塞的形成原因、多发部位以及预防延长支架通畅率的不同方法和狭窄或闭塞后的治疗方法.

应, 刺激假性内膜的过度增生; (3)支架陷入肝组织中或分流道内局部肝细胞的过度生长, 经支架网孔进入分流道内造成狭窄; (4)支架的径向支撑力不够出现塌陷或支架未经球囊扩张, 在肝实质内成角过大造成支架内的狭窄或闭塞[32-39].

造成肝静脉端狭窄的原因: (1)支架的末端没有完全覆盖肝静脉, 分流道出口处局部血流量和压力增高, 导致局部血液涡流和湍流的形成, 加之血流对肝静脉壁的冲刷和支架对肝静脉壁的机械刺激, 这些因素叠加, 久之, 就会刺激肝静脉内膜的过度增生, 引起肝静脉端分流道狭窄[38,40,41]. Clark等[42]报道107例使用裸支架行TIPS分两组, A组47例支架肝静脉端位于肝静脉内, B组60例支架肝静脉端位于肝静脉和下腔静脉链接处, 结果显示B组术后12 mo支架通畅率优于A组. 表明支架完全覆盖肝静脉可延长支架的通畅率; (2)支架放置时定位不够准确, 支架术后的移位.

2.2 覆膜支架狭窄或闭塞的原因

2.2.1 Viatorr覆膜支架: (1)肝静脉端的狭窄或闭塞. Viatorr覆膜支架以肝静脉端狭窄或闭塞最为多见. Angeloni等[43]、Hausegger等[44]、Rossi等[45]分别报道32例、71例、53例患者使用Viatorr覆膜支架, 术后1年的随访情况, 分别有3例、3例、5例发生肝静脉端狭窄. 他们认为形成原因为: 支架不能够完全覆盖肝静脉端到达下腔静脉链接处. 造成支架肝静脉端不能完全覆盖到下腔静脉连接处的原因有3点: 选用支架长度不够; 支架长度足够的前提下, 由于操作者技术或经验问题导致支架释放位置过低[43,45]; 支架释放后本身的轴向弹性张力, 使支架逐渐变伸直, 分流道出口发生“盖帽”现象, 引起支架肝静脉端闭塞[46,47]; (2)门静脉端的狭窄或闭塞相对于肝静脉端要少. Angeloni等[43]、Hausegger等[44]、Rossi等[45]的报道分别有2例、1例、4例. 他们认为形成原因为: 支架释放的位置过高[44], 门静脉端裸支架区血栓的形成; 血栓形成多位于裸支架区或非覆膜与覆膜的连接处[44,45]; Viatorr支架在门脉端发生折叠导致狭窄[46]; (3)支架内狭窄或闭塞. 由于ePTFE覆膜材料的使用, Viatorr覆膜支架的支架内狭窄发生率很低. Angeloni等[43]、Rossi等[45]、Saad等[48]报道, 覆膜支架的覆膜部分没有发生支架内狭窄的情况. 但在Hausegger等[44]的报道中, 有1例发生支架内狭窄, 狭窄大约30%-40%. Vignali等[49]认为, 支架过长可能是造成支架内出现狭窄或闭塞的重要原因.

2.2.2 Fluency覆膜支架: (1)肝静脉端狭窄或闭塞. Fluency覆膜支架, 同样以肝静脉端的狭窄和“盖帽”最为多见[50]. 形成原因与Viatorr覆膜支架相似; (2)门脉端狭窄或闭塞. 由于Fluency覆膜支架结构不同, 他在门脉端的狭窄或闭塞的发生率要高于Viatorr覆膜支架[51]. 主要原因: 支架过长深入门静脉内, 支架壁可能阻塞门静脉分支开口导致局部血栓形成; 在满足肝静脉端充分覆盖情况下, 门脉端可能会出现伸入不足, 加上呼吸运动和肝硬化加重肝体积缩小的影响, 门脉端支架出口和门静脉壁贴近, 引起门脉端“盖帽”的发生[52]. 关于Fluency覆膜支架进入门脉端长度, 国内至今没有统一的标准. 如果进入过短, 覆膜部分不能覆盖门静脉穿刺入口; 如果进入过长可能会阻塞门静脉分支. 赵剑波等[50]建议将支架全覆膜部分进入门脉的长度控制在1 cm以内; (3)支架内狭窄. Fluency支架具有与Viatorr支架同样的覆膜结构, 所以Fluency支架内的狭窄发生率很低. 朱清亮等[53]报道, 80例患者使用Fluency覆膜支架的患者, 随访期间有6例出现支架内狭窄, 可能与血栓形成、纤维化等有关.

3 支架狭窄或闭塞的预防

3.1 术前影像学评估 随着影像技术和设备的快速发展, 术前多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)及多层螺旋CT门静脉造影(multi slice helical CT portography, MSCTP)检查, 采用最大密度投影、多平面重建、遮蔽表面显示和容积再现等后处理技术, 可明确肝静脉、下腔静脉、门静脉的空间位置解剖关系以及血管的直径大小, 了解肝内外组织的基本情况, 为选择最佳的穿刺位置、角度、方向、深度提供更多的信息支持, 减少支架折曲、打弯、成角的发生. 李松蔚等[54]认为: MSCT及MSCTP对TIPS联合胃冠状静脉栓塞术中准确引导门静脉穿刺及曲张静脉栓塞治疗具有重要指导意义. 汤善宏等[55]认为: TIPS术前肝-门静脉系统血管三维重建技术的使用, 可减少术中穿刺的次数. 因此, MSCT及MSCTP检查, 为TIPS术前评估提供了新方法, 对减少术后支架的狭窄

或闭塞提供了帮助.

3.2 术中分流道长度测量和支架长度选择 分流道长度的测量关系到支架长度的选择, 关系到支架能不能覆盖到肝静脉与下腔静脉的链接处, 更是关系到以后肝静脉端狭窄发生率的问题. Hausegger等[44]强调, 要认真测量门静脉壁到肝静脉与下腔静脉开口处之间的长度, 并选择合适支架覆盖分流道的全程. Rossi等[45]对于Viatorr覆膜支架, 给出的建议是选择比测量距离长1 cm的支架. Fulency支架的长度选择, 国内专家、学者没有给出明确建议. 因此, 在使用覆膜支架行TIPS手术时, 术中手术者的经验和对手术的熟练掌握至关重要[56].

3.3 双支架技术应用 由于Viatorr支架未在中国上市, 所以国内学者使用裸支架与Fluency支架联合, 模仿Viatorr支架门脉端结构, 应用于手术中, 效果较为理想[57]. 术中支架先从门脉端释放, 在优先满足门脉端需求的条件下, 如果支架不能够完全覆盖至肝静脉与下腔静脉的开口处, 多使用覆膜支架或者裸支架进行套接, 以延伸到肝静脉与下腔静脉开口处, 预防术后很快发生的肝静脉端支架狭窄或闭塞.

4 支架狭窄或闭塞的处理

TIPS术后支架狭窄或闭塞, 再次介入治疗是不可避免的, 国内外采用的修复方法大致相同.

4.1 分流道修复 分流道修复包括球囊扩张和再次支架置入.

球囊扩张多用于肝静脉端的狭窄. 对于选择使用球囊扩张的标准, 国内外没有太明确的定义, 大多数学者根据肝静脉端狭窄的程度以及扩张后门静脉压力梯度来判定. 一般为肝静脉端的狭窄程度较小, 球囊扩张后门静脉压力梯度≤12 mmHg, 2009年美国肝病研究协会在《TIPS在治疗门脉高压症中的作用实践指南》[58]中的推荐值为标准.

再次支架置入, 在应对支架狭窄或闭塞时是最为常用和有效的方法, 1年内再次通畅率可达100%[59]. 肝静脉端或支架内的狭窄, 多使用覆膜支架套叠于原支架内, 达到支架通畅的目的. Luo等[60]研究认为Fluency支架在修复支架功能障碍, 延长支架通畅率方面优于Wallgraft支架. 门脉端支架狭窄或闭塞多使用裸支架或Viatorr支架套叠于原支架内, 以达到分流道通畅和门脉血流灌注的目的[45,46,61].

4.2 平行TIPS 在再次介入治疗的过程中, 当导丝不能穿过分流道的闭塞处时, 很多专家提出可采用建立平行TIPS的方法, 在肝内重新建立一条门静脉至肝静脉的分流道, 达到继续降低门静脉压力的目的[44,45,62].

目前, 导致TIPS术后支架狭窄或闭塞的因素是多方面的, 诸如支架材料, 支架类型, 支架释放位置, 术者的技术、经验等都会影响到TIPS术后支架的通畅情况. 目前, 在国内无法引进Viatorr覆膜支架的前提下, 大量使用Fluency支架的背景下, 对于从事TIPS手术的医务工作者来说, 探索使用Fluency覆膜支架的使用经验显得尤为重要.

同行评价

该文较为系统地综述了TIPS支架及覆膜材料的发展, 术后支架或分流道狭窄闭塞的原因及其预防与再次修复方法, 对于进一步规范TIPS技术的临床应用有一定的作用.

5 参考文献

1 Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. [The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method]. *Radiologe* 1989; 29: 406-411 [PMID: 2798853]

2 赵振心, 刘道志, 张一. 血管支架材料及其临床研究进展. 中国医疗器械杂志 2005; 29: 391-395

3 褚建国, 黄鹤, 孙鹏, 孙晓丽. TIPS支架的选择与远期疗效. 当代医学 2010; 16: 619-620

4 褚建国. 我国经颈静脉肝内门体分流技术的发展现状及其规范化. 中华介入放射学电子杂志 2013; 1: 72-77

5 马嘉丽, 于振华, 朱明, 缪卫东. 镍钛合金血管支架性能研究综述. 金属功能材料 2015; 22: 56-59

6 Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983; 147: 259-260 [PMID: 6828741 DOI: 10.1148/radiology.147.1.6828741]

7 Rossi P, Bezzi M, Salvatori FM, Broglia L, Maccioni F, Pizzi G, Abbondanza S, Bonomo G. Self-expanding stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt: experience with nitinol Strecker stents. *Eur Radiol* 1996; 6: 741-747 [PMID: 8934143 DOI: 10.1007/BF00187682]

8 Yoon CJ, Chung JW, Kim HB, Lee JW, Park JH. A new nitinol monofilament stent: early experience with use for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 200-204 [PMID: 12058215 DOI: 10.1007/s00270-001-0036-4]

9 曹广邵, 王晓白. 覆膜支架防治TIPS分流道再狭窄的研究进展. 介入放射学杂志 2008; 17: 670-674

10 刘婧. PET/蛭石纳米复合材料的研制. 北京: 中国地质大学, 2007

11 罗剑钧, 颜志平. 支架-移植物在TIPS术中的应用. 中国临床医学 2002; 9: 197-200

12 Otal P, Rousseau H, Vinel JP, Ducoin H, Hassissene S, Joffre F. High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 183-188 [PMID: 10082107 DOI: 10.1016/S1051-0443(99)70463-X]

13 Haskal ZJ, Brennecke LH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts formed with polyethylene terephthalate-covered stents: experimental evaluation in pigs. *Radiology* 1999; 213: 853-859 [PMID: 10580966 DOI: 10.1148/radiology.213.3.r99dc24853]
14 Krajina A, Hulek P, Ferko A, Nozicka J. Extrahepatic portal venous laceration in TIPS treated with stent graft placement. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 667-670 [PMID: 9222668]
15 Lau CT, Scott M, Stavropoulos SW, Soulen MC, Solomon JA, Clark TW. Dacron-covered stent-grafts in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 725-729 [PMID: 16000648 DOI: 10.1148/radiol.2362040766]
16 刘道志, 奚廷斐. 微创介入医疗器械与材料产业的现状和发展趋势. 中国医疗器械信息 2006; 12: 1-14
17 Haskal ZJ, Brennecke LJ. Porous and nonporous polycarbonate urethane stent-grafts for TIPS formation: biologic responses. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 1255-1263 [PMID: 10527205 DOI: 10.1016/S1051-0443(99)70228-9]
18 张曦彤, 姜宏, 徐克等. 覆膜支架TIPS分流道狭窄病理基础的实验研究. 中国医学影像技术 2003; 16: 653-655
19 伍筱梅. 大气道狭窄的支架治疗. 介入放射学杂志 2002; 11: 278-280
20 Tanihata H, Saxon RR, Kubota Y, Pavcnik D, Uchida BT, Rosch J, Keller FS, Yamada R, Sato M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with silicone-covered Wallstents: results in a swine model. *Radiology* 1997; 205: 181-184 [PMID: 9314982 DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314982]
21 李文涛, 王建华, 刘清欣, 瞿旭东. 国产硅酮覆膜支架血液相容性的实验研究. 介入放射学杂志 2005; 14: 175-177
22 张凤兰, 李华, 徐力群, 张陈平. 小肠黏膜下层作为组织工程支架材料的性能研究. 口腔颌面外科杂志. 2006; 16: 219-221
23 张歌, 田伟. 小肠黏膜下层作为组织工程支架材料的研究进展. 沈阳医学院学报 2011; 13: 54-56
24 Hiraki T, Pavcnik D, Uchida BT, Timmermans HA, Wu RH, Niyyati M, Keller FS, Rösch J. Small intestinal submucosa sandwich Zilver stent-grafts for TIPS: experimental pilot study in swine. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2005; 14: 32-38 [PMID: 16754151 DOI: 10.1080/13645700510010818]
25 王晓白, 曹广劭, 张红, 张艳. 小肠黏膜下层覆膜支架预防家猪经颈静脉肝内门腔静脉分流术后分流道狭窄. 中国介入影像与治疗学 2010; 7: 571-575
26 丁建武, 卢辉. 膨体聚四氟乙烯(ePTFE)膜的应用与发展. 广东化工 2014; 9: 127-128
27 Nishimine K, Saxon RR, Kichikawa K, Mendel-Hartvig J, Timmermans HA, Shim HJ, Uchida BT, Barton RE, Keller FS, Rösch J. Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine. *Radiology* 1995; 196: 341-347 [PMID: 7617843 DOI: 10.1148/radiology.196.2.7617843]
28 Haskal ZJ, Davis A, McAllister A, Furth EE. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation. *Radiology* 1997; 205: 682-688 [PMID: 9393521 DOI: 10.1148/radiology.205.3.9393521]
29 Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, Petersen BD, Benner KG, Rabkin J, Keller FS. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 539-548 [PMID: 9232568 DOI: 10.1016/S1051-0443(97)70606-7]
30 Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999; 213: 759-766 [PMID: 10580950 DOI: 10.1148/radiology.213.3.r99dc28759]
31 Rose JD, Pimpalwar S, Jackson RW. A new stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Br J Radiol* 2001; 74: 908-912 [PMID: 11675307 DOI: 10.1259/bjr.74.886.740908]
32 LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Roberts JP, Ascher NL. Histopathologic study of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1991; 2: 549-556 [PMID: 1797223 DOI: 10.1016/S1051-0443(91)72241-0]
33 LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 779-786 [PMID: 8281000 DOI: 10.1016/S1051-0443(93)71972-7]
34 Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Shiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics* 1993; 13: 1185-1210 [PMID: 8290720 DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290720]
35 Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K, Keller FS. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 487-497 [PMID: 8855524 DOI: 10.1016/S1051-0443(96)70789-3]
36 Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, Rumeau JL, Pascal JP, Vinel JP, Joffre F. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997; 25: 1064-1069 [PMID: 9141418 DOI: 10.1002/hep.510250503]
37 Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portasystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998; 28: 22-32 [PMID: 9657092 DOI: 10.1002/hep.510280105]
38 Teng GJ, Bettmann MA, Hoopes PJ, Wagner RJ, Park BH, Yang L, Baxter BR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effect of bile leak on smooth muscle cell proliferation. *Radiology* 1998; 208: 799-805 [PMID: 9722863 DOI: 10.1148/radiology.208.3.9722863]
39 滕皋军, 徐克. TIPS再狭窄的研究现状和进展. 介入放射学杂志 2005; 14: 87-91
40 罗剑钧, 颜志平. 支架–移植物在TIPS术中的应用. 中国临床医学 2002; 9: 197-200
41 Tesdal IK, Jaschke W, Bühler M, Adamus R, Filser T, Holm E, Georgi M. Transjugular intrahepatic

portosystemic shunting (TIPS) with balloon-expandable and self-expanding stents: technical and clinical aspects after 3 1/2 years' experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 29-37 [PMID: 8994721 DOI: 10.1007/s002709900105]
42 Clark TW, Agarwal R, Haskal ZJ, Stavropoulos SW. The effect of initial shunt outflow position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 147-152 [PMID: 14963180 DOI: 10.1097/01.RVI.0000109401.52762.56]
43 Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 280-285 [PMID: 15046218 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04056.x]
44 Hausegger KA, Karnel F, Georgieva B, Tauss J, Portugaller H, Deutschmann H, Berghold A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 239-248 [PMID: 15028808 DOI: 10.1097/01.RVI.0000116194.44877.C1]
45 Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004; 231: 820-830 [PMID: 15118117 DOI: 10.1148/radiol.2313030349]
46 Cura M, Cura A, Suri R, El-Merhi F, Lopera J, Kroma G. Causes of TIPS dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1751-1757 [PMID: 19020247 DOI: 10.2214/AJR.07.3534]
47 褚建国, 孙晓丽, 徐晓明, 黄鹤, 朴龙松, 吕春燕, 孙鹏, 杨淑慧, 刘姝英. 经肝段下腔静脉入路经颈静脉肝内门体分流术的适应证及解剖基础. 介入放射学杂志 2004; 13: 15-18
48 Saad WE, Darwish WM, Davies MG, Waldman DL. Stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: specialized TIPS stent-graft versus generic stent-graft/bare stent combination. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1512-1520 [PMID: 20801686 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.06.009]
49 Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F, Filauri P, Niola R, Cioni R, Petruzzi P. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 472-480 [PMID: 16037523 DOI: 10.2214/ajr.185.2.01850472]
50 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈 静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-633
51 Qi XS, Bai M, Yang ZP, Fan DM. Selection of a TIPS stent for management of portal hypertension in liver cirrhosis: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6470-6480 [PMID: 24914368 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6470]
52 蒋天鹏, 王黎洲, 李兴, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 经颈静脉肝内门体分流术手术使用全覆膜支架. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3265-3269
53 朱清亮, 阎东, 袁曙光, 李迎春, 胥莹, 童玉云. 80例e-PTFE覆膜支架在Tipss术后发生狭窄的随访. 当代医学 2011; 17: 23-25
54 李松蔚, 张捷, 沿东, 王家平, 孙勇, 童玉云, 李琳, 谢雯钰, 李迎春. 多层螺旋CT及门静脉造影在TIPS联合胃冠状镜面栓塞术前的应用价值. 介入放射学杂志 2015; 24: 476-480
55 汤善宏, 秦建平, 束庆飞, 蒋明德. TIPS术中引导门静脉分支穿刺方法. 介入放射学杂志 2014; 23: 640-643
56 徐克, 钟红珊. 迎接TIPS发展的第二个春天. 放射学实践 2006; 21: 449- 450
57 李常青, 李洪璐, 郭江, 魏建, 赵冬, 蔡亮, 段又佳, 罗燕. 双支架技术在TIPS治疗中的临床应用研究. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 50-54
58 Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 306 [PMID: 19902484 DOI: 10.1002/hep.23383]
59 Saxon RR. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 217-219 [PMID: 15028804 DOI: 10.1097/01.RVI.0000116862.34422.A5]
60 Luo XF, Nie L, Wang Z, Tsauo J, Liu LJ, Yu Y, Zhou B, Tang CW, Li X. Stent-grafts for the treatment of TIPS dysfunction: fluency stent vs Wallgraft stent. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5000-5005 [PMID: 23946607 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.5000]
61 Tanaka T, Günther RW, Isfort P, Kichikawa K, Mahnken AH. Pull-through technique for recanalization of occluded portosystemic shunts (TIPS): technical note and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 406-412 [PMID: 20440498 DOI: 10.1007/s00270-010-9874-2]
62 Luo X, Nie L, Tsauo J, Wang Z, Tang C, Li X. Parallel shunt for the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction. *Korean J Radiol* 2013; 14: 423-429 [PMID: 23690708 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.3.423]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5318

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5318-5324
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

保留器官功能的胰腺切除术研究现状

林生荣, 肖卫东

背景资料
经典的胰腺切除术多需同时切除胰腺组织周围脏器, 其存在创伤大、疗程长和并发症较高的不足. 近年来, 对于胰腺良性或低度恶性肿瘤, 国内外学者提倡采取保留器官功能的胰腺切除术以及腹腔镜、机器人手术, 从而降低手术并发症, 改善患者术后的生活质量.

林生荣, 肖卫东, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

林生荣, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究.

江西省卫生和计划生育委员会科技计划基金资助项目, 20155171

作者贡献分布: 本文综述由林生荣完成; 肖卫东审校.

通讯作者: 肖卫东, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科.
frankxwd@126.com
电话: 0791-88694131

收稿日期: 2015-09-24
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Current research status of organ preserving pancreatectomy

Sheng-Rong Lin, Wei-Dong Xiao

Sheng-Rong Lin, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province, No. 20155171

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

Received: 2015-09-24
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

同行评议者
李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所

Abstract
Classic pancreatectomy procedures usually require resection of the pancreas and surrounding organs, having disadvantages of major trauma, long hospital stay and high morbidity. In order to preserve organ function as much as possible, many types of organ preserving pancreatectomy have been widely used in the treatment of benign pancreatic tumors and low-grade malignant lesions, including tumor enucleation, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, duodenum-preserving pancreatic head resection, middle segmental pancreatectomy, and spleen-preserving distal pancreatectomy. With the development of minimally invasive techniques in recent years, laparoscopic and robotic techniques have been also safely applied in organ preserving pancreatectomy. This article will review the current research status of organ preserving pancreatectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Organ-preserving; Pancreatectomy; Pancreatic neoplasms

Lin SR, Xiao WD. Current research status of organ preserving pancreatectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5318-5324 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5318.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5318

摘要
经典的胰腺切除术多需同时切除胰腺组织周围脏器, 其存在创伤大、疗程长和并发症

较高的不足. 为尽可能保留胰腺和胰周器官的功能, 各种保留器官功能的胰腺切除术已广泛应用于胰腺良性或低度恶性肿瘤的治疗. 保留器官功能的胰腺切除术主要包括肿瘤局部切除术、保留幽门的胰十二指肠切除术、保留十二指肠的胰头切除术、中段胰腺切除术、保留脾脏的胰体尾切除术等. 近年来, 随着微创技术的发展, 腹腔镜和机器人保留器官功能胰腺切除术也相继在临床开展. 本文就保留器官功能胰腺切除术式的研究现状作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 保留器官; 胰腺切除术; 胰腺肿瘤

核心提示: 保留器官功能的胰腺切除术能取得与经典胰腺切除术相同的治疗效果, 同时可以降低手术创伤、避免器官缺失以及缩短疾病疗程, 是治疗胰腺良性及低度恶性肿瘤的合理术式.

林生荣, 肖卫东. 保留器官功能的胰腺切除术研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5318-5324 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5318.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5318

0 引言

胰腺肿瘤(恶性疾病)经典的手术方式为: 肿瘤位于胰头部行胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD), 肿瘤位于胰体尾部行联合脾脏的远侧胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP), 肿瘤位于胰颈部时选择PD或DP. 然而对于胰腺良性或低度恶性肿瘤, 保留器官功能的胰腺切除术是更合理的术式. 保留器官功能的胰腺切除术主要包括肿瘤局部切除术(tumour enucleation, EN)、保留幽门的胰十二指肠切除术(pylorus preserving pancreatoduodenectomy, PPPD)、保留十二指肠的胰头切除术(duodenum-preserving pancreatic head resection, DPPHR)、中段胰腺切除术(middle segmental pancreatectomy, MSP)、保留脾脏的胰体尾切除术(spleen-preserving distal pancreatectomy, SPDP)等. 近年来, 随着微创技术的发展, 腹腔镜和机器人技术也广泛应用于保留器官功能的胰腺切除术, 并取得了良好的治疗效果.

1 EN

又称胰腺肿瘤摘除术或剜除术, 主要适合于肿瘤<3 cm、位于胰腺表面且与主胰管有一定距离的胰腺良性肿瘤. 此类肿瘤常见的有黏液性或浆液性囊腺瘤、有功能或者无功能的神经内分泌肿瘤[1,2]. 采用局部切除术, 既保证切除了病灶, 又能最大限度地保留了胰腺内外分泌功能. 手术关键是应精细结扎肿瘤的营养血管, 避免损伤胰腺实质和主胰管. 肿瘤切除后的胰腺创面往往会存在少量的胰液渗漏, 所以局部切除术的主要并发症是胰瘘[3]. Beger等[4]收集1991-2002年共709例施行胰腺肿瘤局部切除术的患者的临床资料, 结果显示术后胰瘘发生率为33%, 其认为该术式最大的优势在于术后早期并发症少、手术相关死亡率低, 但是在伴有主胰管扩张、重度不典型增生、可疑为癌、肿瘤>3 cm或靠近主胰管时不宜选择局部切除术. Faitot等[5]报道126例胰腺肿瘤剜除术, 总体死亡率和并发症发生率分别为0.8%和63.0%, 其中胰瘘发生率为57.0%, B/C级胰瘘占41.0%, 85.0%的胰瘘经保守治疗治愈, 术后新发糖尿病发生率为0.8%, 无1例出现胰腺外分泌功能不足.

2 PPPD

PPPD术的主要适应证有: 胰头及其周围的良性病变; 壶腹癌、胆总管中下段癌和十二指肠癌; 恶性程度较低的胰头部位的囊腺癌、胰岛细胞瘤; 尚未浸润幽门及十二指肠的胰头癌[6-8]. 与PD术式相比, PPPD手术切除范围要小, 手术时间缩短, 并能够完整保留胃生理功能, 有利于改善患者术后营养状况, 提高患者术后生活质量[9]. Hanna等[10]的一项Meta分析资料显示, PPPD术与PD术在住院时间、胰瘘发生率、腹腔脓肿发生率、总体并发症和死亡率等方面没有显著差异, 但PD术的胃排空延迟发生率较低, 同时术后留置胃管时间缩短. 国内学者Huang等[11]收集1978-01/2014-07有关PPPD术与PD术的对比文献进行Meta分析, 其中PPPD组294例, PD组356例, 结果显示PPPD组术中失血量较少, 两组的胰瘘、术后出血、腹腔脓肿、切口感染以及重插胃管发生率无显著差异, 手术时间以及住院时间也相当, 但PPPD组的胃排空延迟发生率高达

研发前沿
本文结合大量国内外新近文献资料, 介绍了各种保留器官功能的胰腺切除术的适应证、手术要点及临床效果以及腹腔镜和机器人技术在保留器官功能的胰腺切除术中的应用.

相关报道
德国学者Beger等总结报道了大量保留器官功能的胰腺切除术的病例, 尤其是保留十二指肠的胰头切除术, 取得了良好的临床疗效. 国内上海瑞金医院彭承宏教授团队开展的机器人辅助胰腺切除手术超过400例, 位居世界前列, 在保留器官的胰腺外科手术方面提供了大量的临床经验.

41.5%, 显著高于PD组的31.2%. 目前多数学者认为, 尽管PPPD与PD相比有较高的胃排空延迟发生率, 但总体上PPPD术是一种安全有效的手术方式[12].

3 DPPHR

DPPHR术式最早由Beger等[13]报道, 即Beger术, 其特点是切除门静脉右侧到十二指肠乳头、胆总管前方的部分胰腺, 保留胆总管和十二指肠之间的部分胰腺及距十二指肠内缘5-8 mm的胰腺组织, 以保证能够维持十二指肠的血供, 行胰腺断端与空肠Roux-en-Y吻合. 虽然Beger手术的复杂程度与PD及PPPD相仿, 但Beger手术在切除胰头部病变的同时保存了消化道的完整性, 保留了胰-肠轴, 从而保证了胰腺的生理胰岛素分泌能力, 降低了胰岛素依赖性糖尿病的发生率. 在这之后该术式也有许多改良术式, 如Frey术、Bern术和保留十二指肠胰头全切术等. DPPHR术式主要适用于慢性胰腺炎及部分胰头良性肿瘤、低度恶性肿瘤[14,15]. Beger等[16]收集并分析文献报道的416例胰头部肿瘤实施DPPHR术患者的临床资料, 结果显示胰瘘发生率为19.2%, 严重的术后并发症发生率为8.80%, 再手术率和死亡率分别为1.70%和0.48%; 与PD术相比, DPPHR术的胰瘘、胃排空延迟发生率和死亡率无明显差异, 但DPPHR术更好地保护了胰腺的外分泌和内分泌功能[17]. 因此, 在保证肿瘤彻底切除的前提下, DPPHR手术能减少手术创伤, 降低并发症的发生率, 缩短围手术期的发病率的时间, 缩短手术时间和术后住院时间, 与PD术相比, DPPHR术更有利于改善患者的生活质量[18,19].

4 MSP

中段胰腺切除是一种胰腺节段切除手术, 目的是尽可能保留正常的胰腺组织, 降低患者术后胰腺内外分泌不足的风险, 相对于PD术, MSP保留了胃肠道、胆道结构和功能; 与远端胰腺切除术相比保留了胰尾和/或胰体及脾脏, 避免了感染风险、免疫和凝血功能的异常[20,21]. 1988年Fagniez等[22]首次将中段胰腺切除术用于胰腺良性肿瘤的外科治疗, 之后, 国内外临床应用该手术方式的报道逐渐增多. 目前该术式的主要适应证包括: 中段胰腺即胰颈、体部的胰腺良性肿瘤和低度恶性肿瘤, 如胰腺神经内分泌肿瘤、胰腺实性假乳头肿瘤、浆液性囊腺瘤等[23-25]; 也应用于胰管结石或慢性局灶性炎症导致的胰管狭窄以及胰腺中段外伤[26]. MSP手术时最常用的残胰消化道重建方式主要有两种: 一是胰腺近切端缝合, 远端胰腺空肠Roux-en-Y吻合或胰胃吻合(单吻合); 二是胰腺近、远端分别与空肠行“Ω”式吻合(双吻合)[27].

与传统的胰十二指肠切除术和胰体尾切除术相比较, 由于中段胰腺切除术后形成两个断面, 术后发生胰瘘的风险增加. Goudard等[28]报道100例中段胰腺切除术, 结果显示总体并发症发生率为72%, Clavien-Dindo Ⅲ-Ⅴ级并发症为18%; 胰瘘发生率63%, 其中B或C级胰瘘占44%; 再手术率为6%, 死亡率为3%, 中位随访36个月, 新发的胰腺内分泌和外分泌功能不足发生率分别为2%和6%. Du等[29]报道106例胰腺良性或低度恶性肿瘤分别接受MSP术(n = 36)、PD术(n = 44)和EPD术(n = 26), 3种术式的临床资料比较结果显示: MSP组手术时间和术中出血量显著低于其他两组; MSP组胰瘘发生率显著高于PD组(42.0% *vs* 20.5%, P = 0.039), 但MSP组均为A或B级胰瘘, 经保守治疗治愈; 术后随访4-72 mo, MSP组新发糖尿病发生率显著低于EPD组(2.8% *vs* 21.7%, P = 0.029), PD组和EPD组需要胰酶替代发生率分别为33.3%和21.7%, 而MSP组为0. 尽管MSP术后胰瘘发生率较高, 但有学者通过对279例接受MSP术的患者进行回顾性分析显示: 89.6%为A级或B级胰瘘, 仅10.4%为C级, 而且绝大多数胰瘘可通过非手术治疗治愈[30].

5 SPDP

由于脾脏、脾血管与胰腺体尾部的解剖位置关系, 对于胰体尾肿瘤, 通常采用胰体尾联合脾切除术, 然而脾脏作为人体重要的免疫器官, 对机体起到了重要的作用, 因此保留脾脏的胰体尾切除术逐渐得到重视[31]. SPDP术式主要包括保留脾血管的远端胰腺切除术(Kimura法)和不保留脾血管的远端胰腺切除术(Warshaw法)[32]. Kimura法的优势在于保留了脾动、静脉, 避免术后脾脏血供障碍或区域性门静脉高压. Warshaw法则切断了脾动、静脉, 而保留胃短、胃网膜左动、静脉. SPDP术主要适用于胰腺远端的良性肿瘤、低度恶性肿瘤以及胰

腺真假性囊肿等[24,33,34]. 一份包括11项病例对照研究共897例患者的Meta分析结果显示, 其中SPDP术355例, 胰体尾联合脾切除术542例, 两组的手术时间、术中失血量、胰瘘、血栓形成、术后出血、切口感染和再手术的发生率均无统计学差异, 但SPDP组住院时间缩短, 腹腔脓肿发生率明显降低[35]. SPDP能避免脾切除后诸多并发症, 保留了脾脏的免疫功能, 同时可避免脾切除术后凶险性感染的可能, 尤其对于儿童的胰体尾肿瘤的切除有着更重要的意义[36].

6 腹腔镜和机器人技术在保留器官功能的胰腺切除术中的应用

随着腹腔镜技术和设备的不断发展以及医患双方对微创手术的认识, 经过20多年的发展, 腹腔镜手术广泛应用于胰腺外科领域[37]. 在保留器官功能的胰腺切除术方面, 主要包括腹腔镜中段胰腺切除术(laparoscopic central pancreatectomy, LCP)、腹腔镜保留脾脏的胰体尾切除术(laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy, LSPDP)和腹腔镜胰腺肿瘤剜除术(laparoscopic enucleation, LE)等. LCP是一种理想的治疗局限于胰颈或近端胰体良性和低度恶性肿瘤的手术方式[38]. Machado等[39]收集51例LCP患者的临床资料, 其中27例全腹腔镜、21例机器人辅助、1例手助、2例中转开腹; 18例胰肠Roux-en-Y吻合, 32例胰胃吻合, 1例吻合方式未报道; 仅1例需术中输血, 胰瘘发生率为46%, 无手术死亡, 平均住院时间为13.8 d, 术后平均随访19.6 mo, 无胰腺内、外分泌功能不足. Song等[40]分析26例LCP、14例开腹中段胰腺切除术(open central pancreatectomy, OCP)和96例腹腔镜远端胰切除术(laparoscopic distal pancreatectomy, E-LDP)的临床资料, 结果显示LCP组和OCP组的并发症发生率分别为38.5%和50.0%, 均高于E-LDP组的14.6%, LCP组的平均术后住院时间比OCP组缩短(13.8 d *vs* 22.4 d); LCP组新发糖尿病明显低于E-LDP组(11.5% *vs* 30.8%). Worhunsky等[41]报道55例腹腔镜远端胰腺切除术, 结果50例成功保脾, 其中19例保留脾血管, 31例不保留脾血管; 术后发生A级胰瘘8例, B级胰瘘2例; 不保留脾血管组7例发生轻度脾梗塞, 而保留脾血管组为2例, 总体临床疗效满意. Choi等[42]报道11例腹腔镜胰腺肿瘤剜除术, 无中转开腹, 1例发生胰瘘, 平均术后住院时间为5.5d, 平均随访44.3 mo, 无肿瘤复发和新发糖尿病.

达芬奇(da Vinci)机器人手术系统自2000年获得美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准后, 国内外已有大量医疗机构陆续开展机器人手术, 其安全性与疗效已得到肯定与共识[43]. 在保留器官功能的胰腺切除术方面, 临床应用较多的包括机器人辅助PPPD术、SPDP术、MSP术及胰腺肿瘤局部切除术[44]. Hwang等[45]尝试对22例患者施行机器人辅助SPDP术, 结果21例手术获得成功, 其中保留脾脏血管17例, 不保留脾脏血管4例; 平均手术时间为398.9 min±166.3 min, 术中失血361.3 mL±360.1 mL, 术后平均住院时间为7.0 d±2.4 d. Kang等[46]对25例腹腔镜胰体尾切除术和20例机器人辅助胰体尾切除术进行比较, 结果显示腹腔镜手术的保脾率为64%(16/25), 而机器人手术保脾率可达95%(19/20); 但机器人手术的手术时间延长, 费用更高. 国内上海瑞金医院的资料显示, 与腹腔镜胰体尾切除术相比, 机器人辅助远端胰体尾切除术显著提高了保脾率(65.2% *vs* 26.0%, $P<0.001$), 同时手术时间缩短, 术中失血量减少, 术后住院时间缩短, 而术后并发症、胰瘘发生率两种术式相当[47]. 2004年Giulianotti等[48]施行了世界上首例机器人辅助MSP手术, 随后该手术逐步在临床开展. 沈柏用等[49]报道10例机器人辅助MSP手术, 与同期的36例开腹MSP术相比, 机器人手术组术中出血量明显少于开腹组, 输血率及术后住院时间均优于开腹组, 两组胰瘘发生率及并发症发生率无统计学差异. 此外, 机器人辅助PPPD和DPPHR也有文献报道[50,51]. 相信随着机器人设备的普及、手术技术的不断进步和相关费用的降低, 机器人辅助保留器官功能的胰腺切除术将会有更广阔的前景.

7 结论

与经典的胰腺切除术相比, 保留器官功能的胰腺切除术能取得相同的治疗效果, 同时可以降低手术创伤、避免器官缺失和缩短疾病疗程. 临床应用时需严格掌握各种保留器官功能的胰腺切除术的手术适应证, 尽可能降低手术相关并发症. 腹腔镜和机器人辅助保留器官功能

创新盘点

本文总结了开腹和微创保留器官功能的胰腺切除术的临床应用现状, 有助于推动胰腺切除手术的多模式发展, 具有重要的临床实用价值.

应用要点

本文系统介绍了各种保留器官功能的胰腺切除术, 有助于临床胰腺外科医师针对患者病情选择合理的胰腺切除手术方式.

的胰腺切除术更具有微创的优势, 但其手术技术要求较高, 学习曲线较长, 同时机器人手术系统设备及维护费用昂贵, 目前只能在部分大型医院应用, 有待进一步临床推广. 总之, 保留器官功能的胰腺切除手术是治疗胰腺良性及低度恶性肿瘤的合理术式.

8 参考文献

1 王秀艳, 施宝民, 耿文茂, 刘方峰, 张振海. 胰腺良性肿瘤的局部切除术. 国际外科学杂志 2011; 38: 422-424

2 Bhandari R, Riddiough G, Lokan J, Weinberg L, Efthymiou M, Nikfarjam M. Somatostatinoma of the minor papilla treated by local excision in a patient with neurofibromatosis type 1. *JOP* 2015; 16: 81-84 [PMID: 25640791 DOI: 10.6092/1590-8577/2906]

3 Wroński M, Cebulski W, Krasnodębski IW, Słodkowski M. Parenchyma-Sparing Pancreatic Resections: With or Without a Pancreaticojejunostomy? *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1113-1117 [PMID: 26158173]

4 Beger HG, Poch B, Vasilescu C. Benign cystic neoplasm and endocrine tumours of the pancreas--when and how to operate--an overview. *Int J Surg* 2014; 12: 606-614 [PMID: 24742543 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.03.020]

5 Faitot F, Gaujoux S, Barbier L, Novaes M, Dokmak S, Aussilhou B, Couvelard A, Rebours V, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures. *Surgery* 2015; 158: 201-210 [PMID: 25956743 DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.023]

6 Taher MA, Khan ZR, Chowdhury MM, Nur-E-Elahi M, Chowdhury AK, Faruque MS, Wahiduzzaman M, Haque MA. Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy vs. Standard Whipple's Procedure in Case of Carcinoma head of the Pancreas and Periampullary Carcinoma. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 319-325 [PMID: 26007260]

7 Kopchak VM, Pylypchuk VI, Andronik SV, Pererva LO. [Modern insights into the problem of surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Klin Khir* 2014; (9): 28-30 [PMID: 25509429]

8 Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, Knaebel HP, Büchler MW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD006053 [PMID: 25387229 DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub5]

9 范炜, 薛强, 陈圣开, 吴晓春. 保留幽门十二指肠胰头切除术的临床疗效分析. 重庆医学 2015; 2: 226-228

10 Hanna MM, Gadde R, Tamariz L, Allen CJ, Meizoso JP, Sleeman D, Livingstone AS, Yakoub D. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: Is Subtotal Stomach Preserving Better or Pylorus Preserving? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1542-1552 [PMID: 25862001 DOI: 10.1007/s11605-015-2816-1]

11 Huang W, Xiong JJ, Wan MH, Szatmary P, Bharucha S, Gomatos I, Nunes QM, Xia Q, Sutton R, Liu XB. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6361-6373 [PMID: 26034372 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6361]

12 Zhou Y, Lin L, Wu L, Xu D, Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 337-343 [PMID: 25388024 DOI: 10.1111/hpb.12358]

13 Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Limmer J. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985; 97: 467-473 [PMID: 3983823]

14 Niedergethmann M, Nephuth O, Hasenberg T. [Chronic pancreatitis. Operation indications and procedures]. *Chirurg* 2014; 85: 1123-131; quiz 1123-131 [PMID: 25430848 DOI: 10.1007/s00104-014-2871-2]

15 Yuan CH, Tao M, Jia YM, Xiong JW, Zhang TL, Xiu DR. Duodenum-preserving resection and Roux-en-Y pancreatic jejunostomy in benign pancreatic head tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16786-16792 [PMID: 25469053 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16786]

16 Beger HG, Nakao A, Mayer B, Poch B. Duodenum-preserving total and partial pancreatic head resection for benign tumors--systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2015; 15: 167-178 [PMID: 25732271 DOI: 10.1016/j.pan.2015.01.009]

17 Beger HG, Siech M, Poch B, Mayer B, Schoenberg MH. Limited surgery for benign tumours of the pancreas: a systematic review. *World J Surg* 2015; 39: 1557-1566 [PMID: 25691214 DOI: 10.1007/s00268-015-2976-x]

18 蒋康怡, 吴柯, 廖玉平, 涂兵. 保留十二指肠的胰头切除术与胰十二指肠切除术治疗胰头肿块型胰腺炎的Meta分析. 中华外科杂志 2014; 9: 668-674

19 Riediger H, Adam U, Utzolino S, Neeff HP, Hopt UT, Makowiec F. Perioperative outcome after pancreatic head resection: a 10-year series of a specialized surgeon in a university hospital and a community hospital. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1434-1440 [PMID: 24898516 DOI: 10.1007/s11605-014-2555-8]

20 Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology* 2015; 15: 449-455 [PMID: 26145836 DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.003]

21 Manuballa V, Amin M, Cappell MS. Clinical presentation and comparison of surgical outcome for segmental resection vs. Whipple's procedure for solid pseudopapillary tumor: Report of six new cases & amp; literature review of 321 cases. *Pancreatology* 2014; 14: 71-80 [PMID: 24555981 DOI: 10.1016/j.pan.2013.11.007]

22 Fagniez PL, Kracht M, Rotman N. Limited conservative pancreatectomy for benign tumours: a new technical approach. *Br J Surg* 1988; 75: 719 [PMID: 3416130]

23 Limaiem F, Arfa N, Ben Hassen E, Lahmar A, Bouraoui S. Neuroendocrine tumours of the pancreas: a clinicopathological study of nine cases including six insulinomas. *Pathologica* 2014; 106: 51-57 [PMID: 25291867]

24 Ren Z, Zhang P, Zhang X, Liu B. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic features and surgical treatment of 19 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6889-6897 [PMID: 25400772]

25 Yu P, Cheng X, Du Y, Yang L, Xu Z, Yin W, Zhong Z, Wang X, Xu H, Hu C. Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: a 19-Year Multicenter Experience in China. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1433-1440 [PMID: 26001371 DOI: 10.1007/s11605-015-2862-8]

26 Mise Y, Tanaka N, Furuya T, Nomura Y, Nagai M, Yoshida Y, Ishii H, Seo A. The Feasibility of Central Pancreatectomy for Blunt Pancreatic Trauma: A Comparative Study of Central and Distal Pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1107-1112 [PMID: 26158172]

27 韩徐杰, 施宝民. 保留器官的胰腺手术临床应用进展. 外科研究与新技术 2014; 3: 46-49

28 Goudard Y, Gaujoux S, Dokmak S, Cros J, Couvelard A, Palazzo M, Ronot M, Vullierme MP, Ruszniewski P, Belghiti J, Sauvanet A. Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg* 2014; 149: 356-363 [PMID: 24740703 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4146]

29 Du ZY, Chen S, Han BS, Shen BY, Liu YB, Peng CH. Middle segmental pancreatectomy: a safe and organ-preserving option for benign and low-grade malignant lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1458-1465 [PMID: 23539545 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1458]

30 Zhou YM, Zhang XF, Wu LP, Su X, Li B, Shi LH. Pancreatic fistula after central pancreatectomy: case series and review of the literature. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 203-208 [PMID: 24686549]

31 Tang CW, Feng WM, Bao Y, Fei MY, Tao YL. Spleen-preserving distal pancreatectomy or distal pancreatectomy with splenectomy?: Perioperative and patient-reported outcome analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: e62-e66 [PMID: 24231937 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000021]

32 李乐, 孙备, 姜洪池. 保留脾脏胰腺远端切除术专家共识. 中国实用外科杂志 2014; 34: 6-9

33 Dina I, Ginghina O, Iacobescu C, Vrabie C, Gidea C, Munteanu R, Iosifescu R, Iordache N. Spleen preservation in a caudal pancreatic serous cystadenoma - case report. *J Med Life* 2015; 8: 106-108 [PMID: 25914751]

34 Graziosi L, Marino E, Rivellini R, Ciaccio V, Cirocchi R, Sanguinetti A, Hirota M, Avenia N, Donini A. Retrospective analysis of short term outcomes after spleen-preserving distal pancreatectomy for sodid pseudopapillary tumours. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S26-S29 [PMID: 26118599 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.047]

35 He Z, Qian D, Hua J, Gong J, Lin S, Song Z. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e91593 [PMID: 24682038 DOI: 10.1371/journal.pone.0091593]

36 Yu X, Li H, Jin C, Fu D, Di Y, Hao S, Li J. Splenic vessel preservation versus Warshaw's technique during spleen-preserving distal pancreatectomy: a meta-analysis and systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 183-191 [PMID: 25613494 DOI: 10.1007/s00423-015-1273-3]

37 Damoli I, Butturini G, Ramera M, Paiella S, Marchegiani G, Bassi C. Minimally invasive pancreatic surgery - a review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10: 141-149 [PMID: 26240612 DOI: 10.5114/wiitm.2015.52705]

38 de Rooij T, Sitarz R, Busch OR, Besselink MG, Abu Hilal M. Technical Aspects of Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Benign and Malignant Disease: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 472906 [PMID: 26240565 DOI: 10.1155/2015/472906]

39 Machado MA, Surjan RC, Epstein MG, Makdissi FF. Laparoscopic central pancreatectomy: a review of 51 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 486-490 [PMID: 24300922 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a4bf69]

40 Song KB, Kim SC, Park KM, Hwang DW, Lee JH, Lee DJ, Lee JW, Jun ES, Shin SH, Kim HE, Lee YJ. Laparoscopic central pancreatectomy for benign or low-grade malignant lesions in the pancreatic neck and proximal body. *Surg Endosc* 2015; 29: 937-946 [PMID: 25149632 DOI: 10.1007/s00464-014-3756-7]

41 Worhunsky DJ, Zak Y, Dua MM, Poultsides GA, Norton JA, Visser BC. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: the technique must suit the lesion. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1445-1451 [PMID: 24939598 DOI: 10.1007/s11605-014-2561-x]

42 Choi KS, Chung JC, Kim HC. Feasibility and outcomes of laparoscopic enucleation for pancreatic neoplasms. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87: 285-289 [PMID: 25485235 DOI: 10.4174/astr.2014.87.6.285]

43 Stafford AT, Walsh RM. Robotic surgery of the pancreas: The current state of the art. *J Surg Oncol* 2015; 112: 289-294 [PMID: 26220683 DOI: 10.1002/jso.23952]

44 Baker EH, Ross SW, Seshadri R, Swan RZ, Iannitti DA, Vrochides D, Martinie JB. Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: role in 2014 and beyond. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 396-405 [PMID: 26261726 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.027]

45 Hwang HK, Kang CM, Chung YE, Kim KA, Choi SH, Lee WJ. Robot-assisted spleen-preserving distal pancreatectomy: a single surgeon's experiences and proposal of clinical application. *Surg Endosc* 2013; 27: 774-781 [PMID: 23052527 DOI: 10.1007/s00464-012-2551-6]

46 Kang CM, Kim DH, Lee WJ, Chi HS. Conventional laparoscopic and robot-assisted spleen-preserving pancreatectomy: does da

名词解释

Clavien-Dindo并发症分级系统: Ⅰ级: 偏离术后正常恢复过程, 不需药物治疗和外科、内镜或介入干预. 允许的治疗有: 止吐剂、退热剂、止痛剂、利尿剂、电解质和理疗; 还包括床边感染切口的敞开. Ⅱ级: 需要除Ⅰ级所述之外的药物治疗, 包括输血和全胃肠外营养. Ⅲ级: 需要外科、内镜或介入干预, Ⅲa: 非全麻下干预; Ⅲb: 全麻下干预. Ⅳ级: 需要IC/ICU治疗的威胁生命的并发症(包括中枢神经系统性并发症), Ⅳa: 单一器官功能障碍(包括透析); Ⅳb: 多器官功能障碍. Ⅴ级: 死亡.

同行评价

本研究对保留器官功能的胰腺切除术式进行了综述, 阐述比较全面, 进展也涵盖了大多研究现状, 有一定的临床指导价值.

Vinci have clinical advantages? *Surg Endosc* 2011; 25: 2004-2009 [PMID: 21136089 DOI: 10.1007/s00464-010-1504-1]

47 Chen S, Zhan Q, Chen JZ, Jin JB, Deng XX, Chen H, Shen BY, Peng CH, Li HW. Robotic approach improves spleen-preserving rate and shortens postoperative hospital stay of laparoscopic distal pancreatectomy: a matched cohort study. *Surg Endosc* 2015 Mar 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25791063]

48 Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, Elli EF, Shah G, Addeo P, Caravaglios G, Coratti A. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg Endosc* 2010; 24: 1646-1657 [PMID: 20063016 DOI: 10.1007/s00464-009-0825-4]

49 沈柏用, 詹茜, 邓侠兴, 韩波, 刘钦, 温晨磊, 彭承宏, 李宏为. 机器人手术系统在胰腺中段切除术中的应用. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 481-484

50 Parisi A, Desiderio J, Trastulli S, Cirocchi R, Renzi C, Boselli C, De Santis F, Petrina A, Annecchiarico M, Di Marino M, Bencini L, Perna F, Pironi D, Santoro A, Coratti A. Robotic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Technical considerations. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S59-S63 [PMID: 26118615 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.061]

51 Peng CH, Shen BY, Deng XX, Zhan Q, Han B, Li HW. Early experience for the robotic duodenum-preserving pancreatic head resection. *World J Surg* 2012; 36: 1136-1141 [PMID: 22415757 DOI: 10.1007/s00268-012-1503-6]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5325

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5325-5332
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展

李伶俐, 朱 蓉, 陈小燕, 赵 逵

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

李伶俐, 在读硕士, 主要从事结肠癌的研究.

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

作者贡献分布: 本文综述由李伶俐撰写完成; 朱蓉与陈小燕协助; 赵逵审校.

通讯作者: 赵逵, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科.
kuizhao95868@msn.com

收稿日期: 2015-08-27
修回日期: 2015-10-20
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao

Ling-Li Li, Rong Zhu, Xiao-Yan Chen, Kui Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: the Guizhou Provincial Special Scientific Research Condition Fund for High-level Talents, No. TZJF-2011-32

Correspondence to: Kui Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. kuizhao95868@msn.com

Received: 2015-08-27
Revised: 2015-10-20
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), a member of the POU transcription factor family, is considered the key factor for maintaining self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. It is expressed not only in embryonic stem cells, germ cells and embryonic tumor cells but also in a variety of somatic cell tumors, and is closely related with the occurrence and development of malignant tumors. Recent studies have shown that Oct4 is the target gene of Wnt and transforming growth factor-β signaling pathways, and is involved in maintaining the survival of the colon cancer stem cells. The expression of Oct4 has a profound impact on the occurrence, recurrence, metastasis and prognosis of colorectal cancer. In this paper, we will review the relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octamer-binding transcription factor 4; Colorectal cancer; Cancer stem cells; Signaling pathways; Prognosis

Li LL, Zhu R, Chen XY, Zhao K. Relationship between Oct4 and colorectal cancer development and progression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5325-5332 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5325

摘要

八聚体结合转录因子4(octamer-binding

背景资料
八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)是正常胚胎发育所必需的最关键的转录因子之一, 但同时也参与了多种恶性肿瘤的发生、发展, 大量研究显示, Oct4在结肠癌的发生及演进过程中扮演重要的角色, 其表达普遍高于结肠癌患者细胞中, 参与了结肠癌的复发、转移及耐药等, 影响了患者的预后.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 崔立红, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

研发前沿
许多研究表明Oct4能维持结肠癌干细胞的存活, 并参与多个信号通路的调控, 但其具体的分子生物学机制尚不清楚, 仍需进一步深入研究.

transcription factor 4, Oct4)属于POU转录因子家族, 是维持胚胎干细胞自我更新及多能性的关键因子. 其不仅表达于胚胎干细胞、原始生殖细胞以及胚胎性肿瘤细胞中, 也在多种体细胞肿瘤中高表达, 与恶性肿瘤的发生、发展密切相关. 新近研究表明*Oct4*是Wnt及转化生长因子β信号通路的靶基因, 参与维持结肠癌肿瘤干细胞的存活, 对结肠癌的发生、复发、转移以及预后等有着深远的影响, 本文将就Oct4与结肠癌发生、发展的关系作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 八聚体结合转录因子4; 结肠癌; 肿瘤干细胞; 信号通路; 预后

核心提示: 八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4), 是POU转录因子家族成员之一, 在维持胚胎干细胞自我更新和多能性方面发挥重要作用. 研究表明, Oct4大量表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移、耐药以及预后, 其机制可能是通过维持结肠癌干细胞活性以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用, 因此推测其可能成为今后治疗结肠癌的新的靶向标志物.

李伶俐, 朱蓉, 陈小燕, 赵逵. Oct4与结肠癌发生发展关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5325-5332
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5325.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5325

0 引言

结肠癌是严重威胁全世界人类生存最常见的恶性肿瘤之一, 据统计其发病率在所有恶性肿瘤疾病中居于第3位[1]. 而在我国随着饮食结构和生活方式的改变, 结肠癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 但其具体发病机制仍不清楚. 随着研究的不断深入, 发现八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, Oct4)不仅参与调控胚胎的发育, 也与包括结肠癌在内的多种肿瘤的发生、发展有关. 其在结肠癌肿瘤组织中大量表达, 增加了肿瘤的恶性程度, 为结肠癌的治疗带来极大的困难. 本文将从Oct4的结构、功能及其与结肠癌的发生、发展和预后的关系进行系统阐述.

1 Oct4的结构及其功能

1.1 Oct4的结构 Oct4, 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一[2], 并属于其中的第V亚族. *Pou5f1*为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33. *Oct4*基因能转录多种不同的mRNA亚型(Isoform)可编码多种不同的蛋白质, 转录的Oct4 Isoform1是目前研究的主要转录亚型之一[3]. 此外, 其编码的蛋白含有一个保守的DNA系列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连[4]. 人Oct4的POU结构域可与八聚体基序ATGCAAAT特异性结合[2], 从而启动及调控目标基因的转录, 其也因此而得名.

1.2 Oct4的功能 人胚胎干细胞不仅具有无限增殖和自我更新能力, 而且具有多能性, 可分化为身体各种类型的细胞, 其多能性的维持需要转录因子Oct4的参与[5], 胚胎干细胞、原始生殖细胞, 及一些胚胎性肿瘤细胞, 是Oct4的主要表达位置, 其参与早期胚胎的分化过程, 决定胚胎干细胞的分化命运, 是胚胎发育所必须和最关键的转录因子[6]. 有学者研究[7]发现, 正常水平的Oct4表达阈值在50%-150%既能维持胚胎干细胞的自我更新能力, 且在此阈值之间能促使胚胎干细胞分化为3种胚层的细胞, 既滋养外胚层细胞、胚外中胚层细胞以及内胚层细胞. 此外, 有报道[8]称在老鼠早期胚胎的发育过程中, 迅速下调Oct4蛋白的表达水平会导致细胞分化为滋养外胚层细胞, 且Oct4并不表达于其中, 而短暂上调, 则细胞会分化为原始内胚层细胞. 因此可见, 在胚胎细胞中, Oct4的表达受严密的调控以维持在正常范围, 高于或低于此范围胚胎干细胞虽能分化, 但不能精确分化为各种胚胎细胞, 从而不能维持胚胎的正常发育, 只有表达适量, 才能保证其自我更新状态和多能性. 而Babaie等[9]通过抑制小鼠胚胎干细胞*Oct4*基因的表达, 细胞不能分化内细胞团, 且胚胎在植入时死亡, 因为胚胎干细胞失去了维持自我更新和继续发育的能力. 同样Kehler等[10]发现沉默*Oct4*基因, 会导致小鼠的原始生殖细胞凋亡. 这些研究

表明*Oct4*是维持胚胎发育和存活必不可少的基因.

很多实验证实Oct4在维持胚胎干细胞多能性方面是和Sox2、Nanog一起完成的[11], 但Oct4具有更关键的作用. Masui等[12]发现Sox2能调节Oct4在胚胎干细胞中的表达, 敲除鼠*Sox2*基因后, 如保证Oct4的正常表达, 则鼠胚胎干细胞的多能性仍能维持. 然而, 若胚胎干细胞缺失Oct4后, 纵然维持*Nanog*基因的表达也不能使胚胎干细胞处于未分化状态[13]. 因此认为Oct4才是维持胚胎干细胞多能性必不可少的因子.

*Oct4*除了具有维持胚胎干细胞多潜能性的能力, 同时也被认为是维持成体干细胞多能性的重要调控基因. 2006年, Takahashi等[14]首次通过将Oct4、Sox2、c-myc以及klf4转染至小鼠体细胞(成纤维细胞), 致使体细胞重编程, 从而获得了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS cell). 此后, 很多研究也通过类似的方法得到了iPS细胞. 且Kim等[15]发现在Oct4、Sox2、c-myc以及klf4这些转录因子中, 只有*Oct4*才是最重要的维持干细胞多能性的基因. 但Lengner等[16]证明抑制Oct4的表达, 鼠成体干细胞仍能维持自我更新和多能性, 所以其功能还需要深入研究. Oct4为胚胎干细胞标志物, 不仅在胚胎干细胞, 原始生殖细胞及其肿瘤中表达, 而且在很多体细胞肿瘤中也有大量表达, 如鼻咽癌[17]、头颈部鳞状细胞癌[18]、肺癌[19]以及胃肠恶性肿瘤[20,21]等. 揭示了其与多种恶性肿瘤的发生、发展存在密切的联系.

2 Oct4与结肠癌

2.1 Oct4与结肠癌干细胞 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论的提出, 为肿瘤的发生、发展提供了新的诠释, 也为肿瘤的治疗提供了新的思路和靶标. 该理论说明肿瘤发生的根源是肿瘤组织中的一小部分细胞群, 这些细胞具有干细胞特性, 有自我更新、多向分化和无限增殖的功能, 与肿瘤的增殖、转移及耐药等密切相关[22]. 而基于这一理论分析结肠癌的生物学特性, 研究结肠癌干细胞产生的分子机制, 可能为结肠癌的再认识和治疗带来新突破. 有学者研究[23]认为Oct4是维持肿瘤干细胞样细胞(cancer stem cell-like cells, CSCLCs)存活关键的转录因子, 其在很多恶性肿瘤中都有表达. 文坤明等[24]利用RNA干扰技术沉默结肠癌细胞*Oct4*基因后, 再检测其mRNA和蛋白的表达, 结果发现与阴性对照组相比, 两者的表达量均明显降低, 且流式细胞仪检测$Oct4^+$及$CD44^+$细胞比例明显减少, 肿瘤细胞凋亡增加. Wen等[25]通过抑制结肠癌细胞的*Oct4*基因的表达, 发现肿瘤细胞凋亡增加, 肿瘤干细胞表面标记分子CD133、CD44的表达降低, 且致瘤性减弱, 并提示肿瘤干细胞表面标记分子的表达受到Oct4的调控. 因此推测, Oct4可能通过控制肿瘤干细胞转录, 维持其活性, 从而参与结肠癌的发生、发展.

相关报道 Wen等研究认为Oct4能调控结肠癌干细胞表面标记分子CD133、CD44等的表达, 推测, Oct4可能通过控制肿瘤干细胞转录, 维持其活性, 从而参与结肠癌的发生、发展.

2.2 Oct4与结肠癌的重要调节通路

2.2.1 Wnt/β-catenin信号通路: Wnt信号通路是一复杂的蛋白质网络系统, 与胚胎的发育和多种肿瘤的形成、发展密切相关[26]. 众所周知经典Wnt信号通路在无Wnt信号时, 降解复合体(Axin/β-catenin/APC/GSK3/CK1)与β-catenin结合并使其磷酸化, 随后被蛋白酶体降解, 因此胞浆中β-catenin始终保持低水平; 当有Wnt信号传入细胞内, 降解复合体分离, 导致β-catenin不能被磷酸化, 以至于在胞浆中积累并转入细胞核, 与转录因子TCF4/LEF1结合, 从而激活*c-myc*、*cyclin-D1*等Wnt靶基因的转录, 最终导致肿瘤的发生. Li等[27]研究报道称Oct4受到Wnt/β-catenin的调控, 他们通过启动子映射和核染色质免疫沉淀实验发现, *Oct4*是β-catenin/TCF的直接靶基因, 他们的结合位点是*Oct4*启动子的-875/-881, 该结合位点是β-catenin/TCF依赖表达调控的关键位置; 更进一步发现GSK-3特异抑制剂能维持Oct4在小鼠胚胎细胞中的表达, 而且在HepG2细胞中还能起到增强Oct4表达的作用, 因此认为在Wnt信号激活的细胞中, *Oct4*可能是β-catenin/TCF下游最新的靶基因. Dai等[28]发现沉默Oct4在结肠癌细胞中的表达, 会导致Wnt信号的活性降低, 推测Oct4可能参与Wnt/β-catenin依赖的结肠癌的发生和发展.

2.2.2 TGF-β信号调节通路: 转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一大类细胞因子构成的细胞因子超家族, 其功能复杂多样, 具有调控细胞增殖、分化以及凋亡等功能[29]. 然而, TGF-β对机体肿瘤发生的调控

创新盘点

本文总结了Oct4的结构、功能以及与结肠癌发生、发展的关系, 并叙述了其在结肠癌中所扮演的角色及其可能的机制, 对今后结肠癌的进一步研究以及治疗方面都有一定的参考作用.

却是正负两面性的. 在正常上皮细胞或肿瘤发生的早期阶段, 其可作为肿瘤抑制基因, 通过抑制细胞增殖以及诱导细胞凋亡达到抗癌的目的[29]. 但在肿瘤进展期或晚期阶段, 这些持续存在于肿瘤细胞中的TGF-β细胞因子, 随后转变为肿瘤促成因子, 导致肿瘤细胞去分化, 刺激肿瘤新生血管形成以及抑制免疫系统监视, 从而促进肿瘤恶性转化[30]. 有学者研究[31]发现TGF-β1与进展期结肠癌相关. 而Sun等[32]研究表明TGF-β作为肿瘤促进因子提高了结肠癌细胞的增殖能力, 认为其可能成为治疗结肠癌的有效靶点. *Oct4*不仅是Wnt信号通路的靶基因[27], 也被认为是TGF-β信号通路下游的靶基因之一, 通过抑制TGF-β/activin信号通路的激活, 其表达量显著减少[33]. Yuan等[34]发现在肝癌细胞及其组织中, Oct4及Wnt/β-catenin、TGF-β信号通路中的相关基因有大量表达; 通过抑制Oct4的表达, 肿瘤细胞克隆及转移能力降低, 且Wnt/β-catenin及TGF-β信号通路家族基因的表达减少, 但他们发现TCF3的表达却是增加的; 而反之抑制TCF3表达后, 会导致Oct4以及TGF-β信号家族基因的表达增加; 因此推测Oct4可能与Wnt、TGF-β信号通路密切相关, 三者相互调控, 共同参与肿瘤的发生、发展.

2.2.3 信号转导与转录激活因子3/Survivin通路: 信号转导与转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription, STAT3)不仅在胚胎的正常发育过程中发挥重要的生物学功能, 而且在肿瘤的发生、发展中也有关键性的作用. Tai等[35]研究认为STAT3能调节鼠胚胎干细胞的自我更新, 掌控干细胞命运, 在胚胎的发育过程中扮演“开关”的角色. 而Guo等[36]发现Oct4维持胚胎干细胞的存活受STAT3/Survivin信号通路的调控. 此外, 尚有研究[37]表明STAT3可通过直接与Oct4和Nanog的远端增强子结合并调控他们的表达, 从而维持鼠胚胎干细胞的多能性. 因此可见STAT3信号通路在胚胎的发育中有不可或缺的作用, 且和Oct4在维持胚胎干细胞存活及其多能性方面存在调控关系. 除此之外, STAT3及Survivin也是肿瘤细胞存活和凋亡的关键调节器[38]. *STAT3*作为致癌基因, 在超过50%的起源于血液和体细胞的人体肿瘤中发现有STAT3信号的激活[39]. 其过表达提高了肿瘤细胞的耐药性, 抵抗药物诱导的细胞凋亡作用. 很多关于结肠癌细胞的研究[40]表明通过各种抑制剂抑制STAT3的表达, 可增加结肠癌细胞的凋亡, 减少肿瘤细胞的生长, 并且能降低肿瘤的抗药作用. 有学者[25]研究发现Oct4参与维持结肠癌耐药细胞的存活可能与STAT3/Survivin信号通路相关, 因为他们发现Oct4高表达于结肠癌耐药细胞株中, 同时检测STAT3、P-STAT3和Survivin的表达量也显著升高; 此外通过RNA干扰技术, 沉默Oct4的表达, 发现相比对照组STAT3和Survivin mRNA的表达水平降低, 细胞凋亡增加. 可见Oct4与STAT3/Survivin信号通路在肿瘤的形成和耐药中存在密切的联系. 然而, 新近的报道[41]称*STAT3*在特定条件下也可能成为肿瘤抑制因子, 而且在同一种类型的肿瘤中可能既是致癌基因也是抑癌基因. 而de Jong等[42]通过大量的数据表明在结肠癌的小鼠模型中, STAT3能抑制肿瘤上皮间质化和远处转移, 提示STAT3是抗结肠癌恶性转化因子. 因此, 对STAT3信号通路的功能还存在争议, 需进一步研究.

2.3 Oct4参与结肠癌上皮间质转化 肿瘤远处转移是恶性肿瘤的关键标志之一, 也是导致患者死亡的主要因素. 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个复杂的动态的过程, 涉及多因素的参与, 是肿瘤浸润和转移的开端. 其主要表现为上皮细胞失去上皮表型, 转变为具有较强运动和迁移能力的间充质细胞. 此过程普遍存在于恶性肿瘤细胞中, 导致肿瘤细胞的侵袭和远处转移. Saigusa等[43]研究发现Oct4的表达可能与结肠癌患者治疗后的复发和转移密切相关, 也许能预测患者的预后以及是否再发和转移. Dai等[28]还通过RNA干扰技术抑制结肠癌细胞内源性Oct4的表达后, 发现肿瘤细胞在体外的侵袭和迁移能力降低, 而在小鼠体内的肝转移发生率也显著降低, 且能诱导EMT特征性细胞形态学和标记基因表达的改变, 最后他们还发现相比没伴肝转移的患者, Oct4高表达于伴有肝转移的结肠癌患者中; 因此推断Oct4可能通过调控EMT导致结肠癌细胞的转移, 其可被视为一个重要的生物标志物来评

估结肠癌患者发生肝转移的风险性. Oct4的过表达不仅与结肠癌细胞的EMT相关, 而且在其他多种肿瘤细胞如口腔鳞状细胞癌[44]、上皮性卵巢癌[45]、肝癌[46]等肿瘤细胞中, 也发现有诱导EMT的作用.

2.4 Oct4参与结肠癌细胞的耐药性 耐药是肿瘤化疗成功的关键障碍, 引起耐药的原因主要包括抑制药物运输、目标基因的突变以及代谢变化[47]. Chang等[48]通过慢病毒转染系统建立Oct4过表达的结肠癌细胞株后, 发现相比对照组Oct4过表达的肿瘤细胞能抵抗化疗药物5-氟尿嘧啶的杀伤作用, 其活力显著增强, 且通过qRT-PCR检测发现*ABCB1*, *ABCG2*和*ABCG5*等耐药基因的表达也显著上调; 此外, 还发现Oct4过表达的结肠癌细胞在体内的致瘤能力增强. 因此推测Oct4的高表达能增强结肠癌细胞的肿瘤干细胞样属性, 包括耐药以及致瘤性等. Giannios[49]研究发现在结肠癌患者中Oct4高表达与长春瑞滨的化疗耐药相关, 且此类患者预后欠佳. Yang等[50]使用奥沙利铂建立的结肠癌耐药细胞株中Oct4和ABCG2呈高表达状态. 而Oct4也参与结肠癌以外的其他肿瘤细胞的耐药, 如Linn等[51]在建立前列腺癌耐药细胞株中, 检测到Oct4的表达上调, 且抑制其表达后耐药细胞株的增殖能力减弱, 推断Oct4在肿瘤细胞耐药机制中扮演关键角色. 另外, 在肝癌细胞的研究中也发现Oct4参与肿瘤耐药的发生[52]. 可见Oct4诱导肿瘤细胞的耐药广泛存在, 可能成为检测治疗肿瘤的敏感性指标.

2.5 Oct4与结肠癌患者的预后 在关于结肠癌的研究中, Oct4不仅能诱导结肠癌EMT以及耐药的发生, 也可作为预测患者预后的标志[43,49]. Mousa等[21]研究发现在结肠癌组织中, Oct4大量表达, 但更多的是表达于结肠癌晚期肿瘤组织及转移瘤中, 揭示Oct4可作为评估结肠癌患者预后的重要标志物. Zhou等[53]通过检测分析结肠正常组织、良性息肉组织和不同阶段的结肠癌组织中Oct4的表达, 发现其在这3种组织中表达逐渐增加(即正常组织<良性组织<结肠癌组织), 且与组织学分级、淋巴结转移、远处转移和TNM分期相关, 最后他们通过Kaplan-Meier生存曲线分析发现Oct4$^+$病例的中期生存时间短于Oct4$^-$病例; 因此表明Oct4作为一个生物标志物可预测和评估结肠患者的预后及生存率. 同样Ong等[54]研究也有类似发现, 即Oct4过表达的结肠癌患者相比低表达的患者预后差. 所以通过以上研究可看出Oct4在结肠癌患者的表达水平能影响患者的预后及生存率, 可能为临床治疗结肠癌提供新的观察指标.

应用要点

近年来, Oct4在肿瘤组织及肿瘤干细胞方面一直是个热点, 因此探究其在结肠癌细胞中的具体作用及机制, 可能为结肠癌的治疗等方面提供新的靶标.

3 结论

Oct4作为胚胎干细胞标志物, 是调控早期胚胎正常发育所必需的转录因子, 然而也是导致肿瘤形成和发展的重要因素. 结肠癌是一复杂的涉及多因素的恶性疾病, 大量研究表明Oct4常常过表达于结肠癌细胞中, 参与结肠癌的发生、复发、转移以及预后等, 而根据目前的研究认为其参与结肠癌的发生、发展是通过参与维持肿瘤干细胞的存活, 以及与多个因子、多个信号通路共同调节和作用的, 同时参与诱导结肠癌患者EMT导致复发和远处转移以及诱导耐药的产生, 从而影响患者的预后. 因此认为Oct4在结肠癌的演进中发挥关键的作用, 为今后结肠癌的治疗提供了新的思路和靶标; 然而, 其在维持结肠癌干细胞活性, 以及与其他因子、各信号通路之间的相互作用及调控等方面的具体分子生物学机制仍然不明确, 仍需进一步深入研究.

4 参考文献

1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]

2 Schöler HR, Balling R, Hatzopoulos AK, Suzuki N, Gruss P. Octamer binding proteins confer transcriptional activity in early mouse embryogenesis. *EMBO J* 1989; 8: 2551-2557 [PMID: 2573524]

3 Lee J, Kim HK, Rho JY, Han YM, Kim J. The human OCT-4 isoforms differ in their ability to confer self-renewal. *J Biol Chem* 2006; 281: 33554-33565 [PMID: 16951404 DOI: 10.1074/jbc.M603937200]

4 Nehru B, Tiwari M, Kaul A, Bansal MR. Changes in phosphatases and lipids following scrotal gamma irradiation in adult rat testis. *Indian J Exp Biol* 1991; 29: 770-772 [PMID: 1663081 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.043]

5 Zhang ZN, Chung SK, Xu Z, Xu Y. Oct4 maintains the pluripotency of human embryonic stem cells by inactivating p53 through Sirt1-mediated deacetylation. *Stem Cells* 2014; 32: 157-165 [PMID: 24038750 DOI: 10.1002/stem.1532]

6 Boiani M, Schöler HR. Regulatory networks in

名词解释

Oct4: 又名Oct3、OTF3/OTF4、POU5F1, 是POU转录因子家族成员之一, 并属于其中的第V亚族. *Pou5f1*为其编码基因, 位于人类染色体6q21.33. 其编码的蛋白含有一个保守的DNA系列: POU结构域, 他包含两个亚结构, 即N端和C端, 由约74-82个氨基酸残基组成的N端, 是POU家族特有的保守结构域(POUs结构域), 而由60个氨基酸残基组成的C端, 是传统的同源异型结构域(POUH结构域), 两结构域之间由连接肽相连.

embryo-derived pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 872-884 [PMID: 16227977 DOI: 10.1038/nrm1744]

7 Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet* 2000; 24: 372-376 [PMID: 10742100 DOI: 10.1038/74199]

8 Jerabek S, Merino F, Schöler HR, Cojocaru V. OCT4: dynamic DNA binding pioneers stem cell pluripotency. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 138-154 [PMID: 24145198]

9 Babaie Y, Herwig R, Greber B, Brink TC, Wruck W, Groth D, Lehrach H, Burdon T, Adjaye J. Analysis of Oct4-dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25: 500-510 [PMID: 17068183 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0426]

10 Kehler J, Tolkunova E, Koschorz B, Pesce M, Gentile L, Boiani M, Lomelí H, Nagy A, McLaughlin KJ, Schöler HR, Tomilin A. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep* 2004; 5: 1078-1083 [PMID: 15486564 DOI: 10.1038/sj.embor.7400279]

11 Kallas A, Pook M, Trei A, Maimets T. SOX2 Is Regulated Differently from NANOG and OCT4 in Human Embryonic Stem Cells during Early Differentiation Initiated with Sodium Butyrate. *Stem Cells Int* 2014; 2014: 298163 [PMID: 24707296]

12 Masui S, Nakatake Y, Toyooka Y, Shimosato D, Yagi R, Takahashi K, Okochi H, Okuda A, Matoba R, Sharov AA, Ko MS, Niwa H. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 625-635 [PMID: 17515932 DOI: 10.1038/ncb1589]

13 Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, Maruyama M, Maeda M, Yamanaka S. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003; 113: 631-642 [PMID: 12787504 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00393-3]

14 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]

15 Kim JB, Zaehres H, Wu G, Gentile L, Ko K, Sebastiano V, Araúzo-Bravo MJ, Ruau D, Han DW, Zenke M, Schöler HR. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature* 2008; 454: 646-650 [PMID: 18594515 DOI: 10.1038/nature07061]

16 Lengner CJ, Camargo FD, Hochedlinger K, Welstead GG, Zaidi S, Gokhale S, Scholer HR, Tomilin A, Jaenisch R. Oct4 expression is not required for mouse somatic stem cell self-renewal. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 403-415 [PMID: 18159219 DOI: 10.1016/j.stem.2007.07.020]

17 Luo W, Li S, Peng B, Ye Y, Deng X, Yao K. Embryonic stem cells markers SOX2, OCT4 and Nanog expression and their correlations with epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e56324 [PMID: 23424657 DOI: 10.1371/journal.pone.0056324]

18 Ventelä S, Sittig E, Mannermaa L, Mäkelä JA, Kulmala J, Löyttyniemi E, Strauss L, Cárpen O, Toppari J, Grénman R, Westermarck J. CIP2A is an Oct4 target gene involved in head and neck squamous cell cancer oncogenicity and radioresistance. *Oncotarget* 2015; 6: 144-158 [PMID: 25474139 DOI: 10.18632/oncotarget.2670]

19 Rodriguez E, Chen L, Ao MH, Geddes S, Gabrielson E, Askin F, Zhang H, Li QK. Expression of transcript factors SALL4 and OCT4 in a subset of non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Transl Respir Med* 2014; 2: 10 [PMID: 25346886 DOI: 10.1186/s40247-014-0010-7]

20 Huang ZJ, Wang R, Luo WY, Yi WC, Zeng YY, Luo Q. [Expression of OCT4 in gastric cancer cell lines and its significance]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2012; 43: 812-815 [PMID: 23387203]

21 Mousa A. Shaheen, Nedal A. Hegazy, Ola H. Nada, Nehal A. Radwan and Suzan M. Talaat. Immunohistochemical expression of stem cell markers CD133 and Oct4 in colorectal adenocarcinoma. *Egyptian Journal of Pathology* 2014; 34: 44-51 [DOI: 10.1097/01.XEJ.0000446922.00388.27]

22 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955 DOI: 10.1038/35102167]

23 Hu T, Liu S, Breiter DR, Wang F, Tang Y, Sun S. Octamer 4 small interfering RNA results in cancer stem cell-like cell apoptosis. *Cancer Res* 2008; 68: 6533-6540 [PMID: 18701476 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6642]

24 文坤明, 傅仲学, 张贵海, 陈旺盛, 钱江. Oct4基因沉默对结直肠癌细胞凋亡的诱导作用及机制研究. 解放军医学杂志 2012; 37: 947-950

25 Wen K, Fu Z, Wu X, Feng J, Chen W, Qian J. Oct-4 is required for an antiapoptotic behavior of chemoresistant colorectal cancer cells enriched for cancer stem cells: effects associated with STAT3/Survivin. *Cancer Lett* 2013; 333: 56-65 [PMID: 23340171 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.009]

26 Clevers H, Nusse R. Wnt/β-catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]

27 Li J, Li J, Chen B. Oct4 was a novel target of Wnt signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2012; 362: 233-240 [PMID: 22120493]

28 Dai X, Ge J, Wang X, Qian X, Zhang C, Li X. OCT4 regulates epithelial-mesenchymal transition and its knockdown inhibits colorectal cancer cell migration and invasion. *Oncol Rep* 2013; 29: 155-160 [PMID: 23076549]

29 Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF-β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* 2012; 10: 183 [PMID: 22943793 DOI:

10.1186/1479-5876-10-183]
30 Caja L, Bellomo C, Moustakas A. Transforming growth factor β and bone morphogenetic protein actions in brain tumors. *FEBS Lett* 2015; 589: 1588-1597 [PMID: 25957771 DOI: 10.1016/j.febslet.2015.04.058]
31 Friedman E, Gold LI, Klimstra D, Zeng ZS, Winawer S, Cohen A. High levels of transforming growth factor beta 1 correlate with disease progression in human colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 549-554 [PMID: 7549813]
32 Sun G, Cao D, Sun Z, Zhou K, Wang Y, Liu H. TGF-β promotes colorectal cancer cell growth in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 715-719 [PMID: 23178467]
33 张炜. TGF-β/Activin信号通路在干细胞定向分化过程中的作用. 济南: 山东师范大学, 2007: 1-63
34 Yuan F, Zhou W, Zou C, Zhang Z, Hu H, Dai Z, Zhang Y. Expression of Oct4 in HCC and modulation to wnt/β-catenin and TGF-β signal pathways. *Mol Cell Biochem* 2010; 343: 155-162 [PMID: 20549546 DOI: 10.1007/s11010-010-0509-3]
35 Tai CI, Schulze EN, Ying QL. Stat3 signaling regulates embryonic stem cell fate in a dose-dependent manner. *Biol Open* 2014; 3: 958-965 [PMID: 25238758 DOI: 10.1242/bio.20149514]
36 Guo Y, Mantel C, Hromas RA, Broxmeyer HE. Oct-4 is critical for survival/antiapoptosis of murine embryonic stem cells subjected to stress: effects associated with Stat3/survivin. *Stem Cells* 2008; 26: 30-34 [PMID: 17932422 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0401]
37 Do DV, Ueda J, Messerschmidt DM, Lorthongpanich C, Zhou Y, Feng B, Guo G, Lin PJ, Hossain MZ, Zhang W, Moh A, Wu Q, Robson P, Ng HH, Poellinger L, Knowles BB, Solter D, Fu XY. A genetic and developmental pathway from STAT3 to the OCT4-NANOG circuit is essential for maintenance of ICM lineages in vivo. *Genes Dev* 2013; 27: 1378-1390 [PMID: 23788624 DOI: 10.1101/gad.221176.113]
38 Glienke W, Hausmann E, Bergmann L. Downregulation of STAT3 signaling induces apoptosis but also promotes anti-apoptotic gene expression in human pancreatic cancer cell lines. *Tumour Biol* 2011; 32: 493-500 [PMID: 21174186 DOI: 10.1007/s13277-010-0143-4]
39 Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809 [PMID: 19851315 DOI: 10.1038/nrc2734]
40 Zhang J, Lu Y, Yue X, Li H, Luo X, Wang Y, Wang K, Wan J. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One* 2013; 8: e70300 [PMID: 23940556 DOI: 10.1371/journal.pone.0070300]
41 Zhang HF, Lai R. STAT3 in Cancer-Friend or Foe? *Cancers* (Basel) 2014; 6: 1408-1440 [PMID: 24995504 DOI: 10.3390/cancers6031408]
42 de Jong PR, Mo JH, Harris AR, Lee J, Raz E. STAT3: An Anti-Invasive Factor in Colorectal Cancer? *Cancers* (Basel) 2014; 6: 1394-1407 [PMID: 24995503 DOI: 10.3390/cancers6031394]
43 Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Ioue Y, Miki C, Kusunoki M. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3488-3498 [PMID: 19657699 DOI: 10.1245/s10434-009-0617-z]
44 Tsai LL, Hu FW, Lee SS, Yu CH, Yu CC, Chang YC. Oct4 mediates tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas through the regulation of epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2014; 9: e87207 [PMID: 24475251 DOI: 10.1371/journal.pone.0087207]
45 Liu L, Zhang J, Fang C, Zhang Z, Feng Y, Xi X. OCT4 mediates FSH-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion through the ERK1/2 signaling pathway in epithelial ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 525-532 [PMID: 25911324 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.061]
46 Yin X, Zhang BH, Zheng SS, Gao DM, Qiu SJ, Wu WZ, Ren ZG. Coexpression of gene Oct4 and Nanog initiates stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma and promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of Stat3/Snail signaling. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 23 [PMID: 25879771 DOI: 10.1186/s13045-015-0119-3]
47 Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 1-6 [PMID: 10637601 DOI: 10.1016/S0968-0004(99)01493-0]
48 Chang CJ, Chien Y, Lu KH, Chang SC, Chou YC, Huang CS, Chang CH, Chen KH, Chang YL, Tseng LM, Song WS, Wang JJ, Lin JK, Huang PI, Lan YT. Oct4-related cytokine effects regulate tumorigenic properties of colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 245-251 [PMID: 22037460 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.024]
49 Giannios J. Tumourigenic effect of vinorelbine on chemoresistant cancer stem cell renewal in colorectal cancer (CRC) and on metastasis. *Gut* 2011; 60: A111 [DOI: 10.1136/gut.2011.239301.233]
50 Yang D, Wang H, Zhang J, Li C, Lu Z, Liu J, Lin C, Li G, Qian H. In vitro characterization of stem cell-like properties of drug-resistant colon cancer subline. *Oncol Res* 2013; 21: 51-57 [PMID: 24330852 DOI: 10.3727/096504013X13793555706768]
51 Linn DE, Yang X, Sun F, Xie Y, Chen H, Jiang R, Chen H, Chumsri S, Burger AM, Qiu Y. A Role for OCT4 in Tumor Initiation of Drug-Resistant Prostate Cancer Cells. *Genes Cancer* 2010; 1: 908-916 [PMID: 21779471 DOI: 10.1177/1947601910388271]
52 Jia Q, Zhang X, Deng T, Gao J. Positive correlation of Oct4 and ABCG2 to chemotherapeutic resistance in CD90(+)CD133(+) liver cancer stem cells. *Cell Reprogram* 2013; 15: 143-150 [PMID: 23438193]
53 Zhou H, Hu Y, Wang WP, Mao Y, Zhu JJ, Zhou B, Sun J, Zhang XG. Expression of Oct4 is

同行评价
作者对Oct4进行了较全面的阐述, 并探讨了其与结肠癌发生发展的关系, 内容新颖, 层次较清晰, 值得同行参考.

significantly associated with the development and prognosis of colorectal cancer. *Oncology Letters* 2015; 10: 691-696

54 Ong CW, Chong PY, McArt DG, Chan JY, Tan HT, Kumar AP, Chung MC, Clément MV, Soong R, Van Schaeybroeck S, Waugh DJ, Johnston PG, Dunne PD, Salto-Tellez M. The prognostic value of the stem-like group in colorectal cancer using a panel of immunohistochemistry markers. *Oncotarget* 2015; 6: 12763-12773 [PMID: 25906747 DOI: 10.18632/oncotarget.3497]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5333

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5333-5341
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展

李 方, 李 楠

李方, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000

李楠, 中国人民解放军第309医院消化内科 北京市 100091

李方, 河北北方学院消化内科研究生, 主要从事消化系肿瘤的临床及基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由李方完成; 李楠审校.

通讯作者: 李楠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区黑山扈甲17号, 中国人民解放军第309医院消化内科. 41183309@qq.com

收稿日期: 2015-06-04
修回日期: 2015-09-14
接受日期: 2015-09-21
在线出版日期: 2015-11-28

Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors

Fang Li, Nan Li

Fang Li, Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Nan Li, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Haidian District, Beijing 100091, China

Correspondence to: Nan Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese PLA, Jia 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. 41183309@qq.com

Received: 2015-06-04
Revised: 2015-09-14
Accepted: 2015-09-21
Published online: 2015-11-28

Abstract

In China, the incidence and mortality of gastrointestinal cancers are high, and early diagnosis is the key to improving the survival rate. In recent years, endoscopic molecular imaging in tumor diagnosis with its unique advantages has attracted more and more attention. With the rapid development of molecular biology, the mechanism of tumor occurrence and development has been gradually elucidated. The advent of fluorescent labeled molecular probes and targeted binding to molecular targets of gastrointestinal tumors makes it possible achieve real-time endoscopic molecular diagnosis of digestive tract tumors, which has a significant impact on tumor targeted therapy. In this paper, we review the progress in endoscopic molecular imaging of digestive tract tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive tract tumors; Molecular imaging; Digestive endoscopy

Li F, Li N. Endoscopic molecular imaging of gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5333-5341 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5333

摘要

在我国, 胃肠道肿瘤发病率和病死率居恶性肿瘤前列, 早期诊断是提高存活率的关键. 近年来, 内镜下分子成像在肿瘤诊断方面以其独特的优势受到了越来越多的关注. 随着分子生物学的快速发展, 肿瘤发生发展的机制逐渐探明, 研究者利用荧光标志分子探针, 靶向结合于消化系肿瘤中的分子靶点, 使得

背景资料
消化系肿瘤早期形态改变不明显, 现有内镜检查手段极易漏诊, 其早期诊断仍是临床上的难点. 由于肿瘤发生过程中分子变化早于形态学改变, 对肿瘤标志物的分子成像, 便成为实现消化系肿瘤早期诊断的突破口.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
表皮生长因子受体是研究较为深入的肿瘤标志分子, 在很多肿瘤中都有表达, 是目前研究最多的靶点, 且已有用于临床的报道, 但仍需更多大样本量的临床验证.

在内镜下实时对消化系肿瘤进行分子诊断成为可能, 同时对肿瘤的靶向治疗也可产生一定影响. 本文就消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化系肿瘤; 分子影像; 消化内镜

核心提示: 肿瘤在发生发展过程中会产生很多生物标志分子, 研究者利用荧光标记分子探针, 靶向结合于消化系肿瘤中的分子靶点, 在内镜下便可观察到探针与肿瘤标志物的特异性结合, 从而实现对肿瘤的早期诊断.

李方, 李楠. 消化系肿瘤内镜下分子成像的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5333-5341 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5333.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5333

0 引言

在我国, 胃肠道肿瘤发病率和病死率居恶性肿瘤前列, 早期诊断是提高存活率的关键[1]. 目前被公认为消化系肿瘤诊断的“金标准”依然是消化内镜结合病理活检[2]. 但现有内镜技术对消化系可疑区域的观察主要是依靠其形态学改变, 对于早期形态改变较小的肿瘤, 普通内镜很容易漏诊[3]. 因此, 为了提高消化系肿瘤尤其是早期肿瘤及癌前病变的诊断成功率, 急需一种新的检查手段出现, 内镜下分子成像以其独特的优势理所当然受到了越来越多的关注.

分子影像学是应用影像学技术在细胞和分子水平上对活体生物过程进行定性和定量研究. 与传统影像学不同, 分子影像学着眼于探测构成疾病基础的分子异常, 而不是对最终结果进行成像[4]. 这为疾病的早期诊断带来了新的希望.

肿瘤是由于多个基因异常变化和过度表达引起的复杂连续的过程, 过程中多种体内外因子通过不同机制参与. 随着现代分子生物学快速发展, 尤其是基因组学, 蛋白组学及相关技术的进展, 很多在肿瘤发生发展过程中出现的相关生物分子已经陆续被发现. 与形态改变不同, 分子水平的变化是伴随着肿瘤的发生而产生的[5]. 因此, 我们可以将靶向分子用荧光标记连接构建特异性探针, 通过探针与肿瘤标志分子的特异结合, 利用现有内镜技术实现对肿瘤标志分子的显像, 从而为肿瘤的早期诊断甚至是靶向治疗提供依据. 该技术主要由3部分构成, 即消化内镜设备、标记荧光和特异性分子探针. 鉴于内镜下分子成像的优越性, 近年来关于该方面的研究逐渐增多, 本文就近些年消化内镜分子影像在各类消化系肿瘤研究中的最新进展作一综述.

1 消化内镜

随着科技的迅速发展及交叉渗透, 几十年来, 各种内镜新技术、新理念也相继出现, 如放大内镜、窄带成像技术(narrow band imaging), 智能分光比色技术(fuji intelligent chromo endoscopy)、自体荧光内镜(autofluorescence imaging)、激光共聚焦内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)和高分辨率显微内镜(high-resolution endomicroscopy, HRE)等. 但归根结底, 他们都是由普通光学内镜发展而来. 在这些新型内镜之中, CLE和HRE属于高分辨率内镜, 而其余则属于宏观内镜[6]. 目前的研究热点主要集中在CLE. 他的原理类似于激光共聚焦显微镜, 可以使内镜下的组织结构放大1000倍, 从而使得内镜医师在内镜观察的同时对患者实时进行组织病理学诊断成为可能[7]. 如果再配合荧光分子成像, 其效果则相当于实时进行免疫组织化学检查. 因此, 他的出现将会极大地影响消化系早期肿瘤及癌前病变的诊断和监测. 目前, 共聚焦显微内镜系统共有3种. 一种被称为整合型共聚焦显微内镜(endoscope-integrated CLE). 他是将微型共聚焦激光显微镜整合于传统内镜的头端而成, 图像的扫描速度为0.8帧/s(1024像素×1024像素)或1.6帧/s(1024像素×512像素). 每次扫描光学层面厚度为7 μm, 侧面分辨率为0.7 μm, 扫描深度为0-250 μm[8]. 另一种是探头型共聚焦显微内镜(probe-based CLE). 他能够通过多数的消化内镜的活检通道进行观察, 虽然在图像分辨率和扫描深度方面稍有逊色, 但其图像扫描速度明显快于前者. 他能通过拼接邻近图像的方式实时生成一幅“镶嵌图案”, 使观察者的视野范围更为扩大[9]. 还有一种动物研究小型共聚焦系统(fluorescence *in vivo* endomicroscopy 1)是Optiscan公司新近开发的一种便携式内窥式

共聚焦成像系统, 是专为模拟人类疾病的动物模型研究设计而成[10]. 但是高分辨率内镜的缺陷是视野较小, 因此研究者将高分辨率内镜和宏观内镜集成于一起, 可以自由切换. 在镜检时, 先使用宏观内镜对可疑病变部位进行定位, 再使用高分内镜进行亚细胞水平的观察, 由此达到优势互补.

2 标记荧光

与其他成像方法相比, 光学分子影像具有高通量、高分辨率、高灵敏度、低成本、使用方便等优点[11]. 但在可见光区(400-700 nm)光学成像技术会受到组织中内源性物质(氧、胆红素、无氧血红蛋白和水等)的吸收、散射等影响, 降低了可见光的穿透力.

近些年来, 近红外(near-infrared)荧光的出现在一定程度上克服了这个难题. 近红外技术具有多种优势, 他的波长范围是700-900 nm, 为人们最早发现的非可见光区域. 在近红外区域, 组织的吸收、散射和自发荧光背景都比较低, 近红外光源能在生物组织内达到最大穿透深度, 并能进行深层组织成像, 因而称此波段范围为“近红外组织透明窗口”[12]. 目前已有多种近红外荧光染料用于体外和在体的肿瘤探测的研究, 如Cy5.5、Cy7、IRDye 800CW及近红外荧光量子点等.

3 分子探针

分子成像的最重要环节是制备能够特异性结合细胞或细胞间质分子靶点的探针. 目前所使用的探针主要包括抗体、抗体片段、短肽、适体和小分子等, 而这其中应用最多的当属抗体和短肽.

3.1 抗体 抗体属于免疫球蛋白, 在其轻链和重链的可变区各存在3个互补决定区(complementarity-determining region, CDR), 该区的氨基酸序列高度可变, 可以轻易地实现与抗原决定簇的互补结合, 因此抗体具有很高的特异性和亲和性. 目前对于抗体的研究已经非常成熟, 很多抗体已经商品化并应用于临床, 所以研究者首先想到的就是利用抗体来制备分子探针. 但抗体分子量较大, 导致穿过黏膜较慢, 体内代谢速度缓慢, 半衰期较长, 难以清除, 且造价昂贵, 不易大量制备, 所以研究者也在不断尝试开发新型分子探针以弥补抗体的不足.

3.2 抗体片段 抗体片段是抗体被水解后得到的Fab段, 他保留了能够与抗原特异性结合的CDR, 但分子量却比抗体小. 由于抗体片段去除了Fc段, 降低了抗体免疫原性, 增加了通过性, 大大提高了在体内的药代动力学特性, 但其制备相对于抗体来说更加复杂, 价格也要昂贵[13].

3.3 多肽 多肽分子量较抗体片段更小, 能够迅速到达靶点累积, 且造价低廉, 易于大量合成, 易于循环清除, 毒性和免疫原性也较低, 在与靶点的结合中有良好的灵敏度及亲和力, 所以多肽现在是很多学者进行分子影像研究的理想探针[14]. 目前多肽的获取主要依靠噬菌体展示技术. 噬菌体肽库展示技术是一种非常成熟的多肽筛选手段, 其主要原理是将编码外源多肽的基因序列插入噬菌体编码衣壳蛋白的基因中, 使外源性的融合蛋白展示在病毒颗粒的表面. 一个成熟肽库可包含超过10^{10}个不同多肽序列, 从而可以实现针对肿瘤相关配体高通量筛选[15]. 大量表达不同肽序的噬菌体与肿瘤细胞、组织或抗原进行结合, 多次洗脱后最终可获得最具特异性的肽段.

3.4 适体 适体是一段小的单链DNA或RNA片段, 是通过配体指数富集法系统演化技术在体外反复的筛选而成. 由于具有独特的三维结构, 所以具有较高的亲和性和特异性[16]. 与多肽相似, 由于其分子量小, 同时免疫原性低、易于修饰、无毒、靶向范围广, 使他成为细胞检测、靶向诊断、分子影像等很多临床应用的理想分子[17]. Sefah等[18]筛选出专门针对结直肠癌细胞的适体, 经荧光标记后在共聚焦显微镜检测出该适体与结肠癌细胞有较高的特异性和亲和力, 而在正常结肠细胞及非结肠的癌细胞则没有发现特异性结合, 证实其成为探针的潜在性, 但遗憾的是目前还没有用于体内试验的研究.

3.5 小分子 一些小分子, 例如叶酸、凝集素等, 他们的受体在多种肿瘤细胞表面可能高表达, 也可成为靶向探针. 由于他们是正常饮食中的成分, 安全性较高, 而且价格便宜、易于大量制备, 所以也具有作为探针的优势[19].

4 内镜下分子成像的研究

在肿瘤发生发展过程中产生的很多特异分子

相关报道
很多研究者报道了在不同内镜下经荧光标记的探针(抗体、多肽、适体等)与肿瘤相关分子的特异性结合. 部分研究者还采用了近红外荧光和多分子靶点策略, 少数研究已经应用于临床.

创新盘点

分子影像的核心是分子探针与靶点的特异性结合, 目前肿瘤的分子靶点有一部分已经被发现, 但仍有很多未知的分子靶点, 本文从已知靶点和未知靶点两方面对目前该领域的研究进行了归纳.

标志物已经被发现, 这些标志物经荧光标记后可以作为已知靶点进行疾病诊断, 同时还可以通过高分辨率内镜对疾病的分子特征进行鉴别, 甚至可以用于预测患者对药物的反应性, 以便针对不同患者疾病的分子特征实施个体化治疗. 而对于未知的分子靶点, 则可以进行疾病的诊断.

4.1 基于肿瘤细胞已知分子靶点的研究

4.1.1 癌胚抗原: 在恶性肿瘤的诊断中, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)是重要的指标之一, 尤其是在结肠癌患者, 血清学的检测已经用于临床, 并被证实CEA表达的升高是结直肠癌复发的重要标志[20]. Keller等[21]经普通结肠内镜对结肠息肉患者病变黏膜表面直接喷洒荧光标记后的CEA抗体, 在患者体内通过荧光内镜观察. 最终, 在所有无溃疡或出血的病变中, 荧光内镜CEA分子成像检出结直肠瘤变的特异性为100%, 敏感性约78.6%, 准确性为89.3%. 这是首例使用消化内镜进行分子成像的报道, 取得了让人惊喜的结果, 也为后来的研究者进行内镜下分子成像的研究奠定了基础.

4.1.2 血管内皮生长因子: 肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移必不可少的过程, 而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)则是最有效的促血管生长因子. Foersch等[22]用荧光标记VEGF抗体分别应用于*Apc*基因突变小鼠、小鼠种植瘤模型和结肠癌患者手术样本, 通过CLE清晰观察到VEGF在胞浆的分布. 取所有在体CLE观察到的肿瘤组织行免疫组织化学观察, 2种检查结果表现出很好的相关性. 除了VEGF这个被广泛探索的靶点, 白细胞分化抗原105(cluster of differentiation 105, CD105)也是一个和肿瘤血管生成相关的重要靶点. 和VEGF相比, CD105可以被增殖的内皮细胞以更高的倍数选择性表达[23]. Yang等[24]利用抗CD105单克隆抗体偶联近红外荧光染料(IRDye 800CW), 在荷乳腺癌小鼠体内和体外均观察到该探针与CD105的特异性结合, 这是第一次在体对CD105的近红外影像研究, 对胃肠道肿瘤的CD105荧光标记检查有一定的指导作用.

4.1.3 表皮生长因子受体: 表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是研究较为深入的肿瘤标志分子, 他是原癌基因*C-erb-B1*的表达产物. 研究[25]表明, EGFR的异常表达, 可激活与肿瘤增殖、分化相关的基因, 在肿瘤的形成和发展过程中起着重要作用. 因此, EGFR成为很多研究者进行分子成像研究的靶点.

Goetz等[26]用高表达或低表达EGFR人结肠癌细胞系建立了68只荷人结肠癌小鼠模型, 注射荧光标记的EGFR抗体后, 发现显示荧光强度在不同表达水平的荷瘤鼠模型之间有显著差异. 在此基础上, Liu等[27]进一步在患者体内进行了尝试. 他将荧光标记EGFR抗体局部喷洒于37例结直肠瘤患者体内, 利用CLE在患者体内进行分子成像, 结果在18例(共19例)结直肠癌患者和12例(共18例)结肠腺瘤患者体内观察到EGFR特异荧光信号. 该实验是第1次将EGFR内镜下分子成像技术应用于临床, 表明用荧光标记EGFR抗体探针在体内实时对结肠癌病变进行辨别是可行的, 具有很积极的意义. Hoetker等[28]用荧光标记EGFR诊断性抗体和治疗性抗体(西妥西单抗)构建探针, 经CLE在荷人胃癌动物模型体内观察到西妥昔单抗组和诊断性抗体组荧光强度均有明显的增加, 并且还可以通过CLE在亚细胞水平观察到EGFR的分布. 与上述研究者不同, Nakai等[29]选择猪作为模型, 通过CLE把异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记抗EGFR和凋亡抑制蛋白survivin抗体喷洒或黏膜下注射到食管和胃黏膜, 结果不但观察到在食管和胃黏膜上的EGFR和survivin与靶点的结合, 而且还顺利对其进行了体内定位.

4.1.4 人表皮生长因子-2: 人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)同样是表皮生长因子受体家族成员之一, 是结合在细胞膜表面的受体酪氨酸激酶, 参与导致细胞生长和分化的信号传导途径. *HER2*基因的扩增和蛋白的过表达参与了包括食管腺癌在内多种肿瘤的发生. Realdon等[30]采用食管空肠吻合术建立巴雷特食管相关的食管腺癌大鼠模型, 注射荧光标记HER2抗体进行分子影像, 经CLE观察证明了高表达的HER2是该食管腺癌模型的典型分子标志物, 靶向HER2在体对食管癌进行检查具有可行性.

为了增加检测的灵敏性和特异性, Barrett等[31]用近红外荧光(Cy5.5, Cy7)分别标记抗

EGFR-1(HER1)和EGFR-2(HER2)单克隆抗体, 混合后注入高表达EGFR-1和EGFR-2的小鼠种植瘤模型体内, 与此同时, 研究者还使用了放射性核素标记单抗进行对比. 结果无论是体内还是体外, 均可在各自光谱范围检测到荧光信号, 表现出较核素成像的优越性. 为了保证试验的真实性, 课题组还进行了荷单个瘤小鼠模型的盲诊, 结果准确率100%(40/40). 该试验技术对于结肠癌的分型诊断有一定帮助.

4.1.5 胃癌相关抗原MG7: MG7是由西京医院消化病医院实验室首先发现的一种特异性较高的胃癌相关抗原. 研究[32]表明, MG7抗原在胃癌组织中的表达率高达94%, 在胃癌患者血清中的检出率为83.6%. 正常胃黏膜上皮细胞不表达MG7抗原[33]. Li等[34]利用荧光标记MG7抗体与胃黏膜的MG7抗原特异结合, 通过CLE进行观察实现了胃癌的体内分子成像. 他们不但验证了CLE对胃癌荷瘤鼠活体成像的可行性, 而且还在此基础上前瞻性地实施了对新鲜的人胃癌组织和相同患者的非癌组织的CLE分子成像观察. 虽然该实验的临床价值仍需进一步在患者体内研究来验证, 但目前的研究结果已初步确定了在CLE辅助下对胃癌患者进行活体诊断的可行性.

4.1.6 蛋白酶: 在肿瘤的侵袭及血管生成机制中, 蛋白酶起到非常重要的作用, 因此也可以作为消化系肿瘤分子诊断的理想靶点. 目前已经有几种蛋白酶在试验中展现了他们的价值: (1)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), MMPs可以破坏上皮组织的基底膜, 从而使癌细胞侵犯邻近组织. Yoon等[35]使用近红外荧光标记MMPs激活探针检测结肠瘤, 结果显示近红外荧光强度和从腺瘤发展到腺癌的各个分期有很明显关联. 因为肿瘤分子表达具有不均一性, 所以多分子靶点策略有可能提高肿瘤检测的特异性. Oh等[36]用MMP9和MMP14抗体分别结合红光和黄光量子点, 分别单体注入和同时注入荷结肠腺瘤小鼠模型体内, 在多通道荧光内镜下可观察到2种MMP抗体与靶点的特异结合荧光, 证明了该探针与结肠腺瘤细胞的特异结合, 并经组织学检查证实; 在同时注入2种分子探针的小鼠模型体内, 重叠率为67.7%±8.4%. 实验中, 虽然探针与靶点的结合有效地显示了对肿瘤的检测, 但2处假阴性的出现提示了2种探针可能还是不够的, 更多的分子靶点也许会提高肿瘤检测的灵敏性. 所以该课题组研究人员还计划选用其他的探针如EGFR、HER2等做进一步研究. Park等[37]用近红外荧光量子点与MMP9、MMP14或CEA结合, 通过内镜在荷瘤小鼠模型体内、结肠腺瘤切片及人新鲜结肠腺瘤组织观察. 通过互补和交叉重叠信号提供的影像同样证明了多靶点的优越性; (2)组织蛋白酶(cathepsin, Cat), 除了MMP外, Cat也参与肿瘤的侵袭. Cat B就是其中一种. Alencar等[38]在小鼠种植瘤模型中使用近红外荧光标记的可激活探针对其进行检测, 成功观察到探针被激活后形成的荧光影像. 瘤背景比为8.86, 而在对照组为1.56, 与该酶在肿瘤组织和健康组织的表达相符. 在另一个研究中, Ding等[39]制备了CatB和MMPs激活的近红外荧光探针, 注射入动物模型体内后, 经荧光分子断层成像系统成功检测到腺癌和增生区域酶的活性, 但该实验并没有使用荧光内镜, 因此尚需进一步结合荧光内镜的研究, 若能进一步取得成功, 应用于临床后将有可能提高对胃癌的诊断成功率.

4.1.7 TF抗原: TF(Thomsen-Friedenreich)抗原属于黏蛋白型肿瘤相关糖抗原. 他在结肠癌过度表达, 在正常结肠微量表达或不表达, 他的增加与肿瘤的侵袭及转移有关. Sakuma等[40]在研究中使用TF抗体探针用于原位荷结直肠癌大鼠模型, 在荧光内镜下展示了很好的特异性. 另外, 研究中还进一步发现该探针可以报告在化疗时随着肿瘤消退TF表达的动态变化, 说明该探针不仅能用于早期诊断, 还能报告化疗时肿瘤的反应.

4.1.8 多聚糖: 研究证明, 多聚糖在胃癌、结肠癌、胰腺癌中都有改变, 所以多聚糖有可能成为分子成像的靶点. 凝集素是糖识别蛋白, 可以特异与多聚糖结合. Bird-Lieberman等[19]研究者将荧光标记小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)探针体外应用于切除的食管样本, 经荧光内镜成功观察到普通内镜检查没有发现的瘤变区. 不过该研究所用探针相比前面所提有些区别, 因为他的结合是减少的, 但是这种结合减少可以使我们对所有未结合区域进行活检, 从而可以降低临床的误诊几率.

随着对一些肿瘤标志分子的研究越来越深入, 他们在肿瘤发生和发展过程中的作用也

应用要点

内镜下分子影像可以实现在内镜检查的同时进行分子诊断, 避免有创活检, 缩短诊断时间, 将会为消化系肿瘤尤其是早期肿瘤的诊断和治疗带来新的希望, 但该领域的研究多数只用于动物体内, 仍需要更多临床大样本研究.

名词解释

互补决定区: 为抗体Fab段上的与抗原决定簇特异结合的区域, 该区的氨基酸序列可以根据抗原决定簇的不同而改变, 从而轻易地实现与抗原决定簇的互补结合;

噬菌体肽库展示技术: 将多肽的外源基因与噬菌体的基因融合, 以融合蛋白的形式呈现在噬菌体的表面, 导入了各种各样外源基因的一群噬菌体, 就构成一个噬菌体展示库. 当用一个蛋白质筛查时, 就会与其有相互作用的某个外源肽相结合, 从而分离出展示库里的某个特定的噬菌体;

配体指数富集法: 用靶物质与体外单链寡核苷酸库混合, 洗掉未与靶物质结合的核酸, 分离与靶物质结合的核酸分子, 以此为模板进行PCR扩增, 进行重复的筛选与扩增, 与靶物质有高亲和力的DNA或RNA就会分离出来, 且纯度越来越高(>90%左右).

逐渐明了, 很多靶向肿瘤标志分子的药物已经被开发出来并商品化, 如作用于EGFR的西妥昔单抗和帕尼单抗, 靶向HER2的曲妥珠单抗及抗VEGF单克隆抗体贝伐珠单抗等已广泛用于肿瘤的化疗过程中. 相对于传统的化疗药物, 靶向药物具有特异性强, 目的性高, 对周围组织损伤小的特点. 然而, 有些肿瘤对个体化治疗要求很高, 只有关注患者的肿瘤特征, 依据肿瘤的分子标志物, 个体化的合理的选择药物, 才有可能延长患者生存期, 使患者真正获益[41]. 因此, 我们同样可以利用这些药物和分子靶点特异结合的特性, 经荧光标记后, 通过内镜实时观察患者对该药物治疗的反应性, 适时调整治疗方案, 从而实现肿瘤的个体化治疗. Hoetker等[28]经CLE在荷人胃癌动物模型体内观察到, 西妥昔单抗组和诊断性抗体一样具有结合于靶点的特性. 证明了经内镜观察药物与靶点之间相互作用的可行性. Goetz等[42]用荧光标记西妥昔单抗, 注射入小鼠移植瘤模型, 结果不但可以用CLE观察到荧光标记, 同时相对于对照组, 在对该药敏感的细胞系模型, 会有更强的荧光, 同时减慢肿瘤进展, 有更长的生存时间, 表明可以对该药物治疗的早期反应进行预测. 这是第一次在分子水平用CLE对药物的反应性进行预测试验, 但至今尚未有用于临床研究. 在另一个研究中, Sakuma等[40]使用TF抗体探针用于原位荷结直肠癌大鼠模型, 不但检测出该抗体与TF抗原的特异性结合, 而且, 研究者还进一步发现该探针可以报告在化疗时随着肿瘤消退TF表达的动态变化. 说明该探针除用于早期诊断, 对化疗时肿瘤的反应也有报告作用.

4.2 基于肿瘤细胞未知分子靶点的研究 噬菌体肽库展示技术的成熟使得研究者筛选出很多特异性结合于靶细胞的多肽, 虽然多肽的结合靶点并未明确, 但通过与靶细胞特异性结合荧光的检测, 完全可以进行疾病的诊断, 所以多肽作为新颖的分子探针用于识别细胞表面特异靶点有广阔的前景. 目前已经有一些学者利用这一技术开发了多种短肽探针并成功用于分子成像的研究.

Kelly等[43]通过噬菌体肽库技术筛选合成了对结肠癌细胞具有高亲和力的短肽CPIEDRPML, 在近红外荧光Cy5.5标记后注入荷人结肠癌小鼠模型体内, 经内镜观察到该短肽与结肠癌组织结合后的荧光, 提示了对结直肠肿瘤诊断的可行性. Liu等[44]尝试将FITC标记GEBP11和对照探针后, 分别注入原位和皮下荷胃癌小鼠模型, 结果在CLE下, 注射FITC-GEBP11组都成功显像, 而对照组没有观察到荧光信号. CLE所获得的结果和免疫荧光显微镜观察的结果之间有很好的关联性. Li等[45]将多肽SNFYMPL荧光标记后应用于内镜下切除的异型增生样本, 结果证明该肽段具有靶向癌前黏膜荧光成像的潜力. Sturm等[46]在此基础上做了进一步尝试. 他们选取了25位受试者, 局部应用荧光标记多肽探针后, 经CLE观察发现食管瘤荧光强度要比巴雷特食管和鳞状上皮强3.8倍, 灵敏度75%, 特异性97%, 表明可以将该探针在内镜下用于食管腺癌的早期检测. 这是第1次将多肽用于人体的荧光分子影像研究, 对指导食管肿瘤组织活检和早期诊断有积极的意义. 研究[47]所采用的一些方案也为以后更多研究向临床过渡提供了参考. 此后该课题组再次筛选出多肽ASYNYDA, 荧光标记后用于患者, 结果证明在高级别瘤变区较巴雷特食管区有较强荧光. Liu[48]使用噬菌体肽库技术筛选了七肽QPIHPNNM, 并设置短肽YTTNKH作为对照, 用近红外荧光Cy5.5标记后局部应用于基因工程自发腺瘤小鼠模型末端结肠. 结果该探针和对照组短肽的平均靶背景比分别为3.42±1.30和1.88±0.38, P = 0.007. 表明该探针对结直肠腺瘤有很好的特异性. Miller等[49]在另一项针对结肠癌前病变的多肽探针检测实验中使用了转基因小鼠来获得自然发生的息肉模型, 以具有癌变风险的腺瘤样息肉为靶点, 同时以增生性息肉模型作为对照. 噬菌体肽库的筛选选择在模型小鼠体内进行, 凭借此获得更符合实际结合情况的探针QPIHPNNM, 结果证实体内筛选探针在体内验证中表现了良好的结合性. 该课题组[50]又淘选了短肽AKPGYLS, 以三赖氨酸为核合成四聚体, 设置单体和三赖氨酸核心对照, 分别用近红外荧光Cy5.5标记后, 局部应用于基因工程形成的结肠腺瘤小鼠模型. 结果显示, 多聚体结合亲和性是单体48倍, 虽然多聚体分子量较单体高, 但多聚体实现与HT29细胞结合时间比单体快了1倍; 同时, 在成像方面多聚体平均靶背景比达到单体2倍; 表明肽多聚体既达到了抗体的亲和性又保持短肽的特性, 在临床诊

断和治疗方面较短肽单体展现了更好的前景, 希望尽快有临床方面的研究.

5 结论

分子影像技术是近十年新兴的一项技术, 他是根据分子表达的变化而不是宏观形态的改变来诊断疾病[51]. 消化内镜检查是消化系统疾病最直观的检查方法, 在消化系统疾病的诊疗中发挥至关重要作用, 但对形态改变较小的病变容易漏诊, 且存在引发出血、穿孔等并发症的潜在风险. 内镜下分子影像将内镜和分子影像的优势相结合, 既可以提高准确性, 避免有创活检, 缩短诊断时间, 还有可能预测患者对治疗的反应. 他的出现在一定程度上克服了普通白光内镜的限制, 将会为消化系肿瘤尤其是早期肿瘤的诊断和治疗带来新的希望, 为患者带来福音. 但该领域的研究尚处在起步阶段, 且多数研究还只用于动物体内, 虽已有部分基于临床的试验, 但样本量较少, 仍需要临床大样本试验来验证. 多分子靶点策略可以提高肿瘤检测的特异性, 但目前研究较少. 为了提高成像的深度, 很多学者已经将近红外技术用于研究中, 但近红外荧光探针的安全性、稳定性、生物相容性等仍待深入研究. 同时, 内镜下分子影像所需要的人才储备、技术条件、高昂的费用也是这项技术服务于临床前必须解决的问题. 因此, 该技术在广泛应用于临床之前仍有很长路要走. 我们有理由相信, 随着进入该领域的研究者不断增多, 该技术在活体动物体内的应用会日益成熟, 并有望为消化系肿瘤的早期诊断、预后判断、疗效监测提供新方法. 而随着基因探针等新型探针的开发, 实现灵敏度更高, 特异性更强的检测也将可以预见.

6 参考文献

1 李延青. 共聚焦内镜在胃肠道肿瘤早期诊断中的应用. 中国实用内科杂志 2008; 28: 238-240
2 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 北京: 科学技术出版社, 2004: 125-126
3 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446 DOI: 10.1055/s-2007-995618]
4 Kircher MF, Willmann JK. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. Part I. principles. *Radiology* 2012; 263: 633-643 [PMID: 22623690 DOI: 10.1148/radiol.12102394]
5 Yentz S, Wang TD. Molecular imaging for guiding oncologic prognosis and therapy in esophageal adenocarcinoma. *Hosp Pract* (1995) 2011; 39: 97-106 [PMID: 21576902 DOI: 10.3810/hp.2011.04.399]
6 Choi KS, Jung HY. Confocal laser endomicroscopy and molecular imaging in barrett esophagus and stomach. *Clin Endosc* 2014; 47: 23-30 [PMID: 24570880 DOI: 10.5946/ce.2014.47.1.23]
7 王丹丹, 刘冰熔, 早期食管癌内镜诊断新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 34-40
8 Kiesslich R, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 715-731 [PMID: 16278135]
9 杨黎, 戈之争. 共聚焦显微内镜在消化道早期肿瘤诊断中的作用. 国际消化病杂志 2009; 29: 420-423
10 刘君, 李延青. 显微内镜分子成像技术在结直肠癌及其癌前病变中的研究进展. 胃肠病学杂志 2010; 15: 626-628
11 Cheng K, Cheng Z. Near infrared receptor-targeted nanoprobes for early diagnosis of cancers. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4767-4785 [PMID: 22873665]
12 Jiang W, Singhal A, Kim BYS, Zheng J, James T, Rutka, Wang C, Warren CW. Chan. Assessing near-infrared quantum dots for deep tissue, organ, and animal imaging applications. *J Assoc Lab Autom* 2008; 13: 6-12 [DOI: 10.1016/j.jala.2007.09.002]
13 Hoppin J, Orcutt KD, Hesterman JY, Silva MD, Cheng D, Lackas C, Rusckowski M. Assessing antibody pharmacokinetics in mice with in vivo imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 350-358 [PMID: 21317355 DOI: 10.1124/jpet.110.172916]
14 Joshi BP, Wang TD. Exogenous Molecular Probes for Targeted Imaging in Cancer: Focus on Multi-modal Imaging. *Cancers* (Basel) 2010; 2: 1251-1287 [PMID: 22180839 DOI: 10.3390/cancers2021251]
15 Schirrmann T, Meyer T, Schütte M, Frenzel A, Hust M. Phage display for the generation of antibodies for proteome research, diagnostics and therapy. *Molecules* 2011; 16: 412-426 [PMID: 21221060 DOI: 10.3390/molecules16010412]
16 Wang J, Li G. Aptamers against cell surface receptors: selection, modification and application. *Curr Med Chem* 2011; 18: 4107-4116 [PMID: 21838694]
17 Pei X, Zhang J, Liu J. Clinical applications of nucleic acid aptamers in cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 341-348 [PMID: 24772298]
18 Sefah K, Meng L, Lopez-Colon D, Jimenez E, Liu C, Tan W. DNA aptamers as molecular probes for colorectal cancer study. *PLoS One* 2010; 5: e14269 [PMID: 21170319 DOI: 10.1371/journal.pone.0014269]
19 Bird-Lieberman EL, Neves AA, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, Novelli M, Lovat LB, Eng WS, Mahal LK, Brindle KM, Fitzgerald RC. Molecular imaging using fluorescent lectins permits rapid endoscopic identification of dysplasia in Barrett's esophagus. *Nat Med* 2012; 18: 315-321 [PMID:

同行评价

内镜下分子成像技术近年进展很快, 本文综述相关文献, 有助于普及和推广.

22245781 DOI: 10.1038/nm.2616]
20 吴涛, 徐亮. CEACAM1、CEACAM6在肿瘤中的作用研究进展. 临床合理用药 2015; 8: 171-174
21 Keller R, Winde G, Terpe HJ, Foerster EC, Domschke W. Fluorescence endoscopy using a fluorescein-labeled monoclonal antibody against carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma and adenoma. *Endoscopy* 2002; 34: 801-807 [PMID: 12244502]
22 Foersch S, Kiesslich R, Waldner MJ, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, Goetz M. Molecular imaging of VEGF in gastrointestinal cancer in vivo using confocal laser endomicroscopy. *Gut* 2010; 59: 1046-1055 [PMID: 20639250 DOI: 10.1136/gut.2009.202986]
23 Takahashi N, Haba A, Matsuno F, Seon BK. Antiangiogenic therapy of established tumors in human skin/severe combined immunodeficiency mouse chimeras by anti-endoglin (CD105) monoclonal antibodies, and synergy between anti-endoglin antibody and cyclophosphamide. *Cancer Res* 2001; 61: 7846-7854 [PMID: 11691802]
24 Yang Y, Zhang Y, Hong H, Liu G, Leigh BR, Cai W. In vivo near-infrared fluorescence imaging of CD105 expression during tumor angiogenesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2066-2076 [PMID: 21814852 DOI: 10.1007/s00259-011-1886-x]
25 de Melo Maia B, Fontes AM, Lavorato-Rocha AM, Rodrigues IS, de Brot L, Baiocchi G, Stiepcich MM, Soares FA, Rocha RM. EGFR expression in vulvar cancer: clinical implications and tumor heterogeneity. *Hum Pathol* 2014; 45: 917-925 [PMID: 24746196 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.01.015]
26 Goetz M, Ziebart A, Foersch S, Vieth M, Waldner MJ, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, Kiesslich R. In vivo molecular imaging of colorectal cancer with confocal endomicroscopy by targeting epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology* 2010; 138: 435-446 [PMID: 19852961 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.032]
27 Liu J, Zuo X, Li C, Yu T, Gu X, Zhou C, Li Z, Goetz M, Kiesslich R, Li Y. In vivo molecular imaging of epidermal growth factor receptor in patients with colorectal neoplasia using confocal laser endomicroscopy. *Cancer Lett* 2013; 330: 200-207 [PMID: 23220286 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.044]
28 Hoetker MS, Kiesslich R, Diken M, Moehler M, Galle PR, Li Y, Goetz M. Molecular in vivo imaging of gastric cancer in a human-murine xenograft model: targeting epidermal growth factor receptor. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 612-620 [PMID: 22771099 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.013]
29 Nakai Y, Shinoura S, Ahluwalia A, Tarnawski AS, Chang KJ. Molecular imaging of epidermal growth factor-receptor and survivin in vivo in porcine esophageal and gastric mucosae using probe-based confocal laser-induced endomicroscopy: proof of concept. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 303-307 [PMID: 22791645]
30 Realdon S, Dassie E, Fassan M, Dall'Olmo L, Hatem G, Buda A, Arcidiacono D, Diamantis G, Zhang H, Greene MI, Sturniolo GC, Rugge M, Alberti A, Battaglia G. In vivo molecular imaging of HER2 expression in a rat model of Barrett's esophagus adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2015; 28: 394-403 [PMID: 24708360 DOI: 10.1111/dote.12210]
31 Barrett T, Koyama Y, Hama Y, Ravizzini G, Shin IS, Jang BS, Paik CH, Urano Y, Choyke PL, Kobayashi H. In vivo diagnosis of epidermal growth factor receptor expression using molecular imaging with a cocktail of optically labeled monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6639-6648 [PMID: 17982120]
32 Jin B, Wang X, Jin Y, Xia W, Chen B, Liu L, Chen Z, Hong L, Du W, Yan K, Wang H, Yuan D, Hui X, He L, Zhang F, Zhao Y, Wu K, Fan D. Detection of serum gastric cancer-associated MG7-Ag from gastric cancer patients using a sensitive and convenient ELISA method. *Cancer Invest* 2009; 27: 227-233 [PMID: 19235597 DOI: 10.1080/07357900802175609]
33 Guo DL, Dong M, Wang L, Sun LP, Yuan Y. Expression of gastric cancer-associated MG7 antigen in gastric cancer, precancerous lesions and H. pylori -associated gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1009-1013 [PMID: 12439915]
34 Li Z, Zuo XL, Li CQ, Zhou CJ, Liu J, Goetz M, Kiesslich R, Wu KC, Fan DM, Li YQ. In vivo molecular imaging of gastric cancer by targeting MG7 antigen with confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2013; 45: 79-85 [PMID: 23364839 DOI: 10.1055/s-0032-1325762]
35 Yoon SM, Myung SJ, Ye BD, Kim IW, Lee NG, Ryu YM, Park K, Kim K, Kwon IC, Park YS, Park CS, Moon DH, Kim do H, Do MY, Byeon JS, Yang SK, Kim JH. Near-infrared fluorescence imaging using a protease-specific probe for the detection of colon tumors. *Gut Liver* 2010; 4: 488-497 [PMID: 21253297 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.488]
36 Oh G, Yoo SW, Jung Y, Ryu YM, Park Y, Kim SY, Kim KH, Kim S, Myung SJ, Chung E. Intravital imaging of mouse colonic adenoma using MMP-based molecular probes with multi-channel fluorescence endoscopy. *Biomed Opt Express* 2014; 5: 1677-1689 [PMID: 24877024 DOI: 10.1364/BOE.5.001677]
37 Park Y, Ryu YM, Jung Y, Wang T, Baek Y, Yoon Y, Bae SM, Park J, Hwang S, Kim J, Do EJ, Kim SY, Chung E, Kim KH, Kim S, Myung SJ. Spraying quantum dot conjugates in the colon of live animals enabled rapid and multiplex cancer diagnosis using endoscopy. *ACS Nano* 2014; 8: 8896-8910 [PMID: 25188899 DOI: 10.1021/nn5009269]
38 Alencar H, Funovics MA, Figueiredo J, Sawaya H, Weissleder R, Mahmood U. Colonic adenocarcinomas: near-infrared microcatheter imaging of smart probes for early detection--study in mice. *Radiology* 2007; 244: 232-238 [PMID: 17507718]
39 Ding S, Eric Blue R, Chen Y, Scull B, Kay Lund P, Morgan D. Molecular imaging of gastric neoplasia with near-infrared fluorescent activatable probes. *Mol Imaging* 2012; 11: 507-515 [PMID: 23084251]
40 Sakuma S, Yu JY, Quang T, Hiwatari K, Kumagai

H, Kao S, Holt A, Erskind J, McClure R, Siuta M, Kitamura T, Tobita E, Koike S, Wilson K, Richards-Kortum R, Liu E, Washington K, Omary R, Gore JC, Pham W. Fluorescence-based endoscopic imaging of Thomsen-Friedenreich antigen to improve early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 1095-1103 [PMID: 25052906 DOI: 10.1002/ijc.29093]

41 吴楠蝶, 魏嘉, 刘宝瑞. 胃癌分子靶向治疗的研究进展. 医学研究生学报 2013; 27: 1318-1321

42 Goetz M, Hoetker MS, Diken M, Galle PR, Kiesslich R. In vivo molecular imaging with cetuximab, an anti-EGFR antibody, for prediction of response in xenograft models of human colorectal cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 469-477 [PMID: 23580409 DOI: 10.1055/s-0032-1326361]

43 Kelly K, Alencar H, Funovics M, Mahmood U, Weissleder R. Detection of invasive colon cancer using a novel, targeted, library-derived fluorescent peptide. *Cancer Res* 2004; 64: 6247-6251 [PMID: 15342411]

44 Liu L, Yin J, Liu C, Guan G, Shi D, Wang X, Xu B, Tian Z, Zhao J, Nie Y, Wang B, Liang S, Wu K, Ding J. In vivo molecular imaging of gastric cancer in human-murine xenograft models with confocal laser endomicroscopy using a tumor vascular homing peptide. *Cancer Lett* 2015; 356: 891-898 [PMID: 25449775 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.036]

45 Li M, Anastassiades CP, Joshi B, Komarck CM, Piraka C, Elmunzer BJ, Turgeon DK, Johnson TD, Appelman H, Beer DG, Wang TD. Affinity peptide for targeted detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1472-1480 [PMID: 20637198 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.007]

46 Sturm MB, Joshi BP, Lu S, Piraka C, Khondee S, Elmunzer BJ, Kwon RS, Beer DG, Appelman HD, Turgeon DK, Wang TD. Targeted imaging of esophageal neoplasia with a fluorescently labeled peptide: first-in-human results. *Sci Transl Med* 2013; 5: 184ra61 [PMID: 23658246 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004733]

47 Sturm MB, Piraka C, Elmunzer BJ, Kwon RS, Joshi BP, Appelman HD, Turgeon DK, Wang TD. In vivo molecular imaging of Barrett's esophagus with confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2013; 145: 56-58 [PMID: 23684943 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.008]

48 Liu Z, Miller SJ, Joshi BP, Wang TD. In vivo targeting of colonic dysplasia on fluorescence endoscopy with near-infrared octapeptide. *Gut* 2013; 62: 395-403 [PMID: 22427239 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301913]

49 Miller SJ, Joshi BP, Feng Y, Gaustad A, Fearon ER, Wang TD. In vivo fluorescence-based endoscopic detection of colon dysplasia in the mouse using a novel peptide probe. *PLoS One* 2011; 6: e17384 [PMID: 21408169 DOI: 10.1371/journal.pone.0017384]

50 Joshi BP, Liu Z, Elahi SF, Appelman HD, Wang TD. Near-infrared-labeled peptide multimer functions as phage mimic for high affinity, specific targeting of colonic adenomas in vivo (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1197-206.e1-5 [PMID: 23022051 DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.017]

51 Kuipers EJ, Haringsma J. Diagnostic and therapeutic endoscopy. *J Surg Oncol* 2005; 92: 203-209 [PMID: 16299782]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5342

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5342-5347
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡

牛 琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞

背景资料
异甘草素是甘草中的一种异黄酮化合物. 既往研究表明异甘草素有着较强的药理活性, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、清除自由基、松弛血管、抑制脂质过氧化等生物活性, 随着研究的深入, 异甘草素抗肿瘤作用逐渐成为近年来的研究热点. 据研究报道, 异甘草素有杀伤胃肿瘤细胞的作用, 其作用机制尚不十分明确.

牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞, 滨州医学院附属医院消化内科 山东省滨州市 256603

牛琼, 副教授, 硕士, 主要从事消化系肿瘤基础与临床的研究.

作者贡献分布: 本课题由牛琼与刘成霞设计; 研究过程由刘方康、王爱丽及贾兴芳共同操作完成; 研究所用试剂由刘成霞提供; 数据分析由刘成霞、刘方康、王爱丽及贾兴芳完成; 本论文写作由牛琼与刘方康完成.

通讯作者: 刘成霞, 教授, 主任医师, 研究生导师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院消化内科.
phdlcx@163.com
电话: 0543-3256764

收稿日期: 2015-09-14
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway

Qiong Niu, Fang-Kang Liu, Ai-Li Wang, Xing-Fang Jia, Cheng-Xia Liu

Qiong Niu, Fang-Kang Liu, Ai-Li Wang, Xing-Fang Jia, Cheng-Xia Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Cheng-Xia Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. phdlcx@163.com

Received: 2015-09-14
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of isoliquiritigenin (ISL) on the apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells and to explore the possible mechanism involved.

METHODS: SGC7901 cells in logarithmic growth phase were divided into a control group and an ISL group. After cells were treated with different concentrations of ISL for different durations, cell proliferation was assessed by MTT assay, apoptosis of SGC7901 cells was assessed by flow cytometry, and the expression of Bax, Akt, and P-Akt was tested by Western blot.

RESULTS: The proliferation of SGC7901 cells could not be inhibited by 10 μmol/L ISL, but was significantly inhibited by 25 μmol/L, 50 μmol/L, and 100 μmol/L ISL, and the inhibitory effect was concentration- and time-dependent. Compared with the control group (3.23% ± 0.45%), the apoptosis rates of cells treated with 25 μmol/L (6.13% ± 0.61%), 50 μmol/L (11.70% ± 0.75%), and 100 μmol/L ISL (26.60% ± 1.51%) significantly increased ($P < 0.05$). The expression level of P-Akt decreased gradually and Bax increased gradually with the increase of the ISL concentration ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between groups in the expression level of Akt protein.

CONCLUSION: ISL can significantly induce the apoptosis of SGC7901 cells, possibly via mechanisms related to downregulation of the

同行评议者
蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

expression of signal transduction pathways protein PI3K/AKT and upregulation of its downstream protein Bax.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Isoliquiritigenin; Gastric carcinoma; Apoptosis; Bax; Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B; P-Akt

Niu Q, Liu FK, Wang AL, Jia XF, Liu CX. Isoliquiritigenin induces apoptosis of human gastric carcinoma SGC7901 cells through PI3K/AKT pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5342-5347 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5342.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5342

摘要

目的: 初步研究异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)对人胃癌SGC7901细胞凋亡诱导作用的影响, 并探讨信号通路中蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)、磷酸化Akt(P-Akt)及下游凋亡蛋白Bax表达水平的变化.

方法: 取对数生长期人胃癌SGC7901细胞分为对照组、ISL实验组, 培养24、48、72 h后采用MTT实验检测ISL对细胞生长的抑制情况, 摸索后续实验药物浓度和作用时间; 应用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况; 应用Western blot法检测凋亡调节蛋白Bax、Akt和P-Akt的表达.

结果: 10 μmol/L ISL不能抑制胃癌细胞株SGC7901的生长, 而25、50、100 μmol/L ISL可明显抑制其生长, 且呈时间和浓度依赖性. 与对照组凋亡率3.23%±0.45%相比, 25 μmol/L组(6.13%±0.61%)、50 μmol/L组(11.70%±0.75%)、100 μmol/L组(26.60%±1.51%)凋亡率逐渐增高(P<0.05). 随ISL浓度的增加, P-Akt蛋白表达水平逐渐降低, 凋亡蛋白Bax表达水平逐渐增加(均P<0.05), 各组间Akt蛋白水平差异无统计学意义.

结论: ISL能够诱导SGC7901细胞凋亡, 其机制可能与下调PI3K/AKT信号转导通路蛋白的表达以及上调其下游的凋亡蛋白Bax有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 异甘草素; 胃癌; 凋亡; Bax; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶; 磷酸化蛋白激酶B

核心提示: 人胃癌SGC7901细胞分为对照组、异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)实验组, 通过MTT实验、流式细胞仪及Western blot, 发现ISL能够诱导SGC7901细胞凋亡, 其机制可能与下调PI3K/AKT信号转导通路蛋白的表达以及上调其下游的凋亡蛋白Bax有关, 为其将来在临床上抗肿瘤应用提供有价值的参考.

牛琼, 刘方康, 王爱丽, 贾兴芳, 刘成霞. 异甘草素通过PI3K/Akt通路诱导人胃癌SGC7901细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5342-5347 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5342.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5342

0 引言

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL), 是甘草中的一种异黄酮化合物. 研究[1-3]表明ISL有着较强的药理活性, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、清除自由基、松弛血管、抑制脂质过氧化等生物活性, 随着研究的深入, ISL抗肿瘤作用逐渐成为近年来的研究热点. 据研究[4]报道, ISL有杀伤胃肿瘤细胞的作用, 其作用机制尚不十分明确. 近年来有研究[5]表明, 信号转导通路的异常改变是肿瘤细胞的重要生物学特征, 其中磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt)在肿瘤信号转导中起着重要的调节作用. PI3K家族成员属于原癌基因, 是肌醇与磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的重要激酶. 正常情况下, 由其活化而产生的类脂产物作为细胞内的第二信使, 是Akt(又名蛋白激酶B, PKB)转位于胞膜并被活化所必需的, PI3K与Akt所组成的PI3K/Akt信号通路在肿瘤细胞的增殖、迁移、黏附及抗凋亡中起着重要作用[6,7]. 该通路有望在筛选特异性靶向药物的的肿瘤治疗中成为一个很有前景的靶点. 为此本研究力图探讨ISL诱导SGC7901细胞凋亡与PI3K/Akt信号通路蛋白和下游凋亡蛋白Bax表达水平的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞系SGC7901(武汉博士德公司), ISL(含量≥98%, 大连美仑生物技术有限公司), 细胞培养基RPMI 1640、胎牛血

研发前沿
异甘草素具有广泛的生物活性, 但在关于抗肿瘤的机制上, 尤其抑制人胃肿瘤细胞凋亡机制方面研究甚少.

相关报道
有研究表明, ISL可通过上调Bax的表达, 激活线粒体凋亡通路, 实现对人卵巢癌细胞株SKOV3的凋亡诱导作用.

创新盘点
异甘草素在国内未见胃癌方面的报道, 该实验首次在人胃癌SGC7901细胞上做了凋亡及相关可能机制的研究.

清(美国Thermo公司), 0.25%胰蛋白酶、细胞裂解液(Solarbio公司, 中国), 噻唑蓝(MTT, Promega公司, 美国). Annexin Ⅴ-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物公司; 凋亡调节蛋白Bax抗体(一抗)、Akt抗体和磷酸化蛋白激酶B(P-Akt)抗体(一抗)均购自美国Abcam公司; 辣根酶标记的山羊抗兔IgG(二抗)购自北京中杉金桥生物技术有限公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 内参GAPDH购自杭州贤至生物科技有限公司. CO_2培养箱购自Thermo Fisher Scientific公司(HERAcell 150i, 美国); 多功能酶标仪购自Molecular Devices公司(SpectraMax M2, 美国); CliNX曝光仪购自上海勤翔科学仪器有限公司(ChemiScope 3500 Mini); 流式细胞仪购自BD Pharmingen公司(美国).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: SGC7901细胞以含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基在37 ℃、50 mL/L CO_2的培养箱中常规培养, 每2-3 d用0.25%的胰蛋白酶消化、传代, 取对数生长期细胞用于实验.

1.2.2 MTT实验: 取对数生长期人胃癌SGC7901细胞, 0.25%胰酶消化, 用细胞培养液(含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基)制成1×10^5/mL单细胞悬液接种于96孔板, 每孔100 μL, 于37 ℃、50 mL/L CO_2及饱和湿度条件下培养12 h. 实验设对照组(正常细胞培养液), ISL实验组(ISL溶于细胞培养液, 摩尔浓度分别为10、25、50、100 μmol/L), 每组4个复孔. 12 h后将对照组换上100 μL新鲜培养液, ISL实验组去除细胞培养液后换上100 μL相应浓度的ISL培养液. 分别培养24、48、72 h后, 吸去培养液, 各孔加入MTT(5 g/L)20 μL, 继续培养4 h, 小心吸去上层液体, 加DMSO各120 μL, 振荡10 min, 使结晶充分溶解, 在酶标仪上读取490 nm处吸光度(A)值. 计算细胞生长抑制率 = (对照组A值-实验组A值)/对照组A值×100%. 并用Bliss法计算半数抑制浓度(IC50).

1.2.3 Annexin Ⅴ-FITC/PI双染法检测细胞凋亡: 用3.5 cm培养皿接种1×10^5个处于对数生长期的SGC7901细胞, 37 ℃、50 mL/L CO_2孵育24 h后, 待贴壁后, 加入ISL使其浓度为25、50、100 μmol/L. 待药物作用于SGC7901细胞24 h后, 收集细胞并离心, 弃上清液, 用4 ℃预冷的PBS液洗2次, 离心、弃上清液, 1×结合缓冲液重悬细胞, 并吹打混匀, 加入5 μL Annexin Ⅴ-FITC和10 μL PI染色液(20 mg/L), 避光30 min. 筛网过滤, 使用流式细胞仪测定采集数据. 实验重复3次.

1.2.4 Western blot法检测Bax、Akt和P-Akt的表达: 收集25、50、100 μmol/L的ISL处理的SGC-7901细胞和对照组细胞, 加入100 μL预冷的细胞裂解液, 冰上裂解30 min, 提取总蛋白, 采用碧云天BCA蛋白浓度测定试剂盒进行蛋白定量. 常规制胶、上样, 进行蛋白质电泳, 然后转膜, 封闭. 加入兔抗人Akt(1∶1000)、兔抗人P-Akt(1∶5000)、兔抗人Bax(1∶1000), 4 ℃孵育过夜. 漂洗过后再分别加入辣根酶标记的山羊抗兔IgG(1∶5000), 于37 ℃摇床温育2 h. 用CLiNX曝光仪曝光. 每个浓度组重复3次, 取平均值. 以GAPDH为参照, 实验在相同条件下重复3次.

统计学处理 实验数据以mean±SD表示, 采用SPSS19.0统计分析软件进行单因素方差分析比较各组间差异, 多重比较采用LSD-t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 ISL对人胃癌细胞株SGC7901的生长抑制作用 10 μmol/L ISL不能抑制胃癌细胞株SGC7901的生长, 而25、50、100 μmol/L ISL可明显抑制胃癌细胞株SGC7901细胞的生长, 随药物浓度的增加, 其抑制作用逐渐增强(均P<0.05), 且ISL对胃癌细胞株SGC7901的生长抑制作用随作用时间呈增强趋势, 24、48、72 h其IC50值分别为60.81、53.95、41.39 μmol/L(表1). 依据以上结果, 筛选25、50、100 μmol/L的ISL用于后续实验, 作用时间为24 h.

2.2 ISL促进SGC7901细胞凋亡 SGC7901细胞凋亡在不同浓度的ISL干预24 h后, 与对照组相比, 细胞凋亡比例明显增加, 对照组及25、50、100 μmol/L的ISL组凋亡细胞所占的比例分别为3.23%±0.45%、6.13%±0.61%、11.70%±0.75%、26.60%±1.51%, 差异有统计学意义(F = 378.787, P<0.05)(图1).

2.3 ISL对Akt、P-Akt、Bax蛋白水平的影响 各组间Akt蛋白水平差异无统计学意义. 与对照组相比, 不同浓度ISL可明显降低SGC7901细胞P-Akt、Bax蛋白水平, 且随药物浓度的增加, P-Akt、Bax蛋白水平逐渐降低, 组间多重比较

表 1　ISL对人胃癌SGC-7901细胞的生长抑制作用 (n = 4)

分组	A(mean ± SD)			抑制率(%)		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
对照组	0.964 ± 0.042	1.519 ± 0.061	2.277 ± 0.826	–	–	–
10 μmol/L组	0.907 ± 0.007	1.456 ± 0.115	2.220 ± 0.107	–	–	–
25 μmol/L组	0.752 ± 0.015[ac]	1.052 ± 0.101[bc]	1.474 ± 0.058[bd]	21.9	30.7	35.2
50 μmol/L组	0.547 ± 0.073[ace]	0.799 ± 0.087[bde]	0.856 ± 0.060[acf]	43.2	47.4	62.4
100 μmol/L组	0.392 ± 0.017[adfg]	0.537 ± 0.092[bdfg]	0.428 ± 0.018[aceh]	59.4	64.6	81.2

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 10 μmol/L组; [e]P<0.05, [f]P<0.01 *vs* 25 μmol/L组; [g]P<0.05, [h]P<0.01 *vs* 50 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

表 2　不同浓度ISL对SGC7901细胞Akt、P-Akt、Bax表达的影响 (mean ± SD, n = 3)

分组	Akt	P-Akt	Bax
对照组	0.626 ± 0.004	0.576 ± 0.012	0.217 ± 0.018
25 μmol/L组	0.648 ± 0.145	0.436 ± 0.014[a]	0.355 ± 0.020[a]
50 μmol/L组	0.649 ± 0.003	0.348 ± 0.026[bc]	0.446 ± 0.017[ad]
100 μmol/L组	0.638 ± 0.017	0.224 ± 0.028[acf]	0.585 ± 0.006[bce]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 25 μmol/L组; [e]P<0.05, [f]P<0.01 *vs* 50 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

差异均有统计学意义(均P<0.05)(表2, 图2).

3 讨论

我国是一个胃癌大国, 胃癌位居我国恶性肿瘤发病率为第2位, 死亡率为第3位, 发病人数及死亡人数均占全球胃癌发病总人数的一半左右[8]. 我国的胃癌具有发病率和病死率高、早期胃癌比例低(仅10%左右)、进展期病例为主要诊治对象等特点. 胃癌的发生发展是一个多基因参与、多步骤完成的复杂生物学过程, 从不同的分子水平探求胃癌的发生机制对于制定新的治疗策略具有重要的临床意义. 胃癌目前是尚未攻克和治愈的疾病, 病因复杂, 无特效的根治方法. 常用的治疗方法是手术、放疗、化疗和介入治疗. 而我国的传统医学往往被忽视. 相反, 中医药在肿瘤的治疗方面大有文章可做. 甘草中的有效成分ISL的抗肿瘤作用是近年来研究的热点. 研究[3]表明, ISL可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤组织血管生成、促进肿瘤细胞自噬发生、诱导肿瘤细胞分化等方式发挥抗肿瘤作用. 研究[9]发现, ISL通过WIF1去甲基化下调下游的β-catenin蛋白及细胞周期阻滞, 实现对乳腺癌干细胞的增殖抑制作用. Wang等[10]研究发现, ISL可通过促进低氧诱导因子-1α蛋白酶体的降解抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 减少VEGF与其受体VEGFR-2的结合, 抑制肿瘤血管的生成, 从而达到抗肿瘤的目的. ISL可以通过抑制蛋白p-eIF2α和GRP78的表达, 促使细胞线粒体功能障碍, 从而抑制宫颈癌细胞的增殖[11]. 但是尚少见有关ISL诱导人胃癌细胞凋亡及可能机制的报道. 本研究结果显示, ISL能显著抑制SGC7901细胞的增殖, 其抑制作用呈浓度和时间依赖性. 另外, 与对照组相比, 25、50、100 μmol/L组SGC7901细胞的凋亡细胞数逐渐增加, 呈浓度依赖性, 提示ISL能诱导胃癌SGC7901细胞的凋亡, 在25-100 μmol/L的浓度范围内, 药物浓度越高, 其对该胃癌细胞的凋亡诱导作用越大.

在肿瘤发生和发展过程中, 细胞不仅发生了异常增殖, 更重要的是其发生凋亡的能力和倾向降低了. PI3K/Akt信号通路与肺癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生、发展关系密切, 在肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等方面发挥重要作

应用要点

本研究显示异甘草素对肿瘤细胞有一定的抑制作用, 在以后的研究中, 可以开发异甘草素或异甘草素类似物, 应用至肿瘤的治疗中, 可以减少西药化疗药物的剂量、减少不良反应、提高疗效.

名词解释

磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/Akt): 是在肿瘤信号转导中起着重要调节作用的信号转导通路, 活化的Akt通过影响下游多种效应分子的活化状态而发挥作用, 与多种肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭等方面关系密切.

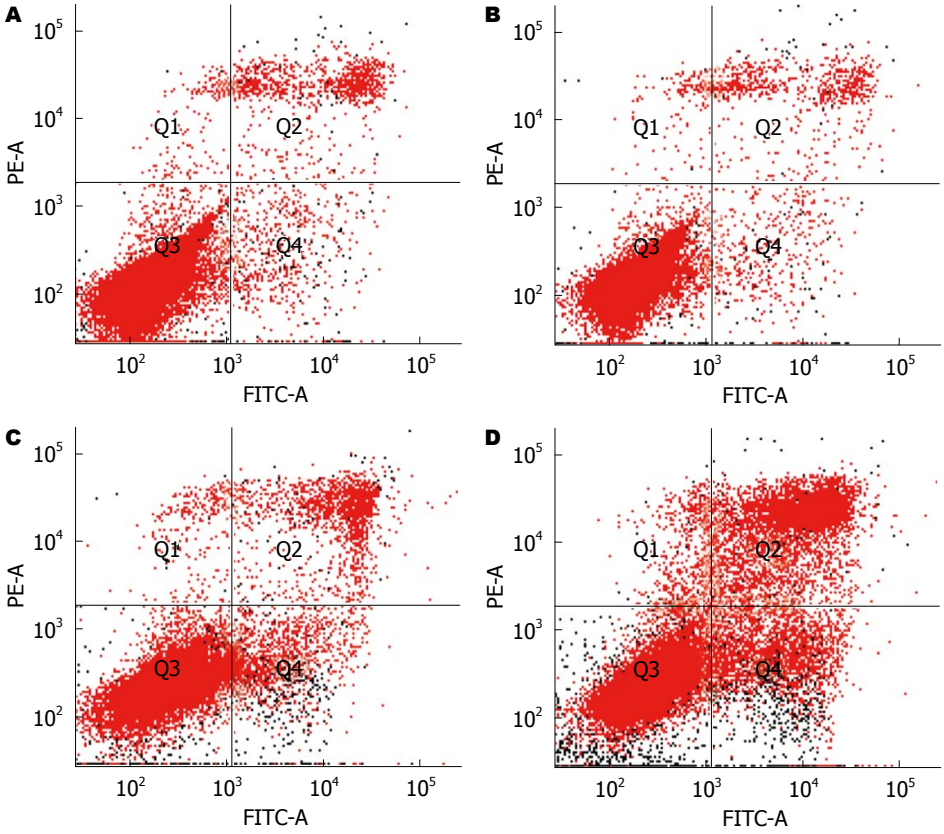


图 1 ISL促进人胃癌SGC7901细胞凋亡. A: 对照组; B: 25 μmol/L组; C: 50 μmol/L组; D: 100 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

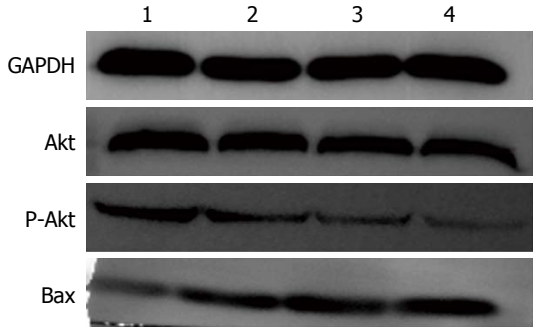


图 2 不同浓度ISL作用于SGC7901细胞24 h, 蛋白AKT、P-Akt、Bax的水平变化. 1: 对照组; 2: 25 μmol/L组; 3: 50 μmol/L组; 4: 100 μmol/L组. ISL: 异甘草素.

用. Akt是PI3K/Akt信号通路的关键分子, 活化的Akt通过影响下游多种效应分子的活化状态而发挥作用. 近年来, 关于活化的Akt与肿瘤的发生、发展的研究取得了重大进展, 活化的Akt可通过抑制细胞凋亡、调节细胞周期、促进血管生成、促进细胞的侵袭和转移等方式促进肿瘤的发生、发展[12].

总之, PI3K/Akt信号通路在避免细胞发生凋亡、维持细胞生物学的特征发挥重要作用, 其中在抑制肿瘤细胞凋亡方面, 研究[13]发现, 活化的Akt能磷酸化Bcl-2家族成员Bax的Ser184位点, 使Bax停留在细胞质中, 促进他和Mcl-1、Bcl-xL形成异源二聚体, 因此抑制细胞凋亡. 另外Akt磷酸化Caspase9前体的Ser196位点, 抑制其蛋白酶活性, 使核因子-κB磷酸化后, 激活他的转录功能, 使促进细胞存活的Bcl-2家族成员Bcl-xL表达增强, 从而促进细胞存活、阻止凋亡的发生. Bax是Bcl-2家族中研究最广泛的促凋亡蛋白. Bax定位于细胞浆, 自身可形成同源二聚体或与Bcl-2形成异源二聚体, 在细胞凋亡中起着重要的调控作用[14]. 有研究[15]表明, ISL可通过上调Bax的表达, 激活线粒体凋亡通路, 实现对人卵巢癌细胞株SKOV3的凋亡诱导作用. 本研究结果显示, ISL可减少SGC7901细胞中P-Akt和增加Bax的蛋白表达水平, 但是, 各组间Akt蛋白表达未见明显差异, 提示甘草素仅对P-Akt的表达有影响, 而对非活化形式的Akt不起作用, 与既往研究[7]结果一致. 本研究结果显示ISL可能通过PI3K/Akt/Akt信号途径上调凋亡蛋白Bax的表达, 进而诱导SGC7901细胞凋亡, 这也可能是ISL抗肿瘤作用的主要机制之

一, 可为其将来在临床上的应用提供有价值的参考.

4 参考文献

1 Park I, Park KK, Park JH, Chung WY. Isoliquiritigenin induces G2 and M phase arrest by inducing DNA damage and by inhibiting the metaphase/anaphase transition. *Cancer Lett* 2009; 277: 174-181 [PMID: 19167809 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.12.005]

2 Zhou GS, Song LJ, Yang B. Isoliquiritigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of U87 human glioma cells in vitro. *Mol Med Rep* 2013; 7: 531-536 [PMID: 23229626 DOI: 10.3892/mmr.2012.1218]

3 Chen G, Hu X, Zhang W, Xu N, Wang FQ, Jia J, Zhang WF, Sun ZJ, Zhao YF. Mammalian target of rapamycin regulates isoliquiritigenin-induced autophagic and apoptotic cell death in adenoid cystic carcinoma cells. *Apoptosis* 2012; 17: 90-101 [PMID: 21956714 DOI: 10.1007/s10495-011-0658-1]

4 Kim DC, Choi SY, Kim SH, Yun BS, Yoo ID, Reddy NR, Yoon HS, Kim KT. Isoliquiritigenin selectively inhibits H(2) histamine receptor signaling. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 493-500 [PMID: 16675659]

5 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展. 癌症 2008; 27: 331-336

6 Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. *Oncologist* 2011; 16: 404-414 [PMID: 21406469 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0402]

7 Lin H, Zheng C, Li J, Yang C, Hu L. Lentiviral shRNA against KCa3.1 inhibits allergic response in allergic rhinitis and suppresses mast cell activity via PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2015; 5: 13127 [PMID: 26272420 DOI: 10.1038/srep13127]

8 Sun Y, Song W, Hou Q, Li J, Guo H. Gallbladder perforation: a rare complication of postoperative chemotherapy of gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 245 [PMID: 26271278 DOI: 10.1186/s12957-015-0659-6]

9 Wang N, Wang Z, Wang Y, Xie X, Shen J, Peng C, You J, Peng F, Tang H, Guan X, Chen J. Dietary compound isoliquiritigenin prevents mammary carcinogenesis by inhibiting breast cancer stem cells through WIF1 demethylation. *Oncotarget* 2015; 6: 9854-9876 [PMID: 25918249]

10 Wang Z, Wang N, Han S, Wang D, Mo S, Yu L, Huang H, Tsui K, Shen J, Chen J. Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e68566 [PMID: 23861918 DOI: 10.1371/journal.pone.0068566]

11 Yuan X, Zhang B, Gan L, Wang ZH, Yu BC, Liu LL, Zheng QS, Wang ZP. Involvement of the mitochondrion-dependent and the endoplasmic reticulum stress-signaling pathways in isoliquiritigenin-induced apoptosis of HeLa cell. *Biomed Environ Sci* 2013; 26: 268-276 [PMID: 23534467 DOI: 10.3967/0895-3988.2013.04.005]

12 Liu DY, Xu R, Huang MF, Huang HY, Wang X, Zou Y, Yue HY, Zhao HM. Si Shen Wan Regulates Phospholipase Cγ-1 and PI3K/Akt Signal in Colonic Mucosa from Rats with Colitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 392405 [PMID: 26273312 DOI: 10.1155/2015/392405]

13 Zhou Y, Ho WS. Combination of liquiritin, isoliquiritin and isoliquirigenin induce apoptotic cell death through upregulating p53 and p21 in the A549 non-small cell lung cancer cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 298-304 [PMID: 24247527 DOI: 10.3892/or.2013.2849]

14 吴日平, 黄昌明. PI3K/Akt信号通路与肿瘤关系的研究进展. 医学综述 2009; 15: 1501-1504

15 张栋栋, 付亚杰, 陈小芸, 鲁永婷, 范维, 郭钰珍. 异甘草素诱导人卵巢癌细胞株SKOV3凋亡及自噬的研究. 重庆医学 2015; 44: 315-317

同行评价

该研究对指导异甘草素的临床应用提供了有价值的参考.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5348

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5348-5355
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨 青, 李治梅, 赵光源

背景资料
在我国, 食管癌也属于高发肿瘤, 其发生机制尚未完全阐明, 其中遗传因素起着很大的作用. 有很多流行病学研究致力于食管癌易感基因的寻找, 对DNA修复基因研究成为热点之一, 人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, XPA)是一种进化保守的DNA修复酶.

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源, 甘肃省武威市肿瘤医院消化内科 甘肃省武威市 733000

鲁文君, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.

作者贡献分布: 课题设计由鲁文君与赵光源完成; 资料提取由鲁文君、张翠玲、王晓琴、杨青及李治梅完成; 数据分析由鲁文君与赵光源完成; 鲁文君完成论文写作.

通讯作者: 赵光源, 教授, 主治医师, 733000, 甘肃省武威市海藏路31号, 甘肃省武威市肿瘤医院消化内科. fyyp2008@163.com

收稿日期: 2015-06-21
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-28
在线出版日期: 2015-11-28

XPA A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis

Wen-Jun Lu, Cui-Ling Zhang, Xiao-Qin Wang, Qing Yang, Zhi-Mei Li, Guang-Yuan Zhao

Wen-Jun Lu, Cui-Ling Zhang, Xiao-Qin Wang, Qing Yang, Zhi-Mei Li, Guang-Yuan Zhao, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Correspondence to: Guang-Yuan Zhao, Professor, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Wuwei Tumor Hospital, 31 Haizang Road, Wuwei 733000, Gansu Province, China. fyyp2008@163.com

Received: 2015-06-21
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-28
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To perform a Meta-analysis to evaluate the relationship between the A23G polymorphism of the xeroderma pigmentosum group A (*XPA*) gene and susceptibility to esophageal cancer.

METHODS: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, CBM, Wanfang, and VIP were searched for case-control studies evaluating the relationship between the A23G polymorphism of the *XPA* gene and susceptibility to esophageal cancer. Articles were assessed using pre-designed eligibility forms, according to the pre-defined eligibility criteria. Results were pooled using the STATA12.1 software to yield odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

RESULTS: A total of nine case-control studies involving 2065 esophageal cancer cases and 3552 non-tumor controls were included. Meta-analysis suggested that susceptibility to esophageal cancer had no significant relationship with allele model (G *vs* A) (OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34), dominant model (GA + AA *vs* GG) (OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23), recessive model (AA *vs* GA + GG) (OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42), or additive model (GG *vs* AA) (OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92) of the *XPA* A23G polymorphism, but was significantly associated with the codominant model (GA *vs* AA + GG) (OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35). The result of subgroup analysis based on ethnicity and source of controls showed that in Asian populations and source controlled populations, the codominant model (GA *vs* AA + GG) increased the risk of esophageal cancer (OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44; OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48).

同行评议者
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

CONCLUSION: Susceptibility to esophageal cancer has no significant relationship with allele model, dominant model, recessive model or additive model of the *XPA* A23G polymorphism, but significantly associates with the codominant model.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Xeroderma pigmentosum group A; Single nucleotide polymorphism; Esophageal cancer; Meta-analyses

Lu WJ, Zhang CL, Wang XQ, Yang Q, Li ZM, Zhao GY. *XPA* A23G polymorphism and risk of esophageal cancer: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5348-5355 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5348.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5348

摘要

目的: 探讨人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)A23G多态性与食管癌易感性的关系.

方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学数据库、万方数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库多个数据库, 收集*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的病例-对照研究. 根据纳入与排除标准筛选符合标准的文献, 提取数据并进行质量评价, 采用STATA12.1统计软件进行Meta分析.

结果: 符合入选标准的9个病例-对照研究, 其中实验组食管癌患者2065例, 对照组非肿瘤患者3552例. Meta分析结果显示: *XPA*基因A23G位点多态性的等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型与食管癌罹患风险无相关性, 分别为: (OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34)、(OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23)、(OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42)、(OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92), 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35). 根据种族进行亚组分析显示: 亚洲人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44), 其余基因模型无统计学意义, 高加索人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(*P*>0.05). 根据对照组纳入人群进行亚组分析显示: 对照组来源人群的共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.26, 95%CI: 1.08-1.48), 其余基因模型无统计学意义, 对照组来源于医院的人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(*P*>0.05).

结论: *XPA* A23G基因多态性的等位基因、显性基因模型、隐性基因模型、相加基因模型与食管癌易感性可能无相关性, 共显性基因模型与食管癌易感性可能有相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: *XPA*基因; 单核苷酸多态性; 食管癌; Meta分析

核心提示: 目前, 国内外有多项研究比较了人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)A23G多态性与食管癌易感性的报道, 但他们研究的结果不完全一致, 本研究旨在采用Meta分析的方法对国内外相关的文献进行系统评价, 以明确*XPA* A23G多态性与食管癌易感性的关系.

鲁文君, 张翠玲, 王晓琴, 杨青, 李治梅, 赵光源. *XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5348-5355 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5348.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5348

0 引言

在全球, 食管癌是常见恶性肿瘤之一, 居消化系常见恶性肿瘤第3位, 是第6位癌性死亡的疾病[1], 在我国, 食管癌也属于高发肿瘤, 是导致癌性死亡常见恶性肿瘤之一[2]. 食管癌的发生机制尚未完全阐明, 其存在个体差异并具有明显的家族聚集性, 这表明遗传因素在其中起着很大的作用.

目前, 有很多流行病学研究致力于食管癌易感基因的寻找, 对DNA修复基因研究成为热点之一, 人类着色素干皮病基因(xeroderma pigmentosum group A, *XPA*)是一种进化保守的DNA修复酶, 在*XPA*基因的5端非编码区ATG启动子上游4个核苷酸位置存在一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点多态A23G(rs1800957), 其对细胞蛋白质

研发前沿
对DNA修复基因研究成为热点之一, 机体DNA修复系统基因在维持基因组功能完整性、修复致癌因子所致的生物大分子损伤及抗癌过程中有着重要作用. 本研究为今后食管癌的个体化预防及诊治提供重要参考.

创新盘点
本文对5种基因模型都进行了分析, 更全面的分析了*XPA* A23G多态性与食管癌易感性的关系, 并且纳入研究文献报道最多.

水平的表达有明显的影响[3,4]. 目前国内外有多项研究比较了*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的报道, 但他们研究的结果不完全一致, 并且近年又有新的文献发表, 为此, 本研究旨在采用Meta分析的方法对国内外相关的文献进行系统评价, 以明确*XPA*基因A23G多态性与食管癌易感性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 全面检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库, 同时检索在研研究和相关学术组织网站, 检索截止日期为2015-04-01, 文献语种限定为中文和英文, 英文检索词为: “esophageal cancer”、“esophageal neoplasms”、“xeroderma pigmentosum group A”、“DNA repair gene”、“XPA”、“NER”、“genetic polymorphism”、“polymorphisms”、“variant”, 中文检索词: “食管癌”、“食道癌”、“食道肿瘤”、“食管肿瘤”、“多态性”、“XPA”、“DNA修复基因”、“NER”, 复杂检索用布尔逻辑运算连接检索词, 所有检索策略通过多次预检索后确定.

纳入标准: (1)试验组是经病理证实是食管癌患者, 对照组是非肿瘤人群, 并且研究评估了*XPA* A23G多态性; (2)文献为病例-对照研究; (3)研究中可获得详细的数据; (4)基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05); (5)文献限定为中英文.

排除标准: 无法获取数据资料的文献, 个案报道, 非病例-对照研究, 重复发表的研究.

1.2 方法

1.2.1 资料提取: 两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要, 在排除明显不符合纳入标准的试验后, 对可能符合纳入标准的试验阅读全文, 以确定是否真正符合纳入标准. 两位研究者交叉核对纳入试验的结果, 对有分歧而难以确定其是否纳入的试验, 通过讨论或由第三研究者决定其是否纳入.

1.2.2 质量评价: 病例对照研究的方法学质量评价由2名研究人员按照Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表, 通过三大块8个条目进行方法学质量评价[5]. NOS对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则, 一般认为星标≥6分为高质量.

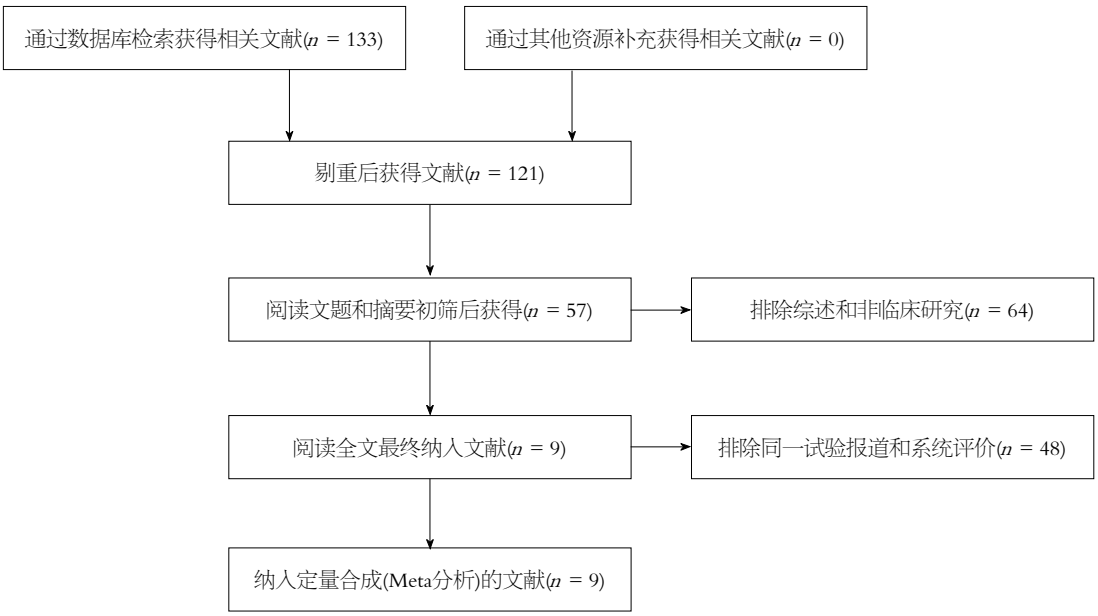
统计学处理 采用Stata12.1统计软件进行Meta分析. 纳入文献之间是否存在异质性运用Q检验进行, 无异质性(P>0.1, I^2≤50%)选择固定效应模型, 如果存在异质性(P<0.1, I^2>50%)则选择随机效应模型. 分别统计各基因模型的合并比值比(odds ratio, OR)和各效应量以95%置信区间(confidence interval, CI)表示. 5种基因模型包括: 等位基因(G *vs* A)、显性基因模型(GA+AA *vs* GG)、隐性基因模型(AA *vs* GA+GG)、相加基因模型(GG *vs* AA)及共显性基因模型(GA *vs* AA+GG). 并且以基因检测方法、纳入研究原始资料来源及种族进行亚组分析, 敏感性分析通过逐个剔除单个纳入研究评估这一研究对合并效应量的影响. 通过漏斗图法分析以及采用Egger检验分析发表偏倚.

2 结果

2.1 纳入研究基本情况 最初共检索到133篇文献, 中文文献41篇, 英文文献92篇. 剔重后获得文献121篇. 阅读题目和摘要后排除不符合纳入标准文献64篇, 剩下难以判断的通过查阅全文排除48篇, 最终纳入9篇文献[6-14](图1). 5篇为中文文献, 4篇为英文文献, 其中实验组食管癌患者2065例, 对照组非肿瘤人数3552例. 纳入文献中有4篇对照组选择为医院人群, 5篇对照组选择为人群, 有7篇研究对象为亚洲人群, 有2篇研究对象为高加索人群. 文献质量评价均为6颗星以上, 为高质量病例-对照研究, 对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05)(表1).

2.2 Meta分析结果 *XPA* A23G多态性与食管癌易感性的Meta分析的结果如表2. 等位基因、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型异质性检验结果分别为: I^2 = 91.0%、83.9%、88.0%及89.7%, 显示存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量, 共显性基因模型异质性检验结果为: I^2 = 30.2%, 无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并效应量.

按5种基因模型分析: 等位基因模型(OR = 1.01, 95%CI: 0.76-1.34)、显性基因模型(OR = 0.87, 95%CI: 0.61-1.23)、隐性基因模



应用要点

研究DNA损伤修复基因的多态性对于发现易感人群, 早期预防和发现肿瘤以及为基因药物的开发提供有意义的靶点.

图 1　文献筛选流程.

表 1　纳入文献基本特征

纳入研究	国家	种族	对照组来源	基因检测方法	基因型(对照组/病例组)				P_{HWE}	NOS
					总数	AA	GG	GA		
张文翠[12] 2006	China	Asian	HB	PCR-RFLP	206/206	91/66	33/44	82/96	0.412	7
Hall等[10] 2007	European	Caucasian	HB	PCR-RFLP	171/974	15/125	75/398	81/451	0.875	9
黄欣欣[8] 2007	China	Asian	PB	PCR-RFLP	150/402	59/210	22/32	69/160	0.843	7
刘冉[9] 2007	China	Asian	PB	PCR-RFLP	96/96	50/38	11/11	35/47	0.535	6
Feng等[6] 2008	China	Asian	HB	PCR-RFLP	196/201	85/54	28/56	83/91	0.181	7
Guo等[7] 2008	China	Asian	PB	PCR-RFLP	327/612	123/162	65/128	139/322	0.169	8
朱晓玲[14] 2008	China	Asian	PB	PCR-SSCP	188/203	69/63	50/52	69/88	0.063	7
Pan等[11] 2009	USA	Caucasian	HB	PCR-RFLP	380/458	35/88	179/151	166/219	0.589	8
甄茜[13] 2012	China	Asian	PB	PCR-RFLP	351/400	107/159	99/53	145/188	0.826	7

HWE: 遗传平衡定律; NOS: 方法学质量评价; PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术; PB: 来源人群; HB: 来源医院.

型(OR = 0.97, 95%CI: 0.66-1.42)及相加基因模型(OR = 1.12, 95%CI: 0.65-1.92), 各基因型与食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.20, 95%CI: 1.07-1.35)(表2).

按人群种族进行亚组分析: 针对亚洲人群等位基因模型(OR = 0.92, 95%CI: 0.66-1.27)、显性基因模型(OR = 0.94, 95%CI: 0.58-1.50)、隐性基因模型(OR = 0.81, 95%CI: 0.55-1.19)以及相加基因模型(OR = 0.92, 95%CI: 0.50-1.70)食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高具有统计学相关性(OR = 1.25, 95%CI: 1.10-1.44), 针对高加索人群食管癌易感性与各遗传基因模型均不具有统计学意义(P>0.05)(图2).

按对照组人群选择进行亚组分析: 针对来源于人群等位基因模型(OR = 1.08, 95%CI: 0.76-1.54)、显性基因模型(OR = 0.71, 95%CI: 0.45-1.13)、隐性基因模型(OR = 0.95, 95%CI: 0.60-1.50)及相加基因模型(OR = 1.27, 95%CI: 0.65-2.46)食管癌易感性均无统计学意义(P>0.05), 共显性基因模型与罹患食

名词解释

XPA: 是一种进化保守的DNA修复酶, 在XPA基因的5端非编码区ATG启动子上游4个核苷酸位置存在一个单核苷酸多态性(SNP)位点多态A23G(rs1800957), 其对细胞蛋白质水平的表达有明显的影响, 他可与受损的DNA结合, 引发切除修复过程.

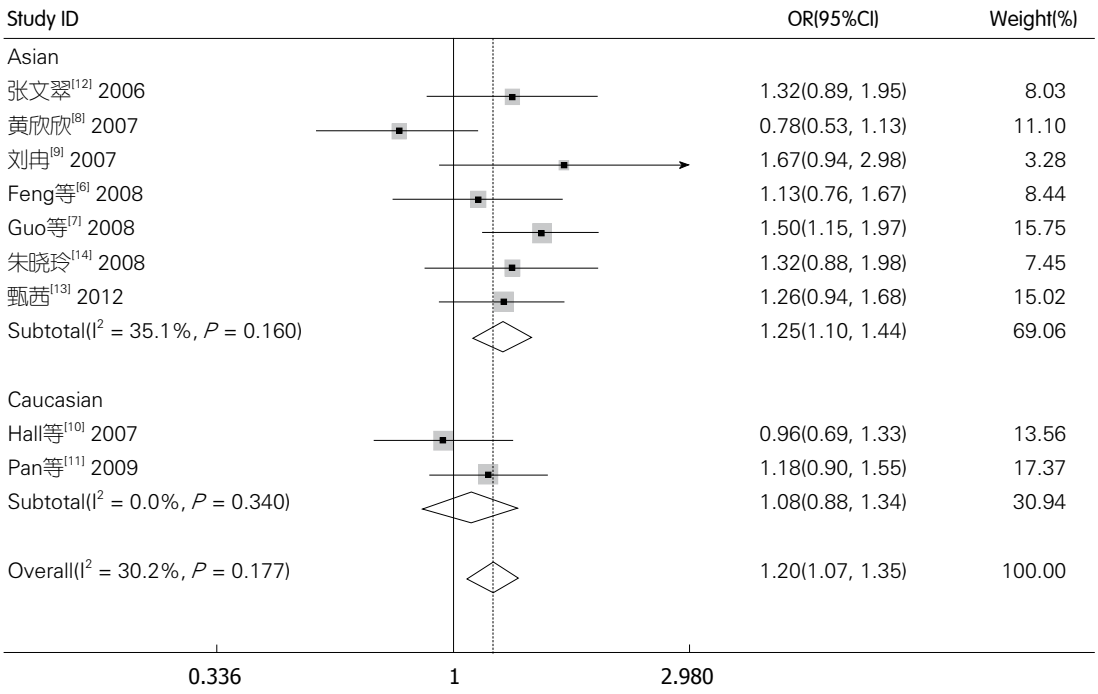


图 2 基于不同种族对*XPA* A23G多态性与食管癌易感性关系的森林图(共显性基因模型). XPA: 着色素干皮病基因.

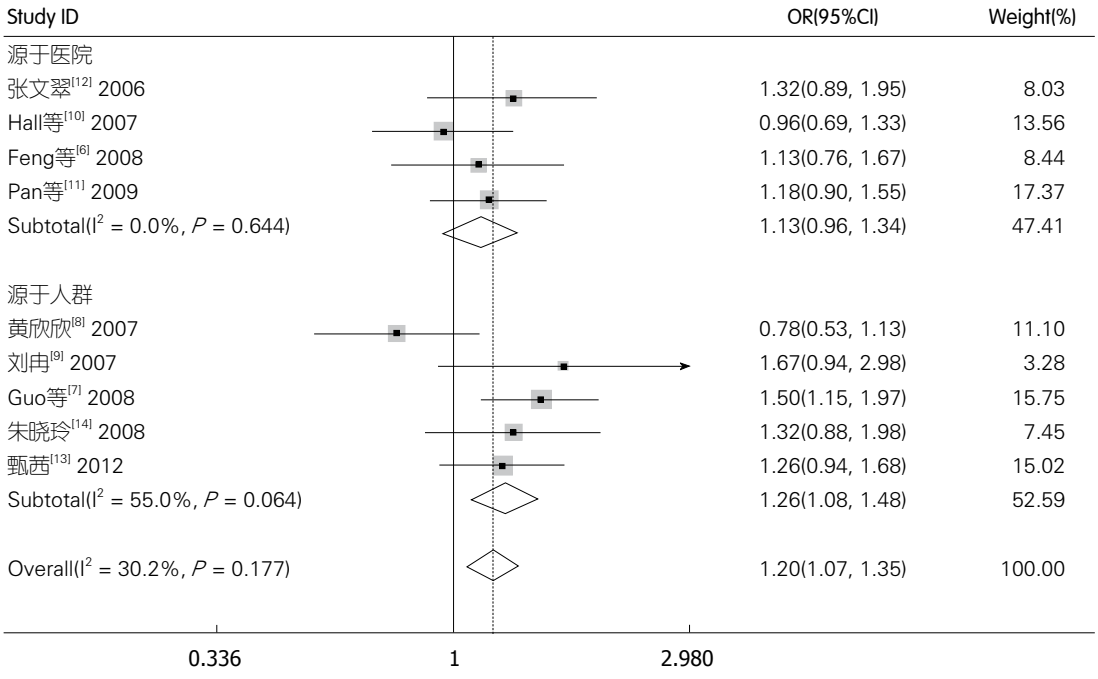


图 3 基于对照组人群选择对*XPA* A23G多态性与食管癌易感性关系的森林图(共显性基因模型). XPA: 着色素干皮病基因.

管癌的风险增高有统计学相关性(OR = 1.26, 95%CI: 1.08,1.48), 针对来源于医院的人群食管癌易感性与各遗传基因模型均无统计学意义(P>0.05)(图3).

2.3 发表偏移分析 针对各基因模型分别采用漏斗图、Begg秩相关法及Egger回归法进行量化分析, 结果均未见发表偏移. 其中共显性基因模型(GA *vs* AA+GG)的P值为0.944, 其Begg漏斗图及Egger回归图(图4).

3 讨论

肿瘤的患病危险度主要由环境因素和个体易感性决定的, 肿瘤易感基因的遗传多态性可能改变DNA修复能力(DNA repair capacity,

表 2 *XPA* A23G多态性与食管癌易感性Meta分析和敏感性分析结果

变量	*n*	G *vs* A		GA+AA *vs* GG		AA *vs* GA+GG		GG *vs* AA		GA *vs* AA+GG	
		OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)	OR(95%CI)	I^2(%)
总数	9	1.01 (0.76, 1.34)	91.0	0.87 (0.61, 1.23)	83.9	0.97 (0.66, 1.42)	88.0	1.12 (0.65, 1.92)	89.7	1.20 (1.07, 1.35)	30.2
种族											
亚洲	7	0.92 (0.66, 1.27)	90.7	0.94 (0.58, 1.50)	85.5	0.81 (0.55, 1.19)	86.2	0.92 (0.50, 1.70)	89.4	1.25 (1.10, 1.44)	35.1
高加索	2	1.41 (0.99, 2.02)	80.2	0.69 (0.44, 1.10)	78.0	1.98 (1.31, 2.98)	30.0	2.23 (1.19, 4.17)	65.3	1.08 (0.88, 1.34)	0.0
对照组来源											
医院对照	4	0.93 (0.56, 1.56)	94.2	1.09 (0.61, 1.98)	89.4	1.00 (0.46, 2.16)	91.7	0.95 (0.34, 2.69)	93.4	1.13 (0.96, 1.34)	0.0
人群对照	5	1.08 (0.76, 1.54)	89.4	0.71 (0.45, 1.13)	79.3	0.95 (0.60, 1.50)	87.0	1.27 (0.65, 2.46)	87.6	1.26 (1.08, 1.48)	55.0

OR: 优势比; CI: 置信区间; XPA: 着色素干皮病基因.

同行评价
采用了Meta分析的方法及合理的纳入和排除标准, 最终纳入9篇文献, 5篇为中文文献, 4篇为英文文献, 分析全面, 结论较可靠.

DRC), 其修复能力的不足, 易导致基因突变率的增加, 从而增加肿瘤易感性, 影响治疗效果及预后[15]. DNA损伤修复方式中核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是最主要的DNA修复途径, 其主要修复一些较大的DNA损伤[16]. *XPA*基因是NER通路中重要的修复酶之一, 其在各种不利因素所导致的细胞DNA损伤中起着重要作用, 他对修复致癌因子所致的损伤及维持基因组的功能完整性至关重要[17]. *XPA*在NER通路中主要与复制蛋白A结合、XPC、转录因子ⅡH、HPX及ERCC1-XPF复合体及DNA聚合酶共同作用, 完成DNA修复[4,15].

本研究纳入9篇高质量文献, 对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(P>0.05), 针对*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性进行Meta分析. 黄欣欣[8]、Hall等[10]研究提到*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性有相关性, 朱晓玲[14]研究发现*XPA* A23G基因多态性与食管癌的易感性无相关性, 张文翠[12]和Feng等[6]研究显示*XPA* A23G基因多态性中AG+GG基因型降低食管癌罹患风险, 甄茜[13]研究提到*XPA*基因rs1800975位点GG基因型可能是食管癌的易感基因型, 刘冉[9]研究提到外周血中表达水平改变的食管癌易感基因中*XPA*基因5'侧翼区GG基因型与XPA mRNA水平降低有关, Guo等[7]研究提到*XPA* A23G基因多态性中AG+GG基因型明显比AA基因型对食管癌的罹患风险低. Pan等[11]研究提到AG或GG较AA有较高的食管癌罹患风险. 本文通过5种遗传基因模型探讨对*XPA*基因A23G位点多态性与食管癌的易感性的关系. Meta分析结果显示: *XPA*基因A23G位点多态性的等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型及相加基因模型与食管癌的易感性无统计学相关性, 但共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性. 本研究的结果的影响因素很多, 如种族、对照组纳入人群、基因型检测方法等, 我们对种族及对照组人群进行亚组分析, 亚洲人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性, 与其他各遗传基因模型均无统计学意义, 这可能与人种、居住环境及遗传因素有关. 对照组来源于人群共显性基因模型与罹患食管癌的风险增高有统计学相关性, 与其他各遗传基因模型均无统计学意义, 这提示对照组选择来源于人群较来源于医院更具有代表性, 并且相关研究应该在对照组人群的选择上尽量为人群.

异质性通常来源于研究对象的遗传背景差异、非遗传因素的干扰以及试验设计的质量差别[18]. 本文纳入研究异质性较大, 因此我们进行了亚组分析和敏感性分析, 以此来寻找异质性来源. 敏感性分析发现逐个剔除纳入文献对遗传模型合并效应量的异质性无明

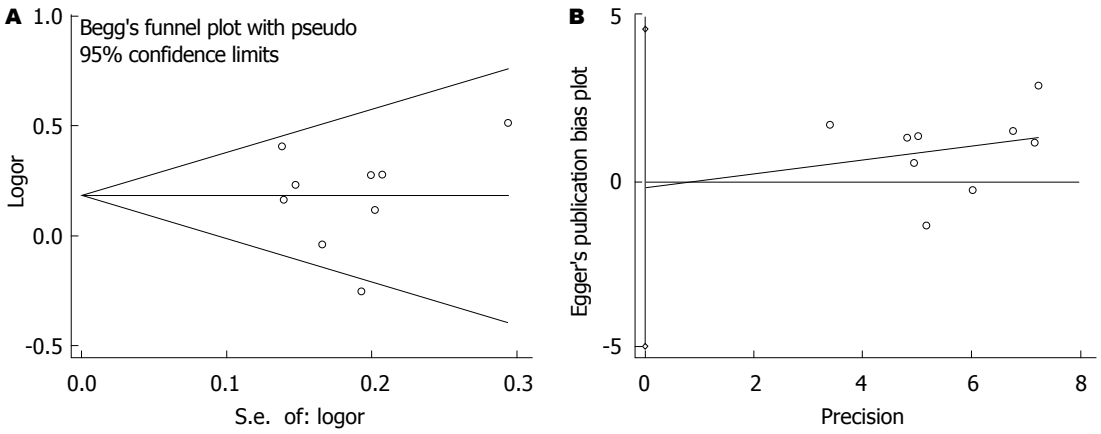


图 4 共显性基因Begg漏斗图. A: Begg漏斗图; B: Egger回归图.

显影响.

本Meta分析有明显的局限性, 主要表现在: (1)纳入研究均为病例对照研究, 文献异质性较大、质量相对较低, Meta分析二次研究受限于原始研究固有的偏倚和缺陷; (2)纳入研究中只包括亚洲人群和高加索人群, 故结果不能适用其他种族; (3)纳入研究数量少, 其的样本量较小, 故本研究结果存在一定偏差; (4)纳入研究大部分缺乏相关数据信息, 未能研究*XPA*基因与其他基因的相互作用, 这可能与食管癌易感性有关联.

XPA A23G基因多态性的等位基因、显性基因模型、隐性基因模型、相加基因模型与食管癌易感性可能无相关性, 共显性基因模型与食管癌易感性可能有相关性.

4 参考文献

1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]

2 汤钊猷, 蒋国梁. 现代肿瘤学. 上海: 复旦大学出版社, 2011; 792

3 Kozak M. Interpreting cDNA sequences: some insights from studies on translation. *Mamm Genome* 1996; 7: 563-574 [PMID: 8679005 DOI: 10.1007/s003359900171]

4 Wu X, Zhao H, Wei Q, Amos CI, Zhang K, Guo Z, Qiao Y, Hong WK, Spitz MR. XPA polymorphism associated with reduced lung cancer risk and a modulating effect on nucleotide excision repair capacity. *Carcinogenesis* 2003; 24: 505-509 [PMID: 12663511 DOI: 10.1093/carcin/24.3.505]

5 Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2195 [PMID: 23658850 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002195]

6 Feng XX, Duan PF, Wang LB, Zhang JB, Lu ZX. [Study on the relationship between polymorphisms of XPA gene and susceptibility of esophageal cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2008; 29: 930-933 [PMID: 19173862]

7 Guo W, Zhou RM, Wan LL, Wang N, Li Y, Zhang XJ, Dong XJ. Polymorphisms of the DNA repair gene xeroderma pigmentosum groups A and C and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a population of high incidence region of North China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 263-270 [PMID: 17653764 DOI: 10.1007/s00432-007-0283-0]

8 黄欣欣. XPA、XRCC3基因多态性、环境因素与食管癌、贲门癌、非贲门胃癌易感性的关系. 福州: 福建医科大学, 2007

9 刘冉. 食管癌易感基因的表达特征与遗传易感性标记的研究. 南京: 东南大学, 2007

10 Hall J, Hashibe M, Boffetta P, Gaborieau V, Moullan N, Chabrier A, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Janout V, Fabiánová E, Holcatova I, Hung RJ, McKay J, Canzian F, Brennan P. The association of sequence variants in DNA repair and cell cycle genes with cancers of the upper aerodigestive tract. *Carcinogenesis* 2007; 28: 665-671 [PMID: 17040931 DOI: 10.1093/carcin/bgl160]

11 Pan J, Lin J, Izzo JG, Liu Y, Xing J, Huang M, Ajani JA, Wu X. Genetic susceptibility to esophageal cancer: the role of the nucleotide excision repair pathway. *Carcinogenesis* 2009; 30: 785-792 [PMID: 19270000 DOI: 10.1093/carcin/bgp058]

12 张文翠. 遗传与环境危险因素在淮安人群食管癌发生中的作用. 南京: 东南大学, 2006

13 甄茜. 河南汉族人群XPA基因多态性与食管癌易感性的关系. 郑州: 郑州大学, 2012

14 朱晓玲. DNA修复基因hOGG1、XPC和XPA多态性与食管鳞状细胞癌易感性关系的研究. 武汉: 华中科技大学, 2008

15 Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1513-1530 [PMID: 12496039]

16 Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Sci Am* 1995; 272: 72-79 [PMID: 7871410 DOI: 10.1038/scientificamerican0395-72]
17 Tang FD, Yonehara N, Imai Y, Takiuchi S, Inoki R, Bian RL. [Releases of bradykinin and substance P by heating hind paw of rat]. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1994; 15: 232-234 [PMID: 7526600]
18 Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J* 2005; 46: 270-273; quiz 274 [PMID: 15902354]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5356

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5356-5360
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

光动力及光动力联合重组人白介素–2治疗中晚期食管癌30例

张明明, 李 娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马 明, 郭继锐

背景资料
光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点, 其作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 本文PDT联合白介素-2(interleukin-2, IL-2)治疗模式发挥了免疫协同效应, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发.

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 河北医科大学第一医院肿瘤科 河北省石家庄市 050031

马明, 中国心脑血管病诊疗产业技术创新战略联盟 北京市 100071

郭继锐, 河北医科大学临床学院图书馆 河北省石家庄市 050031

张明明, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的研究.

河北省2014年医学科学研究重点课题计划基金资助项目, No. 20140483

作者贡献分布: 本课题由安永辉与张明明设计; 病历统计与数据分析由张明明、马明及李秀莉共同完成; 研究过程操作由张明明与马文华完成; 论文撰写由张明明完成; 研究过程由安永辉、李娜及郭继锐指导.

通讯作者: 安永辉, 主任医师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院肿瘤科. sjzyhd@vip.sina.com
电话: 0314–85917272

收稿日期: 2015–09–17
修回日期: 2015–10–28
接受日期: 2015–11–03
在线出版日期: 2015–11–28

Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Ming Ma, Ji-Rui Guo

Ming-Ming Zhang, Na Li, Xiu-Li Li, Wen-Hua Ma, Yong-Hui An, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Ming Ma, Chinese Strategic Alliance of Industry Technology Innovation for Diagnosis and Treatment of Cardio Cerebral Vascular Disease, Beijing 100071, China

Ji-Rui Guo, Library, the Clinical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: Key Scientific and Technological Research Project of Hebei Province, No. 20140483

Correspondence to: Yong-Hui An, Chief Physician, Department of Oncology, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. sjzyhd@vip.sina.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-10-28
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of photodynamic therapy combined with interleukin-2 (IL-2) on the prognosis of advanced esophageal cancer.

METHODS: Thirty patients with advanced esophageal cancer were collected and randomly divided into two groups: A and B. Group A (15 cases) was treated by photodynamic therapy (PDT) alone, and group B (15 cases) was treated by PDT combined with intramuscular injection of IL-2. Adverse reactions were recorded. The local control rates at 3 mo, 6 mo and 1 year, and survival rates at 6 mo and 1 year were calculated and compared between the two groups.

RESULTS: The incidence rate of fever was

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科; 卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

significantly higher in group B than in group A (93.3% *vs* 53.3%, $P < 0.05$). The incidence rates of chest pain, cough, and expectoration did not differ significantly between the two groups. The local control rate at 6 mo was better in group B than in group A, but there was no statistically difference (6.7% *vs* 13.3%, $P > 0.05$). The local control rate at 1 year was significantly better in group B (14.3% *vs* 53.8%, $P < 0.05$). The survival rate at 1 year was higher in group B than in group A (73.3% *vs* 53.3%), but there was no statistically difference.

CONCLUSION: Photodynamic therapy and IL-2 have synergistic effects on advanced esophageal cancer, which can change tumor microenvironment, enhance immunity and reduce tumor recurrence, and adverse reactions are mild.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Photodynamic therapy; Interleukin-2; Esophageal cancer; Immune cell chemotaxis; Immunity

Zhang MM, Li N, Li XL, Ma WH, An YH, Ma M, Guo JR. Photodynamic therapy alone or combined with recombinant human interleukin-2 in treatment of advanced esophageal carcinoma: Analysis of 30 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5356-5360 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356

摘要

目的: 探讨光动力联合重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2)对中晚期食管癌临床预后的影响.

方法: 将30例中晚期食管癌患者随机分为2组, 其中15例仅行单纯光动力治疗(photodynamic therapy, PDT); 15例行PDT联合IL-2肌肉注射, 对所有患者进行不良反应监测, 复查内镜随访治疗结束后3、6 mo、1年局部复发患者数, 随访1年死亡例数.

结果: 发热发生率B组较A组升高(93.3% *vs* 53.3%, $P<0.05$), 胸痛、咳嗽、咳痰发生率两组差异无统计学意义; 随访6 mo局部控制率B组优于A组(6.7% *vs* 13.3%), 差异无统计学意义; 1年局部控制率B组优于A组(14.3% *vs* 53.8%, $P<0.05$); 1年生存率B组高于A组(73.3% *vs* 53.3%), 但差异无统计学意义.

结论: PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 光动力治疗; 白介素-2; 食管癌; 免疫细胞趋化现象; 免疫效应

核心提示: 光动力疗法作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究报道光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, 本文PDT联合白介素-2(interleukin-2)治疗模式发挥了免疫协同效应, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景.

张明明, 李娜, 李秀莉, 马文华, 安永辉, 马明, 郭继锐. 光动力及光动力联合重组人白介素-2治疗中晚期食管癌30例. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5356-5360 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5356.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5356

0 引言

肿瘤常规治疗手段有手术、放疗和化疗, 随着医学科学技术的高速发展, 微创治疗术越来越盛行. 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)作为新的微创治疗手段, 已开始应用于多种恶性肿瘤的治疗中[1,2], 并已成为控制肿瘤生长、改善患者生存质量、延长生存期的有效的治疗方法. 研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应[3], PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应[4]. 重组人白介素-2 (interleukin-2, IL-2)作为免疫调节制剂可用于多种恶性肿瘤的治疗. 本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨联合治疗的免疫机制, 进一步评价临床预后, 取得很好的临床效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-04/2015-04河北医科大学第一医院肿瘤科收治的中晚期食管癌患者30例, 随机分为2组, A组15例, 仅行单纯PDT治疗; B组15例, 行PDT联合IL-2肌肉注射(intramuscular injection, *im*). 男性20例, 女性10例, 年龄40-75岁, 肿瘤分期: Ⅲ期18例, Ⅳ

研发前沿
研究报道PDT可刺激机体免疫系统, 提高对肿瘤细胞的识别及杀伤效应, PDT联合免疫佐剂、细胞因子或免疫细胞可增强PDT抗肿瘤免疫效应. PDT联合IL-2治疗模式治疗中晚期食管癌, 目前尚未见人报道.

相关报道
张雪梅等研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的. PDT作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于其独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点.

创新盘点
本文PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 为综合治疗中晚期食管癌提供新的治疗方法.

期12例, 两组一般资料具有临床可比性. 纳入标准: 所有病例均经胃镜、病理及影像学检查确诊, Ⅲ、Ⅳ期食管癌患者(无法进行根治性手术), 所有患者均自愿做光动力或光动力+IL-2治疗, 并签署知情同意书, 拒绝姑息性手术、放疗、化疗或其他治疗手段; 预计生存期≥3 mo, KPS评分≥60分; 心肺功能能耐受光动力治疗, 无明显血液、肝功能损伤. 排除标准: 长期服用免疫抑制类药物、肝肾功严重损伤; 有其他严重内科疾患或不可控的感染. 光敏剂: 喜泊芬(重庆华鼎生产, 避光-20 ℃保存); 采用桂林公司生产630-PDT型半导体激光治疗系统; 重组人白介素-2(沈阳三生).

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 光动力治疗, 参考文献[5]: 给药前常规以光敏剂喜泊芬行皮肤过敏试验, 阴性以5 mg/kg静脉注射光敏剂药物的给药剂量, 加入生理盐水注射液100 mL内静脉滴注. 给药后24 h在胃镜引导下使用波长630 nm的半导体激光对准病变部位照射, 根据病灶治疗反应照射1-3次, 功率密度150 mW/cm^2, 照光时间30 min, 能量密度270 J/cm^2. 照射时尽量保持病灶各处照射均匀, 最外缘需超过病灶边缘至少0.5 cm; 光动力联合IL-2治疗: 光动力治疗前2 d给予IL-2 100万IU(1支) *im*, 1支/次, 2次/d, 余方法同上.

1.2.2 光动力微创术后护理: 术后3 d禁食水, 给予肠外营养支持, 并且联合组给予人血白蛋白10 g(1瓶)静滴3 d(1瓶/d), 3 d后给予流食, 然后逐渐过渡到正常饮食. 给予光敏剂后, 患者需要佩戴墨镜. 光动力治疗后2 wk内严格避免阳光直射, 1 mo后可逐渐恢复正常外出.

1.2.3 疗效评价标准: (1)不良反应观察指标: 术后次日查血常规、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、凝血功能等指标, 统计两组患者治疗后发热、胸痛、咳嗽、咳痰等不良反应发生率; (2)局部控制率: 局部控制失败的标准为临床、影像及病理证实的原位复发. 随访: 所有治疗结束后3、6 mo、1年, 复查内镜了解有无肿瘤原位复发, 并取组织病理证实; (3)生存率: 随访患者入组接受治疗开始计算至1年死亡例数, 计算生存率.

统计学处理 应用SPSS14.0统计分析软件进行数据分析, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用χ^2检验(四格表的确切概率法), P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不良反应及实验室检查结果 B组14例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 13例凝血功能提示存在高凝状态(*D*-二聚体升高为主), 15例出现CRP轻度升高; A组8例患者术后次日均出现血白细胞及中性粒细胞比例增加; 12例凝血功能提示存在高凝状态, 10例出现CRP轻度升高, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 发热发生率B组较A组升高(93.3% *vs* 53.3%, P = 0.023<0.05); 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义(分别为60.0% *vs* 66.7%, P = 1.000>0.05; 73.3% *vs* 86.7%, P = 0.651>0.05).

2.2 随访不良反应相关指标 术后2 wk内发热、胸痛、咳嗽、咳痰经退热(注射用赖氨匹林0.9 g *im*), 解痉(盐酸消旋山莨菪碱10 mg *im*)、镇痛(盐酸吗啡注射液10 mg *im*)等对症治疗后好转; 高凝状态患者给予预防性抗凝治疗(低分子肝素钙5000 IU 1次/d, 皮下注射, 连用7 d), 术后1 mo复查血常规、凝血功能、CRP均恢复正常.

2.3 局部控制率 术后3 mo复查胃镜并取组织病理证实, 两组均未见肿瘤原位复发, 随访6 mo、1年, 两组均未见失访患者; 随访6 mo, 局部控制率B组6.7%(1/15)优于A组13.3%(2/15)(P = 1.000>0.05); 随访1年, 局部控制率B组14.3%(2/14)优于A组53.8%(7/13)(P = 0.046<0.05).

2.4 生存时间 2014-02开始收集患者, 2014-04收集结束开始入组治疗, 采用电话、信件方式随访至2015-04, B组生存率73.3%(11/15), A组生存率53.3%(8/15), 两组差异无统计学意义(P = 0.450>0.05). 患者死亡是因肿瘤进展、多发转移引起全身衰竭所致, 无光动力治疗相关性死亡.

3 讨论

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 致死率在我国位居第4位, 是河北省地方特色肿瘤病种, 绝大多数中晚期食管癌患者确诊时已经丧失了手术根治的机会, 而中晚期食管癌的主要症状特点均合并不同程度的吞咽困难, 故缓

应用要点
本文证实PDT联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广.

解进食情况与改善生活质量是临床治疗的首要问题. 食管支架已广泛应用于治疗食管癌引起的食管狭窄, 张雪梅等[6]研究发现食管支架能快速有效缓解吞咽困难, 但置入后晚期并发症较多且有可能是致命的(如消化道出血、严重肺部感染). 光动力疗法作为肿瘤治疗的一个新兴领域, 由于在肿瘤方面独特的安全性、有效性和可重复性, 其作用机制及其在多种恶性肿瘤治疗中的应用已经成为热点[1,7], 他是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞[8], 抗肿瘤效应机制主要包括对肿瘤细胞的直接杀伤、对肿瘤血管的损伤、局部炎症反应及后续的抗肿瘤免疫反应[9]. 对中晚期食管癌患者能明显改善梗阻症状, 改善生活质量及延长生存期等优势[10,11]. PDT作为晚期食管癌有效的局部治疗手段, 但缺点是治疗后易复发, 研究[12]证实PDT除具有直接杀伤肿瘤细胞和破坏肿瘤组织结构等局部效应, 还可诱导机体的抗肿瘤免疫效应, 增强机体各种免疫细胞的抗肿瘤作用. 重组人IL-2是一种淋巴因子, 可使细胞毒T淋巴细胞、自然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖, 并使其杀伤活性增强, 还可以促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用, 是机体免疫应答的重要物质之一, 是一种免疫增强剂. 本实验应用PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌, 探讨两种治疗的免疫机制, 从而为综合治疗晚期食管癌提供新的理论依据.

有研究[13]证明, PDT所引起的急性炎症反应可以趋化多种免疫细胞向炎症部位聚集并促进他们释放多种炎症介质从而促进机体的抗肿瘤免疫效应, 死亡的肿瘤细胞碎片可被各种免疫细胞所吞噬, 尤其是树突状细胞(dendritic cells, DC), 进而发挥其抗原提呈作用, 有利于获得性免疫的形成, 从而在抗肿瘤免疫中起重要作用. 本实验PDT联合IL-2治疗中晚期食管癌1年局控率优于单纯PDT组, 表明IL-2可显著提高PDT抗肿瘤疗效, 有很好的增强患者免疫力和预防复发的作用. 可能的机制为PDT致靶细胞坏死后所释放的抗原, 在IL-2配合下可形成免疫趋化现象, 特别是可以提高DC对肿瘤抗原的识别和抗原递呈, 形成肿瘤抗原特异性T细胞的能力, 与上述文献报道的一致. 随访1年生存率联合组高于单纯光动力组(73.3% *vs* 53.3%), 但差异无统计学意义, 考虑可能与样本量少有关, 若增加样本量可能会有阳性结果. PDT疗法同任何一种疗法一样, 也存在一定的不良反应, 除了常见的光过敏反应外, 患者还会出现发热、胸痛、咳嗽、咳痰等, 这与光动力照射破坏并杀伤肿瘤细胞及其营养血管而造成的坏死物质吸收有关, 经抗感染、解痉镇痛等对症处理, 上述症状均在短期内消失[14]. 本实验出现的不良反应在2 wk内经对症治疗后好转, 与上述文献一致, 两组患者严格避光, 无1例发生光过敏反应; 胸痛、咳嗽、咳痰两组差异无统计学意义, 发热发生率联合组较光动力组升高(P<0.05), 可能的机制: (1)IL-2可促进多种T细胞的增殖活化, 并刺激主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) Ⅱ类抗原等多种细胞表面分子的表达和多种细胞因子的产生, 有效的介导及扩大了炎症反应, 从而造成有利于免疫应答的局部微环境; (2)IL-2有可能直接作用于B细胞促进其增殖、分化. 本实验IL-2激活增强免疫, 机体过度调动免疫细胞应答, 可能造成短时间免疫细胞消耗量过大, 我们认为有必要提早给予白蛋白恢复自身免疫亚群平衡, 本实验联合组术后及时给予白蛋白, 取得较好的临床预后效果.

总之, 本实验光动力联合IL-2治疗模式发挥了免疫协同效应, 改变肿瘤微环境, 免疫效应扩大, 降低肿瘤复发, 不良反应轻微, 显示了良好临床前景, 值得临床推广. 由于本研究样本有限, 仍需我们加大样本及长时间的临床观察, 有待进一步研究.

名词解释

PDT: 是将光敏剂注入人体后, 其在恶性肿瘤内特异积聚和储留, 经过一段时间后使用特定波长光照激发瘤体内的光敏剂, 使光敏剂产生活性氧物质, 通过非细胞凋亡途径或直接高效诱导凋亡或导致肿瘤组织坏死杀伤肿瘤细胞.

4 参考文献

1 Anand S, Ortel BJ, Pereira SP, Hasan T, Maytin EV. Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors. *Cancer Lett* 2012; 326: 8-16 [PMID: 22842096 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.026]

2 李黎波, 李文敏, 项蕾红. 光动力疗法在中国的应用与临床研究. 中国激光医学杂志 2012; 21: 278-307

3 Yoo JO, Ha KS. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 295: 139-174

同行评价

PDT是食管癌治疗新技术, 疗效确切. 增加重组人IL-2有免疫协同作用, 临床实用类论文, 有参考价值.

[PMID: 22449489 DOI: 10.1016/B978-0-12-394306-4.00010-1]

4 杨宛莹, 张南征. 光动力疗法联合相关治疗研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 556-560

5 刘慧龙, 李慧莉, 贾晓燕, 介雅慧, 徐留柱, 刘端祺. 光动力疗法治愈上消化道癌5例的临床分析. 中国激光医学杂志 2013; 22: 93-95

6 张雪梅, 杨迪, 马洪升. 食管癌支架置入术后并发症分析. 临床荟萃 2014; 29: 61-63

7 吴立国, 董宝瑜, 董国成, 肖德宝. 光动力医学在骨肿瘤诊断和治疗基础研究中的应用. 河北医科大学学报 2014; 34: 1102-1104

8 Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 250-281 [PMID: 21617154 DOI: 10.3322/caac.20114]

9 Allison RR, Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013; 10: 331-341 [PMID: 24284082 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.011]

10 李黎波, 罗荣城, 廖旺军, 张鸣江, 罗宇玲, 缪景霞. 内镜下叶吩姆钠-光动力学疗法治疗恶性肿瘤的临床研究. 中国激光医学杂志 2007; 16: 27-30

11 Yoon HY, Cheon YK, Choi HJ, Shim CS. Role of photodynamic therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 278-284 [PMID: 23019392 DOI: 10.3904/kjim.2012.27.3.278]

12 Milla Sanabria L, Rodríguez ME, Cogno IS, Rumie Vittar NB, Pansa MF, Lamberti MJ, Rivarola VA. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 36-45 [PMID: 23046998]

13 Garg AD, Nowis D, Golab J, Agostinis P. Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis* 2010; 15: 1050-1071 [PMID: 20221698 DOI: 10.1007/s10495-010-0479-7]

14 杨欣艳, 盛剑秋, 王昕, 李爱琴, 余东亮, 谢惠, 上官俊玲, 汤姗. 光动力治疗食管癌不良反应分析及防治. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 696-698

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5361

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5361-5365
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

海岛地区军人上消化道出血病因

郭廷麟, 韩琰奇, 黄 斌

郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌, 中国人民解放军海军四一三医院内一科 浙江省舟山市 316000

郭廷麟, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 课题设计由郭廷麟与黄斌完成; 数据采集和统计分析由郭廷麟与韩琰奇完成; 论文写作由郭廷麟完成.

通讯作者: 黄斌, 主任医师, 316000, 浙江省舟山市定海区昌国街道文化路98号, 中国人民解放军海军四一三医院内一科. 1787653@qq.com
电话: 0580-6782571

收稿日期: 2015-07-18
修回日期: 2015-10-22
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands

Ting-Lin Guo, Yan-Qi Han, Bin Huang

Ting-Lin Guo, Yan-Qi Han, Bin Huang, Department of Internal Medicine I, the 413th Hospital of the People's Liberation Army, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bin Huang, Chief Physician, Department of Internal Medicine Ⅰ, the 413th Hospital of the People's Liberation Army, 98 Wenhua Road, Changguo Street, Dinghai District, Zhoushan 316000, Zhejiang Province, China. 1787653@qq.com

Received: 2015-07-18
Revised: 2015-10-22
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the etiology of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in soldiers living in sea islands.

METHODS: The possible etiologies of 146 patients with UGIB were retrospectively collected. The differences in clinical data between soldiers and non-soldiers were compared, such as the percentages of patients with peptic ulcers, esophageal gastric varices and cancer.

RESULTS: Compared with non-soldiers, soldiers with UGIB who were living in sea islands had more males and were younger. The stomach and duodenum were the more common bleeding sites in soldiers. 85.2% of UGIB soldiers had peptic ulcers, which were higher than 33.6% in non-soldiers with UGIB ($P < 0.001$). Esophageal gastric varices was less common in UGIB soldiers compared with non-soldiers (3.7% *vs* 35.3%). The frequencies of NSAIDs-related and cancer-related bleeding between the two groups were similar. 96.3% of soldiers and 92.7% of non-soldiers underwent successful conservative management ($P = 0.671$).

CONCLUSION: The etiologies of UGIB in soldiers living in sea islands are different from those of non-soldiers. Peptic ulcers are common but esophageal gastric varices is less common in soldiers living in sea islands. The prognosis for most UGIB soldiers is good.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Etiology; Soldier; Sea islands; Peptic ulcer

背景资料
舟山地处沿海岛屿, 驻扎军队较多, 上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)在驻地军人中有一定的发病率, 其病因构成尚不明确, 与非军人的差别也不明确.

同行评议者
刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

创新盘点
该研究以海岛地区UGIB军人作为研究对象, 研究其病因构成特点, 并与非军人做比较.

Guo TL, Han YQ, Huang B. Etiology of upper gastrointestinal bleeding in soldiers living in sea islands. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5361-5365 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5361.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5361

摘要

目的: 分析海岛地区军人上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的病因.

方法: 回顾性分析中国人民解放军海军四一三医院近年来收治的146例次UGIB患者的病因, 比较军人组与非军人组病因构成及其差别(例如消化性溃疡, 食道胃底静脉曲张破裂, 恶性肿瘤各自所占的百分比), 分析军人组病因构成的原因.

结果: 海岛地区军人UGIB患者的年龄较轻、男性为主, 出血部位以胃和十二指肠更多见. 病因中消化性溃疡占85.2%, 食管胃底静脉曲张破裂占3.7%; 非军人UGIB病因中消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂分别占33.6%和35.3%, 军人组中消化性溃疡比例明显高于非军人组(P<0.001), 而军人组中食管胃底静脉曲张破裂出血明显低于非军人(P<0.001), 非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs)及恶性肿瘤相关出血两者比例差别不大(P>0.05). 两组的内科保守治愈率分别为96.3%和92.7%.

结论: 海岛地区军人UGIB病因有别于一般人群, 以消化性溃疡为主, 食管胃底静脉曲张的发病率较低. 绝大多数军人UGIB患者的预后良好.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道出血; 病因; 军人; 海岛; 消化性溃疡

核心提示: 海岛地区军人上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding)病因以消化性溃疡为主, 在军人组中所占比例明显高于非军人组; 军人组中食管胃底静脉曲张、非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs)相关出血、恶性肿瘤、糜烂性胃炎所占比例均较低, 尤其是食管胃底静脉曲张占比明显低于非军人组.

郭廷麟, 韩琰奇, 黄斌. 海岛地区军人上消化道出血病因. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5361-5365 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5361.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5361

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)原因众多, 近些年由于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)的广泛使用以及内镜技术的应用, 其病因的构成有所变化. 国内一项流行病学调查认为比较常见的病因包括消化性溃疡、急性胃黏膜病变、恶性肿瘤、食管胃底静脉曲张[1-3]. 而在国外, 研究[4,5]认为, 常见的病因包括消化性溃疡、食管胃底静脉曲张、食管炎、糜烂性胃十二指肠炎、贲门黏膜撕裂综合症、血管畸形、占位性病变(胃息肉或胃癌)、杜氏溃疡病; 罕见的病因包括胆道出血、胰腺出血、主动脉肠瘘; 还有11%的病例病因不明确. 另一项研究表明, 军人UGIB病因以消化性溃疡(74.0%)和糜烂性胃炎(16.8%)为主[6]. 我国沿海岛屿众多, 驻扎军队较多, 军队伤病员尤其是驻岛军队伤病员有其特殊性, UGIB病因构成还不明确, 与非军人的差别也不清楚. 本研究通过比较军人和非军人UGIB病例的病因构成, 分析海岛地区军人UGIB的病因特点.

1 材料和方法

1.1 材料 入组标准: 年龄在18周岁以上, 排除下消化道出血病例, 经胃镜检查明确诊断为UGIB的住院患者. 本研究纳入中国人民解放军海军四一三医院2008-06/2015-05共146例次UGIB住院治疗病例, 男107例, 女39例, 年龄53.7岁±20.0岁. 其中军人(试验组)27例, 年龄34.1岁±22.1岁, 非军人(对照组)119例, 年龄58.1岁±16.4岁.

1.2 方法 收集资料, 包括年龄、性别、身份(军人和非军人)、既往病史、NSAIDs用药史、烟酒史、主要症状、相关实验室检查指标[包括血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞总数(red blood cell count, RBC)、血小板总数(platelet, PLT)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cre)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆

红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombintime, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]、入院前24 h出血量估计、出血部位、出血次数和住院天数; 非静脉曲张UGIB使用奥美拉唑治疗, 静脉曲张破裂UGIB使用奥美拉唑+生长抑素治疗; 内科治疗有效定义: 出院前出血停止, 大便潜血转阴. 本研究主要通过比较军人和非军人的UGIB的常见病因构成, 得出军人组病因特点.

统计学处理 使用SPSS20.0进行统计分析. 对于计数资料, 采用卡方检验或Fisher精确概率检验进行分析. 对于计量资料, 符合正态分布的采用*t*检验进行统计分析, 不符合正态分布的采用Mann-Whitney检验进行统计分析. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 军人及非军人UGIB的基线资料比较 从表1可以看出, 军人与非军人相比, 其UGIB患者的年龄较轻、男性更多见(均$P<0.05$). 从症状看, 军人UGIB出现呕血的情况较为少见, 为22.2%, 但与非军人相比未达到显著统计学差异($P = 0.079$). 两者实验室检查HGB、BUN、ALB. PT均无明显差别, 而非军人的APTT较军人平均长7 s($P = 0.032$). 军人的食管出血较为少见, 仅为3.7%, 而胃和十二指肠的出血占大多数(92.5%), 与非军人相比差异明显($P<0.001$). 在出血次数、住院时间和疾病转归方面, 军人和非军人均无显著差别($P>0.05$).

2.2 军人组与非军人组UGIB病因构成比较 消化性溃疡在军人组中占85.2%(23/27), 明显高于非军人组的33.6%(40/119)($P<0.001$). 食管胃底静脉曲张在军人组中占3.7%(1/27), 明显低于非军人组的35.3%(42/119)($P<0.001$). NSAIDs相关出血和恶性肿瘤出血在军人组中分别占3.7%(1/27)和0%, 低于非军人组的5.9%(7/119)和8.4%, 但两者间的差别没有统计学意义.

3 讨论

该研究的主要发现: 海岛地区军人UGIB病因以消化性溃疡为主, 在军人组中所占比例明显高于非军人组; 军人组中食管胃底静脉曲张、NSAIDs相关出血、恶性肿瘤、糜烂性胃炎所占比例均较低, 尤其是食管胃底静脉曲张占比明显低于非军人组. 而非军人UGIB病因中消化性溃疡和食管胃底静脉曲张破裂大致相同, 还有少部分是恶性肿瘤和NSAIDS相关出血.

海岛地区军人UGIB的病因以消化性溃疡为主, 罕见病因为食管胃底静脉曲张破裂和NSAIDs药物, 无恶性肿瘤. 其中原因考虑主要以下几点: (1)环境因素, 军人工作、生活、训练环境比较特殊, 尤其是舰艇部队官兵, 在密闭狭小的舱室内工作、生活, 条件更加艰苦, 可能对官兵的心理和生理健康造成一定的影响, 而且基层部队的医疗条件较差, 官兵自身保健意识不强, 是导致消化性溃疡多发的一个重要原因; (2)年龄因素, 基层部队官兵多为团以下干部和战士, 多为青壮年, 年龄相对多在35岁以下, 因此消化性溃疡发病率较高, 而恶性肿瘤发病率相对极低. 国内一个多中心的回顾性研究[7]表明, 18岁以下的中国儿童UGIB患者中, 排第一位的病因是糜烂性胃炎(33.5%), 其次是十二指肠溃疡(23.2%). 糜烂性胃炎百分比随着年龄增大逐渐降低, 十二指肠溃疡百分比随着年龄增大逐渐增加.该研究表明年龄因素确实对UGIB的病因构成影响很大. 另有研究[8,9]发现布洛芬和乙酰水杨酸摄入是UGIB的重要原因, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与其并没有明显关联, 服药与*H. pylori*感染也没有明显关联; (3)入伍前的体检筛选, 军人中病毒性肝炎和酒精性肝病发病率极低, 因此肝硬化所致食管胃底静脉曲张破裂导致出血的发病率也极低.

食管胃底静脉曲张的问题, 尽管少, 也应该引起重视. 尽管所有官兵在入伍前都经过严格体检, 乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎病毒感染的患者均不能入伍, 入伍后感染乙型病毒性肝炎或者丙型病毒性肝炎的官兵极少, 另外因军队对官兵饮酒管理较为严格, 所以酒精性肝病的发病率极低, 所以青年官兵中因病毒性肝炎或者酒精性肝病导致肝硬化产生食道胃底静脉曲张的极少, 但是本研究入组病例中仍有1例军人UGIB病因为食管胃底静脉曲张破裂出血的, 该军人虽经积极抢救, 但仍死亡, 所以说虽然食管胃底静脉曲张破裂在军人中发病率极低, 但因为其预后较差, 且容易反复出血, 还是应该给予足够的重视.

同行评价
针对特殊人群的疾病研究, 有一定的创新性.

表 1 UGIB的基线资料比较

项目	军人(n = 27)	非军人(n = 119)	P值
年龄(岁)	34.1 ± 22.1	58.1 ± 16.4	<0.001
性别(男)[n(%)]	25(92.6)	82(68.9)	0.014
吸烟[n(%)]	3(11.1)	27(22.7)	0.290
饮酒[n(%)]	1(3.7)	27(22.7)	0.028
NSAIDs服用史[n(%)]	1(3.7)	7(5.9)	
症状[n(%)]			0.079
呕血	6(22.2)	50(42.0)	
仅黑便	21(77.7)	69(58.0)	
实验室检查			
HGB(g/L)	95.4 ± 23.0	87.2 ± 24.9	0.188
BUN(mmol/L)	9.6 ± 5.3	9.2 ± 6.5	0.849
ALB(g/L)	34.8 ± 8.2	34.8 ± 6.4	0.994
PT(s)	14.1 ± 1.5	15.0 ± 2.1	0.197
APTT(s)	29.8 ± 3.6	36.8 ± 9.8	0.032
初始24 h出血量(mL)	327.6 ± 292.5	465.9 ± 462.2	0.155
出血部位[n(%)]			<0.001
食管	1(3.7)	25(21.1)	
胃	12(44.4)	65(54.6)	
十二指肠	13(48.1)	13(10.9)	
其他[1]	1(3.7)	13(10.9)	
出血次数[n(%)]			0.362
1	26(96.3)	96(80.7)	
2	1(3.7)	6(5.0)	
≥3	0(0.0)	7(5.9)	
疾病转归[n(%)]			0.671
内科治疗有效	26(96.3)	110(92.4)	
转手术治疗	1(3.7)	3(2.5)	
其他[2]	0(0.0)	6(5.0)	
住院时间(d)	13.0 ± 9.4	10.1 ± 11.0	0.062

[1]考虑系上消化道出血, 但出血部位不明; [2]包括死亡、放弃治疗或失访. UGIB: 消化道出血; HGB: 血红蛋白; BUN: 尿素氮; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; NSAIDs: 非甾体类抗炎药.

该研究的结果有助于拟定战时卫勤保障方案、预案, 有助于指导战时野战医疗所或者海上医疗所的器械和药品配置. 战场环境下, 军人处于应激状态, 应激性胃炎和应激性溃疡的发病率增加, 导致UGIB发病率可能会升高[10], 军队医疗机构应提高救治水平. 国外研究[11,12]表明, 急性UGIB的病死率在10%左右, 早期胃镜干预对于明确出血部位及原因, 止血治疗均有极大的帮助. 近年来随着PPI的广泛应用和内镜下止血技术的快速发展, UGIB患者的预后逐步提高, 病死率逐渐下降[13-15]. 奥美拉唑还可以显著降低应激性UGIB的发病率[16]. 此外, 经动脉导管栓塞止血也是一个快速有效的止血方法[17].

该研究的不足之处: (1)军人组共27例, 样本量偏少, 希望在下一步的研究中多积累一些病例; (2)本研究属于单中心研究, 病员均来源于舟山地区的居民和驻扎当地的军人, 有其局限性和特殊性, 比如饮食习惯、气候条件等; 不过加拿大的一项多中心的研究[18]表明环境空气污染物的水平不会增加消化性溃疡患者出现UGIB的概率; (3)回顾性的病例对照研究可信度较前瞻性研究差一些; (4)由于入组病例既往*H. pylori*感染资料缺乏, 大部分患者未接受*H. pylori*检查. 入院期间多属急症, 经过PPI药物治疗, 考虑*H. pylori*检测的准确性受到影

响, 我们未给出*H. pylori*感染相关的数据, 故无法就两组间*H. pylori*感染率做出比较.

4 参考文献

1 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 李兆申. 中国上消化道出血的临床流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 83-86

2 严艳, 冯晓莹, 张伯伦. 老年性上消化道出血的临床分析–附193例. 世界华人消化杂志 2000; 8: 74

3 Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422-429 [PMID: 18206878 DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.024]

4 Jutabha R, Jensen DM. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1035-1068 [PMID: 8804374]

5 Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bò N, Monica F, Fabris L, Salvat HH, Bassi N, Okolicsanyi L. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-224 [PMID: 19409558 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.051]

6 潘武, 张南征. 军人上消化道出血453例病因及诱因分析. 临床军医杂志 2006; 36: 699-700

7 Yu Y, Wang B, Yuan L, Yang H, Wang X, Xiao Y, Mei H, Xu C. Upper Gastrointestinal Bleeding in Chinese Children: A Multicenter 10-Year Retrospective Study. *Clin Pediatr* (Phila) 2015 Oct 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26467562]

8 Usta M, Urganci N. Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: The Role of Helicobacter pylori Infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use. *West Indian Med J* 2015; 64: 113-116 [PMID: 26360683 DOI: 10.7727/wimj.2014.130]

9 Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 762-768.e6 [PMID: 21699808 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.020]

10 Constantin VD, Paun S, Ciofoaia VV, Budu V, Socea B. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 279-284 [PMID: 19795020]

11 Szura M, Pasternak A. Upper non-variceal gastrointestinal bleeding - review the effectiveness of endoscopic hemostasis methods. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1088-1095 [PMID: 26421105 DOI: 10.4253/wjge.v7.i13.1088]

12 Kurien M, Lobo AJ. Acute upper gastrointestinal bleeding. *Clin Med* 2015; 15: 481-485 [PMID: 26430191 DOI: 10.7861/clinmedicine.15-5-481]

13 Crooks C, Card T, West J. Reductions in 28-day mortality following hospital admission for upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2011; 141: 62-70 [PMID: 21447331 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.048]

14 李兆申, 杜奕奇, 湛先保. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州). 中华消化内镜杂志 2009; 26: 449-452

15 王洛伟, 李兆申. 上消化道出血的内镜治疗进展. 世界华人消化杂志 1999; 7: 73-74

16 Liu BL, Li B, Zhang X, Fei Z, Hu SJ, Lin W, Gao DK, Zhang L. A randomized controlled study comparing omeprazole and cimetidine for the prophylaxis of stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2013; 118: 115-120 [PMID: 23061387 DOI: 10.3171/2012.9.JNS12170]

17 Heining-Kruz S, Finkenzeller T, Schreyer A, Dietl KH, Kullmann F, Paetzel C, Schedel J. Transcatheter arterial embolisation in upper gastrointestinal bleeding in a sample of 29 patients in a gastrointestinal referral center in Germany. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1071-1079 [PMID: 26367022]

18 Quan S, Yang H, Tanyingoh D, Villeneuve PJ, Stieb DM, Johnson M, Hilsden R, Madsen K, van Zanten SV, Novak K, Lang E, Ghosh S, Kaplan GG. Upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer disease is not associated with air pollution: a case-crossover study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 131 [PMID: 26467538 DOI: 10.1186/s12876-015-0363-6]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5366

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5366-5371
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值

马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英

背景资料
急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)行急诊内镜检查在消化界已达成共识, 是消化道出血首选治疗方法, 但对于Rockall评分高危患者, 因其风险较大, 实施内镜检查与治疗的具体时机并未形成共识.

马丽娜, 滨州医学院临床医学院 山东省烟台市 264003

张乃丽, 滨州医学院基础医学院 山东省烟台市 264003

王加斌, 江苏省沭阳县人民医院消化科 江苏省沭阳县 223600

雷宇峰, 刘变英, 山西煤炭中心医院消化内科 山西省太原市 030006

马丽娜, 主治医师, 硕士, 主要从事消化内科的研究.

滨州医学院科技计划基金资助项目, No. BY2014KJ08

作者贡献分布: 本课题由马丽娜、张乃丽及雷宇峰共同设计; 胃镜检查由雷宇峰与刘变英完成; 研究过程由马丽娜、张乃丽、王加斌及刘变英完成; 数据分析由马丽娜、张乃丽及王加斌完成; 本论文写作由马丽娜与张乃丽完成.

通讯作者: 刘变英, 教授, 主任医师, 030006, 山西省太原市学府街101号, 山西煤炭中心医院消化内科. liubianying@126.com
电话: 0535-6913258

收稿日期: 2015-08-24
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score

Li-Na Ma, Nai-Li Zhang, Jia-Bin Wang, Yu-Feng Lei, Bian-Ying Liu

Li-Na Ma, Clinical Medical School, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Nai-Li Zhang, School of Basic Medical Sciences, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

Jia-Bin Wang, Department of Gastroenterology, Shuyang People's Hospital, Shuyang 223600, Jiangsu Province, China

Yu-Feng Lei, Bian-Ying Liu, Department of Gastroenterology, Shanxi Coal Center Hospital, Taiyuan 030006, Shanxi Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Binzhou Medical University, No. BY2014KJ08

Correspondence to: Bian-Ying Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanxi Coal Center Hospital, 101 Xuefu Street, Taiyuan 030006, Shanxi Province, China. liubianying@126.com

Received: 2015-08-24
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic and therapeutic effect of emergency endoscopy in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) patients with a high-risk Rockall score.

METHODS: The clinical data for 55 high-risk patients with NVUGIB treated at Department of Gastroenterology of Shanxi Coal Center Hospital from August 2011 to December 2013 were analyzed retrospectively. Of these patients, 30 who underwent endoscopy in 24-48 h were allocated to the emergency endoscopy group, and 25 who underwent endoscopy after 48 h were allocated to the control group. Data including age, sex, bleeding history, chronic disorder history, time from bleeding to endoscopic examination, blood transfusion, shock index, hemoglobin,

同行评议者
张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

length of hospital stay, expenses, Rockall score, etiology diagnosis rate, length of hospital stay, and mortality were compared between the two groups to find the variables with a significant difference.

RESULTS: The two groups had no significant differences in etiology ($P > 0.05$). There were statistical differences between the two groups in etiology diagnosis rate (93.33% *vs* 56.00%, $P = 0.001 < 0.01$), hospitalization time (10.0 d ± 6.7 d *vs* 16.4 d ± 7.3 d, $P < 0.05$), and cost of hospitalization (13034.4 yuan ± 9967.2 yuan *vs* 14110.2 yuan ± 9780.8 yuan, $P < 0.05$). The two groups had no significant differences in mortality rate (6.67 *vs* 12.00%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Emergency endoscopy is a reliable and safe modality for NVUGIB patients with a high-risk Rockall score.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rockall score; Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; Emergency endoscopy

Ma LN, Zhang NL, Wang JB, Lei YF, Liu BY. Diagnostic and therapeutic value of emergency endoscopy in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk Rockall score. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5366-5371 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5366.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5366

摘要

目的: 探讨急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值.

方法: 对2011-08/2013-12山西煤炭中心医院消化内科55例ANVUGIB Rockall评分高危患者的临床资料、治疗方法及治疗结果作回顾性分析研究, 其中出血后24-48 h内行急诊内镜检查患者30例, 出血后3-5 d行内镜检查患者25例, 比较行急诊内镜组与非急诊内镜组的病因检出率、住院花费、住院时间、输血量、死亡率等指标.

结果: 急诊内镜组与非急诊内镜组的出血病因构成差异无统计学意义($P>0.05$); 急诊内镜组病因确诊率高于非急诊内镜组(93.33% *vs* 56.00%)($P = 0.001<0.01$); 急诊内镜组住院时间和住院费用及输血量显著低于非急诊内镜组(10.0 d±6.7 d *vs* 16.4 d±7.3 d, 13034.4元±9967.2元 *vs* 14110.2元±9780.8元, 1180.7 mL±634.7 mL *vs* 1420 mL±725.9 mL)($P<0.05$); 急诊内镜组死亡率低于非急诊内镜组(6.67% *vs* 12.00%)($P>0.05$).

结论: 对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行急诊内镜检查虽不能明显降低其死亡率, 但可以显著改善其医疗过程, 有利于临床, 其优势尚待大样本的临床研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Rockall评分; 非静脉曲张性上消化道出血; 急诊内镜

核心提示: 本文对55例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding)Rockall评分高危患者的临床资料及治疗结果进行了回顾性分析, 认为行急诊内镜病因确诊率高, 住院费用少, 住院天数短, 输血量少, 可以显著改善医疗过程, 节约医疗成本.

马丽娜, 张乃丽, 王加斌, 雷宇峰, 刘变英. Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5366-5371 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5366.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5366

0 引言

Rockall危险度评分体系是Rockall等对住院患者的临床资料进行综合分析后建立的评分体系, 能较好地反映出急性上消化道出血的危险程度[1]. 文献报道[2,3]Rockall评分高危患者病死率高, 本文将2011-08/2013-12山西煤炭中心医院55例急性非静脉曲张性上消化道出血(acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)Rockall评分高危患者进行的急诊内镜和非急诊内镜检查结果, 部分患者同时行内镜下止血治疗的结果进行回顾性研究, 以探讨Rockall评分高危患者行急诊内镜的诊疗价值与意义. 现将结果分析报告如下.

1 材料和方法

1.1 临床资料 选择2011-08/2013-12主因“呕血、黑便”入住山西煤炭中心医院消化内科的患者. 入选标准: (1)年龄>18岁; (2)临床诊断为非静脉曲张性上消化道出血; (3)Rockall评

研发前沿
对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行内镜检查与治疗时, 应密切关注影响其预后的危险因素, 要重视对患者基础疾病的干预与治疗, 以改善高危患者的生存率. 对于Rockall评分高危患者何时实施内镜检查和治疗是目前需要解决和规范的问题.

相关报道 有报道称对于NVUGIB患者, Rockall评分是简单有用的预后评估方法, 评分值越高的患者死亡风险越高, 在给患者划分不同风险组时Rockall评分会被用到.

表 1 急性上消化道出血患者的Rockall再出血和死亡危险性评分系统

变量	0分	1分	2分	3分
年(岁)	<60	60–79	≥80	–
休克	无休克[1]	心动过速[2]	低血压[3]	–
伴发病	无	–	心力衰竭、缺血性心脏病和其他重要伴发病	肝衰竭、肾衰竭、癌肿播散
胃镜诊断	无病变, Mallory–Weiss综合症	溃疡等其他病变	上消化道恶性疾病	–
胃镜下出血征象	无或有黑痂	–	上消化道血液潴留、黏附血凝块、显露血管或喷血	–

[1]收缩压>100 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 心率<100次/min; [2]收缩压>100 mmHg, 心率>100次/min; [3]收缩压<100 mmHg, 心率>100次/ min. 最小积分0分, 最大积分11分, 积分≥5为高危, 3–4分为中危, 0–2分为低危.

表 2 两组患者一般情况及危险性评分比较

项目	急诊内镜组	非急诊内镜组
性别(男/女)	19/11	17/8
年龄(岁)	66.3 ± 12.4	65.8 ± 11.7
血红蛋白(g/L)	59.2 ± 7.5	60.1 ± 7.4
Rockall评分(分)		
5	13	12
6	14	11
7	3	2

分≥5分. 排除标准: (1)未行内镜检查的患者; (2)下消化道出血的患者; (3)病情尚未稳定即签字出院的患者. 共选取55例患者, 其中男性36例, 女性19例, 年龄50-82岁, 平均年龄68岁. 临床表现为呕血30例, 黑便10例, 呕血及黑便同时存在15例, 其中Rockall评分[4](参照表1)5分25例, Rockall评分6分25例, Rockall评分7分5例. 出血后24-48 h内行急诊内镜检查患者30例, 出血后3-5 d行内镜检查患者25例. 两组患者的性别、年龄、入院化验血红蛋白及Rockall评分差异均无统计学意义(P>0.05, 表2). 设备: 电子胃镜为日本FUJION EG-450WR、EG-590WR及OLYMPUS GIF-H260、GIF-XQ240Z. 高频电治疗仪为维尔康SICC200型, 射频治疗仪为立德LDRF-50型, 氩离子治疗仪为ERBE APC300, 注射针、喷洒管、高频电凝器、金属钛夹等治疗附件均为日本OLYMPUS公司产品.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 常规治疗: 两组患者入院后均给予吸氧, 行心电、血压、指脉氧饱和度监测, 禁食水、行止血、质子泵抑制剂抑酸、扩容等对症支持治疗, 化验血红蛋白<70 g/L者给予输血纠正贫血, 有休克症状者抢救休克. 急查血常规、血型、输血前系列、凝血系列、肾功能、电解质、血糖等化验, 行心电图、腹部B超等检查.

内镜检查及治疗: 积极纠正循环衰竭, 待血红蛋白上升至70 g/L后行内镜检查. 使用内镜依次观察食管、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦、幽门、十二指肠球部后壁、球后处及降段, 退镜时仔细观察进镜时未见部位, 胃内积血较多时采用吸引及转动体位等方法, 如观察困难则终止检查, 发现出血病灶则对出血灶进行治疗, 如局部喷洒药物止血; 注射止血药物; 氩离子凝固止血; 射频热凝止血; 高频电凝止血; 金属钛夹止血等.

1.2.2 观察指标: (1)内镜下出血标志: 活动性出血指病灶处有喷血、涌血或渗血, 非活动性出血指出血已停止, 胃内见大量积血, 包括病灶基底部呈褐色、附着血凝块或有非出血性裸露血管等近期出血征象; (2)原因不明的出血诊断标准: 内镜检查未发现出血病灶或可能引起出血的病因; (3)止血成功标志: 患者症状好转, 病情平稳, 再无呕血、黑便症状, 监测心率、脉搏及血压稳定、尿量足(>30 mL/h), 大便转黄, 大便潜血化验呈阴性. 治疗结果: (1)病情好转出院; (2)患者死亡.

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件进行数据录入和统计学分析, 正态分布的计量资料采用独立样本t检验比较不同组间差异, 非正态分布的计量资料选用秩和检验, 计数资料则采用χ^2检验, 设定α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

表 3　两组患者的出血病因及病因检出率 *n*(%)

出血病因	急诊内镜组(*n* = 30)	非急诊内镜组(*n* = 25)
胃溃疡	7(23.33)	5(20.00)
十二指肠球部溃疡	6(20.00)	2(8.00)
复合性溃疡	5(16.67)	1(4.00)
急性胃黏膜病变	4(13.33)	2(8.00)
食管、胃恶性肿瘤	5(16.67)	4(16.00)
Dieulafoy溃疡	1(3.33)	0
不明原因出血	2(6.67)	11(44.00)

■应用要点

Rockall评分高危患者行急诊内镜检查与治疗不增加死亡风险, 可显著提高病因确诊率, 并能有效指导后续治疗, 缩短医疗进程, 有效节约医疗成本.

2 结果

2.1 两组患者的出血病因及病因检出率比较 急诊内镜组与非急诊内镜组的病因构成差异无统计学意义(P>0.05, 表3). 急诊内镜组28例患者病因诊断明确, 2例因胃腔内积血影响观察, 确诊率93.33%, 非急诊内镜组14例确诊, 原因不明11例, 确诊率56%, 两组确诊率差异有统计学意义(P = 0.001<0.01).

2.2 两组患者的住院时间、住院费用、输血量、死亡人数及死亡率比较 急诊内镜组住院时间和住院费用及输血量显著低于非急诊内镜组(10.0 d±6.7 d *vs* 16.4 d±7.3 d, 13034.4元±9967.2元 *vs* 14110.2元±9780.8元, 1180.7 mL±634.7 mL *vs* 1420 mL±725.9 mL)(P<0.05); 急诊内镜组死亡率低于非急诊内镜组[2(6.67%) *vs* 3(12.00%)](P>0.05).

3 讨论

ANVUGIB是指屈氏韧带以上消化道非静脉曲张性疾患引起的出血, 包括胰管或胆管的出血和胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血, 是临床常见的急、危、重症, 年发病率为(50-150)/10万, 病死率为6%-10%[5,6]. 临床上常见的病因包括消化性溃疡, 急性糜烂性胃炎和胃癌, 其中以消化性溃疡所致出血最为常见. 山西煤炭中心医院消化内科治疗的ANVUGIB Rockall评分高危患者病因亦以消化性溃疡居多, 包括胃溃疡、十二指肠溃疡和复合性溃疡, 其次为胃癌.

Rockall危险度评分系统是基于对大量的住院患者的临床过程进行观察得来的一些数据进行分析后, 确定的与预后不良相关的独立因素, 包括年龄、休克状况、伴发病、内镜诊断和内镜下出血征象等5项指标, 按积分大小将患者分为高危(≥5分)、中危(3-4分)或低危(0-2分)人群[1]. 有文献报道Rockall评分能准确估计患者预后及死亡的危险性[7,8], 也有文献[9]指出其预测死亡风险有价值, 而对再出血风险的预测价值较低. 2010年的非静脉曲张性上消化道出血(nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)处理国际共识指出Rockall评分对死亡的预测能力优于再出血, 推荐临床使用以提高对预后判断的准确性[10]. Rockall评分高危患者因出血量大, 且常合并多种基础性疾病, 病情危重, 再出血风险大, 死亡率较高[11,12].

ANVUGIB诊治指南指出内镜检查是出血病因诊断中的关键, 要尽早在出血后24-48 h内进行[4], 这种理念已逐渐被各级医院的临床医生所接受. 是由于消化道黏膜血流较丰富, 修复能力较强, 有些病变如急性胃黏膜病变可在短短几天内愈合而不留痕迹, 或较轻的病变可在出血后48 h内经质子泵抑制剂治疗后修复; 血管异常如Dieulafoy溃疡在活动性出血或近期出血期间才易于发现, 因此行急诊内镜能提高出血病因诊断的准确性. 有文献指出早期内镜治疗可降低出血相关的并发症及病死率[13]. 内镜治疗在ANVUGIB的应用中被认为是有效的, 被推荐为首选治疗方案[14-16]. 对同时存在2个或多个病变者急诊内镜检查可确定其出血病灶, 还可根据病变的特征判断是否有活动性出血或估计再出血的危险性, 并同时进行内镜下止血的局部治疗, 控制活动性出血, 减少再出血风险. 对于Rockall评分高危患者, 因其风险较大, 现认为实施内镜下检查与治疗应采取慎重态度, 待其病情平稳后再进行, 关于具体的时间选择并未给出确切的说明.

在本研究中, 根据实施内镜的时间点不同,

同行评价
该论文具有较好的临床应用价值, 对临床工作具有一定的指导意义.

对Rockall评分≥5分的高危患者进行预后分析, 急诊内镜(出血后24-48 h内)组与非急诊内镜(出血后3-5 d)组的一般情况(表2)无统计学意义的差异(P>0.05), 两组间Rockall评分亦无统计学意义差异(P>0.05). 在病因检出率、住院时间、住院费用、输血量、死亡率等方面进行比较, 发现急诊内镜组确诊率高, 住院天数短、花费少、输血量少, 与非急诊内镜组比较差异有统计学意义(P<0.05). 这可能与急诊内镜组在进行检查同时给予内镜下止血治疗有关. 提示对于ANVUGIB Rockall评分高危患者, 行急诊内镜检查可以明显缩短其医疗过程, 节约医疗资源. 两组的死亡率相比, 无明显统计学差异(P>0.05), 说明内镜诊疗技术虽然已有较大发展与进步, 但Rockall评分高危患者的死亡率仍未有明显降低[17], 提示急诊内镜检查及内镜下止血治疗对Rockall评分高危患者预后的局限性, 引起死亡的因素不只与消化道出血有关, 还与合并的基础疾病有关[18], 对高危患者在治疗出血同时要重视其基础疾病的干预与治疗[11]. 具体相关性如何, 有待大样本的进一步研究.

行急诊内镜检查不仅能早期发现病因, 提高确诊率, 还能降低再出血风险, 指导后续治疗. 本研究中, 急诊内镜组的诊疗结果证实了以上结论, 非急诊内镜组中未见Dieulafoy溃疡和不明原因的出血相对多, 可能与出血后未行急诊内镜检查有关.

本研究中, 对于Rockall评分高危患者实施的内镜检查和治疗均是在有效对症治疗, 改善生命体征的情况下进行的, 没有出现因为内镜检查而死亡的患者, 以出血后48 h为分界点区分急诊内镜组和非急诊内镜组, 两组死亡率无统计学意义的差异(P>0.05), 说明了急诊内镜检查与治疗对于Rockall评分高危患者是安全可靠的, 不增加高危患者的死亡风险.

总之, Rockall危险度评分高危患者行急诊内镜检查不增加死亡风险, 可显著提高病因确诊率, 并能有效指导后续治疗, 缩短医疗进程, 有效节约医疗成本, 其优势尚待大样本的临床研究.

4 参考文献

1 Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321 [PMID: 8675081]
2 王国平, 夏晨梅, 陈霞, 张忠臣. 3种危险性评分在判断NVUGIB患者预后中的价值. 中华全科医学 2013; 11: 1902-1904
3 谢林, 艾敏, 沈薇. 1329例上消化道出血病因分析及风险评估. 重庆医学 2014; 43: 3336-3338
4 中华内科杂志编委会, 中华消化杂志编委会, 中华消化内镜杂志编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州). 中华内科杂志 2009; 48: 891-894
5 British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 Suppl 4: iv1-iv6 [PMID: 12208839]
6 Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857 [PMID: 14623622]
7 Musa SA, Brecker SJ, Rahman TM, Kang JY. Upper gastrointestinal haemorrhage in the acute cardiac care setting: antiplatelets and endoscopy. *Scott Med J* 2012; 57: 88-91 [PMID: 22555229 DOI: 10.1258/smj.2012.012006]
8 王长远, 汤辉, 王晶, 秦俭. Rockall评分对老年急性上消化道出血预后评估价值. 中国急救医学 2013; 33: 634-636
9 Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7779-7785 [PMID: 17203520]
10 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009]
11 许勤, 胡乃中, 刘衡, 崔小玲, 许建明. 急性非静脉曲张上消化道出血风险评估的临床研究. 中华消化杂志 2010; 30: 828-831
12 唐祖胜, 刘伟, 张小兰, 屈红, 潘庆敏, 张小乔. 埃索美拉唑治疗高危老年溃疡性上消化道出血的研究. 实用老年医学 2014; 28: 675-677
13 Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928-937 [PMID: 18753649 DOI: 10.1056/NEJMra0706113]
14 Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM, Asch SM, Kuipers EJ, Bardou M, Sung J, Enns R, Agreus L, Armstrong D, Spiegel BM. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710-1718 [PMID: 20686458 DOI: 10.1038/ajg.2010.180]
15 Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 425-428 [PMID: 20703110 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d1746]
16 邹多武. 亚太地区非静脉曲张性上消化道出血专家共识意见解读(四): 24小时内的内镜干预能够改善高危患者的预后. 中华消化杂志 2012; 32: 83-84

17 Wang CY, Qin J, Wang J, Sun CY, Cao T, Zhu DD. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3466-3472 [PMID: 23801840 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3466]

18 Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 84-89 [PMID: 19755976 DOI: 10.1038/ajg.2009.507]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5372

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5372-5376
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响

林百顺, 戴 勇

背景资料
目前, 胃癌作为常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期并失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量. 香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 联合常规化疗能够提高机体免疫. 相关研究表明, 白介素-10(interleukin-10, IL-10)是由Th2分泌的一种免疫细胞因子, 在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用.

同行评议者
杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

林百顺, 戴勇, 南华大学附属第一医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

林百顺, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤治疗的基础及临床研究.

湖南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 13C822

作者贡献分布: 此课题由林百顺设计; 研究过程由林百顺与戴勇操作完成; 数据测定和分析由林百顺完成; 论文写作由林百顺完成.

通讯作者: 林百顺, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市船山路69号, 南华大学附属第一医院消化内科. hucw197811@163.com
电话: 0734-8899681

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-30
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer

Bai-Shun Lin, Yong Dai

Bai-Shun Lin, Yong Dai, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Education Department of Hu'nan Province, No. 13C822

Correspondence to: Bai-Shun Lin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to University of South China, 69 Chuanshan Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. hucw197811@163.com

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-10-30
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-10 (IL-10) and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer.

METHODS: One hundred and sixteen patients with medium and advanced gastric cancer treated at the Affiliated Hospital of the University of South China from October 2013 to October 2014 were divided into a control group (n = 56) and an observation group (n = 60). The control group was given the FOLFOX4 regimen (oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil) alone, and the observation group was given lentinan plus the FOLFOX4 regimen. After the course of treatment, short-term curative efficacy, toxic side effects, levels of VEGF and IL-10, and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS: After the course of treatment, the short-term curative rate in the control group and observation group was 55.4% and 65.0%, respectively, which had no statistical difference (P > 0.05). During treatment, the incidences of grades Ⅰ-Ⅱ neutropenia and grades Ⅰ-Ⅱ

myelosuppression in the observation group were statistically lower than those in the control group (P < 005 for both), while the incidences of gastrointestinal reaction and liver function damage in the two groups were statistically same (P > 0.05 for both). After treatment, in comparison with the control group, serum levels of VEGF and IL-10 in the observation group were statistically lower than those in the control group (P < 0.05 for both). At the six-month follow-up, scores of subjective symptom, psychological states, daily life and social activities and total score in the observation group were statistically higher than those in the control group (P < 0.05 for all), while scores of physiological status in the two groups were statistically same (P > 0.05).

CONCLUSION: Combined treatment of lentinan and FOLFOX4 regimen for medium and advanced gastric cancer has a relatively high short-term curative rate and can significantly reduce the incidence of toxic side effects, decrease the levels of VEGF and IL-10, and improve quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lentinan; FOLFOX4; Medium and advanced gastric cancer; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-10; Quality of life

Lin BS, Dai Y. Effects of lentinan in combination with FOLFOX4 regimen on serum vascular endothelial growth factor, interleukin-10 and quality of life in patients with medium and advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5372-5376 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5372

摘要

目的: 探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响.

方法: 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例. 对照组给予奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶的FOLFOX4方案治疗, 在此基础上, 观察组联合应用香菇多糖治疗. 疗程结束后, 比较两组患者肿瘤近期疗效、不良反应、血清VEGF、IL-10水平及生活质量.

结果: 疗程结束后, 观察组和对照组肿瘤治疗近期有效率分别为65.0%和55.4%(P>0.05). 治疗期间, 与对照组相比, 观察组Ⅰ-Ⅱ度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低(P<0.05), 而胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 观察组VEGF、IL-10水平均明显低于对照组(P<0.05). 随访6 mo, 观察组主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分均明显高于对照组(P<0.05), 而两组患者生理状态评分比较差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 降低血清VEGF、IL-10水平, 提高生活质量, 值得临床上进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 香菇多糖; FOLFOX4; 中晚期胃癌; 血管内皮生长因子; 白介素-10; 生活质量

核心提示: 本文探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 结果表明, 香菇多糖可有效改善中晚期胃癌患者的生活质量, 同时可降低患者血清中VEGF、IL-10的水平, 为中晚期胃癌的联合用药治疗提供了数据支持.

林百顺, 戴勇. 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案治疗对中晚期胃癌患者血清VEGF、IL-10和生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5372-5376 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5372.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5372

0 引言

由于早期临床症状的非特异性及健康意识薄弱, 多数胃癌患者在初次就诊时已进展至疾病的中晚期, 无法采取手术切除肿瘤病灶, 化疗则成为其主要治疗手段[1]. 在肿瘤治疗过程中, 生活质量改善是治疗有效性的一个重要指标[2,3]. 因此, 探讨疗效高、不良反应少及改善生活质量的化疗方案对中晚期胃癌的治疗意义重大.

研发前沿
目前中晚期胃癌的化疗疗效有限, 探索能够改善患者生活质量的化疗组合是目前的研究热点.

相关报道
有研究报道采用奥沙利铂联合卡培他滨化疗治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 不良反应发生率较少, 值得推广使用.

创新盘点
国内已开展香菇多糖针对晚期胃癌的辅助化疗，但少见联合化疗方案对患者血清血管内皮生长因子、IL-10水平的影响观察，本文可提供数据参考.

本研究旨在探讨香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案对中晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和生活质量的影响, 以期为该疾病的临床治疗进一步提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-10/2014-10南华大学附属第一医院收治的116例中晚期胃癌患者作为研究对象, 按照治疗方案分为对照组56例和观察组60例. 所有患者均经病理学确诊为胃癌, 按TNM分期均为Ⅲ期或者Ⅳ期, 具有可测量的实体肿瘤病灶, 并排除存在消化道出血、穿孔、梗阻等并发症、已发生颅内远处转移、血液系统疾病、自身免疫系统疾病及严重心肺、肝肾功能不全等患者. 其中对照组患者男性31例, 女性25例, 年龄47-69岁, 平均55.3岁±9.5岁; TNM分期: Ⅲ期36例, Ⅳ期20例. 观察组患者男性33例, 女27例, 年龄45-71岁, 平均56.2岁±9.7岁; TNM分期: Ⅲ期38例, Ⅳ期22例. 对照组合观察组在性别、年龄及TNM分期等一般资料方面比较无统计学差异(均P>0.05), 具有可比性. 使用药物: 奥沙利铂, 昆明贵研药业有限公司, 国药准字H20093552; 亚叶酸钙, 江苏盛迪医药有限公司, 国药准字H32024656; 5-氟尿嘧啶, 上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H31020593; 香菇多糖, 南京易亨制药有限公司, 国药准字H20055745.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者给予FOLFOX4化疗方案, 具体给药方法: 奥沙利铂85 mg/m^2, 静滴, d1; 亚叶酸钙200 mg/m^2, 静滴, d1和d2; 5-氟尿嘧啶400 mg/m^2, 快速静推, 1次/d, d1和d2, 剂量调整至600 mg/m^2, 持续静滴22 h, d1和d2, 2 wk为1个周期, 共治疗2个周期. 在此基础上, 观察组联合给予香菇多糖治疗, 具体方法: 香菇多糖1 mg+生理盐水250 mL静滴, 2次/wk, 疗程4 wk.

1.2.2 观察指标: 治疗4 wk结束后, 依据实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价实体瘤的近期治疗效果[4]: 完全缓解(complete remission, CR): 治疗后, 肿瘤病灶完全消失, 且肿瘤消失状态维持时间≥4 wk; 部分缓解(partial remission, PR): 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少≥50%, 而且此状态维持时间≥4 wk, 且4 wk内动态观察无新发病灶出现; 稳定(stable disease, SD): 经过治疗, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前减少<50%, 而且无新的肿瘤病灶出现; 恶化(progressive disease, PD): 治疗后, 肿瘤目标病灶最大直径总和较治疗前增大≥25%或者有新的肿瘤病灶出现. 其中CR和PR均为近期治疗有效. 治疗期间, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准评估不良反应. 治疗前与治疗4 wk后, 抽取患者静脉血, 采用ELISA法检测比较两组患者血清VEGF、IL-10水平(试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司). 治疗结束后, 采用消化病生活质量指数(GLQI)评价两组患者治疗后的生活质量, 分值越高, 生活质量越高[5].

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0分析数据, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验比较分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 治疗后, 对照组CR 12例, PR 19例, SD 15例, PD 10例, 近期有效率为55.4%; 观察组CR 14例, PR 25例, SD 16例, PD 5例, 近期有效率为65.0%. 对照组和观察组近期有效率比较差异无统计学意义(χ^2 = 1.12, P = 0.29).

2.2 两组患者不良反应比较 治疗期间, 两组患者均发生中性粒细胞减少症、骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应. 进行组间比较发现, 两组患者胃肠道反应、肝功能损害的发生率比较差异无统计学意义(均P>0.05). 而与对照组相比, 观察组治疗期间Ⅰ-Ⅱ度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著降低, 比较都有统计学意义(均P<0.05)(表1).

2.3 两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 由表2可见, 治疗前, 组间VEGF、IL-10水平比较差异无统计学意义(均P>0.05). 治疗后, 两组患者上述指标水平均有不同程度降低(均P<0.05), 而观察组治疗后VEGF、IL-10水平均明显低于对照组(均P<0.05).

2.4 两组治疗后生活质量比较 观察组反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及

表 1　两组患者不良反应比较 (*n*)

不良反应	对照组(*n* = 56)		观察组(*n* = 60)	
	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度	Ⅰ-Ⅱ度	Ⅲ-Ⅳ度
中性粒细胞减少症	27	8	11[a]	5
骨髓抑制	28	9	10[a]	6
胃肠道反应	22	6	20	5
肝功能损害	12	8	10	7

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2　两组患者治疗前后VEGF、IL-10水平比较 (mean ± SD)

分组	*n*	时间	VEGF(ng/L)	IL-10(pg/mL)
对照组	56	治疗前	414.8 ± 50.7	86.7 ± 10.4
		治疗后	346.2 ± 56.2[a]	74.3 ± 9.7[a]
观察组	60	治疗前	416.1 ± 53.9	87.8 ± 11.5
		治疗后	301.4 ± 51.6[ac]	63.2 ± 10.7[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组. VEGF: 血管内皮生长因子; IL-10: 白介素-10.

表 3　两组患者治疗后生活质量比较 (mean ± SD, 分)

项目	对照组(*n* = 56)	观察组(*n* = 60)	*t*值	*P*值
主观症状	65.8 ± 7.4	69.8 ± 6.2	3.16	0.00
生理状态	19.2 ± 4.4	18.7 ± 5.3	0.55	0.58
心理状态	13.7 ± 3.2	10.2 ± 2.3	3.06	0.00
日常生活及社会活动状态	15.8 ± 4.1	12.6 ± 2.7	5.14	0.00
总分	108.4 ± 12.3	120.6 ± 11.8	5.45	0.00

社会活动状态、总分评分均明显高于对照组(*P*<0.05), 两组患者生理状态评分组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

随着饮食结构、生活方式的改变, 胃癌的发生率表现出不断增高趋势, 给患者的健康和生活质量带来严重威胁[6,7]. 然而, 早期胃癌症状缺乏特异性, 早期胃癌的发现率低, 采取根治性手术治疗的胃癌患者很少. 多数患者在确诊胃癌时即到疾病的中晚期, 已不适合手术切除肿瘤病灶治疗, 化疗是其主要治疗手段[8,9]. 目前, 中晚期胃癌的化疗方案较多, 治疗疗效取得了不断进展, 但其有效性有待进一步提高, 作用机制有待进一步探讨.

FOLFOX4方案是目前临床治疗胃癌的常用化疗方案, 在中晚期胃癌中的治疗效果肯定, 且具有较好的耐受性[10]. 本研究中, 对照组采用FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率达55.4%, 但是治疗中出现中性粒细胞减少症及骨髓抑制仍然较高, 影响治疗依从性. 香菇多糖是从香菇的子实体中提取的免疫多糖, 具有很强的抗肿瘤活性, 作为一种生物反应调节剂, 联合常规化疗能够提高机体免疫、提高治疗效果、减轻不良反应[11,12]. 本研究中, 香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌的近期有效率可达65.0%, 治疗期间中性粒细胞减少症、骨髓抑制发生率明显降低, 结果表明香菇多糖能够提高中晚胃癌的治疗效果, 提高患者耐受性, 减少不良反应.

Tepper等[13]的研究显示, 胃癌的发生发展与新生血管形成及免疫功能下降密切相关. VEGF是诱导血管生成的重要细胞因子, 作用强, 特异性高, 在胃癌患者中高水平表达[14].

应用要点

本文初步探讨了香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是治疗中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量.

同行评价

本文探讨了香菇多糖联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及其对患者生活质量的影响, 实验设计合理, 统计方法正确, 结论可靠, 对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义.

IL-10主要是由Th2细胞分泌的一种免疫抑制因子, 在多种肿瘤细胞中过量表达, 通过抑制T细胞克隆增殖、NK细胞杀伤能力等多种途径负向调节细胞免疫, 促进肿瘤进展[15]. 本研究中, 与FOLFOX4方案治疗组相关, 联合应用香菇多糖患者治疗后VEGF、IL-10水平均显著下降(P<0.05), 表明香菇多糖能够减少肿瘤血管新生, 提高机体免疫功能, 从而在中晚期胃癌中发挥重要作用.

另外, 生活质量的改善是现代肿瘤治疗中的一个重要目标. 在肿瘤疾病本身、治疗过程中的不良反应等因素作用下, 胃癌患者的生活质量较健康人群明显降低[16]. 本研究中, 与FOLFOX4方案相比, 联合应用香菇多糖组治疗后反映生活质量的主观症状、心理状态、日常生活及社会活动状态、总分评分显著升高(P<0.05), 结果表明香菇多糖在提高中晚期胃癌患者的生活质量具有明显的优势, 这可能与香菇多糖减少化疗不良反应、提高机体免疫功能的作用有关.

总之, 香菇多糖联合FOLFOX4化疗方案是中晚期胃癌的有效治疗方案, 具有较高的近期有效率, 而且能够减少不良反应, 提高生活质量, 可能与降低血清VEGF、IL-10水平有关, 值得临床上进一步研究.

4 参考文献

1 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]

2 成旭惠, 欧希龙, 宋永谦. COX-2及VEGF在胃癌中的表达及临床意义. 江苏医药 2012; 38: 2034-2036

3 江薇, 喻国华, 陈建章, 唐翔宇, 龚晓军, 张宏泉, 吴娟, 王进. 隔姜灸对胃癌大鼠VIP和IL-10水平的影响. 南京中医药大学学报 2013; 29: 466-468

4 王健, 曹东, 顾文静, 陈清华, 殷建平, 平小英, 胡平, 杨潋. WHO标准与RECIST标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较. 中国基层医药 2013; 20: 652-654

5 朱燕辉, 陈雪江, 阳生光, 韩正理, 黄丽霞. 胆道镜联合腹腔镜对保胆取石患者胃肠功能及生存质量研究. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1025-1028

6 季加孚, 陕飞. 重视对胃癌患者进行规范性的治疗前肿瘤学评估. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 104-107

7 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]

8 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]

9 吴福道, 张小静, 蔡辉, 宋红梅, 伍显庭. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察. 重庆医学 2015; 44: 1835-1837

10 王海英, 郑瑞鹏, 姚志华, 汤虹, 赵燕, 姚书娜, 刘艳艳, 李佳睿. SOX方案与FOLFOX4方案治疗老年晚期胃癌的临床分析. 中国老年学杂志 2015; 35: 1525-1527

11 顾琼艳, 吴美媛. 香菇多糖联合氟尿嘧啶体内外抗肝肿瘤作用的研究. 中国药师 2015; 18: 400-403

12 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]

13 Tepper CG, Seldin MF. Modulation of caspase-8 and FLICE-inhibitory protein expression as a potential mechanism of Epstein-Barr virus tumorigenesis in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1999; 94: 1727-1737 [PMID: 10477698]

14 石海, 卢杰, 程芃, 张楠楠, 许建明, 胡乃中. 巨噬细胞金属弹力酶缺氧诱导因子-1α及血管内皮生长因子在胃癌中的表达及其意义. 安徽医学 2015; 36: 880-883

15 张广钰, 窦拉加. 胃癌患者IL-10, IL-12的检测及其临床意义. 现代肿瘤医学 2006; 14: 179-181

16 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5377

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5377-5382
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值

刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲

刘燕燕, 广州中医药大学研究生院 广东省广州市 510405

施梅姐, 萧焕明, 池晓玲, 广东省中医院肝病科 广东省广州市 510120

刘燕燕, 主要从事中医肝病的研究.

2013年艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项基金资助项目, No. 2013ZX10005002

作者贡献分布: 池晓玲设计课题及指导论文撰写; 刘燕燕负责病例收集及论文撰写; 施梅姐与萧焕明负责数据分析及论文修改.

通讯作者: 池晓玲, 主任医师, 510120, 广东省广州市大德路111号, 广东省中医院肝病科. chixiaolingqh@163.com
电话: 020-39318298

收稿日期: 2015-10-08
修回日期: 2015-10-21
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease

Yan-Yan Liu, Mei-Jie Shi, Huan-Ming Xiao, Xiao-Ling Chi

Yan-Yan Liu, Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Mei-Jie Shi, Huan-Ming Xiao, Xiao-Ling Chi, Department of Hepatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Major Project of AIDS, Viral Hepatitis and Other Major Infectious Diseases Prevention and Control in 2013, No. 2013ZX10005002

Correspondence to: Xiao-Ling Chi, Chief Physician, Department of Hepatology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, 111 Dade Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. chixiaolingqh@163.com

Received: 2015-10-08
Revised: 2015-10-21
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To assess the value of controlled attenuation parameter (CAP) in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: From January 2012 to March 2015, 146 NAFLD patients diagnosed by biopsy were enrolled in this study. CAP measurement was conducted by Fibroscan in all patients. The relationships between CAP and body mass index (BMI), aspartate transaminase (ALT), blood lipids and hepatic steatosis were analyzed, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to determine the diagnostic accuracy of CAP for NAFLD.

RESULTS: A total of 146 patients were recruited, including 58 patients with NAFLD alone and 88 patients with NAFLD and chronic hepatitis B (CHB). CAP was found to be positively correlated with BMI (r = 0.54, P < 0.05) and hepatic steatosis (r = 0.848, P < 0.05), while there was no relationship between CAP and ALT, AST, blood lipid, liver inflammation grade or fibrosis stage. The cut-offs for the CAP values in patients with hepatic steatosis *vs* mild steatosis, mild steatosis *vs* moderate steatosis, moderate steatosis *vs* severe steatosis were 252.50 dB/m, 281.50 dB/m, and 326.50 dB/m, respectively, with AUROC of 0.818,

背景资料
近年来, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球发病率呈逐年上升的趋势. 不管在发达国家还是不发达国家, 他都已经成为最重要的慢性肝病之一. 因此, NAFLD的诊断及严重程度的判断在临床实践中至关重要.

同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研发前沿
运用瞬时弹性成像技术无创诊断NAFLD是近年来的研究热点. 当前关于受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)评估肝脂肪变的价值已经得到了广泛认可. 但既往的研究仅能通过CAP值反映肝脂肪变的程度, 难以指导临床具体判断脂肪肝的严重程度.

0.917 and 0.789, respectively.

CONCLUSION: Controlled attenuation parameter appears to be a promising tool for diagnosing NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Pathological grade; Controlled attenuation parameter; Value

Liu YY, Shi MJ, Xiao HM, Chi XL. Value of controlled attenuation parameter in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5377-5382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5377.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5377

摘要

目的: 探讨受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病理学分度的诊断价值.

方法: 选取2012-01/2015-03在广东省中医院肝病科行肝组织学检查诊断为NAFLD的146例患者为研究对象, 使用Fibroscan对所有患者进行CAP值测定, 分析CAP值与肝脂肪含量、体质量指数(body mass index, BMI)、生化学指标等的相关性. 应用受试者工作(receiver operating curve, ROC)曲线分析判定CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值.

结果: 共入组146例NAFLD患者, 其中单纯NAFLD患者58例, NAFLD合并慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者88例. 肝病理学分度为肝脂肪变及轻、中、重度脂肪肝的患者分别为49例、52例、25例、20例. CAP值随着脂肪肝病理学分度的加重而增大, 组间两两比较存在显著性差异(均$P<0.05$). CAP值的相关性分析发现CAP值与BMI($r = 0.54$, $P<0.05$)、肝脂肪变程度($r = 0.848$, $P<0.05$)呈正相关, 而与谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、肝脏炎症及纤维化程度等无明显相关. 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝绘制ROC曲线, 曲线下面积分别为0.818、0.917和0.789, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m.

结论: 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度有较高的诊断价值.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 病理学分度; 受控衰减参数; 诊断价值

核心提示: 本研究发现受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病理学分度具有较高的诊断价值. 以肝病理学进行分度, CAP诊断轻度、中度、重度脂肪肝的最佳截断值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m, 受试者工作曲线下面积分别为0.818、0.917、0.789.

刘燕燕, 施梅姐, 萧焕明, 池晓玲. 受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5377-5382 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5377.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5377

0 引言

近年来, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球发病率呈逐年上升的趋势. 不管在发达国家还是不发达国家, 他都已经成为最重要的慢性肝病之一. 因此, NAFLD的诊断及严重程度的判断在临床实践中至关重要. 由于肝活检存在创伤性及抽样误差等局限性, 寻找一种准确、简便、无创诊断NAFLD的检查方法显得尤为迫切. 2010年Sasso等[1]报道了一种评估肝脂肪变的新方法, 即利用超声波在脂肪组织中出现显著衰减的特征, 设计了受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)来定量检测肝脂肪变. 由于其能无创定量评估脂肪含量在10%以上的肝脂肪变, 且表现出了较好的灵敏度与特异度, 已成为了当前无创诊断NAFLD的热点[2,3]. 但既往的研究仅能通过CAP值反映肝脂肪变的程度, 难以指导临床具体判断脂肪肝的严重程度. 因此, 本研究试图弥补既往研究的不足, 以病理为标准对NAFLD进行轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值以期指导临床.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-03在广东省中医院

行肝组织学检查诊断NAFLD患者146例, 其中诊断单纯NAFLD患者58例, NAFLD合并慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者88例. 其中男90例, 女56例, 平均年龄39.15岁±7.78岁(21-59岁). 诊断标准: 根据2010年中华医学会肝病学分会修订的《非酒精性脂肪肝病诊疗指南》[4]中NAFLD的诊断标准. 其病理学分度参考标准如下[5]: 依据肝细胞脂肪变性占据小叶面积的范围分为5级(F0-F4). F0<5%; F1 5%-30%; F2 31%-50%; F3 51%-75%; F4 75%以上. 脂变2、3、4级分别称为脂肪肝的轻、中、重度. 脂变范围<30%者描述为肝细胞脂变. 入选标准: (1)行肝组织学检查符合NAFLD的病理学诊断标准; (2)无饮酒史或饮酒折合乙醇量<140 g/wk(女性<70 g/wk). 排除标准: (1)合并除CHB外的其他肝脏疾病的病理学改变者; (2)除外右肝有各种占位性病变如脓肿、囊肿等者; (3)一年内谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)反复波动者; (4)除外未成年人、孕妇、安装心脏起搏器、支架或者其他金属材料器械者、右上腹有未愈合伤口及存在腹水者; (5)精神病和其他严重脏器疾病者. 仪器设备: 检测仪器Fibroscan 502由法国Echosens公司生产, 检测方法参照2015年瞬时弹性成像临床应用专家共识[6], 由受过专业培训的同一个操作者独立完成.

1.2 方法

1.2.1 肝组织活检: 在超声引导下使用16 G自动活检枪进行肝组织穿刺活检, 穿刺部位选择肝右前叶, 避开肝内大血管. 肝组织活检标本用40 g/L甲醛固定, 石蜡切片, 常规HE染色及网状纤维染色, 光学显微镜观察, 进行肝脂肪变病理分级.

1.2.2 Fibroscan检测: 检测区域为右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间, 连续成功检测10次, 取受控衰减参数为最后测定结果. 有效性判定: 四分位间距(interquartile range, IQR)与中位值比值(IQR/M)<10%, 操作成功率≥60%.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计分析. 正态分布的计量资料采用mean±SD表示, 组间两两比较采用独立样本*t*检验. 计量资料的相关性分析采用Pearson相关分析, 等级资料采用Spearman秩相关分析. 构建受试者工作(receiver operating curve, ROC)曲线, 并计算曲线下面积, 根据约登指数(敏感度+特异度-1)的最高临界点确定诊断阈值. 所有统计采用双侧检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者基本特征 146例患者中, NAFLD患者58例(占39.73%), 其中肝脂肪变患者11例, 轻度脂肪肝患者20例, 中度脂肪肝患者16例, 重度脂肪肝患者11例; NAFLD合并CHB患者88例(占60.27%), 其中肝脂肪变患者26例, 轻度脂肪肝患者28例, 中度脂肪肝20例, 重度脂肪肝患者14例. NAFLD组与NAFLD合并CHB组在年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、ALT、AST、γ谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)及CAP值之间差异无统计学意义(均$P>0.05$)(表1).

2.2 CAP相关性分析 对146例NAFLD患者的CAP值与BMI、肝功、血脂、病理学进行相关性分析(表2). 其中, CAP与肝脂肪变程度呈显著正相关($r = 0.848$, $P<0.05$), 与BMI呈正相关($r = 0.54$, $P<0.05$), 与ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、炎症分级、纤维化分级程度无相关性(均$P>0.05$).

2.3 不同病理学分度NAFLD患者CAP值的比较 对肝细胞脂变组、轻度脂肪肝组、中度脂肪肝组、重度脂肪肝组的CAP值进行均值计算并进行组间两两比较结果发现, 各组间的CAP值存在显著性差异(均$P<0.05$)(表3), CAP值随着肝脂肪变程度的加重呈逐渐增加的趋势.

2.4 CAP对于NAFLD病理学分度的诊断价值 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝绘制ROC曲线, 曲线下面积分别为0.818、0.917和0.789. 以最大约登指数确定不同病理学分度的诊断阈值, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m(图1).

3 讨论

肝活检虽然是诊断NAFLD的金标准, 但由于其为侵入性操作, 且存在抽样误差和标本穿刺偏倚现象等缺点[7,8], 不适宜作为动态监测及评估病情的检查方法. 因而, 无创诊断NAFLD

相关报道 有研究发现以B超对NAFLD进行分度时CAP诊断轻度、中度、重度脂肪肝的最佳截断值分别为239.00、266.50、292.50 dB/m, 但需肝细胞脂肪变超过30%时B超才可诊断出脂肪肝, 且其分度受人为主观因素等的影响.

创新盘点

本研究以肝组织病理为标准对NAFLD进行轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD不同病理学分度的诊断价值, 为CAP诊断NAFLD的病理学分度提供科学依据.

表 1 两组患者各临床指标的比较 (mean ± SD)

指标	NAFID	NAFID合并CHB	*P*值
年龄(岁)	49.7 ± 13.2	51.2 ± 14.3	0.264
BMI(kg/m^2)	26.25 ± 2.09	25.52 ± 2.77	0.920
ALT(U/L)	24.45 ± 9.31	25.15 ± 8.96	0.082
AST(U/L)	20.64 ± 4.01	22.21 ± 8.51	0.064
GGT(U/L)	25.97 ± 14.88	25.78 ± 7.54	0.062
TC(mmol/L)	4.60 ± 0.21	4.62 ± 0.12	0.072
TG(mmol/L)	2.10 ± 0.05	2.13 ± 0.03	0.088
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.05	1.41 ± 0.03	0.115
LDL-C(mmol/L)	2.91 ± 2.1	3.20 ± 1.2	0.116
CAP(dB/m)	262.72 ± 41.33	273.41 ± 42.64	0.136

BMI: 体质量指数; GGT: γ谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; CHB: 慢性乙型肝炎.

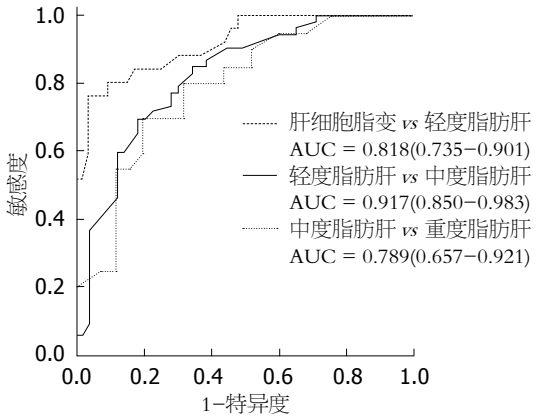


图 1 CAP诊断不同病理学分度NAFLD的ROC曲线. CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

的技术不断发展. 目前NAFLD的诊断主要靠超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振(magnetic resonance, MR)等影像学检查, 但这些检查方法均存在各自的优缺点. 近年来, 应用新的瞬时弹性成像技术检测CAP值来早期、定量诊断NAFLD已成为当前研究的热点.

2010年法国的Sasso等[1]首先开展一项多中心的临床研究探讨了CAP对脂肪肝的诊断价值, 结果发现CAP诊断脂肪肝具有较高的准确性. 在其研究中纳入115例慢性肝病患者, 根据肝活检进行肝脂肪变分级: S≤10%, S1: 11%-33%, S2: 34%-66%, S3: >66%, 并通过ROC计算≥S1、≥S2、≥S3的曲线下面积分别为0.91、0.95及0.85. 此后关于CAP评估肝脂肪变的价值逐渐得到了广大研究者的认可[9-11]. 但是既往的研究大多是探讨CAP判断肝脂肪变≥S1、≥S2、≥S3的准确性, 并不能很好地指导临床评价病情的严重程度. 在葡萄牙Carvalhana等[12]对219例普通人群的研究中, 结合脂肪肝指数和超声评分, 认为CAP值诊断中度脂肪肝的临界值为243.0 dB/m, 诊断重度脂肪肝的临界值为303.5 dB/m. 但其研究缺乏对轻度脂肪肝临界值的研究, 且是以超声评分为标准进行脂肪肝分度的以及研究对象存在种族差异等对结论的参考价值也有一定的影响[3]. 故本研究通过对146例NAFLD患者进行病理学轻、中、重分度, 探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值以期更好地指导临床评估病情严重程度. 结果发现CAP对NAFLD病理学分度亦具有较好的诊断价值, 以CAP判断肝细胞脂变、轻、中、重度脂肪肝ROC曲线下面积(AUROC)分别为0.818、0.917和0.789, 最佳临界值分别为252.50、281.50、326.50 dB/m. 其中CAP用于诊断脂肪肝的AUROC为0.818, 均高于HIS(0.65)、FLI(0.72)、血清铁(0.69)和铁蛋白(0.73)[13-15]用于诊断脂肪肝时的准确性, 而相对于CT或MR检查诊断脂肪肝时受人为因素影响及脂肪变>30%时B超才可诊断出脂肪肝[16]等影像学检查, CAP在诊断脂肪肝方面更是显示其可早期发现、准确及可定量诊断的优势.

在探讨影响CAP值的相关性因素中, 我们发现CAP与肝脂肪变呈显著相关性(r = 0.848,

表 2　146例NAFLD患者CAP值与BMI、肝功、血脂、病理学的相关性分析

项目	r值	P值
BMI	0.54	<0.001
ALT	0.02	0.96
AST	0.02	0.96
GGT	0.01	0.97
TC	0.17	0.30
TG	0.29	0.08
HDL-C	0.15	0.39
LDL-C	0.01	0.97
肝脂肪变	0.85	<0.001
炎症分级	0.15	0.39
纤维化分级	0.17	0.30

BMI: 体质量指数; GGT: γ谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

P<0.001), 且不受肝脏纤维化程度的影响, 这与既往Myers等[13]的研究结论相似, 显示CAP在定量诊断NAFLD时的干扰因素少, 证实了CAP可用于评价肝脂肪变的程度. 本研究还发现CAP值与BMI亦存在正相关性(r = 0.54, *P*<0.001), BMI越高的患者CAP亦越高, 这与Yilmaz等[17]和Jung等[18]的研究结果是一致的. 李岩等[19]的研究中发现TG、HDL-C对CAP的测定有显著影响, 而本研究结果提示CAP与TC、TG等血脂指标均无明显相关性, 这可能与本研究所纳入患者的样本量较少相关, 有待下一步研究扩大样本量探讨CAP与血脂的相关性. 同时, 本研究还发现CAP与ALT、肝脏炎症程度均无相关关系. 这与王文睿等[20]的研究结果不同, 其研究指出CAP值与ALT存在相关性, 这可能是其ALT平均水平(58.61 U/L)高于本研究对象(28.39 U/L)相关. 此外, 肝脂肪变可出现在NAFLD、酒精性脂肪肝、病毒性肝炎等不同病种中, 不同的病种CAP值可能存在差异. 目前关于不同病种的CAP值有无差异的研究相对较少. 而本研究结果提示单纯NAFLD患者与CHB合并NAFLD的患者间的总体CAP值并未存在显著性差异, 但因病例数较少, 故未能分层分析不同病种对CAP值的影响, 其结果仍有待未来的进一步研究证实.

总之, CAP对于NAFLD不同病理学分度亦有较高的诊断价值, 由此确定的CAP诊断阈值

表 3　NAFLD不同病理学分度所对应的CAP值

脂肪肝分度	n(%)	均值(mean ± SD, dB/m)
肝细胞脂变组	49(33.56)	233.71 ± 23.05
轻度脂肪肝组	52(35.62)	259.44 ± 17.99
中度脂肪肝组	25(17.12)	305.88 ± 28.37
重度脂肪肝组	20(13.70)	355.40 ± 23.28

CAP: 受控衰减参数; NAFLD: 非酒精性脂肪肝.

对于临床诊断NAFLD及判断病情轻重程度具有重要指导意义. 但CAP在脂肪肝诊断方面的应用仍存在一定局限性, 例如本研究发现应用CAP区分中、重度脂肪肝的效果仍欠佳. 其次, 由于本研究Fibroscan使用的是M型探头, 对于肥胖或者超重的个体而言可能存在测量失败. 虽然在本研究中对于个别肥胖者未出现测量失败的病例, 但是需反复测量及测量耗时长等, 这对于最后测出的CAP值可能存在影响, 从而可能影响本研究结果的准确性. 同时, 本研究选取的样本量不够多, 且均来自单家医院就诊患者, 如果需要更真实反应广大人群的肝脏脂肪变情况, 下一步应扩大样本量、进行多中心的研究.

4　参考文献

1 Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835 [PMID: 20870345 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005]

2 沈峰. 瞬时弹性成像技术在脂肪性肝病中的应用现状. 中华肝脏病杂志 2014 22: 643-646

3 卢加发, 范建高. 受控衰减参数评估脂肪性肝病的研究进展. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 806-809

4 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 483-487

5 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 北京: 北京化学工业出版社, 2010: 214-215

6 曹建彪, 陈永平, 成军, 邓存良, 段雪飞, 龚国忠, 韩涛, 李用国, 李智伟, 马安林, 宓余强, 南月敏, 任万华, 尚佳, 唐红, 王芳梅, 王临旭, 王晓忠, 王者令, 乌云, 谢雯, 邢卉春, 熊勇, 徐有青, 闫杰, 杨东亮, 袁宏, 张明香, 张专才, 赵彩彦, 赵红. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年). 中国肝脏病杂志 2015; 7: 12-18

7 王炳元. 非酒精性脂肪性肝病的诊断. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 808-810

8 Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, Zeuzem S, Bojunga

名词解释

CAP: 是瞬时弹性记录仪用于定量检测肝脂肪含量的指标, 是指利用超声波在不同组织中衰减程度不一的原理, 通过一种运算法则, 以dB/m为单位评估超声波在肝组织中的衰减参数.

同行评价

本文通过探讨CAP对NAFLD病理学分度的诊断价值, 结果发现受控衰减参数对非酒精性脂肪肝病理学分度有较高的诊断价值. 其对于NAFLD的临床诊断是一个有意义的探索.

J. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010; 20: 2390-2396 [PMID: 20526777 DOI: 10.1007/s00330-010-1820-9]

9 Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Cao HX, Chen ML, Xu L, Chen JN, Cao Y, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4702-4711 [PMID: 24782622 DOI: 10.3748/wjp.v20.i16.4702]

10 Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 1182-1189 [PMID: 23551911 DOI: 10.1111/hepr.12094]

11 de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 911-918 [PMID: 22672642 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.0282]

12 Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* 2014; 34: e111-e117 [PMID: 24034415 DOI: 10.1111/liv.12305]

13 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]

14 Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 455-464 [PMID: 21993925 DOI: 10.1002/hep.24734]

15 张闻平, 吴静, 任美杰, 陈燕星, 李科纯, 杨佩仪, 杨坚伟, 王梦楠, 聂美玲. 非酒精性脂肪肝病与血清铁及铁蛋白的相关性研究. 首都医科大学学报 2015; 36: 1-4

16 孙婉璐, 范建高. 受控衰减参数在脂肪肝诊断中的应用. 肝脏 2015; 20: 160-163

17 Yilmaz Y, Ergelen R, Akin H, Imeryuz N. Noninvasive detection of hepatic steatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1330-1334 [PMID: 23660937]

18 Jung KS, Kim BK, Kim SU, Chon YE, Chun KH, Kim SB, Lee SH, Ahn SS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park YN, Han KH. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e98689 [PMID: 24901649]

19 李岩, 杨涛, 田海燕. 瞬时弹性成像技术及生化指标在非酒精性单纯性脂肪肝定量诊断中的应用. 河北医科大学学报 2014; 35: 664-667

20 王文睿, 杨岚岚, 贾胜男, 金珍婧. FibroTouch受控衰减参数评价非酒精性脂肪性肝病相关因素分析. 实用肝脏病杂志 2015; 18: 367-370

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5383

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5383-5387
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘 琦

乔翠霞, 蔡小平, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450004

张新峰, 河南省肿瘤医院中西医科 河南省郑州市 450000

程旭锋, 河南中医学院一附院乳腺科 河南省郑州市 450000

刘琦, 河南中医学院科研科 河南省郑州市 450000

乔翠霞, 主治医师, 中西医结合防治肿瘤的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No.U1304822

作者贡献分布: 此课题由乔翠霞负责临床试验设计、试验观察及撰写论文; 张新峰收集病例、试验观察及统计分析; 程旭锋提供试验用药; 蔡小平收集病例; 刘琦负责查阅文献录入数据.

通讯作者: 蔡小平, 主任医师, 450004, 河南省郑州市城北路7号, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科. qiaocuixia@126.com

收稿日期: 2015-08-05
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-28

Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy

Cui-Xia Qiao, Xin-Feng Zhang, Xu-Feng Cheng, Xiao-Ping Cai, Qi Liu

Cui-Xia Qiao, Xiao-Ping Cai, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China

Xin-Feng Zhang, Department of Chinese and Western Medicine, Tumor Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Xu-Feng Cheng, Department of Mammary Gland Diseases, the First Affiliated He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Qi Liu, Scientific Research Section of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. U1304822

Correspondence to: Xiao-Ping Cai, Chief Physician, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, 7 Chengbei Road, Zhengzhou 450004, He'nan Province, China. qiaocuixia@126.com

Received: 2015-08-05
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate whether Fuzheng Guben therapy improves quality of life (QoL) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) on targeted therapy.

METHODS: A total of 40 patients diagnosed with HCC between January 2013 and March 2015 were enrolled into this study. They were randomly and equally divided into either a study group or a control group. The control group was given sorafenib (0.4 g once, twice daily) alone, and the study group was additionally given traditional Chinese medicine Fuzheng Guben soup on the basis

背景资料
索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物, 能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成, 但同时也存在不良反应和耐药等问题, 中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高生存质量的重要补充.

同行评议者
鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

相关报道
对于已经发生肝外转移的晚期肝癌患者, 分子靶向治疗是重要的治疗手段, 索拉非尼是晚期肝癌患者常用的靶向治疗药物, 能有效抗肿瘤细胞增殖和血管生成, 但同时也存在不良反应和耐药等问题.

of sorafenib therapy. After two months of treatment, the quality of life was evaluated and compared between the two groups.

RESULTS: Of the 42 patients, 2 discontinued the study and 40 were thus included in the analysis. There was no statistical difference between the two groups in the number of patients who discontinued the study (χ^2 = 0.42, P > 0.42), and the rate of patient compliance was > 97.56%. In terms of short-term effect, the control group had 1 (5%) case of partial response (PR), 13 (65%) cases of stable disease (SD), and 6 (30%) cases of progressive disease (PD) (30%); the corresponding figures in the study group were 1 (5%), 14 (70%) and 5 (25%). There was no significant difference between the two groups in overall response rate (ORR) (5% *vs* 5%, P > 0.05). With regards to quality of life, there was no significant difference in ZPS score between the two groups before treatment; after treatment, ZPS score was improved and FACT-G score was improved significantly in the study group (P < 0.05).

CONCLUSION: Fuzheng Guben therapy improves QoL in patients with HCC on targeted therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fuzheng Guben; Liver cancer; Quality of life

Qiao CX, Zhang XF, Cheng XF, Cai XP, Liu Q. Fuzheng Guben therapy improves quality of life in patients with hepatocellular carcinoma on targeted therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5383-5387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383

摘要

目的: 观察扶正固本法对肝癌靶向治疗后生存质量.

方法: 收集2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医科住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例, 随机分为两组: 治疗组20例、对照组20例, 对照组给予索拉非尼的剂量为每次0.4 g, 2次/d, 空腹, 连服2 mo. 治疗组在对照组基础上给予中药扶正固本方药煎汤, 1剂/d, 水煎200 mL, 早晚分服, 连服2 mo. 共治疗2 mo后进行评价患者生存质量.

结果: (1)42例患者, 2例被剔除, 40例纳入本研究, 收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异(χ^2 = 0.42, P>0.05), 患者依从性>97.56%; (2)近期疗效: 对照组: 部分缓解(partial response, PR)1例(5%)、稳定(stable disease, SD)13例(65%)、进展(progressive disease, PD)6例(30%), 客观应答率(overall response rate, ORR)占5%; 治疗组: PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%), ORR占5%. 与对照组比较, 治疗组RR略升高, 但无显著性统计学差异(P = 0.792). 提示两组治疗方案近期疗效相仿, 生存质量方面: 两组治疗前ZPS评分未见差异, 治疗后治疗组ZPS评分改善、FACT-G总分治疗组改善明显, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 扶正固本法对肝癌靶向治疗后近期疗效与单纯靶向治疗比较疗效相当, 但联合扶正固本法治疗后患者生存质量显著提高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 扶正固本法; 肝癌; 生存质量

核心提示: 本文探讨扶正固本中药联合索拉非尼对中晚期肝癌患者临床疗效、生存质量的影响, 收集中晚期肝癌治疗组20例治疗2 mo, 并与20例对照组比较后发现联合中药的近期疗效与单纯用索拉非尼治疗效果相当, 但生存质量提高.

乔翠霞, 张新峰, 程旭锋, 蔡小平, 刘琦. 运用扶正固本法治疗肝癌靶向治疗后生存质量临床观察40例. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5383-5387 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5383.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5383

0 引言

原发性肝癌全球发病率居恶性肿瘤的第5位, 死亡接近60万/年, 位居肿瘤相关死亡的第3位[1]; 临床上大多数肝癌患者确诊时已为局部中晚期或发生远处多发转移, 预后差, 自然生存时间短, 死亡率高. 索拉非尼是目前唯一被多个国家批准治疗晚期肝细胞癌的靶向药物, 一定程度上延长肝癌患者的生存期[2], 但其疗效有限, 且不良反应多; 如何降低肝癌靶向治疗的不良反应, 成为临床亟待解决的科学问题. 积极探寻能够增强靶向治疗疗效、降低不良反应、改善患者生存质量的治疗药物显

得尤为重要[3,4]. 近年来, 本课题组在采用扶正固本中药联合索拉非尼治疗原发性肝癌、改善患者生存质量方面积累了一定的经验, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-03河南省中医药研究院附属医院肿瘤科及河南省肿瘤医院中西医科住院及门诊肝癌靶向治疗后患者40例, 入组患者病理或临床诊断均为中、晚期原发性肝癌. 采用SPSS16.0统计学软件中的Random Number Seed程序下的UNIFORM(Max)函数得出随机数字表, 按1∶1进行随机分组分为以下两组: 治疗组20例、对照组20例, 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者均无远处转移.

纳入标准: (1)性别不限, 年龄18-75岁; (2)不能行手术切除的中、晚期肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者, 肝、肾功能均无严重障碍, 门静脉主干无完全阻塞, 肝内肿瘤占据率<70%; (3)肝功能Child-Pugh分级为A、B级; (4)自愿参加本临床试验, 并亲自签署知情同意书.

排除标准: (1)严重黄疸[总胆红素(total bilirubin, TBIL)>51 μmol/L, 肝细胞凋亡指数(apoptosis index, AI)>120 U(视肿瘤大小)], 中、大量腹水(>500 mL), 肝功能Child-Pugh分级为C级的患者; (2)已发生全身广泛转移者或伴有其他恶性肿瘤的患者; (3)妊娠、哺乳期妇女或已知对本方案有不良反应或禁忌者.

1.2 方法

1.2.1 近期疗效的评价: 患者在治疗前、治疗结束后2 mo行影像学检查(包括计算机断层扫描和核磁共振成像)或肝脏B超的检查, 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的新版实体瘤疗效评价标准进行近期疗效评价: 完全缓解(complete response, CR): 在肿瘤动脉增强期, 肝脏肿瘤完全消失; 部分缓解(partial response, PR): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大肿瘤直径总和的基线相比缩小达30%或以上; 稳定(stable disease, SD): 肝脏肿瘤体积缩小不足30%或增大<20%; 进展(progressive disease, PD): 在动脉增强期, 肝脏肿瘤病灶的最大直径总和与治疗前肿瘤最大肿瘤直径总和的基线相比增大超过20%, 或出现新发病灶.

客观应答率(ORR) = (CR+PR)/总例数×100%.

1.2.2 生存质量评价: 按照中文版肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)[1]的各个条目赋予0-4计分(0表示根本没有, 1表示偶尔, 2表示一般, 3表示经常有, 4表示非常满意)录入数据库. FACT-Hep量表普适性总的功能评分: (1)分为躯体功能、社会及家庭状况、情绪状况和功能状况, 以上4部共包括了27条条目, 可以用来反映原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)患者的一般生存质量; (2)其他因素的18条条目主要用来体现肝胆肿瘤的特异性. 5个部分相加总的得分得到中文版FACT-Hep量表的总得分. 若该部分的总的数值越大, 表明PLC患者的生存质量状况越好. 反之, 此部分的总的分值越低, 说明PLC患者的生存质量越差.

统计学处理 根据CRF的项目采用EpiData2.0软件建立相应的录入程序, 分别存入相应的2个数据库文件. 采用SPSS16.0进行统计计算. 计数资料比较采用χ^2检验; 计量资料经正态分布检验和方差齐性检验后, 比较采用t检验. 非正态分布资料采用中位数进行描述. 所有的统计检验均采用双侧检验, P<0.05为有差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例完成情况 本试验共入组患者42例, 其中治疗组与对照组各有1例因中途行I^{131}粒子植入术而退出本试验, 最终治疗组和对照组均各20例纳入本试验. 治疗组中男性14例, 女性6例, 中位年龄49岁(23-75岁), Child-Pugh分级: A级12例, B级8例; 对照组男性19例, 女性1例, 中位年龄46.5岁(20-73岁), Child-Pugh分级: A级13例, B级7例. 所有患者治疗前均无远处转移. 收集完成的病例与脱落病例的数目无统计学上的差异(χ^2 = 0.42, P>0.05). 两组均未见患者心电图、尿常规出现严重异常.

2.2 两组治疗前后患者肿瘤最大直径总和的例数分布情况比较 治疗前从患者肝癌肿瘤最大直径总和的分布比例情况分析, 与对照组相比

应用要点

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等不良反应、提高患者生存质量的药物, 临床应用可增强患者靶向治疗的耐受性, 相对延长生存期.

名词解释
FACT-Hep量表: 美国的肝胆肿瘤治疗功能评定量表(functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep)汉化后的评价肝癌患者生存质量中文量表.

表 1　两组治疗前患者肿瘤最大直径总和所占例数比较 [*n* = 20, *n*(%)]

分组	5 cm以下	5–10 cm	10 cm以上
对照组	15(75)	4(20)	1(5)
治疗组	14(70)	5(25)	1(5)

较, 治疗组患者的肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上分别对比均无统计学差异(P>0.05).

与对照组治疗前相比, 对照组治疗后患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义(P<0.05), 而10 cm以上患者例数未见显著改善(P>0.05). 与治疗组治疗前相比, 治疗组治疗后患者肿瘤最大直径大小在5 cm以下、5-10 cm例数改善均有统计学意义(P<0.05), 而10 cm以上患者例数未见显著改善(P>0.05)(表1).

治疗结束后第6周两组组间比较, 与对照组患者肿瘤最大直径总和在5 cm以下、5-10 cm、10 cm以上所占的例数相比, 治疗组改善未见显著差异(P>0.05).

2.3 近期疗效评价 两组HCC患者治疗方案完成后第6周, 按照mRECIST实体瘤疗效标准进行疗效评价: 近期疗效: 对照组: PR 1例(5%)、SD 13例(65%)、PD 6例(30%), ORR占5%; 治疗组: PR 1例(5%)、SD 14例(70%)、PD 5例(25%), ORR占5%; 与对照组比较, 治疗组RR略升高, 但无显著性统计学差异(P = 0.792). 提示两组治疗方案近期疗效相仿.

2.4 两组治疗前后FACT-Hep总分对比 治疗前两组FACT-Hep总分未见显著统计学差异(P>0.05). 与治疗治疗前比较, 治疗组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分升高有显著差异(P<0.01). 与对照组治疗前比较, 对照组在治疗方案完成后第6周FACT-Hep总分下降有显著统计学差异(P<0.05)(表2).

表 2　两组治疗完成后第6周与治疗前FACT-Hep总分的对比 [*n* = 20, mean ± SD)

分组	FACT-Hep总分
治疗组	
治疗方案完成后第6周	124.00 ± 2.08[b]
治疗前	110.90 ± 1.14
对照组	
治疗方案完成后第6周	91.85 ± 1.24[c]
治疗前	105.52 ± 1.83

[b]P<0.01 *vs* 治疗组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗前.

3 讨论

本研究组师从赵法新教授, 受益匪浅. 赵法新教授是全国第四批老中医药专家, 其学术上法张仲景、效法叶天士, 博采众家长, 以脾胃立论, 注重辨证论治, 擅长中医药防治内科杂病研究, 在治疗肿瘤各种治疗后不良反应也积累了丰富的经验, 赵老师常常讲到脾胃为后天之本, 气血生化之源, 有胃气则生, 无胃气则死, 其用药承古出新, 常有发挥. 我们在跟随赵法新教授门诊期间, 现将其扶正固本的用药思想融会贯通到理法方药之中, 总结以下方药: 扶正固本方药人参、灵芝、干蟾皮, 固本法代表药物人参、灵芝. 人参具有大补元气、补脾益肺、生津养血等功效, 是中医补虚扶正的重要药物, 用于体虚欲脱, 肢冷脉微, 脾虚食少, 肺虚喘咳, 津伤口渴, 内热消渴, 气血亏虚, 久病虚羸等病症的治疗, 可用于多种肿瘤的治疗[5], 靶向药物在治疗过程中存在最大的瓶颈就是耐药的出现, 人参具有防治肿瘤治疗中耐药的作用, 人参皂甙对于逆转靶向药物耐药及增加化疗及靶向药物治疗的作用均有临床报道[6].

灵芝, 《中华本草》谓其具有健脾胃益气血、补肾益精填髓的功效, 现代药理研究发现灵芝具有多种抗肿瘤活性成分, 实验研究也发现灵芝多糖对于小鼠肿瘤细胞具有抑制作用, 临床目前也已经广泛用于肿瘤的防治[7,8].

李挺《医学入门》总结: 善治庙癥者, 调其气而破其血, 消其食而豁其痰, 衰其大半而止, 不可猛攻峻施, 以伤元气, 宁扶脾胃正气, 待其自化. 人参、灵芝合用, 补益气血, 健脾益肾填精的功效. 本课题组通过临床观察认为, 正气亏虚、脏腑功能衰弱是形成肿瘤的内因; 所以用人参、灵芝固本扶正消积, 正合其理.

古代中医并无肝癌的病名, 大多数归于臌胀, 积聚等范畴, 对于肝癌病因病机的认识也百家争鸣, 各有不同, 有学者认为肝癌为正虚邪结于内, 大多表现为阴毒内结, 故在应用以毒攻毒法时, 多采用开拔毒结[9]. 也有学者对于30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分

析后认为补虚药和清热解毒药物对于肝癌患者用药频率较高[10,11].

以毒攻毒法代表药物干蟾皮, 为蟾蜍科动物中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍等的皮, 中国民间中医医药研究开发协会编《癌症独特秘方》载“蟾蜍皮(性味)辛、温、有毒, 具有清热解毒、利水、消胀的功效, 主治各种肿瘤”[12]. 干蟾皮提取物对原发性肝癌、胃癌等消化系肿瘤的治疗作用已经得到了大量的基础研究及临床研究数据证实[13-15]. 我们在前期的临床研究中也发现干蟾皮提取物在原发性肝癌的治疗中安全、有效、不良反应少[16], 且疗效肯定, 对于改善患者生存质量具有一定的作用.

总之, 本研究通过临床运用扶正固本法治疗肝癌, 近期疗效对比, 初步肯定扶正固本法联合化疗对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效.

4 参考文献

1 Qiao CX, Zhai XF, Ling CQ, Lang QB, Dong HJ, Liu Q, Li MD. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2689-2694 [PMID: 22690079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2689]

2 周立新, 郭剑民. 肝癌靶向药物治疗的研究进展. 肿瘤学杂志 2009; 2: 156-160

3 王宏. 中医及中西医结合治疗原发性肝癌研究进展. 实用中医药杂志 2013; 6: 497-498

4 叶俊清. 浅谈中药配伍可减毒增效. 内蒙古中医药 2014; 7: 65

5 朱春燕, 张旭, 叶丽红. 人参皂苷Rd的抗癌机制研究进展. 中医药学报 2014; 42: 81-86

6 吕发展, 马东旺. 人参用于肿瘤耐药治疗中的研究进展. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 3885-3886

7 王卫霄, 吕艳茹, 姚苗苗, 张晓静, 杜晓欣, 赵素芬. 灵芝孢子粉抗肿瘤活性的研究进展. 河北医药 2015; 37: 105-108

8 秦葵, 张书锋. 灵芝抗肿瘤药理研究进展. 白求恩军医学院学报 2004; 4: 237-239

9 李振华. 中华名老中医学验传承宝库(第2卷). 北京: 中医古籍出版社, 2013. 747

10 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近30年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析. 世界中西医结合杂志 2011; 6: 8-10

11 尹先达. 原发性肝癌的中医分型及治疗琐谈. 光明中医 2008; 23: 1182-1183

12 曾洋, 张爱军, 文筱. 干蟾皮的研究进展. 中国医药科学 2011; 15: 29-31

13 乔翠霞, 张新峰, 蔡小平, 程旭锋. 华蟾素抑制人胃癌BGC-823细胞体外侵袭、迁移的机理. 中成药 2015; 37: 1655-1659

14 袁梅美, 惠起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展. 中国医药导报 2014; 11: 44-46

15 袁春意, 谢琼, 曾柏荣, 何欣, 谢太喜. 华蟾素肝动脉持续灌注联合血管栓塞治疗原发性肝癌20例临床观察. 中医药导报 2011; 17: 16-17

16 乔翠霞, 刘群, 凌昌全. 华蟾素注射液经肝动脉血管给药治疗原发性肝癌10例临床分析. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 369-371

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

中医药已成为减轻肝癌化疗、靶向治疗等西医治疗不良反应、提高生存质量的重要补充. 本研究以靶向治疗配合导师经验方扶正固本, 对改善肝癌靶向治疗后生存质量疗效肯定, 有一定的临床借鉴价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5388

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5388-5393
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来

背景资料
酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)发病率逐年上升, 约有20%的患者可发展为重症AP(severe acute pancreatitis SAP), 病死率较高. 早期诊断与病情轻重程度评估对于提高AAP患者疗效及改善预后具有重要意义.

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来, 新疆医科大学第一附属医院普外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

阿力木江•阿布力米提, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的外科诊断和治疗研究.

作者贡献分布: 本课题由亚力坤•赛来设计; 研究过程由阿力木江•阿布力米提与艾尔哈提•胡赛音操作完成; 数据测定和分析由阿力木江•阿布力米提完成; 论文写作由阿力木江•阿布力米提完成.

通讯作者: 亚力坤•赛来, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院普外科. abudu197701@163.com
电话: 0991-4362219

收稿日期: 2015-09-18
修回日期: 2015-10-10
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-28

Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Alimujiang•Abulimiti, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. abudu197701@163.com

Received: 2015-09-18
Revised: 2015-10-10
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To assess the correlation of serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, neutrophil and lymphocyte ratio (NLR) and extra-pancreatic inflammation on CT (EPIC) score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis (AAP) patients.

METHODS: One hundred and six patients with acute pancreatitis (AP) treated at our hospital from April 2013 to April 2014, including 44 patients with AAP as an observation group, and 62 patients without AAP as a control group, were included in this study. All patients received blood tests and abdominal CT examination within 24 h of admission to hospital. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score were compared between the two groups to explore the relationship between these indexes and AAP illness severity.

RESULTS: The proportion of male patients, proportion of SAP patients, serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score were significantly higher, but the age was significantly younger in the observation group than in the control group ($P < 0.05$ for all). In the observation group, SAP patients had significantly higher serum hs-CRP levels (65.45 mg/L ± 15.43 mg/L *vs* 42.13 mg/L ± 13.76 mg/L), NLR (14.64 ± 4.65 *vs* 7.12 ± 2.75)

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

and EPIC score (4.23 ± 0.54 *vs* 1.72 ± 1.72) than those with mild acute pancreatitis (t = 2.652, 2.903, and 2.886, P < 0.05). Spearman correlation analysis showed that serum hs-CRP levels, NLR and EPIC were significantly correlated with the AAP severity (r = 0.539, 0.626, and 0.507, P < 0.05).

CONCLUSION: AAP tends to occur in young and middle-aged men and is associated with a higher incidence of SAP. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score are significantly higher in AAP patients than in non-AAP patients. Serum hs-CRP levels, NLR and EPIC score can be used as effective indexes for evaluating the severity of AAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic acute pancreatitis; C-reactive protein; Neutrophil and lymphocyte ratio; Extra-pancreatic inflammation on CT score; Severity; Correlation analysis

Alimujiang•Abulimiti, Aierhati•Husaiyin, Yalikun•Sailai. Correlation of high sensitivity C-reactive protein, neutrophil and lymphocyte ratio and extra-pancreatic inflammation on CT score with disease severity in alcoholic acute pancreatitis patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5388-5393 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5388

摘要

目的: 探讨酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)及胰腺外炎症CT评分(extra-pancreatic inflammation on CT, EPIC)特点及与病情严重程度的相关性.

方法: 选取2013-04/2014-04新疆医科大学第一附属医院收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者106例, 其中AAP患者44例作为观察组, 非AAP患者62例作为对照组, 所有患者入院24 h内进行血液检验及腹部CT检查, 对比两组患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分, 分析3项指标与AAP病情严重性的相关性.

结果: 观察组男性患者比例、重症患者比例、血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分较对照组高, 观察组患者年龄较对照组轻(均P<0.05); 观察组中重症患者和轻症患者的血清hs-CRP水平分别为(65.45 mg/L±15.43 mg/L *vs* 42.13 mg/L±13.76 mg/L)、NLR分别为(14.64±4.65 *vs* 7.12±2.75)及EPIC评分分别为(4.23分±0.54分 *vs* 1.72分±0.28分), 重症患者明显高于轻症患者(t = 2.652, 2.903, 2.886, 均P<0.05). Spearman相关性分析结果显示: 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性存在相关性(r = 0.539, 0.626, 0.507, 均P<0.05).

结论: AAP好发于中青年男性, 其重症发生率高, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分可以作为反应AAP严重性的有效指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 酒精性急性胰腺炎; C反应蛋白; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 胰腺外炎症CT评分; 严重性; 相关性分析

核心提示: 酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein)水平、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio)及胰腺外炎症CT评分(extra-pancreatic inflammation on CT)均高于健康人群, 并且与病情轻重程度有一定相关性, 可以作为反应AAP严重性的有效指标.

阿力木江•阿布力米提, 艾尔哈提•胡赛音, 亚力坤•赛来. 酒精性急性胰腺炎患者血清hs-CRP、NLR及EPIC评分与病情严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5388-5393 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5388.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5388

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是比较常见的一种急腹症, 其发病率占急腹症的第3-5位[1]. 酒精性急性胰腺炎(alcoholic acute pancreatitis, AAP)是AP的重要类型, 随着社会发展, 人们的生活环境的改变及酒精生产消费量的增加, AAP发病率呈上升趋势[2]. 研究[3]发现约有20%的AP患者可发展为重症AP(severe acute pancreatitis SAP), SAP患者的病死率较高. 因此, 对AP患者的严重性早期预测以便及时给予

研发前沿

目前, 对AAP患者病情评估的指标较多, 然而目前尚无较为有效的指标能够对AAP进行诊断与全程病情评估. 因此AAP诊断与病情评估指标一直是临床诊断领域的研究热点.

相关报道 范永熙等报道急性胰腺炎患者的血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平明显高于健康人群, 且SAP患者体内水平高于轻症急性胰腺炎患者, 血清PCT、IL-6和hs-CRP指标的联合动态检测对AP的诊断分级、治疗及预后评估具有重要临床价值.

有效治疗, 对改善AP预后具有重要的临床意义. 本研究探讨APP患者血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)及胰腺外炎症CT(extra-pancreatic inflammation on CT, EPIC)评分特点及与病情严重性的相关性分析, 希望能为AAP诊治评估提供一定的帮助, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-04/2014-04新疆医科大学第一附属医院收治的AP患者106例, 平均年龄40.23岁±10.45岁. 其中AAP患者44例作为观察组, 非AAP患者62例作为对照组. 诊断标准: 参照1992年亚特兰大会议标准[3]: AP诊断标准: (1)临床表现为急性、持续性上腹痛、常伴有背部放射痛; (2)血清淀粉酶和/或脂肪酶水平升高超过正常值3倍, 若不足3倍者需影像学证据支持; (3)腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查有特征性发现. AAP患者的诊断依据为长期饮酒、酗酒史, 发病前有明确饮酒史且无其他病因. SAP诊断标准: (1)具有典型的AP临床表现、生化表现及影像学表现; (2)有器官衰竭发生; 有胰腺坏死、脓肿、假性囊肿等胰腺局部并发症发生; (3)Rnason评分≥3分, 急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分≥8分. 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合以上诊断标准; (2)18岁≤年龄≤75岁; (3)能够配合观察者; 排除标准: (1)年龄<18岁或>75岁者; (2)合并其他部位炎性病灶, 影响本研究检验指标者; (3)血液系统疾病及恶性肿瘤患者; (4)妊娠及哺乳期妇女; (5)因精神疾病等因素不能配合的患者.

1.2 方法

1.2.1 血液检验: 所有患者入院后24 h内取空腹肘静脉血2 mL置于血常规管内, 采用全自动血球分析仪检测血常规, 计算NLR; 采空腹肘静脉血2 mL置入生化管内, 室温下置于5 min, 在4 ℃下以3000 r/min, 高速离心5 min, 取上层血清, 置于-30 ℃冰箱中待测, 采用日立7600全自动生化分析仪, 以颗粒增强免疫透射比浊法检测血清hs-CRP水平(正常参考值0-5 mg/L), 试剂盒由上海美日生物技术有限公司提供.

1.2.2 EPIC评分: 所有患者均接受CT扫描(美国GE Lightspeed系列64排螺旋CT), EPIC评分方法参照《中国急性胰腺炎诊治指南》[4]: (1)胸膜渗出: 无0分, 单侧1分, 双侧2分; (2)脾周、肝周、肠袢间或盆腔内出现腹水: 无0分, 一处1分, 大于一处2分; (3)后腹膜炎性反应: 无0分, 单侧1分, 双侧2分; (4)肠系膜炎性反应: 无0分, 有1分.

统计学处理 采用SPSS14.0版统计学软件, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用χ^2检验; 计量资料以均数加减标准差表示, 组间比较采用t检验, 相关性分析采用Spearman相关性分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 观察组男性患者比例、重症患者比例、血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分较对照组高, 观察组患者年龄较对照组轻(P<0.05)(表1).

2.2 观察组重症患者与轻症患者各项指标比较 如表2所示, 观察组中重症患者和轻症患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者(t = 2.652, 2.903, 2.886, P = 0.028, 0.025, 0.026). 同时, Spearman相关性分析结果显示: 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性的相关系数(r)分别为0.539、0.626、0.507, 均P<0.05, 即3项指标与AAP严重性显著相关.

3 讨论

AP由胆道疾病、酒精、高脂血症、肥胖等多种因素引起的胰腺本身及胰腺外广泛的全身性疾病, 其发病机制是胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应; 临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰酶增高等为特点[5]. 病变程度轻重不等, 轻者以胰腺水肿为主, 临床多见, 病情常呈自限性, 预后良好, 又称为轻症急性胰腺炎. 少数重者的胰腺出血坏死, 常继发感染、腹膜炎和休克等, 病死率高, 称为重症急性胰腺炎. AAP是AP临床常见类型. 研究发现酒精通过其自身代谢产物、所含杂质与细菌病毒等共同作用引起AP, 并可导致AP病情加重[6]. 国内外文献报道AAP发病率为

表 1　两组临床指标比较 (mean ± SD)

指标	观察组(n = 44)	对照组(n = 62)	χ^2/t值	P值
性别(男/女)	44/0	37/25	4.493	0.024
年龄(岁)	40.23 ± 10.45	54.34 ± 14.35	2.326	0.032
SAP[n(%)]	20(45.5)	6(9.7)	4.674	0.022
hs-CRP(mg/L)	55.23 ± 14.65	31.87 ± 10.54	2.908	0.023
NLR	12.13 ± 3.97	8.24 ± 2.04	3.002	0.021
EPIC评分	2.92 ± 1.43	1.34 ± 0.95	3.127	0.019

SAP: 重症急性胰腺炎; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; EPIC: 胰腺外炎症CT评分.

表 2　观察组重症患者与轻症患者各项指标比较 (mean ± SD)

指标	重症组(n = 20)	轻症组(n = 24)	t值	P值
hs-CRP(mg/L)	65.45 ± 15.43	42.13 ± 13.76	2.652	0.028
NLR	14.64 ± 4.65	7.12 ± 2.75	2.903	0.025
EPIC评分(分)	4.23 ± 0.54	1.72 ± 0.28	2.886	0.026

hs-CRP: 超敏C反应蛋白; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; EPIC: 胰腺外炎症CT评分.

创新盘点

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil and lymphocyte ratio, NLR)、hs-CRP和EPIC均与急性胰腺炎病情轻重程度有一定相关性, 然而关于其在AAP中的诊断价值的报道较少, 值得进一步探索.

7-10例/10万, 但在饮酒男性人群中AAP的发病率高达1.3%[7]. 本研究结果显示AAP均为男性患者, 且重症发生率较非AAP患者明显较高(45.5% *vs* 9.7%), 与以往的报道基本一致. 因AAP中重症患者较多, 预后较差, 因此对AP严重性的预测具有重要的临床意义. 目前, 对AAP患者病情评估的指标较多, 然而目前尚无一个指标能够完美的覆盖AAP诊疗的整个过程, 仍需进行不懈的探索. 作者认为AAP病情严重性评估指标应该具有以下特点: (1)应该是绝大多数医疗机构可以开展的方法; (2)在患者入院后即可实施的方法; (3)可以对患者病情的整个过程进行监测, 且可反复进行的方法.

白细胞尤其是中性粒细胞是AP重要的炎性细胞[8]. Al-Maramhy等[9]学者研究发现外周血中中性粒细胞在AP大鼠的发生发展过程中起着重要的作用, 当AP发生时细胞因子生成增多, 使Bcl-xl、Caspase2、A1等抗凋亡蛋白过表达, 从而抑制了中性粒细胞的凋亡, 增多的中性粒细胞在趋化因子的作用下聚集黏附于胰腺的腺泡细胞, 释放过氧化酶、溶菌酶、吞噬素、碱性磷酸酶、B葡萄糖苷酸酶等, 激活胰蛋白酶原, 导致胰腺自身消化并加重炎性反应. 另外, 有研究发现AP加重时巨噬细胞迁移抑制因子及IL-6、IL-8等细胞因子过度表达, 可以加速淋巴细胞凋亡, 从而使淋巴细胞数量减少, NLR升高[10]. Ke等[11]学者研究发现NLR较白细胞总数在预测AP严重性方面更具价值, NLR预测AP严重性的AUC面积较白细胞总数大, NLR预测AP严重性的敏感性、特异性、阳性预测值、阳性拟然值、准确度分别为72.3%、87.2%、59.4%、5.53、84.7%.

CRP是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, hs-CRP是血浆中的一种CRP, 又称为高敏C反应蛋白, 当机体受到感染或组织损伤时血浆中CRP急剧上升[12]. CRP可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用, 从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用. 血清CRP可以反映了炎性反应的强弱和疾病的严重程度[13]. 研究发现AP发生时外周血中CRP水平明显升高, 当病情加重时CRP水平升高[14]. Brand等[15]学者报道血清CRP水平是预测AP严重性的良好指标, 其AUC预测面积为0.904, 预测AP严重性的敏感性、

应用要点

AAP患者血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; 重症AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性有明显的相关性, 三者可以作为反映AAP病情严重性的有效指标.

特异性、阳性预测值、阳性拟然值、准确度分别为76.1%、84.6%、57.2%、5.65、87.2%. Cardoso等[16]学者报道当CRP≥150 mg/L时预测AP严重性的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为86.2%、73.5%、52.6%、94.2%和78.4%.

CT在AP的诊断、病情监测及严重性评估方面具有重要作用. CT平扫及增强扫描影响能够准确的反应胰腺及其周围的炎症反应, 是AP病情评估和预后判断的重要依据. 目前, 用来判断AP患者严重程度的CT评价方法主要有: 胰腺大小指数(PSI)、Balthazar CT分级、CT严重指数(CTSI)以及EPIC等[17]. 其中EPIC评分是De Waele等人提出的一种新的CT评分方法, 其通过观察全身炎性反应如胸膜渗出、腹水及后腹膜炎症等CT表现评估胰腺炎的严重程度和预后. EPIC评分是所有CT评价方法中唯一掺入胰腺外指标的评估方法, 其方法简单易行, 无需CT增强, 并且可以在患者入院24 h内使用, 即使是检查时胰腺坏死可能性很小[18]. 李峥艳等[19]学者认为EPIC评分预测重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的准确性要明显优于Balthazar CT分级和CTSI评分. Bollen等[20]学者研究发现当EPIC评分≥4分是对重症急性胰腺炎诊断的敏感度和特异度分别为100.0%及70.4%, 并且同为Balthazar CT分级E级的患者, EPIC评分越高的患者病情越严重.

本研究结果显示: AAP患者的NLR、hs-CRP及ERIC较非AAP患者的高, 说明AAP患者的病情一般较非AAP患者重, 分析原因可能与AAP患者中重症患者比例高于非AAP患者有关. 在AAP患者中重症患者的NLR、hs-CRP及ERIC水平明显高于轻症患者, Spearman相关性分析结果显示NLR、hs-CRP及ERIC水平与AAP严重性有明显的相关性, 说明NLR、hs-CRP及ERIC水平可以反映AAP患者的严重性.

总之, AAP是AP的重要类型, 好发于中青年男性, 其重症发生率高, AAP患者血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分高于非AAP患者; 重症AAP患者的血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分明显高于轻症患者, 血清hs-CRP水平、NLR及EPIC评分与AAP严重性有明显的相关性, 三者可以作为反映AAP病情严重性的有效指标. 此3项指标简单方便, 可以在绝大多数医疗机构开展, 并且可反复实施, 对AAP整个病情过程进行检测, 使用面广, 实用性强. 但本研究纳入的样本数量较少, 可能会对研究结果产生一定的影响. 尚需扩大样本数量进一步研究.

4 参考文献

1 Wichmann JL, Majenka P, Beeres M, Kromen W, Schulz B, Wesarg S, Bauer RW, Kerl JM, Gruber-Rouh T, Hammerstingl R, Vogl TJ, Lehnert T. Single-portal-phase low-tube-voltage dual-energy CT for short-term follow-up of acute pancreatitis: evaluation of CT severity index, interobserver agreement and radiation dose. *Eur Radiol* 2014; 24: 2927-2935 [PMID: 25030462 DOI: 10.1007/s00330-014-3300-0]

2 Senapati D, Debata PK, Jenasamant SS, Nayak AK, Gowda S M, Swain NN. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective. *Pancreatology* 2014; 14: 335-339 [PMID: 25278302 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.007]

3 Talukdar R, Sharma M, Deka A, Teslima S, Dev Goswami A, Goswami A, Baro A, Nageshwar Reddy D. Utility of the "harmless acute pancreatitis score" in predicting a non-severe course of acute pancreatitis: a pilot study in an Indian cohort. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 316-321 [PMID: 24671724 DOI: 10.1007/s12664-014-0452-4]

4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222

5 于清霞, 夏永宏, 王静, 高艳玲, 刘鲁沂. 急性胰腺炎严重程度和预后与降钙素原、C反应蛋白、高迁移率族蛋白B1的关系. 中华实验外科杂志 2014; 31: 2036-2038

6 姚冬梅, 白研, 白文元. 急性胰腺炎的严重程度及预后判断. 中国实用内科杂志 2014; 34: 853-855

7 李维勤, 张璐瑶, 黎介寿. 基于局部因素和全身因素对急性胰腺炎严重程度的新分级–概要与解读. 中华外科杂志 2014; 52: 321-324

8 王汉林. 白细胞介素、肿瘤坏死因子-α与急性胰腺炎严重程度的相关性. 武汉大学学报: 医学版 2013; 34: 84-85

9 Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Sawalhi S. Resistin is not an appropriate biochemical marker to predict severity of acute pancreatitis: a case-controlled study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15351-15357 [PMID: 25386084 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15351]

10 苗利辉, 宋青, 刘辉, 潘亮, 周飞虎. 白细胞介素-6对重症急性胰腺炎早期判别预后的作用研究. 中华危重病急救医学 2013; 25: 238-241

11 Ke L, Tong ZH, Li WQ, Wu C, Li N, Windsor JA, Li JS, Petrov MS. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e108 [PMID: 25380082 DOI:

10.1097/MD.0000000000000108]
12 Vlachos S, Tsaroucha AK, Konstantoudakis G, Papachristou F, Trypsianis G, Schizas D, Vaos G, Simopoulos C. Serum profiles of M30, M65 and interleukin-17 compared with C-reactive protein in patients with mild and severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 911-918 [PMID: 25214429 DOI: 10.1002/jhbp.162]
13 金涛, 林子琦, 薛平, 黄子星, 李铮艳, 杨晓楠, 郭佳, 夏庆. 多种CT评分对早期重症急性胰腺炎患者假性囊肿形成的预测价值比较. 四川大学学报: 医学版 2013; 44: 970-973
14 余贤恩. 血液标志物与胰腺外炎症CT评分对急性胰腺炎严重性早期预测的比较. 世界华人消化杂志 2012; 20: 969-974
15 Brand M, Götz A, Zeman F, Behrens G, Leitzmann M, Brünnler T, Hamer OW, Stroszczynski C, Heiss P. Acute necrotizing pancreatitis: laboratory, clinical, and imaging findings as predictors of patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1215-1231 [PMID: 24848818 DOI: 10.2214/AJR.13.10936]
16 Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 784-789 [PMID: 23492986 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0]
17 De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007; 34: 185-190 [PMID: 17312456]
18 De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, Pickkers P, Leone M, Ferguson A, Oud L, Vincent JL. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect* (Larchmt) 2014; 15: 394-398 [PMID: 24819027 DOI: 10.1089/sur.2012.228]
19 李峥艳, 张凌, 金涛, 黄子星, 宋彬, 吴苾, 张薇薇, 钟欢欢, 刘曦娇, 刘丹. CT评分与重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的相关性分析. 四川大学学报: 医学版 2011; 42: 695-698
20 Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Mortele KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 612-619 [PMID: 22186977 DOI: 10.1038/ajg.2011.438]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

AP是消化系比较常见的急性病, AAP是AP的重要类型, 其重症发生率高, 本研究结果对AAP的及时诊断和病情判断有一定帮助, 有利于AP的临床防治.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5394

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5394-5398
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路 燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边 媛

背景资料
肠道准备是结直肠检查及手术前的常规程序, 其目的在于消除结、直肠内容物, 方便检查和手术操作, 减少手术区域的污染, 防止感染并发症, 预防吻合口瘘. 目前国内外常用的肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散, 其给药方法通常为术前1 d下午开始口服, 临床应用中发现该方法手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长. 因此, 结直肠癌患者术前肠道准备方法应改良.

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛, 西安交通大学第二附属医院普通外科 陕西省西安市 710004

孟小芬, 副主任护师, 主要从事普外科护理及肠道准备的研究.

作者贡献分布: 此课题由孟小芬设计; 研究过程中由孟小芬、马建仓、施程英、屈平敏、路燕及赖婧玥实施完成; 数据分析由齐晓霞与边媛完成; 本论文写作由孟小芬与马建仓共同完成.

通讯作者: 马建仓, 副主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学第二附属医院普通外科.
majiancang@126.com

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-27
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-11-28

Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer

Xiao-Fen Meng, Jian-Cang Ma, Cheng-Ying Shi, Ping-Min Qu, Yan Lu, Jing-Yue Lai, Xiao-Xia Qi, Yuan Bian

Xiao-Fen Meng, Jian-Cang Ma, Cheng-Ying Shi, Ping-Min Qu, Yan Lu, Jing-Yue Lai, Xiao-Xia Qi, Yuan Bian, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian-Cang Ma, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. majiancang@126.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-27
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of an improved method of preoperative bowel preparation for colorectal cancer patients.

METHODS: Two hundred and ten colorectal cancer patients were randomly divided into three groups: A, B, and C (n = 80, 50, and 80, respectively). Groups A, B and C were given oral compound polyethylene glycol electrolyte powder (208.68 g) 18 h, 12 h and 12 h before operation, respectively. Group C was additionally given 40 mL glycerine enema into the anus 2 h preoperatively. All patients ate a liquid diet the night before operation and were forbidden from drinking water 4 h before operation. Then the patients underwent colonoscopy 1 h before operation. Intestinal cleanness and patient tolerance were compared among the three groups.

RESULTS: The rate of intestinal cleaning was significantly higher in group C than in groups A and B ($P < 0.05$). The tolerance was significantly better in groups B and C than in group A ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compound polyethylene glycol electrolyte powder combined with glycerine enema is a simple, safe, effective and rapid method for preoperative bowel preparation in colorectal cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound polyethylene glycol

同行评议者
赫玲玲, 主任护师, 哈尔滨医科大学附属第五医院护理部; 张琳琳, 副教授, 哈尔滨医科大学大庆分校护理学院

electrolyte powder; Colorectal cancer; Bowel preparation

Meng XF, Ma JC, Shi CY, Qu PM, Lu Y, Lai JY, Qi XX, Bian Y. Clinical effects of an improved preoperative bowel preparation method in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5394-5398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5394.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5394

摘要

目的: 探讨结直肠癌患者术前简便、安全、有效、快速的肠道准备方法.

方法: 将210例结直肠癌患者随机分为A组(n = 80)、B组(n = 50), C组(n = 80). A组术前1 d 2:00 pm(术前18 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道; B组术前1 d 8:00 pm(术前12 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道; C组术前1 d 8:00 pm(术前12 h)口服208.68 g复方聚乙二醇电解质散清洁肠道, 术前2 h开塞露40 mL入肛. 3组患者手术前晚均进流质饮食, 术前8-12 h禁食, 4 h禁饮水, 手术前1 h行结肠镜检查并定位. 对3组患者肠道清洁度及耐受性进行比较.

结果: C组肠道清洁满意度优良率高于A组和B组(97.50% *vs* 83.75%, 88.00%), 差异有统计学意义(P<0.05). B、C组患者对肠道准备的耐受性评价为优的高于A组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用于结直肠癌患者术前肠道准备能显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 复方聚乙二醇电解质散; 结直肠癌; 肠道准备

核心提示: 肠道准备是胃肠手术成功的关键步骤之一, 肠道清洁的程度对术后感染的控制、肠道功能恢复及减少相关并发症有直接影响. 本研究结果显示, 对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 能显著提高肠道的清洁效果.

孟小芬, 马建仓, 施程英, 屈平敏, 路燕, 赖婧玥, 齐晓霞, 边媛.

结直肠癌患者术前改良肠道准备方法应用效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5394-5398 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5394.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5394

0 引言

肠道准备是结直肠癌术前准备的必要环节和手术成功的关键之一, 直接影响术者术中操作和患者术后恢复[1]. 肠道准备是结直肠检查及手术前的常规程序, 其目的在于消除结、直肠内容物, 方便检查和手术操作, 减少手术区域的污染, 防止感染并发症, 预防吻合口瘘. 目前国内外常用的肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散[2], 其给药方法通常为术前1 d下午开始口服, 临床应用中发现该方法手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长. 西安交通大学第二附属医院普通外科对结直肠癌患者采用术前1 d晚口服复方聚乙二醇电解质散联合术前开塞露行肠道准备, 效果满意, 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2015-01/2015-06在西安交通大学第二附属医院普通外科住院拟行结直肠癌手术的患者210例, 均符合结直肠恶性肿瘤诊断标准. 纳入标准: 经肠镜活检病理诊断明确, 无肠梗阻、肠炎及严重呼吸、循环系统病症, 无放化疗史. 排除标准: 胃肠道梗阻、胃潴留、消化系出血、中毒性肠炎、中毒性巨结肠症或肠扭转、胃肠道穿孔等患者、中度及以上便秘患者. 将210例患者随机分为A、B、C组, 分别为80例、50例和80例. 3组在年龄、肿瘤类别、分布等方面无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 所有患者检查前签知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: A组: 术前18 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 按照复方聚乙二醇电解质散说明书要求将药粉配成3000 mL药液, 分次口服, 首次600-1000 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 250 mL/次, 每次不少于250 mL, 大约2 h内喝完, 直至完全排出水样大便; B组: 术前12 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 直至完全排出水样大便; C组: 在B组的基础上, 于术前2 h给予开塞露40 mL

研发前沿

目前结直肠癌患者术前肠道准备方式是口服复方聚乙二醇电解质散, 推荐方法: 用量为208.68-278.24 g(3000-4000 mL), 服药时间为术前1 d下午或术前4 h. 鉴于结直肠手术术前需禁饮食, 亦考虑到患者需要足够休息时间, 故临床上通常于术前1 d 2:00 pm开始服药.

相关报道

结直肠癌患者术前肠道准备重要性一直受到重视, 据文献报道完成肠道准备和结肠镜检查开始时间的间隔缩短, 可以获得更好的肠道准备质量. 这是因为胃、肠、胰腺、胆道在肠道清洁之后仍不断的分泌, 经过一段时间, 这些分泌物流入结肠, 使得肠道内容物增多再次肮脏. 表明服药时间影响肠道准备效果.

创新盘点
本研究通过对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速.

表 1 3组患者肠道清洁度的比较 *n*(%)

分组	*n*	肠道清洁度	
		差(0-4分)	优良(5-9分)
A组	80	13(16.25)	67(83.75)
B组	50	6(12.00)	44(88.00)
C组	80	2(2.50)	78(97.50)[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* A组; [c]*P*<0.05 *vs* B组.

入肛.

3组患者术前晚均进流质饮食, 术前8-12 h禁食, 4 h禁饮水[3], 手术前1 h行结肠镜检查并定位.

1.2.2 评估: 评估采用单盲法, 由同一内镜医师在肠镜检查后进行评价记录.

肠道清洁质量评价: 采用Boston肠道准备评估量表[4], 将结肠分为3段, 分别为右侧结肠(回盲部、升结肠)、中段结肠(横结肠、降结肠)和左侧结肠(乙状结肠、直肠), 每段结肠评分为3分, 总计9分. 3分: 肠道准备良好, 全肠无粪渣或潴积较少量清澈液体, 视野清晰, 不影响进镜及观察; 2分: 肠道准备较好, 可有少量粪渣或潴积较多清澈液体和气泡, 视野尚清, 吸引后不影响观察; 1分: 肠道准备欠佳, 有较多粪便黏附于肠壁或潴积, 有较多浑浊粪便液体, 视野模糊, 影响进镜与肠壁的观察, 有经验术者勉强可进回盲部; 0分: 肠道准备不佳, 肠壁积满糊状便或粪水, 很难进镜与观察. 总评分在4分以上者为满意.

患者对肠道准备耐受性评价[5]: 优: 患者无头晕、乏力、心悸、出冷汗症状, 完全可耐受, 愿意接受第二次肠道准备, 对此无恐惧感; 良: 患者有轻度头晕、乏力、心悸、出冷汗症状, 虽然饥饿感明显, 但尚能耐受; 差: 患者头晕、乏力、心悸、出冷汗症状明显, 无法耐受.

统计学处理 本资料采用SPSS18.0统计软件进行分析, 两组间率的比较采用χ^2检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

应用要点
对结直肠癌患者术前肠道准备应用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露, 调整用药时间和联合用药, 显著提高了肠道准备效果, 此研究结果必将广泛应用于结直肠癌患者的术前肠道准备中.

2 结果

2.1 两组患者肠道清洁度的比较 A、B、C组患者肠道清洁度评分>4分者分别为67例、44例和78例, C组肠道清洁满意度优良率高于A组和B组(97.50% *vs* 83.75%, 88.00%), 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 3组患者耐受性的比较 A组耐受性为优者50例, B组38例, C组65例, 3组比较, B组和C组患者耐受性为优的均高于A组(81.25%, 76.00% *vs* 62.50%), 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

目前, 对于肠道准备指南还没有具体的推荐[6]. 近几年肠道外科的快速康复理念日益深入, 传统的饮食管理是手术前2-3 d给予半流质饮食, 术前1 d进流质饮食. 近年来, 在快速康复理念的指导下, 术前不再提倡长时间的禁食. 目前多在手术前3 d进易消化饮食, 术前晚进流质饮食, 当天禁食, 这样既可以使患者的肠道清洁达到优良状态, 又可以提高患者的舒适度和耐受性[7]. 董雪云等[8]研究表明使用术前6 h禁食、2 h禁饮的饮食方案可以有效减轻应激反应, 促进患者术后康复. 虽然目前有许多新的术前肠道准备方法, 目的在于尽可能减少对患者的内环境影响, 但我们仍处于引入快速康复外科理念的初期, 因此我们在传统肠道准备方法的基础上进行改进, 以期获得较好的肠道准备效果[9-12].

肠道准备是胃肠手术成功的关键步骤之一, 肠道清洁的程度对术后感染的控制、肠道功能恢复及减少相关并发症有直接影响[13]. 复方聚乙二醇电解质散是一种等渗口服清肠剂, 在清洁肠道的同时不引起渗透压改变, 因此比较安全、可靠. 有研究[14]认为聚乙二醇电解质散剂应用于大肠癌术前肠道准备, 其具有肠道清洁效果好, 使用方法安全、有效, 不影响机体的水、电解质平衡, 对肿瘤组织刺激性小, 患者痛苦少的优点. 开塞露的主要成分是甘油和山梨醇, 利用甘油和山梨醇带来的高渗作用, 让更多的水分渗入肠腔, 软化大便, 刺激肠壁, 反射性地引起排便反应. 同时, 甘油本身也能起到一定的润滑作用. 甘油进入直肠后不被吸收, 可软化大便, 机械性刺激直肠壁平滑肌, 反射性引起结直肠收缩, 肛门括约肌舒张, 腹肌和膈肌收缩使腹压增加, 促进粪便和气体排除. 国外有学者通过口服复方聚乙二醇电解质散联合甘油灌肠方法准备肠道, 由此, 我们加以改进, 研究了复方聚乙二醇电解质散联合开塞露的肠道准备方法, 本次研究显示: C组肠道清洁满意度

表 2　两组患者耐受性的比较 *n*(%)

分组	*n*	耐受性		
		优	良	差
A组	80	50(62.50)[ac]	23(28.75)	7(8.75)
B组	50	38(76.00)	10(20.00)	2(4.00)
C组	80	65(81.25)	13(16.25)	2(2.50)

[a]*P*<0.05 *vs* B组; [c]*P*<0.05 *vs* C组.

优良率高于A组和B组, 差异具有统计学意义(*P*<0.01), 提示复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用药, 肠道清洁度高, 尤其占优比例高, 效果良好, 肠道准备的时机比饮食限制更重要. B组和C组耐受性为优的患者明显高于A组, 差异具有统计学意义, 提示科学的安排服药时间可提高患者耐受性, 改良肠道准备方法患者耐受性好, 能够减轻患者的不适更利于患者接受.

复方聚乙二醇电解质散用于术前肠道清洁准备的推荐方法: 用量为208.68-278.24 g(3000-4000 mL), 服药时间为术前1 d下午或术前4 h. 鉴于结直肠手术术前需禁饮食, 亦考虑到患者需要足够休息时间, 故临床上通常于术前1 d 2:00 pm开始服药, 但应用中发现该方法准备肠道存在手术过程中肠腔粪水较多, 需要多次吸引, 手术时间较长等问题. 同时在术前往往还需灌肠补救. 据此, 我们参考文献[3], 于术前12 h口服复方聚乙二醇电解质散剂208.68 g, 术前2 h开塞露40 mL入肛. 使用开塞露的目的在于一方面可使患者肠腔内残余粪水排出, 另一方面可以检验服药效果, 避免反复灌肠给患者带来不适. 改良的结直肠癌患者术前肠道清洁准备方法, 显著提高了患者肠道清洁效果, 缩短了患者肠道准备时间, 保存了体力, 减少饥饿感、头晕、乏力、心悸、出冷汗及全身不适症状, 增强患者耐受性, 有利于手术后恢复.

据文献报道[15]完成肠道准备和结肠镜检查开始时间的间隔缩短, 可以获得更好的肠道准备质量. 这是因为胃、肠、胰腺、胆道在肠道清洁之后仍不断的分泌, 经过一段时间, 这些分泌物流入结肠, 使得肠道内容物增多再次肮脏. 根据术前禁饮时间4 h, 208.68 g复方聚乙二醇电解质散剂服药时间大约为2 h, 肠镜检查前快速肠道准备时间为4-6 h. 本研究给药时间定在手术前12 h, 以便于患者有足够的休息时间. 术前2 h肛入开塞露可以检验肠道准备效果或补救不足, 保证肠道准备有效性. 术前1 h行肠镜检查, 若显示肠道清洁度差, Boston评分<4分, 可给予补救措施, 避免了术中肠道清洁度欠满意, 操作困难. 建议有条件者术前常规行肠镜检查.

总之, 复方聚乙二醇电解质散联合开塞露行结直肠癌患者术前肠道准备效果好, 值得推广.

名词解释

肠道准备: 是结直肠手术围手术期护理的一个重要内容, 通过物理或机械方法使肠道达到肠内容物彻底清除使肠管空虚、无菌, 以便医生在手术过程中操作. 减少术后吻合口瘘、感染等并发症. 在肠道准备过程中的基本原则是不增加患者的不适、不影响机体的内稳态、不增加肿瘤转移的机会.

4　参考文献

1 许东波. 结直肠癌术前肠道准备的研究进展. 天津护理 2014; 22: 84-85
2 陈宝红, 陈丽云, 张茂玲. 舒适性肠道清洁方法在妇科腹腔镜手术患者中的临床应用. 实用医学杂志 2013; 29: 2037-2039
3 陈孝平, 汪建平. 外科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 99-102
4 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
5 周丽华, 陈琼, 阳运超, 张仁翼. 口服磷酸钠盐与聚乙二醇的清肠效果自身对照研究. 西部医学 2010; 22: 1475-1477
6 姚宏伟, 刘荫花. 结直肠术前肠道准备的利与弊. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 537-539
7 黄歆. 不同饮食准备对肠道清洁度与患者舒适度的影响. 上海护理 2011; 11: 40-41
8 董雪云, 韦瑞丽, 陈德凤, 莫新少. 改进结直肠癌患者围手术期饮食方案的应用及效果评价. 结直肠肛门外科 2012; 18: 327-329
9 王刚, 汪志伟. 加速康复外科的术前准备在结直肠手术中的应用. 肠外与肠内营养 2010; 17: 280-282
10 袁强, 杜峻峰. 单一应用磷酸钠盐口服溶液在大肠癌术前肠道准备中的临床观察. 临床军医杂志 2011; 39: 785-788
11 杨维建, 李娟. 健胃清肠合剂在腹部外科手术前肠道准备中的应用. 中医药导报 2011; 17: 38
12 丁宏达, 苏琪. 免疫微生态营养替代传统肠道准备在微创治疗结直肠癌中的应用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 940-944

同行评价
本文针对肠道手术的患者运用复方聚乙二醇电解质散联合开塞露用于结直肠癌患者术前肠道准备, 结果显示能显著提高肠道的清洁效果, 且简便、安全、有效、快速. 具有一定的临床指导价值.

13 陆丽华, 李芸芸, 纪丹妮, 王葵, 李锡锋, 张小峰, 施乐华. 聚乙二醇电解质散剂用于术前肠道准备的安全性与有效性. 护士进修杂志 2010; 25: 504-505
14 韩玉梅, 毕恒太. 聚乙二醇电解质散剂对大肠癌术前肠道清洁效果观察. 中国药物与临床 2010; 10: 1398-1399
15 汪静, 杨建峰. 早晨服用聚乙二醇电解质散行肠道准备的效果. 医学研究杂志 2012; 41: 160-164

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5399

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5399-5402
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用

刘 华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞

刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞, 南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科 江苏省淮安市 223300

刘华, 主治医师, 主要从事肿瘤内科放化疗及综合治疗的研究.

作者贡献分布: 此文主要由刘华完成; 研究过程由刘华、戴伟杰、徐丽娟、宋亚颀及陈小飞操作完成; 试剂提供和数据分析由刘华与戴伟杰完成; 本论文写作由刘华完成.

通讯作者: 陈小飞, 主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路6号, 南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科.
407508442@qq.com
电话: 0517-84907276

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers

Hua Liu, Li-Juan Xu, Ya-Qi Song, Wei-Jie Dai, Xiao-Fei Chen

Hua Liu, Li-Juan Xu, Ya-Qi Song, Wei-Jie Dai, Xiao-Fei Chen, Department of Medical Oncology, the First People's Hospital of Huaian, Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Fei Chen, Chief Physician, Department of Medical Oncology, the First People's Hospital of Huaian, Affiliated to Nanjing Medical University, 6 Beijing West Road, Huaiyin District, Huaian 223300, Jiangsu Province, China. 407508442@qq.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of cinobufacini combined with chemotherapy in the treatment of gastrointestinal malignancies.

METHODS: One hundred and twenty patients with gastrointestinal malignancies were divided into either a study group or a control group. The study group was given cinobufacini combined with chemotherapy, and the control group was given chemotherapy alone. The clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The response rate was significantly higher in the study group than in the control group (61.7% *vs* 43.3%, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in KPS score between the two groups (study group *vs* control group: 56.8 points ± 5.9 points *vs* 55.9 points ± 6.3 points, $P > 0.05$); after treatment, the KPS score was significantly higher in the study group than in the control group (78.9 points ± 6.7 points *vs* 65.8 point ± 6.0 points, $P < 0.05$). The incidence of toxic side effects was significantly lower in the study group than in the control group (8.3% *vs* 21.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Cinobufotalin combined with chemotherapy for patients with gastrointestinal cancers significantly reduces the occurrence of side effects and complications associated with chemotherapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal cancer; Cinobufotalin; Chemotherapy; Clinical results; Comparative study

背景资料
化疗在消化系恶性肿瘤治疗中具有较好的应用效果, 但是化疗过程中所带来的不良反应相对比较大, 且对康复效果并不是很理想. 因此, 如何降低消化系恶性肿瘤化疗中的不良反应是整个治疗关注的重点.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿
本次临床研究主要就消化系恶性肿瘤化疗与华蟾素联合治疗效果进行分析, 并且重点探讨华蟾素在降低化疗中的不良反应效果和提高患者身体功能状况.

Liu H, Xu LJ, Song YQ, Dai WJ, Chen XF. Cinobufacini combined with chemotherapy for treatment of gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5399-5402 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5399.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5399

摘要

目的: 探讨华蟾素与化疗联合治疗消化系恶性肿瘤的临床效果.

方法: 选取淮安第一人民医院2012-01/2013-12间的120例消化系恶性肿瘤患者作为此次临床研究对象, 采取前瞻性临床对照研究将120例患者分为研究组与对照组, 研究组给予华蟾素配合化疗治疗, 对照组给予单纯化疗治疗, 观察两组的临床治疗效果.

结果: 研究组 *vs* 对照组临床治疗有效率为61.7% *vs* 43.3%, 两组的数据差异有统计学意义(P<0.05). 治疗前研究组 *vs* 对照组KPS评分为56.8分±5.9分 *vs* 55.9分±6.3分, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后研究组 *vs* 对照组KPS评分为78.9分±6.7分 *vs* 65.8分±6.0分, 差异有统计学意义(P<0.05). 研究组 *vs* 对照组患者不良反应发生率为8.3% *vs* 21.7%, 两组数据的差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中对于消化系恶性肿瘤患者应用华蟾素联合化疗治疗效果显著, 降低化疗中的并发症与不良反应, 值得临床中应用与推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化系恶性肿瘤; 华蟾素; 化疗; 临床效果; 对照研究

核心提示: 消化系恶性肿瘤化疗过程中面临的问题一直是临床医师们研究的重点, 而本研究阐述华蟾素在消化系恶性肿瘤化疗中的应用优越性.

相关报道
临床中对于消化系恶性肿瘤化疗的治疗效果已经有较多的报道, 均认为具有较好的临床效果, 但是化疗中的不良反应一直以来是临床中的常见问题, 而华蟾素在抗肿瘤中具有一定的优越性, 并且在降低化疗不良反应方面也具有显著的效果.

刘华, 徐丽娟, 宋亚颀, 戴伟杰, 陈小飞. 华蟾素配合化疗在消化系恶性肿瘤治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5399-5402 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5399.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5399

0 引言

消化系恶性肿瘤是临床中常见肿瘤之一, 在临床中具有较高的发病率, 尤其对患者的生活质量具有重要的影响. 临床中对于恶性肿瘤患者的治疗主要以手术治疗, 术后辅以化疗, 但是单纯的化疗出现的并发症比较多, 使得整体效果并不是很理想. 而华蟾素在临床中具有较好的解毒和消肿以及止痛的作用, 在恶性肿瘤治疗中也具有一定的优势[1,2]. 因此, 本次研究重点探讨华蟾素与化疗联合治疗恶性消化系肿瘤的临床效果, 采取对照临床研究, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取淮安第一人民医院2012-01/2013-12的120例消化系恶性肿瘤患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各60例. 研究组男性患者33例, 女性患者27例, 患者的年龄区间44-80岁, 平均年龄61.8岁±5.6岁. 临床TNM分期: Ⅲ期35例, Ⅳ期25例. 病理类型: 胃癌20例, 结肠癌25例, 直肠癌15例. 组织学类型: 腺鳞癌25例, 鳞癌20例, 其他类型癌15例. 对照组男性患者35例, 女性患者25例, 患者的年龄区间43-79岁, 平均年龄60.9岁±6.3岁. 临床TNM分期: Ⅲ期36例, Ⅳ期24例. 病理类型: 胃癌21例, 结肠癌27例, 直肠癌12例. 组织学类型: 腺鳞癌27例, 鳞癌21例, 其他类型癌12例. 研究组与对照组患者的性别和年龄以及临床分期以及病理类型等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 使用药物: 奥沙利铂, 批准文号: 国药准字H20064297, 江苏奥赛康药业股份有限公司; 葡萄糖注射液, 批准文号: 国药准字H14022481, 山西恒大制药有限公司; 亚叶酸钙, 批准文号: 国药准字H20093085, 南京臣功制药股份有限公司; 氟脲嘧啶, 批准文号: 国药准字H44020127, 广州白云山光华制药股份有限公司; 华蟾素, 批准文号: 国药准字Z34020275, 安徽金蟾生化股份有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 此次研究的对照组给予化疗治疗, 化疗方案: 130.0 mg/m^{2}奥沙利铂+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, d1. 100.0 mg亚叶酸钙+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, d1-d5静脉滴入500.0 mg氟脲嘧啶. 750.0 mg/(m^2•d)氟脲嘧啶, 连续72 h泵入. 3 wk为1个周期, 连续治疗6个周期. 研究组在对照治疗基础上给予华蟾素治疗, 化

表 1　研究组与对照组临床治疗有效率对比观察 [*n* = 60, *n*(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
研究组	15	22	18	5	37(61.7)
对照组	11	15	24	10	26(43.3)
χ^2值					6.073
*P*值					<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 2　研究组与对照组治疗前后KPS评分对比 [*n* = 60, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
研究组	56.8 ± 5.9	78.9 ± 6.7
对照组	55.9 ± 6.3	65.8 ± 6.0
*t*值	0.811	11.315
*P*值	>0.05	<0.05

疗当天静脉点滴20.0 mL华蟾素+5.0%葡萄糖注射液250.0 mL, 连续治疗10 d[3]. 两组对象均给予5-羟色胺受体抑制剂进行止吐, 并观察其临床治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗有效率; (2)功能状况改善情况; (3)不良反应.

1.2.3 评定标准: 疗效评定标准: 依据RICIST实体瘤疗效标准评估[4], 分4个部分: (1)完全缓解(complete response, CR): 病灶完全消失, 无新病灶出现, 肿瘤标志物也降到正常, 持续时间>4 wk; (2)部分缓解(partial response, PR): 病灶最长直径之和缩小值>30.0%, 持续时间>4 wk; (3)稳定(stable disease, SD): 病灶最长直径之和缩小未达到PR, 或者增大未达到疾病进展(progressive disease, PD)情况; (4)PD: 病灶最大直径>20.0%, 或出现有新病灶. 临床治疗有效率CR%+PR%.

功能状况评定标准: 依据卡氏(KPS)功能状态评分标准进行评估, 分值为0-100分, 分值越高则表示身体功能状况越好, 分数越低则表示身体功能状况越低[5].

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

表 3　研究组与对照组不良反应发生率观察 [*n* = 60, *n*(%)]

分组	恶心呕吐	腹泻	白细胞计数降低	发生率(%)
研究组	3	1	1	5(8.3)
对照组	7	3	3	13(21.7)
χ^2值				9.244
*P*值				<0.05

2 结果

2.1 临床疗效对比观察 研究组临床治疗有效率61.7%, 对照组临床治疗有效率43.3%, 研究组明显高于对照组, 两组数据差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 治疗前后功能状况改善情况观察 通过对两组治疗前后KPS评分对比分析, 治疗前研究组与对照组KPS评分比较无统计学意义(*P*>0.05); 治疗后两组KPS评分均较治疗有不同程度的提高, 且研究组提高程度高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应观察 研究组患者不良反应发生率8.3%, 对照组患者不良反应发生率21.7%, 研究组明显低于对照组, 两组数据的差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

消化系恶性肿瘤在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的身体健康和生活质量. 临床中对于消化系恶性肿瘤患者常常采取手术治疗和化疗治疗, 并且在临床中具有较好的临床效果. 常规的化疗治疗伴随的不良反应相对比较大, 且远期的临床效果并不是很理想. 因此, 如何减轻化疗治疗的不良反应是临床医师们关注的重点.

华蟾素注射液主要是从蟾皮中所提取的一种水溶性注射液, 该药的主要成分是吲哚生物碱和蟾蜍毒精, 具有提高患者身体免疫力的作用[6-8]. 临床研究[9,10]显示, 蟾蜍在肿瘤治疗中具有一定的优势, 在临床中具有解毒散结和消积利水的作用. 现代药理研究[11]显示, 该药具有广谱的抗肿瘤作用, 并且可以提高患者机体中免疫球蛋白G水平, 尤其对癌细胞的DNA与RNA合成具有显著的抑制作用. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于消化系恶性肿瘤患者在常规化疗治疗基础上联合华蟾素具有

创新盘点
本次研究中对消化系恶性肿瘤患者的临床治疗效果进行分析, 并分析化疗治疗中联合华蟾素对降低化疗不良反应的临床效果, 旨在提高消化系恶性肿瘤患者的临床治疗效果与身体状况.

应用要点
该研究在临床实际中的应用效果显著, 并且对降低消化系恶性肿瘤化疗中的不良反应具有较好的指导作用, 对以后在临床中推广华蟾素治疗恶性肿瘤具有显著的意义.

显著的临床效果. 数据显示, 研究组临床治疗有效率61.7%, 显著的高于对照组的43.3%, 差异有统计学意义. 由此说明, 临床中华蟾素联合化疗治疗效果显著的高于单纯化疗治疗效果. 临床研究还显示, 治疗后两组KPS评分均较治疗有不同程度的提高, 且研究组提高程度高于对照组. 进一步说明, 临床中华蟾素联合化疗治疗可以更好的提高消化系恶性肿瘤患者的身体状况, 更好的康复. 研究显示, 华蟾素还具有增强其胃肠道功能状况, 对其肝脏具有较好的保护作用. 华蟾素在临床中还可以减轻化疗药物对细胞膜的损伤作用, 并提高自由基清除酶超氧化物歧化酶的活性, 从而大大地降低过氧化脂质的含量, 避免细胞的损害, 减轻化疗的不良反应. 陈为民[12]研究显示, 华蟾素注射液联合化疗药物在恶性胸腹积液中具有较好的临床效果, 且极大地改善患者的身体状况. 另外, 朱为康等[13]研究也显示, 华蟾素联合CapeOX方案在胃癌中具有显著效果, 并且减少不良反应的发生, 提高临床用药的安全性. 这一结论与本研究相符, 本文研究也显示, 研究组化疗不良反应发生率8.3%, 明显的低于对照组的21.7%. 由此说明, 华蟾素联合化疗治疗消化系恶性肿瘤可以减轻化疗治疗中的不良反应, 提高治疗的安全性[14,15].

总之, 消化系恶性肿瘤患者应用华蟾素联合化疗治疗效果显著, 降低化疗中的并发症与不良反应, 提高身体功能状况, 值得临床中应用.

名词解释

生活质量: 又被称为生存质量或生命质量. 全面评价生活优劣的概念. 通常指社会政策与计划发展的一种结果.

同行评价

该研究在临床中的应用价值高, 尤其对同行具有较好的指导作用. 文章可读性强, 观点鲜明, 具有较好的临床实际指导意义.

4 参考文献

1 李菊. 华蟾素片联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. 中国医药导刊 2011; 13: 1907-1908
2 何玮. 中药华蟾素对晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响. 中医临床研究 2014; 6: 19-20
3 汝文文, 张路, 王东亮, 王凤山, 唐伟. 华蟾素预防和治疗原发性肝癌的临床研究进展. 中国药物评价 2014; 31: 92-95
4 袁梅美, 惠起源. 华蟾素抗恶性肿瘤的研究进展. 中国医药导报 2014; 11: 44-46
5 王玲玲, 王建清, 常小红. 华蟾素联合顺铂对非小细胞肺癌作用的研究进展. 肿瘤学杂志 2013, 19: 758-761
6 孙韬. 华蟾素注射液外治法多途径治疗恶性肿瘤疗效观察. 第五届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十四届全国中西医结合肿瘤学术大会, 2014
7 韦有亮, 黄子团, 曾锋, 梁永明, 韦承德. 华蟾素联合介入疗法治疗110例中晚期肝癌的临床分析. 微创医学 2013; 8: 744-745
8 黄琼, 董晶. 华蟾素注射液肝动脉灌注配合XELOX化疗方案治疗胃癌肝转移疗效观察. 中国中医药科技 2014; 21: 311-312
9 Cheng L, Chen YZ, Peng Y, Yi N, Gu XS, Jin Y, Bai XM. Ceramide production mediates cinobufotalin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015; 36: 5763-5771 [PMID: 25724183 DOI: 10.1007/s13277-015-3245-1]
10 Kai S, Lu JH, Hui PP, Zhao H. Pre-clinical evaluation of cinobufotalin as a potential anti-lung cancer agent. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452: 768-774 [PMID: 25201730 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.147]
11 向先玉, 周荣耀. 健脾补肾方加减联合华蟾素治疗消化系恶性肿瘤的临床疗效观察. 世界中医药 2013; 8: 300-303
12 陈为民. 华蟾素注射液联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腹积液临床观察. 实用临床医药杂志 2013; 17: 115-116
13 朱为康, 李雁, 侯风刚, 陈旻, 周奕阳. 华蟾素联合CapeOX方案治疗晚期胃癌疗效观察. 中国医药导报 2012; 9: 35-36
14 龙德, 赵永心, 卢慕舜, 徐舒, 赵燕, 李菁. 华蟾素治疗中晚期原发性肝癌HBV-DNA高表达患者的近期疗效. 广州中医药大学学报 2014; 31: 35-39
15 徐晓颖, 李秀荣, 李娜, 李国权. 华蟾素联合化疗治疗晚期恶性肿瘤56例疗效分析. 中国中医药咨讯 2011; 3: 42, 31

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5403

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5403-5411
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价

金晓欢, 林 征, 李 莎, 王美峰

金晓欢, 李莎, 南京医科大学护理学院 江苏省南京市 210029

林征, 南京医科大学第一附属医院护理部 江苏省南京市 210029

王美峰, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

金晓欢, 在读硕士, 主要从事内科护理学的研究.

江苏省重点学科建设项目“护理学”基金资助项目, No. JX10617801

作者贡献分布: 此课题由金晓欢、林征及王美峰设计; 研究过程、文献筛选、数据分析由金晓欢与李莎操作完成; 论文写作由金晓欢完成; 林征审校.

通讯作者: 林征, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院护理部. linzheng100@163.com
电话: 025-68137320

收稿日期: 2015-09-30
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review

Xiao-Huan Jin, Zheng Lin, Sha Li, Mei-Feng Wang

Xiao-Huan Jin, Sha Li, Nursing College of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Zheng Lin, Department of Nursing, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Mei-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Provincial Key Discipline (Nursing Discipline) Construction Fund, No. JX10617801

Correspondence to: Zheng Lin, Professor, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. linzheng100@163.com

Received: 2015-09-30
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) on symptoms, psychology and quality of life in patients with functional constipation (FC).

METHODS: The reported studies about the efficacy of TENS in improving symptom of FC were retrieved up to May 2015 based on five English databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, ScienceDirect, and Web of Science and four Chinese databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP Database and China Biology Medicine disc (CBM). The methodological quality was evaluated using the Jadad scale. Meta-analysis of eligible studies was performed using RevMan5.1. Data which were unable to convent or merge were described via descriptive analysis.

RESULTS: A total of 8 studies were included. Results of analysis indicated that: (1) TENS was superior to mosapride citrate or sham transcutaneous neuromodulation (TN) in improving the symptoms of constipation and showed the same effect as

背景资料
经皮神经电刺激是近些年关注较多的用于治疗功能性胃肠病的非药物疗法, 特别是在治疗功能性便秘方面, 不论是与传统的电针还是药物相比, 经皮神经电刺激均有明显的优势, 但目前尚无相应的系统评价做指导. 故本文收集相关资料, 系统评价经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)对功能性便秘(functional constipation, FC)的疗效, 为以后的研究提供参考.

同行评议者
刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

研发前沿
有大量的研究报道针刺或电针治疗FC的有效性和安全性, 但是目前关于经皮神经电刺激治疗功能性便秘的报道仍然相对较少, 缺乏大样本多中心的研究, 对于穴位的选择, 不同的刺激方式下疗效差异, 包括刺激参数、刺激频率、周期安排以及所涉及的机制和远期疗效都值得探讨.

polyethylene glycol or electroacupuncture (except stool consistency) (P < 0.05); (2) TENS outperformed laxative or sham TN in accelerating colonic transit (MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P < 0.00001); (3) Compared with electroacupuncture or sham TN, TENS could significantly reduce the anxiety and depression levels and improve the quality of life (SAS score: MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67, MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P < 0.00001; SDS score, MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P < 0.00001).

CONCLUSION: TENS had a certain therapeutic effect on FC, and it could reduce the anxiety and depression levels and improve the quality of life of the patients. Compared with laxative or electroacupuncture, TENS is user-friendly and shows fewer side effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcutaneous electric nerve stimulation; Functional constipation; Efficacy; Psychology; Quality of life; Systematic review

Jin XH, Lin Z, Li S, Wang MF. Transcutaneous electric nerve stimulation in treatment of functional constipation: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5403-5411 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5403.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5403

摘要

目的: 系统评价经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)对功能性便秘(functional constipation, FC)患者临床症状、心理状况及生活质量的影响.

方法: 检索建库至2015-05的英文数据库Pubmed、Embase、Cochrane Library、ScienceDirect、Web of Science和中文数据库中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)中关于TENS治疗FC的随机对照实验研究, 根据改良Jadad评价标准进行质量评价, 采用RevMan5.1软件进行数据合并分析, 无法转换合并的数据采用描述性分析.

结果: 共纳入8个随机对照研究, 分析结果显示: (1)TENS在改善便秘症状各指标的评价中优于枸橼酸莫沙必利、假刺激, 与福松、普通电针相当(除便质改善弱于普通电针), 差异有统计学意义(P<0.05); (2)TENS可以加快结肠转运, 效果优于药物、假刺激(MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P<0.00001); (3)与普通电针、假刺激相比, TENS可以改善患者焦虑、抑郁情绪, 提高患者生活质量[焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)疗前疗后差值效应量分别为MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67, MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P<0.00001; 抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)疗前疗后差值合并效应量为MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P<0.00001].

结论: TENS治疗FC疗效肯定, 能够改善患者心理状况、提高患者生活质量. 相对于药物或普通电刺激, 其不良反应小, 操作简便, 适合临床和家庭应用的推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经皮神经电刺激; 功能性便秘; 疗效; 心理; 生活质量; 系统评价

核心提示: 经皮神经电刺激可以改善功能性便秘患者便秘相关症状指标, 加快结肠转运, 改善焦虑抑郁情绪, 提高患者生活质量, 具有良好的应用价值.

金晓欢, 林征, 李莎, 王美峰. 经皮神经电刺激治疗功能性便秘的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5403-5411
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5403.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5403

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)表现为持续排便费力、排便次数少、排便不尽感、粪便干硬, 但患者缺乏能够解释便秘症状的器质性病因[1]. 流行病学资料显示全世界范围内受便秘困扰的人群在0.7%-79.0%, 平均约为16%, 且发病率呈逐年上升趋势[2]; 在我国慢性便秘的患病率为6%-20%, 其中大部分为FC[1]. 由于FC的病因及发病机制尚不明确, 这也给治疗带来了一定的限制, 目前药物仍然是临床上最为常用的治疗手段, 美国的一项调查[3]显示, 72%的便秘患者表示采用药物治疗, 且43%的患者对其疗效不满意. 一项国家卫生与健康调查[4]显示, 便秘严重影响了患者的生活质量, 包括生理和心理

方面, 而对于治疗结果的不满意使得患者的生活质量更趋下降, 加重患者的心理负担, 考虑到药物的不良反应及其远期疗效, 越来越多的患者更青睐非药物疗法[5]. 经皮神经电刺激(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)是通过电刺激仪器借助透皮贴等将固定参数的电流附加在特定的穴位或者对结肠运动起调节的相应体表脊神经节段的一种治疗[6], 是目前发展起来的一种治疗FC的新疗法, 在神经胃肠病学中备受关注. 临床上有不少文献指出TENS治疗FC有一定效果, 且安全可靠, 但目前尚无相应的系统评价做指导. 本文旨在系统评价TENS对FC的疗效, 并总结评价相关的实验设计和干预措施, 为以后的研究提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选择的英文数据库包括Pubmed、Embase、Cochrane Library、Sciencedirect、Web of Science, 中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM); 截止至2015-05所发表的文章. 中文检索词: “便秘”、“慢性便秘”、“功能性便秘”、“体表电刺激”、“经皮电神经刺激”、“经皮电针刺激”、“经皮电神经调节”、“经皮穴位刺激”、“韩氏穴位神经刺激”、“干扰电流治疗”. 英文检索词: “constipation”、“astriction”、“dyschezia”、“colonic inertia”、“trans* electric* stimulation”、“transcutaneous electroacupuncture”、“transcutaneous neuromodulation”、“transcutaneous tibial nerve stimulation”、“interferential therapy”、“electric* stimulation”. 采用题名、摘要、关键词或主题词. 语言: 中文或英文.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 研究对象符合罗马III功能性便秘的诊断标准[7]; 干预措施为经皮神经电刺激或经皮穴位电刺激, 对照措施不限; 研究类型为临床随机对照实验.

1.2.2 排除标准: 研究对象<18岁的非成人; 研究对象干预措施为通过针刺的电刺激或者不能明确是经皮电刺激; 不包含主要结局评价指标或数据不完整的文献; 回顾性研究、个案报告; 会议摘要、口头报告.

1.2.3 结局指标: 主要指标包括便秘症状相关指标, 如有效率、便秘相关症状积分、排便频率、粪便性状; 次要指标包括生活质量、心理状况.

1.2.4 文献质量评价与数据处理: 文献质量评价采用改良Jadad量表进行, 所有步骤由两名评价员完成, 对有分歧而难以确定的文献咨询第三方; 质量评价包括随机方法、分配隐藏、盲法及失访退出[8,9].

统计学处理 采用RevMan5.1软件进行数据合并分析, 计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, MD)作为合并统计量, 计数资料采用比值比(odd ratio, OR)作为合并统计量; 所有统计量可信区间(confidence interval, CI)均计算95%CI, 设检验水准 = 0.05; 异质性I^2<50%时, 采用固定效应模型分析, 当I^2≥50%时, 采用随机效应模型分析, 异质性过高I^2>75%, 无法转换合并的数据采用描述性分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 文献检索情况 文献的检索结果如图1所示, 检索数据库获得文献972篇, 查重后剩余572篇, 排除不相关文献554篇, 阅读全文文献18篇, 排除8篇小儿研究、1篇[10]数据不完整文献、1篇[11]非随机对照研究文献, 最终有8篇[12-19]临床随机对照研究被纳入, 其中中文文献7篇, 英文文献1篇; 6篇为期刊文献, 2篇为学位论文.

2.2 文献质量评价 文献的质量评价如表1所示, 根据改良Jadad量表, 1-3分视为低质量文献, 4-7分视为高质量文献[9]. 纳入的文献1篇[16]得分2分, 2篇[12,15]得分3分, 5篇[13,14,17-19]得分4分; 6项研究[13-15,17-19]采用了恰当的随机方法, 2项研究[12,16]仅提及随机; 8项研究[12-19]均不清楚或未提及具体的分配方案; 仅1项研究[12]提到了盲法; 1项研究[12]提及失访数目和理由, 另7项研究[13-19]从数据上显示无失访.

2.3 纳入研究的一般情况 所有研究的研究对象纳入标准均采用罗马III标准诊断为功能性便秘, 其中有6项[13-16,18,19]研究对象为慢传输型便秘(slow transit constipation, STC), 1项[17]为出口梗阻型便秘(outlet obstruction

相关报道
经皮神经电刺激治疗功能性便秘的相关研究, 国内多见于成人, 而国外则多见于小儿, 在Lu等的关于经皮神经电刺激治疗小儿慢传输型便秘的系统评价中, 也证实了经皮神经电刺激的有效性, 肯定了这种简便无创的治疗手段.

创新盘点

经皮神经电刺激是目前发展起来的一种治疗FC的新疗法, 在神经胃肠病学中备受关注, 但目前仍处于起步阶段, 相关报道不多, 尚无相应的系统评价做指导.

表 1 纳入文献的质量评价表

纳入研究	随机方法	分配隐匿	盲法	失访/退出	得分
Zhang等[12], 2014	不清楚	未提及	不清楚	提及	3
迟旭[13], 2013	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
段建华[14], 2012	器械法随机	不清楚	未提及	无失访	4
史宁等[15], 2009	恰当	未提及	未提及	无失访	3
邱敏霞[16], 2009	不清楚	未提及	未提及	无失访	2
陈莉[17], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
迟旭等[18], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4
迟旭等[19], 2009	随机数字表	不清楚	未提及	无失访	4

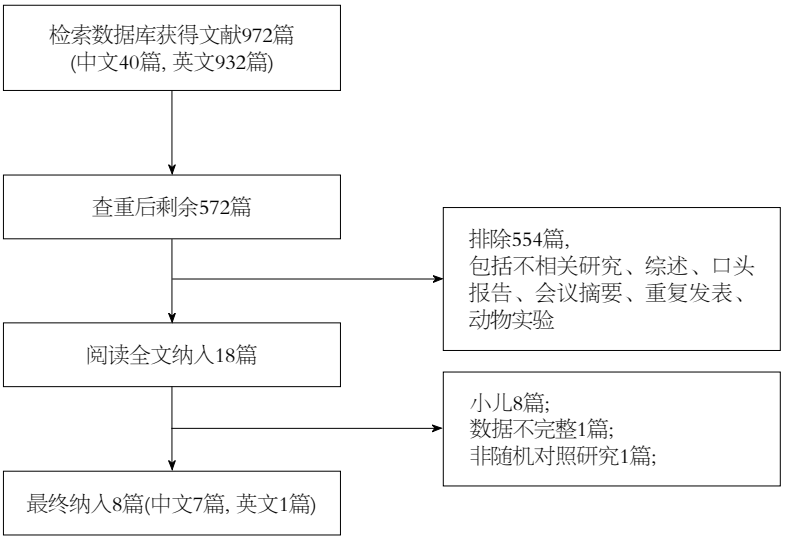


图 1 文献检索流程图.

constipation, OOC), 1项[12]未分型. 纳入研究的一般情况如表2所示: 对照组有3项研究[12,15,16]采用了假刺激组, 4项研究[13,14,18,19]采用了药物组, 1项研究[17]采用了普通电针组. TENS的刺激部位, 穴位采用最多的为足三里(7项[12-16,18,19]), 其次还有大肠俞、脾俞、三阴交、内关、天枢、腹结、下髎、胫骨神经; 刺激的时长, 多为每次30 min(7项[13-19]), 另1项[12]研究采用每次60 min; 刺激的频率为2次/d(3项[12,15,16]), 1次/d(3项[13,18,19])或5次/wk(2项[14,17]); 疗程2 wk(3项[12,15,16])或4 wk(5项[13,14,17-19]); 刺激的脉冲分脉冲串和疏密波两种, 脉冲串频率12次/min(2 s-on), 单个脉冲频率25 Hz, 波宽0.5 mA, 振幅2-10 mA; 疏密波, 频率2/100 Hz, 2 Hz波宽0.6 ms, 100 Hz波宽0.2 ms, 强度10-30 mA.

2.4 TENS组与对照组治疗FC疗效评价

2.4.1 总有效率: 有4项研究[13,17-19]采用了有效率作为评价指标. 迟旭等[13,18,19]的3项研究都显示TENS组有效率高于药物对照组, 且差异有统计学意义(P<0.05), 说明TENS疗效优于枸橼酸莫沙必利(疗效标准参考中华医学会外科学分会肛肠组“便秘诊治暂行标准”[20]); 陈莉[17]的研究结果显示TENS组的有效率高于普通电针组, 但差异无统计学意义(P>0.05), 说明TENS与普通电刺激疗效相当(疗效标准参考2004年国家卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》, 自拟疗效评价标准[17]).

2.4.2 症状积分: 有3项研究[12,15,16]采用了便秘症状积分作为评价指标. Zhang等[12]的研究显示便秘相关症状量表PAC-SYM[21]得分TENS组低于假刺激组, 差异有统计学意义(P<0.05), 史宁等[15]、邱敏霞[16]的结果显示, TENS组总症状得分低于假刺激组, I^2 = 89%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -8.95, 95%CI: -9.28--8.62;

表 2 纳入文献特征表

纳入研究	n	对照组	症状改善评价(TENS组 vs 对照组)				
			疗效(总有效率%)	症状积分	周排便频次(次数或得分)	大便性状	CTT
Zhang等[12], 2014	12	假刺激	–	PAC-SYM得分 TENS组<假刺激组[1]	次数(次) 3.70 ± 0.40>2.30 ± 0.60[1]	数据不完整	–
迟旭[13], 2013	60	药物(枸橼酸莫沙必利)	90.00 > 66.67[1]	–	–	–	排出率(%) 75.34 ± 20.89>70.84 ± 21.62[1]
段建华[14], 2012	64	药物(福松)	–	–	次数(次) 7.00 ± 1.46>6.90 ± 1.38	恢复率(%) 84.38>81.25	时间(h) 71.20 ± 8.60<85.40 ± 7.60[1]
史宁等[15], 2009	39	假刺激	–	总得分 9.05 ± 0.58<18.00 ± 0.46[1]	得分 0.90 ± 0.09<2.45 ± 0.12[1]	得分 1.30 ± 0.11<2.45 ± 0.11[1]	残余量(钡条, 个) 7.20 ± 1.20<11.80 ± 0.20[1]
邱敏霞[16], 2009	45	假刺激	–	总得分 13.57 ± 4.18<19.45 ± 2.38[1]	得分 0.78 ± 0.21<1.00 ± 0.26[1]	得分 0.73 ± 0.27<1.22 ± 0.29[1]	残余量(钡条, 个) 6.74 ± 7.06<12.73 ± 7.51[1]
陈莉[17], 2009	60	普通电针	73.33>70.00	–	得分 0.90 ± 1.16>0.80 ± 1.16	得分 1.10 ± 1.00>0.63 ± 0.81[1]	–
迟旭等[18], 2009	48	药物(枸橼酸莫沙必利)	91.67 > 70.83[1]	–	–	–	–
迟旭等[19], 2009	60	药物(枸橼酸莫沙必利)	90.00 > 66.67[1]	–	次数(次) 4.27 ± 1.26>4.20 ± 1.33[1]	Bristol分型 4.23 ± 0.81>3.26 ± 0.64[1]	–

[1]P<0.05. PAC-SYM便秘相关症状量表、症状积分、周排便频次得分、粪便性状得分越低, 症状越轻. 大便性状Bristol分型: 1: 分散的硬块似坚果; 2: 干硬团块状; 3: 干裂的腊肠状; 4: 柔软的腊肠状; 5: 软团, 边缘清楚; 6: 糊状便或泥浆状; 7: 水样便. TENS: 经皮神经电刺激; CTT: 结肠转运试验.

MD = -5.88, 95%CI: -7.86--3.90, P<0.00001. 3项研究[12,15,16]均提示TENS组对于FC总体症状的改善优于假刺激组.

2.4.3 排便频率: 有6项研究[12,14-17,19]采用了排便频率作为评价指标. 其中3项研究[12,14,19]结果显示TENS组周排便次数大于假刺激组或枸橼酸莫沙必利组, 差异有统计学意义(P<0.05), 而与福松组相当(P>0.05); 另3项研究[15-17]采用周排便频次得分, 史宁等[15]、邱敏霞[16]结果显示TENS组周排便次数高于假刺激组, I^2 = 100%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -1.55, 95%CI: -1.62--1.48; MD = -0.22, 95%CI: -0.36--0.08, P<0.00001, 陈莉[17]结果显示TENS组周排便频次得分与普通电针组相当, 效应量MD = 0.1, 95%CI: -0.49-0.69.

应用要点

经皮神经电刺激治疗功能性便秘的初步研究显示近期疗效良好, 相对与药物和普通电针有一定的优势, 由于这方面的研究处于起步阶段, 需要更多的大样本多中心高质量研究予以支持, 临床医生应根据实际情况进行循证决策.

名词解释
TENS: 是通过电刺激仪器借助透皮贴等将固定参数的电流附加在特定的穴位或者对结肠运动起调节的相应体表脊神经节段的一种治疗.

表 3 TENS组与对照组治疗FC生活质量、心理状况评价

纳入研究	生活质量(PAC-QOL)(TENS组 *vs* 对照组)	精神心理(TENS组 *vs* 对照组)
Zhang等[12], 2014	积分TENS组<假刺激组[1]	-
史宁等[15], 2009	-	SAS差值2.60±0.80>-1.50±1.00[1] SDS差值4.40±1.47>0.10±1.34[1]
邱敏霞[16], 2009	-	SAS差值4.15±0.98>1.38±1.11[1] SDS差值2.60±7.29>-0.17±5.03
陈莉[17], 2009	积分变化率(%) 32.71±36.74>29.51±21.13[1]	SCL-90积分变化率(%) 25.60±94.50>20.55±56.00

[1]P<0.05. PAC-QOL积分越高生活质量越差; SAS/SDS差值(疗前-疗后), 差值越大, 表示焦虑/抑郁改善越明显. TENS: 经皮神经电刺激; FC: 功能性便秘.

2.4.4 大便性状: 有6项研究[12,14-17,19]采用了大便性状作为评价指标. 与药物组相比, TENS改善便质优于枸橼酸莫沙必利, 差异具有统计学意义(P<0.05), 与福松相当(P>0.05); 史宁等[15]、邱敏霞[16]的结果显示, TENS改善便质优于假刺激组, I^2 = 98%, 不予以合并, 效应量分别为MD = -1.15, 95%CI: -1.22--1.08; MD = -0.49, 95%CI: -0.65--0.33, P<0.00001; Zhang等[12]的研究仅显示TENS组治疗后大便性状改善(Bristol分型评分1.8分±0.8分 *vs* 3.2分±0.6分), 但差异不具有统计学意义(P>0.05), 假刺激组治疗后大便性状未见改善; 陈莉[17]的结果显示, TENS改善便质比普通电针组效果差(MD = 0.47, 95%CI: 0.01-0.93).

2.4.5 其他排便症状: 有3项研究[15-17]显示, TENS能够改善患者的排便困难程度(P<0.01); 有2项研究[15,16]显示, TENS能够改善患者腹胀症状(P<0.01), 有3项研究[12,14,17]显示, TENS能够改善患者腹痛症状(P<0.05). 其次, TENS对排便时间、排便不尽感、肛门坠胀感、便意的改善也有统计学意义(P<0.05)[12,17].

2.4.6 结肠转运试验(CTT): 有4项研究[13-16]采用了CTT作为评价指标. 段建华[14]的研究结果显示TENS组结肠转运时间小于福松组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 迟旭[13]的研究结果显示TENS组钡条的排出率高于枸橼酸莫沙必利组, 差异有统计学意义(P<0.05), 史宁等[15]、邱敏霞[16]两项研究结果显示, 钡条的残余数量均小于假刺激对照组, I^2 = 0, 采用固定效应模型, 合并效应量MD = -4.62, 95%CI: -5.15--4.09, P<0.00001. 4项研究[13-16]均显示TENS组可以加快结肠转运, 效果优于药物、假刺激组.

2.5 TENS组与对照组治疗FC生活质量、心理状况评价 如表3所示, 有2项研究[12,17]采用了便秘相关生活质量量表PAC-QOL评价患者生活质量, 结果显示, 与假刺激组或普通电针组相比, TENS组改善生活质量更显著, 差异有统计学意义(P<0.05). 有3项研究[15-17]对患者的心理做了评价, 其中史宁等[15]、邱敏霞[16]采用焦虑/抑郁自评量表焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)/抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS), 原文作者未给出疗效差值的数据, 通过Cochrane组织提出的公式计算结果显示, 与假刺激组相比, TENS组可以改善焦虑抑郁, SAS疗前疗后差值, I^2 = 90%, 不予以合并, 效应量分别为MD = 4.10, 95%CI: 3.53-4.67; MD = 2.77, 95%CI: 2.16-3.38, P<0.00001, SDS疗前疗后差值, I^2 = 0, 采用固定效应模型, 合并效应量MD = 4.22, 95%CI: 3.36-5.08, P<0.00001. 陈莉[17]采用症状自评表SCL-90, 积分变化率TENS组高于普通电针组, 但差异无统计学意义.

2.6 不良反应 有1项研究[14]报道了TENS的不良反应, 出现刺激部位的灼热感, 1 wk后缓解.

3 讨论

通过对纳入的研究分析显示, TENS在治疗便秘的有效率、总体症状改善以及排便频率、便质改善方便有显著疗效, 特别是对于结肠的转运, TENS可以加快结肠的转运功能, 因而TENS对FC的疗效是肯定的. 与药

物相比, TENS在改善便秘的有效率、排便频率、便质等指标的评价中优于枸橼酸莫沙必利. 枸橼酸莫沙必利是选择性5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT4)受体激动剂, 能够加快结肠的运动, 从而改善患者便秘症状[22], 而TENS在便秘主观症状改善的各指标评价中与福松(聚乙二醇)相当, 但在加快结肠转运方面优于福松. 福松属于渗透性泻药, 是各便秘指南的推荐药物(Ⅰ级推荐水平, A级证据)[23,24]. 与刺激性泻药相比, 枸橼酸莫沙必利、福松的不良反应小, 安全性高, 疗效肯定, 以这两种药物作为TENS治疗的对照组, 充分说明了TENS的疗效. 与普通电针相比, TENS除了在便质改善方面效果稍弱, 其他疗效与其相当, 但是TENS治疗操作简便、无创, 避免了一些血肿、感染、晕针等不良事件, 无需专业的操作人员和进针技巧, 更适合临床的应用和家庭治疗的推广[6].

随着“生物-心理-社会”现代医学模式的发展, 患者的生活质量和心理状况越来越受到重视, 研究分析显示, TENS可以明显提高患者生活质量, 改善患者心理状态. 很多研究都显示FC患者的症状程度和生活质量呈负相关[25,26], TENS能够有效改善FC的临床症状, 与便秘症状有关的躯体不适、心理社会不适、负性情绪得到有效缓解, 从而使患者便秘相关生活质量得到提高. 国内外研究表明, FC患者存在一定程度的焦虑抑郁情绪, FC的发病机制不仅与肠道动力异常直接相关, 还易受精神心理因素的影响[27], 一项多中心研究[28]报道, 慢性便秘患者焦虑量表SAS、抑郁量表SDS评分异常高达29.7%、50.7%. 而对穴位的刺激可以通督调神, 通阳活络, 养脑安神, 从而改善患者的心理状态[29], 同时, 有研究发现, 针刺可以增加体内单胺类物质5-HT的含量, 达到抗抑郁的目的[30], 而便秘焦虑抑郁心理状态的改善, 又使得患者总体生活质量得到提高.

TENS的刺激点基本采用中医治疗便秘的穴位, 包括腹部的天枢、腹结, 背部的大肠俞、脾俞, 下肢的足三里、三阴交, 上肢的内关, 以及骶尾部的下髎. 其中应用最多的是足三里穴, 足三里是胃的下合穴, 可益气健脾胃, 润肠通下消滞, 一直是针灸治疗便秘极为常用的穴位[31], 除了本研究纳入的4项研究[13-16], 其他一些研究[32,33]针刺足三里可以明显加快结肠传输, 这种作用可能是通过胆碱能通路和氮能神经通路共同介导[32]. 近年来, 胫骨神经刺激点开始被应用于便秘的治疗, 并取得了很好的疗效[34], 胫骨神经刺激点位于足内踝上方, 其纤维束起源于骶尾神经根, 可对直肠、盆底肌起到调节作用[35], 相关研究显示, 刺激胫骨神经还可以改善肛门直肠抑制反射RAIR、直肠容量感觉阈值[12].

就纳入的研究显示, TENS刺激的时长与周期以及治疗的疗程差异比较大, 没有统一的标准, 也没有相关的研究比较不同刺激方式下疗效的差异, 国外的一项电刺激治疗小儿慢传输型便秘研究显示, 治疗两个月, 1/3的患儿症状改善维持两年以上[36], 然而对于TENS治疗成人FC, 目前缺乏刺激时长与疗效维持时间方面的研究, 需要进一步的研究来探讨最佳的刺激方式.

目前对于TENS治疗FC, 国外多见于小儿[37], 成人的研究极少, 国内则多见于成人, 未见小儿的相关报道. 总体来说, TENS治疗FC相关的研究, 文献量较少, 文献质量不高, 这使得我们纳入与主题相关的文献数量、质量有限. 纳入的各项研究采用不同的对照组, 对于结局指标评价的标准不够统一, 研究间存在较大的异质性, 部分数据在合并的过程中显示异质性较大, 不适合进行定量分析. 另外, 我们纳入的文献中有3项[13,18,19]是迟旭的研究, 因为其研究评价的指标不同, 最终我们都予以纳入. 部分研究的随机方法、分配隐藏不明确, 极少数文献提及了盲法与脱落, 同时研究的样本量偏小, 目前还没有多中心、大样本的研究报道, 这使得评价结果的力度不是十分有力, 结果仅供参考, 还需更多高质量文献予以证实. 未来的研究还需更多的大样本多中心高质量的研究, 同时对于TENS治疗FC的远期疗效也值得探讨.

同行评价

本文通过收集了国内外文献, 系统评价了TENS对FC患者临床症状、心理状况及生活质量的影响. 发现TENS治疗FC疗效肯定, 能够改善患者心理状况、提高患者生活质量. 相对于药物或普通电刺激, 其不良反应小, 操作简便, 适合临床和家庭应用的推广.

4 参考文献

1 柯美云, 方秀才. 《罗马Ⅲ: 功能性胃肠疾病》解读. 第1版. 北京: 科学出版社, 2012: 70-74

2 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI:

10.1016/j.bpg.2010.12.010]
3 Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599-608 [PMID: 17305761 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x]
4 Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2688-2695 [PMID: 21380761 DOI: 10.1007/s10620-011-1639-5]
5 Müller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe - an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 137-145 [PMID: 23126338 DOI: 10.1111/apt.12124]
6 刘诗, 巴莹. 体表电刺激治疗功能性便秘的研究进展. 第三军医大学学报 2013; 35: 2262-2264
7 德罗斯曼. ROMEⅢ中文翻译版. 第1版. 北京: 科学出版社, 2008: 587-597
8 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
9 梁万年. 医学科研方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-486
10 巴莹. 经皮电神经刺激治疗慢传输型便秘的疗效观察. 武汉: 华中科技大学, 2013
11 Queralto M, Vitton V, Bouvier M, Abysique A, Portier G. Interferential therapy: a new treatment for slow transit constipation. a pilot study in adults. *Colorectal Dis* 2013; 15: e35-e39 [PMID: 23046450 DOI: 10.1111/codi.12052]
12 Zhang N, Huang Z, Xu F, Xu Y, Chen J, Yin J, Lin L, Chen JD. Transcutaneous Neuromodulation at Posterior Tibial Nerve and ST36 for Chronic Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 560802 [PMID: 25431612 DOI: 10.1155/2014/560802]
13 迟旭. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘的结肠动力研究. 上海针灸杂志 2013; 32: 642-643
14 段建华. 经皮穴位电刺激治疗慢传输型功能性便秘的疗效及对结肠传输功能的影响. 浙江实用医学 2012; 17: 165-167
15 史宁, 刘诗, 谢小平, 侯晓华. 经皮电神经刺激针灸穴位对慢传输型便秘患者的疗效. 中华医学杂志 2009; 89: 947-950
16 邱敏霞. 经皮电神经刺激足三里穴位对慢传输型功能性便秘患者作用及机制研究. 武汉: 华中科技大学, 2009
17 陈莉. 经皮穴位电刺激治疗出口梗阻型便秘的临床疗效观察. 南京: 南京中医药大学, 2009
18 迟旭, 鞠琰莉. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘疗效观察. 上海针灸杂志 2009; 28: 205-206
19 迟旭, 鞠琰莉. 经皮神经电刺激治疗慢传输型便秘的疗效观察. 针灸临床杂志 2009; 25: 32-33
20 中华医学会外科学分会肛肠外科组. 便秘诊治暂行标准. 中华医学杂志 2000; 80: 491-492
21 宋玉磊, 林征, 林琳, 王美峰. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究. 护理学杂志 2012; 27: 73-76
22 Inui A, Yoshikawa T, Nagai R, Yoshida N, Ito T. Effects of mosapride citrate, a 5-HT4 receptor agonist, on colonic motility in conscious guinea pigs. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90: 313-320 [PMID: 12501007 DOI: 10.1254/jjp.90.313]
23 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
24 Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, Thomson A, Goh KL, Tandon R, Fedail S, Wong BC, Khan AG, Krabshuis JH, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 483-487 [PMID: 21666546 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914]
25 Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1083-1089 [PMID: 9399387]
26 Chan AO, Lam KF, Hui WM, Hu WH, Li J, Lai KC, Chan CK, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. Validated questionnaire on diagnosis and symptom severity for functional constipation in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 483-488 [PMID: 16128687 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02621.x]
27 林征, 朱芬芬, 林琳. 功能性便秘与精神心理因素的研究进展. 胃肠病学 2008; 13: 118-120
28 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查-多中心临床调查. 中国实用内科杂志 2009; 3: 237-239
29 金洵, 丁义江, 王玲玲, 丁曙晴, 舒琳, 蒋亚文, 霍维宇. 针刺治疗慢性功能性便秘疗效观察. 中国针灸 2010; 30: 97-101
30 周秀芳, 李燕, 周振华, 潘帅国. 针刺治疗抑郁症临床观察及对血清5-羟色胺的影响. 中国针灸 2015; 35: 123-126
31 冯骅, 向谊. 针灸治疗便秘取穴规律探究. 针灸临床杂志 2003; 19: 2-3
32 陈兰, 文峰, 钱伟, 刘诗. 高频电针刺激足三里通过胆碱能及氮能神经调节结肠传输功能的研究. 临床消化病杂志 2011; 23: 34-37
33 Iwa M, Matsushima M, Nakade Y, Pappas TN, Fujimiya M, Takahashi T. Electroacupuncture at ST-36 accelerates colonic motility and transit in freely moving conscious rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G285-G292 [PMID: 16254048 DOI: 10.1152/ajpgi.00068.2005]
34 Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis* 2012; 14: e165-e170 [PMID: 21910815 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02820.x]
35 Fowler CJ, Swinn MJ, Goodwin RJ, Oliver S, Craggs M. Studies of the latency of pelvic floor contraction during peripheral nerve evaluation show that the muscle response is reflexly mediated. *J Urol* 2000; 163: 881-883 [PMID: 10687999 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)

67826-3]
36 Leong LC, Yik YI, Catto-Smith AG, Robertson VJ, Hutson JM, Southwell BR. Long-term effects of transabdominal electrical stimulation in treating children with slow-transit constipation. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 2309-2312 [PMID: 22152871 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.022]
37 Lu ML, He J, Lu S. Electrical stimulation therapy for slow transit constipation in children: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 697-702 [PMID: 25772272 DOI: 10.1007/s00384-015-2180-3]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i33.5412

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): 5412-5416
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素

郑奕

郑奕, 广西壮族自治区南溪山医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541002

郑奕, 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠病学的研究.

作者贡献分布: 本文由郑奕独立完成.

通讯作者: 郑奕, 主治医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市崇信路46号, 广西壮族自治区南溪山医院消化内科. zhengyi1598@126.com

收稿日期: 2015-09-17
修回日期: 2015-10-18
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-28

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的细菌. 该细菌会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌, 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注.

同行评议者
江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults

Yi Zheng

Yi Zheng, Department of Gastroenterology, Guangxi Zhuang Autonomous Region Nanxishan Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yi Zheng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Guangxi Zhuang Autonomous Region Nanxishan Hospital, 46 Chongxin Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhengyi1598@126.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-10-18
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-28

Abstract

AIM: To identify factors related with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in the adult population.

METHODS: A total of 10000 adults who underwent physical examination at our hospital from January 2008 to January 2014 were retrospectively studied. The impact of clinical data for these patients such as age, sex, lifestyle, and different endoscopic lesions on *H. pylori* infection was investigated.

RESULTS: There was no significant difference in the distribution of gender or age group in the whole population ($P > 0.05$). The 18-25 age group had the lowest rate of *H. pylori* infection, while the 46-55 age group had the highest rate. High-salt diet, eating sweet food, frequent drinking of unclean water, history of gastric disease, and family history of gastric disease were significantly associated with *H. pylori* infection ($P < 0.05$), but eating smoked food, eating raw vegetables, irregular meals and other living habits had no obvious correlation with *H. pylori* infection ($P > 0.05$). *H. pylori* infection rate was significantly lower in reflux esophagitis than in the normal esophagus ($P < 0.05$). *H. pylori* infection rate was significantly higher in chronic atrophic inflammation associated with acute gastritis, gastric ulcer, and chronic atrophic gastritis than in the normal gastric mucosa ($P < 0.05$), and in duodenal ulcer and duodenitis than in the normal duodenum ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Age and gender have a low degree of correlation with *H. pylori* infection in adults, while higher *H. pylori* infection rate is associated with bad habits and different endoscopic lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adults; *Helicobacter pylori* infection; ^{14}C urea breath test; Related factors

Zheng Y. Identification of factors related with *Helicobacter pylori* infection in adults. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(33): 5412-5416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5412.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5412

摘要

目的: 探究成年体检人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的相关因素.

方法: 回顾性研究2008-01/2014-01在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 比较成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响.

结果: 成年体检人群中男性和女性以及各年龄范围的总体差异均不显著(P>0.05), 18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低, 46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高. 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(P<0.05), 而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(P>0.05); 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(P<0.05), 慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(P<0.05), 十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(P<0.05).

结论: 成年体检人群中年龄和性别与*H. pylori*感染的相关程度较低, 而成年体检人群*H. pylori*感染与其不良生活习惯和胃镜下的不同病变相关程度较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 成人体检人群; 幽门螺杆菌感染; ^{14}C尿素呼气试验; 相关因素

核心提示: 探究成年体检人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的相关因素, 比较成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响.

郑奕. 成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5412-5416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5412.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5412

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的细菌. 在20世纪80年代, 澳大利亚学者罗宾•沃伦和巴里•马歇尔发现了*H. pylori*[1,2], 同时也证明该细菌会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌[3], 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注[4,5]. 近年来相关研究发现, *H. pylori*感染所引发的免疫反应不仅与消化系统疾病相关, 而且还可能与关节炎、贫血等一些肠道外疾病相关. 我们通过对6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的成年人群中10000例*H. pylori*患者的相关资料进行研究总结, 来探讨成年体检人群中*H. pylori*感染的相关因素. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性研究2008-01/2014-01在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 所有成年人群均采用^{14}C尿素呼气试验进行*H. pylori*感染筛查, 并接受胃镜检查, 然后由消化科医生指导填写*H. pylori*感染调查问卷. 10000例成人体检人群中: 男性6855例, 女性3145例; 年龄18-75岁, 平均年龄为47.6岁±8.7岁; 汉族7636例, 少数民族2364例; 初中及以下学历有3351例, 高中及大专学历有3942例, 大学本科及以上学历有2707例.

入组标准: (1)体检人员均>18周岁; (2)体检人员无认知障碍; (3)体检人员自愿接受胃镜检查并填写*H. pylori*调查问卷.

1.2 方法

1.2.1 ^{14}C尿素呼气试验: 成人体检人员在空腹时或就餐后2 h以后接受实验. 体检人员受试之前先漱口, 然后用20 mL凉水送服1粒^{14}C-尿素胶囊. 在静候25 min后, 体检人员对着集气卡的呼气口处往里面吹气, 持续吹气大约2 min左右. 当CO_2集气卡指示窗口中的指示剂由橙红色变为无色的时候, 体检人员停止吹气. 工作人员把

研发前沿

近年来流行病学调查显示, 全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%, 是当今社会非常重要的卫生问题, 目前对其感染因素的研究较多.

相关报道

*H. pylori*会感染胃部, 容易导致胃炎、胃溃疡和胃淋巴瘤甚至胃癌, 一直以来*H. pylori*因其致病性得到了医学界的广泛关注, 研究较多. 近年来相关研究发现, *H. pylori*感染所引发的免疫反应不仅与消化系统疾病相关, 而且还可能与关节炎、贫血等一些肠道外疾病相关.

创新盘点
通过回顾性研究6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料，来探究成年体检人群*H. pylori*感染的相关因素，研究例数和可能因素较多.

表 1 成人体检人群的年龄、性别与*H. pylori*感染相关性分析

项目	*n*	检出(*n*)	检出率(%)
性别			
男性	6855	3091	45.1
女性	3145	1379	43.8
χ^2值	–	–	1.938
*P*值	–	–	0.205
年龄(岁)			
18–25	1203	382	31.8
26–35	2064	856	41.5
36–45	2536	1219	48.1
46–55	1541	833	54.1
56–65	1417	685	48.3
66–75	1239	495	40.0
χ^2值	–	–	1.953
*P*值	–	–	0.087

H. pylori: 幽门螺杆菌.

集气卡置放在测量盘上, 在测量室中插入测量仪器进行测量. 实验完成, 当^{14}C DMP值≥100时提示为阳性.

1.2.2 胃镜检查: 体检人员在检查前禁食6-8 h, 须在空腹时进行检查. 做好检查前的相关准备后对体检人员的食管、胃、十二指肠进行依次的详细检查并记录每位检查人员的病变情况. 采用的是日本奥利巴斯公司生产的胃镜设备.

1.2.3 调查问卷: 采用广西壮族自治区南溪山医院自制的*H. pylori*感染调查问卷来调查体检人群的基本情况, 该问卷内容较全, 包括个人及家庭卫生情况、生活习惯、生活方式等62个相关影响因素, 由消化科医生指导体检人员填写.

1.2.4 观察指标: (1)成人体检人群的年龄、性别对于*H. pylori*感染的影响. 性别分为男性和女性两类, 其中年龄分为18-25岁、26-35岁、36-45岁、46-55岁、56-65岁、66-75岁6个年龄范围; (2)成人体检人群的生活习惯对于*H. pylori*感染的影响. 生活习惯包括高盐饮食、喜食甜食、喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等内容; (3)成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析. 胃镜下检测病变类型包括反流性食管炎、慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴糜烂、慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流、十二指肠溃疡、十二指肠炎.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料采用χ^2检验, 以*P*<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 成人体检人群的年龄、性别与*H. pylori*感染相关性分析 男性和女性的*H. pylori*感染率差异不显著(*P*>0.05). 成人体检人群的年龄范围总体差异不显著(*P*>0.05), 18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低, 46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高(表1).

2.2 成人体检人群的生活习惯与*H. pylori*感染相关性分析 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(*P*<0.05), 而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(*P*>0.05)(表2).

2.3 成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(*P*<0.05); 慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(*P*<0.05); 十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(*P*<0.05)(表3).

3 结论

自从20世纪*H. pylori*被成功培养并确定了细菌学的种属分类, 医学界就开启了*H. pylori*感染研究的时代, 1994年世界卫生组织和国际癌症研究机构均将*H. pylori*列为第一级致癌因子[6,7]. 近年来流行病学调查显示, 全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%. 不同国家和地区*H. pylori*感染率差异较大, *H. pylori*感染与区域、经济、卫生、社会状态等息息相关. 发展中国家*H. pylori*感染率要明显高于发达国家, 经济越落后、医疗卫生水平越低, *H. pylori*感染率越高[8-10]. 我国有关机构关于*H. pylori*感染的研究结果显示, 一般人群*H. pylori*总感染率为56.22%, 明显高于全球平均水平. 我国属于*H. pylori*感染的高发国家, 同时也是我国当今社会非常重要的卫生问题[11,12].

应用要点
1994年世界卫生组织和国际癌症研究机构均将*H. pylori*列为第一级致癌因子. 近年来流行病学调查显示, 全球自然人群中*H. pylori*感染率已超过50%. 我国有关机构关于*H. pylori*感染的研究结果显示, 一般人群*H. pylori*总感染率为56.22%, 明显高于全球平均水平. 我国属于*H. pylori*感染的高发国家, 同时也是我国当今社会非常重要的卫生问题.

表 2　成人体检人群的生活习惯与*H. pylori*感染相关性分析 *n*(%)

相关因素	无*H. pylori*感染	有*H. pylori*感染	χ^2值	*P*值
高盐饮食	1969(35.6)	2878(64.4)	5.474	0.041
喜食甜食	1432(25.9)	3312(74.1)	5.645	0.038
喜食熏制食物	2594(46.9)	2373(53.1)	1.926	0.198
常食生蔬菜	2815(50.9)	2194(49.1)	1.875	0.216
三餐不规律	2875(52.0)	2145(48.0)	1.786	0.276
常饮不洁水源	1571(28.4)	3187(71.3)	6.317	0.029
本人胃病史	409(7.4)	4139(92.6)	10.084	0.001
家属胃病史	1526(27.6)	3236(72.4)	5.689	0.032

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3　成人体检人群胃镜下不同病变与*H. pylori*感染相关性分析 *n*(%)

病变类型	*n*	*H. pylori*感染	χ^2值	*P*值
反流性食管炎	1458	361(24.8)	28.457	0.000
慢性非萎缩性胃炎	6172	2522(40.9)	1.035	0.309
慢性萎缩性胃炎伴急性炎	457	344(75.3)	5.084	0.026
胃溃疡	102	71(69.6)	9.315	0.002
慢性萎缩性胃炎	144	92(63.9)	5.724	0.018
慢性萎缩性胃炎伴糜烂	127	69(54.3)	2.328	0.129
慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流	71	28(39.4)	1.246	0.264
十二指肠溃疡	172	143(83.1)	15.684	0.000
十二指肠炎	668	369(55.2)	12.843	0.000

H. pylori: 幽门螺杆菌.

名词解释

慢性萎缩性胃炎: 以胃黏膜上皮和腺体萎缩, 数目减少, 胃黏膜变薄, 黏膜基层增厚, 或伴幽门腺化生和肠腺化生, 或有不典型增生为特征的慢性消化系统疾病.

通过回顾性研究6年中在广西壮族自治区南溪山医院进行体检的10000例成年人群的相关资料, 来探究成年体检人群*H. pylori*感染的相关因素. 结果显示: 成年体检人群中男性和女性以及各年龄范围的总体差异均不显著(*P*>0.05), 18-25岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检查率最低, 46-55岁的成人体检人群*H. pylori*感染的检出率最高. 此次研究发现性别在*H. pylori*感染上无统计学差异, 这也与《中国慢性胃炎共识意见》以及国内外报道中结论一致[13]. 而在18-25岁、46-55岁这两个年龄段*H. pylori*感染率最低和最高, 初步分析原因是由于*H. pylori*感染的根除率较差, 步入中老年后人体的抵抗力下降, 感染率增加. 早期*H. pylori*感染率低, 应及时进行治疗, 这样对于身体的健康有远期影响[14]. 成年体检人群的高盐饮食、喜食甜食、常饮不洁水源、本人胃病史、家属胃病史等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性较明显(*P*<0.05), 而成年体检人群喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显(*P*>0.05). 我们发现体检人员及家庭成员有胃病史、高盐饮食、喜吃甜食、饮用不洁水源等为成人体检人群*H. pylori*感染的主要危险因素, 这也与国外相关对不洁水源与*H. pylori*感染情况的研究相一致[15], 而喜食熏制食物、常食生蔬菜、三餐不规律等生活习惯与其*H. pylori*感染相关性不明显, 但不能保证其没有相关性. 反流性食管炎的*H. pylori*感染率明显低于正常食管(*P*<0.05), 慢性萎缩性胃炎伴急性炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎*H. pylori*感染率明显高于正常胃黏膜(*P*<0.05), 十二指肠溃疡、十二指肠炎*H. pylori*感染率明显高于正常十二指肠(*P*<0.05). 近期相关研究也证实不同胃部疾患*H. pylori*阳性率不同, 其中阳性率较高的有溃疡病、胃癌与慢性萎缩性胃炎, 而慢性浅表性胃炎最低, 与本次研究结果也基本一致.

总之, 成人体检人群的*H. pylori*感染与其

同行评价

本文研究成年体检人群中年龄、性别、生活习惯、胃镜下不同病变等情况对*H. pylori*感染率的影响, 有理有据, 患者例数较多, 有一定的临床应用价值.

生活习惯、消化系统的相关病变相关性较强. 虽然成年体检人群*H. pylori*感染与性别以及各年龄范围相关性不明显, 但是此次研究可知18-25岁时*H. pylori*检出率最低, 46-55岁时*H. pylori*感染的检出率最高, 要注意早期及时防治.

4 参考文献

1 马锋振, 马洪升. 幽门螺杆菌相关胃黏膜疾病炎症、凋亡与乳酸杆菌的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 312-317

2 蒋伟伟, 陈虹. 幽门螺杆菌与肝硬化的关系. 肝脏 2014; 19: 885-887

3 朱东兵, 沙莉, 沈小建, 环静, 王海云. 胃黏膜中单纯球形幽门螺杆菌感染的临床病理意义. 中华病理学杂志 2014; 43: 326-329

4 郝庆, 宫姣, 于昌海, 李岩. 不规范抗Hp治疗对唾液测试板及14C-呼气试验检测方法的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 1328-1329

5 潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁. 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 806-813

6 贡瑾, 徐晓峰, 马建霞, 潘雯, 许秀娟. 幽门螺杆菌感染与胃十二指肠疾病相关性研究的进展. 临床军医杂志 2012; 40: 985-987

7 周丽雅, 宋志强. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 中华内科杂志 2014; 53: 349-351

8 Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, Cook P, Anderson G, Morgan DR, Baker LH, Greenberg ER, Herrero R. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24: 209-215 [PMID: 23263777 DOI: 10.1007/s10552-012-0117-5]

9 马坦坦, 徐红, 王京. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 中国实验学 2012; 16: 1337-1340

10 Tseng MY, Lin JC, Huang TY, Shih YL, Chu HC, Chang WK, Hsieh TY, Chen PJ. Endoscopic submucosal dissection for early colorectal neoplasms: clinical experience in a tertiary medical center in taiwan. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 891565 [PMID: 23533391 DOI: 10.1155/2013/891565]

11 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 中华消化杂志 2014; 34: 433-448

12 欧阳忠南. 胃癌的影像诊断进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 10405-10410

13 Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 1-9 [PMID: 21896079 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00874]

14 Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol* 2013; 42: 5-18 [PMID: 23165522 DOI: 10.3892/ijo.2012.1701]

15 Bahrami AR, Rahimi E, Ghasemian Safaei H. Detection of Helicobacter pylori in city water, dental units' water, and bottled mineral water in Isfahan, Iran. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 280510 [PMID: 23606812 DOI: 10.1155/2013/280510]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年11月28日; 23(33): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

白雪 副主任医师
中国人民解放军北京军区总医院普通外科

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

刘德良 教授 主任医生
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘亮明 教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张安平 副教授 副主任医师
第三军医大学大坪医院胃肠外科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 12 月 8 日　第 23 卷　第 34 期　(Volume 23 Number 34)



34/2015

ISSN 1009-3079
34>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一五年十二月八日 第二十三卷 第三十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主管药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年12月8日 第23卷 第34期 (总第510期)

述评

5417 黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展

李珑, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍

5423 肝癌晚期疼痛的规范化管理

尹安春

5427 炎症性肠病患者营养支持的研究进展

张丽, 张苇, 侯守超

基础研究

5435 甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 李玲, 刘希双

临床研究

5443 消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况

齐贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 张秀英, 车颖, 赵同香, 张蓉

5452 29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物

钟宇, 姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 杨小徽

5458 miR216a及其靶基因*JAK2*、*CSK*在胰腺癌中的表达及临床意义

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳

5465 MicroRNA-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君

文献综述

5472 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平

5479 *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展

邹其远, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平

5485 恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展

黄治曙, 于聪慧

5493 内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展

郑烈, 戴彦成, 张亚利, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏

5499 CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展
刘梅, 吴会超

研究快报

5507 电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPAR-γ的调控及炎症相关因子的影响
乐薇, 张红星, 田佳玉, 金恒, 王琼, 马威
5513 燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响
何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平

临床经验

5521 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用
刘华一, 王秀娟, 张莎, 杨阔, 于磊
5527 十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施
宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华
5533 急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价
张超, 蔡旺, 董晓萌, 秦鸣放
5539 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较
杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小数
5544 综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响
王玉青
5549 护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用
胡菲, 吴燕, 王芳
5554 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析
张晓勇, 艾梅芳, 胡斌
5566 慢性便秘临床疗效评价的现状
袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘嫣
5573 品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价
冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍

病例报告

5578 Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例
卢殿强, 王修锋

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

5422 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5434 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5442 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5484 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5512 《世界华人消化杂志》正文要求
5532 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5543 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5572 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 尹安春, 教授, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部. 现任大连医科大学第一临床学院护理教研室主任, 兼任中华护理学会理事、中华护理学会内科护理专业委员会专家库成员, 辽宁省护理学会副理事长, 辽宁省护理学会专家库成员, 大连市护理学会副理事长, 大连市护理质量控制中心主任等职. 2015年凭借其在护理管理、科研教学等领域的突出贡献, 荣获“首届全国优秀护理部主任”称号. 作为护理学科带头人, 从事护理临床、教学、管理及科研30余年, 分别主持国家、省市级科研课题13项, 主要从事内科疾病护理、护理管理、康复护理等方面的研究, 研究成果荣获辽宁省科技进步奖2项, 尤其在2013年以成果第一完成人获得“辽宁省科技进步一等奖”. 以第一作者或通讯作者发表国内外学术论文60余篇, 主编及参编各种教材15部, 主持和参与设计国家实用新型专利4项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-12-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 34 December 8, 2015

EDITORIAL

5417 Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection

Li L, Chen XL, Wang PR, Lai XZ

5423 Standardized management of pain in advanced liver cancer

Yin AC

5427 Nutritional support in inflammatory bowel disease

Zhang L, Zhang W, Hou SC

BASIC RESEARCH

5435 Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice

Gu P, Liu FG, Sun XG, Chen L, Li L, Liu XS

CLINICAL RESEARCH

5443 Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients

Qi H, Gong YB, Huang ZQ, Liu Y, Zheng JL, Zhang XY, Che Y, Zhao TX, Zhang R

5452 Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy

Zhong Y, Yao C, Yao F, Huang GC, Wang M, Yang XH

5458 Clinical significance of expression of miR216a, *CSK* and *JAK2* in pancreatic cancer

Zhao YR, Zhang LF, Zhao P, Zhou L

5465 Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps

Yang YN, Zhu HH, Dong XY, Yu WX, Yue AJ

REVIEW

5472 Research status of radiation induced gastroduodenal injury

Guo XP, Wei HL, Zhang XL, Zhou P

5479 *HGF* gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis

Zou QY, Lv XD, Chen L, Zhan LL, Lv XP

5485 Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction

Huang ZS, Yu CH

5493 Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis

Zheng L, Dai YC, Zhang YL, Chen X, Fang CY, Tang ZP

5499 Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas
Liu M, Wu HC

RAPID COMMUNICATION

5507 Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia
Le W, Zhang HX, Tian JY, Jin H, Wang Q, Ma W

5513 Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats
He PY, Ma LX, He WJ, Li WP, Li BQ, Hou ZP

CLINICAL PRACTICE

5521 Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer
Liu HY, Wang XJ, Zhang S, Yang K, Yu L

5527 Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla
Song CH, Zhou XJ, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Liu ZJ, Guo GH, Li GH, Chen YX, Lv NH

5533 Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients
Zhang C, Cai W, Dong XM, Qin MF

5539 Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea
Yang XY, Sun CY, Yuan X, Cui XS

5544 Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients
Wang YQ

5549 Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy
Hu F, Wu Y, Wang F

5554 Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer
Zhang XY, Ai MF, Hu B

5566 Current status of efficacy evaluation in chronic constipation
Yuan QY, Ding SQ, Tan YY, Ding YJ, Liu Y

5573 Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients
Feng XJ, Cai HF, Tang XP

CASE REPORT

5578 One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst
Lu DQ, Wang XF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 34 December 8, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, An-Chun Yin, Professor, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5417

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5417-5422
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展

李 珑, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍

李珑, 海南省农垦总医院护理部 海南省海口市 570311

陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍, 海南省农垦总医院消化内镜科 海南省海口市 570311

李珑, 主任护师, 主要从事妇产科专业、消化内镜专业基础护理、临床护理管理的研究.

作者贡献分布: 本文综述由李珑、陈晓莉及王佩茹完成; 赖雪珍负责审校.

通讯作者: 赖雪珍, 副主任护师, 570311, 海南省海口市白水塘路48号, 海南省农垦总医院消化内镜科.
1045392400@qq.com
电话: 0898-66808130

收稿日期: 2015-06-17
修回日期: 2015-07-31
接受日期: 2015-08-17
在线出版日期: 2015-12-08

Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection

Long Li, Xiao-Li Chen, Pei-Ru Wang, Xue-Zhen Lai

Long Li, Department of Nursing, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Xiao-Li Chen, Pei-Ru Wang, Xue-Zhen Lai, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Xue-Zhen Lai, Associate Chief Nurse, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Hainan Provincial Nongken General Hospital, 48 Baishuitang Road, Haikou 570311, Hainan Province, China. 1045392400@qq.com

Received: 2015-06-17
Revised: 2015-07-31
Accepted: 2015-08-17
Published online: 2015-12-08

Abstract

Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is a new endoscopic technique and represents an extension of endoscopic submucosal dissection (ESD) technique. STER allows the resection of esophageal submucosal tumors in a tunnel which is built between the mucosa layer and muscle layer of the esophagus by EDR. Here we undertake a systematic review of the application of STER in esophageal submucosal tumors and the nursing strategies. In addition, this article also describes some novel ideas and methods of nursing cooperation in STER, which include keeping the area in front of the chest relatively sterile, disinfection of the wire connector of high frequency electrotome, installing a transparent cap, cleaning the surgical area, keeping the wound in the tunnel sterile, choosing and using the new accessory, and prevention of pressure ulcer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling; Esophageal tumors; Nursing cooperation; Novel idea

Li L, Chen XL, Wang PR, Lai XZ. Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5417-5422 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5417.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5417

摘要

黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)是一种新的内镜技术, 是内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的

背景资料
黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)的方法源于固有肌层的黏膜下肿瘤(submucosal tumals, SMTs), 其创造性和新颖性在于STER充分利用消化系这个人体自然腔道, 巧妙地在消化系黏膜和固有肌层建立“隧道”进行微创技术, 可在直视下进行肿瘤切除.

同行评议者
惠娜, 主管护师, 西京医院消化病医院消化内镜中心; 潘玉凤, 副主任护师, 福建医科大学附属第一医院内镜室

相关报道
陈莉等在强调术中护理中隧道腔无菌盐水冲洗的重要性; 詹磊磊等则注重CO_2的正确使用; 许迎红等提到缩短术后禁食时间的可行性.

延伸. 是利用内镜下黏膜下层剥离术在食管黏膜层与肌层之间建立通道, 利用该隧道空间进行食管黏膜下肿瘤的切除. 本文系统阐述STER在食管黏膜下肿瘤的应用及护理配合. 此外本文还提出了在配合隧道技术护理方面的一些新理念和做法. 包括患者胸前区域相对无菌要求, 高频电导线接头消毒; 透明帽安装; 手术视野清晰度处理; 隧道腔内保持无菌创面处理; 新型附件的选择及使用; 皮肤压疮的预防. 对今后同行配合隧道技术有很大的帮助和指导作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 黏膜下隧道; 食管肿瘤; 护理配合; 新理念

核心提示: 本文着重强调黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection)的护理要点. 其区别于其他内镜手术的要点为: 术中气道压力的监测、CO_2正确使用、无菌技术在各个环节中的应用、透明帽的稳妥安装、皮肤压疮的预防.

李珑, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍. 黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5417-5422
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5417.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5417

0 引言

上消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumals, SMTs)患者通常无任何临床症状, 多数在常规胃镜检查时发现病灶[1]. 随着内镜检查的普及和超声内镜的使用, 位于黏膜固有肌层的食管肿瘤发现率明显增高[2]. 食管固有肌层肿瘤是上消化道常见的黏膜下肿瘤, 多为良性, 发病率逐年上升, 并有年轻化趋向. 肿瘤逐渐增大会引起出血、梗阻、压迫脏器、恶变等严重问题, 需要尽早切除[3]. 对于食管固有肌层肿瘤, 以往采用外科手术或胸腔镜切除为主. 近年来, 随着内镜操作技术的不断提高、配套器械的不断更新, 在内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗黏膜病变的基础上, 产生了隧道技术, 即用内镜在消化系黏膜下建立位于黏膜层与肌层之间的1条通道, 通过该通道进行的黏膜侧、固有肌层侧、穿过固有肌层到消化管腔外的诊疗技术[4]. 黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)的方法源于固有肌层的SMT, 其创造性和新颖性在于STER充分利用消化系这个人体自然腔道, 巧妙地在消化系黏膜和固有肌层建立“隧道”进行微创技术, 可在直视下进行肿瘤切除, 避免损伤周围组织和脏器, 以免发生严重并发症, 可达到术后完全无体表疤痕, 充分体现了“微创治疗”的优越性[5].

1 应用范围

病例选择位于食管中下段来源于固有肌层的黏膜下肿瘤, 超声内镜下包膜光滑完整, 直径<4 cm. 食管上段不利于隧道的建立及隧道口钛夹的闭合; 包膜欠完整有恶性倾向, 内镜下切除易残留或复发; 直径过大则肿瘤难于从隧道口取出. 如对>4 cm或一些不规则生长的固有肌层肿瘤, 由于隧道空间有限, 完整切除较为困难, 而双镜结合则可很好地解决这个问题, 大大减少患者创伤[6].

2 手术方法

2.1 麻醉方法的选择 由于手术时间较长, 在建立黏膜下隧道时需保证患者处于深度镇静状态, 避免体动的发生. 手术时, 对消化系内脏神经的刺激和牵拉, 可导致患者呛咳、恶心、呕吐、疼痛等有适症状, 麻醉过浅不能有效抑制术中的应激反应, 麻醉过深又影响苏醒. 且操作时需经常充气扩张食管、注水冲洗并常有出血, 增加了返流误吸的风险. 若不插管全凭静脉麻醉可能带来误吸风险, 给气道管理带来风险[7,8]同时采用气管插管全麻可减轻肌张力、密切监测气道压, 有利于手术顺利进行.

2.2 定位 用无菌消泡剂盐水反复冲洗黏膜, 明确肿瘤位置. 反复冲洗黏膜可使术野清晰, 减少术野细菌存在, 防止感染的发生.

2.3 建立黏膜下隧道, 显露肿瘤 选择距肿瘤近口侧直线距离5 cm处食管黏膜作为切口, 行黏膜下注射水垫液(肾上腺素1 mg+靛胭脂3 mL+透明质酸钠1.6 mL+生理盐水100 mL), 纵行或横形切开黏膜1.5-2.0 cm. 既往多采取纵形切口, 现在也有术者采取横形切口或45° 斜切口[9]. 令狐恩强等[10]将两组不同切口方式进行了临床对比试验, 发现横行切口组患者的气体相关并发症率低于纵行切开组(9.8% *vs* 41.7%), 同时手术耗时更短. 这是因为横行切口较宽且开口外张镜身与隧道存在缝隙, 操作便利, 同时隧道与外界相通, 不断注入的CO_2气体可以及

时排出, 避免了隧道内过量积聚, 最终进入纵隔、胸腔内[11].

2.4 隧道内剥离肿瘤 充分黏膜下注射, 使黏膜层与肌层之间有较大的空间建立隧道. 见瘤体后, 小心剥离瘤体, 尽可能保持黏膜层的完整. 如瘤体过大, 隧道内空间不足以一次性完整剥离, 可分次将瘤体剥离并取出. 可用异物钳或圈套器抓持标本, 随内镜一同退出. 注意标本是否卡在生理狭窄位、咽喉部等, 如有滑脱, 必须重新寻找回收.

2.5 处理创面 用无菌生理盐水冲洗创面, 去除焦痂, 吸净隧道内液体, 所有冲洗管路应经过消毒处理; 根据血管裸露情况选用不同型号高频治疗钳电凝出血灶和裸露小血管.

2.6 严密牢靠闭合隧道口 熟练掌握钛夹的使用技巧, 与操作医生默契配合, 对位置不满意钛夹用异物钳去除重新再夹, 以确保闭合牢靠. 如有黏膜层损伤, 应同时闭合黏膜层损伤处.

3 护理配合

3.1 术前护理

3.1.1 术前评估: 评估患者既往病史、过敏史、用药史; 评估近期是否服用阿司匹林、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)类和抗血小板凝聚类等药物, 如服用应停用7-10 d再行手术. 检查血常规、出凝血时间、电解质、肝肾功能、血糖、血白蛋白、血型、输血前8项、心电图及胸片等; 评估患者的心肺功能, 有严重心肺疾病、血液病、凝血功能障碍者不宜行此项手术; 血糖不正常者术前予以调整; 血白蛋白低于正常者术前可通过静脉补充白蛋白予以纠正; 评估超声胃镜检查结果, 了解肿瘤大小、位置、起源等[12].

3.1.2 心理护理: STER为新技术, 患者对手术本身、手术医生都存在一定的担心及不同程度的焦虑, 担心黏膜下隧道内镜此新开展的技术不能将病变彻底完整切除, 担心并发症的发生等.术前应与患者充分沟通, 了解患者想法, 针对性采取护理措施. 向患者介绍此项技术的开展情况, 详细讲解治疗过程, 告知此种治疗方法具有损伤小、出血少、并发症发生率低、恢复快、切除彻底等优点, 解除患者焦虑、恐惧心理, 使患者以最佳心理状态积极配合治疗[13,14].

3.1.3 患者准备: 患者术前1 d沐浴更衣, 做好卫生处置. 术前禁食禁饮8 h以上, 术前晚保证充足睡眠.

3.1.4 护士准备: 了解患者的全身情况和局部病灶情况, 了解手术方法和手术医生情况, 评估手术时间和风险性, 做到心中有数[5].

3.1.5 器械准备: 准备好术中需用的各种器械: 副送水功能内镜、高频电发生器、注水设备(注水泵、无菌生理盐水及注水管道)、CO_2设备(CO_2气瓶或管道、CO_2气泵装置一套、气管与注水瓶连接头)、透明帽、黏膜下注射水垫液(肾上腺素1 mg+靛胭脂3 mL+透明质酸钠1.6 mL+生理盐水100 mL)、ESD器械[注射针、球形刀或Dual-knife(KD-650)、钩刀Hook knife(KD-620LR)、绝缘刀IT-knife(KD-611L KD-612L)、三角刀Triagle tip knife(KD-640L)、圈套器、高频治疗钳(FD-410LR FD-411QR)、三爪或五爪钳、止血夹与夹子装置]、无菌纱布数块、750 mL/L乙醇、20 mL注射器、治疗碗、消泡剂、胸穿包、深静脉穿刺套件.

3.1.6 设备准备: 安装消毒后副送水治疗镜, 前端置透明帽. 透明帽的安装一般长出内镜先端1-2 cm, 必须通过内镜图像确认透明帽一圈的准确位置, 用防水胶布固定, 防止脱落[5]. 正确连接CO_2气泵各管道, 控制CO_2气体流量, 防止黏膜吸收速度过快引起酸中毒, 不需考虑CO_2气体体积[15]. 开机, 调好参数, 确保关闭内镜主机气泵以避免空气与CO_2混合进入体内造成气胸[16]; 将注水管道连接于注水泵和内镜上, 注水泵应连接无菌生理盐水. 配制术中所需黏膜下水垫液. 备好消毒纱布、无菌生理盐水及注射器. 铺无菌巾于护士配合治疗车上[5], 按手术步骤, 顺次放置所需无菌器械.

3.2 术中护理 由于手术特殊性, 需要2名护士进行配合, 其中1名负责直接与手术医生配合, 另1名负责器械传送、清理以及患者状况的观察[17].

3.2.1 体位: 待气管插管成功后, 协助麻醉师固定气管导管, 置患者于左侧卧位, 注意肢体摆放位置, 腋下垫胸垫, 防止左上肢因长时间受压而血运不良. 垫无菌巾于枕上及患者胸前, 形成一相对无菌区, 避免镜身在操作时被周边环境污染, 并可保护患者的上衣及颈部不受操作时喷溅的血液及体液污染.

3.2.2 清洁上消化道黏膜及再次清洁消毒胃镜: 协助医师进镜将胃内潴留物吸引干净, 以防止术中返流. 注入消泡剂, 不断吸引, 使术野清晰. 退出镜子吸引750 mL/L乙醇和无菌水

创新盘点

本文在强调了护理中容易忽略的问题: 如导线连接头的清洁无菌, 患者胸前区及枕部的相对无菌区的建立, 皮肤压疮的预防.

应用要点
本文依次讲解了STER术的护理配合及注意要点, 可为将开展此项护理的同仁们起到一定的指导作用.

各约100 mL, 胃镜插入部同样以酒精纱布和无菌水擦拭, 整个过程尽可能做到无菌操作, 以预防感染, 利于创面愈合.

3.2.3 剥离瘤体: 协助医生在胃镜插至肿瘤上方约5 cm处时, 于口侧注射较深的1∶2亚甲蓝生理盐水进行注射行标记[18], 延标记行黏膜下注射水垫液, 局部黏膜充分抬举后, 用Dual-knife(KD-650)或钩刀切开一长约2 cm切口, 于黏膜下层与固有肌层间用Dual-knife(KD-650)分离, 形成一隧道. 反复进行黏膜下注射, 隧道内分离, 见肿瘤后, 配合医生继续沿肿瘤包膜分离, 完整切除瘤体[19].

3.2.4 止血及闭合隧道口: 隧道内感染发生的基础是出血和积液, 术前预防性使用抗生素; 术中所使用的各种器械均要进行灭菌处理, 在交替使用的间隙, 所用器械应放在清洁区域内[20]. 术中创面严密止血, 夹闭食管黏膜切口前反复用无菌生理盐水冲洗隧道. 吸尽液体后, 用高频止血钳对可见小血管给予电凝止血, 隧道口用钛夹纵形缝合创面[21]. 主张使用FD-411QR高频止血钳. 术中全过程应严格无菌技术操作要点: 高频电导线接头为术中护士操作手必须接触的部分, 但同样是护士最容易忽略之处, 应提前用一次性医用消毒巾消毒好, 置于无菌台上, 避免随意挂放; 每次更换器械时应使用酒精纱布清理残留组织及血渍, 保证器械的清洁与性能良好.

3.2.5 观察有无皮下气肿, 预防压疮: 在上消化道, 尤其是食管STER中, 应当用CO_2注气, CO_2的脂溶特性使之能被周围组织快速吸收, 即使漏出, 后果也不严重. 如以空气注气, 一旦穿孔, 空气即自穿孔部位不断漏出, 并在纵隔积聚、干扰循环, 甚至并发心律失常、心搏骤停(即间室综合征)[22]. 随时与麻醉医生沟通, 监测气道压, 气道压正常值为(15-20 cmH_2O), 如气道压力过高先排除麻醉气管导管因素[23], 否则气道压过高提示气胸或纵隔气肿, 如气道压增高至30 cmH_2O并伴有循环不良, 应及时告知术者暂停手术先处理气胸[7]; 经常触摸患者颈部及前胸部, 观察有无皮下气肿的发生, 如有异常, 应立即通知胸外科医生, 协助给予放气. 观察受压部位皮肤血运情况, 给予伸手按摩.

3.3 术后护理

3.3.1 体位与活动: 全麻未清醒时予去枕平卧, 头偏向一侧. 患者完全清醒后予半卧位, 减少酸性胃液反流对病变部位的刺激. 术后早期活动可以预防术后长期卧床导致的下肢深静脉血栓形成、肺部感染等并发症, 但为防止钛夹提早脱落造成的出血、愈合延迟等, 术后活动度必须适当, 手术当天绝对卧床, 指导并协助患者床上翻身, 床上使用便器等; 术后第2天可适当下床活动, 例如如厕、洗漱等, 逐渐增加活动量. 指导患者活动时避免用力或增加腹压的动作, 如用力大便、提重物等, 防止用力过度造成钛夹提早脱落.

3.3.2 饮食护理: 我们认为如无穿孔等并发症发生, 术后常规禁食24 h. 无需留置胃管. 石秀菊等[24]在文献中提到术后常规留置胃管, 禁食3 d, 第4天始进温凉无刺激流质, 1 wk后进食半流质饮食. 如出现穿孔征, 可适当延长禁食时间. 2 wk内避免进食粗纤维食物, 避免过度咀嚼造成钛夹过早脱落, 隧道口开放. 许迎红等[16]认为隧道内镜技术是将瘤体完整切除后用钛夹将黏膜表面隧道口全部夹毕, 食管黏膜创伤小, 与传统的ESD术相比, 术后禁食时间相对要短(传统的ESD术如无并发症, 术后常规禁食24 h), 他们给予23例患者术后禁食时间为12 h左右. 开始进食时先予米汤50-80 mL/次, 5-6次/d, 进食流质2 d, 第3天予半流, 逐渐过渡到软食, 嘱患者少食多餐, 每日5-6餐, 勿食生、冷、油炸、粗纤维及刺激性食物. 通过此饮食护理, 他们观察到23例患者无1例出现因术后早期进食导致的出血、感染、消化道不适等反应.

3.3.3 用药护理: 遵医嘱给予质子泵抑制剂抑制胃酸分泌、抗生素预防感染、止血等治疗. 为保证发挥药物的最大疗效, 用药时掌握时间按时应用, 早、晚餐前半小时静脉滴注质子泵抑制剂各1次, 30-60 min滴完, 保持胃液pH值在7.3左右, 以减轻胃酸对创面的刺激, 促进创面早日愈合; 预防用抗生素一般术前半小时静脉滴注, 以发挥药物的最大作用.

3.3.4 并发症的早期发现及预防: 隧道内镜技术的主要并发症为穿孔、感染及出血. 如出现呼吸困难、颈部及前胸部皮下有捻发感, 往往提示有术中纤维膜损伤导致的纵隔气肿及气胸的发生. 一旦术中及术后皮下气肿明显, 呼吸困难, 出现体积超过30%的气胸, 可用8号针进行皮下穿刺放气, 同时可使用静脉穿刺导管行

胸腔穿刺, 外接水封瓶行闭式引流, 必要时可行负压吸引, 一般引流2-3 d, 患者肺即可复张, 拔管, 获得痊愈[5]. 如出现呕血, 提示术后创面止血不良, 导致出血. 如发生高热, 则提示术后有感染的发生. 术后给予心电监护, 密切监测生命体征及外周血氧饱和度的变化, 观察患者有无呼吸困难、颈部及前胸部有无捻发感及其消长情况. 密切监测体温情况, 测体温4次/d. 如出现异常, 立即报告医生, 及时采取应对措施. 保持病室环境清洁、整齐、安静, 减少人员探视, 避免交叉感染. 询问患者有无疼痛及疼痛的程度, 必要时给予止痛处理[16].

3.3.5 出院指导: 告知患者术后2 wk内要吃软、烂、细、无刺激性食物, 忌食粗纤维食物. 适量活动, 避免劳累和受凉, 不要做重体力活动. 遵医嘱定时、定量口服质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂4-6 wk. 嘱患者于术后3、6 mo、1年复查胃镜, 观察创面愈合情况、病变有无残留和复发[25].

4 结论

对于固有肌层来源的黏膜下肿瘤, STER不同于传统内镜下消化道腔内手术, 是巧妙利用黏膜和肌层间的空间进行操作, 相对于既往的切除方式ESD、内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 该手术方式能迅速恢复消化系黏膜的完整性, 不但可避免术后出现消化道瘘、胸腹腔感染等并发症, 而且手术创面小、恢复快、患者住院时间短、医疗费用少, 充分体现了微创手术的优越性[26-29]. STER术中, 既使术中食管外膜有发生穿孔, 只要黏膜层未损伤, 隧道口闭合良好, 就可避免术后穿孔及感染的可能性. 接受隧道内镜术的患者病变一般位于食管中段, 邻近主动脉等大血管, 风险较大, 对该技术要求较高, 此项技术的顺利开展不仅需要操作者本身具备熟练的内镜及ESD 技术, 还需要术前对患者进行全面的评估及充分的准备、术中护士的密切配合及术后的精心护理[30]. 构建医护一体化模式, 做到术前、术中、术后医护充分沟通合作, 进一步深化优质护理服务理念, 提高患者的护理满意度[31].

5 参考文献

1 刘冰熔, 宋吉涛, 曲波, 温霁峰, 殷积彬, 刘巍, 刘敬扬. 内镜下肌层剥离术治疗上消化道固有肌层起源黏膜下肿瘤的疗效观察. 中华消化内镜 2014; 31: 157-159

2 叶丽萍, 张玉, 王彩芽, 何赛琴, 冯仙菊. 内镜“隧道”法挖除食管固有肌层肿瘤2例. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 641-642

3 刘明珠, 何娟, 姬晓燕. 内镜黏膜下隧道切除术治疗食管固有肌层肿瘤的护理. 全科护理 2015; 13: 454-455

4 令狐恩强. 隧道技术的创建与前景. 中华腔镜外科(电子版) 2011; 5: 326

5 王萍, 徐建鸿. 消化内镜微创护理学. 第4版. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 103-104

6 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 659-661

7 鄢娜, 冯泽国, 赵艳军, 米卫东, 张宏. 食管疾病内镜手术手术室外全身麻醉特点. 解放军医学院学报 2014; 35: 589-592

8 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Hosoya T, Maselli R, Kudo SE. Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 329-342 [PMID: 22888256 DOI: 10.2147/TCRM.S32666]

9 翟亚厅, 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 10: 153-156

10 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的疗效及安全性评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 483-486

11 陈简, 方林, 施瑞华. 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1903-1909

12 叶淑芳, 朱晚林, 叶秀津, 兰延美, 刘央央. 超声内镜辅助下ESD治疗上消化道隆起性病变的疗效及安全性探讨. 浙江医学 2013; 35: 1041-1044

13 汤骏姣, 王萍. 老年ESD患者术前心理分析及护理对策. 内蒙古中医药 2013; 32: 49

14 程红霞, 喻霜, 马俐, 张琴. ESD治疗消化道早期癌前病变的护理干预. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 321

15 詹磊磊, 周红梅. 二氧化碳在内镜黏膜下剥离术的应用. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 248

16 许迎红, 卞秋桂, 施瑞华. 内镜下经口隧道技术切除食管固有肌层肿瘤的护理. 实用临床医药杂志 2015; 19: 17-26

17 龚菲, 王皓, 陈志荣, 闵寒. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗源于固有肌层食管黏膜下肿瘤病人的围术期护理. 护理研究 2014; 28: 2499-2500

18 熊英, 胡海清, 高颖, 令狐恩强, 王爱民, 李元平, 王向东, 耿焱. 术前标识对黏膜下隧道内迅速发现贲门周围固有肌层肿瘤的应用价值探讨. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 240-242

19 陈莉, 丁静, 莫静, 李晓敏, 陶桂, 许迎红. 16例食管固有肌层平滑肌瘤患者行内镜经黏膜下隧道切除术的护理. 现代临床护理 2012; 11: 44-45

20 令狐恩强. 消化内镜隧道技术治疗学. 北京: 北京出版社, 2012: 12

21 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 606-610

22 施宏. 二氧化碳在上消化道内镜黏膜下剥离技术的应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 5-6

23 罗声玲, 常花, 赵体玉. 腰椎退变性疾病患者Wallis假体植入术护理配合. 护理学杂志 2009; 24: 61-62

名词解释

气道压: 气道压正常值为(15-20 cmH_2O), 如气道压力过高先排除麻醉气管导管因素, 否则气道压过高提示气胸或纵隔气肿.

同行评价
目前内镜治疗技术发展迅速, 内镜治疗护理至关重要, 本文切合临床实际, 对临床工作有指导意义.

24 石秀菊, 路英菊, 刘国荣. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤并发症的观察及护理. 护士进修杂志 2014; 29: 1286-1288
25 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. 诊断学理论与实践 2012; 11: 531-535
26 郭智慧, 龚伟, 彭阳, 叶秀杰, 周丹, 黄颖, 智发朝, 姜泊. 经口内镜黏膜下隧道肿瘤切除术切除食管固有肌层平滑肌瘤. 南方医科大学学报 2011; 31: 2082-2084
27 李丽丽, 黄留业. ESD术与外科手术治疗消化道早期癌肿的对比研究. 中国医学工程 2013; 21: 19-20
28 易礼智, 徐辉, 陈虹斌. 隧道技术治疗食管固有肌层病变临床观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 155-157
29 李森林, 许春红, 石莎. ESD衍生技术的临床应用. 胃肠病学 2013; 18: 690-693
30 刘玲. 14例ESD治疗的护理体会. 医学信息 2012; 25: 232
31 李罗红, 杨小莉, 雷娜, 吴俊超, 张铭光. 1例食管平滑肌瘤患者行内镜下STER穿孔的护理. 四川医学 2015; 36: 296-298

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5423

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5423-5426
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肝癌晚期疼痛的规范化管理

尹安春

尹安春, 大连医科大学附属第一医院护理部 辽宁省大连市 116011

尹安春, 教授, 主任护师, 硕士生导师, 主要从事内科疾病护理、康复与管理.

作者贡献分布: 本文综述由尹安春独立完成.

通讯作者: 尹安春, 教授, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部.
yac800@163.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-07-01
修回日期: 2015-08-13
接受日期: 2015-08-20
在线出版日期: 2015-12-08

Standardized management of pain in advanced liver cancer

An-Chun Yin

An-Chun Yin, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: An-Chun Yin, Professor, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. yac800@163.com

Received: 2015-07-01
Revised: 2015-08-13
Accepted: 2015-08-20
Published online: 2015-12-08

Abstract

Terminal cancer patients suffer from severe pain mentally and physically, especially patients with hepatic carcinoma. However, there is still a lack of standardized pain management strategies for advanced liver cancer in China, and formulating a standardized pain management system is imminent. In this article, we discuss the standardization of pain assessment and management in advanced liver cancer with regard to drug management, traditional Chinese medicine management, psychological management and self-management.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Standardized management; Pain; Liver cancer

Yin AC. Standardized management of pain in advanced liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5423-5426 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5423.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5423

摘要

癌症晚期患者伴随强烈剧痛, 而肝癌患者尤为突出, 患者的身心受到极大痛苦, 然而国内对于癌性疼痛的管理尚未规范, 因此为晚期肝癌患者提出规范化的疼痛管理迫在眉睫. 本文就晚期肝癌疼痛的规范化评估和管理进行查阅与整理, 分别从药物管理、中医管理、心理管理、自我管理4个层面进行总结与归纳, 旨在为我国肝癌晚期疼痛提供规范化参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 规范化管理; 疼痛; 肝癌

核心提示: 本文从药物管理、中医管理、心理管理、自我管理四个层面对晚期肝癌患者疼痛

背景资料
原发性肝癌是临床上高发的恶性肿瘤, 其死亡率在我国癌症死亡人数中位居第2位. 癌性疼痛是癌症患者最难以忍受的常见临床症状之一, 而晚期癌症患者尤为突出, 75%-95%的晚期癌症患者饱受着疼痛的折磨, 然而国内对于癌性疼痛的管理尚未规范, 因此为晚期肝癌患者提出规范化的疼痛管理迫在眉睫.

同行评议者
任珍, 主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部

创新盘点

本研究全面描述肝癌晚期患者疼痛的评估以及管理手段, 为临床护理干预制定提供参考依据, 并推动肝癌晚期疼痛的专业化、规范化与科学化发展.

的规范化管理进行总结与归纳. 为我国肝癌晚期疼痛提供规范化参考, 从而帮助晚期肝痛患者进行规范化的疼痛管理, 从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目的.

尹安春. 肝癌晚期疼痛的规范化管理. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5423-5426 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5423.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5423

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上高发的恶性肿瘤, 其中超过90%为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 据全国肿瘤登记中心2012年《肿瘤登记年报》报道, 我国肝癌的发病率为28.71/10万, 在恶性肿瘤发病率中位居第4位(10.04%), 而死亡率为26.04/10万, 在癌症死亡人数中位居第2位(14.42%), 仅次于肺癌[1]. 癌性疼痛是癌症患者最难以忍受的常见临床症状之一, 而晚期癌症患者尤为突出[2]. 研究[3]显示, 75%-95%的晚期癌症患者饱受着疼痛的折磨, 然而我国目前住院肿瘤患者的疼痛控制和管理仍欠规范[4]. 本文就晚期肝癌患者疼痛的规范化管理进行综述.

1 规范化疼痛评估

1.1 疼痛评估目的 疼痛评估目的主要是为癌症疼痛患者治疗是应用合理的止痛方法、止痛药物、干预措施提供主要依据, 同时在调整用药、采取恰当干预措施是对癌症疼痛患者疼痛程度进行评估和记录具有重要作用[5]. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)把疼痛控制作为其综合癌症规划的四个重点之一, 1982年制定WHO三阶梯癌症治疗方案, 提出到2000年在全世界范围内实现癌症患者不痛苦目标[6].

1.2 疼痛评估原则 疼痛评估原则是以患者的主诉为主要依据, 全面了解疼痛的病史、发作时间、部位、程度、性质、持续或间断时间, 加重或减轻因素及治疗过程; 根据患者的年龄、性别、性格及文化背景的不同, 对疼痛耐受不同; 了解和分析患者的精神状态及心理、社会因素, 进行全面评估[7].

1.3 疼痛评估内容

1.3.1 一般情况: 评估疼痛的一般情况主要包括疼痛的部位、疼痛的性质、疼痛的强度、疼痛持续的时间, 治疗情况及加重和缓解疼痛的因素等.

1.3.2 心理情况: 复杂的癌症疼痛会使患者产生抑郁、焦虑与绝望, 情绪的改变会降低患者对疼痛的耐受, 加重其对疼痛的感知; 患者的文化水平和宗教信仰等会影响患者对疼痛的反应及表达, 所以准确的疼痛评估在疼痛的规范化管理中起着关键性作用.

1.4 疼痛评估方法

1.4.1 长海痛尺评估法: 由国内学者陆小英等[8]设计的长海痛尺评估法, 此方法是将数字疼痛分级法(number rating scales, NRS)与视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)相结合, 通过精准的0-10刻度评分和详实的文字描述来评估患者疼痛程度. 此法更利于护士对患者进行操作与宣教.

1.4.2 五指评估法: 由国内学者张菊英等[9]研制的五指评估法. 用以大拇指代表剧痛、食指代表重度痛、中指代表重度痛、无名指代表挺度痛、小拇指代表无痛. 此方法直观性强, 易于患者接受.

1.4.3 NRS: 此法由0-10共11个数字组成, 患者应用这11个数字来描述其疼痛强度, 数字越大则代表其疼痛强度越强, 患者根据自己的感受圈出相应的数字来描述其疼痛程度. 适用于文化程度相对较高的患者[10].

1.4.4 VAS: 该方法应用均匀分布0-10数字的标尺表示疼痛强度, 患者根据自己对疼痛的强度感受在标尺上做一标记. 评估标准: 1级-4级为轻度疼痛(如不适、中无压迫感、钝性疼痛等); 5级或6级为中度疼痛(如跳痛、痉挛、烧灼感、刺痛、触痛、压痛等); 7级-9级为严重疼痛(如妨碍正常活动); 10级为剧烈疼痛(无法控制)[11].

1.4.5 Wong和Banker面部表情量表法: 该方法用6种面部表情从微笑至哭泣来表达疼痛程度, 此方法适合任何年龄患者, 且无性别、文化背景等其他要求, 便于掌握. 急性疼痛、小儿、老人及表达能力丧失者首选[12].

1.4.6 Memillan疼痛估计表: 该方法应用美国Memilan设计的“目测直观疼痛标尺”表示疼痛程度, 由患者或护士画出疼痛部位. 护士以问卷的形式向患者提出一些问题了解疼痛的程度, 同时对疼痛及疼痛的相关因素做一具体全面的评估[13].

1.4.7 词语描述量表法: 词语描述量表法(Verbal Descriptor Scales, VDS)由Melzeak设计, 应用“无痛、轻度痛、中毒痛、重度痛、极度痛及最痛”等词汇来表达不同程度的疼痛强度, 指导帮助患者选择自己的疼痛程度, 此方法更接近患者的心理感受, 但受主观因素的影响较大[14].

1.4.8 监测患者变化: 监测患者的生命体征、呼吸方式、掌心出汗、局部肌肉的紧张度等间接了解疼痛程度[15].

2 规范化疼痛管理在晚期肝癌患者中的应用

2.1 药物管理 按WHO推荐的癌症镇痛三阶梯原则: 第一阶梯从非阿片类镇痛剂开始, 如阿司匹林、强痛定、平通新、消炎痛等; 若不能缓解, 则在此基础上加用弱阿片类镇痛剂, 如可待因、羟二氢可待因酮、丙氧酚等; 若疼痛剧烈, 则可使用强阿片类镇痛剂, 如杜冷丁、吗啡、羟氢吗啡酮、盐酸吗啡等.

2.2 中医诊疗管理

2.2.1 穴位贴敷: 足三里是胃经合穴及下合穴, 对于脾胃运化由重要调节作用, 刺激足三里可以提升药物在靶器官的浓度, 从而提高药物的吸收率, 国内王艳等[16]学者应用芬太尼贴剂贴敷足三里治疗晚期肝癌中度癌性疼痛, 效果显著, 故芬太尼穴位贴敷的止痛效果更可取.

2.2.2 浊毒理论: 浊毒是一种对人体脏腑经络及气血阴阳造成严重损害的致病因素, 多种慢性难治性疾病均与浊毒有关. 国内学者石城等[17]应用化浊解毒方联合低脉冲电刺激治疗原发性肝癌晚期患者疼痛, 不良反应不显著, 且不易发生药物依赖, 具有较高的安全性, 治疗效果与口服盐酸吗啡缓释片相同.

2.2.3 电针刺穴: 根据癌痛的中医病机, 其发生机制主要围绕经络与气血两方面, 针刺则可发挥其通经络、调气血的止痛作用. 故国内学者沈健美等[18]应用电针刺穴治疗晚期肝癌患者, 结果止痛效果显著, 其止痛时间长, 疗效稳定, 不良反应少见, 临床应用意义较好.

2.2.4 中药离子导入: 直流电离子导入疗法近年来应用广泛, 根据直流电场内同性电荷相斥、异性电荷相吸原理, 将药物直接导入治疗部位, 增加药物滞留时间, 从而增强用药效果. 国内学者黄春波[19]应用中药离子导入法, 以中药外用为基础, 直流电离子导入加强药物疗效, 治疗肝癌晚期疼痛具有一定疗效, 减轻了患者痛苦, 提高其生活质量.

2.2.5 针灸配合穴位注射: 灸法是我国传统医学的外治法之一, 研究[20]表明针灸治疗肝癌疼痛止痛迅速, 持续时间长, 同时具有抑制癌细胞生长的特点. 穴位注射是以中医基本理论为指导, 将药液注射至相关腧穴, 利用针刺和药物协同作用治疗疾病, 具有疗效高、不良反应小的优势. 国内学者周一兰[21]应用针灸配合当归注射液穴位注射治疗晚期肝癌疼痛, 镇痛起效时间短, 持续时间长, 无依赖性、成瘾性与戒断性, 镇痛效果显著.

2.3 心理疏导 结合晚期肝癌疼痛患者心理特征, 应用非药物作用的心理干预在晚期肝癌患者疼痛治疗中具有重要影响.

2.3.1 音乐疗法: 音乐疗法是借助心理治疗理论, 运用音乐特有的心理效应, 通过专门设计的音乐内容, 完成音乐体验, 达到消除心理障碍、增肌或恢复心理健康的目的[22]. 国内学者章娟等[23]音乐结合放松疗法可以显著缓解肝癌介入治疗患者恐惧心理, 减轻疼痛程度; 且研究证明音乐对大脑皮层具有直接影响, 乐曲的旋律、音量、速度可以使人镇静安定, 调节情绪稳定内环境, 达到镇痛效果.

2.3.2 放松疗法: 放松疗法又称松弛疗法, 由Edmund Jacobsen于1938年提出, 他通过教会患者系统地收缩和舒张骨骼肌肌群, 以身体的松弛达到心理上的松弛[24]. 临床常用的放松训练方法包括渐进式肌肉松弛方法、引导想象、生物反馈放松训练、漂浮疗法等. 我国学者彭一君[25]报道渐进式肌肉放松疗法有助于肝癌患者疼痛的控制, 疗效可靠, 具有较高的经济效益.

2.4 自我管理 国内外研究[26]显示, 自我管理是用于慢性疾病管理的有效方法之一. 自我管理是指有专业卫生人员协助, 通过患者的自身行为来保持增进健康, 监控管理疾病, 减少疾病对其社会功能、情感及人际关系的影响, 并坚持治疗疾病的一种健康行为[27,28]. 国内学者安志洁等[29]研究报道, 应用美国斯坦福大学创建的慢性病自我管理健康教育项目(chronic disease self-management program, CDSMP)进行疼痛控制干预, 结果显示居家癌症患者癌性疼痛的控制效果显著, 同时患者对健康教育知识的掌握及疼痛自我管理能力也得到了提高. 王建意等[30]研究发现在癌性疼痛患者的自我

■应用要点

本文就晚期肝癌患者疼痛的规范化管理进行综述, 通过药物、中医、心理以及自我管理等方法帮助晚期肝癌患者进行规范化的疼痛管理, 从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目的.

同行评价
文章条理清楚，语言流畅，参考文献范围广泛. 有参考价值，可供临床借鉴.

管理教育中, 通过辅助患者记录疼痛日记, 提高了自我管理疼痛的自信心, 强化患者自我管理行为, 同时还提高其疼痛自我管理的满意度, 最终有效控制疼痛.

3 结论

晚期肝癌患者疼痛的规范化管理包括疼痛评估和管理应用, 疼痛管理应用主要体现为4个方面: (1)科学的三阶梯式药物管理: 根据患者疼痛程度, 选择非阿片类、弱阿片类及强阿片类药物缓解患者疼痛; (2)个性化中医诊疗管理: 根据中医中药作用机制, 选择穴位贴敷、化浊解毒方联合电脉冲刺激、中药离子导入、电针刺穴等个性化中医诊疗方法减轻患者疼痛; (3)心理疏导: 借助于音乐旋律、肌肉松弛训练、引导想象等人性化疼痛管理理方法缓解患者病痛; (4)自我管理: 通过患者的自身行为如坚持记录疼痛日记, 来监控管理疼痛. 通过以上方法帮助晚期肝痛患者进行规范化的疼痛管理, 从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目的.

4 参考文献

1 叶胜龙. 2013年肝癌领域新进展. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 2-4
2 López-Sendín N, Alburquerque-Sendín F, Cleland JA, Fernández-de-las-Peñas C. Effects of physical therapy on pain and mood in patients with terminal cancer: a pilot randomized clinical trial. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 480-486 [PMID: 22540970 DOI: 10.1089/acm.2011.0277]
3 丁玥, 杨萍, 孙丽秋, 陆宇晗, 张荔. 北京市30家医院住院癌症患者疼痛及控制状况的调查. 中华护理杂志 2011; 46: 282-285
4 陆婷婷, 王妮娜, 侯华娟, 刘亚红. 疼痛评估方法及相关因素. 中国误诊学杂志 2012; 12: 32-33
5 Schumacher KL, Koresawa S, West C, Dodd M, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Miaskowski C. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1304-1313 [PMID: 12370700 DOI: 10.1188/02.ONF.1304-1313]
6 李同度. 国内外癌症疼痛控制的过去、现状和未来. 肿瘤防治杂志 1997; 4: 161-163
7 张丽敏, 赵秋兰. 晚期癌症疼痛的评估与护理. 实用肿瘤学杂志2009; 23: 71-72
8 陆小英, 赵存凤, 张婷婷, 赵继军. 长海痛尺在疼痛评估中的应用. 解放军护理杂志 2003; 20: 6-7
9 张菊英, 邹瑞芬, 叶家薇. 五指法在疼痛评估中的应用. 中华护理杂志 2005; 40: 409-411
10 Wilkie D, Lovejoy N, Dodd M, Tesler M. Cancer pain intensity measurement: concurrent validity of three tools--finger dynamometer, pain intensity number scale, visual analogue scale. *Hosp J* 1990; 6: 1-13 [PMID: 2379920 DOI: 10.1300/J011v06n01_01]
11 马丽娟. 术后疼痛的评估及护理. 重庆医学 2002; 31: 1143-1144
12 申萍, 施毅. 用面部表情量表法评估疼痛. 国外医学: 护理学分册 1998; 17: 127
13 王黎江, 何华. 癌症疼痛的评估及护理对策. 中华护理杂 2000; 35: 489-490
14 何静. 癌性疼痛的评价及护理进展. 护士进修杂志 1995; 10: 12-13
15 田素霞. 癌症疼痛的评估控制和护理进展. 菏泽医学专科学校学报 2002; 14: 87-89
16 王艳, 金媛媛, 陈昊. 不同部位芬太尼贴剂贴敷治疗晚期肝癌重度癌性疼痛的临床观察. 中国针灸学会临床分会2014年年会暨第二十一次全国针灸临床学术研讨会论文集, 2014
17 石铖, 李猛, 王彦刚. 化浊解毒方联合低频脉冲电刺激对原发性肝癌晚期患者疼痛的影响. 河北中医 2014; 36: 1046-1047
18 沈健美, 张文涛, 吴倩影, 王东升. 电针经穴治疗晚期肝癌患者癌性疼痛临床研究. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 189-191
19 黄春波. 中药离子导入法治疗晚期原发性肝癌疼痛22例临床观察. 河北中医 2013; 35: 49-50
20 杨运宽, 刁灿阳, 胡幼平, 金荣疆. 针灸防治肝癌概况. 中国针灸 2002; 22: 19-27
21 周一兰. 针灸配合穴位注射治疗晚期肝癌疼痛的临床观察. 求医问药(下半月) 2012; 10: 435
22 李晶, 朱爱霞. 音乐疗法对心血管病患者介入治疗效果的影响. 中华现代护理杂志 2010; 16: 2993-2995
23 章娟, 邵艳, 兰军. 音乐结合放松疗法对肝癌介入治疗患者焦虑及疼痛的影响. 护理学杂志 2015; 30: 86-88
24 Phillip L, Rice. 压力与健康. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 279
25 彭一君. 渐进式肌肉放松疗法对肝癌患者疼痛控制的研究. 现代养生 2014; 18: 66-67
26 刘鹏飞, 汪涛, 王宜芝. 慢性疾病自我管理的研究进展. 中华护理杂志 2006; 41: 354-356
27 Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003; 26: 1-7 [PMID: 12867348 DOI: 10.1207/S15324796ABM2601_01]
28 Swerissen H, Belfrage J, Weeks A, Jordan L, Walker C, Furler J, McAvoy B, Carter M, Peterson C. A randomised control trial of a self-management program for people with a chronic illness from Vietnamese, Chinese, Italian and Greek backgrounds. *Patient Educ Couns* 2006; 64: 360-368 [PMID: 16859871 DOI: 10.1016/j.pec.2006.04.003]
29 安志洁, 陈鹏. 居家癌症疼痛病人CDMSP护理干预的效果评价. 护理研究 2014; 28: 630-632
30 王建意, 白宗梅. 疼痛日记在癌性疼痛病人自我管理教育中的应用. 护理研究 2012; 26: 2944-2945

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5427

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5427-5434
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

炎症性肠病患者营养支持的研究进展

张 丽, 张 苇, 侯守超

张丽, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450014

张苇, 郑州大学第二附属医院护理部 河南省郑州市 450014

侯守超, 郑州大学第二附属医院重症医学科 河南省郑州市 450014

张丽, 副主任护师, 硕士生导师, 主要从事消化疾病临床的护理研究.

河南省重点科技攻关基金资助项目, No. 132102310397

作者贡献分布: 本论文由张丽设计; 写作由张丽与张苇完成; 文献查阅由侯守超完成.

通讯作者: 张丽, 副主任护师, 硕士生导师, 450014, 河南省郑州市金水区经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科.
anran6699@126.com
电话: 0371-63620562

收稿日期: 2015-07-10
修回日期: 2015-08-07
接受日期: 2015-08-20
在线出版日期: 2015-12-08

Nutritional support in inflammatory bowel disease

Li Zhang, Wei Zhang, Shou-Chao Hou

Li Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Wei Zhang, Department of Nursing, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Shou-Chao Hou, Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Supported by: the Key Scientific and Technological Project of He'nan Province, No. 132102310397

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Jinshui District, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China. anran6699@126.com

Received: 2015-07-10
Revised: 2015-08-07
Accepted: 2015-08-20
Published online: 2015-12-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a group of autoimmune diseases mainly characterized by chronic inflammation in the small and large intestine. The incidence and prevalence of IBD are high and stable. Since IBD is characterized by the wide range of lesions, recurrence, long duration, severe gastrointestinal symptoms and metabolic change, IBD patients often have nutritional disorders. The drug use and surgical operation in the process of IBD treatment will further aggravate nutritional disorders. Therefore, proper nutrition support in IBD is of great value and significance for the recovery and prognosis of the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Nutritional support; Progress

Zhang L, Zhang W, Hou SC. Nutritional support in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5427-5434 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5427.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5427

背景资料
营养支持治疗作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗中重要的组成部分, 因其专业性强的特点而与药物治疗和手术治疗具有同等重要的价值和地位, 营养支持治疗技术的不断提升对改善IBD的治疗效果具有重要的临床意义, 因此, 本文是为了更好的了解营养支持治疗在IBD中的研究进展.

同行评议者
成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科

相关报道
van Nood等研究将健康捐献者未分离的粪便微生物输入IBD患者中, 具有很好的创新, 如果能将粪便微生物分离出来, 会有更大的临床价值.

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以机体肠道炎症反应为特征的自身免疫性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 发病率和患病率一直居高而稳定, 因其病变范围广泛, 且具有反复发作、病程长、消化系症状重、代谢改变等特点, 易发生营养不良, 而IBD在治疗过程中药物的使用和手术治疗又进一步加重了营养障碍. 因此, 恰当的营养支持对于IBD患者病情的恢复及预后具有重要的价值和意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 营养支持; 进展

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease), 营养与IBD的发病机制和治疗有极其重要的意义. 关于营养是否和发病有关、如何营养支持等问题一直受到关注. 随着我国IBD发病率的不断提高, 此方面的研究将越来越受到重视.

张丽, 张苇, 侯守超. 炎症性肠病患者营养支持的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5427-5434 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5427.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5427

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明、以机体肠道慢性非特异性炎症反应为特征的自身免疫性疾病. 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)[1]. 在北美及欧洲等发达国家IBD的发病率和患病率一直居高而稳定[2,3], 小儿或青春期的IBD发病率高达25%[4], 近期一项流行病学研究[5]表明: 世界IBD高发地区小儿发病率呈持续增高状态. 由于IBD病变范围广泛, 且具有反复发作、病程长、消化系症状重、代谢改变等特点, 因此易发生营养不良, 而药物的使用和手术治疗又进一步加重营养障碍. 营养支持治疗作为IBD治疗中重要的组成部分, 因其专业性强的特点而与药物治疗和手术治疗具有同等重要的价值和地位, 因此营养支持治疗技术的不断提升对改善IBD的治疗效果具有重要的临床意义.

1 IBD患者营养状况

国内外学者对IBD患者营养状况做了大量调查研究[6-8], 相关数据显示20%-85%的IBD患者、特别是CD患者存在营养不良[9], 但也有研究[10]显示在活动期IBD患者中, CD和UC营养不良状况没有明显差别. 其中约25%-80%的IBD患者存在不同程度的蛋白质热能营养不良[11], 丹麦一项基于人群的前瞻性研究[12]发现, 患有CD的儿童较正常人群更易处于营养不良的状态.

IBD患者由于代谢改变等因素易出现低体质量指数或肥胖症状, 澳大利亚学者Aurangzeb等[13]在一项病例对照研究中发现, 被诊断为IBD的儿童患者较对照组均存在体质量指数和年龄别体质量偏低的情况, 其中22%-24%的CD儿童患者和7%-9%的UC儿童患者存在低体质量指数情况[14], 20%-40%的CD患者存在体质量减轻[15], 而Griffiths等[16]对386例被诊断为CD的儿童患者随访10年发现80%的患者都有体质量减轻的表现, 但也有学者研究结果相反, Sousa Guerreiro等[17]与Long等[18]调查结果显示40.0%门诊CD缓解期患者及23.6%的IBD儿童青少年患者有体质量超重或肥胖的症状, 而体脂的增加是导致肥胖的主要原因[19], 巴西学者研究[10]发现以BMI作为评价指标, 14%的CD患者与5.7%的UC患者存在营养不良, 但一半以上的患者存在肌肉损耗, 德国的研究[20]也显示, 74%的IBD缓解期患者与健康人群相比手握力和体细胞质量下降.

贫血在IBD患者中也普遍存在, 其不仅严重影响患者的生活质量, 还能导致并发症或死亡[21,22], 有数据显示27%的CD患者和21%的UC患者存在贫血现象, 而其中57%为缺铁性贫血[23], 感染、维生素B_{12}缺乏、过敏反应和骨髓增生异常综合征等是导致缺铁性贫血的主要原因[24].

矿物质和维生素缺乏也是炎性肠病患者营养不良的表现. 研究[25]发现维生素C缺乏与UC的发生呈正相关, 而维生素D缺乏在IBD儿童及青少年患者中较正常人群也更常见[26,27], 且低骨转换普遍存在于CD和UC儿童患者中[28], 20-50岁的IBD患者中, 24.4%骨量减少, 5.8%患有骨质疏松[29]. 除此之外, IBD的青少年患者还会出现青春期延迟[30], 18%-88%儿童会出现生长发育迟缓, 这结果在一系列研究中都得到了证实[31-34].

2 IBD患者营养支持国内外研究现况

2.1 IBD患者营养膳食干预 饮食习惯的差异是导致IBD患病原因之一[35], 长期以来国内外学者对饮食与IBD患病关系做了大量研究, 结果显示大量摄入肉类、牛奶、甜食、油炸食品以及高脂食物特别是大量动物脂肪、n-6多不饱和脂肪酸等可增加患IBD的风险, 且罹患IBD的风险随着蔗糖、牛奶、脂肪等摄入量的增加逐渐增加[36-39], Cohen等[40]研究发现辛辣的食物、水果、坚果、绿叶蔬菜、红肉、汽水、爆米花、乳制品、酒精、高纤维食物、玉米、高脂肪食品、咖啡等食物的摄入能导致IBD症状加重. 某些食物中含的食品添加剂、防腐剂、污染物等也可增加IBD患病率[36]. 而摄入大量的肉类和酒精饮料等可导致UC复发[41], 朱元民等[42]调查发现短时间或无母乳喂养史者也易发生UC. 牛乳喂养的儿童IBD患病率有升高倾向, 而延长母乳喂养时间, 可降低IBD的患病率[43]. 但n-3多不饱和脂肪酸的摄入与IBD患病率呈负相关, 起保护作用[44]. 摄入酸奶、大米、香蕉也能使IBD症状得到改善[41].

在饮食因素与IBD关系的研究中, 免疫球蛋白G介导的食物不耐受(food intolerance, FI)已成为目前国内外研究的热点课题[45-47]. 近期研究[48]显示, 难治性UC患者食物不耐受发生率达到78.57%. 北美儿童胃肠病、肝病和营养组织达成一致共识, CD儿童患者一定要基于食物金字塔指南及遵循膳食参考摄入量平衡膳食[49]. 特殊的饮食营养是导致IBD风险因子之一[50], 因此合理的营养膳食干预能有效缓解IBD症状, 在IBD治疗恢复中起到重要作用.

2.2 IBD患者肠内营养 肠内营养是指通过经口服或导管输送方式提供机体所需营养素的营养支持方法[51]. 其目的是维持正常胃肠道运动功能、各种肠道菌群的合理分布及稳定, 提高免疫功能, 最终达到改善肠道功能、病变及机体营养状态的作用. 国内外学者一致认为肠内营养应作为肠道功能存在且没有明显禁忌证时营养支持的首选途径[52,53], 一项来自美国、加拿大、西欧及以色列的167名内科医师研究显示: 分别有4%、62%的北美儿童胃肠科的医师及欧洲医师规律使用肠内营养, 65%的科室将肠内营养的使用作为新诊断为CD患者的首要治疗方式[54].

IBD患者营养状况明显受损, 尤其是CD患者. 而针对UC患者的营养治疗在国外文献中鲜见报道, 当前研究主要集中在探讨肠内营养与IBD、特别是CD的关系上, 但近几年来国内开始关注UC肠内营养的治疗, 辛丽敏等[55]将肠内营养作为对活动期UC患者的辅助治疗方式疗效显著, 特别是个体化营养支持对缓解病情较重UC患者能达到更好的治疗效果[56], 国外学者研究[6]发现肠内营养和半肠内营养对儿童和成人患者能有效维持和诱导CD缓解, 20.0%-84.2%的CD急性期患者能通过肠内营养得到缓解, 特别针对激素治疗的成人CD患者肠内营养更具有特别重要的作用[57]. 采用肠内营养治疗CD患者在不同时间结果也不相同, 日本学者一项前瞻性研究[58]发现, 选用夜间肠内营养治疗CD患者更有利于临床症状缓解及体质量增加. 同时大量研究[59,60]认为, 肠内营养不仅能有效地改善CD活动期的病情, 并且在治疗CD儿童患者生长发育过缓上要优于激素治疗, 可以作为激素的替代治疗选择. 肠内营养治疗IBD具有效果明显, 并发症少等优点[61], 因此, 可根据病情需要延长使用, 肠内营养以其不可替代的优势在IBD患者的治疗中起着重要的作用.

2.3 IBD患者肠外营养 肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗是指通过静脉给患者提供足够的热量、电解质、氨基酸及微量元素等营养, 使患者在进食受限的情况下仍能满足营养需要[51]. PN主要用于不同原因导致的肠瘘或严重肠梗阻、手术吻合口瘘、UC合并便血或严重腹泻、短肠综合征初期、不能耐受肠内营养或严重水电解质紊乱等情况[62]. 相关数据统计, 1988-2006年, PN在CD和UC住院患者中使用率分别为4.29/100000和3.80/100000[63]. IBD患者PN的使用受多方面因素影响, 美国研究结果显示, 不同地区PN使用率不同, 无医疗保险者PN使用率仅占有医疗保险者的一半, 拉美裔患者较白人患者花更长的时间来接受PN治疗, 且具有更高的导管感染率[64].

PN在疾病的进展期和加重期可明显缓解腹泻、腹痛及呕吐等症状. Dudrick等[65]首先提出了PN临床治疗安全有效. 针对活动期CD患者, PN的使用与管理是基于能使肠道得到休息的理论优势之上的, 这可以减少病变肠蠕动及抗原刺激, 促进蛋白质合成, 加快细胞更新和肠黏膜愈合[66]. 同时针对严重UC围手术期患者, 术前选用PN使用5 d以上可减少术后并发

创新盘点

本文在阅读了大量的外文文献基础上, 将近几年来IBD营养治疗的发展进行了充分的总结, 能使研究者更充分的了解近期的研究现状.

应用要点
本文能使研究者更好的了解营养支持治疗在IBD中的研究进展, 了解最前沿的发展, 可以使自己的研究方向更清楚.

症, 且可降低病死率[67].

但是尽管PN能使肠道得到休息, 仍没有被证明其方法优于肠内营养. 国内外学者对此也做了大量研究, Guagnozzi等[57]认为除了提供正常的食物, 肠内营养在IBD患者营养不良的管理上可能比PN更有用. 采用PN治疗IBD患者, 可增加静脉血栓的风险, 同时更易出现导管相关感染、胃肠功能减退、代谢紊乱等并发症, 因此, 根据病情在接受PN治疗后, 临床症状有所缓解且能耐受肠内营养的条件下, 应过渡为肠内营养治疗.

2.4 IBD患者生态营养 生态营养是由学者Parker 1974年提出的“微生态制剂”发展而来, 直至20世纪90年代才逐渐被人们所认识并运用, 并越来越受到人们的关注. IBD的发病机制人们至今还不完全清楚, 除了基因、免疫、环境因素及肠道微生物群的相互作用, 肠道菌群结构及肠道功能的改变对IBD的发病和进展也有着重要影响. 研究[68]发现与未患IBD的对照组人群相比较, IBD患者肠道处于变形菌属细菌增加, 厚壁菌属细菌减少的状态. 最新一项大样本数据显示, 447例3-17岁新诊断为CD的患者与221例无炎症的对照组进行回肠及直肠活组织检查, 结果发现, 患有CD的患者肠杆菌科、巴斯德氏菌科、韦荣氏菌科、奈瑟氏菌科、梭杆菌科均增加, 而双歧杆菌、丹毒丝菌、拟杆菌、梭菌目却减少[69]. 可见肠道菌群失调普遍存在于IBD患者中, 肠道菌群的调整在IBD患者中起着非常重要的作用, 基于此, 国内外学者对IBD患者提出了生态营养治疗方式.

1989年, 堪萨斯城的外科医生将不含药物成分的粪便微生物移植给IBD患者, 1 wk后症状得到缓解[70]. 益生菌的益处在于[71]: (1)生产SCFAs和乳酸, 抑制潜在的致病微生物的生长并对肠道有抗炎作用; (2)增加了水净流量从血液到肠道通过时间, 影响细菌黏附在肠壁; (3)减少可能导致IBD的有毒物质产生. 国外学者van Nood等[72]研究将健康捐献者未分离的粪便微生物输入IBD患者中, 反复证实粪便微生物移植对IBD的治疗具有显著作用.

随着生态营养在IBD治疗中的发展, 益生菌也引起了学者们的关注. 研究[73,74]发现益生菌能抑制炎症并激活先天免疫来恢复宿主肠道微生物群, 大量报道[75-77]显示益生菌在提高IBD患者生活质量上有明显功效, 且对胃肠道的功能恢复和IBD的诱导缓解及维护有显著效果[78]. 王坚强等[79]将植物乳杆菌用于小鼠肠道, 连续灌注植物乳杆菌4 wk后, 较对照组在肠道菌群失衡及细菌移位的情况得到了明显改善.

2.5 IBD患者激素营养 大量临床研究[80]表明激素在诱导活动性CD缓解方面治疗效果显著. 国内外学者大量实验显示转化生长因子、生长激素、胃泌素、肠高血糖素等能促进肠道黏膜的修复及重建, 从而使全身营养状态得到改善. IBD治疗的主要目标是控制肠道炎症反应, 而生长激素有助于提升促炎症细胞因子并激活巨噬细胞, 从而可作为IBD潜在的治疗目标. Coëffier等[81]研究发现转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)可通过减少炎症标志物水平有效诱导CD患者疾病的缓解, 以促进黏膜愈合来达到治疗的目的. 实验证明胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是一种强大特定的胃肠道生长因子, 通过增加GLP-2生物活性循环水平, 促进肠道黏膜上皮细胞修复, 在预防和治疗IBD有显著效果[82], 激素营养在预防治疗IBD的作用已得到大量的实验支持, 并将会在IBD治疗中得到越来越广泛的运用.

3 结论

营养支持治疗是IBD管理的重要组成部分, 是IBD治疗成功的基础. 成功的营养支持治疗需要专业的、强大的学科团队, 包含了医师、护士、营养师等相互协作. IBD治疗决策过程中必须设定目标, 包括减轻缓解疾病症状、促进肠黏膜愈合, 改正错误营养方式. 在未来的营养支持治疗研究中, 将会具有更大的挑战, 比如解决患者不喜欢就餐时重复的饮食等问题, 因此探索具有药物性能的食品, 寻找更有效且适合的营养治疗方法, 将手术、药物、营养治疗相结合, 以达到缓解IBD症状, 最终达到改善患者生活质量的目的.

4 参考文献

1 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]

2 Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 917-923

[PMID: 18794607]
3 Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424-1429 [PMID: 17904915]
4 Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 166-173 [PMID: 22350842]
5 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439 [PMID: 20564651 DOI: 10.1002/ibd.21349]
6 Sarbagili-Shabat C, Sigall-Boneh R, Levine A. Nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 303-308 [PMID: 25887458 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000178]
7 Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-1106 [PMID: 25597840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007]
8 Skrautvol K, Nåden D. Nutrition as long-term care as experienced by persons living with inflammatory bowel disease: a qualitative study. *Holist Nurs Pract* 2015; 29: 22-32 [PMID: 25470477 DOI: 10.1097/HNP.0000000000000064]
9 Prince A, Whelan K, Moosa A, Lomer MC, Reidlinger DP. Nutritional problems in inflammatory bowel disease: the patient perspective. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 443-450 [PMID: 21939918 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.04.016]
10 Rocha R, Santana GO, Almeida N, Lyra AC. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr* 2009; 101: 676-679 [PMID: 18631418 DOI: 10.1017/S0007114508032224]
11 Lewis JD, Fisher RL. Nutrition support in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1443-1456 [PMID: 7967919]
12 Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2541-2550 [PMID: 21381152]
13 Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Assessment of nutritional status and serum leptin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 536-541 [PMID: 21407117]
14 Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007; 151: 523-527 [PMID: 17961699]
15 Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2570-2578 [PMID: 19496185]
16 Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1998; 14: 788-791 [PMID: 9785363]
17 Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, MarquesVidal P, Nobre Leitão C. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2551-2556 [PMID: 17680845]
18 Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Berman J, Grunow J, Colletti RB, Schoen BT, Patel AS, Baron H, Israel E, Russell G, Ali S, Herfarth HH, Martin C, Kappelman MD. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2162-2168 [PMID: 21910178]
19 Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 452-455 [PMID: 19249399]
20 Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702 [PMID: 18499398]
21 Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130 [PMID: 16432377 DOI: 10.1097/01.MIB.0000196646.64615.db]
22 Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, Ghosh S, Beck PL. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2483-2492 [PMID: 25185685 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000173]
23 Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Lindgren S, Morena Fde L, Moum B, Vavricka SR, Schröder O, Herrmann E, Blumenstein I. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 936-945 [PMID: 24572205 DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd]
24 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182-1192 [PMID: 18371137]
25 员莎, 王巧民. 炎症性肠病的危险因素和卫生假说. 胃肠病学 2014; 20: 496-499
26 El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 825-829 [PMID: 20725784 DOI: 10.1007/s10620-010-1380-5]

名词解释

发病率: 指一定时期内, 一定人群中, 某病新病例出现的频率. 其分子是一定期间内的新发病人数, 分母是可能发生该病的人群; 患病率: 指某特定时间内总人口中, 曾患有某病(新旧病例之和)所占的比例.

同行评价

本文针对国内外研究现状进行归纳、总结, 反映出了IBD最新营养支持的研究进展, 条理清楚, 论证充分, 总体效果好.

27 Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D, Quinn N, Lawton RC, Varvaris M, Van Straaten S, Gordon CM. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2134-2142 [PMID: 22456619]

28 Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, Hawker G, Griffiths AM. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 42-50 [PMID: 17206638 DOI: 10.1002/ibd.20006]

29 Wada Y, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr* 2015 Jan 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25618799 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.003]

30 dos Santos GM, Silva LR, Santana GO. [Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents]. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32: 403-411 [PMID: 25511006]

31 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681-691 [PMID: 8359640]

32 Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 867-874 [PMID: 18324705 DOI: 10.1002/mnfr.200700156]

33 Mallon DP, Suskind DL. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 335-339 [PMID: 20702837 DOI: 10.1177/0884533610373773]

34 Conklin LS, Oliva-Hemker M. Nutritional considerations in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 305-317 [PMID: 20528118 DOI: 10.1586/egh.10.23]

35 Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-649 [PMID: 23335431]

36 Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-163 [PMID: 15677909 DOI: 10.1097/00054725-200502000-00009]

37 Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 577-584 [PMID: 22115378]

38 Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 137-151 [PMID: 19462428]

39 van der Logt EM, Blokzijl T, van der Meer R, Faber KN, Dijkstra G. Westernized high-fat diet accelerates weight loss in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, which is further aggravated by supplementation of heme. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1159-1165 [PMID: 23246033]

40 Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1322-1328 [PMID: 22923336 DOI: 10.1007/s10620-012-2373-3]

41 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498]

42 朱元民, 王勤河, 刘玉兰. 溃疡性结肠炎环境因素致病作用研究. 临床内科杂志 2002; 19: 350- 352

43 Abubakar I, Myhill D, Aliyu SH, Hunter PR. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 401-410 [PMID: 17886288]

44 Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 185-194 [PMID: 22055893 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.001]

45 Wang ZW, Ji F, Teng WJ, Yuan XG, Ye XM. Risk factors and gene polymorphisms of inflammatory bowel disease in population of Zhejiang, China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 118-122 [PMID: 21218092]

46 杨旭, 章金春, 李梅. 食物不耐受与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3182-3185

47 Frehn L, Jansen A, Bennek E, Mandic AD, Temizel I, Tischendorf S, Verdier J, Tacke F, Streetz K, Trautwein C, Sellge G. Distinct patterns of IgG and IgA against food and microbial antigens in serum and feces of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One* 2014; 9: e106750 [PMID: 25215528 DOI: 10.1371/journal.pone.0106750]

48 薛军, 韩洪秋, 胡芳, 唐万斌. 难治性溃疡性结肠炎患者术前食物不耐受情况及相关因素分析. 黑龙江医学 2015; 39: 19-21

49 Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, Lake AM, Motil KJ, Seidman E, Udall JN. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 15-27 [PMID: 15187775]

50 Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What Is the Evidence? *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 462-473 [PMID: 26084506 DOI: 10.1177/0884533615591059]

51 朱水津, 马天乐. 炎症性肠病的营养治疗. 医学综述 2012; 18: 3624-3626

52 Pham BV, Raju GS, Ahmed I, Brining D, Chung S, Cotton P, Gostout CJ, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Pasricha PJ. Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 113-119 [PMID: 16813815]

53 Chiu PW, Lau JY, Ng EK, Lam CC, Hui M, To KF,

Sung JJ, Chung SS. Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw VII: a survival experiment in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 554-559 [PMID: 18635172 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1110]

54 Gråfors JM, Casswall TH. Exclusive enteral nutrition in the treatment of children with Crohn's disease in Sweden: a questionnaire survey. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1018-1022 [PMID: 21272070]

55 辛丽敏, 李楠, 王雪明, 石玉玲, 李娜, 翟俊山, 沙立娜. 肠内营养对溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1166-1170

56 徐喆, 张谦, 李力. 个体化营养支持在溃疡性结肠炎辅助治疗中的作用. 军医进修学院学报 2012; 33: 137-139

57 Guagnozzi D, González-Castillo S, Olveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 479-488 [PMID: 23130856 DOI: 10.4321/S1130-01082012000900006]

58 Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1493-1501 [PMID: 17879280]

59 Fischer A, Schrag HJ, Goos M, von Dobschuetz E, Hopt UT. Nonoperative treatment of four esophageal perforations with hemostatic clips. *Dis Esophagus* 2007; 20: 444-448 [PMID: 17760660]

60 Grover Z, Lewindon P. Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3069-3074 [PMID: 26038093]

61 舒宏春. 肠内外营养对炎症性肠病的治疗作用分析. 当代医学 2015; 21: 49-50

62 Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28: 415-427 [PMID: 19515465]

63 Nguyen DL, Parekh N, Bechtold ML, Jamal MM. National Trends and In-Hospital Outcomes of Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Parenteral Nutrition Support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Mar 31. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24687967 DOI: 10.1177/0148607114528715]

64 Nguyen GC, Munsell M, Brant SR, LaVeist TA. Racial and geographic disparities in the use of parenteral nutrition among inflammatory bowel disease inpatients diagnosed with malnutrition in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 563-568 [PMID: 19564625]

65 Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 693-717 [PMID: 21621704 DOI: 10.1016/j.suc.2011.02.009]

66 Wild GE, Drozdowski L, Tartaglia C, Clandinin MT, Thomson AB. Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease--from the molecular to the integrative to the clinical. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1-7 [PMID: 17206749 DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.1]

67 朱维铭, 黎介寿, 李宁. 炎性肠道疾病的营养问题. 中国实用外科杂志 2001; 21: 709-711

68 Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, Young VB. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio* 2014; 5: e00893-e00814 [PMID: 24939885]

69 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344]

70 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]

71 Saadatzadeh A, Atyabi F, Fazeli MR, Dinarvand R, Jamalifar H, Abdolghaffari AH, Mahdaviani P, Mahbod M, Baeeri M, Baghaei A, Mohammadirad A, Abdollahi M. Biochemical and pathological evidences on the benefit of a new biodegradable nanoparticles of probiotic extract in murine colitis. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 589-598 [PMID: 21771055 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00966.x]

72 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]

73 Retamal P, Beltrán C, Abalos P, Quera R, Hermoso M. [Possible association between Mycobacterium avium subsp paratuberculosis infection and Crohn's disease]. *Rev Med Chil* 2011; 139: 794-801 [PMID: 22051762]

74 Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 923-929 [PMID: 21262918 DOI: 10.1136/gut.2010.232025]

75 Mercer M, Brinich MA, Geller G, Harrison K, Highland J, James K, Marshall P, McCormick JB, Tilburt J, Achkar JP, Farrell RM, Sharp RR. How patients view probiotics: findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 138-144 [PMID: 21716123 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318225f545]

76 Rauch M, Lynch SV. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome. *Curr Opin Biotechnol* 2012; 23: 192-201 [PMID: 22137452 DOI: 10.1016/j.copbio.2011.11.004]

77 Hedin CR, Mullard M, Sharratt E, Jansen C, Sanderson JD, Shirlaw P, Howe LC, Djemal S, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2099-2108 [PMID: 20848469 DOI: 10.1002/

ibd.21286]
78 Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1674-1682 [PMID: 25822014 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000364]
79 王坚强, 丁在咸, 张旻, 陈红旗, 秦环龙, 蒋燕群. 益生菌对炎症性肠病小鼠肠道菌群紊乱及细菌移位的影响. 上海交通大学学报(医学版) 2010; 30: 186-190
80 Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000542 [PMID: 17253452]
81 Coëffier M, Marion-Letellier R, Déchelotte P. Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 518-524 [PMID: 19572337 DOI: 10.1002/ibd.21017]
82 Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 175-184 [PMID: 19324585 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.02.008]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5435

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5435-5442
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响

顾 鹏, 刘福国, 孙学国, 陈 力, 李 玲, 刘希双

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 刘希双, 青岛大学附属医院东区消化内科 山东省青岛市 266000

李玲, 青岛大学组胚教研室 山东省青岛市 266000

顾鹏, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤与肝脏疾病的学习研究.

作者贡献分布: 刘希双与顾鹏对此文所作贡献均等; 此课题由刘希双与李玲设计; 研究过程由顾鹏与孙学国操作完成; 研究用试剂及分析工具由刘希双提供; 数据分析由顾鹏、刘福国、孙学国及陈力完成; 论文写作由顾鹏完成.

通讯作者: 刘希双, 教授, 主任医师, 266000, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院东区消化内科.
liuxishuang1@sina.com
电话: 0532-82913230

收稿日期: 2015-09-22
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice

Peng Gu, Fu-Guo Liu, Xue-Guo Sun, Li Chen, Ling Li, Xi-Shuang Liu

Peng Gu, Fu-Guo Liu, Xue-Guo Sun, Li Chen, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Ling Li, Department of Histology and Embryology, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2015-09-22
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10) and serum response factor (SRF) in the liver of mice.

METHODS: Forty female Kunming mice were randomly divided into three formaldehyde groups (low-, medium- and high-concentration groups) and a control group. The three formaldehyde groups were intraperitoneally injected with different concentrations of formaldehyde at 9:00 am daily. The control group was injected with equal volume of normal saline. After 30 d, the expression of miRNA122 in the liver was examined by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). Immunohistochemistry was performed to observe the expression of ADAM10 and SRF in the liver.

RESULTS: The relative expression levels of miRNA122 in the control group, low-, medium-, and high-concentration groups were 0.99 ± 0.005, 0.94 ± 0.074, 0.72 ± 0.062, and 0.38 ± 0.091, respectively. There were significant differences between different groups (F = 22.988, P < 0.01). Formaldehyde significantly reduced the expression of miRNA122 in a dose-

背景资料
甲醛作为一种常见的化学性污染物, 已被列为人类致癌物. 但其对肝脏的致癌作用尚未明确. miRNA122作为重要的肝脏调控因子, 与肝癌的发生关系密切. 本文以甲醛对肝脏miRNA122及其下游蛋白的影响为研究方向, 讨论甲醛诱发肝癌的可能性.

同行评议者
刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

研发前沿

目前普遍认为miRNA122的下调及其下游因子的表达紊乱是导致肝癌的重要原因, miRNA122与肝癌的关系已成为当今研究热点. 外部化学物质能否影响miRNA122的表达需要进一步研究.

dependent manner. The expression of ADAM10 and SRF was significantly higher in the three formaldehyde groups than in the control group (H = 21.484, P = 0.000; H = 31.566, P = 0.000, respectively). The relative expression of miRNA122 showed a negative association with ADAM10, as well as SRF (r = -0.975, P = 0.025; r = -0.799, P = 0.02, respectively).

CONCLUSION: Formaldehyde can significantly reduce the expression of miRNA122 in the liver in a dose-dependent manner. Formaldehyde may induce hepatocellular carcinoma by increasing the expression of ADAM10 and SRF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Formaldehyde; Liver; miRNA122; A disintegrin and metalloproteinase 10; Serum response factor

Gu P, Liu FG, Sun XG, Chen L, Li L, Liu XS. Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5435-5442 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5435.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5435

摘要

目的: 探讨甲醛对小鼠肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)和血清应答因子(serum response factor, SRF)的影响.

方法: 将40只♀昆明小鼠随机分为3个甲醛染毒组(低浓度组、中浓度组和高浓度组)和1个对照组, 每组10只. 染毒组每日上午9:00腹腔注射不同浓度的甲醛溶液, 对照组注射等量的生理盐水. 30 d后, 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测4组小鼠肝脏组织miRNA122的表达情况; 免疫组织化学法检测4组小鼠肝脏组织ADAM10和SRF的表达情况.

结果: 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组小鼠肝脏miRNA122的相对表达量分别是0.99±0.005、0.94±0.074、0.72±0.062和0.38±0.091, 各组之间有明显差异(F = 22.988, P<0.01). 与对照组相比, 甲醛可明显降低肝脏中miRNA122的表达, 且呈浓度依赖关系; 染毒组中ADAM10和SRF的表达均明显高于对照组(H = 21.484, P = 0.000; H = 31.566, P = 0.000). miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF阳性表达率均呈负相关(r = -0.975, P = 0.025; r = -0.799, P = 0.02).

结论: 甲醛染毒可以明显降低肝脏中miRNA122的表达, 且呈浓度依赖关系; 并可能通过增加ADAM10、SRF蛋白的异常表达进而诱发肝癌.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 甲醛; 肝脏; miRNA122; 解离素-金属蛋白酶10; 血清应答因子

核心提示: 一定浓度的甲醛可以抑制肝脏中miRNA122的表达, 随着甲醛浓度增高, 这一抑制作用越发明显; 作为一种重要的抑癌基因, miRNA122的降低可导致下游解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10)和血清应答因子(serum response factor)蛋白过量表达, 最终可能导致肝癌发生.

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 李玲, 刘希双. 甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5435-5442 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5435.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5435

0 引言

甲醛作为一种高挥发性有机化合物, 被广泛应用于室内装修及工业产品制造, 以海产品为代表的某些食品中也含有不同含量的甲醛, 近年来一些不法商贩甚至直接在食品中添加甲醛以延长食品保质期[1,2]. 甲醛对人体的伤害主要集中于呼吸道、肝脏、肾脏、神经系统及免疫系统[3]. 其中, 由于甲醛进入人体后需要经肝脏代谢, 其与肝癌发生的关系受到了广泛的关注[4]. miRNA122是一种肝脏高表达的miRNA, 占肝脏中所有miRNA的70%以上[5], 具有肝脏特异性, 在肝癌细胞中呈低表达状态. 已有研究[6]显示, 肝癌及某些肝脏疾病的发生和发展与miRNA122关系密切. miRNA122的下调可以激活下游基因[7], 促进其下游靶蛋白如解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10), 血清应答因子(serum response factor, SRF)表达. ADAM10、SRF在肝癌组织中呈高表达状态[8,9], 均可促进肿瘤发生[10], 这一系列改变最终可能导致肝癌

发生. 虽然已有多方面文献分别从病理学层面及生物化学层面观察并解释了甲醛对肝脏损害的机制, 但甲醛对miRNA122及下游基因蛋白的影响尚未见文献报道. 腹腔注射能准确把握甲醛剂量, 客观评判甲醛量与肝损伤的关系. 因此本实验采用腹腔注射的方法染毒, qRT-PCR检测肝脏miRNA122, 免疫组织化学法检测肝脏组织miRNA122下游蛋白ADAM10、SRF, 探讨甲醛对miRNA122表达量的影响, 在miRNA及蛋白水平上解释甲醛对肝脏的致癌作用.

1 材料与方法

1.1 材料 ♀昆明小鼠40只, 2周龄, 体质量20-25 g, 购自青岛派特福德白鼠养殖合作社. 试验期间小鼠自由进食进水. TRIzol试剂(青岛云山生物科技有限公司); miRcute miRNA First-strand cDNA Synthesis Kit、miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit(SYBR Green)(TIANGEN公司); miRNA122上游引物、内参U6引物(GeneCopoeia公司); 兔抗鼠ADAM10多克隆抗体、兔抗鼠SRF多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); PV6001免疫组织化学试剂盒、DAB显色液(北京中杉金桥生物技术有限公司). 主要仪器: 荧光PCR仪(Eppendorf公司); 低温高速离心机(Eppendorf公司); 切片机、电热恒温水温箱.

1.2 方法

1.2.1 分组染毒: 分组试验前观察试验小鼠1 wk, 然后随机将体质量为25 g的♀昆明鼠分为对照组和3个染毒组, 每组10只, 染毒组甲醛染毒浓度分别为低浓度组20 mg/kg、中浓度组40 mg/kg、高浓度组80 mg/kg, 设置9 g/L生理盐水阴性对照组. 在无菌条件下, 临用时配制甲醛溶液. 采用腹腔注射的方式, 试验组注射不同浓度的溶液, 每天上午9:00注射1次, 每次注射0.1 mL/10 g. 对照组腹腔注射等体积的生理盐水. 注射30 d后处死小鼠. 小鼠肝脏取出后取100 mg用于提取总RNA, 剩余组织经40 g/L甲醛固定、常规石蜡包埋、切片.

1.2.2 肝组织总RNA的提取: 取小鼠肝脏组织100 mg置于玻璃研磨器中, 加1 mL TRIzol液于冰上充分研磨, 氯仿抽提, 离心(12000 r/min, 15 min, 4 ℃); 吸取上清液加等体积异丙醇, 30 ℃温箱孵育5 min, 离心(12000 r/min, 10 min, 4 ℃); 弃上清, 加预冷的750 mL/L乙醇(DEPC水配置)1 mL洗涤, 离心(7500 r/min, 5 min, 4 ℃); 弃上清, 空气干燥5-10 min, 将RNA溶于DEPC水中至20 μL. 测吸光度值定浓度. 10 g/L琼脂糖电泳验证总RNA质量.

1.2.3 miRNA的逆转录及实时荧光定量PCR: 本实验采用对RNA加poly(A)尾, 再使用Oligo(dt)-universai tag通用逆转录引物进行逆转录反应, 最终生成miRNA对应的cDNA第一链. 此次试验以U6 snRNA为内参, 扩增反应体系则参照miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit(SYBR Green) (TIANGEN公司)说明书进行. 小鼠肝脏组织20 μL反转录体系包括加poly(A)尾RNA 2 μL, 10×RT Primer 2 μL, 10×RT Buffer 2 μL, Super Pure dNTPs 1 μL, RNasin (40 U/μL)1 μL, Quant RTase 0.5 μL, RNase-Free ddH_2O 11.5 μL. 混匀, 短暂离心后37 ℃反应60 min. 合成的cDNA用于qRT-PCR, 20 μL体系包括2×miRcute miRNA Premix(with SYBR)10 μL, Forward Primer 2 μL(自备), Reverse Primer(10 μmol/L)0.4 μL, miRNA第一链cDNA 2 μL, ddH_2O 5.6 μL. 其中Reverse Primer由miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit试剂盒提供, miRNA122及内参U6上游引物购自GeneCopoeia公司, miRNA122上游引物序列为5'-GGGTGGAGTGTGACAATGG-3', U6上游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'. 反应条件: 起始模板变性94 ℃ 2 min, 变性和退火、延伸94 ℃ 20 s, 60 ℃ 34 s, 45个循环. 所得结果采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法进行结果分析, 将不同样本的$2^{-\triangle\triangle Ct}$进行比较. $\triangle Ct = Ct_{mi122}-Ct_{u6}$, $\triangle\triangle Ct = Ct_{实验组}-Ct_{对照组}$.

1.2.4 免疫组织化学检测: 采用免疫组织化学PV6001两步法. 结果判断: ADAM10以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性; SRF以细胞核和/或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性. 在400倍显微镜下选择染色最强的5个视野, 每个视野计数100个细胞, 高倍镜下计数阳性细胞比例, 以>20%为阳性表达.

统计学处理 采用SPSS19.0软件程序进行统计学分析, 其定量资料以mean±SD形式表示, 两样本均数用*t*检验, 多样本均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 采用单因素方差分析法中的LSD法对多组样本均数间的两两比较进行分析, 有序多分类资料采用秩

相关报道
Rager等的研究发现甲醛可以使人类细胞中miRNA的表达受到影响. 通过分析这些发生改变miRNA的下游靶基因可以发现, miRNA的改变最终可与癌症发生关联. 即甲醛可能会通过影响miRNA而致癌.

创新盘点

本研究通过观察甲醛对小鼠肝脏miRNA122的影响来探讨甲醛导致肝癌的可能性, 并进一步检测了与肝癌相关的两种蛋白: 解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)和血清应答因子(serum response factor, SRF), 在多个层次上探讨甲醛导致肝癌的可能机制.

和检验, 相关性分析采用Pearson法, 处理结果以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 RNA纯度及完整性分析 总RNA经紫外分光光度计测定$A_{260/280}$的比值, 选择$A_{260/280}$值于1.8-2.0的RNA样品进行逆转录. 用琼脂糖凝胶电泳鉴定RNA质量, 琼脂凝胶电泳显示28S、18S条带清晰可见(图1), 说明总RNA无明显降解, 完整性好.

2.2 miRNA122在各组中的表达情况 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的miRNA122相对表达量分别是0.99±0.005、0.94±0.074、0.72±0.062、0.38±0.091, 组间有明显差异($F = 22.988$, $P<0.01$). 其中, LSD法研究各组间miRNA122表达差异可发现高浓度组与中浓度组、低浓度组、对照组相比, miRNA122均明显下降, 有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.000$, $P = 0.000$); 中浓度组与低浓度组、对照组比较, miRNA122明显下降, 有统计学意义($P = 0.013$, $P = 0.006$); 低浓度组与对照组比较, miRNA122表达无统计学差异($P = 0.511$). 与对照组相比, 低浓度组miRNA122表达量有轻微下调趋势, 统计学分析显示这种下调并无统计学意义, 然而随着染毒浓度的增加, 中浓度组、高浓度组miRNA122在肝细胞中的表达呈明显阶梯状下降趋势, 表达差异有统计学意义.

2.3 小鼠肝脏组织中ADAM10和SRF的表达 如图2所示, ADAM10主要在细胞质表达, 阳性染色表现为细胞质中出现棕黄色颗粒; 随着染毒浓度的增加, 阳性表现逐渐增强, 中浓度组、高浓度组与对照组相比阳性表现尤为明显, 并且高浓度组肝脏细胞出现排列紊乱, 异型性增加的现象. SRF主要在细胞核与细胞质中表达, 以细胞核为主, 阳性染色表现为细胞核及胞质中出现棕黄色颗粒; 随着染毒浓度的增加, 阳性细胞核数量逐渐增多, 染色逐渐增强, 并且高浓度组肝脏细胞出现排列紊乱, 胞膜消失的现象. 染毒组中ADAM10和SRF的表达均明显高于对照组, ADAM10和SRF的阳性表达率在对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组间差异均有统计学意义($H = 21.484$, $P = 0.000$; $H = 31.566$, $P = 0.000$)(表1).

2.4 miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF阳性表达率的相关性 随着染毒浓度的增加, miRNA122相对表达量与ADAM10阳性表达率呈负相关($r = -0.975$, $P = 0.025$), 与SRF阳性表达率亦呈负相关($r = -0.799$, $P = 0.02$)(图3).

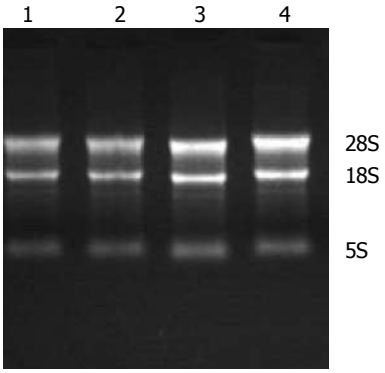


图 1 小鼠肝脏总RNA凝胶电泳图. 1: 正常肝组织; 2: 低浓度组肝组织; 3: 中浓度组肝组织; 4: 高浓度组肝组织.

表 1 不同组中ADAM10和SRF的表达 [$n = 10$, n(%)]

分组	ADAM10阳性率	SRF阳性率
对照组	1(10)	2(20)
低浓度组	3(30)	7(70)
中浓度组	6(60)	9(90)
高浓度组	9(90)	10(100)
H值	21.484	31.566
P值	0.000	0.000

ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子.

3 讨论

甲醛作为一种常见的化学性室内空气污染物, 对人体呼吸系统、消化系统及神经内分泌系统均有损害作用, 世界卫生组织已将甲醛列为人类致癌物[11]. 其中, 甲醛对人类呼吸系统的危害是最早被发现和研究的[12,13], 在研究甲醛对呼吸系统损伤的各种机制中, 人们已将目光重点放在甲醛对呼吸系统miRNA的扰乱作用上, 并取得了丰硕的成果[14]. 例如, 有人曾将灵长类动物暴露于不同浓度的甲醛气体中, 取实验动物鼻黏膜上皮细胞提取miRNA, 通过qRT-PCR检测其表达量. 结果发现在中浓度和高浓度染毒组中, 分别有3种和13种miRNA表达紊乱. 人类肺细胞暴露于1×10^{-6}甲醛气体中4 h后, 提取miRNA并收集相关蛋白, 发现在气态甲醛的影响下, 人类肺细胞中miRNA的表达受到了影响[15,16]. 基于以上研究, 甲醛对呼

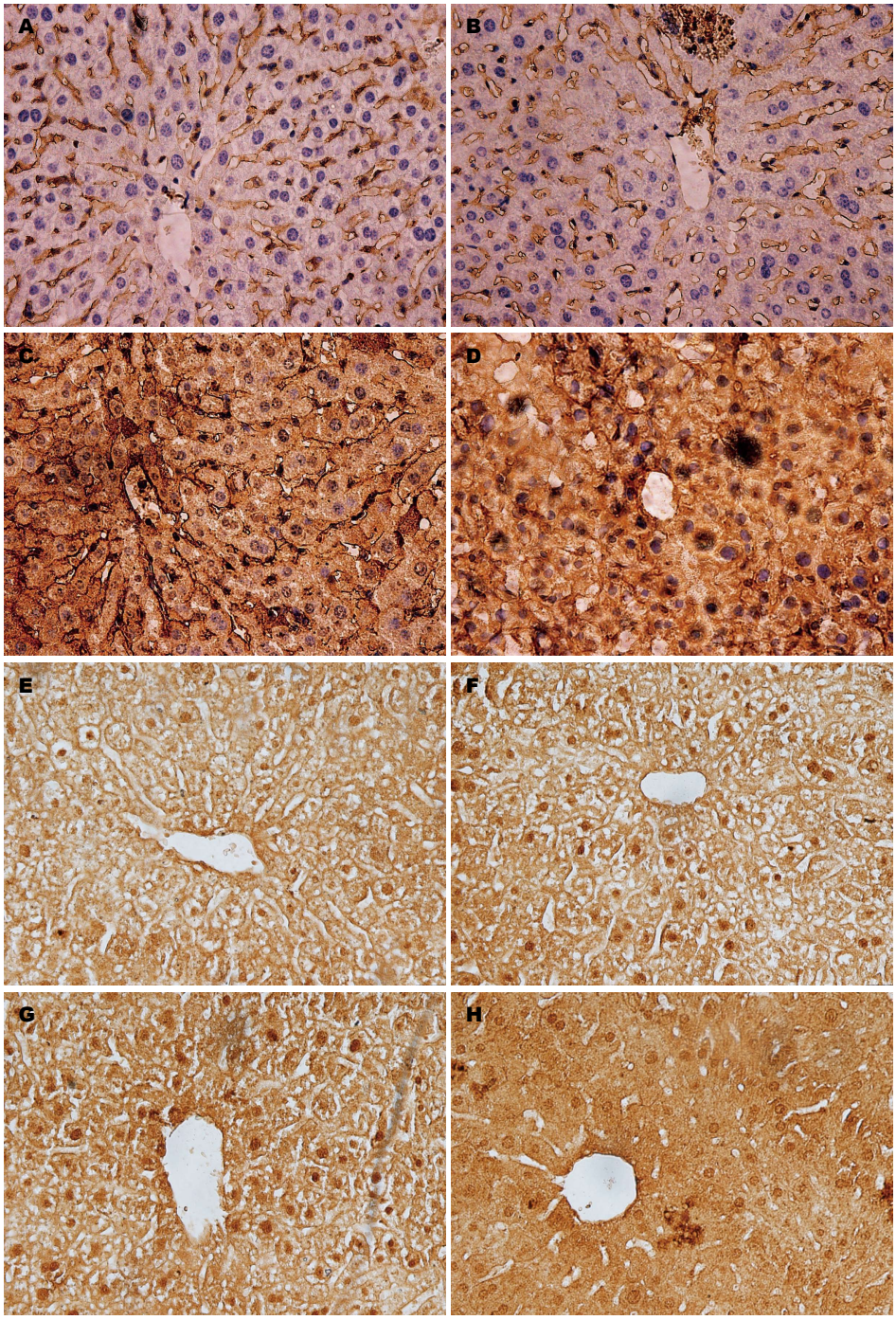


图 2　肝组织中ADAM10及SRF的表达(×400). A-D: 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组ADAM10表达; E-H: 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组SRF表达. ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子.

应用要点

本研究证实甲醛扰乱了肝脏miRNA122这一关键抑癌因子的表达, 同时增加了下游致癌基因的表达, 证实了miRNA122的抑癌作用, 也进一步验证了甲醛可导致肝细胞肝癌的假说. 对避免接触过量甲醛, 预防肝癌提供了理论依据.

吸道miRNA干扰作用的研究成果为其对肝脏miRNA的干扰的研究提供了依据和参考. 目前, 已有多方面文献从生物化学及病理学角度证明了甲醛对肝脏确实存在损害作用, 并有提高肝癌发生率的可能. 如有专家用不同浓度甲醛持续灌胃5 d后检测肝细胞超氧化物歧化酶性能及丙二醛量来研究甲醛对肝脏的影响. 结果发现高浓度组小鼠肝细胞中超氧化物歧化酶明显低于对照组; 而丙二醛量则明显高于对照组; 高浓度组的肝脏系数也高于对照组, 说明一定量的甲醛可以破坏小鼠脂质过氧化的平衡状态, 明显减弱其抗氧化的能力, 引起肝脏代偿性肥大. 另一部分专家则采用了腹腔注射的方法来研究甲醛对小鼠肝脏的毒性作用, 获得了与上述实验相同的结果. 同时, 在甲醛染毒组中, 还能观察到细胞染色质变性、线粒

同行评价

甲醛对健康的影响是需要极为关注的卫生问题, 本文探讨了甲醛对小鼠肝脏miRNA122及其下游蛋白ADAM10和SRF的影响, 发现甲醛可以降低肝细胞中miRNA122的表达, 同时甲醛可以增加ADAM10和SRF蛋白的表达. 该研究有助于理解甲醛对肝脏的损伤机制.

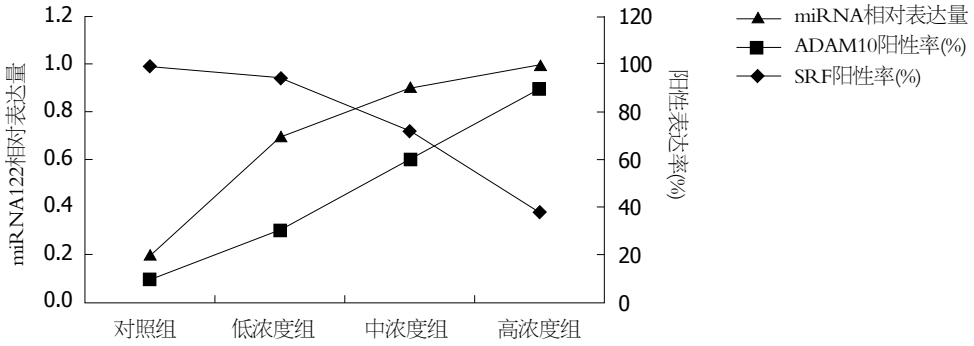


图 3 miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF阳性表达率的相关性. ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子.

体膜损害以及线粒体嵴的消失等毒性损害[17,18]. 尽管如此, 甲醛对肝脏中miRNA的影响尚未见到相关文献报道. 本研究着眼于肝脏miRNA水平, 旨在通过研究肝脏miRNA及相关下游蛋白的扰乱, 在新的层次上阐释甲醛对肝脏的损害及可能诱发肝癌的机制.

大量研究表明, miRNA122是一种肝脏特异性的miRNA, 在肝脏中高度表达, 在肝癌细胞中表达量明显下降[19], 在肝细胞生长、应激反应、脂质代谢、病毒感染、细胞增殖、基因表达、肝细胞表型维持以及肝细胞肝癌等多种生物学过程方面起调控作用[20-23], 是肝脏重要的调控因子之一, 与肝癌和多种急慢性肝脏疾病关系密切[24,25]. 目前已发现miRNA122致癌机制与ADAM10、SRF、IGF-1R、cyclin D1等多种因子关系密切[26]. ADAM10是一种跨膜金属蛋白, 通过调节Notch、上皮细胞型钙黏蛋白、表皮生长因子、表皮生长因子受体2和炎性细胞因子, 参与肿瘤的形成和炎性疾病的发病. 研究[27]表明, ADAM10在肝癌组织中高表达, 并在肿瘤的形成过程中起重要作用, 可能是肿瘤和炎性疾病的一个潜在治疗靶点[28]. SRF是一个重要的转录因子, 涉及调控细胞增殖、迁移、分化、血管发生和凋亡多种基因的表达, 在肝细胞癌的发生发展中起重要作用[29].

ADAM10与SRF均是miRNA122的靶蛋白, 被miRNA122所抑制, 在肝癌组织中, 由于miRNA122的下调, ADAM10与SRF会有上调的表现, 可以促进肿瘤的生长. 本研究首先采用qRT-PCR技术检测对照组和不同浓度染毒(甲醛)组小鼠肝脏miRNA122的表达量, 结果显示低浓度组与对照组相比, 表达量略有下降, 但并无统计学差异, 说明低浓度组与对照组相比miRNA122表达量并无明显变化. 然而, 随着染毒浓度增加, 中浓度组与高浓度组miRNA122量与对照组相比出现了明显的下降趋势, 且染毒浓度越高, 下降趋势越明显, 在高浓度给药的情况下, miRNA122的表达量只有对照组的0.38倍. 这说明甲醛确实可以干扰肝脏miRNA122的表达, 使其表达量下降, 并且其下降程度与甲醛浓度有关. 这一点与甲醛对呼吸道miRNA的扰乱情况也是相符合的. miRNA122表达量的下降无疑会造成其抑癌机制的减弱, 导致肿瘤的发生[30,31]. 在随后的研究中, 用免疫组织化学的方法测定小鼠肝脏组织中相关蛋白的表达. 发现ADAM10在对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组的胞质中阳性率呈逐渐上升的趋势, 染色程度也逐渐强化, 其中在中浓度组、高浓度组尤为明显. SRF在胞核与胞质中显色, 在由低到高4个组中阳性率也呈上升趋势, 而且, 在高倍镜下观察均可发现高浓度组组织出现了细胞膜消失, 细胞正常结构形态发生改变的现象. ADAM10与SRF蛋白在4个实验组组织中表达率的逐渐升高与miRNA122在4组中表达量的逐步减低能较好的相对应, 说明甲醛扰乱了肝脏miRNA122这一关键抑癌因子的表达, 同时增加了ADAM10、SRF两种miRNA122下游致癌因子的表达, 进一步证实了miRNA122的抑癌作用, 也从miRNA水平上阐释了甲醛导致肝癌发生的可能机制, 在一定程度上证实了甲醛可导致肝细胞肝癌的假说.

4 参考文献

1 汤其宁, 郝敬贡, 夏青, 茹建国, 李新凌, 韩建平. 甲醛染毒对大鼠子代脏器及血液细胞的影响. 环境与职业医学 2006; 23: 56-58
2 闫丹丹, 白剑英, 梁瑞峰, 王幼萍, 雷佩玉. 甲醛对HepG2细胞脂肪代谢的影响. 癌变•畸变•突变 2013; 25: 416-421

3 李玲, 姜虹, 栗学军, 张黎明, 李铁骧, 于光艳, 范洪学. 甲醛对小鼠血清和肝脏丙二醛及超氧化物歧化酶的影响. 吉林大学学报(医学版) 2004; 30: 733-735

4 Ye X, Ji Z, Wei C, McHale CM, Ding S, Thomas R, Yang X, Zhang L. Inhaled formaldehyde induces DNA-protein crosslinks and oxidative stress in bone marrow and other distant organs of exposed mice. *Environ Mol Mutagen* 2013; 54: 705-718 [PMID: 24136419 DOI: 10.1002/em.21821]

5 骆明勇, 杨戎, 张亮, 王应雄. MicroRNA 122对肝癌细胞基因表达谱的影响. 中国生物化学与分子生物学报 2007; 23: 644-651

6 Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, Welker MW, Elhendawy M, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3442-3449 [PMID: 23810247 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.002]

7 陈文生. microRNA与原发性肝细胞癌发生机制相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1218-1223

8 Yuan S, Lei S, Wu S. ADAM10 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma and contributes to the proliferation, invasion and migration of HepG2 cells. *Oncol Rep* 2013; 30: 1715-1722 [PMID: 23912592 DOI: 10.3892/or.2013.2650]

9 Kwon CY, Kim KR, Choi HN, Chung MJ, Noh SJ, Kim DG, Kang MJ, Lee DG, Moon WS. The role of serum response factor in hepatocellular carcinoma: implications for disease progression. *Int J Oncol* 2010; 37: 837-844 [PMID: 20811705]

10 Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 589-593 [PMID: 24531873 DOI: 10.1007/s00535-014-0932-4]

11 李亚琳. 甲醛对小鼠肝脏毒性作用的研究. 动物医学进展 2013; 34: 125-129

12 Wang W, Yan Y, Li CW, Xia HM, Chao SS, Wang de Y, Wang ZP. Live human nasal epithelial cells (hNECs) on chip for in vitro testing of gaseous formaldehyde toxicity via airway delivery. *Lab Chip* 2014; 14: 677-680 [PMID: 24356185 DOI: 10.1039/c3lc51208h]

13 Lino-dos-Santos-Franco A, Gimenes-Júnior JA, Ligeiro-de-Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Acceturi BG, Vitoretti LB, Machado ID, Oliveira-Filho RM, Farsky SH, Moriya HT, Tavares-de-Lima W. Formaldehyde inhalation reduces respiratory mechanics in a rat model with allergic lung inflammation by altering the nitric oxide/cyclooxygenase-derived products relationship. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 731-738 [PMID: 23871789 DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.027]

14 Rager JE, Moeller BC, Miller SK, Kracko D, Doyle-Eisele M, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde-associated changes in microRNAs: tissue and temporal specificity in the rat nose, white blood cells, and bone marrow. *Toxicol Sci* 2014; 138: 36-46 [PMID: 24304932 DOI: 10.1093/toxsci/kft267]

15 Rager JE, Smeester L, Jaspers I, Sexton KG, Fry RC. Epigenetic changes induced by air toxics: formaldehyde exposure alters miRNA expression profiles in human lung cells. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 494-500 [PMID: 21147603 DOI: 10.1289/ehp.1002614]

16 Rager JE, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde and epigenetic alterations: microRNA changes in the nasal epithelium of nonhuman primates. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 339-344 [PMID: 23322811 DOI: 10.1289/ehp.1205582]

17 Liu Y, Xu Q, Ma Y. [Effects of intragastric administration of formaldehyde on superoxide dismutase activities and malondialdehyde contents in liver of mice]. *Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi* 2014; 32: 376-377 [PMID: 25169097]

18 Bakar E, Ulucam E, Cerkezkayabekir A. Investigation of the protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against the toxic effect caused by formaldehyde on the liver tissue. *Environ Toxicol* 2015; 30: 1406-1415 [PMID: 24930571 DOI: 10.1002/tox.22010]

19 Jin JC, Zhang X, Jin XL, Qian CS, Jiang H, Ruan Y. MicroRNA-122 regulation of the morphology and cytoarchitecture of hepatoma carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1376-1380 [PMID: 24504483 DOI: 10.3892/mmr.2014.1930]

20 El-Garem H, Ammer A, Shehab H, Shaker O, Anwer M, El-Akel W, Omar H. Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 818-824 [PMID: 25429320 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.818]

21 Kishikawa T, Otsuka M, Tan PS, Ohno M, Sun X, Yoshikawa T, Shibata C, Takata A, Kojima K, Takehana K, Ohishi M, Ota S, Noyama T, Kondo Y, Sato M, Soga T, Hoshida Y, Koike K. Decreased miR122 in hepatocellular carcinoma leads to chemoresistance with increased arginine. *Oncotarget* 2015; 6: 8339-8352 [PMID: 25826076 DOI: 10.18632/oncotarget.3234]

22 Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, Koike K. Silencing of microRNA-122 enhances interferon-α signaling in the liver through regulating SOCS3 promoter methylation. *Sci Rep* 2012; 2: 637 [PMID: 22957141 DOI: 10.1038/srep00637]

23 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, Yu L, Bai S, La Perle K, Chivukula RR, Mao H, Wei M, Clark KR, Mendell JR, Caligiuri MA, Jacob ST, Mendell JT, Ghoshal K. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 2871-2883 [PMID: 22820288 DOI: 10.1172/JCI63539]

24 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]

25 Shah N, Nelson JE, Kowdley KV. MicroRNAs in Liver Disease: Bench to Bedside. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 231-242 [PMID: 25755505 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.09.001]

26 Chu R, Mo G, Duan Z, Huang M, Chang J, Li X, Liu P. miRNAs affect the development of

hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 45 [PMID: 25012758 DOI: 10.1186/s12964-014-0045-y]
27 石磊, 邵渊, 王作仁. 肝癌中ADAM10、EGFR和E-cadherin的表达分析及其与临床病理关系的研究. 昆明医学院学报 2011; 32: 23-29
28 孟群, 赵仲生. 解离素-金属蛋白酶10在胃癌组织中的表达及其与浸润转移及预后的关系. 中华内科杂志 2011; 50: 512-513
29 周新木, 徐少杰, 陈丽荣. SRF、E-cadherin和β-catenin在肝细胞癌中的表达及其临床意义. 温州医学院学报 2013; 43: 526-529
30 Wang L, Zhang Z, Wang FS. The efficacy of miRNA122, a novel therapeutic target, for predicting the progression of hepatocellular carcinoma (HCC). *Cell Mol Immunol* 2012; 9: 103-104 [PMID: 21983871 DOI: 10.1038/cmi.2011.43]
31 Wang B, Hsu SH, Wang X, Kutay H, Bid HK, Yu J, Ganju RK, Jacob ST, Yuneva M, Ghoshal K. Reciprocal regulation of microRNA-122 and c-Myc in hepatocellular cancer: role of E2F1 and transcription factor dimerization partner 2. *Hepatology* 2014; 59: 555-566 [PMID: 24038073 DOI: 10.1002/hep.26712]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5443

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5443-5451
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况

齐 贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘 颖, 郑剑玲, 张秀英, 车 颖, 赵同香, 张 蓉

齐贺, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 辽宁省基础医学研究所免疫研究室 辽宁省沈阳市 110101

宫雁冰, 车颖, 赵同香, 北京大学首钢医院科研处 北京市 100144

张秀英, 北京大学首钢医院病案室 北京市 100144

张蓉, 北京大学首钢医院口腔内科 北京市 100144

齐贺, 讲师, 主要从事免疫微生物学研究.

辽宁省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. L2012499
辽宁省科技厅自然科学基金资助项目, No. 201202102

作者贡献分布: 齐贺与宫雁冰对此文所作贡献均等; 此课题由郑剑玲设计; 研究过程由齐贺、宫雁冰、车颖及张蓉操作完成; 样本采集研究所用试剂及分析工具由黄竹清与刘颖提供; 数据分析由张秀英与赵同香完成; 本论文写作由齐贺与宫雁冰完成.

通讯作者: 郑剑玲, 教授, 110101, 辽宁省沈阳市苏家屯区乔松路2号, 辽宁省基础医学研究所免疫研究室.
shenyangzheng@hotmail.com
电话: 010-57830167

收稿日期: 2015-08-21
修回日期: 2015-10-30
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients

He Qi, Yan-Bing Gong, Zhu-Qing Huang, Ying Liu, Jian-Ling Zheng, Xiu-Ying Zhang, Ying Che, Tong-Xiang Zhao, Rong Zhang

He Qi, Zhu-Qing Huang, Ying Liu, Jian-Ling Zheng, Department of Immunology, Medical Science Institute of Liaoning, Shenyang 110101, Liaoning Province, China

Yan-Bing Gong, Ying Che, Tong-Xiang Zhao, Research Department, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Xiu-Ying Zhang, Medical Record Department, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Rong Zhang, Department of Oral Medicine, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Supported by: Science and Technology Research Project of Liaoning Provincial Education Department, No. L2012499; Nature Science Foundation of Liaoning Provincial Science and Technology Department, No. 201202102

Correspondence to: Jian-Ling Zheng, Professor, Department of Immunology, Medical Science Institute of Liaoning, 2 Qiaosong Road, Sujiatun District, Shenyang 110101, Liaoning Province, China. shenyangzheng@hotmail.com

Received: 2015-08-21
Revised: 2015-10-30
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To detect the genetic profiles of *Candida albicans* (*C. albicans*) strains in the digestive tract of dyspeptic patients by multilocus sequence typing (MLST), and to explore whether lesion of the gastric mucosa is closely related to the genotype of *C. albicans*.

METHODS: A total of 111 oral swab samples and 102 gastric mucosa samples were collected from patients with gastritis or gastric ulcer. In addition, 162 oral swab samples collected from healthy volunteers were used as a control group. *Candida species* isolates from separate samples were identified by amplifying the ITS1-

背景资料
念珠菌被认为是人类的常见菌群, 但越来越多的报道发现念珠菌与慢性胃炎和胃溃疡有密切的关系. 因白色念珠菌具有高度的遗传多样性, 所以必须深入了解其基因型及变异和进化方向, 以便更精确了解其流行病学意义.

同行评议者
牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所; 彭宗根, 研究员, 博士生导师, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室

研发前沿
现今对病原菌进化分支研究多采用多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)方法, 用于研究细菌的流行病学、群体生物学、致病性和进化, 为传染病的临床诊断和流行病学监测提供依据, 对临床和公共卫生有重要意义.

5.8S-ITS2 region sequence. *C. albicans* isolates were characterized and analyzed by multilocus sequence typing, and submitted to the *C. albicans* MLST database. The phylogenetic tree was constructed by the method of unweighted-pair group method using average linkages (UPGMA) to analyze the relationship between the evolutionary clades and gastric mucosal inflammation lesion.

RESULTS: In the oral mucosa swab samples of the control group and patient group, the positive rates of *Candida spp.* were 29.6% *vs* 36.0%, and the constitute ratios of *C. albicans* were 64.6% *vs* 95%, respectively. In the gastric samples of the patient group, the positive rate of *Candida spp.* was 41.4%, and the constituent ratio of *C. albicans* was 97.8%. Both the positive rate and constituent ratio of *C. albicans* in the patient group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2 = 4.071$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 7.650$, $P = 0.006$). In *C. albicans* MLST detection, the positive rate of genotype ST1593 was significantly higher in the patient group than in the control group (60% *vs* 14.8%; $\chi^2 = 12.815$, $P < 0.001$). The different evolutionary clades of *C. albicans* strains were closely related to the inflammatory lesion of the gastric mucosa (Kendall's tau-b $r = 0.591$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: *C. albicans* could be detected in the gastric mucosa of patients with dyspepsia, and its special genotype is closely related to the inflammatory lesion of the gastric mucosa.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dyspepsia; Gastritis; Gastric ulcer; *Candida albicans*; Multilocus sequence typing

Qi H, Gong YB, Huang ZQ, Liu Y, Zheng JL, Zhang XY, Che Y, Zhao TX, Zhang R. Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5443-5451 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5443.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5443

摘要

目的: 本研究通过检测消化不良患者胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)状况, 探寻是否有胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 为研究胃黏膜炎症损伤的提供微生物学基础.

方法: 用胃镜钳取胃炎、胃溃疡患者的病损区胃黏膜标本102例, 并采集口腔黏膜拭子样本111例, 为患者组. 采集健康志愿者口腔黏膜拭子样本162例, 为正常对照组. 样本用念珠菌显示培养基进行分离培养, 初步菌种鉴定. 分离培养的念珠菌菌株样本提取DNA, ITS1-5.8S-ITS2序列检测, 进一步菌种鉴定. 将白色念珠菌菌株样本进行MLST检测, 并向MLST数据库申报ST序列号, 用UPGMA法构建进化树, 分析进化分支方向与胃黏膜炎症损伤的关系.

结果: 对照组和患者组的口腔黏膜拭子样本, 念珠菌阳性率分别为29.6%和36.0%, 白色念珠菌构成比分别为64.6%和95.0%. 患者组的胃黏膜样本中, 念珠菌阳性率为41.4%, 白色念珠菌构成比为97.8%. 患者组的念珠菌阳性率及白色念珠菌构成比均高于正常对照组($\chi^2 = 4.071$, $P<0.01$; $\chi^2 = 7.650$, $P = 0.006$). 白色念珠菌MLST检测, ST1593基因型在患者组中检出率高于对照组(60.0% *vs* 14.8%; $\chi^2 = 12.815$, $P<0.001$); 菌株所在的不同进化分支与胃黏膜炎症损伤关系密切(Kendall's tau-b $r = 0.591$, $P<0.001$).

结论: 在消化不良患者中, 可以检出与胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化不良; 胃炎; 胃溃疡; 白色念珠菌; 多位点序列分型

核心提示: 本研究通过检测胃炎、胃溃疡患者胃黏膜和口腔黏膜的白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing)状况, 发现ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 这为研究胃黏膜炎症损伤的研究提供微生物学基础.

齐贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 张秀英, 车颖, 赵同香, 张蓉. 消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5443-5451 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5443.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5443

0 引言

念珠菌被认为是人类的常见菌群, 但越来越多的报道发现念珠菌与慢性胃炎和胃溃疡有密切的关系[1-3]. 在胃溃疡活动期, 白色念珠菌的检出率达30%-50%, 并使溃疡症状加重,

并延长愈合时间[4-9]. 常有报道单一的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗不能愈合的胃溃疡, 需经抗真菌治疗后, 溃疡才能愈合[10-12]. 甚至, 有真菌炎症性肉芽肿被误诊为胃癌的报道[13-15]. 由此, 本研究采集分析了消化不良患者口腔和胃黏膜的白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)状况, 探索是否有与胃黏膜炎症损伤密切相关的基因型, 及其在病理损伤过程中的变异和进化方向, 以便了解其流行病学和致病性, 为消化不良的诊断、治疗和预防研究, 提供微生物学基础.

1 材料和方法

1.1 材料 在2008-05-01/10-29在辽宁中医药大学的师生中采集健康志愿者的口腔黏膜拭子样本, 作为正常对照组. 得到162例口腔黏膜拭子样本, 包括92例女性, 70例男性, 年龄范围4-81岁(平均年龄39.55岁±19.16岁). 在2008-07-10/09-12在辽宁中医药大学附属第一医院消化科, 采集消化不良患者及其家属的样本. 得到111例消化不良患者的口腔黏膜拭子样本(n = 111)和胃黏膜样本(n = 102), 其中39例女性, 72例男性, 年龄范围18-80岁(平均年龄47.59岁±14.94岁). 包括77例慢性胃炎, 29例消化性溃疡, 5例胃癌患者. 用胃镜采集胃黏膜样本用于病理检查、*H. pylori*和真菌检查. 检查前进行过化疗、糖皮质激素、抗生素治疗的患者被排除. 液体沙氏培养基、念珠菌显色培养基, 北京奥博星生物技术有限责任公司; DNA提取试剂盒, 北京艾比根生物技术有限公司; PCR Super Mix试剂盒, 北京全式金生物技术有限公司; 测序, 北京擎科新业生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 念珠菌分离培养: 口腔拭子样本接种于液体沙氏培养基中, 37 ℃ 150 r/min振荡培养24 h, 菌液浑浊者为真菌培养阳性. 将菌液接种于念珠菌显色培养基中, 30 ℃培养48 h, 根据菌落颜色进行菌种初步鉴定, 绿色菌落为白色念珠菌[16]. 每个平皿挑取2个菌落, 增菌保存.

1.2.2 菌种鉴别: 每个菌株用3 mL液体沙氏培养基, 37 ℃ 150 r/min振荡培养24 h增菌, 根据厂家说明书提取DNA. 进行ITS1-5.8S-ITS2序列PCR扩增[17], 用PCR SuperMix试剂盒进行扩增, 引物序列(ITS1: TCCGTAGGTGAACCTGCGG; ITS4: TCCTCCGCTTATTGATATGC). PCR产物进行测序. ITS1-5.8S-ITS2序列检测结果提交到GenBank网站, 注册序列号, 做菌种鉴定.

1.2.3 MLST检测及进化树构建: 鉴定为白色念珠菌的菌株DNA, 进行MLST检测, 方法参照文献[18]. DNA序列检测结果提交到MLST database 网站(http://pubmlst.org/calbicans/), 注册基因型(sequence type, ST)序列号[19]. 用MLSTest软件(http://www.ipe.unsa.edu.ar/software)构建unweighted-pair group method using average linkages(UPGMA)进化树[20], 分析白色念珠菌菌株的进化分支关系.

统计学处理 用SPSS11.5软件进行χ^2检验和双因素相关分析, P<0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 正常对照组口腔黏膜拭子样本的念珠菌阳性率情况 正常对照组中的口腔黏膜拭子样本中, 29.6%(48/162)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌构成比为64.6%(31/48), 近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)为20.8%(10/48), 热带念珠菌(*Candida tropicalis*)为10.4%(5/48), 季也蒙毕赤念珠菌(*Meyerozyma guilliermondii*)为6.3%(3/48), 其他念珠菌菌种为6.3%(包括*C. metapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *C. ethanolica*).

2.2 消化不良患者组的念珠菌阳性率情况 消化不良患者的口腔黏膜拭子样本中, 36.0%(40/111)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌的构成比为95%(38/40), 近平滑念珠菌为5%(2/40). 正常对照组与患者组口腔黏膜样本中, 念珠菌阳性率和白色念珠菌阳性率情况如表1.

消化不良患者的胃黏膜样本中, 41.4%(46/111)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌构成比为97.8%(45/46), 光滑念珠菌(*Candida glabrata*)为2.2%(1/46). 消化不良患者的念珠菌阳性率, 高于正常对照组(χ^2 = 4.071, P<0.01). 消化不良患者口腔拭子样本的白色念珠菌阳性率及构成比, 均高于正常对照组(χ^2 = 11.206, P<0.01; χ^2 = 7.650, P = 0.006).

2.3 白色念珠菌的MLST检测分析 27例消化不良患者的胃黏膜样本, 65例口腔黏膜拭子样本(38例消化不良患者, 27份健康志愿者)分离

相关报道
在胃溃疡活动期, 白色念珠菌的检出率达30%-50%, 并使溃疡症状加重, 并延长愈合时间. 常有报道单一的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗不能愈合的胃溃疡, 需经抗真菌治疗后, 溃疡才能愈合. 甚至, 有真菌炎症性肉芽肿被误诊为胃癌的报道.

创新盘点

已有大量研究报道白色念珠菌与胃炎、胃溃疡密切相关，但不能解释白色念珠菌作为正常菌群成员，广泛存在于消化系中. 本研究发现ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型，这明确了致病性白色念珠菌与正常菌群白色念珠菌的区别.

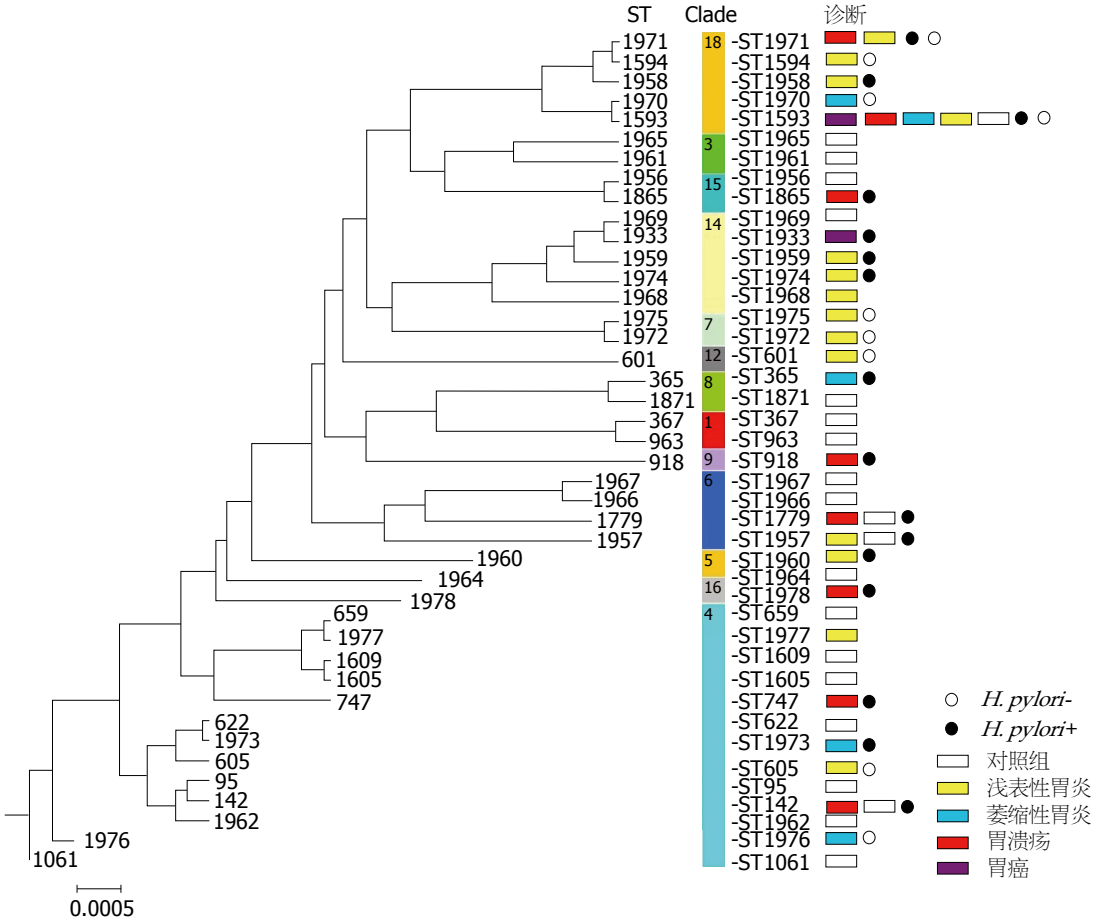


图 1　消化不良组和正常对照组检出的白色念珠菌ST基因型，构建UPGMA进化树. 图中显示胃黏膜病理损伤密切程度与菌株的进化分支有密切关系. Clade 14和Clade 18的菌株多有胃黏膜病理损伤. Clade 1和Clade 3的菌株未见胃黏膜病理损伤和幽门螺杆菌阳性. *H. pylori*−: 幽门螺杆菌阴性; *H. pylori*+: 幽门螺杆菌阳性.

表 1　念珠菌在消化不良患者组和正常对照组口腔黏膜拭子样本的阳性率

分组	*n*	念珠菌阳性率 *n*(%)	白色念珠菌阳性率 *n*(%)	白色念珠菌构成比 (%)
患者组	111	40(36.0)	38(34.2)	95.0
正常对照组	162	48(29.6)	31(19.1)	64.6
总计	273	88(32.2)	69(25.3)	78.4

培养出白色念珠菌菌株，进行MLST检测. 各ST基因型在正常对照组和消化不良患者组检出数量情况(表2). 检出44个ST基因型，其中有8个ST基因型在多个样本中检出(ST142、ST367、ST601、ST656、ST1593、ST1594、ST1779、ST1971).

建立UPGMA进化树，分析白色念珠菌的ST进化分支(Clade)情况(图1). 在UPGMA进化树中，ST基因型被分为18个大进化分支[21]. 本研究中，最常见的白色念珠菌进化分支是Clade 18，可在35个人中检出(46.1%)，其次是Clade 4(25%). 正常对照组的大部分菌株位于Clade 4(48.1%)，消化不良患者组的大部分菌株位于Clade 18(66.7%). 在消化不良患者组中未检出Clade 1和Clade 3的菌株；在正常对照组中未检出Clade 7、Clade 8、Clade 9、Clade 12、Clade 14、Clade 16分支的菌株. 菌株所在的不同进化分支Clade与胃黏膜炎症损伤关系密切(Kendall's tau-b $r = 0.591$, $P<0.001$).

在进化分支Clade 18中的基因型ST1593，是消化不良患者组的最主要基因型，在26例患者中检出(57.8%，26/45)；而在正常对照组中，

表 2　白色念珠菌各ST基因型在正常对照组、患者组检出数量情况

Clade	ST	检出数量			总计
		正常对照组口腔黏膜	患者组口腔黏膜	患者组胃黏膜	
1	367	2	0	0	2
1	766	1	0	0	1
1	1963	1	0	0	1
3	1961	1	0	0	1
3	1965	1	0	0	1
4	95	1	0	0	1
4	142	6	1	0	7
4	144	1	0	0	1
4	605	0	1	0	1
4	622	1	0	0	1
4	656	3	0	0	3
4	659	1	0	0	1
4	1061	1	0	0	1
4	1605	1	0	0	1
4	1609	1	0	0	1
4	1962	1	0	0	1
4	1973	0	1	0	1
4	1976	0	1	0	1
4	1977	0	1	0	1
5	1960	0	1	0	1
5	1964	1	0	0	1
6	1779	1	0	2	3
6	1957	0	1	0	1
6	1966	1	0	0	1
6	1967	1	0	0	1
7	1972	0	1	0	1
7	1975	0	1	0	1
8	365	0	1	0	1
9	918	0	1	0	1
12	601	0	1	1	2
14	677	0	1	0	1
14	747	0	1	0	1
14	1933	0	1	0	1
14	1959	0	1	0	1
14	1968	0	1	0	1
14	1974	0	1	0	1
15	1865	0	1	0	1
15	1956	1	0	0	1
16	1978	0	1	0	1
18	1593	4	17	21	42
18	1594	0	0	2	2
18	1958	0	1	0	1
18	1970	0	1	0	1
18	1971	0	2	3	5
	总计	32	41	29	102

应用要点

本研究发现的ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 可以作为胃炎、胃溃疡预防诊断的指征, 也可用于相关特异性药物研发.

ST1593只在4个样本中检出(14.8%, 4/27), 两组间差异有统计学意义(χ^2 = 12.815, P<0.001). Clade 18的其他ST基因型(ST1594、ST1958、ST1970、ST1971) 均来自消化不良患者组. 位于Clade 4的ST142基因型, 是第2检出率最高的基因型, 也是正常对照组中的最常见基因型,

同行评价
本文研究结果对基础和临床深入研究具有重要的参考意义. 研究方法先进, 讨论条理分明, 实验设计合理, 研究结论可信, 研究具有一定的科学价值.

可见于6名健康志愿者, 1例消化不良患者.

3 讨论

本研究目的是检测消化不良患者的口腔和胃黏膜中, 白色念珠菌的阳性率和基因型状况. 经过对111例消化不良患者和162名健康志愿者的检查发现, 消化不良患者携带的念珠菌菌种非常单一, 白色念珠菌是主要菌种, 在念珠菌阳性者中占97.8%; 而健康志愿者的菌种则更加多样性, 白色念珠菌在念珠菌阳性者中仅占56.3%. 在正常对照组与消化不良患者组间, 这种念珠菌菌种分布的差异, 可能与宿主不同的内环境相关. 白色念珠菌为胃黏膜的主要菌种, 可能受胃内较低的pH值影响, 因白色念珠菌可以在pH = 2的环境下生长良好, 而其他菌种不能[22,23]. 但在pH值接近中性的口腔黏膜中, 消化不良患者组中白色念珠菌仍占绝对优势地位, 这值得我们进一步研究, 消化不良患者的黏膜上, 是否存在白色念珠菌更易黏附的黏附分子.

对白色念珠菌菌株进行MLST检测, 发现二组间白色念珠菌ST基因型分布, 也有较大差异. 消化不良患者组的念珠菌阳性者中, 基因型ST1593占57.8%, 来自Clade 18的菌株为优势菌株(66.7%); 正常对照组中, 来自Clade18的菌株仅占14.8%, 而来自Clade 4的菌株是优势菌株(48.1%). 在本研究相关操作者中未能检出ST1593, 排除该基因型来自院内感染的可能. 本研究显示宿主不同的内环境影响念珠菌菌种多样性的分布, 及白色念珠菌基因型多态性的分布.

Sampaio等[24]的研究认为白色念珠菌会根据宿主内环境的变化而发生基因变异, 以适应宿主的环境. 白色念珠菌的黏附素能否黏附于宿主的上皮细胞黏附分子上[25], 以及是否能被宿主的免疫系统相容[26], 是决定白色念珠菌是否能定植的关键因素. 亦有研究认为白色念珠菌有可能作为自身免疫或炎症反应的诱发因子, 参与胃炎、胃溃疡的炎症过程[27]. 同时, 白色念珠菌与胃黏膜菌群有复杂的共生关系, 甚至在白色念珠菌中可以检出*H. pylori*的毒性因子(如空泡毒素VacA、尿素酶UreA)[28-31]. 由图1可见, 患者组多见的Clade 18和Clade 14分支的菌株, 多伴生*H. pylori*; 正常组多见的Clade 1、Clade 3、Clade 4分支的菌株, 较少伴生*H. pylori*. 由此推测, Clade18分支的ST1593基因型菌株可能是最适合于黏附在消化不良患者的黏膜上皮细胞上, 能被消化不良患者的免疫系统相容, 甚至与*H. pylori*协同参与胃黏膜的炎症损伤过程. 由此, 白色念珠菌基因型ST1593可以成为消化不良易感者的信号指征.

Wrobel等[32]认为的传播主要是人间传播, 由环境到人的传播极少见. 随着经济全球化, 人类旅行的日益方便和频繁, 白色念珠菌分化分支的地域差异会逐渐缩小[33], 白色念珠菌分布的地域、种族和民族差异还是要被考虑的[34-37]. 在白色念珠菌MLST数据库中显示, 第2、6、10分支在大中国区未见报道. 本研究中, 健康志愿者的71.9%菌株来自Clade 1、Clade 3、Clade 4分支, 这几个分支分布缺乏明显的种族和地域差异. 而消化不良患者组的78.6%菌株来自Clade 14和Clade 18, 这2个分支主要被报道分布在东亚地区(中国、日本、韩国). 似乎种族和地域的差异, 不影响白色念珠菌基因型在健康志愿者中的分布; 而在消化不良患者中, 却成为重要的影响因素. 目前尚未见其他地区消化不良患者的白色念珠菌MLST基因型的报道, ST1593基因型是仅分布于亚裔的消化不良患者中, 还是在其他地区和种族的患者也有分布, 尚需更多的研究报道.

目前针对某种疾病与某些进化分支Clade关系的报道较少, 尚不能明确疾病、种族、地域对Clade分布的影响[38]. Bougnoux等[39]在比利时采集分析溃疡性结肠炎(Crohn's disease)患者及家属粪便的白色念珠菌, 发现Clade 4为主要分支, 并存在家庭传播. 同样, 他们的研究也缺乏该病种在其他地区的研究报道, 难以明确疾病、种族、地域对基因型的影响. McManus等[40]采集分析爱尔兰自体免疫病自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED)患者口腔黏膜的白色念珠菌, 发现Clade 1是主要分支(35.7%), 其次是Clade 4(21.4%)和Clade 15(14.3%), 因其缺乏正常对照组, 难以判断影响因素. Da Matta等[41]在巴西采集分析血液感染的白色念珠菌, 发现Clade 1为主要分支, 但其没有区分病种, 只是判断地域可能是其主要影响因素. 同在巴西, McManus等[42]采集分析口腔白色念珠菌对牙周炎的影响, 发现牙周炎

患者中Clade 1是主要分支(67.7%), 而健康对照组中Clade 2是主要分支(31.3%), 其次是Clade 1和4(25%). Jacobsen等[43]在英国采集分析普通志愿者的口腔白色念珠菌, 发现Clade 1为主要分支, 其次是Clade 2. 由此看来, Clade 1的分布似乎更多与高加索人种相关, 而Clade 1中是否存在与某种疾病相关的基因型, 目前缺乏报道.

Shin等[44]在韩国采集分析血液感染的白色念珠菌, 发现Clade 18为主要分支(18.6%), 其次是Clade 4(15.4%)、Clade 1(14.7%)、Clade 12(11.5%). 他们没有区分病种, 因其地理位置及种族都与本研究相似, 且都是Clade 18为主要分支, 可能疾病、种族、地域对本研究中的Clade 18都有重要影响. Wu等[45]在上海采集分析痰和尿液的白色念珠菌, 发现 Clade 6(37.5%)为主要分支, 其次是Clade 17(15.0%)和Clade 1(15.0%). 他们也没有区分病种, 但Clade分布与Shin等[44]的报道差异较大, 可能是地域影响. 与本研究相似的是, 他们也发现Clade 18目前只在东亚地区有报道, 只是在他们的研究中检出率很低(5.0%). Ge等[46]采集分析中国多个城市的阴道和龟头黏膜的白色念珠菌, 发现Clade 1在阴道炎(71.6%)和龟头炎(92.3%)患者中为主要分支, 而在健康自愿者中较少检出(40.6%的阴道黏膜, 7.8%口腔). 在健康自愿者口腔中Clade 1检出率较低, 这与我们的研究结果是一致的. 而且, Wu等[45]与Ge等[46]的报道说明Clade 18并非在东亚地区人群口腔中, 检出率普遍高, Clade 18的分布是有疾病特异性的. 只是缺乏其他地区对消化不良患者白色念珠菌的研究报道, 目前不清楚在其他地区胃黏膜炎症是否也与Clade 18相关.

总之, 本研究发现消化不良患者与正常对照组间, 念珠菌菌种多样性和白色念珠菌基因型多态性分布, 都有较大的差异. 白色念珠菌Clade18分支的ST1593基因型与消化不良有密切关系, 可以作为消化不良易感者的候选指征, 做进一步研究.

志谢: 感谢沈阳市口腔医院口腔内科赵英姿与梁宝刚医生; 辽宁中医药大学附属第一医院消化科王垂杰与傅纪婷医生; 辽宁中医药大学职业技术学院师生, 在本实验中给予的大力帮助.

4 参考文献

1 易佳丽, 刘亚莉, 刘剑辉, 刘轶群. 白色念珠菌胃溃疡分离株和胃癌分离株的毒力及磷脂酶活性差异的实验研究. 中国医药科学 2014; 4: 24-26
2 Gupta N. A rare cause of gastric perforation-Candida infection: a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2012; 6: 1564-1565 [PMID: 23285460 DOI: 10.7860/JCDR/2012/4632.2563]
3 Joo MK, Park JJ, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. A case of stenotic change from gastric candidiasis managed with temporary stent insertion. *Gut Liver* 2011; 5: 238-241 [PMID: 21814608 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.238]
4 黄竹青, 郑剑玲, 齐贺, 傅纪婷, 王垂杰. 真菌作为消化性溃疡的内痈“毒热”因子的检测分析. 中华中医药学刊 2012; 30: 1225-1228
5 郑剑玲, 王垂杰, 齐贺, 傅纪婷, 李玉峰, 段薇. 胃病患者胃黏膜真菌感染的检测. 微生物学杂志 2010; 30: 100-105
6 王垂杰, 郑剑玲, 宫雁冰, 傅纪婷, 齐贺, 耿薇, 李玉锋, 段薇. 胃病患者胃黏膜真菌基因的多样性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2050-2054
7 Zwolińska-Wcisło M, Budak A, Bogdał J, Trojanowska D, Stachura J. Effect of fungal colonization of gastric mucosa on the course of gastric ulcers healing. *Med Sci Monit* 2001; 7: 266-275 [PMID: 11257734]
8 Kalogeropoulos NK, Whitehead R. Campylobacter-like organisms and Candida in peptic ulcers and similar lesions of the upper gastrointestinal tract: a study of 247 cases. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1093-1098 [PMID: 3056979]
9 Hirasaki S, Koide N, Ogawa H, Tsuji T. Benign gastric ulcer associated with Canidida infection in a healthy adult. *J Gastroenterol* 1999; 34: 688-693 [PMID: 10588185]
10 Sasaki K. Candida-associated gastric ulcer relapsing in a different position with a different appearance. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4450-4453 [PMID: 22969213 DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4450]
11 Karczewska E, Wojtas I, Sito E, Trojanowska D, Budak A, Zwolinska-Wcislo M, Wilk A. Assessment of co-existence of Helicobacter pylori and Candida fungi in diseases of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 33-39 [PMID: 20224149]
12 Zwolińska-Wcisło M, Brzozowski T, Mach T, Budak A, Trojanowska D, Konturek PC, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecień S. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 9: 35-49 [PMID: 17242486]
13 李彬, 吉六舟, 汤素琼. 胃念珠菌病误诊为胃癌一例. 中华内科杂志 2007; 46: 980
14 Rajablou M, Ganz RA, Batts KP. Candida infection presenting as multiple ulcerated masses. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 164-166 [PMID: 17137861 DOI: 10.1016/j.gie.2006.05.024]
15 Mansueto P, Pisciotta G, Tomasello G, Cabibi D, Seidita A, D'Alcamo A, Patti AM, Sprini D, Carroccio A, Rini GB, Fede GD. Malignant tumor-like gastric lesion due to Candida albicans in a diabetic patient treated with cyclosporin: a case report and review of the literature. *Clin Exp Med* 2012; 12: 201-205 [PMID: 21904834 DOI: 10.1007/s10238-011-0158-1]
16 Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a

new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1923-1929 [PMID: 7989544]
17 Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, Spouge JL, Levesque CA, Chen W. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6241-6246 [PMID: 22454494 DOI: 10.1073/pnas.1117018109]
18 Bougnoux ME, Tavanti A, Bouchier C, Gow NA, Magnier A, Davidson AD, Maiden MC, D'Enfert C, Odds FC. Collaborative consensus for optimized multilocus sequence typing of Candida albicans. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5265-5266 [PMID: 14605179 DOI: 10.1128/JCM.41.11.5265]
19 Gong YB, Zheng JL, Jin B, Zhuo DX, Huang ZQ, Qi H, Zhang W, Duan W, Fu JT, Wang CJ, Mao ZB. Particular Candida albicans strains in the digestive tract of dyspeptic patients, identified by multilocus sequence typing. *PLoS One* 2012; 7: e35311 [PMID: 22536371 DOI: 10.1371/journal.pone.0035311]
20 Tomasini N, Lauthier JJ, Llewellyn MS, Diosque P. MLSTest: novel software for multi-locus sequence data analysis in eukaryotic organisms. *Infect Genet Evol* 2013; 20: 188-196 [PMID: 24025589 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.029]
21 McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of Candida albicans. *Infect Genet Evol* 2014; 21: 166-178 [PMID: 24269341 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.11.008]
22 Zwolinska-Wcisło M, Budak A, Bogdał J, Trojanowska D, Stachura J. Fungal colonization of gastric mucosa and its clinical relevance. *Med Sci Monit* 2001; 7: 982-988 [PMID: 11535946 DOI: 10.1007/s12539-015-0277-6]
23 O'May GA, Reynolds N, Macfarlane GT. Effect of pH on an in vitro model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 4777-4783 [PMID: 16085875 DOI: 10.1128/AEM.71.8.4777-4783.2005]
24 Sampaio P, Santos M, Correia A, Amaral FE, Chavéz-Galarza J, Costa-de-Oliveira S, Castro AG, Pedrosa J, Pais C. Virulence attenuation of Candida albicans genetic variants isolated from a patient with a recurrent bloodstream infection. *PLoS One* 2010; 5: e10155 [PMID: 20405013 DOI: 10.1371/journal.pone.0010155]
25 Moreno-Ruiz E, Galán-Díez M, Zhu W, Fernández-Ruiz E, d'Enfert C, Filler SG, Cossart P, Veiga E. Candida albicans internalization by host cells is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Cell Microbiol* 2009; 11: 1179-1189 [PMID: 19416270 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01319.x]
26 马耀辉, 王刚生, 邓洁华, 张晓光, 王爱学, 四荣联. 小鼠胃白念珠菌感染动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2009; 17: 303-306
27 Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal Candida colonization. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 386-391 [PMID: 21802979 DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.015]
28 Siavoshi F, Saniee P. Vacuoles of Candida yeast as a specialized niche for Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5263-5273 [PMID: 24833856 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5263]
29 Salmanian AH, Siavoshi F, Akbari F, Afshari A, Malekzadeh R. Yeast of the oral cavity is the reservoir of Heliobacter pylori. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 324-328 [PMID: 18266659 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00632.x]
30 Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, Young VB, Kao JY, Huffnagle GB. Interplay between the gastric bacterial microbiota and Candida albicans during postantibiotic recolonization and gastritis. *Infect Immun* 2012; 80: 150-158 [PMID: 21986629 DOI: 10.1128/IAI.05162-11]
31 Saniee P, Siavoshi F, Nikbakht Broujeni G, Khormali M, Sarrafnejad A, Malekzadeh R. Immunodetection of Helicobacter pylori-specific proteins in oral and gastric Candida yeasts. *Arch Iran Med* 2013; 16: 624-630 [PMID: 24206402 DOI: 0131611/AIM.003]
32 Wrobel L, Whittington JK, Pujol C, Oh SH, Ruiz MO, Pfaller MA, Diekema DJ, Soll DR, Hoyer LL. Molecular phylogenetic analysis of a geographically and temporally matched set of Candida albicans isolates from humans and nonmigratory wildlife in central Illinois. *Eukaryot Cell* 2008; 7: 1475-1486 [PMID: 18621922 DOI: 10.1128/EC.00162-08]
33 Takakura S, Ichiyama S, Bain JM, Davidson AD, Jacobsen MD, Shaw DJ, Gow NA, Odds FC. Comparison of Candida albicans strain types among isolates from three countries. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 663-668 [PMID: 18165151 DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.11.002]
34 MacCallum DM, Castillo L, Nather K, Munro CA, Brown AJ, Gow NA, Odds FC. Property differences among the four major Candida albicans strain clades. *Eukaryot Cell* 2009; 8: 373-387 [PMID: 19151328 DOI: 10.1128/EC.00387-08]
35 Chen KW, Chen YC, Lo HJ, Odds FC, Wang TH, Lin CY, Li SY. Multilocus sequence typing for analyses of clonality of Candida albicans strains in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2172-2178 [PMID: 16757617 DOI: 10.1128/JCM.00320-06]
36 Tavanti A, Davidson AD, Fordyce MJ, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. Population structure and properties of Candida albicans, as determined by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5601-5613 [PMID: 16272493 DOI: 10.1128/JCM.43.11.5601-5613.2005]
37 Chávez-Galarza J, Pais C, Sampaio P. Microsatellite typing identifies the major clades of the human pathogen Candida albicans. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 697-702 [PMID: 20348035 DOI: 10.1016/j.meegid.2010.03.007]
38 Bai FY. Association of genotypes with infection types and antifungal susceptibilities in Candida albicans as revealed by recent molecular typing strategies. *Mycology* 2014; 5: 1-9 [PMID: 24772369 DOI: 10.1080/21501203.2014.899525]
39 Bougnoux ME, Diogo D, François N, Sendid B, Veirmeire S, Colombel JF, Bouchier C, Van Kruiningen H, d'Enfert C, Poulain D. Multilocus sequence typing reveals intrafamilial transmission and microevolutions of Candida albicans isolates from the human digestive tract. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1810-1820 [PMID: 16672411 DOI: 10.1128/JCM.44.5.1810-1820.2006]

40 McManus BA, McGovern E, Moran GP, Healy CM, Nunn J, Fleming P, Costigan C, Sullivan DJ, Coleman DC. Microbiological screening of Irish patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy reveals persistence of Candida albicans strains, gradual reduction in susceptibility to azoles, and incidences of clinical signs of oral candidiasis without culture evidence. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1879-1889 [PMID: 21367996 DOI: 10.1128/JCM.00026-11]

41 Da Matta DA, Melo AS, Colombo AL, Frade JP, Nucci M, Lott TJ. Candidemia surveillance in Brazil: evidence for a geographical boundary defining an area exhibiting an abatement of infections by Candida albicans group 2 strains. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3062-3067 [PMID: 20592158 DOI: 10.1128/JCM.00262-10]

42 McManus BA, Maguire R, Cashin PJ, Claffey N, Flint S, Abdulrahim MH, Coleman DC. Enrichment of multilocus sequence typing clade 1 with oral Candida albicans isolates in patients with untreated periodontitis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3335-3344 [PMID: 22875886 DOI: 10.1128/JCM.01532-12]

43 Jacobsen MD, Duncan AD, Bain J, Johnson EM, Naglik JR, Shaw DJ, Gow NA, Odds FC. Mixed Candida albicans strain populations in colonized and infected mucosal tissues. *FEMS Yeast Res* 2008; 8: 1334-1338 [PMID: 18795958 DOI: 10.1111/j.1567-1364.2008.00438.x]

44 Shin JH, Bougnoux ME, d'Enfert C, Kim SH, Moon CJ, Joo MY, Lee K, Kim MN, Lee HS, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Genetic diversity among Korean Candida albicans bloodstream isolates: assessment by multilocus sequence typing and restriction endonuclease analysis of genomic DNA by use of BssHII. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2572-2577 [PMID: 21562112 DOI: 10.1128/JCM.02153-10]

45 Wu K, Luo T, Li L, Zhang Q, Zhu J, Gao Q, Chen M, Zhu M. Multilocus Sequence Typing of Pathogenic Candida albicans Isolates Collected from a Teaching Hospital in Shanghai, China: A Molecular Epidemiology Study. *PLoS One* 2015; 10: e0125245 [PMID: 25919124 DOI: 10.1371/journal.pone.0125245]

46 Ge SH, Xie J, Xu J, Li J, Li DM, Zong LL, Zheng YC, Bai FY. Prevalence of specific and phylogenetically closely related genotypes in the population of Candida albicans associated with genital candidiasis in China. *Fungal Genet Biol* 2012; 49: 86-93 [PMID: 22079546 DOI: 10.1016/j.fgb.2011.10.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5452

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5452-5457
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物

钟 宇, 姚 春, 姚 凡, 黄国初, 王 萌, 杨小徽

背景资料
轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)发病机制至今仍未阐明, 因此探讨MHE发病机制是目前需要解决的关键问题. 代谢组学是一门用于研究生命体代谢物变化的新兴学科, 将此技术应用于MHE发病机制研究已成为新的研究方向.

钟宇, 杨小徽, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530000

姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 广西中医药大学第一附属医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530000

钟宇, 在读硕士, 主要从事肝性脑病中医药防治的研究.

国家自然基金资助项目, No. 81160439

作者贡献分布: 姚春为课题总负责人; 此课题由姚春与姚凡设计; 病例收集由钟宇、王萌及杨小徽完成; 实验过程由钟宇与黄国初依附上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组完成; 数据分析、论文撰写由钟宇与黄国初完成; 论文修改及审阅由姚春、姚凡及黄国初完成.

通讯作者: 姚春, 主任医师, 530000, 广西壮族自治区南宁市青秀区东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院肝病科. 1099464287@qq.com

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-10-27
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy

Yu Zhong, Chun Yao, Fan Yao, Guo-Chu Huang, Meng Wang, Xiao-Hui Yang

Yu Zhong, Xiao-Hui Yang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Chun Yao, Fan Yao, Guo-Chu Huang, Meng Wang, Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the National Nature Science Foundation of China, No. 81160439

Correspondence to: Chun Yao, Chief Physician, Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, 89-9 Dongge Road, Qingxiu District, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1099464287@qq.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-10-27
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To screen the specific biomarkers for minimal hepatic encephalopathy (MHE).

METHODS: Serum samples were collected from 50 normal volunteers and 29 MHE patients from February 2014 to August 2014 and tested using gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry. Principal components analysis and orthogonal partial least square discriminant analysis were performed to detect the specific metabolites of MHE.

RESULTS: Sixty different metabolites were found between MHE patients and normal volunteers, including homocysteine, taurine, docosahexaenoic acid, tyrosine, phenylalanine, valine, isoleucine, allo-isoleucine, *etc*.

CONCLUSION: Compared with normal controls, different serum metabolites were found in MHE patients. These metabolites might be specific biomarkers for MHE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Normal volunteers; Metabolite; Gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry

同行评议者
毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科; 徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

Zhong Y, Yao C, Yao F, Huang GC, Wang M, Yang XH. Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5452-5457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5452.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5452

摘要

目的: 以正常人群(normal crowd, NC)为参照, 探索轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者血清中的差异性代谢物.

方法: 纳入于2014-02/2014-08间收集的50名NC和29例MHE患者血清样本, 采用气相色谱-飞行时间质谱仪(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)代谢组学方法对所有样本进行检测, 并采用主成份分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘分析(orthogonal partial least square discriminant analysis, OPLS-DA)方法来进行建模分析, 结合单维*t*检验进行组间比较, 最终确定MHE组血清代谢谱特异性代谢物.

结果: 在MHE组血清中有60个与NC组血清相差异的代谢物中, 上调36种, 下调24种, 并且MHE组与NC组的代谢物具有显著差异. 上调的物质包括: 同型半胱氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨鹅去氧胆酸、别苏氨酸、焦谷氨酸等. 下调的物质包括: 二十二碳六烯酸、牛磺酸、维生素E、神经酸、缬氨酸、别异亮氨酸、异亮氨酸、草酸、甘露糖、4-氨基丁酸等.

结论: 与NC组比, MHE组血清中存在差异性代谢物, 这些代谢物可能为MHE患者的特异性生物标志物, 可有助于早期诊断MHE.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 轻微型肝性脑病; 正常人群; 代谢物; 气相色谱–飞行时间质谱

核心提示: 本研究通过比较正常人群和轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者血清中的代谢物, 发现MHE患者血清中存在差异性代谢物, 这些代谢物可能是MHE患者的特异性代谢物, 此有助于早期诊断MHE, 且佐证了血浆氨基酸失衡学说.

钟宇, 姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 杨小徽. 29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5452–5457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5452.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5452

研发前沿

近年来MHE越来越受到国内外学者的关注, MHE的代谢组学研究刚刚兴起, 其发病机制也尚不统一.

0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的一个特殊类型, 过去叫亚临床HE[1], 通常无明显HE症状及体征, 需用精细智力或神经电生理检查才可见智力或神经、精神缺陷. MHE患者虽形似正常, 从事高空作业、机械或驾驶等工作时容易发生意外, 增加了道路交通及其他危险事故的发生率[2,3]. MHE在肝硬化中患病率为60%-70%, 如不进行治疗10%-30%可发展为HE[4,5], 这将大大增加患者死亡率[6,7]. 目前没有单一的测验方法或一组测验方法能精确地排除非MHE患者及诊断MHE患者[8], MHE发病机制迄今也尚未阐明, 因此探讨MHE认知功能障碍机制, 同时为早期临床诊断MHE提供有效可靠的工具, 是目前MHE研究中亟待解决的关键问题. 代谢组学是对某一生物或细胞所有代谢产物进行定性和定量分析的新兴学科, 其技术手段可用于研究生命体所有代谢物及其中间体种类、数量及其变化规律[9]. Jiménez等[10]运用^{1}H-NMR对健康人、肝硬化及HE患者进行血清代谢组学检测, 通过对代谢物谱差异鉴别可以鉴定患者是否患MHE. 雷荣辉等[11]研究发现代谢组学分析技术在鉴别药物诱导代谢成分改变方面较传统技术更精确. 张宁等[12]运用代谢组学方法探讨逍遥散对大鼠肝纤维化保护作用的机制发现逍遥散抗肝纤维化的机制可能与改善肝功能、调节脂肪酸代谢等有关. 故将代谢组学技术应用于MHE发病机制及其防治作用机制研究已成为新的研究策略. 本文旨在对MHE患者血清中代谢谱的改变进行研究, 寻找出引起MHE的关键性差异代谢物, 从而为MHE认知功能障碍及其机制的阐明提供可能的依据, 同时也为MHE的早期诊断提供一种新的手段. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共收集79例受试者空腹血清样本, 其中29例是来源于广西中医药大学第一附属医院肝病科2014-02/2014-08住院期间符合纳入标准MHE[13]患者. MHE纳入的患者

相关报道 本研究结果表明MHE患者存在认知功能障碍, 这与之前关于MHE患者形似正常但从事驾驶等工作时容易发生意外而增加交通事故的发生率相一致. 提示MHE患者存在认知功能障碍, 需引起重视.

为乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级为A或B级且NCT及DST同时异常者(乙型肝炎肝硬化诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南》[14], 肝硬化诊断及其分期标准参考《肝硬化中西医结合诊疗共识》[15]); 正常人群(normal crowd, NC)组50例为同期由广西中医药大学第一附属医院体检中心提供的健康人群. 两组间(NC组和MHE组)性别、年龄等基线条件差异无统计学意义, 具可比性. 气相色谱-飞行时间质谱仪(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)购自EI公司; 低温冷冻冰箱购自青岛海尔; Thermo超低温冷冻冰箱购自美国Thermo Fisher Scientific公司; 低温高速离心机购自德国Eppendorf公司; 微型漩涡混合器来自江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司; 电子分析天平购自德国Startorius公司.

1.2 方法

1.2.1 样本处理: MHE患者与NC均为早晨(6:30-7:30)空腹抽血. 获取的全血立即送去广西中医药大学第一附属医院实验室离心(3000 r/min, 离心15 min)获取血清, 取得血清后均第一时间储存于-80 ℃冰箱待用. 运输过程中以干冰作为冷链. 血清溶解, 涡旋混匀后移取100 μL, 加入甲醇溶解的1 mg/mL的十七酸10 μL和水溶解的0.3 mg/mL氯苯丙氨酸10 μL, 混匀后加入混合溶剂(氯仿∶甲醇 = 1∶3)300 μL, 涡旋混匀, -20 ℃静置10 min, 4 ℃离心(10000 r/min, 离心15 min), 取300 μL上清液于1.5 mL高回收进样瓶中, 室温下真空干燥抽干后用氮气对样品再次干燥, 氮气吹干后加入15 mg/mL吡啶溶解的甲氧胺80 μL, 密封后振荡30 s, 30 ℃摇床(220 r/min)反应90 min, 反应结束后, 在反应瓶中加入80 μL的BSFTA(含1%TMCS), 密封后振荡30 s, 70 ℃反应60 min. 反应结束后, 振荡10 s, 室温下放置1 h后进样分析. 样本制备方法与上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组已发表的文章基本一致[16-18].

1.2.2 样本质量控制与进样: 本实验所有样本采用混合样本、内标等方式进行质量控制. 进样过程中每100针换1次隔垫, 每10针插入1针混合样本, 并频繁插入若干空白, 以监控仪器状态并减少检测误差.

1.2.3 代谢物质的鉴定: 所有样本均采用GC-TOFMS平台进行检测, 利用上海交通大学自建的标准代谢物库和商用或公共数据代谢物库相结合进行代谢物质鉴定, 利用可鉴定物质对NC组和MHE组, 分别进行两两比对, 采用主成份分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘分析(orthogonal partial least square discriminant analysis, OPLS-DA)来进行建模分析.

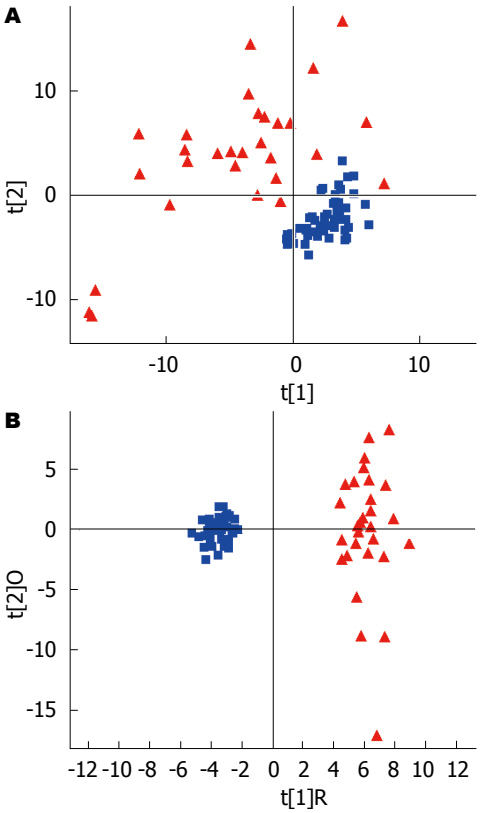


图 1 Score的模型. A: PCA模型; B: OPLS-DA模型. PCA: 主成份分析; OPLS-DA: 偏最小二乘分析.

统计学处理 采用单维和多维统计方法相结合的方式对数据进行多角度分析. 单维统计统计方法包括Fold Change(FC)指标、假设检验类等方法; 多维统计方法包括PCA、OPLS-DA等方法, 使用的软件主要有: SPSS(SPSS, Chicago, IL)、SIMCA-P12.0.1+(Umetrics, Umea, Sweden)、Excel(Microsoft, USA)以及上海交通大学自主开发的软件包等. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NC组和MHE组的建模分析 基于NC组和MHE组两两比对建模分析, 得出各个模型的score图(图1). 其中PCA: 相同形状的符号代表同一症状实验组, 各点越集中说明同一症状个体差异小, 越分散表明个体差异大; OPLS-DA: 不同形状符号在这种建模中分散的特别开, 说

表 1　NC组和MHE组血清中的差异代谢物(60种)

代谢物	VIP	FC	*P*值
同型半胱氨酸	1.29	2.34	4.47×10^{-4}
酪氨酸	2.07	2.17	1.41×10^{-9}
苯丙氨酸	1.97	1.59	1.29×10^{-8}
腺嘌呤	2.48	2.00	7.20×10^{-15}
甘氨鹅去氧胆酸	2.44	15.47	3.85×10^{-14}
海藻糖	2.34	2.00	9.45×10^{-13}
鼠李糖	1.63	3.27	5.67×10^{-6}
别苏氨酸	2.33	1.54	1.31×10^{-12}
柠檬酸	1.45	1.64	7.20×10^{-5}
牛磺胆酸	1.74	7.53	9.86×10^{-7}
羟基乙酸	1.84	1.94	1.66×10^{-7}
甘氨猪胆酸	2.19	11.25	7.88×10^{-11}
异亮氨酸–脯氨酸–赖氨酸	1.22	6.16	1.01×10^{-3}
牛磺熊去氧胆酸	1.62	8.30	6.59×10^{-6}
牛磺鹅脱氧胆酸	2.00	10.38	7.65×10^{-9}
甘氨熊脱氧胆酸	2.14	15.22	2.67×10^{-10}
…[1]	…	…	…
二十二碳六烯酸	1.93	0.51	2.83×10^{-8}
鞘氨醇	1.98	0.28	1.12×10^{-8}
牛磺酸	1.46	0.57	6.03×10^{-5}
神经酸	1.47	0.83	5.57×10^{-5}
缬氨酸	2.22	0.61	3.63×10^{-11}
异亮氨酸	1.83	0.66	1.92×10^{-7}
别异亮氨酸	1.82	0.70	2.66×10^{-7}
维生素E	1.53	0.48	2.51×10^{-5}
草酸	2.16	0.57	1.61×10^{-10}
甲状腺素	1.66	0.25	3.84×10^{-6}
肌苷	1.29	0.39	4.81×10^{-4}
2–氨基丁酸	1.06	0.72	4.60×10^{-3}
4–氨基丁酸	1.14	0.57	2.21×10^{-3}
亮氨酸–甘氨酸	1.45	0.52	7.37×10^{-5}
…[2]	…	…	…

[1]只列出部分上调代谢物, 其余没有列出; [2]只列出部分下调代谢物, 其余没有列出. NC: 正常人群; MHE: 轻微型肝性脑病.

创新盘点
本文通过对MHE患者血清中代谢物检测, 进行分析, 并与NC进行比较, 寻找MHE相关的代谢生物标志物, 观点较新颖.

明两者有明显差异.

2.2 代谢组学技术检测MHE血清 运用GC-TOFMS平台的代谢组学技术, 基于PCA、OPLS-DA模型, 结合*t*检验方法, 血清中可检测到200多种代谢物. 从OPLS-DA模型中获得VIP值, MHE组和正常组血清代谢物质的比值为FC, FC≥1表明MHE组患者物质上调, FC<1表明MHE组患者物质下调, *P*值从*t*检验中获得, 其中4.47×10^{-4}<0.05, VIP值>1, *P*<0.05, 说明对应的成分是差异性成分. 以NC组为参照, 基于GC-TOFMS平台的血清代谢组学技术可检测到MHE血清中60中差异性代谢物(表1), 其中上调36种, 下调24种, 并且MHE组与NC组的代谢物具有显著差异. 上调的物质包括: 同型半胱氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨鹅去氧胆酸、别苏氨酸、焦谷氨酸等. 下调的物质包括: 二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、牛磺酸、维生素E、神经酸、缬氨酸、别异亮氨酸、异亮氨酸、草酸、甘露糖、4-氨基丁酸等.

3 讨论

本研究结果表明, MHE患者存在特异性代谢物, 此有助于研究MHE的发病机制, 可能为MHE的

名词解释

主成份分析: 将多个变量通过线性变换以选出较少个数重要变量的一种多元统计分析方法;

偏最小二乘分析: 是一种有监督的模式识别方法, 本文用于确定正常人群和MHE血清中的差异性代谢物.

早期诊断提供一种新的手段. 例如上调的同型半胱氨酸, 目前已有研究表明同型半胱氨酸水平过高即所谓的高半胱氨酸血症, 可能为认知功能障碍的独立危险因素[19], 通过其神经毒性作用和对脑血管的损害[20], 引起或促进患者认知功能障碍的发展[21]. 体内同型半胱氨酸主要通过两条途径代谢即甲基化途径和转硫途径, 甲基化途径维生素B12和叶酸是辅酶, 转硫途径维生素B6是辅酶[22]. 肝脏可储存脂溶性的维生素, 而肝功能障碍时, 肝脏储存的脂溶性维生素代谢发生异常, 从而可能引起血清中同型半胱氨酸代谢发生障碍. 其成分在MHE患者血清中上调, 可能与其肝功能受损后脂溶性维生素代谢异常引起患者认知功能障碍有关. 再如下调的DHA, 他是目前比较公认大脑神经细胞膜的重要构成成分, 参与许多大脑功能调节的认知功能, 如神经传递和调节信号转导途径[23,24]. Fontani等[25]研究发现DHA补充剂在年轻健康成人中可以改善大脑高级功能, 例如: 幸福感(活力)、反应、注意力、认知能力和情绪. 而DHA人体是不能自行合成的, 只能从食物中获取[26]. 而肝功能障碍的患者往往会因为胃肠道淤血、消化吸收障碍、肠道菌群失调等因素引起消化吸收不良, 使患者血清中其含量会下降, MHE患者血清中其成分下调, 有可能与其肝功能减退后消化吸收不良造成有关, 而出现记忆力及其反应速度下降. j-iLu等[27]研究表明在锰积聚引起的慢性神经毒性大鼠动物实验研究中发现, 牛磺酸可提高其学习与记忆能力. 在人体内, 牛磺酸主要是由半胱氨酸等含硫氨基酸在肝脏合成[28,29], 而之前提到的同型半胱氨酸在肝功能障碍时代谢发生异常, 使体内分解产生的半胱氨酸减少导致合成牛磺酸减少. MHE患者血清中牛磺酸的含量降低, 可能与MHE患者会出现计算力、记忆力下降和认知功能障碍有关. 而代谢物中有很多脂类、糖类上调下调暗示MHE患者肝功能受损时血清中糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱. 同时在本次研究的MHE患者血清中, 缬氨酸、别异亮氨酸和异亮氨酸水平降低, 而苯丙氨酸及酪氨酸水平升高, 提示MHE患者血清中芳香族氨基酸(aromatic amino acid, AAA)水平增加, 而支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)水平降低, 导致MHE患者血清中BCAA/AAA比值明显降低, 佐证了MHE的“血浆氨基酸失衡学说[30]”.

志谢: 非常感谢上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组提供的热情帮助.

4 参考文献

1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721 [PMID: 11870389 DOI: 10.1053/jhep.2002.31250]

2 Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, Hoffmann RG, Stravitz RT, Heuman DM, Sterling RK, Shiffman M, Topaz A, Boyett S, Bell D, Sanyal AJ. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50: 1175-1183 [PMID: 19670416 DOI: 10.1002/hep.23128]

3 Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4984-4991 [PMID: 23946605 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984]

4 Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology* 1994; 81: 1198-1205 [PMID: 7978478 DOI: 10.1097/00132586-199510000-00050]

5 Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-3615 [PMID: 18595126 DOI: 10.3748/wjg.14.3609]

6 Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 3-9 [PMID: 17295846 DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x]

7 Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390 [PMID: 20508990 DOI: 10.1007/s10620-010-1249-7]

8 Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135-139 [PMID: 21484318 DOI: 10.1007/s11011-011-9242-1]

9 MacIntyre DA, Jiménez B, Lewintre EJ, Martín CR, Schäfer H, Ballesteros CG, Mayans JR, Spraul M, García-Conde J, Pineda-Lucena A. Serum metabolome analysis by 1H-NMR reveals differences between chronic lymphocytic leukaemia molecular subgroups. *Leukemia* 2010; 24: 788-797 [PMID: 20090781 DOI: 10.1038/leu.2009.295]

10 Jiménez B, Montoliu C, MacIntyre DA, Serra MA, Wassel A, Jover M, Romero-Gomez M, Rodrigo JM, Pineda-Lucena A, Felipo V. Serum metabolic

signature of minimal hepatic encephalopathy by (1)H-nuclear magnetic resonance. *J Proteome Res* 2010; 9: 5180-5187 [PMID: 20690770 DOI: 10.1021/pr100486e]
11 雷荣辉, 王青秀, 颜贤忠, 吴纯启, 廖明阳, 肖小河, 王全军. 利用1H-NMR技术研究大黄素染毒后大鼠内源性代谢物的改变. 药物评价研究 2015; 38: 29-35
12 张宁, 方衡, 王雪, 张春胜, 刘斌, 赵旭, 耿放. 逍遥散对实验性肝纤维化大鼠模型干预作用的代谢组学研究. 药物分析杂志 2014; 34: 588-594
13 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见. 中华消化杂志 2013; 9: 581-592
14 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 临床肝胆病杂志 2011; 27: l-16
15 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 277-279
16 郑海生, 蒋健, 贾伟, 贺敏, 蒋梅先, 阮小芬, 苏明明, 吴建兵. 慢性心力衰竭肾阳虚证患者代谢组学研究. 中华中医药杂志 2010; 25: 198-201
17 Liu Y, Chen T, Qiu Y, Cheng Y, Cao Y, Zhao A, Jia W. An ultrasonication-assisted extraction and derivatization protocol for GC/TOFMS-based metabolite profiling. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 1405-1417 [PMID: 21448603 DOI: 10.1007/s00216-011-4880-z]
18 Dai G, Jia W, Hu X, Xu LX. Study of thermal effect on breast tumor metabolism and growth using metabonomics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 1899-1902 [PMID: 24110083 DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609896]
19 Kim G, Kim H, Kim KN, Son JI, Kim SY, Tamura T, Chang N. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 853-862 [PMID: 23042212 DOI: 10.3233/JAD-2012-121345]
20 Karamoysoyli E, Burnand RC, Tomlinson DR, Gardiner NJ. Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2008; 57: 181-189 [PMID: 17909094 DOI: 10.2337/db07-0895]
21 朱阿娣, 周俊山, 张颖冬. 脑小血管病患者认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸的关系. 中华全科医学 2014; 12: 1745-1747
22 马晓茜, 高允生, 周延萌, 宋立群. 同型半胱氨酸的体内代谢及测定方法. 泰山医学院学报 2009; 30: 75-77
23 Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 219-235 [PMID: 18543124 DOI: 10.1007/s12017-008-8036-z]
24 Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J* 2012; 11: 99 [PMID: 23173831 DOI: 10.1186/1475-2891-11-99]
25 Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 691-699 [PMID: 16269019 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01570.x]
26 Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90: 979-988 [PMID: 15287904 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x]
27 j-iLu CL, Tang S, Meng ZJ, He YY, Song LY, Liu YP, Ma N, Li XY, Guo SC. Taurine improves the spatial learning and memory ability impaired by sub-chronic manganese exposure. *J Biomed Sci* 2014; 21: 51 [PMID: 24885898 DOI: 10.1186/1423-0127-21-51]
28 Park E, Park SY, Dobkin C, Schuller-Levis G. Development of a novel cysteine sulfinic Acid decarboxylase knockout mouse: dietary taurine reduces neonatal mortality. *J Amino Acids* 2014; 2014: 346809 [PMID: 24639894 DOI: 10.1155/2014/346809]
29 赵丽芳, 李芳, 刘敬, 卢祖琳. 牛磺酸及其对中枢神经系统的保护作用. 中华实用儿科临床杂志 2015; 30: 635-637
30 Ghosh S, van Heel D, Playford RJ. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? *Gut* 2004; 53: 620-622 [PMID: 15082574 DOI: 10.1136/gut.2003.034249]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文提出通过对“轻微型肝性脑病患者血清中代谢物”检测, 进行分析, 并与正常人群进行比较, 寻找MHE相关的代谢生物标志物. 观点较新颖, 该文章选题较好, 目的性强, 数据详实, 有一定的科学价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5458

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5458-5464
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

miR216a及其靶基因*JAK2*、*CSK*在胰腺癌中的表达及临床意义

赵银瑞, 张连峰, 赵 萍, 周 琳

背景资料
胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤, 发病率与病死率相当. microRNA近年来逐渐成为肿瘤研究的热点, miR216a通过调控JAK2、CSK的表达参与一些肿瘤的发生、发展, 但在胰腺癌中鲜有报道.

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

赵银瑞, 硕士, 主要从事胰腺癌的临床及基础研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81001103, 81472325
河南省卫生科技创新型人才工程基金资助项目, No. 4107

作者贡献分布: 此课题立题由赵银瑞、张连峰及周琳完成; 设计由赵银瑞、张连峰及周琳完成; 研究过程由赵银瑞、周琳及赵萍完成; 数据分析与论文撰写由赵银瑞完成; 实验指导与论文修改由周琳完成.

通讯作者: 周琳, 副教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
zl372@126.com

收稿日期: 2015-08-24
修回日期: 2015-11-03
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Clinical significance of expression of miR216a, *CSK* and *JAK2* in pancreatic cancer

Yin-Rui Zhao, Lian-Feng Zhang, Ping Zhao, Lin Zhou

Yin-Rui Zhao, Lian-Feng Zhang, Ping Zhao, Lin Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos.81001103 and 81472325; Health Science and Technology Innovative Talent Project of He'nan Province, No. 4107

Correspondence to: Lin Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zl372@126.com

Received: 2015-08-24
Revised: 2015-11-03
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To detect the expression of miR216a and the protein expression of its target genes JAK2 and CSK in pancreatic cancer, and to analyze their correlation with clinicopathological factors.

METHODS: The expression of miR216a in pancreatic cancer and paracancerous tissues was measured by the locked nucleic acid *in situ* hybridization. The protein expression of its target genes JAK2 and CSK was determined by immunohistochemistry. The correlations between miR216a and JAK2/CSK expression, and their relationship with clinicopathological parameters of pancreatic cancer were analyzed.

RESULTS: The positive expression rate of miR216a in pancreatic cancer was 37.8%, significantly lower than that in the adjacent tissues 71.1% (χ^2 = 10.080, P < 0.05). The positive expression rate of JAK2 was significantly higher (60% *vs* 35.6%, χ^2 = 5.388, P < 0.05), but that of CSK was significantly lower (17.3% *vs* 73.3%, χ^2 = 27.999, P < 0.05) in pancreatic cancer than in tumor adjacent tissues. The expression of miR216a in pancreatic cancer was significantly related to TNM stage (P < 0.05), but not to age, sex, tumor differentiation, lymph node metastasis or distant metastasis (P > 0.05). The expression of CSK and JAK2 was related to tumor differentiation (P < 0.05), but not to age, sex,

同行评议者
李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

TNM stage, lymph node metastasis or distant metastasis ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of miR216a is reduced in pancreatic cancer. The protein expression of JAK2 is increased, but that of CSK is reduced in pancreatic cancer. miR216a may suppress the development of pancreatic cancer by regulating the expression of CSK and JAK2.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; miR216a; JAK2; CSK

Zhao YR, Zhang LF, Zhao P, Zhou L. Clinical significance of expression of miR216a, *CSK* and *JAK2* in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5458-5464 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5458.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5458

摘要

目的: 分析45例胰腺癌及其配对癌旁正常石蜡包埋组织中miR216a的表达情况, 检测miR216a的作用靶基因*JAK2*、*CSK*的蛋白表达水平, 并分析miR216a及JAK2、CSK蛋白表达水平与临床病理特征的关系, 及其相关性.

方法: 锁定核酸原位杂交法测定胰腺癌及癌旁正常组织中miR216a的表达, 免疫组织化学法测定JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析miR-216a与JAK2、CSK之间的相关性, 及其与胰腺癌临床病理指标的关系.

结果: 锁定核酸原位杂交法测定的miR216a在胰腺癌组织中的阳性表达率为37.8%(17/45), 癌旁正常组织的阳性表达率为71.1%(32/45), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.080$, $P<0.05$); 免疫组织化学法测定胰腺癌组织中JAK2蛋白的阳性表达率为60%(27/45), 癌旁正常组织为35.6%(16/45), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.388$, $P<0.05$); CSK在胰腺癌中的阳性表达率为17.8%(8/45), 癌旁正常组织为73.3%(33/45), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 27.999$, $P<0.05$). miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关, 而与患者年龄、性别、肿瘤分化程度, 局部淋巴结转移、远处转移无关($P>0.05$); JAK2、CSK的表达均与胰腺癌的分化程度有关, 而与患者年龄、性别、TNM分期, 局部淋巴结转移、远处转移无关($P>0.05$).

结论: miR216a在胰腺癌组织中表达下调, JAK2在胰腺癌组织中表达上调, CSK在胰腺癌组织中表达下调, miR216a可能通过靶向调节JAK2、CSK的表达, 对胰腺癌的发病起到抑制作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; miR216a; JAK2; CSK

核心提示: 胰腺癌组织中miR-216a表达显著下调, 导致胰腺癌中JAK2蛋白明显高表达, CSK蛋白低表达, miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关. 提示miR216a在胰腺癌的发病过程中可能影响癌细胞的恶性生物学行为, 我们可以通过上调或下调*JAK2*、*CSK*基因, 干扰蛋白质的合成, 从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后.

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳. miR216a及其靶基因*JAK2*、*CSK*在胰腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5458-5464 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5458.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5458

研发前沿

大量研究提示miR216a与胰腺癌的病情发展有关, 但miR216a及其靶基因*JAK2*、*CSK*在胰腺癌中的表达, 三者在胰腺癌发展中的关系及三者与胰腺癌临床病理特征的关系需要进一步探究.

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系肿瘤, 中位生存期约为2-8 mo[1], 5年死亡率高达97%-98%, 近年来在中国的发病率呈上升趋势, 患者发现时大部分已处于中晚期, 预后极差[2-5]. 越来越多的研究证实, 靶向治疗对于战胜胰腺癌具有重要意义. MicroRNA(miRNA)是一种小的非编码性RNA, 通常由19-25个核苷酸片段组成, 具有癌基因和抑癌基因的双向作用, 其机制为: 完全或部分结合到信使RNA的3'非编码区, 抑制mRNA的翻译活动, 从而抑制蛋白的表达或者起到促使RNA降解的作用[6,7]. miR216a定位于基因组2p16.1, 有研究[8]发现*JAK2*、*CSK*为其靶基因, miR216a通过调控JAK2、CSK的表达参与一些肿瘤的发生、发展, 但在胰腺癌中鲜有报道. 为探讨miR216a、JAK2、CSK在胰腺癌发病中的作用, 本研究采用锁定核酸原位杂交法检测胰腺癌组织中miR216a的表达, 采用免疫组织化学方法检测JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析其与胰腺癌临床病理特征的关系.

相关报道 目前已有研究报道miR216a与胃癌、乳腺癌、肝癌、肺癌等恶性肿瘤密切相关, 而miR216a及其靶基因在胰腺癌中的研究报道较少.

表 1 miR216a、JAK2、CSK在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达比较

组织类型	miR216a		χ^2值	*P*值	JAK2		χ^2值	*P*值	CSK		χ^2值	*P*值
	+	−			+	−			+	−		
胰腺癌组织	17	28	10.08	0.001	27	18	5.388	0.02	8	37	27.999[1]	0
癌旁正常组织	32	13			16	29			33	12		

[1]确切概率法.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2011-03/2014-11因胰腺癌行手术切除的石蜡包埋组织及癌旁正常组织各45例. 切片厚度3 μm, HE染色, 病理组织学诊断均为胰腺导管腺癌, 所有病例术前均未接受放、化疗. 45例胰腺癌患者中男31例, 女14例, 年龄43-81岁, 中位年龄62岁. 胰头癌29例, 胰体癌13例, 胰尾癌3例; 组织学分级: 高分化5例, 中分化29例, 低分化11例; 无淋巴结转移6例, 有淋巴结转移39例; 神经浸润: 无神经浸润3例, 有神经浸润42例. 根据国际抗癌联合会的肿瘤分类法TNM分期: Ⅰ期6例, Ⅱ期17例, Ⅲ期20例, Ⅳ期2例. 试剂采用兔抗人JAK2、CSK多克隆抗体, DAB显色试剂盒、NBT/BCIP显色剂、SP免疫组织化学试剂盒(PV-9000), 购自博奥森生物技术有限公司, 原位杂交miR216a探针购自丹麦EXIQON公司.

1.2 方法

1.2.1 核酸锁定原位杂交法: 石蜡切片脱蜡水化、热修复(预杂交、杂交、杂交后处理、免疫组织化学检测及显色), 以细胞胞浆呈蓝色颗粒为阳性细胞的判断标准, 每张切片随机选取10个200倍视野, 每个视野计数100个细胞, 取其平均值. 按照阳性细胞的百分数, 阴性: 阳性细胞<1%; 弱阳性: 阳性细胞介于1%-5%; 强阳性: 阳性细胞>5%.

1.2.2 免疫组织化学染色法: 采用免疫组织化学超敏两步法(SP法)染色, 一抗均采用工作液(JAK2、CSK均以1∶200稀释), 用PBS代替一抗作对照, 在同一条件下进行SP染色. 所有标本按照既定步骤进行脱蜡水化、高压修复、SP染色、DAB显色、苏木素复染、脱水、透明、封片后在显微镜下观察, 结果判断以细胞胞浆呈淡黄色、棕黄色到棕褐色的颗粒为阳性细胞. 判定标准均按照公认有效免疫组织化学图像统计[9-11]的方法. 每个视野100个细胞, 综合阳性染色的强度及数量, 无阳性细胞为0分, 阳性细胞≤25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分. 着色强度无色为0分, 淡黄色为1分. 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 着色强度积分与数量积分相加: 0分为(-), 2-3分为(±), 4-5分为(+), 6-7分为(++), 其中(+)(++)均为阳性.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, JAK2、CSK蛋白阳性率的比较采用χ^2检验; miR216a、JAK2、CSK之间的相关性采用Spearman相关分析, 检验水准$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 核酸锁定原位杂交法检测miR216a在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达情况 miR216a染色定位于细胞浆或细胞核, 呈蓝色, 在胰腺癌组织中多为弱阳性, 在癌旁正常组织中多为阳性或强阳性(图1A-C), miR216a在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为37.8%、71.1%(表1), 差异具有统计学意义($P<0.05$). JAK2蛋白染色定位于胞浆, 阳性染色呈棕黄色或棕褐色(图1D-F), CSK蛋白染色定位于胞浆, 阳性染色为呈棕黄色或棕褐色(图1G-I). JAK2在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为60.0%、35.6%, 差异具有统计学意义($P<0.05$); CSK在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为17.8%、73.3%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 miR216a、JAK2、CSK的表达与胰腺癌临床病理特征之间的关系 miR216a在TNMⅠ-Ⅱ期胰腺癌中的阳性表达率为34.8%(8/23)(表2), 在TNMⅢ-Ⅳ期的阳性表达率为9.1%(2/22), 差异有统计学意义($P<0.05$); miR216a的表达与患者的性别、年龄、分化程度、门静脉或腹腔神经侵犯、有无淋巴结转移无关. JAK2在高、中、低分化胰腺癌细胞中的阳性表达率分别为20%(1/5)、68.9%(20/29)、

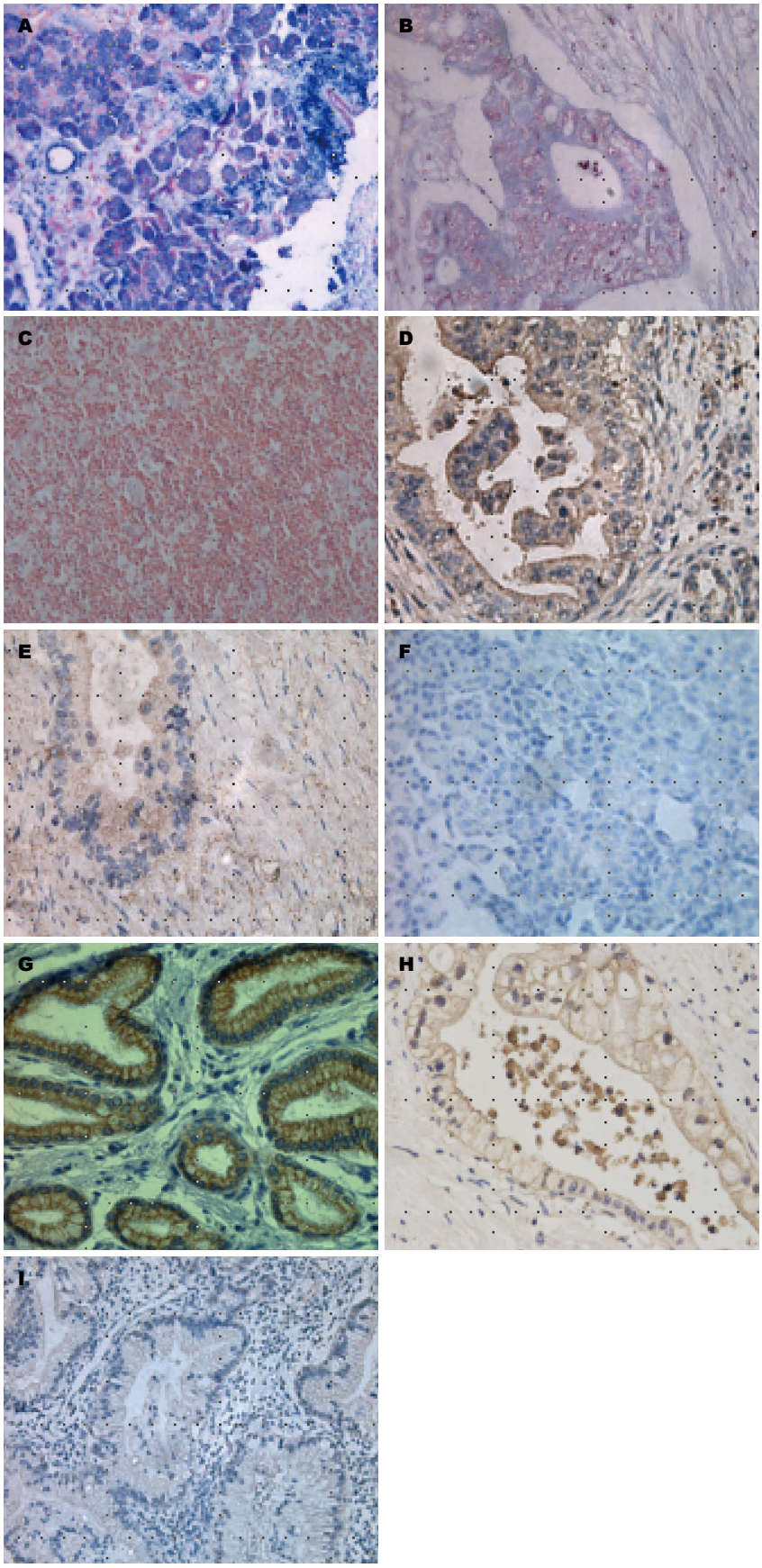


图 1　miR216a、JAK2及CSK的表达(IHC × 200). A−C: miR216a的表达(A: 癌旁正常组织表达强阳性; B: 胰腺癌组织表达弱阳性; C: 胰腺癌组织中表达阴性); D−F: JAK2的表达(D: 胰腺癌组织中表达强阳性; E: 癌旁正常组织中表达弱阳性; F: 癌旁正常组织中表达阴性);G−I: CSK的表达(G: 癌旁正常组织中表达阳性; H: 胰腺癌组织中表达弱阳性; I: 胰腺癌组织中表达阴性).

创新盘点

本文采用锁定核酸原位杂交法测定胰腺癌及癌旁正常组织中miR216a的表达, 免疫组织化学法测定JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析miR-216a与JAK2、CSK之间的相关性, 及其与胰腺癌临床病理指标的关系.

应用要点

miR216a与JAK2蛋白呈负相关, 而与CSK呈正相关. 提示可以通过上调或下调*JAK2*、*CSK*基因, 干扰蛋白质的合成, 从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后.

表 2　miR216a、JAK2、CSK的表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系

分组	*n*	miR216a		χ^2值	*P*值	JAK2		χ^2值	*P*值	CSK		χ^2值	*P*值
		+	−			+	−			+	−		
性别				0.010	0.920			0.433	0.511			1.855	0.173
男	31	15	16			12	19			20	11		
女	14	7	7			4	10			6	8		
年龄(岁)				3.602	0.580			2.186	0.139			2.409	0.121
≤60	26	11	15			8	18			17	9		
>60	19	3	16			10	9			8	11		
肿瘤直径(cm)				1.074	0.300			0.192	0.661			2.702	0.100
<3	22	10	12			11	11			8	14		
≥3	23	14	9			13	10			14	9		
分化程度				1.194	0.551			6.1051	0.047			7.321[1]	0.026
高	5	3	2			1	4			4	1		
中	29	10	19			20	9			6	23		
低	11	4	7			9	2			3	8		
TNM分期				4.294	0.038[1]			0.982	0.322			3.513	0.061
Ⅰ－Ⅱ期	23	8	15			18	15			19	14		
Ⅲ－Ⅳ期	22	2	20			9	13			7	15		
门静脉或腹腔神经侵犯				0.230	0.632			0.787	0.375			0.517	0.472
无	42	22	20			17	25			19	23		
有	3	2	1			2	1			2	1		
淋巴结转移				0.440	0.507			3.740	0.053			0.288	0.591
无	6	3	3			5	1			3	3		
有	39	25	14			16	23			15	24		

[1]确切概率法.

81.8%(9/11)(表2); CSK在高、中、低分化胰腺癌细胞中的阳性表达率分别为80.0%(4/5)、20.7%(6/29)、27.2%(3/11), 差异均具有统计学意义(均$P<0.05$). JAK2、CSK与胰腺癌患者的性别、年龄、TNM分期、门静脉或腹腔神经侵犯、有无淋巴结转移无关(表2).

2.3 miR216a与JAK2、CSK之间的相关性分析　采用Spearman相关性分析, miR216a在胰腺癌组织中的表达水平与JAK2呈负相关($r = -0.436$, $P<0.05$), 与CSK呈正相关($r = -0.223$, $P<0.05$), JAK2与CSK在胰腺癌组织中的表达呈正相关($r = 0.443$, $P<0.05$).

3 讨论

胰腺癌的发生、发展是一个多阶段、由多个基因调控的过程, 包括抑癌基因的失活或相关基因的表达失常等, 如*kras*基因的突变、抑癌基因*p53*的失活. miRNA参与调控个体发育、细胞凋亡和细胞分化等生命活动, 及包括肿瘤在内的多种疾病的进展, 近年来成为逐渐成为肿瘤研究的热点. 研究报道, miRNA在胰腺癌的发病过程中扮演重要角色, 涉及到细胞的增殖、凋亡、转移和耐药等.

miR216a属于miR216家族的一员, 其作用涉及到许多物种. 动物研究[12]显示miR216a在胰腺炎大鼠的血清中高表达; 在乳腺癌、胃癌、胶质瘤等恶性肿瘤中表达下调[13-15]; miR216a通过转化生长因子β诱导磷酸酶和张力蛋白同源酶致使AKT活化, 作用于肾小球系膜细胞导致肾脏疾病[16]; miR216a调控目标蛋白YB-1, 介导转化生长因子-β诱导基因-22转录后, 在糖尿病肾病的发病机制中具有重要意义[17]. 通过调控3'-UTR CD44, 抑制血管生成和肿瘤的生长[18]. 因此miR216a在不同的条件下的各种生物中具有不同的生物效应. 有研究[19]提示miR216a在胰腺癌的发展中可能起到抑癌基因的作用, 但miR216a及其主要靶基因对胰腺癌发病的影响及临床意义研究较少. 锁定核苷酸的寡核苷酸监测miRNA敏感性较高[20,21], miRNA分子比mRNA短, 因此更

能耐受核糖核酸酶的降解, 且石蜡包埋组织中的miRNA材料可靠. 本研究采用锁定核酸原位杂交方法结合NBT/BCIP显色系统, 分析了miR216a在胰腺癌组织及癌旁组织中的定位表达情况, 发现阳性信号主要位于细胞浆. 结果显示: miR216a在胰腺癌组织中的表达率明显低于癌旁组织; 进一步结合临床资料研究发现, miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关, 胰腺癌TNM分期越高, miR216a表达越低. 我们因此推测miR216a在胰腺癌中的表达下调及功能缺失导致下游的靶基因表达异常, 进而影响胰腺癌细胞的恶性生物学行为, 促进胰腺癌的进展与转移.

JAK2属于非受体型JAK酪氨酸激酶家族, 具有酪氨酸激酶活性, 许多研究表明, JAK2-Stat3信号通路的异常活化与肿瘤的发生发展有关, 如乳腺癌、肺癌、结肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等. 有研究显示在肝癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中*JAK2*为miR216a的靶基因, miR216a显著干扰JAK2/Stats信号通路; JAK2/Stats信号通路的激活, 被公认为显著涉及到肿瘤的发生[22-25]. 有报道[26]提示*JAK2*可能为miR216a的靶基因, 为进一步探讨JAK2-Stat3信号通路是否参与胰腺癌的发病, 本研究采用免疫组织化学方法, 检测了胰腺癌组织中JAK2蛋白的表达, 发现其主要表达于细胞浆中, 且在胰腺癌组织中表达水平明显高于癌旁正常组织. 通过与临床病理特征分析, 发现JAK2与胰腺癌的分化程度有关, 胰腺癌的分化程度越低, JAK2蛋白表达水平越高, 恶性程度越高, 因此我们推测JAK2在胰腺癌的发病过程中可能通过影响癌细胞的恶性生物学行为, 进而起了促进胰腺癌发展的作用.

CSK是SRC的天然抑制剂, 又被称为C-SRC激酶, 包括CSK及CHK, 三者都可以使致癌性的SRC激酶磷酸化并失活. SRC是非受体蛋白酪氨酸激酶家族成员之一, 属于原癌基因, 他的主要表型是C-SRC, C-SRC的表达失常往往会引起乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等某些肿瘤的发展[27-31], 但在胰腺癌中鲜有报道. 有研究提示CSK在胰腺癌中可能为miR216a的靶基因, 因此我们进一步采用免疫组织化学方法检测了CSK蛋白. 结果显示, CSK在胰腺癌组织中表达低于癌旁正常组织, 并与胰腺癌的分化程度有关, CSK蛋白表达越低, 胰腺癌的分化程度越低. 我们推测miR216a在胰腺癌中表达下调, 致使CSK表达下调, 进而减少了CSK对C-SRC的抑制, 致使C-SRC高表达, 从而促进胰腺癌的发展.

miR216a与JAK2、CSK的相关性研究结果提示, miR216a与JAK2蛋白呈负相关, 而与CSK呈正相关. 研究结果提示, 胰腺癌组织中miR-216a表达显著下调, 对JAK2 mRNA翻译的抑制作用减弱, 导致胰腺癌中JAK2蛋白明显高表达, 促进胰腺癌的发展. miR216a与CSK蛋白呈正相关, 胰腺癌中miR216a的低表达, 引起CSK的低表达, 进而促进胰腺癌的发展. 上述结果提示我们可以通过上调或下调*JAK2*、*CSK*基因, 从而干扰蛋白质的合成, 从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后.

由于胰腺癌发现时大多处于中晚期, 本研究搜集的标本均为进展期胰腺癌组织, 至于miR216a在早期胰腺癌中的作用以及miR216a是否参与了癌前病变到癌的转变, 还需进一步的探索. 由于胰腺癌发病时多处于中晚期, 合适的动物模型的构建对进一步的研究是十分必要的.

名词解释

免疫组织化学: 是应用免疫学基本原理-抗原抗体反应, 即抗原与抗体特异性结合的原理, 通过化学反应使标记抗体的显色剂(荧光素、酶、金属离子、同位素)显色来确定组织细胞内抗原(多肽和蛋白质), 对其进行定位、定性及定量的研究, 称为免疫组织化学技术.

4 参考文献

1 Lin QJ, Yang F, Jin C, Fu DL. Current status and progress of pancreatic cancer in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7988-8003 [PMID: 26185370 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7988]

2 Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 318-348 [PMID: 23856911 DOI: 10.3322/caac.21190]

3 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]

4 Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic cancer and its stroma: a conspiracy theory. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11216-11229 [PMID: 25170206 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11216]

5 李慧超, 王宁, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胰腺癌发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 163-169

6 许振华, 谢传晓. 植物microRNA与逆境响应研究进展. 遗传 2010; 32: 1018-1030

7 王春生, 张志人, 朴善花, 安铁洙. microRNA在诱导体细胞重编程中的作用. 遗传 2012; 34: 1545-1550

8 崔鹏, 侯宝华. 胰腺癌中hsa-miR-216与细胞增殖有关的靶基因. 实用医学杂志 2011; 27: 701-70

9 薄立华, 杨绍娟, 郭志良, 张玉成, 张桂珍. 免疫组化图像计算机定量分析中若干问题的探讨. 中国体视学与图像分析 2012; 17: 180-184

10 周洲, 张军锋, 陈建, 赖娅娜. Photoshop软件在免疫组化图像分析中的应用. 安徽农业科学 2012; 40: 11963-11965

同行评价

本文探讨miR216a及其靶基因*JAK2*、*CSK*表达与胰腺癌临床生物学行为之间的关系, 有一定临床指导意义.

11 姜洋, 金晓明, 屠康. 平均阳性染色面积百分比法分析免疫组化结果初探. 生物医学工程学杂志 2007; 24: 650-653

12 王春全, 陈景祥, 杨进军, 唐小卿, 简华刚. miR-216a在急性胰腺炎患者外周血的表达及临床意义. 免疫学杂志 2013; 29: 47-49

13 张雁磊, 张吉强. 微RNA在乳腺癌发生发展中的作用. 中华乳腺病杂志(电子版) 2012; 6: 668-674

14 张雪梅, 兰辉, 刘方, 邓敏, 梁晓秋. miR-216a通过靶向调控PKCα促进胃癌细胞凋亡的研究. 重庆医学 2013; 42: 4051-4052, 4055

15 赵文健, 杨亮, 唐伟军. miR-216a通过靶向调控蛋白激酶Cα抑制胶质瘤细胞增殖和侵袭. 中国癌症杂志 2013; 23: 420-424

16 Wang S, Chen X, Tang M. MicroRNA-216a inhibits pancreatic cancer by directly targeting Janus kinase 2. *Oncol Rep* 2014; 32: 2824-2830 [PMID: 25220761 DOI: 10.3892/or.2014.3478]

17 Weinberg DV, Kolodny NH, Kohler SJ, Burr TA, Celi A, D'Amico DJ, Gragoudas ES. Dynamic sodium chemical shift imaging for the study of aqueous humor flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2212-2218 [PMID: 2071335 DOI: 10.1074/jbc.M110.165027]

18 Jeyapalan Z, Deng Z, Shatseva T, Fang L, He C, Yang BB. Expression of CD44 3'-untranslated region regulates endogenous microRNA functions in tumorigenesis and angiogenesis. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 3026-3041 [PMID: 21149267 DOI: 10.1093/nar/gkq1003]

19 李少杰, 侯宝华, 区金锐. miRNA-216a与胰腺癌的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 625-628

20 Denys B, El Housni H, Nollet F, Verhasselt B, Philippé J. A real-time polymerase chain reaction assay for rapid, sensitive, and specific quantification of the JAK2V617F mutation using a locked nucleic acid-modified oligonucleotide. *J Mol Diagn* 2010; 12: 512-519 [PMID: 20431031 DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090137]

21 Yamamoto T, Fujii N, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shigesada N, Harada-Shiba M, Obika S. Evaluation of multiple-turnover capability of locked nucleic acid antisense oligonucleotides in cell-free RNase H-mediated antisense reaction and in mice. *Nucleic Acid Ther* 2014; 24: 283-290 [PMID: 24758560 DOI: 10.1089/nat.2013.0470]

22 蒋树龙, 花宝金. JAK2/STAT3/SOCS3信号通路与肿瘤转移. 中国肿瘤生物治疗杂志 2014; 21: 698-702

23 汤欣, 韩凤娟, 李威, 王龙, 蔡冬燕, 吴效科. 莪术醇对人卵巢癌SKOV3细胞株JAK2/STAT3信号通路影响的研究. 中国妇产科临床杂志 2013; 14: 43-46

24 张斌, 钟德玠, 王群伟, 苗雄鹰, 戴卫东, 刘春, 潘凯华. JAK/STAT信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究. 细胞与分子免疫学杂志 2010; 26: 368-370, 373

25 赵美, 刘峰, 王炯轶, 张文颖, 高丰厚, 姜斌. JAK2/STAT3信号通路对非小细胞肺癌血管生成的影响. 中华医学杂志 2011; 91: 375-381

26 Wang X, Qiu W, Zhang G, Xu S, Gao Q, Yang Z. MicroRNA-204 targets JAK2 in breast cancer and induces cell apoptosis through the STAT3/BCl-2/survivin pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5017-5025 [PMID: 26191195]

27 瞿紫微, 王晓燕, 魏欣, 曾红玲, 吴彪, 黄洋, 李晓辉, 肖新波. SRC激酶抑制剂对前列腺癌细胞侵袭与增殖的影响. 现代肿瘤医学 2011; 19: 2178-2180

28 王永辉, 陈敬, 沈朋, 毛卫波, 周月芬. 胃癌组织中Src激酶激活和HER2、Ki-67的表达及相关性研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 2012; 21: 389-395

29 张凌云, 滕月娥, 曲秀娟, 刘云鹏, 侯科佐. c-Src表达在转移性乳腺癌中的预后价值. 中国肿瘤临床 2012; 39: 245-248

30 Chellappa K, Jankova L, Schnabl JM, Pan S, Brelivet Y, Fung CL, Chan C, Dent OF, Clarke SJ, Robertson GR, Sladek FM. Src tyrosine kinase phosphorylation of nuclear receptor HNF4α correlates with isoform-specific loss of HNF4α in human colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2302-2307 [PMID: 22308320 DOI: 10.1073/pnas.1106799109]

31 Lien GS, Wu MS, Bien MY, Chen CH, Lin CH, Chen BC. Epidermal growth factor stimulates nuclear factor-κB activation and heme oxygenase-1 expression via c-Src, NADPH oxidase, PI3K, and Akt in human colon cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e104891 [PMID: 25122478 DOI: 10.1371/journal.pone.0104891]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5465

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5465-5471
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

MicroRNA–499–5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君

杨燕楠, 朱海杭, 俞文秀, 乐安君, 扬州大学医学院临床医院 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

董晓耘, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

杨燕楠, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 杨燕楠与朱海杭对此文所作贡献均等; 此课题由杨燕楠、朱海杭及董晓耘设计; 研究过程由杨燕楠、董晓耘、俞文秀及乐安君操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱海杭与董晓耘提供; 数据分析由杨燕楠与董晓耘完成; 本论文写作由杨燕楠与朱海杭完成.

通讯作者: 朱海杭, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学医学院临床医院, 江苏省苏北人民医院消化内科. zhuhaihang@medmail.com.cn
电话: 0514–87373385

收稿日期: 2015–09–17
修回日期: 2015–10–28
接受日期: 2015–11–09
在线出版日期: 2015–12–08

Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps

Yan-Nan Yang, Hai-Hang Zhu, Xiao-Yun Dong, Wen-Xiu Yu, An-Jun Yue

Yan-Nan Yang, Hai-Hang Zhu, Wen-Xiu Yu, An-Jun Yue, Clinical Medical College of Yangzhou University, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xiao-Yun Dong, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hai-Hang Zhu, Professor, Chief Physician, Clinical Medical College of Yangzhou University, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. zhuhaihang@medmail.com.cn

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-10-28
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of microRNA-499-5p (miR-499-5p) and its association with clinicopathological features in colorectal cancer and colorectal polyps.

METHODS: The expression levels of miR-499-5p in colorectal cancer, colorectal polyps and normal colorectal tissues were detected by stem-loop real-time quantitative PCR (qRT-PCR), and its correlation with clinicopathologic features of colorectal cancer was analyzed.

RESULTS: The miR-499-5p expression levels in colon cancer and colorectal polyps were significantly higher than that in normal colorectal tissues (P = 0.01, P < 0.001). The expression of miR-499-5p was associated with TNM stage (P < 0.016), depth of invasion (P < 0.001), tumor differentiation (P < 0.001) and lymph node metastasis (P = 0.008).

CONCLUSION: The miR-499-5p expression level is increased significantly in colon cancer and colorectal polyps compared with normal colorectal tissues. MiR-499-5p expression is related to clinical stage, depth of invasion, tumor differentiation and lymph node metastasis in colon cancer.

背景资料
结肠癌作为消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈上升趋势, 手术治疗依然是结肠癌的主要治疗方式之一, 侵袭转移及化疗耐药仍为结肠癌患者的主要死亡原因. 结肠癌侵袭转移机制复杂, 与多种癌基因及抑癌基因的表达异常有关, 而microRNA表达异常也是其中的重要环节.

同行评议者
周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

研发前沿
miR-499-5p在结直肠癌、结肠腺瘤中高表达, miR-499-5p通过靶向FOX04和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移. 本文作者在后续实验将会在细胞学及体外实验中进一步探讨miR-499-5p原癌基因的具体分子机制.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA-499-5p; Colorectal cancer; Colorectal polyps; Diagnosis

Yang YN, Zhu HH, Dong XY, Yu WX, Yue AJ. Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5465-5471 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5465

摘要

目的: 探讨microRNA-499-5p(miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤中的表达水平及其与临床病理特征的相关性.

方法: 分别提取40例结肠癌组织、结肠腺瘤组织和正常结肠黏膜组织标本的总RNA, 采用逆转录实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法检测miR-499-5p的表达量, 并分析其与临床分期、分化程度、淋巴结转移等临床病理特征的关系.

结果: miR-499-5P在结肠癌组织中、结肠腺瘤组织中相对表达水平均高于正常结肠黏膜组织(P<0.001), 其表达与TNM分期(P = 0.016)、分化程度(P<0.001)、浸润深度(P<0.001)、淋巴结转移(P = 0.008)相关.

结论: 相对于正常结肠黏膜组织, miR-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中表达明显上调, 且在结肠癌中的表达水平与临床分期、浸润深度、分化程度及是否有淋巴结转移有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: MicroRNA-499-5p; **结肠癌**; **结肠腺瘤**; **诊断**

核心提示: 本研究提示microRNA-499-5p(miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 并且结肠癌中的表达水平与结肠腺瘤中的表达水平有统计学意义, 其增长趋势贯穿于癌前病变至病程晚期的全过程, 这意味着miR-499-5p可能在结肠癌的发生、发展和转归过程中发挥着重要作用.

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君. microRNA-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5465-5471 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5465

0 引言

结肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤. 2015年, 美国癌症协会发布的统计报告指出, 在美国男性和女性肿瘤患者中, 结肠癌的发病率和病死率呈上升趋势, 均已位列第3位[1]. 在我国, 结肠癌已成为仅次于肺癌和胃癌的第三大恶性肿瘤, 是消化系常见的恶性肿瘤之一. MicroRNA(miRNA)在真核生物中发现的一类具有调控功能的内源性的非编码RNA, 其大小长约21-25个核苷酸[2], 具有高度保守性、时序性和组织特异性[3]. 近年的研究表明, miRNA在肿瘤的演进过程中发挥着癌基因或抑癌基因的作用. MicroRNA-499(miR-499)是一种近年来新发现的microRNA的家族成员, 研究表明miR-499在肿瘤中异常表达, 可作为肺癌、乳腺癌的预后指标. 但是, microRNA-499-5p(miRNA-499-5p、miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤中表达研究甚少. 本实验通过检测miR-499-5p在结肠癌及其结肠腺瘤组织中的表达, 探讨其与结肠癌临床病理指标的关系, 以期有助于结肠癌的发病机制及结肠癌诊断治疗和预后指标的后续研究.

1 材料和方法

1.1 材料 收集江苏省苏北人民医院病理科2013-2014年期间石蜡包埋结肠癌组织40例、结肠腺瘤40例及正常结肠组织标本40例. 所有肿瘤患者均未接受化疗、放疗及其他针对肿瘤的特殊治疗. 在40例结肠癌患者中, 男性25例, 女性15例; 年龄在36-80岁, 中位年龄63岁. 结直肠癌组织参照全国结直肠癌协作组结直肠癌诊治规范及AJCC/UICC的TNM分期标准进行诊断、分级和分期. 石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒, FastQuant cDNA第一链合成试剂盒, SuperReal荧光定量预混试剂盒等购自北京TIANGEN公司, miR-499-5p、U6snRNA引物由上海Invitrogen生物技术有限公司合成, 实时定量荧光PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)仪7500(美国ABI公司).

1.2 方法

1.2.1 RNA的提取: 利用石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒(RNAprep Pure FFPE Kit,

表 1 miR-499-5p、U6snRNA的qRT-PCR引物序列

引物名称	序列
miR-499-5p	上游: 5'-ACTGCTTAAGACTTGGAGTGA-3'
	下游: 5'-TACATTGGTGTCGTGGAGTCGGCAA-3'
U6snRNA	上游: 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'
	下游: 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'

相关报道 在结直肠癌组织中miR-499-5p异常升高表达, 可能与负性抑制肿瘤抑癌基因和/或控制细胞的分化或凋亡有关, 通过靶向作用FOX04和PDCD4促进癌细胞侵袭和肿瘤转移.

DP439, TIANGEN公司), 按总RNA提取说明书提取RNA, 在检测RNA纯度时, $A_{260/280}$比值是衡量蛋白质污染程度的指标(高质量的RNA, $A_{260/280}$读数在1.8-2.1之间, 比值为2.0是高质量RNA的标志), 同时, 取一定量的RNA提取物, 用RNase-Free ddH$_2$O稀释*n*倍, 用RNase-Free ddH$_2$O将分光光度计调零, 取稀释液进行A_{260}、A_{280}测定, 按照以下公式进行RNA浓度的计算: 终浓度(ng/μL) = (A_{260})×稀释倍数(*n*)×40.

1.2.2 RNA的逆转录: 利用FastQuant cDNA第一链合成试剂盒[FastQuant RT Kit (with gDNase), KR106, TIANGEN公司], 根据说明书进行第一条链的合成. 将模板RNA在冰上解冻; 5×gDNA Buffer、FQ-RT Primer Mix、10×Fast RT Buffer、RNase-Free ddH$_2$O在室温(15 ℃-25 ℃)解冻, 解冻后迅速置于冰上. 使用前将每种溶液涡旋振荡混匀, 简短离心以收集残留在管壁的液体. 配制基因组DNA的去除体系(10 μL): 5×g DNA Buffer 2 μL、Total RNA 5 μL、RNase-Free ddH$_2$O 3 μL, 彻底混匀, 简单离心, 并置于42 ℃, 孵育3 min. 配制反转录反应体系(10 μL): 10×Fast RT Buffer 2 μL、RT Enzyme Mix 1 μL、FQ-RT Primer Mix 2 μL、RNase-Free ddH$_2$O补足到10 μL, 将反转录反应中的Mix, 加到gDNA去除步骤的反应液中, 充分混匀. 42 ℃, 孵育15 min. 95 ℃, 孵育3 min之后放于冰上, 得到的cDNA用于后续实验或低温保存.

1.2.3 qRT-PCR扩增miR-499-5p: 利用SuperReal荧光定量预混试剂盒[SuperReal PreMix Plus (SYBR Green), FP205, TIANGEN公司], 根据说明书法进行qRT-PCR. 于冰上进行qRT-PCR反应液的配制(20 μL体系): 2×SuperReal PreMix Plus 10 μL、正向引物(10 μmol/L)0.6 μL、反向引物(10 μmol/L)0.6 μL、50×ROX Reference Dye 0.4 μL、cDNA模板1 μL、RNase-free ddH$_2$O 7.6 μL. 进行qRT-PCR反应: 95 ℃预变性15 min、95 ℃变性15 s、60 ℃退火/延伸30 s, 循环40次. 同时进行内参U6的PCR扩增(miR-499-5p、U6snRNA引物序列详如表1). 实验以U6snRNA为内参, △Ct指标的测定: △Ct指在同一个样品中, 目的基因与内参基因平均Ct值的差值, 即△Ct = miR-499-5p平均Ct值-U6平均Ct值, $2^{-\triangle\triangle Ct}$表示的是实验组目的基因表达/对照组目的基因表达变化的倍数.

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行统计学分析. 数据以mean±SD表示, 研究对象的基本资料进行χ^2检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象的基本资料 所有标本总RNA电泳检测结果运用紫外线吸收法测定总RNA的浓度及纯度, 得到RNA溶液$A_{260/280\ nm}$的比值范围为1.8-2.1, 琼脂糖凝胶电泳结果表明总RNA样品完整性好, 符合qRT-PCR的要求. 纳入研究的对象, 结肠癌组男性25例, 女性15例, 年龄≥60岁的25例, <60岁的15例. 结肠腺瘤组男性29例, 女性11例, 年龄≥60岁的17例, <60岁的23例. 正常对照组男性22例, 女性18例, 年龄≥60岁的15例, <60岁的25例. 经χ^2检验, 结肠癌组、结肠腺瘤组和正常对照组的性别(χ^2 = 1.292, P = 0.524)和年龄(χ^2 = 4.200, P = 0.122)无统计学意义.

2.2 miR-499-5p的表达

2.2.1 结肠癌、结肠腺瘤组织及正常结肠黏膜组织中的miR-499-5p的表达情况: qRT-PCR结果显示结肠癌组织、结肠腺瘤组的miR-499-5p的$2^{-\triangle\triangle Ct}$的值高于正常结肠黏膜组织, 表明miR-499-5p在结肠癌组织、结肠腺瘤组织中表达上调. 40例癌结肠癌组织与结肠腺瘤、正常结肠黏膜组织的相对表达量($1.12\times10^{-4}\pm0.65\times10^{-4}$ *vs* $0.36\times10^{-4}\pm0.23\times10^{-4}$, $0.10\times10^{-4}\pm0.04\times$

创新盘点

前期报道大肠癌组织中存在miR-499-5p的表达增高, 与大肠癌预后不良有关. 本研究通过检测miR-499-5p在结肠癌及其结肠腺瘤组织中的表达, 并分析其与结肠癌临床分期、分化程度、淋巴结转移等病理特征的关系, 以期有助于结肠癌的发病机制及结肠癌诊断治疗和预后指标的后续研究.

表 2 结肠癌、结肠腺瘤组织及正常结肠黏膜组织中的miR-499-5p的表达情况

分组	$2^{-\triangle Ct}$	$2^{-\triangle\triangle Ct}$	*F*值	*P*值
结肠癌	1.12 ± 0.65	12.15 ± 5.83	80.143	0.01
结肠腺瘤	0.36 ± 0.23	3.63 ± 0.93	8.346	<0.001
正常黏膜组织	0.10 ± 0.04	1.00 ± 0.00		

表 3 结肠癌组织中miR-499-5p表达水平与病理参数的关系

分组	*n*	$2^{-\triangle\triangle Ct}$	*t*/*F*值	*P*值
性别			0.530	0.599
男	25	10.86 ± 6.64		
女	15	11.93 ± 6.65		
年龄(岁)			0.638	0.527
≥60	25	12.31 ± 6.01		
<60	15	13.68 ± 7.51		
分化程度			26.300	<0.001
高	5	9.22 ± 2.10		
中	27	11.24 ± 4.06		
低	8	21.33 ± 3.89		
浸润深度			4.439	<0.001
T1+T2	10	9.10 ± 1.73		
T3+T4	30	14.46 ± 6.05		
淋巴结转移			−2.783	0.008
无	22	11.11 ± 4.06		
有	18	15.87 ± 6.12		
TNM分期			3.954	0.016
Ⅰ	5	8.36 ± 1.30		
Ⅱ	15	11.21 ± 4.78		
Ⅲ	16	15.80 ± 5.78		
Ⅳ	4	16.83 ± 6.92		

10^{-4}), 差异有统计学意义(P<0.001)(表2).

2.2.2 结肠癌组织中miR-499-5p表达与临床病理特征的关系: 结肠癌组织中miR-499-5p的表达与肿瘤的分化程度相关, 高分化组的表达量低于中、低分化组的表达量, 中分化组表达量低于低分化组的表达量(P<0.001); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平与临床TNM分期有显著相关性, Ⅰ-Ⅱ期结肠癌组织中miR-499-5p表达量低于Ⅲ-Ⅳ期(P = 0.016); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平与肿瘤组织浸润深度有关, T1-T2的结肠癌组织中miR-499-5p表达量低于T3-T4(P<0.001); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达与淋巴结的转移情况有显著相关性(P = 0.008),伴有淋巴结转移的结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平高于无淋巴结转移的结肠癌组织; 结肠癌组织中miR-499-5p的表达量与其他临床病理因素如性别、年龄无明显相关性(P>0.05)(表3).

3 讨论

miRNA作为一类内源性表达的非编码小分子RNA, 主要通过与靶基因3'端非编码区的mRNA(3'-UTR)结合而抑制转录进而影响基因的表达[4], 参与调控个体发育、细胞凋亡、细胞增殖和分化等生命活动, 与肿瘤的发生、转移、耐药等病理进程密切相关[5]. 研究[6]证实, miRNA可调控至少30%的人类的蛋白编码基因的表达, 发挥着比蛋白编码基因更庞大的影响[7,8]. 在多种人类肿瘤中, miRNA因存在基因移位活化或基因脆性位点的基因突变而导致其表达异常[9]. 结肠癌作为临床上最常见的恶性肿瘤之一, 尽管近年随着抗表皮生长因子受体和抗血管内皮生长因子的分子靶向治疗的应用及化疗的进展[10,11], 晚期结肠癌患者的中

位生存期已经由6 mo增高至2年[12], 但侵袭转移及化疗耐药仍为结肠癌患者的主要死亡原因[13]. 结肠癌侵袭转移机制复杂, 与多种癌基因及抑癌基因的表达异常有关, 而miRNA表达异常也是其中的重要环节[14,15].

miR-499是一种新发现的microRNA的家族成员. 人类miR-499由20号染色体上肌球蛋白重链7b/14基因(*Myh7b/14*)的内含子20所编码的[16]. 目前对于miR-499的研究主要集中在心血管循环系统, miR-499在心肌祖细胞阶段抑制细胞增殖, 促进细胞分化[17]. Wang等[18]发现miR-499在正常人血浆中浓度极低, 但在急性心肌梗死后1-3 h内, 便可在患者血浆中检测到显著升高的miR-499, 并在3-12 h达到峰值. Olivieri等[19]发现miR-499-5p在非ST段抬高型的心肌梗塞早期评估中发挥着重要的作用.

近年随着研究深入, miR-499的单核苷酸多态性影响已在乳腺癌[20]、胃癌[21]、膀胱癌[22]等多种癌症中得到证实. 同时, Li等[23]研究分析显示, miR-499在非小细胞肺癌组织(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达上调, 可作为其早期诊断与评估患者预后的生物标志物. Hu等[24]对243例非小细胞肺癌患者的研究发现, 血清miR-499的含量与患者的存活率有密切关系, 存活期长的患者比存活期短的患者血清miR-499含量高出5倍以上, 使得血清miR-499含量有望成为NSCLC患者存活期的评估标准, 便于指导临床治疗.

miR-499-5p作为miR-499簇的重要成员, 在结肠癌患者、结肠腺瘤组织中的表达情况国内外文献报道甚少. 李新华等[25]采用miRCUR基因芯片(v.14.0)分析直肠癌组织和邻近非肿瘤组织之间差异表达的miRNA, 设定平均上升或下降倍数>2倍和P<0.05为差异标准, 发现在直肠癌组织标本中miR-499-5p异常升高表达, 可能其通过负性抑制肿瘤抑癌基因和/或控制细胞的分化或凋亡途径来促进肿瘤的发展. 因此本课题选miR-499-5p作为研究对象. 本研究显示miR-499-5p在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 在分析miR-499-5p表达与结肠癌临床病理因素的相关性中发现, miR-499-5p表达水平与结肠癌组织的分化程度相关, 而且与结肠癌患者的TNM分期相关. miR-499-5p在中低分化组中的表达水平高于高分化组, 提示miR-499-5p主要在结肠癌的进展阶段起作用, 而在结肠癌的发生起始阶段可能以其他因素起作用为主. 同时, miR-499-5p表达水平与结肠癌组织的淋巴结转移相关, 提示miR-499-5p可能在结肠癌肿瘤细胞的浸润与转移中发挥着一定作用, 并在一定程度上调控着癌细胞的行为.

在结肠癌相关的研究中, 国内外多项miRNA表达谱相关研究[26,27]表明: 不但多种miRNA在结直肠癌组织中异常, 且在结直肠癌的发生过程中不同的miRNA通过不同途径发挥着不同的重要作用, 甚至在结直肠癌发生的腺瘤阶段即有差异[28]. Kamatani等[29]采用RT-PCR技术检测家族性腺瘤息肉病、结直肠腺瘤和结直肠癌以及配对的非肿瘤组织中miR-143和miR-145的表达水平, 结果发现miR-143和miR-145表达下调与*APC*基因突变有关, 是结直肠肿瘤发病的起始步骤. 本研究提示miR-499-5p在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 并且结肠癌中的表达水平与结肠腺瘤中的表达水平有统计学意义, 其增长趋势贯穿于癌前病变至病程晚期的全过程, 这意味着miR-499-5p可能在结肠癌的发生、发展和转归过程中发挥着重要作用.

目前miR-499-5p对结肠癌的发生发展的调控机制尚不明确, Liu等[30]在2011年运用来自大肠癌患者原发病灶的低转移潜能细胞系SW480和来自同一患者1年后转移淋巴结组织的高转移潜能细胞系SW620鉴定出参与肿瘤转移的miRNA分子, miR-499-5p通过靶向FOX04和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移. miR-499-5p对结肠癌的调控机制有待于进一步的研究. 据此提示, 我们后续实验也将会在细胞学及体外实验上去进一步探讨miR-499-5p原癌基因的具体分子机制. 对于miR-499-5p在肿瘤生物学中的研究只是处于初级阶段, 尤其在结直肠癌的演进、侵袭的作用中有待进一步研究. 血清/血浆或者组织中的miR-499-5p的水平是否成为结直肠癌的早期诊断血清的指标, 以及对于miR-499-5p在结肠癌中作用机制, 判断其分期、预后有待进一步研究. 对于结直肠癌患者的血清/血浆中miR-499-5p水平变化情况, 在结肠息肉、炎症性肠病等变化亦需进一步探究. miRNA作为肿瘤研究的热点已越来越受到关注, 可望作为新的临床标志物, 对肿瘤的发生、发展、转归、治疗

■应用要点

miRNA在肿瘤的演进中发挥癌基因或抑癌基因的作用. miR-499-5p是一种近年来新发现的miR-499簇的重要成员, 研究表明miR-499在肿瘤中异常表达, 可作为非小细胞肺癌的预后指标. miR-499-5p在大肠癌组织中的高表达, 通过靶向FOX04和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移, 为阐明miR-499-5p的促肿瘤发展的分子机制、信号通路奠定了基础.

名词解释
单核苷酸多态性(SNP): 是指基因组DNA中某一特定核苷酸位置上存在转换、插入、缺失等变化, 而且其中最少1种等位基因在群体中的频率不小于1%.

等研究具有重要的临床意义.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
2 Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 143-159 [PMID: 22351564 DOI: 10.1002/emmm.201100209]
3 Wu J, Ji X, Zhu L, Jiang Q, Wen Z, Xu S, Shao W, Cai J, Du Q, Zhu Y, Mao J. Up-regulation of microRNA-1290 impairs cytokinesis and affects the reprogramming of colon cancer cells. *Cancer Lett* 2013; 329: 155-163 [PMID: 23142292 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.038]
4 Lee I, Ajay SS, Yook JI, Kim HS, Hong SH, Kim NH, Dhanasekaran SM, Chinnaiyan AM, Athey BD. New class of microRNA targets containing simultaneous 5'-UTR and 3'-UTR interaction sites. *Genome Res* 2009; 19: 1175-1183 [PMID: 19336450 DOI: 10.1101/gr.089367.108]
5 Ohtsuka M, Ling H, Doki Y, Mori M, Calin GA. MicroRNA Processing and Human Cancer. *J Clin Med* 2015; 4: 1651-1667 [PMID: 26308063 DOI: 10.3390/jcm4081651]
6 Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 129-139 [PMID: 20981514 DOI: 10.1007/s13105-010-0050-6]
7 Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D68-D73 [PMID: 24275495 DOI: 10.1093/nar/gkt1181]
8 Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]
9 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945]
10 Chin CC, Li JM, Lee KF, Huang YC, Wang KC, Lai HC, Cheng CC, Kuo YH, Shi CS. Selective β2-AR Blockage Suppresses Colorectal Cancer Growth Through Regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 Signaling, G1-Phase Arrest, and Apoptosis. *J Cell Physiol* 2016; 231: 459-472 [PMID: 26189563 DOI: 10.1002/jcp.25092]
11 Giordano G, Febbraro A, Tomaselli E, Sarnicola ML, Parcesepe P, Parente D, Forte N, Fabozzi A, Remo A, Bonetti A, Manfrin E, Ghasemi S, Ceccarelli M, Cerulo L, Bazzoni F, Pancione M. Cancer-related CD15/FUT4 overexpression decreases benefit to agents targeting EGFR or VEGF acting as a novel RAF-MEK-ERK kinase downstream regulator in metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 108 [PMID: 26427914 DOI: 10.1186/s13046-015-0225-7]
12 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705 [PMID: 20921465 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860]
13 Tomida C, Aibara K, Yamagishi N, Yano C, Nagano H, Abe T, Ohno A, Hirasaka K, Nikawa T, Teshima-Kondo S. The malignant progression effects of regorafenib in human colon cancer cells. *J Med Invest* 2015; 62: 195-198 [PMID: 26399347 DOI: 10.2152/jmi.62.195]
14 Chen WY, Zhao XJ, Yu ZF, Hu FL, Liu YP, Cui BB, Dong XS, Zhao YS. The potential of plasma miRNAs for diagnosis and risk estimation of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7092-7101 [PMID: 26261602]
15 Shivapurkar N, Weiner LM, Marshall JL, Madhavan S, Deslattes Mays A, Juhl H, Wellstein A. Recurrence of early stage colon cancer predicted by expression pattern of circulating microRNAs. *PLoS One* 2014; 9: e84686 [PMID: 24400111 DOI: 10.1371/journal.pone.0084686]
16 Tao L, Bei Y, Zhou Y, Xiao J, Li X. Non-coding RNAs in cardiac regeneration. *Oncotarget* 2015 Oct 10. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26462179 DOI: 10.18632/oncotarget.6073]
17 Sluijter JP, van Mil A, van Vliet P, Metz CH, Liu J, Doevendans PA, Goumans MJ. MicroRNA-1 and -499 regulate differentiation and proliferation in human-derived cardiomyocyte progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 859-868 [PMID: 20081117 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.197434]
18 Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010; 31: 659-666 [PMID: 20159880 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013]
19 Olivieri F, Antonicelli R, Spazzafumo L, Santini G, Rippo MR, Galeazzi R, Giovagnetti S, D'Alessandra Y, Marcheselli F, Capogrossi MC, Procopio AD. Admission levels of circulating miR-499-5p and risk of death in elderly patients after acute non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172: e276-e278 [PMID: 24461971 DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.203]
20 Omrani M, Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Hasani SS, Mashhadi MA, Arbabi F, Taheri M. hsa-mir-499 rs3746444 gene polymorphism is associated with susceptibility to breast cancer in an Iranian population. *Biomark Med* 2014; 8: 259-267 [PMID: 24521023 DOI: 10.2217/bmm.13.118]
21 Gu YP, Yuan QY, Zhang H, Wang CJ, Zhou F. Association between five common polymorphisms in microRNA genes and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 8375-8387 [PMID: 26345764 DOI: 10.4238/2015.July.28.4]
22 Deng S, Wang W, Li X, Zhang P. Common genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of bladder cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 297 [PMID: 26458899 DOI: 10.1186/s12957-015-0683-6]
23 Li M, Zhang Q, Wu L, Jia C, Shi F, Li S, Peng A, Zhang G, Song X, Wang C. Serum miR-499 as a novel diagnostic and prognostic biomarker

in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1961-1967 [PMID: 24549225 DOI: 10.3892/or.2014.3029]

24 Hu Z, Chen X, Zhao Y, Tian T, Jin G, Shu Y, Chen Y, Xu L, Zen K, Zhang C, Shen H. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1721-1726 [PMID: 20194856 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9342]

25 李新华, 张桂英, 李乾, 徐美华, 冯德云, 吴畏. 直肠癌组织异常表达miRNAs的鉴定. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 662-668

26 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78]

27 Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS, Gambhir S, Vyas D. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8284-8292 [PMID: 26217080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284]

28 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]

29 Kamatani A, Nakagawa Y, Akao Y, Maruyama N, Nagasaka M, Shibata T, Tahara T, Hirata I. Downregulation of anti-oncomirs miR-143/145 cluster occurs before APC gene aberration in the development of colorectal tumors. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 166-171 [PMID: 23397547 DOI: 10.1007/s00795-013-0020-5]

30 Liu X, Zhang Z, Sun L, Chai N, Tang S, Jin J, Hu H, Nie Y, Wang X, Wu K, Jin H, Fan D. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1798-1805 [PMID: 21934092 DOI: 10.1093/carcin/bgr213]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文通过检测结肠癌组织、结肠腺瘤组织中的miR-499-5p表达, 分析此基因表达与结肠癌临床病理参数的关系. 该文研究内容文献报道较少, 研究本身具有科学意义, 有一定创新性.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5472

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5472-5478
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

放射性胃、十二指肠损伤的研究进展

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周 平

背景资料
随着放疗技术的发展, 越来越多的证据证明对放疗敏感的肿瘤已显示出较好的存活率, 胃及十二指肠放射性损伤的有关研究对于放疗后生活质量的评估具有重大意义. 近年来, 越来越多的文献报道了其影响因素, 医源性损伤已引起了众多学者的关注.

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科 北京市 100142

郭小陪, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的临床研究.

首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2011-5041-04

作者贡献分布: 此文章选题由周平设计并完成文章审阅; 文献收集及资料查阅由郭小陪、魏华琳及张夏璐共同完成; 撰写由郭小陪完成.

通讯作者: 周平, 主任医师, 博士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科.
zhouping4946@163.com
电话: 010-68410099-6354

收稿日期: 2015-07-25
修回日期: 2015-10-21
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Research status of radiation induced gastroduodenal injury

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

Supported by: Capital Health Development Research Fund, No. 2011-5041-04

Correspondence to: Ping Zhou, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. zhouping4946@163.com

Received: 2015-07-25
Revised: 2015-10-21
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

With the development of modern radiotherapy techniques, such as three dimensional conformal radiotherapy, Gamma-knife treatment, and tomotherapy, patients who have abdominal tumors like liver cancer, pancreatic cancer, and colon cancer can live longer. The wide use of radiation therapy increases the incidence of gastroduodenal radioactive injury. This article reviews the pathogenesis and pathological characteristic of radiation induced gastroduodenal injury, factors influencing the injury, and the diagnosis and treatment of radiation induced gastroduodenal injury. Currently, there have been few studies on the mechanism of radiation induced gastroduodenal injury. The optimal timing of endoscopic examination after radiotherapy is still inconclusive. V25 for the stomach, V35 for the duodenum and aV55 Gy for the duodenum are predictive factors for gastroduodenal toxicity (>grade 2, CTCAE3.0). There has been no treatment standard for curing radiation induced gastroduodenitis. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the prevention and control of radiation induced gastroduodenal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroduodenal; Radiation injury; Mechanisms; Predictors; Electric endoscope; Treatment; Literature review

Guo XP, Wei HL, Zhang XL, Zhou P. Research status of radiation induced gastroduodenal injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5472-5478
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472

同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院; 迟雁, 副教授, 北京大学第一医院; 李宁, 主任医师, 中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

摘要

随着三维适形、伽马刀、螺旋断层放疗等现代放疗技术的发展, 肝癌、胰腺癌、肠癌等腹部肿瘤患者显示出更多的生存时间. 腹部肿瘤放疗的广泛应用使胃、十二指肠放射性损伤越来越引起临床医生的重视, 现有关放射性胃、十二指肠损伤发生机制的研究较少. 本文对放射性胃、十二指肠损伤的发生机制及病理特点、影响因素、诊疗进展等进行总结, 指出放疗后行内镜检查的最佳时间仍无定论, 胃V25、十二指肠V35、十二指肠aV55 Gy等物理因素与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤相关, 放射性胃、十二指肠炎现在无确定的诊断、治疗标准, 而祖国医学在防治放射性胃、十二指肠损伤中具有独特的地位.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃十二指肠; 放射性损伤; 机制; 预测因素; 电子内镜; 治疗; 综述文献

核心提示: 胃及十二指肠作为腹部放疗的主要剂量限制器官往往会发生不同程度的放射性损伤, 严重影响了患者的生活质量. 本文旨在描述放射性胃、十二指肠损伤的临床表现, 总结影响放射性胃、十二指肠损伤的危险因素及诊疗技术.

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平. 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5472-5478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472

0 引言

在腹部肿瘤的放疗中, 照射野内的胃、十二指肠难免会受到一定的放射剂量, 患者可表现为恶心、呕吐、腹痛、便血等症状. 放射相关的胃、十二指肠黏膜损伤、溃疡被定义为: 在放射区域新发生, 或在原有胃、十二指肠疾病基础上加重的黏膜损伤, 在放射性炎症基础上发生的溃疡. 具有如下情况之一称之为放射性胃、十二指肠并发症: (1)放疗后内镜检查可见胃、十二指肠黏膜破损、放射性溃疡直径>3 mm, 破损深度明显可见; (2)照射区域因黏膜损伤, 并出现自发的、活动性出血, 需要内镜下止血治疗; (3)放疗后行内镜检查或X线片、螺旋断层摄影发现的放射相关的胃肠穿孔[1,2]. 如出现大量出血或者穿孔, 需立即介入、外科手术治疗, 或其症状相当于3-4级的胃、十二指肠毒性, 为严重的放射性胃、十二指肠并发症[3,4]. 当前肝癌、胰腺癌的常规放疗处方剂量在60-70 Gy[5-7], 因往往受胃、十二指肠的毒性限制, 肿瘤局控与后期并发症成为治疗矛盾之一. 因此, 及时的内镜下诊断及胃肠动力检查可对药物支持治疗及内镜下治疗提供可靠依据, 致损伤相关因素分析对放射防治同样关键.

研发前沿

目前国内外有关放射性胃、十二指肠损伤的机制研究较少、缺乏统一的内镜下诊断标准、严重的并发症仅限于个案报道. 因此, 有关其机制、内镜下表现及诊疗需要大样本量的前瞻性研究, 以尽力改善腹部肿瘤放疗后患者的生活质量.

1 放射性胃、十二指肠损伤的发病机制

万芝清等[8]首次建立了小鼠的放射性十二指肠炎模型, 利用^{60}Co对小鼠上腹部进行一次性照射, 在照射3.5 d后处死小鼠发现, >12 Gy的照射组小鼠肠管与未照射组小鼠肠管相比较, 大体观察呈暗红色、肠腔扩张、充血, 镜下见十二指肠绒毛高度降低(P<0.05)、稀疏, 隐窝深度变浅、数目减少(P<0.05)、隐窝腔变大, 上皮不完整、腺体裸露, 形成糜烂, 并有大量炎性细胞浸润, 照射组白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1β、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎性因子较对照组明显升高(P<0.05), 参与炎症反应. 射线对黏膜细胞、血管上皮细胞的损伤机制考虑辐射致DNA损伤、DNA链断裂、细胞膜破坏, 使细胞增殖、分化受影响, 细胞裂解、死亡[9-11]. 在临床中, 胃、十二指肠接受>40 Gy的照射剂量便会出现不同程度的胃肠道反应, 胃肠黏膜的机械屏障、免疫屏障、化学屏障及生物屏障均可能受射线的影响而受到破坏, 发生如下改变: 组织渗出、水肿; 血管通透性改变、硬化, 致黏膜供血不足, 进而发生糜烂、纤维化; 胃肠道微环境改变致细菌、病毒侵入等[12-15].

2 症状及内镜下表现

放射性胃、十二指肠损伤的症状可表现为厌食、恶心、呕吐、腹痛、便血等, 需要与原发肿瘤相关症状相鉴别, 胃镜检查、药物干预的时机建立在临床医生潜心观察患者症状、体征的基础上. 在一项研究[16]中, 156例局部进展期胰腺癌放射性胃肠损伤的患病率达57.7%, 19.2%的患者表现出不同程度的腹痛或者消化不良, 3.2%的患者表现出厌食, 恶心、呕吐发生率为2.5%, 25.6%的患者有胃肠道出血, 其中, 22.5%表现为呕血, 52.5%表现为黑便, 共有11.5%发生了3-4级的胃肠道出血, 5.1%的患者

相关报道
Yoon等对90例肝癌行放疗的研究对象均行放疗前后胃镜检查, 将胃、十二指肠受照剂量做ROC曲线分析, 得出胃V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与>2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠毒性损伤有关, 进一步Logistic分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量.

因大量出血而终末.

放射性胃炎多在接受放疗后2-9 mo产生, 急性期(3 mo)多表现为黏膜的急性渗出性炎症, 或形成动脉内膜炎, 使血管闭塞, 导致黏膜缺血、溃疡形成, 晚期则表现出黏膜僵硬、纤维化、瘢痕形成. Yoon等[17]所分析的90例胰腺癌放疗患者出现放射性胃、十二指肠损伤的中位时间为3 mo(1-6 mo), 侵蚀性胃炎、胃溃疡的发生率分别为16%、9%, 侵蚀性十二指肠炎、十二指肠溃疡发生率分别为17%、16%. Takatori等[2]研究认为胰腺癌放疗出现的放射性溃疡多位于胃远端(51%)与十二指肠水平段(39%). 另一项研究[18]统计了31例肝癌放疗后不同时期的放射性胃炎的内镜下表现: (1)22例患者发展为胃、十二指肠溃疡, 13例同时表现出放射性十二指肠炎, 30例患者的炎症位于胃窦; (2)有8例患者在急性期(<3 mo)行内镜检查, 提示4例出现红色征, 4例有暗红色出血, 其中1例有毛细血管扩张; (3)后期(>3 mo)内镜显示出不同程度、形态各异的黏膜损伤; (4)急性期主要表现为黏膜淤血、活动性炎症, 后期以闭塞性动脉内膜炎的继发改变为主.

发表在《*New Zealand Medical Journal*》一篇文章[19]报道了1例新的医源性疾病-钇微球体诱发的放射性胃炎: 1例不能手术的结肠癌肝转移患者接受了选择性介入放射治疗, 治疗过程中患者出现了上腹部不适、恶心、呕吐等症状, 2 mo后胃镜下示胃远端浅表溃疡形成, 17 mo后胃镜下进一步活检提示胃窦黏膜溃疡、活动性慢性炎症、多个紫色的钇-90微球体位于黏膜固有层. 作者认为钇^{90}微球体通过变异的肝右动脉进入胃右动脉异位致黏膜固有层, 成为放射源, 进一步说明了活检的必要性.

3 放射性胃、十二指肠损伤的影响因素

3.1 化疗与放射性胃、十二指肠损伤 Didolkar等[20]有关胰腺癌放疗的研究中, 图像引导下立体定向放疗对大于3级胃肠道损伤与前期有无化疗无关. Takatori等[2]在吉西他滨联合质子放疗治疗胰腺癌的研究中证实, 放疗前是否行化疗(吉西他滨或S-1)与发生放射相关性溃疡差异无统计学意义(P = 0.174). 在一项放疗联合吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、吉西他滨和5-Fu治疗胰腺癌的研究中[16], 3组的胃、十二指肠溃疡总发生率为45%, 此3组放射性损伤发病率差异无统计学意义. 当前尚无大样本研究证实化疗与胃、十二指肠放射性损伤有关联, 并缺乏将不同的化疗药物进行对比的研究, 放射性胃、十二指肠损伤的严重程度与化疗药物的种类及化疗药物的使用方式、剂量的相关性不甚清楚.

3.2 靶向治疗与放射性胃、十二指肠损伤 1例个案[21]报道了放射性出血性十二指肠炎与服用靶向药物索拉菲尼有关, 在停药后7 wk后, 患者的出血症状改善, 内镜下黏膜损伤、出血消失, 考虑索拉菲尼通过抑制细胞内多种丝/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶的活性, 在抑制肿瘤细胞生长和血管生成的同时, 使胃肠道黏膜的损伤修复能力减弱, 增加了出血的风险. 也有研究[22]报道了1例厄洛替尼所致的辐射召回效应: 胰腺癌患者在放疗后服用厄洛替尼2 mo时出现了与放射性胃炎表现一致的胃体、胃窦渗血, 建议若观察到放射性、出血性胃炎时应及时停药. 此处辐射召回效应指由放疗后化疗、靶向治疗激发的相关性炎症, 该类药物还包括蒽环类、紫杉烷类及抗代谢类药物, 如吉西他滨、卡培他滨等.

3.3 放疗剂量、体积等物理因素与放射性胃、十二指肠损伤 物理因素与放射性胃、十二指肠损伤的相关研究主要包括: 超过某剂量照射的体积百分数(the percentage of volume receiving more than the indicated dose, Vdose)、超过某剂量照射的绝对体积(absolute volume receiving more than the indicated dose, aVdose)、平均剂量(mean dose, Dmean)、最高剂量(maximum dose, Dmax)等. Yoon等[17]在90例肝癌放疗中, 以每5 Gy为剂量等级分别设置了胃、十二指肠V10-V40的7个剂量参数, 并进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 得出胃的V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤有关, 进一步Logistic回归分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量. Huang等[23]也认为最有价值的预测指标为十二指肠的V35, 当其<20%时可明显减少大于3级的胃肠毒性. 一项研究[24]中, γ-刀治疗胰腺癌剂量分别为51 Gy(10例)、48 Gy(3例)、45 Gy(2例), 发生胃、十二指肠总病变率为90%

vs 100% *vs* 100%, 3组结果分别比较$P<0.0167$, 认为随着病灶放疗剂量的增加, 胃、十二指肠黏膜出现了不同程度的损伤. 另一项结果[25]来自对106例局部进展期胰腺癌行放疗致十二指肠损伤的多因素研究, 证明超过55 Gy照射的绝对体积(aV 55 Gy)>1 cm^3为十二指肠损伤大于2级(CTCAE4.0)的唯一预测因素($P = 0.002$). 也有研究[26]建议全胃的受照剂量应<45 Gy, 将Dmax作为迟发性放射胃炎的最佳预测因素. 因此在腹部肿瘤放射治疗中, 尽量采用图像引导调强放射治疗, 减少胃、十二指肠的受照剂量, 避免因摆位、肿瘤变化、饮食因素等带来的误差, 降低其发生严重并发症的风险.

3.4 肿瘤相关因素与胃、十二指肠放射性损伤 Chon等[27]将123例肝癌放疗同步化疗后的胃、十二指肠损伤做多因素分析发现, 肝硬化与放射性胃、十二指肠溃疡的发生相关($P = 0.043$), 原因考虑门静脉高压致胃远端、十二指肠局部血管扩张、黏膜脆性增加. 在另一项对156例局部进展期胰腺癌同步放化疗致胃肠出血的研究中[16], 作者认为, 最常见的3-5级胃肠毒性为出血(发生率为65%), 原因多为: 胃溃疡(37.5%)、十二指肠溃疡(37.5%)、放射性胃炎(15%), 单变量分析相关危险因素, 有意义的独立预测因素为肿瘤位置-位于胰体部($P = 0.007$)和肿瘤大小-直径>3 cm($P = 0.042$), 但胃肠出血患者的中位生存时间与无出血患者无差异性.

3.5 其他 文献[28]报道了1例腹膜后髓外浆细胞瘤放疗在4 mo后出现了胃远端毛细血管扩张, 无活动性出血, 接下来的1、5 mo后内镜检查可见弥漫的、活动性出血、部分黏膜及血管修复性改变, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染呈阳性. 考虑致出血的因素不仅为迟发性放疗反应, 还包括*H. pylori*感染、既往慢性萎缩性胃炎病史、口服非甾体类抗炎药、反复的内镜下活检操作相关. Bae等[29]对40例放射性胃、十二指肠损伤中6例严重的放射性损伤患者做单因素分析, 得出放疗前溃疡病史为有意义的临床预测因素. 进一步认为, 放疗有关的某种因素往往不能说明一切问题, 多方面的临床因素综合考虑将提高放射性出血性胃、十二指肠损伤的风险评估.

4 放射性胃、十二指肠的治疗

4.1 药物治疗 研究[24]表明, 放疗期间预防使用抑酸剂(奥美拉唑、雷贝拉唑或泮托拉唑等)+胃肠黏膜保护剂(康复新液、硫糖铝或胶体果胶铋等)的患者与未预防用药的患者相比, 胃、十二指肠黏膜损伤的总病变率为68.7% *vs* 100%($P = 0.04$). 氨磷汀是一种有机硫化磷酸化合物, 因巯基具有清除组织中自由基的作用, 从理论上可以成为正常细胞保护剂预防放射性胃、十二指肠炎, 但现有研究证实氨磷汀对其保护作用仍不确定[24].

中医认为辐射线具有“火热毒邪”的特点, 放疗后热毒伤阴, 耗气伤血, 以致肝肾亏损, 脾胃失调, 治疗以补正为主. 在范丽华对60例放射性胃炎疗效观察中[30], 中药组(麦冬、南沙参、天花粉、玉竹等)比常规组(胃复安、吗丁啉、氢氧化铝凝胶等)对放射性胃炎疗效更显著($P<0.05$), 中药组患者均能坚持到放疗结束, 很少需静脉滴注抗生素、营养液, 而且精神状态好、痛苦小、费用少. 同样在刘永新[31]的研究中, 将γ刀所致的58例急性放射性胃损伤患者分为对照组与观察组, 对照组给予胃复安+蒙脱石散, 观察组在对照组的基础上加用清胃散合芍药甘草汤, 观察组Ⅱ级、Ⅲ级胃损伤发生率显著低于对照组($P<0.05$), 观察组发生放射性胃损伤的中位时间为11 d, 对照组为8 d($P<0.01$). 另一项小鼠十二指肠放射性损伤模型的实验[32]表明: 六君子汤合左金丸治疗急性放射性十二指肠炎除能调节机体免疫、抑制急性损伤、促进局部组织修复外, 还具有抗辐射导致的肠道纤维化等不良反应潜力, 其中调节炎性因子释放是疗效产生机制之一.

泼尼松龙作为肾上腺皮质激素类抗炎药物被广泛应用于炎症性疾病的治疗, 普遍认为低剂量维持治疗更有利于控制炎症. 在1例肝癌腹膜后淋巴结转移灶放疗致出血性胃炎的治疗中[33], 静脉给予泼尼松龙每日40 mg, 3 d后患者呕血和便血得到改善, 随后改为口服25 mg/d, 并逐渐减量至5 mg/3 d, 服用15 d后停药. 但是, 在停药2 wk后患者再次出现黑便, 内镜下仍表现为胃窦部弥漫的、多发的出血点, 经再次静脉给药3 d后, 患者症状改善, 巩固治疗每日口服10 mg, 30 d后复查内镜下示残余的病变无出血征象时才予停药. 另有研究[34]报道了1例胆管癌术后根治性放疗的放射性出血性胃炎, 因水肿、渗血区域广泛, 氩离子凝固术不可实现, 肾上腺素局部注射治疗失败, 经给予口服泼尼松龙, 并逐渐减量维持2 mo治疗后取得了满意

创新盘点

本文对胃、十二指肠放射性损伤的研究进展做了多方面的总结, 对肿瘤放疗研究人员认识该损伤及相关诊疗具有一定的指导意义, 望对读者有所启发.

应用要点
目前, 祖国医学在防治该疾病中具有疗效好、费用少的特点, 激素治疗、氩离子凝固术、内镜下结扎治疗、高压氧疗, 必要时手术治疗对出血、穿孔等严重并发症的治疗效果较理想.

疗效. 因此在内镜下治疗不理想时, 可将泼尼松龙作为首选, 治疗存在致命性出血风险的放射性胃、十二指肠炎.

最新的研究[35]表明, 特别的益生菌及其分泌物、细菌衍生物对胃肠道黏膜有着独一无二的防辐射作用. 放、化疗诱导的胃肠炎患者往往显示出肠道菌群失调, 特别是双歧杆菌属、梭状芽孢菌属、柔嫩梭菌群等明显减少, 间接增加了黏膜炎、腹泻、菌血症的发生率, 部分临床实验证明了调节肠道菌群治疗放、化疗相关性消化系黏膜损伤取得了令人满意的结果[36-38]. Ki等[39]的小鼠实验也证明, 剂量<15 Gy的放射性肠黏膜损伤在益生菌的治疗下表现出形态学上的症状减轻.

4.2 内镜下治疗 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)作为非接触性电凝技术应用于放射性胃肠炎的治疗已较成熟, 凝固深度的限制(2-3 mm)在一定程度上降低了穿孔的风险, 可有效治疗血管损伤. Toyoda等[40]成功治疗了1例肝癌淋巴结转移灶放疗致出血性十二指肠炎的患者, 该患者在放疗后9 mo出现黑便, 内镜下证实为十二指肠球部及降部多发的毛细血管扩张、破裂, 于第1、2、4、6、8、11周给予APC治疗(氩气流量为1.5 L/min, 高频电功率为50 W), 3次治疗后黑便消失, 6次治疗结束复查内镜示毛细血管扩张基本消除, 随后8 mo的生存期血红蛋白处于稳定状态. 另1例食管癌术后行放疗同步化疗的患者在治疗几周后出现放射性胃炎, 内镜下示黏膜弥漫性充血、水肿伴多发毛细血管扩张, 在高压氧疗治疗失败后给予广泛受损处黏膜APC治疗(氩气流量为2 L/min, 高频电功率为60 W), 2 mo后再次重复, 3 mo后充血、水肿消失, 黏膜部分萎缩, 较少毛细血管扩张[41]. 同样在另1例胰腺癌放疗致广泛、弥漫的胃出血中, APC取得了甚好的效果[42].

Staiano等[43]第1次报道了1例在胃-空肠吻合术后行放疗致出血性胃炎的内镜下结扎治疗, 该患者胃镜下示多发的毛细血管扩张、闭塞、出血. 因考虑残余胃反常的黏膜、黏膜下脉管系统, 作者应用多频带结扎器对6根血管进行结扎, 结扎深度控制在7 mm内以避免穿孔, 3 mo后复查胃镜见极少数的扩张血管残留, 并无出血征象, 修复组织被纤维瘢痕所替代. 在之前有对照研究[44,45]证实了内镜下结扎比电凝疗法治疗上消化道出血更安全、简单、有效. 当前, 内镜止血夹作为损伤小、止血成功率和安全性高的治疗方法已被广泛应用于急性上消化道大出血.

4.3 高压氧疗 高压氧疗(hyperbaric oxygen therapy, HBO)对血管有收缩作用, 可减少血管渗出, 同时刺激组织新的血管生成, 在迟发性放射损伤中, 10次治疗后即可有新的微、小血管生成, 20-30次治疗后血管基本可完全生成[46]. Kernstine等[47]报道了2例经内镜下证实的出血性、放射性胃炎给予30次高压氧疗, 2例患者分别在2 wk、3 d后停止活动性出血, 并分别保持了6、18 mo的无出血征象期, HBO被认为安全有效的治疗出血性胃炎的方法.

4.4 预防性胃、十二指肠动脉栓塞 在结、直肠癌肝转移瘤内照射的治疗中, 预防性胃十二指肠动脉、胃右动脉栓塞因可有效阻止微球沉积, 被认为是减少放射性胃、十二指肠损伤的安全、有效方法之一[48,49]. 1例个案报道了直肠癌肝转移瘤进行了选择性内照射, 在预防性栓塞之后仍出现胃局部缺血、穿孔, 但作者并不否认预防性栓塞的有效性, 考虑该严重并发症与伊立替康、贝伐珠单抗的应用相关不除外[50].

5 结论

胃及十二指肠作为上腹部放疗的主要剂量限制器官, 放射性胃、十二指肠损伤一直是腹部放疗的主要并发症, 图像引导下放疗使减少胃、十二指肠损伤成为可能. 现有关放射性损伤的机制有待进一步去研究, 更有必要建立放射性胃、十二指肠损伤的内镜下分级, 协助临床医生诊疗. 严重的放射性、出血性胃、十二指肠损伤虽少见, 但其防治值得每个放疗科医生牢记在心, 药物防治、内镜下治疗, 必要时外科治疗可降低致命性出血的风险, 是我们的重要对策.

6 参考文献

1 Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 465-472 [PMID: 18194499 DOI: 10.1111/j.1365-2036]

2 Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, Kitajima N, Kinoshita Y, Demizu Y, Fuwa N. Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1074-1080 [PMID: 23846547

DOI: 10.1007/s00535-013-0857-3]
3 Breiter N, Trott KR, Sassy T. Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 779-784 [PMID: 2777667 DOI: 10.1016/0360-3016(89)90066-7]
4 Sell A, Jensen TS. Acute gastric ulcers induced by radiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1966; 4: 289-297 [PMID: 5920641 DOI: 10.3109/02841866609133149]
5 费振乐, 胡宗涛, 芦东徽. 伽马刀治疗肝转移癌患者疗效与临床剂量学的关系研究. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 420-421
6 任刚, 王竞, 夏廷毅. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)放射治疗部分的解读. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1249-1252
7 吴伟章, 朱夫海, 常冬姝. 胰腺癌伽马刀和螺旋断层放疗治疗计划剂量学比较. 中国医疗器械杂志 2013; 37: 232-233
8 万芝清, 陈晓, 周平, 韩根成, 王济东, 夏廷毅. 小鼠放射性十二指肠炎模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2267-2274
9 Hall EJ. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippin-cott Williams & Wilkins, 2000: 165-167
10 Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 361-365 [PMID: 12228037 DOI: 10.1007/s11894-002-0005-3]
11 Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S, Karlsson U, Sallah S. Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 1151-1163 [PMID: 12209703 DOI: 10.1002/cncr.10766]
12 李荣富, 李欣, 吴姗珊. 伽马刀放疗腹膜后淋巴结转移癌对肠道菌群的影响. 东南大学学报: 医学版 2012; 31: 72-78
13 Wang H, Zhang W, Zuo L, Dong J, Zhu W, Li Y, Gu L, Gong J, Li Q, Li N, Li J. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation. *Lett Appl Microbiol* 2014; 58: 384-392 [PMID: 24354719 DOI: 10.1111/lam.12201]
14 Geuking MB, McCoy KD, Macpherson AJ. The function of secretory IgA in the context of the intestinal continuum of adaptive immune responses in host-microbial mutualism. *Semin Immunol* 2012; 24: 36-42 [PMID: 22138187 DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.005]
15 Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 603-611 [PMID: 21975936 DOI: 10.1038/mi.2011.41]
16 Lee KJ, Kim HM, Jung JW, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Lee WJ, Seong JS, Song SY. Gastrointestinal hemorrhage after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Gut Liver* 2013; 7: 106-111 [PMID: 23423146 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.1.106]
17 Yoon H, Oh D, Park HC, Kang SW, Han Y, Lim DH, Paik SW. Predictive factors for gastroduodenal toxicity based on endoscopy following radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 541-546 [PMID: 23703401 DOI: 10.1007/s00066-013-0343-0]
18 Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, Wang PM. Endoscopic features of radiation gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E280-E281 [PMID: 24008466 DOI: 10.1055/s-0033-1344421]
19 Stiven P, Frizelle FA. The importance of anatomy in a new iatrogenic disease: yttrium microsphere-induced gastritis. *N Z Med J* 2013; 126: 65-66 [PMID: 23831879]
20 Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, Yu A, Neerchal N, Rabinowitz S. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1547-1559 [PMID: 20839073 DOI: 10.1007/s11605-010-1323-7]
21 Yanai S, Nakamura S, Ooho A, Nakamura S, Esaki M, Azuma K, Kitazono T, Matsumoto T. Radiation-induced hemorrhagic duodenitis associated with sorafenib treatment. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 116-119 [PMID: 25832768 DOI: 10.1007/s12328-015-0566-y]
22 Graziani C, Hegde S, Saif MW. Radiation recall gastritis secondary to erlotinib in a patient with pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 7339-7343 [PMID: 25503169]
23 Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1120-1125 [PMID: 22099048 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.022]
24 薛安静, 周平, 王济东, 夏廷毅. 胰腺癌放疗对胃、十二指肠黏膜损伤的胃镜观察31例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2023-2030
25 Kelly P, Das P, Pinnix CC, Beddar S, Briere T, Pham M, Krishnan S, Delclos ME, Crane CH. Duodenal toxicity after fractionated chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: e143-e149 [PMID: 23200173 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.035]
26 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S101-S107 [PMID: 20171503 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071]
27 Chon YE, Seong J, Kim BK, Cha J, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Shin SK, Kim do Y. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1343-1351 [PMID: 20934268 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1986]
28 Abrunhosa-Branquinho A, Barata P, Vitorino E, Oliveira E, Bujor L, Jorge M. A case of post-radiotherapy gastritis: radiation does not explain everything. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 9-14 [PMID: 25759654 DOI: 10.1159/000371653]
29 Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Lee SY, Lee KN, Lee DH, Han CJ, Yang KY, Kim SB. Predictor of severe gastroduodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e469-e474 [PMID: 23078899 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.005]

同行评价

放射性胃、十二指肠损伤是肿瘤腹部放疗的主要并发症, 随着放疗技术的发展, 多种腹部肿瘤显示出更多的生存时间. 如何在治疗过程中尽可能减少相关的后期并发症成为放射治疗经常必须面对的问题. 本文对这一问题的综述对临床有较好的借鉴参考意义.

30 范丽华. 口服中药治疗放射性胃炎30例疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 945
31 刘永新. 清胃散合芍药甘草汤防治伽玛刀所致急性放射性胃损伤29例. 河南中医 2014; 34: 709-710
32 陈晓, 万芝清, 周平, 王济东, 赵智, 韩根成. 六君子汤合左金丸治疗小鼠急性放射性十二指肠炎的疗效及机制研究. 中国中药杂志 2014; 39: P278-P284
33 Zhang L, Xie XY, Wang Y, Wang YH, Chen Y, Ren ZG. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with prednisolone: a case report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7402-7404 [PMID: 23326152 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7402]
34 Yun HG, Kim HY, Kim do Y, Lim YJ. Successful treatment of intractable bleeding caused by radiation-induced hemorrhagic gastritis using oral prednisolone: a case report. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 334-338 [PMID: 25327495 DOI: 10.4143/crt.2013.114]
35 Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon F, de La Cochetière MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 409-421 [PMID: 25040088 DOI: 10.1111/apt.12878]
36 Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e95968 [PMID: 24788761 DOI: 10.1371/journal.pone.0095968]
37 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
38 Larsen A, Bjørge B, Klementsen B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O. Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy. *Acta Oncol* 2007; 46: 639-650 [PMID: 17562440 DOI: 10.1080/02841860601099241]
39 Ki Y, Kim W, Cho H, Ahn K, Choi Y, Kim D. The effect of probiotics for preventing radiation-induced morphological changes in intestinal mucosa of rats. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1372-1378 [PMID: 25368490 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1372]
40 Toyoda H, Jaramillo E, Mukai K, Saito T, Imai N, Naota H, Sase T, Mizuno T, Shiku H, Imoto I, Adachi Y. Treatment of radiation-induced hemorrhagic duodenitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2004; 36: 192 [PMID: 14765324]
41 Ross A, Kuppusamy M, Low D. Endoscopic management of postesophagectomy hemorrhagic radiation gastritis with radiofrequency ablation and argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1285-1286 [PMID: 21821253 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.004]
42 Shukuwa K, Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I, Otsuki M. Argon plasma coagulation therapy for a hemorrhagic radiation-induced gastritis in patient with pancreatic cancer. *Intern Med* 2007; 46: 975-977 [PMID: 17603236 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0076]
43 Staiano T, Grassia R, Iiritano E, Bianchi G, Dizioli P, Buffoli F. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 452-453 [PMID: 20226458 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.018]
44 Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Yamamoto H, Nakazawa K, Sugano K. Endoscopic hemostasis for radiation-induced gastritis using argon plasma coagulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1215-1218 [PMID: 12974916 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03149.x]
45 Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 214-218 [PMID: 11818925 DOI: org/10.1067/mge.2002.121337]
46 Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 379-390 [PMID: 3477756]
47 Kernstine KH, Greensmith JE, Johlin FC, Funk GF, De Armond DT, Van Natta TL, Berg DJ. Hyperbaric oxygen treatment of hemorrhagic radiation-induced gastritis after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1115-1117 [PMID: 16122506 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.102]
48 Cosin O, Bilbao JI, Alvarez S, de Luis E, Alonso A, Martinez-Cuesta A. Right gastric artery embolization prior to treatment with yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 98-103 [PMID: 17031727 DOI: 10.1007/s00270-006-0028-5]
49 Yamagami T, Terayama K, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T. Embolisation of the right gastric artery in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy using two possible approach routes. *Br J Radiol* 2010; 83: 578-584 [PMID: 20442280 DOI: 10.1259/bjr/51736762]
50 Shukla PA, Ahuja J, Kurli V, Patel RI, Kozuch PS. Gastric Perforation Following Prophylactic Embolization of Right Gastric and Gastroduodenal Arteries Prior to Selective Internal Radiation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 1645-1648 [PMID: 26071106 DOI: 10.1007/s00270-015-1139-7]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5479

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5479-5484
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展

邹其远, 吕晓丹, 陈 兰, 詹灵凌, 吕小平

邹其远, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

吕晓丹, 詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西壮族自治区南宁市 530021

邹其远, 在读硕士, 主要从事肝硬化的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81460114
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143
广西科学研究与技术开发计划资助项目, No. 1355005-3-2

作者贡献分布: 本文文献资料由邹其远、吕晓丹、陈兰及詹灵凌搜集、整理; 综述由邹其远完成; 吕小平审校.

通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科.
lxxp58@hotmail.com

收稿日期: 2015-10-01
修回日期: 2015-10-22
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis

Qi-Yuan Zou, Xiao-Dan Lv, Lan Chen, Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Qi-Yuan Zou, Lan Chen, Xiao-Ping Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Dan Lv, Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460114; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Research and Technology Development Project of Guangxi, No. 1355005-3-2

Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Received: 2015-10-01
Revised: 2015-10-22
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a reversible pathological change caused by liver cell inflammation, necrosis, or abnormal hyperplasia of connective tissue. It has been proved that hepatocyte growth factor (*HGF*) gene modified bone marrow mesenchymal stem cells can reduce or inhibit liver fibrosis, with better effects than those of unmodified bone marrow mesenchymal stem cells. Thus, *HGF* gene modified bone marrow mesenchymal stem cells represent a promising method for anti-hepatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocyte growth factor; Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatic fibrosis; Gene modification

Zou QY, Lv XD, Chen L, Zhan LL, Lv XP. *HGF* gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua

背景资料
自体骨髓间充质干细胞(bones mesenchymal stem cells, BMSCs)移植已经被认为可以改善临床慢性肝病患者的肝功能. 但移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制. 而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯移植治疗的不足, 成为抗纤维化的新思路.

同行评议者
施光峰, 教授, 复旦大学附属华山医院感染病科

Zazhi 2015; 23(34): 5479-5484 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479

摘要

肝纤维化是肝脏慢性损伤导致肝细胞炎症、坏死, 肝脏内结缔组织异常增生的一种可逆性的病理变化. 越来越多的研究表明, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化, 其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stromal cells)移植, 被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞生长因子; 骨髓间充质干细胞; 肝纤维化; 基因修饰

核心提示: 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化, 其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞移植, 被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法.

邹其远, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5479-5484 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479

0 引言

骨髓间充质干细胞(bones mesenchymal stem cells, BMSCs)属于成体多功能干细胞, 其来源丰富, 取材方便容易. 归功于其具有分化为肝细胞的潜能、低免疫原性, 骨髓间充干细胞是目前干细胞抗肝纤维化研究的热点[1-5]. 而单纯的骨髓干细胞移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制[6,7]. BMSCs作为良好的基因载体, 易于接受肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因的导入和表达[8]; 在体外传代和体内移植后仍保留多向分化的潜力, 且分化后仍可保持*HGF*基因的表达[9,10]. 因此, *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗成为抗纤维化的新思路. 下面就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作一综述.

1 *HGF*基因移植抗纤维化的作用及机制

1.1 保护肝细胞 抑制肝细胞凋亡, 促肝卵圆细胞再生: Nishino等[11]发现: 对行部分肝切除术的肝纤维化大鼠, 肝细胞生长因子基因移植能够在早期改善大鼠生存, 其机制可能通过上调Bcl-xl的表达而抑制肝细胞凋亡有关. Oe等[12]表明: 对行部分肝切除术的solt-farder大鼠, *HGF*或血管内皮生长因子基因注射有效地促进肝再生, 主要与肝卵圆细胞的增殖增加有关.

1.2 促进活化肝星状细胞的凋亡, 抑制肝星状细胞活化 Shen等[13]表明: 激活的HGF与其特异性的c-met受体结合后发挥促进HSC凋亡和减少RhoA mRNA和RhoA蛋白表达的作用; 当Rho通路被抑制后, 激活的HGF未能发挥其作用, 说明激活的HGF能够通过Rho通路引起HSC凋亡的增加. Narmada等[14]表明: 对肝星状细胞靶向递送*HGF*基因, 通过逆行胆管内输注入肝纤维化大鼠, 成功地降低了肝纤维化标志物α-SMA和胶原蛋白, 伴随着在导入的*HGF*基因在纤维化病灶的表达增加.

1.3 调控蛋白酶 调控基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性, 降解已形成的胶原纤维. 宋刘来等[15]表明: HGF对肝纤维化有明显的防治作用, 并可能通过促进MMP-1的活性或抑制TIMP-1活性而促进肝纤维化降解. *HGF*基因移植能够抑制二甲基亚硝胺(DMN)诱导的肝纤维化大鼠转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)的表达[16]; 减少前胶原的产生, 降解已形成的胶原纤维[17].

2 HGF修饰骨髓间充质干细胞协同发挥抗纤维化作用

2.1 HGF修饰骨髓间充质干细胞能更好发挥抗肝纤维化作用 有研究报道[18-22]: 自体BMSCs移植可以改善临床慢性肝病患者的肝功能. 骨髓间充质干细胞移植治疗能有效改善肝病患者的肝功能, 被认为主要是基于以下能力[23-25]: (1)改善肝脏炎症微环境; (2)抑制肝星状细胞活化或诱导肝星状细胞的凋亡; (3)更换受损的肝细胞; (4)促进残肝细胞再生. 然而, 最近研究报告[26]: 骨髓间充质干细胞通过分化为肝细胞, 进而取代受损的肝细胞不足以发挥有效的

研发前沿
HGF与BMSCs能“协同”发挥抗肝纤维化作用, 其效果优于单纯骨髓间充质干细胞的移植, 对肝纤维化治疗提供了新的思路, 但其具体的作用机制尚未阐明.

相关报道
Yu等提出: *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存, 而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化; 移植后, HGF/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用; 此外, HGF/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症. Shams等发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl_4诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化. Kim等表明: HGF修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能, 抑制肝纤维化, 其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植. 王莎莎等认为: HGF修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部, 分泌HGF, 发挥抗纤维化和促进肝脏再生的作用.

抗纤维化作用. 随着越来越深入的研究, 在促进组织修复的方面, 骨髓间充质干细胞的旁分泌机制被认为起到更重要的作用[27-29]. 其中旁分泌的白介素(interleukin, IL)-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、HGF被认为是参与调控肝星状细胞活化的最主要因子[30]. HGF则可以介导肝星状细胞的凋亡[31]. 而活化的肝星状细胞是参与肝纤维化的关键效应细胞, 国内外学者认为通过调控其活化及介导凋亡等途径, 可能是治疗肝纤维化的有效途径[32-34]. 此外, 在肝细胞再生方面, di Bonzo等[35]把BMSCs视为一把“双刃剑”, 因为BMSCs能向肝细胞分化的同时(改善肝功能), 还具有向肌纤维母细胞分化(加重肝纤维化)的潜能. 而HGF修饰骨髓间充质干细胞在受损的肝组织部位形成局部“高浓度”HGF能够与骨髓间充质干细胞发生一系列协同效应. 正是这样, HGF修饰骨髓间充质干细胞疗法被认为具有更广阔的前景: 一方面, 植入的*HGF*基因能够稳定表达, 发挥一系列抗纤维化作用. 另一方面, HGF与BMSCs之间能够协同发挥作用, 体内外研究表明HGF能够促进BMSCs向肝样细胞分化, 弥补BMSCs移植向肝细胞分化的不足; 而植入的HGF体内通过PI3K通路促进骨髓间充质干细胞的迁移并抑制anoikis诱导的骨髓间充质干细胞凋亡, 加强BMSCs的效应. 值得注意的是: HGF修饰骨髓间充质干细胞能够降解已形成的胶原纤维及无需考虑受体的免疫表形, 具有更好临床前景. 同时, 骨髓间充质干细胞上调HGF的表达[36], 并通过分泌尿激酶型纤溶酶原激活物, 增加HGF的生物效应, 抑制肝星状细胞的活化[37]及促进肝星状细胞凋亡[38]. 总之, 与单纯BMSCs移植相比较, HGF修饰骨髓间充质干细胞移植能够协同地发挥抗肝纤维化作用. 而国内外学者一系列的*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究证实这一观点.

2.2 *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究 Yu等[39]首次提出: *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存, 而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化; 移植后, HGF/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用; 此外, HGF/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症的控制, 其机制可能在于能够调节HSCs的凋亡和活化, 提高HGF的表达水平, 并降低活化肝星状细胞的TGF-β1的分泌. Shams等[40]发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl_4诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化. 其机制可能在于HGF和FGF4能够在体内外增强骨髓间充质干细胞向肝细胞样细胞分化的潜能. Kim等[41]表明: HGF修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能, 抑制肝纤维化, 其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植. 王莎莎等[42]认为: HGF修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部, 分泌HGF, 发挥抗纤维化和促进肝脏再生的作用.

总之, HGF/BMSCs两者“协同”作用能够增强单纯BMSCs移植的抗纤维化的效果. 而HGF亦被认为在动员骨髓间充质干细胞的迁移和归巢起着至关重要的作用[43], 表明局部高分泌的HGF使得骨髓间充质干细胞“停留”在受损的肝组织局部, 有效发挥抗纤维化作用. 最近的临床实验证实[44]: 剂量为0.6 mg/(m^2•d)的重组人肝细胞生子因子(rh-HGF)在暴发型肝炎和迟发性肝功能衰竭患者身上耐受良好. 这无疑为*HGF*基因移植治疗肝纤维化提供更多的临床依据.

创新盘点

*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯基因治疗或者单纯骨髓间质干细胞移植治疗的不足, 更加有效发挥抗肝纤维化作用.

3 目前存在的问题及展望

总的来说, *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗在动物研究被认为是有效的, 能够增强单纯BMSCs移植的抗肝纤维化的作用的, 是一种潜在的抗肝纤维化方案. 该研究尚处于动物研究阶段, 目前没有BMSCs联合基因治疗的相关临床实验报道; 亦存在一些问题: BMSCs联合基因移植的时机、移植的途径及移植的数量缺乏统一的标准; 而多数研究中, 大鼠肝纤维化模型由CCl_4皮下诱导或二甲基亚硝胺腹腔注射诱导; 研究只能说明联合基因治疗抑制了这种模型的肝纤维化的形成, 而临床上的肝纤维化是一种长期慢性的病理过程, 短期的实验无法确定该方案是否确切逆转肝纤维化. 而且这种模型并不适用于研究各种类型的肝纤维化, 例如: 胆汁型肝硬化及自身免疫性肝炎. 在多数研究中, 基因的载体选择为腺病毒或质粒介导, 而载体移植入体内的安全性仍需要考虑. 对于临床的终末期的肝病患者, 自体骨髓取材往往依赖骨髓穿刺术, 穿刺术的安全性亦需要

应用要点

动物实验证实: *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗可以减轻或抑制肝纤维化, 甚至逆转肝纤维, 这将为临床应用*HGF*基因移植治疗肝纤维化提供更多的理论依据.

考虑; 基于这样的考虑, 其他来源的干细胞包括脂肪来源间充质干细胞、人脐带血来源间充质干细胞成为近年的干细胞治疗肝纤维化的研究热点[45-50].

4 结论

*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的效果要优于单纯的BMSCs的移植, 这种“协同”抗纤维化作用体现在: 不仅仅单纯意义上增加*HGF*基因的表达, HGF能够发挥自身抗纤维化作用的同时, 进一步协助骨髓间充质干细胞迁移和归巢, 抑制BMSCs的凋亡及增加其向肝样细胞分化的潜能, 使移植的BMSCs更好发挥肝纤维化作用. 反过来, 作为工程细胞的BMSCs能够旁分泌HGF, 形成局部“高浓度”HGF; 并能分泌尿激酶型纤溶酶原激活物增强HGF的生物效应. 总之, BMSCs联合基因治疗有望成为一种新的或者更加有效的抗肝纤维化的方法.

5 参考文献

1 Ahmed SK, Mohammed SA, Khalaf G, Fikry H. Role of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of CCL4 Induced Liver Fibrosis in Albino Rats: A Histological and Immunohistochemical Study. *Int J Stem Cells* 2014; 7: 87-97 [PMID: 25473446 DOI: 10.15283/ijsc.2014.7.2.87]

2 Eom YW, Kim G, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for cirrhosis: Present and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10253-10261 [PMID: 26420953 DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10253]

3 Baligar P, Mukherjee S, Kochat V, Rastogi A, Mukhopadhyay A. Molecular and Cellular Functions Distinguish Superior Therapeutic Efficiency of Bone Marrow CD45 Cells Over Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis. *Stem Cells* 2015 Sep 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26389810 DOI: 10.1002/stem.2210]

4 Lukashyk SP, Tsyrkunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 217-221 [PMID: 26356872 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00027]

5 Jang YO, Jun BG, Baik SK, Kim MY, Kwon SO. Inhibition of hepatic stellate cells by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hepatic fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 141-149 [PMID: 26157751 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.141]

6 Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 580-589 [PMID: 26354051 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580]

7 杨鹏飞, 颜炳柱, 杨宝山. 骨髓间充质干细胞治疗急性肝衰竭的研究进展. 肝脏 2014; 19: 60-63

8 段海峰 吴祖泽, 陆颖, 刘红军, 哈小琴, 吴丹莉,王立生. 腺病毒介导的人HGF转染大鼠骨髓间充质干细胞及其作用研究. 军事医学科学院院刊 2003; 27: 246-250

9 哈小琴, 董芳, 吕同德. 肝细胞生长因子基因对BMSCs的修饰及活性观察. 中国修复重建外科杂志 2010; 24: 613-617

10 朱德星, 宋莉. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质干细胞的研究进展. 南昌大学学报(医学版) 2012; 52: 91-94

11 Nishino M, Iimuro Y, Ueki T, Hirano T, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor improves survival after partial hepatectomy in cirrhotic rats suppressing apoptosis of hepatocytes. *Surgery* 2008; 144: 374-384 [PMID: 18707036 DOI: 10.1016/j.surg.2008.04.011]

12 Oe H, Kaido T, Mori A, Onodera H, Imamura M. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1393-1397 [PMID: 16201081]

13 Shen YH, Jiang HX, Qin SY, Wei LP, Meng YC, Luo W. [Activation of hepatocyte growth factor promotes apoptosis of hepatic stellate cells via the Rho pathway]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 136-141 [PMID: 24735597 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.013]

14 Narmada BC, Kang Y, Venkatraman L, Peng Q, Sakban RB, Nugraha B, Jiang X, Bunte RM, So PT, Tucker-Kellogg L, Mao HQ, Yu H. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 508-519 [PMID: 23527815 DOI: 10.1089/hum.2012.158]

15 宋刘来, 罗和生, 余保平. 肝细胞生长因子抗肝纤维化作用及对MMP-1, TIMP-1表达的影响. 世界华人消化杂志 2003; 11: 209-213

16 Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, Nakamura T. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1017-1028 [PMID: 15793283 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62323-1]

17 Iimuro Y, Fujimoto J. Strategy of gene therapy for liver cirrohosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 45-47 [PMID: 12918455 DOI: 10.1007/s10534-002-0790-z]

18 Margini C, Vukotic R, Brodosi L, Bernardi M, Andreone P. Bone marrow derived stem cells for the treatment of end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9098-9105 [PMID: 25083082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9098]

19 AlAhmari LS, AlShenaifi JY, AlAnazi RA, Abdo AA. Autologous bone marrow-derived cells in the treatment of liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 5-10 [PMID: 25672232 DOI: 10.4103/1319-3767.151211]

20 Vainshtein JM, Kabarriti R, Mehta KJ, Roy-Chowdhury J, Guha C. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 786-803 [PMID: 24969793 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017]

21 Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, Lin Z, Han Y, Lu L, Chen D, Lin X, Zeng Q, Feng W, Chen Y. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1620-1628 [PMID: 24942592 DOI: 10.1111/jgh.12653]

22 Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, Lotfy MM, Ahmed R, Musa S. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 70 [PMID: 24886681 DOI: 10.1186/scrt459]

23 Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]

24 Hang HL, Xia Q. Role of BMSCs in liver regeneration and metastasis after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 126-132 [PMID: 24415865 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.126]

25 Lukashik SP, Aleĭnikova OV, Tsyrkunov VM, Isaĭkina IaI, Romanova ON, Shimanskiĭ AT, Kravchuk RI. [Mesenchymal stem cells as perspective method of fibrosis/cirrhosis treatment]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (12): 3-7 [PMID: 24933982]

26 Kantarcıoğlu M, Demirci H, Avcu F, Karslıoğlu Y, Babayiğit MA, Karaman B, Öztürk K, Gürel H, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Kubar A, Öksüzoğlu G, Ural AU, Bağcı S. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 244-250 [PMID: 26006200 DOI: 10.5152/tjg.2015.0074]

27 Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S18-S26 [PMID: 17727462 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x]

28 罗庆, 张晨. 骨髓间充质干细胞旁分泌作用在组织损伤修复中的研究进展. 生物医学工程学杂志 2013; 29: 999-1001

29 Fox JM, Chamberlain G, Ashton BA, Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol* 2007; 137: 491-502 [PMID: 17539772 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06610.x]

30 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]

31 Matsuda-Hashii Y, Takai K, Ohta H, Fujisaki H, Tokimasa S, Osugi Y, Ozono K, Matsumoto K, Nakamura T, Hara J. Hepatocyte growth factor plays roles in the induction and autocrine maintenance of bone marrow stromal cell IL-11, SDF-1 alpha, and stem cell factor. *Exp Hematol* 2004; 32: 955-961 [PMID: 15504551 DOI: 10.1016/j.exphem.2004.06.012]

32 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]

33 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 225-231 [PMID: 21803030 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.07.001]

34 柳长柏 张吴. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3415-3419

35 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231 [PMID: 17639088 DOI: 10.1136/gut.2006.111617]

36 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]

37 Wang PP, Xie DY, Liang XJ, Peng L, Zhang GL, Ye YN, Xie C, Gao ZL. HGF and direct mesenchymal stem cells contact synergize to inhibit hepatic stellate cells activation through TLR4/NF-kB pathway. *PLoS One* 2012; 7: e43408 [PMID: 22927965 DOI: 10.1371/journal.pone.0043408]

38 宁琳, 姜海行, 覃山羽, 张君红, 杨文, 孟云超. 骨髓充质干细胞调控尿激酶型纤溶酶原激活物表达及其对大鼠肝星状细胞凋亡的影响. 中国组织工程研究 2012; 16: 3427-3432

39 Yu Y, Lu L, Qian X, Chen N, Yao A, Pu L, Zhang F, Li X, Kong L, Sun B, Wang X. Antifibrotic effect of hepatocyte growth factor-expressing mesenchymal stem cells in small-for-size liver transplant rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 903-914 [PMID: 20025519 DOI: 10.1089/scd.2009.0254]

40 Shams S, Mohsin S, Nasir GA, Khan M, Khan SN. Mesenchymal Stem Cells Pretreated with HGF and FGF4 Can Reduce Liver Fibrosis in Mice. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 747245 [PMID: 25685159 DOI: 10.1155/2015/747245]

41 Kim MD, Kim SS, Cha HY, Jang SH, Chang DY, Kim W, Suh-Kim H, Lee JH. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting mesenchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis. *Exp Mol Med* 2014; 46: e110 [PMID: 25145391 DOI: 10.1038/emm.2014.49]

42 王莎莎, 段海峰, 张群伟. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质细胞对四氯化碳所致慢性肝损伤的治疗作用. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 934-936

43 Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini PM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells* 2006; 24: 23-33 [PMID: 16100005 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0176]

44 Hayakawa M, Morise K, Oka Y, Saito H. [Combination chemotherapy of UFT, etoposide and CDDP in advanced gastric cancer]. *Gan No Rinsho* 1987; 33: 793-798 [PMID: 3112439]

45 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, Liang

名词解释

肝细胞生长因子(HGF): 肝细胞生长因子是一种具有多种生物活性的细胞因子, 其在促进肝细胞增殖、抑制肝星状细胞活化等方面有重要作用; 促进骨髓间充质干细胞向肝细胞的分化, 在骨髓间充质干细胞的迁移和归巢方面起着至关重要的作用.

同行评价

本文就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作了综述, 对肝纤维化治疗提供了潜在的新路径, 具有一定参考意义. 但目前该研究还处于动物研究阶段, 尚无临床试验报道, 其间还有许多问题需要解决.

L, Chen W, Yang J. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl4 in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133 [PMID: 22735033 DOI: 10.1186/1479-5876-10-133]

46 Yu F, Ji S, Su L, Wan L, Zhang S, Dai C, Wang Y, Fu J, Zhang Q. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorate rat liver fibrosis in vivo. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 130-138 [PMID: 25678175 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.12.002]

47 Seo KW, Sohn SY, Bhang DH, Nam MJ, Lee HW, Youn HY. Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats. *Cell Biol Int* 2014; 38: 106-116 [PMID: 24115681 DOI: 10.1002/cbin.10186]

48 Jung KH, Uhm YK, Lim YJ, Yim SV. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis. *Int J Oncol* 2011; 39: 137-143 [PMID: 21537835 DOI: 10.3892/ijo.2011.1016]

49 Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, Matsuyama A. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 860-865 [PMID: 25490388 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.122]

50 Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, Hashizume M. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1065-1074 [PMID: 25639333 DOI: 10.1111/jgh.12893]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5485

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5485-5492
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展

黄治曙, 于聪慧

黄治曙, 山西医科大学第二临床医学院 山西省太原市 030100

黄治曙, 于聪慧, 北京军区总医院肝胆外科 北京市 100700

黄治曙, 硕士, 主要从事良恶性梗阻性黄疸鉴别方向的研究.

作者贡献分布: 本文综述由黄治曙完稿; 于聪慧负责审校.

通讯作者: 于聪慧, 教授, 硕士生导师, 100700, 北京市东城区东四十条南门仓5号, 北京军区总医院肝胆外科.
ychst@sina.com
电话: 010-84008090

收稿日期: 2015-08-31
修回日期: 2015-10-27
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction

Zhi-Shu Huang, Cong-Hui Yu

Zhi-Shu Huang, the Second Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030100, Shanxi Province, China

Zhi-Shu Huang, Cong-Hui Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing 100700, China

Correspondence to: Cong-Hui Yu, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Military General Hospital of Beijing PLA, 5 Dongsishitiao Street Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. ychst@sina.com

Received: 2015-08-31
Revised: 2015-10-27
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

Most patients with pancreatic cancer develop malignant biliary obstruction. Treatment of obstruction is generally indicated to relieve symptoms and improve morbidity and mortality. First-line therapy consists of endoscopic biliary stent placement. Recent data comparing plastic stents to self-expanding metallic stents (SEMS) have shown improved patency with SEMS. The decision of whether to treat obstruction and the means for doing so depend on the clinical scenario. For patients with resectable disease, preoperative biliary decompression is only indicated when surgery will be delayed or complications of jaundice exist. For patients with locally advanced disease, self-expanding metal stents are superior to plastic stents for long-term patency. For patients with advanced disease, the choice of metallic or plastic stent depends on life expectancy. When endoscopic stent placement fails, EUS guided biliary drainage, percutaneous transhepatic biliary drainage or surgical treatments are appropriate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant biliary obstruction; Preoperative biliary drainage; Self-expanding metallic stent

Huang ZS, Yu CH. Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5485-5492 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5485.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5485

摘要

大多数胰腺癌及壶腹周围癌可以表现出恶性梗阻性黄疸, 治疗主要包括缓解症状, 改善并发症发病率及死亡率. 首选的治疗方案是内镜下胆道支架置入. 最近, 使用塑料支

背景资料
恶性梗阻性黄疸可以起患者肝、肾、胃肠、凝血、心脏功能紊乱, 增加感染风险, 术前胆道引流(preoperative biliary drainage PBD)是否对患者有益, 历来争议颇多, 所以恶性梗阻性黄疸的术前管理至关重要.

同行评议者
刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属第四医院普通外科

创新盘点

本文不仅回答了“可切除的肿瘤患者是否需行术前胆道引流、以何种方式引流”这个问题, 而且全面系统地介绍了恶性梗阻性黄疸患者肿瘤各个阶段时对于黄疸的处理办法.

架和自费的金属支架的研究数据表明金属支架的开放时间更长, 是否需要治疗梗阻性黄疸及使用何种方法治疗主要根据临床情况而定. 对于肿瘤可切除的患者, 术前胆道引流仅仅适用于手术会被推迟和存在黄疸并发症的患者; 对于局部浸润化疗后可手术切除的患者, 使用自费的金属支架更优于塑料支架; 对于不可手术的侵袭性的患者, 支架的使用类型根据患者的生存预期而定. 当内镜放置支架失败时, 超声引导下的胆道引流, 经皮肝穿胆道引流或行旁路手术都是合适的治疗方案.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 恶性梗阻性黄疸; 术前胆道引流; 金属支架

核心提示: 除外存在胆管炎、严重营养不良和低蛋白血症、黄疸引起肝肾衰竭、手术延迟黄疸恶化, 或者化疗期间为了改善肝功能等情况, 术前胆道引流需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌.

黄治曙, 于聪慧. 恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5485-5492 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5485.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5485

0 前言

恶性梗阻性黄疸是胰腺癌、壶腹周围癌等患者最常见的临床表现[1], 梗阻性黄疸常见的临床表现为: 皮肤巩膜黄染、瘙痒、恶心、尿黄和陶土样便, 长期的胆汁淤积可以导致肝功能损害、甚至肝功能衰竭, 病理生理改变主要包括肝功能损害、胃肠道功能紊乱、凝血功能障碍、感染、肾功能障碍和一些其他的需要全面评估和术前控制良好的不良反应, 梗阻性黄疸对心血管功能的抑制是值得关注的[2,3]. 大多数患者确诊时已有局部浸润不能手术, 或者已有远处转移, 仅有15%-20%的患者可行根治性切除[4]. 然而, 梗阻性黄疸患者行手术治疗会增加手术风险和术后并发症. 虽然, 术前行胆道引流可以降低黄疸, 减少发病率和死亡率, 但是他的作用仍有争议, 很多研究[5,6]表明术前胆道引流会增加术后严重并发症发病率.

1 肿瘤可切除患者术前胆道引流

恶性梗阻性黄疸患者术前是否需要胆道引流历来争议颇多. 早期的研究表明术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)可以降低胆红素水平[7]、减少并发症发病率和死亡率[8-11]. 然而, 最近的研究显示不同的观点. 有研究[12-15]报道, 用PBD作为可切除肿瘤引起梗阻性黄疸的常规退黄治疗, 对术后的疗效没有益处, PBD应该有选择性的应用.

Fang等[14]最近的一项Meta分析旨在研究PBD对于梗阻性黄疸的患者是否有益. 6个试验组(4组经皮经肝胆道引流, 2组经内镜括约肌切开胆道引流)包括520例良恶性梗阻性黄疸的患者, PBD组(265例), 没有行PBD组(255例)进行对比, 两组死亡率没有显著差异(t = 1.12, 95%CI: 0.73-1.71, P = 0.60). PBD组的严重并发症(Clavien-Dindo分级, Ⅲ或者Ⅳ级)发病率(0.599%)明显高于直接手术组(0.361%)(t = 1.66, 95%CI: 1.28-2.16, P<0.001), 两组住院时间也没有显著差异(P = 0.12). 由上数据可知, 术前胆道引流组和直接手术组有相近的死亡率, 但可增加严重并发症发病率, 不建议作为术前常规治疗. 这项研究的局限性在于所有的试验都有一定的偏倚, 并且, 任何一项试验都没有术后生活质量和费用的评估. 在2014年, 一项基于模型的成本效益分析, 从英国国家服务中心6 mo以内的视角, 评估了每个患者平均费用和质量调整生命年. Morris等[16]得出: 对于可切除的人壶腹周围癌, 术前避免使用胆道引流术可以显著降低患者费用.

一项较大的多中心随机对照研究, 将胰头癌早期手术和PBD的患者进行对比, 发现早期手术组和PBD组的严重并发症发病率分别为39%、74%(P≤0.001), 死亡率和住院日没有显著差异[17]. 随后的一项研究[18]报道: PBD组显著延长了住院时间(1 wk *vs* 5 wk), 术后生存时间没有显著影响, 对生存率没有益处. 术前经内镜放置胆道支架增加了术后感染率, 术前胆道支架引流的不利影响多是由于支架的置入引起了胆道的细菌的繁殖. 术前胆道引流需要选择性的使用, 而且胆道引流的合适时机仍不明确[19]. 最近Arkadopoulos等[20]的研究表明: 即使是严重的梗阻性黄疸的患者, 也不应在胰十二指肠切除术前使用胆道引流, 因为术前胆道引流可以增加感染和术后发病率, 从而延误了一些确切的治疗.

总结以上的研究数据可知, 除外一些经典

的适应证如: (1)治疗胆管炎; (2)有严重营养不良和低蛋白血症; (3)治疗黄疸引起的肝脏衰竭或肾衰竭; (4)手术延迟时, 为防止黄疸进一步恶化; (5)化疗期间改善患者肝功能. PBD需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌, 尤其是施行较大损伤的胰十二指肠切除术的病例, 尽量避免使用, PBD引流的合适时间和发病率仍不明确, 需要更多的前瞻性随机对照试验来进一步研究.

2 肿瘤局部浸润和化疗患者胆道引流

2.1 塑料支架和金属支架 胰腺癌手术切除的远期预后较差, 近年来的研究[21]显示化疗直接提高胰腺癌患者生存率. 对有局部浸润的病例, 化疗可能会使最终获得手术切除的机会. 接受以吉西他滨为基础的化疗方案的患者, 需要先进行退黄治疗, 以确保使用化疗药物的安全[22]. 胆道支架置入引流已成为了化疗期间最常用的一种减黄方法.

一项回顾性研究[23]指出: 在行胆道支架植入引流时, 使用塑料支架和金属支架在成功率, 减低胆红素, 胆汁细菌感染水平和术后并发症方面没有显著差异. 然而, Ge等[24]的回顾性分析却有不同的观点, 他指出塑料支架的中位开放时间是53 d, 比预期的开放时间要短, 很多患者随后还需要再次更换支架. 最近, 一种新型的抗十二指肠内容物反流的塑料支架应用于胆道引流. 一项前瞻性随机对照研究[25]表明: 对于恶性梗阻性黄疸的退黄治疗, 抗反流胆道塑料支架的开放时间显著短于正常塑料支架(P<0.003). 这项研究的局限性在于样本量较小. 在化疗期间, 超过1/2的使用塑料支架的患者, 因为支架的再次梗阻或者胆管炎, 需要更换支架[26].

为了延长支架开放的时间, 金属支架的研究逐渐取代了塑料支架. 研究[27-31]表明, 在化疗期间金属支架的使用有很好的益处. Adams等[27]的研究指出, 塑料支架的并发症发生率比金属支架高出7倍, 总的住院日高出3倍. 另一项Meta分析[32]表明: 与塑料支架相比, 金属支架通畅时间更长, 再次梗阻率和需要再次更换导管频率更低, 不良反应更少; 同时他还指出高位肝门部梗阻时, 放置双边支架并不优于单边, 因为支架梗阻率或者治疗失败比率没有显著差异, 但是增加了不良反应的风险.

2.2 金属支架的类型 最近, 人们越来越关注不同的金属支架(self-expanding metallic stents, SEMS)类型在化疗或姑息治疗的患者中的运用. SEMS的种类主要包括无覆盖型金属支架(USEMSs)和全覆盖型金属支架(CSEMSs). USEMSs有一个网状的设计使得支架植入胆管壁不易移位, 同时, 也使得组织容易向内生长导致约20%的患者出现支架阻塞; CSEMSs的设计解决了组织向内生长的问题, 但是却增加了支架移位风险[33-35]. 就USEMSs的组织内生长和CSEMSs的移位问题, 很多专家进行了研究.

Saleem等[36]的一项Meta分析指出CSEMSs保持开放的时间更长, 比USEMSs平均多出61 d, 同时也指出了CSEMSs高移位、肿瘤生长和沉积形成率的弊端. 并且, CSEMSs和USEMSs有相似的胆管炎发病率. Almadi等[37]却认为CSEMSs更易移位, 但并不能证明CSEMSs保持开放的时间更长. Kullman等[38]的一项多中心随机对照研究和Lee等[39]的一项回顾性队列研究也有同样的观点, 他们认为, 对于胆道远端梗阻的恶性黄疸者, CSEMSs和USEMSs在开放时间、生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, CSEMSs更易移位, USEMSs更易发生肿瘤向内生长.

为了降低金属支架的移位率, 而保持全覆盖金属支架的开放时间, 部分覆盖的金属支架被运用于实践. 通过少量数据的分析得出: 与CSEMSs对比部分覆盖的金属支架移位率和支架开放时间没有显著差异[36]. Telford等[40]的一项多中心随机对照研究将部分覆盖的金属支架和USEMSs进行对比, 发现两组在梗阻发生率和生存时间上没有显著差异, 部分覆盖的金属支架显著增加了不良反应(62% *vs* 44%, P = 0.046)和支架移位(12% *vs* 0%, P = 0.0061)的发生率. 最近, 一项关于部分覆盖金属支架和具有抗移位特性的USEMSs对比的随机对照研究[41]指出: 对于缓解恶性梗阻性黄疸, 两组在支架开放时间, 患者的生存时间和并发症(包括胰腺炎和胆管炎)发生率方面没有显著差异. 部分覆盖的金属支架并没有能够延长支架的开放时间和减少支架的移位. 由以上研究可知, 部分覆盖的金属支架并没有很好的临床使用价值.

2.3 支架的选择

2.3.1 肿瘤局部浸润患者支架的选择: 由以上

应用要点

本文可以指导临床工作者了解恶性梗阻性黄疸患者肿瘤各个阶段时对于黄疸的处理办法.

名词解释
恶性梗阻性黄疸: 是指由恶性肿瘤导致的直接或者间接胆道梗住所引起的以高胆红素血症、组织和体液黄染、胆管扩张为主要临床表现的一类疾病.

数据可知, 对于局部浸润化疗后可获得手术机会的肿瘤患者是不建议使用塑料支架的. 但是, 使用经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)不能确诊恶性肿瘤的时候, 也不建议使用金属支架, 而选择塑料支架. 超声内镜引导的定点细针穿刺细胞学检查对于中心明确的肿物, 和特异性的胆总管远端梗阻效果较好. 特异性的胆总管远端梗阻包括慢性胰腺炎、自身免疫性硬化性胆管炎, 在这些情况下放置可移除的塑料支架是最好的选择. 最近的很多研究表明CSEMSs和USEMSs在开放时间、生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, 但USEMSs更易发生肿瘤向内生长引起再次梗阻. 所以, 对于怀疑恶性可能性大, 化疗后可能获得手术机会, 生存预期超过4 mo的患者, 建议使用全覆盖金属支架.

2.3.2 不可切除肿瘤患者支架的选择: 对于有远处转移不可手术切除的恶性侵袭肿瘤所致的梗阻性黄疸, 放置胆道支架的作用包括: 缓解黄疸和皮肤瘙痒、恢复胆红素水平后性缓解性化疗、预防一些不良反应如胆管炎、频繁的住院等. 对于这些恶性侵袭性肿瘤, 生存预期短, 使用金属支架具有更长的开放时间, 已不再是追求的目标. Moss等[42]的一项Meta分析表明: 使用金属支架的费用是使用塑料支架的15-40倍, 而且只有用于的生存时间超过4 mo的患者才有成本效益. Soderlund等[43]得出了相似的结论, 他指出: 有远处转移的患者的生存时间和塑料支架的开放时间相近, 建议使用塑料支架, 金属支架只能用于没有远处转移的患者.

3 其他胆道引流方式

3.1 经皮经肝穿刺胆道引流 对于不能使用ERCP或重新置换胆道内支架的患者, 经皮经肝穿刺引流(percutaneous transhepatic catheter drainage, PTCD)就成为了胆道引流的一个很好的选择. PTCD同样可以起到胆道引流、减低黄疸、改善患者情况和减少不良反应的效果[44,45]. Zhang等[46]的研究表明: 使用PTCD可以安全有效的缓解恶性侵袭性肿瘤引起的梗阻性黄疸. 现在大多数病例使用胆道内外引流的方式, 支架通过梗阻的部位进入十二指肠, 如此重建内引流和正常的肝肠循环. 许多专家倾向于尝试停止使用外引流, 但外引流量较大, 或者存在败血症的病例除外, 因为这些情况下内引流的形成是延迟的. 在以上的一些情况, 或者单独使用外引流的病例, 是因为导管不能通过梗阻的部位, 持续外引流会给患者带来很多的不适和不便. 胆道外引流需要持续的护理, 包括排空和冲洗导管, 以防止导管的堵塞[47]. PTCD可以引起细菌感染, 胆管炎及胆道出血, 内外引流或外引流都可能出现胆漏, 导管移位或再次梗阻. 最近的一项研究[48]表明: 经皮肝穿胆道内外引流可能会增加胆道感染率、降低胆道引流的有效率和患者的长期预后; 而胆道外引流对于恶性梗阻性黄疸的退黄治疗具有更好的疗效. 综上可知, 对于不能使用ERCP的患者, 经皮肝穿胆道引流是一个很合适的选择, 除外存在败血症或外引流量较大的病例, 经皮肝穿胆道内引流具有更大的优势.

3.2 经皮穿刺放置支架 经皮肝穿胆道支架放置是缓解恶性梗阻性黄疸的又一个选择, 但在支架不易通过梗阻部位或有败血症的情况避免使用. Speer等[49]一项很早的研究, 将两组随机分配的患者, 分别进行经皮肝穿和经内镜放置支架, 结果表明: 内镜下胆道支架放置具有更好的疗效和更低的死亡率, 经皮肝穿胆道支架放置具有更高的风险和发病率, 包括胆汁漏、出血等. 以至于一直以来, 将内镜下胆道支架放置作为首先的治疗方案. 然而最近的研究[50,51]表明: 运用新的技术, 包括经皮肝穿胆道内金属支架的放置, 同样安全、有效. Lawson等[52]最近的一项研究表明, 经皮肝穿胆道内金属支架植入对于缓解恶性梗阻性黄疸是一项安全有效的方法, 可以很好的缓解黄疸, 具有较低的并发症发病率, 对于不能使用内镜或者手术治疗的患者, 可以有效地改善生活质量.

3.3 超声内镜引导的胆道引流 目前, ERCP是用于各种胰腺胆道疾病引的黄疸患者胆道引流的首选方案, ERCP术的成功率约为90%. 近10年来, EUS引导的胆道引流术(EUS-biliary drainage, EUS-BD)广泛的引用于ERCP失败的患者. 众多回顾性分析和前瞻性分析表明EUS-BD是一种安全有效的选择[53], EUS-BD首先由Giovannini等[54]报道, EUS-BD主要包括EUS引导的经肝内肝外导丝十二指肠乳头会师支架植入术, EUS引导的经十二指肠胆道支架成型术和EUS引导的经胃经肝胆道支架成形术. 目

前, EUS引导的顺行支架植入术和EUS引导的胆囊引流术也有所报道.

很多研究[55,56]报道, EUS-BD是一项操作灵活、安全、有效的技术. 在使用ERCP失败或者不能使用ERCP的情况下, 比较PTCD及旁路手术减黄, EUS-BD是一项安全、有效的手段[57-60]. 使用金属支架有更长的通畅时间和更低的胆管炎发病率[61], 然而, 需要更多的前瞻性、多中心随机对照研究来比较EUS-BD和其他胆道引流方式, 在适应证、并发症、选择的时机、成功率及术后疗效等发面的差异.

3.4 手术胆道引流 最后, 胆道旁路手术也是胆道引流的一种选择. Glazer等[62]进行的一项旁路手术和内镜下支架放置在治疗不可切除的胰腺癌方面的Meta分析. 研究表明: 两组的手术成功率、并发症发生率、死亡率没有显著性差异; 中位生存时间超过4 mo的患者, 旁路手术组的患者术后再次梗阻的发生率和住院时间明显低于内镜放置支架组. 但是大多数这些研究采用的是金属支架运用之前的较早的数据. 另一项Meta分析[63]表明: 内镜下放置塑料支架组较旁路手术组有更低的并发症发病率、更高的再次梗阻发生率; 金属支架可以显著降低再次梗阻发生率, 和塑料支架的成功率没有显著差异, 内镜下放置金属支架是治疗恶性梗阻性黄疸的一个不错的选择. 尽管如此, 对于生存预期超过6 mo的患者, 胆道旁路手术仍是一种合适的治疗方案.

4 结论

除外一些经典的适应证如: (1)治疗胆管炎; (2)有严重营养不良和低蛋白血症; (3)治疗黄疸引起的肝脏衰竭或肾衰竭; (4)手术延迟时, 为防止黄疸进一步恶化; (5)化疗期间改善患者肝功能, PBD需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌, PBD引流的合适时间和发病率仍不明确, 需要更多的前瞻性随机对照试验来进一步研究. 对于局部侵袭性肿瘤和接受化疗的患者不建议使用塑料支架的, 而是金属支架, 金属支架通畅时间更长, 再次梗阻率和需要再次更换导管频率更低, 不良反应更少. 对于CSEMSs和USEMSs, 两者在开放时间、患者生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, CSEMSs更易移位, USEMSs更易发生肿瘤向内生长. 对于不能使用ERCP或者使用ERCP失败者, EUS-BD是一项安全有效的选择.

同行评价

本文作者阅读了大量文献, 介绍了新进展, 内容较全.

5 参考文献

1 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137 [PMID: 20071702 DOI: 10.1056/NEJMoa0903230]

2 Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52: 22-29 [PMID: 24999215 DOI: 10.1016/j.aat.2014.03.002]

3 Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg* 2013; 257: 191-204 [PMID: 23013805 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826f4b0e]

4 Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267 [PMID: 20422030 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000267]

5 Lin SC, Shan YS, Lin PW. Adequate preoperative biliary drainage is determinative to decrease postoperative infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 698-705 [PMID: 21033213]

6 Bonin EA, Baron TH. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 621-629 [PMID: 21667055 DOI: 10.1007/s00534-011-0403-8]

7 van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 814-820 [PMID: 18726134 DOI: 10.1007/s11605-008-0618-4]

8 Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 141: 61-65 [PMID: 6779653]

9 Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, Eckhauser FE, Thompson NW. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 1984; 119: 703-708 [PMID: 6428380]

10 Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 665-668 [PMID: 3434110]

11 Marcus SG, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge TH, Pachter HL, Eng K. Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 125-129 [PMID: 9563924]

12 Alamo JM, Marín LM, Suarez G, Bernal C, Serrano J, Barrera L, Gómez MA, Muntané J, Padillo FJ.

Improving outcomes in pancreatic cancer: key points in perioperative management. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14237-14245 [PMID: 25339810 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14237]
13 Wang C, Xu Y, Lu X. Should preoperative biliary drainage be routinely performed for obstructive jaundice with resectable tumor? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 266-271 [PMID: 24570957 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.09.01]
14 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg* 2013; 100: 1589-1596 [PMID: 24264780 DOI: 10.1002/bjs.9260]
15 di Mola FF, Tavano F, Rago RR, De Bonis A, Valvano MR, Andriulli A, di Sebastiano P. Influence of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 649-657 [PMID: 24682374 DOI: 10.1007/s00423-014-1184-8]
16 Morris S, Gurusamy KS, Sheringham J, Davidson BR. Cost-effectiveness of preoperative biliary drainage for obstructive jaundice in pancreatic and periampullary cancer. *J Surg Res* 2015; 193: 202-209 [PMID: 25172090 DOI: 10.1016/j.jss.2014.07.060]
17 Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252: 840-849 [PMID: 21037440 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2]
18 Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356-361 [PMID: 15672425]
19 Lai EC, Lau SH, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review. *Surgeon* 2014; 12: 290-296 [PMID: 24650759 DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.004]
20 Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, Oikonomopoulos N, Smyrniotis V. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. *World J Surg* 2014; 38: 2967-2972 [PMID: 24952079 DOI: 10.1007/s00268-014-2669-x]
21 Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2044-2049 [PMID: 21523715 DOI: 10.1002/cncr.25763]
22 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
23 Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, Sirén J, Mustonen H, Kylänpää L. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. *Scand J Surg* 2015; 104: 79-85 [PMID: 25028410 DOI: 10.1177/1457496914543975]
24 Ge PS, Hamerski CM, Watson RR, Komanduri S, Cinnor BB, Bidari K, Klapman JB, Lin CL, Shah JN, Wani S, Donahue TR, Muthusamy VR. Plastic biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving downstaging chemotherapy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 360-366 [PMID: 25442083 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.020]
25 Leong QW, Shen ML, Au KW, Luo D, Lau JY, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. A prospective, randomized study of the patency period of the plastic antireflux biliary stent: an interim analysis. *Gastrointest Endosc* 2015 May 27. *[Epub ahead of print]*[PMID: 26024583 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.027]
26 Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 452-455 [PMID: 20179612 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d2ef06]
27 Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 309-313 [PMID: 23205306 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.050]
28 Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Kowalski T, Fang J, Hilden K, Adler DG. Self-expanding metal stents (SEMS) for preoperative biliary decompression in patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer: outcomes in 241 patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1744-1750 [PMID: 23179157 DOI: 10.1007/s10620-012-2482-z]
29 Kubota K, Sato T, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Endo I, Nakajima A. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 77-86 [PMID: 23551230 DOI: 10.1111/den.12049]
30 Singh A, Lee JH. Self-expanding metal stents for preoperative biliary drainage in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 304-305 [PMID: 23205304 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.048]
31 Boulay BR. Biliary stents for pancreas cancer with obstruction: the problem with plastic. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 306-308 [PMID: 23205305 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.047]
32 Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-

expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 256-267.e7 [PMID: 25982849 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1980]
33 Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, Brock A, Le T, Adams RB, Yeaton P. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 528-533 [PMID: 15812404]
34 Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Lee WJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 996-1000 [PMID: 16733115]
35 Park do H, Kim MH, Choi JS, Lee SS, Seo DW, Kim JH, Han J, Kim JC, Choi EK, Lee SK. Covered versus uncovered wallstent for malignant extrahepatic biliary obstruction: a cohort comparative analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 790-796 [PMID: 16716757]
36 Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321-327.e1-e3 [PMID: 21683354 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1249]
37 Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 27-37. e1 [PMID: 23103324 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.019]
38 Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, Linder S, Sandström P, Lindhoff-Larsson A, Toth E, Lindell G, Jonas E, Freedman J, Ljungman M, Rudberg C, Ohlin B, Zacharias R, Leijonmarck CE, Teder K, Ringman A, Persson G, Gözen M, Eriksson O. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-923 [PMID: 21034892 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.036]
39 Lee JH, Krishna SG, Singh A, Ladha HS, Slack RS, Ramireddy S, Raju GS, Davila M, Ross WA. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 312-324 [PMID: 23591331 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.032]
40 Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Poneros JM, Bounds BC, Kelsey PB, Schapiro RH, Huang CS, Lichtenstein DR, Jacobson BC, Saltzman JR, Thompson CC, Forcione DG, Gostout CJ, Brugge WR. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-914 [PMID: 21034891 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.021]
41 Yang MJ, Kim JH, Yoo BM, Hwang JC, Yoo JH, Lee KS, Kang JK, Kim SS, Lim SG, Shin SJ, Cheong JY, Lee KM, Lee KJ, Cho SW. Partially covered versus uncovered self-expandable nitinol stents with anti-migration properties for the palliation of malignant distal biliary obstruction: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1490-1499 [PMID: 26133200 DOI: 10.3109/00365521.2015.1057219]
42 Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1119-1124 [PMID: 17998839]
43 Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986-995 [PMID: 16733114]
44 Garcarek J, Kurcz J, Guziński M, Janczak D, Sasiadek M. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 621-632 [PMID: 23356199]
45 van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18: 448-456 [PMID: 17960388]
46 Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. *Oncol Lett* 2014; 7: 1185-1190 [PMID: 24944690]
47 Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R, Brown KT, Covey AM, Fleischer D, Getrajdman GI, Jarnagin W, Sofocleous C, Blumgart L, D'Angelica M. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2303-2311 [PMID: 20358300 DOI: 10.1245/s10434-010-1045-9]
48 Xu C, Lv PH, Huang XE, Sun L, Wang SX, Wang FA. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9391-9394 [PMID: 25422230]
49 Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62 [PMID: 2439854]
50 Briggs CD, Irving GR, Cresswell A, Peck R, Lee F, Peterson M, Cameron IC. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective. *Surg Endosc* 2010; 24: 567-571 [PMID: 19609609 DOI: 10.1007/s00464-009-0598-9]
51 Mahgerefteh S, Hubert A, Klimov A, Bloom AI. Clinical Impact of Percutaneous Transhepatic Insertion of Metal Biliary Endoprostheses for Palliation of Jaundice and Facilitation of Chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 489-494 [PMID: 24064748 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a5341a]
52 Lawson AJ, Beningfield SJ, Krige JE, Rischbieter P, Burmeister S. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction. *S Afr J Surg* 2012; 50: 54, 56, 58

passim [PMID: 22856436]
53 Iwashita T, Doi S, Yasuda I. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a review. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7: 94-102 [PMID: 24765215 DOI: 10.1007/s12328-014-0467-5]
54 Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900 [PMID: 11571690]
55 Kahaleh M, Artifon EL, Perez-Miranda M, Gaidhane M, Rondon C, Itoi T, Giovannini M. Endoscopic ultrasonography guided drainage: summary of consortium meeting, May 21, 2012, San Diego, California. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 726-741 [PMID: 25624708 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.726]
56 Tarantino I, Barresi L, Fabbri C, Traina M. Endoscopic ultrasound guided biliary drainage. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 306-311 [PMID: 22816011 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.306]
57 Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-293 [PMID: 24917973 DOI: 10.1177/2050640613490928]
58 Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, Saxena P, El Zein M, Lennon AM, Canto MI, Kalloo AN. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565 [PMID: 25081224 DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6]
59 Sarkaria S, Lee HS, Gaidhane M, Kahaleh M. Advances in endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a comprehensive review. *Gut Liver* 2013; 7: 129-136 [PMID: 23560147 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.2.129]
60 Prachayakul V, Aswakul P. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 37-44 [PMID: 25610532 DOI: 10.4253/wjge.v7.i1.37]
61 Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic guided biliary drainage: how can we achieve efficient biliary drainage? *Clin Endosc* 2013; 46: 543-551 [PMID: 24143319 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.543]
62 Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 307-314 [PMID: 23830531 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.013]
63 Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 213-221 [PMID: 17157990]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5493

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5493-5498
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展

郑 烈, 戴彦成, 张亚利, 陈 璇, 方晨晔, 唐志鹏

郑烈, 戴彦成, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

张亚利, 唐志鹏, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032

郑烈, 博士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81573892, 81403355

作者贡献分布: 本文由唐志鹏指导完成; 文献查阅、分析及综述写作由郑烈完成; 资料筛选由戴彦成、张亚利、陈璇及方晨晔完成.

通讯作者: 唐志鹏, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所.
zhipengtang@sohu.com
电话: 021-33324000

收稿日期: 2015-09-08
修回日期: 2015-10-29
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis

Lie Zheng, Yan-Cheng Dai, Ya-Li Zhang, Xuan Chen, Chen-Ye Fang, Zhi-Peng Tang

Lie Zheng, Yan-Cheng Dai, Xuan Chen, Chen-Ye Fang, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Ya-Li Zhang, Zhi-Peng Tang, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81573892 and 81403355

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2015-09-08
Revised: 2015-10-29
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

Endoplasmic reticulum stress (ERS) is the main focus in the study of the pathogenesis of ulcerative colitis, and it protects and repairs the intestinal epithelial cell (IEC) injury through unfolded protein response (UPR). Protein kinase R-like ER kinase (PERK) is an endoplasmic reticulum-localized type I transmembrane protein, with serine/threonine protein kinase activity. IECs are one of cell populations with the most vigorous metabolism and have abundant endoplasmic reticulum. Early ERS can activate PERK-eIF2 alpha channel and inhibit the synthesis of proteins to protect cells. However, sustained severe ERS promotes cell damage and death, activates nuclear factor-kappa B in IECs, causes the secretion of a variety of inflammatory cytokines, and promotes the occurrence of inflammatory lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoplasmic reticulum stress; Ulcerative colitis; PERK signal pathway; Intestinal epithelial cells; Nuclear factor-κB

Zheng L, Dai YC, Zhang YL, Chen X, Fang CY, Tang ZP.

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性黏膜炎症、组织破坏的非特异性炎性疾病, 发病机制较为复杂. 内质网作为细胞内最大的膜网络结构, 当肠黏膜上皮细胞内质网受到体内、外因素破坏时, 内质网功能受到影响, 出现大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 由于ERS通过多条通路对UC患者表达不同的炎性因子, 而不同的炎性因子可以反作用于ERS的多种信号通路, 也可激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达. 因此ERS已成为探索治疗UC肠道黏膜损伤作用的新机制.

同行评议者
江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

研发前沿
正常情况下, 肠黏膜claudin-1和ZO-1蛋白通过紧密链接来维持肠道屏障功能的完整性. 而肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa epithelial cells, IEC)代谢最旺盛, 内质网结构和功能最为发达. 过度ERS时, claudin-1和ZO-1蛋白异常表达, 肠黏膜损害, 肠屏障功能紊乱. ERS中的PERK通路对UC肠黏膜损害有着决定性作用, 目前尚无文献报道, 已经成为大家所关注的重要问题.

Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5493-5498 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5493.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5493

摘要

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病机制的主要热点, 通过启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)来保护和修复肠道黏膜上皮细胞的损伤. 内质网应激主要通过三种信号通路来介导炎性因子的分泌, 其中蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)通路与UC发病关系最为密切. 肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa epithelial cells, IEC)具有发达的内质网结构, 是代谢最为旺盛的细胞群之一. 持续严重的ERS促使细胞损伤、死亡, 导致肠黏膜上皮细胞激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB), 引起多种炎性因子的分泌, 促进炎症病变的发生. 中药治疗UC疗效显著, 有其独特优势, 可通过信号通路抑制NF-κB炎性因子分泌, 保护肠道屏障功能.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 内质网应激; 溃疡性结肠炎; PERK-eIF2a信号通路; 肠道黏膜上皮细胞; 核因子-κB

核心提示: 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病的主要原因, 深入研究ERS和肠道黏膜上皮细胞炎性因子之间的作用机制已经成为关注的热点, 对于探讨UC发病有着重要意义.

郑烈, 戴彦成, 张亚利, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏. 内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5493-5498 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5493.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5493

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性黏膜炎症、组织破坏的非特异性肠道炎性疾病, 发病的根本原因和复发因素尚未完全明确, 主要是由环境因素、免疫因素、微生物因素和遗传因素等多种因素相互作用所致[1]. 近年来, UC在我国的患病率约为11.62/100万[2,3], 有明显增高趋势. 作为细胞内最大的膜网络结构-内质网(endoplasmic reticulum, ER), 具有完成蛋白质的合成及新生肽链的折叠、组装和运输的重任. 当肠黏膜上皮细胞内质网稳态受到体内、外因素破坏时, 内质网功能受到影响, 蛋白加工受阻, 出现大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS). 最近有研究[4]表明, ERS被认为是UC中导致肠道炎症病变的主要原因, 过度ERS可能导致肠黏膜屏障功能受损, 继而参与UC发病, 这一机制已经为学者所关注[5,6]. 因此, 深入研究ERS和肠道黏膜上皮细胞炎性因子之间的作用机制已经成为关注的热点, 对于探讨UC发病有着重要意义, 也进一步为临床指导用药奠定重要基础. 本文就关于ERS及其信号分子蛋白激酶相关的内质网激酶(protein kinase-related ER kinase, PERK)导致的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)在肠道黏膜上皮细胞中的促炎作用作一综述.

相关报道
Kaser等表明, 肠上皮UPR途径缺陷可引起黏膜屏障损害和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 新的一项研究也支持ERS与肠黏膜屏障破坏的密切关系.

1 ERS的发生及其三种主要信号通路

多项研究[7-9]表明, ERS是由于在蛋白质合成中, 受到病原微生物、营养底物缺乏、脂肪超载、炎性因子、缺血缺氧等应激原严重持续性刺激后出现过多未折叠或错误折叠蛋白, 从而引起多条信号通路反应, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 其主要通过降解细胞内过多未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 恢复细胞内稳态环境. UPR主要通过蛋白激酶R样内质网激酶-活化转录因子4(protein kinase related endoplasmic reticulum kinase- activating transcription factor 4, PERK-ATF4), 活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和肌醇需求酶1α-X盒式链接蛋白-1(inositol requiring kinase 1α- X box binding protein 1, IRE1-XBP1)三种信号通路与其相关的转录因子进行复杂的反应[10-14], 这些网络信号表达了多种基因以恢复细胞稳态. 未发生UPR时, 内质网三种跨膜感受器IRE1、PERK和ATF6都与热休克蛋白A5(heat shock protein A5, HSPA5)链接保持无活性状态. 当发生ERS时, HSPA5从内质网感受器上解离, 与未折叠或错误折叠蛋白结合, 导致内质网激活, 从而诱发以上3种信号通路和UPR目标基因的激活, 其中与UC发病最为关键的是PERK信号通路. 严重持续性ERS可引起应激细胞和局部炎症

细胞的细胞凋亡[15].

2 ERS介导的PERK-eIF2α-ATF4信号通路

关于ERS和UPR引起炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病的结果显示, 克罗恩病和UC活动期患者回肠和结肠上皮细胞均有ERS信号标志[16-19]. ERS是由于错误折叠蛋白或未折叠蛋白过多聚集而被激活的, UPR就是通过增加帮助蛋白折叠, 阻止mRNA翻译, 恢复内质网正常功能. 最关键就是刺激PERK-真核翻译起始因子2a(translational initiation factor 2 in eukaryotes, eIF2a)-ATF4信号通路发生[20,21], 通过激活PERK-eIF2a-ATF4信号通路[22-27], 催化底物eIF2a发生磷酸化, eIF2a磷酸化后一方面抑制蛋白质的翻译和合成, 降低内质网中错误折叠蛋白的积累, 减轻内质网压力; 另一方面选择性的促进ATF-4的翻译, 增加伴侣分子的合成, 上调与氨基酸代谢、蛋白分泌相关的基因表达而促进细胞生存[15].

ATF4是cAMP反应元件结合转录因子家族成员之一, 他的mRNA包含位于5'-非翻译序列的上游开放阅读框架和内部核糖体进入位点. ATF-4还可激活CHOP及GADD34蛋白的表达, GADD34可促进eIF2a脱磷酸化, 恢复内质网蛋白合成[28]. 然后P-eIF2a通过一个含有丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(PP1)复合物发生去磷酸化, 研究[29]表明PP1复合物能被小分子物质salubrinal抑制, 该物质能选择性阻断P-eIF2a的去磷酸化. Salubrinal已经证明在多种细胞中研究ERS和PERK-eIF2a-ATF4通路关系是有意义的[30,31]. PERK信号通路可通过磷酸化的BAD, 减少未折叠蛋白或错误蛋白的合成, 减轻内质网负担, 维持平衡稳态[32].

近年的研究[33]发现UPR通路既可促进细胞生存又可诱导细胞凋亡, UPR的多条通路与蛋白翻译、过氧化物质产生、Bcl-2蛋白表达、钙离子浓度、microRNA表达及JNK通路等的精确调节有关.

3 ERS对肠黏膜屏障的损伤作用

肠道屏障功能障碍被认为是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的主要病因之一, 肠黏膜损伤具有增加细胞间渗透性的特征[34,35]. 正常情况下, 肠黏膜通过claudin-1和ZO-1蛋白紧密链接来维持肠道屏障功能和完整性. 而肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa epithelial cells, IEC)代谢最旺盛, 内质网结构和功能最为发达. IEC中分泌黏液蛋白功能最强的是Paneth细胞和杯状(Goblet)细胞, 当UPR功能正常时, 对于维持ER稳态极其重要. 然而过度ERS时, 肠黏膜claudin-1和ZO-1蛋白异常表达, 肠黏黏膜损害, 上皮细胞发生ERS, 肠屏障功能紊乱. Kaser等[36]表明, 肠上皮UPR途径缺陷可引起黏膜屏障损害和IBD. 新的一项研究[16]也支持ERS与肠黏膜屏障破坏的密切关系. 各种原因导致IEC内未折叠蛋白过度产生和蓄积, 易于出现ERS过度而引起炎症, 损伤肠黏膜屏障, 使细胞更新修复能力下降, 肠黏膜结构发生改变, 从而导致UC的发生.

4 PERK信号分子激活NF-κB, 导致大量促炎因子分泌

ERS和炎症反应在多种疾病病理过程表现复杂, 如神经退行性病变、呼吸系统、心血管系统、肿瘤、糖尿病和其他代谢性疾病[37,38]. UPR通过PERK、IRE1和ATF6三种途径引起炎症反应, 进而诱导激活NF-κB[20]. 正常情况下, NF-κB通常位于细胞浆中, 与NF-κB抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)蛋白呈无活性形式结合, 从而防止其激活和核移位. 急性或慢性应激通过降解IκB的蛋白酶体导致NF-κB的激活. IRE1a降解IκB引起NF-κB的激活和核移位, 而PERK激活NF-κB通过平移IκB的抑制.

NF-κB是细胞内一种重要的核转录因子, 当肠道黏膜上皮细胞损伤后增加了有毒物质和多种微生物对肠壁的渗透性[39-42], 肠道黏膜上皮细胞受到外界持续刺激后发生ERS, PERK被激活后通过多种下游细胞内信号传导导致NF-κB的激活,然后刺激促炎因子的分泌, 包括白介素-1(interleukin, IL-1)、IL-6、IL-8、环氧化物酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导的一氧化氮合成酶(induced nitric oxide synthase, iNOS), 促进炎性细胞的聚集[42,43]. Altavilla等[44]研究发现NF-κB是一个快速反应的转录因子, 在炎症反应中通过表达炎症介质、黏附分子和酶等起作用.

ERS时内质网蛋白折叠负荷增加, 通过PERK-eIF2a介导的翻译减缓, 直接促进NF-κB激活. 研究[45]发现钙耦合剂和抗氧化剂有助于ERS时激活NF-κB激活, 由此推测NF-κB激活可能与氧化应激和钙渗漏有关. 在UC患者结肠炎症区域NF-κB活性增加, 多种炎症细胞因

创新盘点

目前ERS对UC的发病机制尚无文献报道. 那么, ERS中PERK通路是如何介导核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)致炎因子作用于肠道黏膜上皮细胞导致UC发病是大家研究的主要热点. 同时多项研究表明, 中药具有通过信号通路抑制NF-κB炎性因子的优势, 对大家今后采用中药方治疗UC提供重要依据.

应用要点

UC的发病机制一直以来都是研究的热点和难点, 如果能从ERS找到突破口, 将为阐明UC的发病机制提供重要依据.

子和黏附分子表达上调.

5 中药具有通过信号通路抑制NF-κB炎性因子的优势

中医药在治疗UC有独特优势, 研究[46]表明, 芍黄安肠汤对UC有较好的疗效, 其作用机制可能是抑制TLR4的表达, 影响MyD88信号通路下游的基因表达, 从而抑制NF-κB的活化, 最终减轻机体炎症反应. 汉黄芩素[47]在体外通过TLR4-MyD88-TAK1介导的NF-κB信号通路来降低IL-1、IL-6、IL-8、COX-2、iNOS等炎性介质来抑制炎症反应和保护肠道屏障功能. 黄芩汤[48]对UC的治疗作用可能是通过抑制NF-κB p65通路活化, 进而下调促炎细胞因子NO、IL-6、TNF-α和PGE2表达实现的. 痛泻要方[49]对TNBS/乙醇法UC大鼠模型结肠黏膜NF-κB p65基因和蛋白的表达量有下调作用, 提示痛泻要方治疗UC的作用机制之一可能是与NF-κB信号通路被激活有关. 芍药汤[50]能明显降低胃肠湿热型UC大鼠模型结肠黏膜NF-κB相对活性, 可能是其治疗UC作用的机制之一.

6 结论

目前, ERS研究较多的是在2型糖尿病、脂肪肝、神经性病变、各种肿瘤等慢性疾病, 但在IBD方面报道极少, 而且随着分子通路研究的深入, ERS在UC发病机制中成为人们研究的重点. 由于ERS通过多条通路对UC患者表达不同的炎性因子, 而不同的炎性因子可以反作用于ERS的多种信号通路, 也可激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达. 因此, ERS已成为探索治疗UC肠道黏膜损伤作用的新机制.

7 参考文献

1 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

2 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]

3 Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 296470 [PMID: 24348149 DOI: 10.1155/2013/296470]

4 Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 81-88 [PMID: 25426970 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000144]

5 Koh SJ, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Chun J, Kim JS. Fexofenadine regulates nuclear factor-κB signaling and endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells and ameliorates acute and chronic colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 455-461 [PMID: 25538104 DOI: 10.1124/jpet.114.217844]

6 Negroni A, Prete E, Vitali R, Cesi V, Aloi M, Civitelli F, Cucchiara S, Stronati L. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response are involved in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 788-794 [PMID: 24953208 DOI: 10.1016/j.dld.2014.05.013]

7 Shkoda A, Ruiz PA, Daniel H, Kim SC, Rogler G, Sartor RB, Haller D. Interleukin-10 blocked endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells: impact on chronic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132: 190-207 [PMID: 17241871]

8 Hu S, Ciancio MJ, Lahav M, Fujiya M, Lichtenstein L, Anant S, Musch MW, Chang EB. Translational inhibition of colonic epithelial heat shock proteins by IFN-gamma and TNF-alpha in intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133: 1893-1904 [PMID: 18054561]

9 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]

10 Ribeiro CM, O'Neal WK. Endoplasmic reticulum stress in chronic obstructive lung diseases. *Curr Mol Med* 2012; 12: 872-882 [PMID: 22697344]

11 Morito D, Nagata K. ER Stress Proteins in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Front Immunol* 2012; 3: 48 [PMID: 22566930 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00048]

12 Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Sci* (Lond) 2010; 118: 19-29 [PMID: 19780718 DOI: 10.1042/CS20080680]

13 Doyle KM, Kennedy D, Gorman AM, Gupta S, Healy SJ, Samali A. Unfolded proteins and endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disorders. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2025-2039 [PMID: 21722302 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01374.x]

14 Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol* 2012; 197: 857-867 [PMID: 22733998 DOI: 10.1083/jcb.201110131]

15 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102 [PMID: 22251901 DOI: 10.1038/nrm3270]

16 Kaser A, Adolph TE, Blumberg RS. The unfolded protein response and gastrointestinal disease.

Semin Immunopathol 2013; 35: 307-319 [PMID: 23588234]
17 Bogaert S, De Vos M, Olievier K, Peeters H, Elewaut D, Lambrecht B, Pouliot P, Laukens D. Involvement of endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease: a different implication for colonic and ileal disease? *PLoS One* 2011; 6: e25589 [PMID: 22028783 DOI: 10.1371/journal.pone.0025589]
18 McGuckin MA, Eri RD, Das I, Lourie R, Florin TH. ER stress and the unfolded protein response in intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G820-G832 [PMID: 20338921 DOI: 10.1152/ajpgi.00063.2010]
19 Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E, Glickman JN, Tschurtschenthaler M, Hartwig J, Hosomi S, Flak MB, Cusick JL, Kohno K, Iwawaki T, Billmann-Born S, Raine T, Bharti R, Lucius R, Kweon MN, Marciniak SJ, Choi A, Hagen SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Kaser A, Blumberg RS. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013; 503: 272-276 [PMID: 24089213 DOI: 10.1038/nature12599]
20 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454: 455-462 [PMID: 18650916 DOI: 10.1038/nature07203]
21 Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J Clin Invest* 2002; 110: 1383-1388 [PMID: 12438433]
22 Saito A, Ochiai K, Kondo S, Tsumagari K, Murakami T, Cavener DR, Imaizumi K. Endoplasmic reticulum stress response mediated by the PERK-eIF2(alpha)-ATF4 pathway is involved in osteoblast differentiation induced by BMP2. *J Biol Chem* 2011; 286: 4809-4818 [PMID: 21135100 DOI: 10.1074/jbc.M110.152900]
23 Ye J, Koumenis C. ATF4, an ER stress and hypoxia-inducible transcription factor and its potential role in hypoxia tolerance and tumorigenesis. *Curr Mol Med* 2009; 9: 411-416 [PMID: 19519398]
24 Koromilas AE, Mounir Z. Control of oncogenesis by eIF2α phosphorylation: implications in PTEN and PI3K-Akt signaling and tumor treatment. *Future Oncol* 2013; 9: 1005-1015 [PMID: 23837763]
25 Mounir Z, Krishnamoorthy JL, Wang S, Papadopoulou B, Campbell S, Muller WJ, Hatzoglou M, Koromilas AE. Akt determines cell fate through inhibition of the PERK-eIF2α phosphorylation pathway. *Sci Signal* 2011; 4: ra62 [PMID: 21954288]
26 Kusio-Kobialka M, Podszywalow-Bartnicka P, Peidis P, Glodkowska-Mrowka E, Wolanin K, Leszak G, Seferynska I, Stoklosa T, Koromilas AE, Piwocka K. The PERK-eIF2α phosphorylation arm is a pro-survival pathway of BCR-ABL signaling and confers resistance to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 4069-4078 [PMID: 23095523]
27 Atkins C, Liu Q, Minthorn E, Zhang SY, Figueroa DJ, Moss K, Stanley TB, Sanders B, Goetz A, Gaul N, Choudhry AE, Alsaid H, Jucker BM, Axten JM, Kumar R. Characterization of a novel PERK kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2013; 73: 1993-2002 [PMID: 23333938]
28 Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell* 2000; 6: 1099-1108 [PMID: 11106749]
29 Boyce M, Bryant KF, Jousse C, Long K, Harding HP, Scheuner D, Kaufman RJ, Ma D, Coen DM, Ron D, Yuan J. A selective inhibitor of eIF2alpha dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-939 [PMID: 15705855]
30 Zhang P, Hamamura K, Jiang C, Zhao L, Yokota H. Salubrinal promotes healing of surgical wounds in rat femurs. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 568-579 [PMID: 22610062 DOI: 10.1007/s00774-012-0359-z]
31 He L, Lee J, Jang JH, Sakchaisri K, Hwang J, Cha-Molstad HJ, Kim KA, Ryoo IJ, Lee HG, Kim SO, Soung NK, Lee KS, Kwon YT, Erikson RL, Ahn JS, Kim BY. Osteoporosis regulation by salubrinal through eIF2α mediated differentiation of osteoclast and osteoblast. *Cell Signal* 2013; 25: 552-560 [PMID: 23178987 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.11.015]
32 宋洋, 袁宜勤, 郁洁. 内质网应激PERK凋亡通路研究进展. 中华中医药学刊 2013; 31: 1009-1112
33 杨方万, 穆茂媛, 肖娟娟, 林世德. 内质网应激诱导细胞凋亡机制的研究进展. 医学研究杂志 2014; 43: 176-177
34 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
35 Su L, Shen L, Clayburgh DR, Nalle SC, Sullivan EA, Meddings JB, Abraham C, Turner JR. Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 551-563 [PMID: 19027740 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.081]
36 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
37 Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Vandenabeele P, Krysko DV, Agostinis P. ER stress-induced inflammation: does it aid or impede disease progression? *Trends Mol Med* 2012; 18: 589-598 [PMID: 22883813 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.06.010]
38 Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, Lefebvre d'Hellencourt C, Ravanan P. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 213 [PMID: 25120434 DOI: 10.3389/fncel.2014.00213]
39 Bhattacharyya S, Gill R, Chen ML, Zhang F, Linhardt RJ, Dudeja PK, Tobacman JK. Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl10-NFkappaB-interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 10550-10558 [PMID: 18252714 DOI: 10.1074/jbc.M708833200]
40 Chiu YH, Lu YC, Ou CC, Lin SL, Tsai CC, Huang CT, Lin MY. Lactobacillus plantarum MYL26

名词解释
未折叠蛋白反应: 指各种原因引起错误折叠及未折叠蛋白质在内质网中积蓄, 致使ERS蛋白转录增加、其他蛋白翻译减少、蛋白质降解增多的一种反应, 能恢复细胞内稳态环境.

同行评价

本文就关于ERS及其信号分子PERK导致的NF-κB炎性因子在肠道黏膜上皮细胞中的可能促炎作用作了综述, 并进一步提出中药通过信号通路抑制NF-κB炎性因子的优势, ERS有可能成为探索治疗UC肠道黏膜损伤作用的新机制.

induces endotoxin tolerance phenotype in Caco-2 cells. *BMC Microbiol* 2013; 13: 190 [PMID: 23937116 DOI: 10.1186/1471-2180-13-190]

41 McElroy SJ, Hobbs S, Kallen M, Tejera N, Rosen MJ, Grishin A, Matta P, Schneider C, Upperman J, Ford H, Polk DB, Weitkamp JH. Transactivation of EGFR by LPS induces COX-2 expression in enterocytes. *PLoS One* 2012; 7: e38373 [PMID: 22675459 DOI: 10.1371/journal.pone.0038373]

42 Dou W, Zhang J, Li H, Kortagere S, Sun K, Ding L, Ren G, Wang Z, Mani S. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 923-933 [PMID: 24913217 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.006]

43 郑仲谨, 李磊. 核转录因子NF-κB在全身炎症反应综合征中的作用. 免疫学杂志 2001; 17: 314- 317

44 Altavilla D, Saitta A, Squadrito G, Galeano M, Venuti SF, Guarini S, Bazzani C, Bertolini A, Caputi AP, Squadrito F. Evidence for a role of nuclear factor-kappaB in acute hypovolemic hemorrhagic shock. *Surgery* 2002; 131: 50-58 [PMID: 11812963]

45 Deniaud A, Sharaf el dein O, Maillier E, Poncet D, Kroemer G, Lemaire C, Brenner C. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene* 2008; 27: 285-299 [PMID: 17700538]

46 李晨, 俞媛, 范尧夫, 刘皓, 张前德. 芍黄安肠汤对溃疡结肠炎大鼠TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 151-154

47 王怡薇, 张会会, 王彦礼. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠NF-κB p65调控作用研究. 药学学报 2015; 50: 21-27

48 朱向东, 曹燕飞, 王燕. 痛泻要方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中NF-κB p65基因和蛋白表达的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 1288-1232

49 Wang W, Xia T, Yu X. Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF-κB pathway in vitro. *Inflamm Res* 2015; 64: 423-431 [PMID: 25917044 DOI: 10.1007/s00011-015-0822-0]

50 罗敏, 李帅军, 胡响当, 王晓艳, 林仁敬, 杨周玉. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜核因子-κB DNA结合活性的影响. 中国医药导报 2015; 12: 4-7

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5499

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5499-5506
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展

刘 梅, 吴会超

刘梅, 吴会超, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

刘梅, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究.

贵州省科技厅、遵义医学院、遵义市科技局联合基金资助项目, No. LKZ[2013]-13号

作者贡献分布: 本文综述由刘梅整理、撰写; 吴会超审校.

通讯作者: 吴会超, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科.
wuhuichao985@163.com

收稿日期: 2015-09-08
修回日期: 2015-09-29
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-12-08

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas

Mei Liu, Hui-Chao Wu

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, GuiZhou Province, China

Supported by: Guizhou Provincial Department of Science, Zunyi Medical College, and Zunyi Technology Bureau Jointly Funded Projects, No. [2013]LKZ-13

Correspondence to: Hui-Chao Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, GuiZhou Province, China. wuhuichao985@163.com

Received: 2015-09-08
Revised: 2015-09-29
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-12-08

Abstract

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 6 (CEACAM6) belongs to the immunoglobulin superfamily, is overexpressed in 70% of solid tumors, and strikingly correlates with prognosis in gastrointestinal tumors. CEACAM6 participates in the development of tumors mainly by promoting tumor invasion and metastasis, resisting tumor cell anoikis, enhancing tumor drug resistance, and facilitating tumor cells to escape from the immune mechanism. In recent years, studies show that CEACAM6 has a great application potential in the diagnosis of gastrointestinal carcinomas. In this paper, we summarize the research progress of CEACAM6 in gastrointestinal carcinomas and discuss some related hot issues, with an aim to provide a theoretical foundation for the future clinical application of CEACAM6.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Carcinoembryonic antigen related adhesion molecule 6; Tumor; Diagnosis; Treatment

Liu M, Wu HC. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5499-5506
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499

摘要

癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之

背景资料
目前全世界消化系恶性肿瘤发病率高, 预后差, 研究发现癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关, 有希望成为新的肿瘤标志物并用于肿瘤的治疗.

同行评议者
黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

研发前沿

目前CEACAM6参与肿瘤发生、发展的机制研究主要集中在CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移, 以及抗凋亡, 而相关信号通路及其是否受到miRNA及肿瘤干细胞的调控等尚待进一步研究.

一, 在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关. CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与到肿瘤的发生、发展中. 不断有研究显示CEACAM6在临床肿瘤的诊断与治疗上有较大的应用潜力. 本文就近年来国内外关于CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究现状作一综述, 并提出下一步研究中的相关热点问题, 以期为CEACAM6的临床应用提供理论依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 癌胚抗原相关黏附分子6; 肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之一, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关. 本文就CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的作用机制及最新研究现状作一综述, 以期为CEACAM6的进一步研究及临床应用提供可能的方向.

刘梅, 吴会超. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5499-5506 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499

0 引言

1965年, Gold等[1]首次发现在正常胚胎肠及结直肠癌中广泛存在一种分子量大小为18000的糖蛋白, 而健康人肠道并不表达, 随后的研究证实在胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中亦有表达, 故将此种蛋白命名为“癌胚抗原”(carcino-embryonic antigen, CEA). 迄今为止, CEA的概念已从一种糖蛋白扩展为一个基因家族, 包含两大类: 一是癌胚抗原相关黏附分子(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules, CEACAMs), 包括CEACAM1、CEACAMC3、EACAM4、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7等共12种蛋白; 另一类为妊娠特异性糖蛋白(pregmancy-specific glycoprotein, PSG)[2]. CEACAMs在细胞黏附、细胞间信号传导, 炎症以及肿瘤的侵袭、转移、凋亡上发挥作用, 目前普遍认为CEACAM1, CEACAM5(即通常所说的CEA), CEACAM6是肺癌、大肠癌、胰腺癌、胃癌可靠的生物标志物和未来可能的治疗靶点[3]. CEACAM1在多种肿瘤中呈现低表达或表达缺失, 被认为是抑癌基因, 而CEACAM6在大多数的实体性肿瘤中均表达上调, 在肿瘤的发生发展-尤其是消化系恶性肿瘤中起着重要的作用[4].

1 CEACAM6蛋白的结构与生物学功能

1.1 CEACAM6蛋白的结构 CEACAM6又称CD66c、NCA-90, 是一种表达于细胞膜表面的糖蛋白, 定位于19号染色体q13.2, 编码一条由266个氨基酸残基组成的免疫球蛋白(Ig)区域[5], 其蛋白质分子N端由108个氨基酸组成的免疫球蛋白可变区样结构域(IgV)以及6个免疫球蛋白恒定区(IgC)2型样结构域组成, 通过糖基磷脂酰肌醇A(glycosyl phosphatidyl inositol-A, GPI-A)锚定在细胞膜上, 且不能被磷脂酰肌醇特异性磷脂酶c裂解脱离[6]. GPI锚定的CEACAM6蛋白虽然缺乏跨膜或细胞内结构域, 但可通过细胞膜上的“脂质筏”结构调节细胞内的信号事件, 从而对细胞的生物学行为产生影响[7].

1.2 CEACAM6蛋白的功能 CEACAM6蛋白在正常上皮细胞、血管内皮细胞、粒细胞, T细胞、NK细胞中低表达, 通过促进细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附发挥生物学功能. 然而在恶性上皮细胞肿瘤(如胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌)中普遍表达增高[3,8], 有研究显示增高的CEACAM6可通过相互交联增加c-Src活性, 在细胞质膜微囊蛋白(caveolin-1)的参与下诱导p125FAK酪氨酸磷酸化[7], 同时, CEACAM6与整合蛋白$\alpha_{v\beta3}$还可形成一个信号的交互网络实现信号的传递, 从而增加细胞与细胞外基质的黏附, 影响细胞的生物学行为[9]. 目前的研究[10]表明, 在肿瘤组织中, CEACAM6主要通过打破组织结构, 影响细胞极性及分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增加肿瘤侵袭、转移能力和药物抗性从而促进肿瘤的发生、发展.

2 CEACAM6在常见消化系恶性肿瘤中的表达情况

CEACAM6在胰腺癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胆管癌中的表达均高于正常组

织, 且与肿瘤的分期、浸润深度及淋巴结转移密切相关. 有研究[11]表明, 在胰腺癌组织中, CEACAM6蛋白的检出率高达82%. CEACAM6高表达与淋巴结转移, 高疾病分期和较短的手术后生存率有关, 而与肿瘤的大小、浸润深度无明显相关性, 并可作为淋巴结转移的唯一独立决定因素. 在对75例胃癌患者研究[12]中发现, CEACAM6在胃癌组织中的表达与淋巴结转移、肿瘤分期、术后生存时间密切相关, 然而Zhao等[13]用RT-PCR检测CEACAM6在外周血中的表达发现其表达情况与胃癌分期相关, 但与淋巴结转移无关. Kim等[5]在结直肠癌的研究中发现, CEACAM6蛋白的表达与肿瘤的分期、淋巴结转移相关, 并可根据其表达程度将结直肠癌患者术后复发风险划分为高危组、低危组, CEACAM6可作为独立的指标预测预后. 肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤包膜、肿瘤分期、静脉癌栓和肿瘤分化程度显著相关, 而与HBV感染无关, 提示CEACAM6可能与肝细胞癌的发生、发展相关[14]. 同样, 在肝内胆管癌中[15], CEACAM6与淋巴结转移、肿瘤分期及生存期有关. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的表达与患者的年龄、性别均无相关性.

3 CEACAM6促进肿瘤的发生、发展

3.1 CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移

CEACAM6不仅在消化系肿瘤组织中被证明与肿瘤的分期、淋巴结转移密切相关, 在胃癌、胰腺癌、结直肠癌、胆管癌等肿瘤细胞系中, CEACAM6均可促进肿瘤细胞侵袭、转移, 而沉默该基因表达可逆转上述作用. Zhang等[16]和Zang等[17]构建过表达CEACAM6的胃癌细胞株SGC7901、MKN45, 发现肿瘤细胞的侵袭能力显著增强, 而沉默该基因后侵袭力则下降. 动物实验进一步证明了这一现象: 小鼠注射过表达CEACAM6的胃癌细胞后, 4/5出现了肺或肝脏转移灶, 甚至出现恶病质表现, 而对照组则无转移灶. 研究还发现该作用是通过诱导非受体酪氨酸激酶磷酸化实现的, 同时, CEACAM6可通过增加FAK磷酸化从而促进肿瘤血管生成, 这提示C-SRC及FKA信号可能是CEACAM6促进肿瘤侵袭转移的两大重要机制. 除此之外, 有研究[18]显示CEACAM6还可影响VEGF的表达促血管形成, 以重组人血管内皮素抑制剂可有效降低血清中CEACAM6的表达, 提高晚期胃癌治疗效果.

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)就是上皮细胞失去细胞极性及细胞间连接的过程, 肿瘤细胞可通过EMT增强侵袭、迁移能力, 肿瘤的抗药性亦与之相关[19]. Chen等[20]在胰腺癌的研究中发现, 过表达CEACAM6的细胞株SW1990-CEACAM6在形态学上倾向于向间质细胞转化, 上皮标志物E-cadherin表达降低, 而间质标志物Vimentin表达明显上调, 功能实验证明过表达CEACAM6具有促进SW1990胰腺癌细胞株侵袭, 增加耐药性, 证明CEACAM6能够通过介导EMT促进胰腺癌的发生、发展, 在进一步的动物实验中也应证了这一点[21]. 同样, 在胃癌的研究中也得出了相似的结论[22], 沉默胃癌细胞中CEACAM6蛋白表达, 检测N-cadherin、Vimentin表达下调, 而E-cadherin表达增加, CEACAM6过表达后则相反, 表明CEACAM6与EMT的发生相关, 进一步实验发现: CEACAM6增加了金属基质蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的活性, 用特异性抗MMP-9抗体能够逆转CEACAM6介导的细胞侵袭和转移, 而金属基质蛋白酶被认为有促进EMT形成的作用; 同时, 研究还发现CEACAM6可增加AKT磷酸化的水平并能被PI3K的阻断剂逆转产生间质向上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)改变. 以上这些研究表明CEACAM6可能通过MMP-9、PI3K/AKT信号通路促进了EMT的发生, 从而增强了肿瘤侵袭和转移. 除此之外, Duxbury等[23]认为CEACAM6还可通过MMP-2、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)及其受体发挥作用. 而关于其上游的调控机制研究甚少, Chen等[20]在胰腺癌的研究中发现, miR-29a/b/c能对CEACAM6转录后水平产生调控作用, 从而促进EMT的发生, 在肺癌细胞中发现, 生长抑制因子-5(inhibitor of growth 5, ING5)可通过增加CEACAM6从而促进EMT的发生[24], 然而胃肠道肿瘤中暂未见相关研究.

3.2 CEACAM6抗肿瘤细胞分化与失巢凋亡

上皮细胞和内皮细胞之间通常需要细胞-细胞或是细胞-基质的接触才能生存和繁殖, 当这种接触不充分或黏附在不适当的基质上则可启

相关报道

CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与到肿瘤的发生、发展中. 本文对以上机制做出了系统全面的阐述.

创新盘点

目前对于CEACAM6的分子调控机制以及CEACAM6与其他肿瘤相关因子相互作用网络仍不清楚, 因此本文在文献综述的基础上总结出了未来研究中的几个热点问题, 望对研究者有所助益.

动细胞的失巢凋亡. 失巢凋亡是一种程序性的细胞死亡, 而肿瘤细胞拥有抵抗失巢凋亡的特性, 从而获得侵袭、转移的能力[25]. CEACAM是免疫球蛋白超家族成员, 发挥细胞间黏附分子的作用, 曾经被认为是一种“分化标记”, 原因在于CEACAM在肿瘤发生, 包括组织结构、细胞极性, 分化及失巢凋亡上发挥重要作用. 其过表达在许多人类肿瘤上存在且促进了抗失巢凋亡及抑制分化[26].

在人结肠癌细胞SW-1222, Caco-2中内源性CEACAM6的表达与细胞的极性、分化程度呈正相关性, 过表达CEACAM6后细胞3D培养可见形态欠规则, 发育不全, 极化小管的数量明显低于对照组, 动物实验得出了同样的结论[27]. Duxbury等[28]及Ordoñez等[29]研究小组证明了CEACAM6能抑制肿瘤细胞凋亡与失巢凋亡, 从而参与恶性肿瘤的生长过程. CEACAM6通过与整联蛋白配体结合增多, 干扰整联蛋白受体-配体的结合, 从而抑制失巢凋亡及细胞分化, 而纤连蛋白及整联蛋白$\alpha_5\beta_1$的特异性抗体可逆转这一改变. 在胰腺癌的研究中发现: *AKT*和*c-src*是CEACAM6的下游靶基因, CEACAM6通过c-src激酶依赖的方式调控AKT的活性从而发挥作用, 其过表达可能发挥着使细胞免于细胞色素C诱导后Caspase3活性增强而导致的细胞凋亡[28].

3.3 CEACAM6增强药物抗性 目前研究认为, 过表达CEACAM6能使胰腺癌细胞避免吉西他滨诱导的细胞不良反应. 相反, 敲除该基因能增强化疗敏感性. CEACAM6促进肿瘤细胞药物抗性的形成可能与其抗失巢凋亡相关, 即可能与*AKT*和*c-src*等下游靶基因相关. Duxbury等[26]研究发现BxPC-3胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性和*CEACAM6*基因表达量呈负相关, 进一步在Capan2胰腺癌细胞中过表达*CEACAM6*基因可增加吉西他滨抗性, 而特异性siRNA抑制其表达后可通过一种Src依赖的方式调节AKT活性从而恢复对药物的敏感性. 在对胃癌肿瘤干细胞侧群细胞(SP)的研究[30]表明, SP细胞通过表达CEACAM6增加了对阿霉素、5-氟尿嘧啶以及吉西他滨的化学抗性, 同时, 在SP中还可见上皮细胞及间质细胞标志物的表达变化, 这些指标亦与药物抗性相关. 结直肠癌肿瘤干细胞中亦有类似报道[31]. 究竟CEACAM6、EMT在抗肿瘤药物抗性的形成过程中是否存在关联性? 陈建敏等[32]研究表明CEACAM6可通过介导EMT增加肿瘤的抗药性, 其机制是否亦与PI3K/AKT信号通路相关尚有待进一步研究证实. 许春红等[33]以microRNA沉默*Snai1*基因表达后发现耐药基因*ERCC1*表达下调, 而Ecadherin表达上调, 达到了逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对DDP的耐药性, 由此说明转录因子Snai1在EMT促进胃癌耐药中发挥着作用. 而CEACAM6与该转录因子, 或是参与EMT的其他重要转录因子有无相关关系尚未见研究.

3.4 CEACAM6抗肿瘤免疫 免疫学家认为体内经常发生细胞的恶变, 而免疫系统可以控制这种恶变, 2002年Dunn等[34]提出了“免疫编辑理论”, 指出机体免疫系统在抗肿瘤的同时又可对肿瘤重新塑形, 具体包括免疫消除、免疫均衡、免疫逃逸三阶段. 免疫消除即免疫监视, 免疫均衡指的是肿瘤尚未被免疫系统完全杀灭, 彼此处于相持阶段, 而免疫逃逸是肿瘤被免疫系统“重塑和编辑”之后突破免疫防线, 进入临床肿瘤期[35].

肿瘤细胞可通过多种途径逃避机体的免疫监视, 如低表达肿瘤相关抗原、抗原提呈异常、缺乏共刺激信号、T细胞无能以及细胞因子表达异常等. 机体内抗肿瘤以T细胞免疫为主, 特别是$CD8^+$ T发挥着重要作用. 德国研究者[36]在对骨髓瘤的研究中发现, 骨髓瘤细胞表面的CEACAM6通过与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)捆绑、交联, 减弱了T细胞的活性, 造成T细胞无反应性, 利用特异性单克隆抗体或si-RNA敲除*CEACAM6*基因后可恢复T细胞对肿瘤细胞的正常免疫反应. 同样, 在对结肠癌的研究中也发现, CEA可诱导无功能性幼稚$CD8^+$ T细胞, 从而不能诱导有效抗肿瘤细胞因子[白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素(interferon, IFN)-γ等]产生, 在体内不能执行抗肿瘤效应, 研究还表明这种无功能$CD8^+$ T的产生可能与某些共刺激分子的表达相关[37].

4 CEACAM6临床应用前景

4.1 CEACAM6作为临床肿瘤标志物 随着对CEA家族成员的研究不断深入, 人们发现除了经典的CEACAM5(常称CEA)外, CEACAM6

在胰腺癌、结直肠癌、胃癌中均有潜力成为新的肿瘤标志物应用于临床, 对于评价肿瘤的转移与患者的预后十分有意义. 在胰腺癌[38]的研究中也发现, CEACAM6阴性的患者肿瘤的分期更早, 无淋巴结转移, 术后生存期更长. 同样, Jantscheff等[39]用COX比例风险模型分析结直肠癌的预后发现, CEACAM6可作为独立危险因素用于预测预后, 提示未来有希望成为一个新的肿瘤标志物应用于临床. CEACAM6在高分期(Ⅲ-Ⅳ期)胃癌患者中表达较高, 分期为Ⅳ期的表达明显高于Ⅰ-Ⅲ期的表达, 这提示我们CEACAM6在肿瘤早期转移的判断上有重要的价值, 同时, Zhao等[13]通过对82例胃癌患者外周血CEACAM6、ITGB1、CYR61等可能的肿瘤标志物检测发现, CEACAM6对于胃癌转移的早期诊断与预测预后的敏感性均高于CEA(CEACAM5), 在结直肠癌中的表达比CEA的特异性更高, 可作为复发的生物学标志物[6], 但上述结论尚待更大样本研究结果的支撑. 总之, 未来CEACAM6作为恶性肿瘤标志物或是联合其他标志物共同用于消化系恶性肿瘤的诊断价值较大, 但尚需更进一步研究证实.

4.2 CEACAM6作为治疗靶点的研究

4.2.1 基因疫苗: 肿瘤基因疫苗的研究是基于人体免疫系统对肿瘤发生、发展的抵制作用. 人为地将编码外源性抗原的基因插入到真核表达质粒中, 然后将质粒导入人体内, 诱导机体产生免疫应答从而达到治疗肿瘤的目的. 1994年, 研究者首次构建了重组痘苗rv-CEA并成功诱导机体产生针对CEA特异性的免疫应答, 可有效抑制肿瘤细胞的生长, 表明CEA可作为有效的肿瘤免疫靶点[40]. 然而, 随后的研究证明, CEA在激发特异性CTL上效果有限, 可能与其免疫原性较差有关, 目前已有研究人员将眼光转向了新的治疗靶点CEACAM6, 同时试图构建其他不同的基因疫苗载体, 如单克隆抗体、共注射黏附分子、细胞因子表达质粒, 使用免疫佐剂等方法以增强基因疫苗的免疫原性. Riley等[41]运用抗CEACAM6单克隆抗体成功地增加了胰腺癌细胞移植瘤对吉西他滨的敏感性, 并认为该过程可能是通过抑制MMP-9活性实现的[42]. 同时抗CEACAM6抗体scFv可通过分子结构中的D1-D1同嗜二聚体促使肿瘤细胞的凋亡. Jin等[43]构建同时表达CEACAM6及4-1BBL的双表达质粒载体pIRES-CEACAM6-4-1BBL, 动物体内转染抗原递呈细胞, 发现可促进T细胞活化, 有效诱导$CD8^+$ CTL的产生和细胞因子IFN-γ的分泌, 发挥抗肿瘤作用, 并且这种抗肿瘤作用比单表达质粒载体pIRES-CEACAM6更有效. 另外, 除了治疗方面, 一种新的CEACAM6单克隆抗体-AP11目前被认为在肝细胞癌等11种CEACAM6阳性的恶性肿瘤中亦有着重要的诊断价值[44]. 在未来, 特异性肿瘤抗原(诱导特异性抗肿瘤免疫反应)联合应用共刺激分子(增强抗肿瘤免疫反应的强度)以及细胞因子(能激活多信号途径拮抗肿瘤)的基因疫苗将是肿瘤治疗的新策略; 除此之外, 抗CEACAM6单克隆抗体结合药物的治疗也被证明为抗肿瘤的可行之策[45].

4.2.2 基因治疗: 基因治疗指的是把某些遗传物质转移到活体内, 通过蛋白的表达达到治疗某种疾病的目的. CEACAM6可促进肿瘤的发生、发展, 而人为地敲除该基因可逆转这一改变. Wang等[10]、Kalinina等[46]及Blumenthal等[47]研究小组以siRNA敲除胰腺癌大鼠模型中CEACAM6的表达, 发现可减少微血管形成、抑制肿瘤生长和转移, 使肿瘤细胞避免失巢凋亡进而降低肿瘤细胞的侵袭转移能力, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性. 以siRNA-CEACAM6为基础的靶向基因治疗特异性强, 对原发及转移瘤都有良好疗效, 且不易产生耐药性, 是目前肿瘤临床治疗的一个全新领域, 而以siRNA/shRNA结合其他抗肿瘤基因被认为效果可能更优. Long等[48]成功构建出了新型靶向CEACAM6-shRNA及双自杀基因yCDglyTK的联合基因载体, 转染胰腺癌细胞SW1990可显著抑制细胞生长及侵袭、转移. 然而其不良反应及实际应用价值尚有待进一步实验证实.

5 结论

CEACAM6在大多数消化系恶性肿瘤中呈现高表达, 通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制细胞分化与失巢凋亡、增加药物抗性以及抗肿瘤免疫等多种途径促进肿瘤的发生、发展. CEACAM6对检测肿瘤的转移与预测预后有着重要的价值, 有望成为未来肿瘤标志物之一. 针对CEACAM6设计的肿瘤疫苗与相关基因治疗在肿瘤细胞与动物实验中都表现出了较好的疗效, 提示CEACAM6有望成为未来抗肿瘤

同行评价

本文系统的阐述了CEACAM6在肿瘤的侵袭、转移, 失巢凋亡, 药物抗性及免疫逃逸等多方面机制, 分析其在消化系肿瘤的发生发展中发挥的重要作用, 并引用较多文献证据证明, 较全面地分析了其作用机制及临床应用前景.

治疗的有效靶点之一.

但是, 目前对于CEACAM6的分子调控机制以及CEACAM6与其他肿瘤相关因子相互作用网络的研究仍不是很清楚, 因此未来研究的热点问题可能集中在以下几个方面: (1)CEACAM6能否通过其他信号途径如TGF-β/Smads、Ras/MAPK、Wnt/catenin诱导EMT, 从而促进肿瘤的侵袭、转移与耐药, 通过沉默CEACAM6的基因表达能否实现MET的逆转; 同时, 对该基因上游的靶点研究甚少, 如纤维连接蛋白、整合素$\alpha_{v\beta3}$等是否可通过调节CEACAM6的表达而促进胃癌的侵袭转移尚有待进一步研究; (2)CEACAM1、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7被认为是CEA家族中与肿瘤密切相关的蛋白, 且常表达于相同组织和细胞中, 这几种蛋白之间是否存在相互交叉作用或是形成共同表达体参与肿瘤发生、发展值得探索; (3)CEACAM6属于癌胚抗原, 最初在胚胎发育中出现, 未来的一个研究方向是该蛋白对肿瘤干细胞的影响, 以及沉默后肿瘤干细胞的生物学行为改变; (4)目前miRNAs作为肿瘤发展与侵袭的标志物越来越重要[49], 非小细胞肺癌中 miR-149、miR-205、miR-494、miR-708都可调节CEACAM6的表达[50]. 在胃肠道肿瘤中miRNA与CEACAM6的研究甚少, 同时越来越多的研究证明miRNAs与EMT的发生也是密切相关的, 这三者之间有无相关性及其机制也是下一步研究的方向之一; (5)以CEACAM6为靶点的疗法有望成为未来肿瘤治疗的新希望, 包括肿瘤疫苗、单克隆抗体以及敲除该基因或是联合其他基因的治疗方式可能为未来肿瘤治疗带来新的希望. 同时, 联合抗肿瘤药物的使用可有效降低药物的耐药性也为目前消化系肿瘤化疗耐药率高的问题找到了可能的突破口. 但以上研究目前尚不成熟, 有待未来更进一步实验佐证.

6 参考文献

1 Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481 [PMID: 4953873 DOI: 10.1084/jem.122.3.467]

2 Czepczyńska-Krężel H, Krop-Wątorek A. [Human carcinoembryonic antigen family proteins, structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2012; 66: 521-533 [PMID: 22922152]

3 Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 643-671 [PMID: 23903773 DOI: 10.1007/s10555-013-9444-6]

4 Chapin C, Bailey NA, Gonzales LW, Lee JW, Gonzalez RF, Ballard PL. Distribution and surfactant association of carcinoembryonic cell adhesion molecule 6 in human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L216-L225 [PMID: 22037359 DOI: 10.1152/ajplung.00055.2011]

5 Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]

6 Pańczyszyn A, Wieczorek M. [Role of CEACAM in neutrophil activation]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2012; 66: 574-582 [PMID: 22922158 DOI: 10.5604/17322693.1008194]

7 Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. CEACAM6 cross-linking induces caveolin-1-dependent, Src-mediated focal adhesion kinase phosphorylation in BxPC3 pancreatic adenocarcinoma cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23176-23182 [PMID: 15047698 DOI: 10.1074/jbc.M402051200]

8 Balk-Møller E, Kim J, Hopkinson B, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW, Villadsen R. A marker of endocrine receptor-positive cells, CEACAM6, is shared by two major classes of breast cancer: luminal and HER2-enriched. *Am J Pathol* 2014; 184: 1198-1208 [PMID: 24655379 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.013]

9 Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. c-Src-dependent cross-talk between CEACAM6 and alphavbeta3 integrin enhances pancreatic adenocarcinoma cell adhesion to extracellular matrix components. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 133-141 [PMID: 15047158 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.018]

10 Wang Y, Gangeswaran R, Zhao X, Wang P, Tysome J, Bhakta V, Yuan M, Chikkanna-Gowda CP, Jiang G, Gao D, Cao F, Francis J, Yu J, Liu K, Yang H, Zhang Y, Zang W, Chelala C, Dong Z, Lemoine N. CEACAM6 attenuates adenovirus infection by antagonizing viral trafficking in cancer cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 1604-1615 [PMID: 19411761 DOI: 10.1172/JCI37905]

11 Strickland LA, Ross J, Williams S, Ross S, Romero M, Spencer S, Erickson R, Sutcliffe J, Verbeke C, Polakis P, van Bruggen N, Koeppen H. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. *J Pathol* 2009; 218: 380-390 [PMID: 19334050 DOI: 10.1002/path.2545]

12 Deng X, Liu P, Zhao Y, Wang Q. Expression profiling of CEACAM6 associated with the tumorigenesis and progression in gastric adenocarcinoma. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7686-7697 [PMID: 25299082 DOI: 10.4238/2014.September.26.6]

13 Zhao ZS, Li L, Wang HJ, Wang YY. Expression and prognostic significance of CEACAM6, ITGB1, and CYR61 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 525-529

[PMID: 21618249 DOI: 10.1002/jso.21984]
14 李科, 刘明华. 癌胚抗原相关细胞黏附分子6蛋白在肝细胞癌组织中的表达及临床意义. 第三军医大学学报 2011; 33: 1883-1884
15 Ieta K, Tanaka F, Utsunomiya T, Kuwano H, Mori M. CEACAM6 gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95: 532-540 [PMID: 16868542 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603276]
16 Zhang Y, Zang M, Li J, Ji J, Zhang J, Liu X, Qu Y, Su L, Li C, Yu Y, Zhu Z, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor migration, invasion, and metastasis in gastric cancer. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2014; 46: 283-290 [PMID: 24492534 DOI: 10.1093/abbs/gmu001]
17 Zang M, Zhang Y, Zhang B, Hu L, Li J, Fan Z, Wang H, Su L, Zhu Z, Li C, Yan C, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastric cancer via FAK signaling. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1020-1028 [PMID: 25703140 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.02.005]
18 贾长河, 王文玉, 任颖, 张昊, 兰玲, 刘博伟, 于静. 重组人血管内皮抑制素注射液佐治晚期胃癌的疗效及对血清中血管内皮生长因子、S100A4和癌胚抗原相关细胞黏附分子的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 208-209
19 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
20 Chen J, Li Q, An Y, Lv N, Xue X, Wei J, Jiang K, Wu J, Gao W, Qian Z, Dai C, Xu Z, Miao Y. CEACAM6 induces epithelial-mesenchymal transition and mediates invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2013; 43: 877-885 [PMID: 23857344 DOI: 10.1016/j.pan.2013.04.084]
21 Gebauer F, Wicklein D, Horst J, Sundermann P, Maar H, Streichert T, Tachezy M, Izbicki JR, Bockhorn M, Schumacher U. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9: e113023 [PMID: 25409014 DOI: 10.1371/journal.pone.0113023]
22 Zang M, Zhang B, Zhang Y, Li J, Su L, Zhu Z, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes gastric cancer invasion and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT signaling pathway. *PLoS One* 2014; 9: e112908 [PMID: 25398131 DOI: 10.1371/journal.pone.0112908]
23 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Overexpression of CEACAM6 promotes insulin-like growth factor I-induced pancreatic adenocarcinoma cellular invasiveness. *Oncogene* 2004; 23: 5834-5842 [PMID: 15208677 DOI: 10.1038/sj.onc.1207775]
24 Zhang F, Zhang X, Meng J, Zhao Y, Liu X, Liu Y, Wang Y, Li Y, Sun Y, Wang Z, Mei Q, Zhang T. ING5 inhibits cancer aggressiveness via preventing EMT and is a potential prognostic biomarker for lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 16239-16252 [PMID: 25938545 DOI: 10.18632/oncotarget.3842]
25 Sakamoto S, Ichikawa T. [Mechanism of prostate cancer invasion and metastasis]. *Nihon Rinsho* 2014; 72: 2086-2089 [PMID: 25518338]
26 Duxbury MS, Ito H, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. CEACAM6 gene silencing impairs anoikis resistance and in vivo metastatic ability of pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2004; 23: 465-473 [PMID: 14724575 DOI: 10.1038/sj.onc.1207036]
27 Ilantzis C, DeMarte L, Screaton RA, Stanners CP. Deregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation. *Neoplasia* 2002; 4: 151-163 [PMID: 11896570]
28 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Waseem T, Ashley SW, Whang EE. A novel role for carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 as a determinant of gemcitabine chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3987-3993 [PMID: 15173012 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0424]
29 Ordoñez C, Screaton RA, Ilantzis C, Stanners CP. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis. *Cancer Res* 2000; 60: 3419-3424 [PMID: 10910050]
30 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513 [PMID: 16239320 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0282]
31 Gemei M, Mirabelli P, Di Noto R, Corbo C, Iaccarino A, Zamboli A, Troncone G, Galizia G, Lieto E, Del Vecchio L, Salvatore F. CD66c is a novel marker for colorectal cancer stem cell isolation, and its silencing halts tumor growth in vivo. *Cancer* 2013; 119: 729-738 [PMID: 23027178 DOI: 10.1002/cncr.27794]
32 陈建敏, 安勇, 吕楠, 薛晓峰, 张烨, 卫积书, 苗毅. Ceacam6介导上皮间质转化增强胰腺癌细胞侵袭能力和耐药性的研究. 南京医科大学学报•自然科学版 2012; 32: 1675-1679
33 许春红, 郭慧敏, 王军, 李建琦, 陈敏, 邹晓平. amiRNA-Snai1逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对顺铂的耐药性及其机制研究. 胃肠病学 2012; 17: 146-150
34 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991-998 [PMID: 12407406 DOI: 10.1038/ni1102-991]
35 Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol* 2014; 5: 197 [PMID: 24860567 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00197]
36 Witzens-Harig M, Hose D, Jünger S, Pfirschke C, Khandelwal N, Umansky L, Seckinger A, Conrad H, Brackertz B, Rème T, Gueckel B, Meißner T, Hundemer M, Ho AD, Rossi JF, Neben K, Bernhard H, Goldschmidt H, Klein B, Beckhove P. Tumor cells in multiple myeloma patients inhibit myeloma-reactive T cells through carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-6. *Blood* 2013; 121: 4493-4503 [PMID: 23603913 DOI: 10.1182/blood-2012-05-429415]
37 Höchst B, Schildberg FA, Böttcher J, Metzger C, Huss S, Türler A, Overhaus M, Knoblich A, Schneider B, Pantelis D, Kurts C, Kalff JC, Knolle P, Diehl L. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to CD8 T cell tolerance toward circulating carcinoembryonic antigen in mice.

Hepatology 2012; 56: 1924-1933 [PMID: 22610745 DOI: 10.1002/hep.25844]
38 Duxbury MS, Matros E, Clancy T, Bailey G, Doff M, Zinner MJ, Ashley SW, Maitra A, Redston M, Whang EE. CEACAM6 is a novel biomarker in pancreatic adenocarcinoma and PanIN lesions. *Ann Surg* 2005; 241: 491-496 [PMID: 15729073 DOI: 10.1097/01.sla.0000154455.86404.e9]
39 Jantscheff P, Terracciano L, Lowy A, Glatz-Krieger K, Grunert F, Micheel B, Brümmer J, Laffer U, Metzger U, Herrmann R, Rochlitz C. Expression of CEACAM6 in resectable colorectal cancer: a factor of independent prognostic significance. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3638-3646 [PMID: 14512395 DOI: 10.1200/JCO.2003.55.135]
40 Bei R, Kantor J, Kashmiri SV, Abrams S, Schlom J. Enhanced immune responses and anti-tumor activity by baculovirus recombinant carcinoembryonic antigen (CEA) in mice primed with the recombinant vaccinia CEA. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 16: 275-282 [PMID: 7881636 DOI: 10.1097/00002371-199411000-00003]
41 Riley CJ, Engelhardt KP, Saldanha JW, Qi W, Cooke LS, Zhu Y, Narayan ST, Shakalya K, Croce KD, Georgiev IG, Nagle RB, Garewal H, Von Hoff DD, Mahadevan D. Design and activity of a murine and humanized anti-CEACAM6 single-chain variable fragment in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 1933-1940 [PMID: 19244123 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2707]
42 Cheng TM, Murad YM, Chang CC, Yang MC, Baral TN, Cowan A, Tseng SH, Wong A, Mackenzie R, Shieh DB, Zhang J. Single domain antibody against carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) inhibits proliferation, migration, invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Eur J Cancer* 2014; 50: 713-721 [PMID: 22918079 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.019]
43 Jin C, Liu Y, Zhu J, Xia T, Zhang B, Fei Y, Ma B, Ye J, Chen W. Recombinant Salmonella-based CEACAM6 and 4-1BBL vaccine enhances T-cell immunity and inhibits the development of colorectal cancer in rats: In vivo effects of vaccine containing 4-1BBL and CEACAM6. *Oncol Rep* 2015; 33: 2837-2844 [PMID: 25872647 DOI: 10.3892/or.2015.3901]
44 Lee OJ, Son SM, Hong KP, Lee YM, Kim MY, Choi JW, Lee SJ, Song YJ, Kim HS, Kim WJ, Shin SO, Song HG. CEACAM6 as detected by the AP11 antibody is a marker notable for mucin-producing adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2015; 466: 151-159 [PMID: 25427744 DOI: 10.1007/s00428-014-1688-1]
45 Govindan SV, Cardillo TM, Sharkey RM, Tat F, Gold DV, Goldenberg DM. Milatuzumab-SN-38 conjugates for the treatment of CD74+ cancers. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 968-978 [PMID: 23427296 DOI: 10.1158/1535-7163]
46 Kalinina T, Güngör C, Thieltges S, Möller-Krull M, Penas EM, Wicklein D, Streichert T, Schumacher U, Kalinin V, Simon R, Otto B, Dierlamm J, Schwarzenbach H, Effenberger KE, Bockhorn M, Izbicki JR, Yekebas EF. Establishment and characterization of a new human pancreatic adenocarcinoma cell line with high metastatic potential to the lung. *BMC Cancer* 2010; 10: 295 [PMID: 20553613 DOI: 10.1186/1471-2407-10-295]
47 Blumenthal RD, Leon E, Hansen HJ, Goldenberg DM. Expression patterns of CEACAM5 and CEACAM6 in primary and metastatic cancers. *BMC Cancer* 2007; 7: 2 [PMID: 17201906]
48 Long H, Li Q, Wang Y, Li Q, Liu T, Peng J. Effective combination gene therapy using CEACAM6-shRNA and the fusion suicide gene yCDglyTK for pancreatic carcinoma in vitro. *Exp Ther Med* 2013; 5: 155-161 [PMID: 23251258]
49 Profumo V, Gandellini P. MicroRNAs: cobblestones on the road to cancer metastasis. *Crit Rev Oncog* 2013; 18: 341-355 [PMID: 23614620 DOI: 10.1615/CritRevOncog.2013007182]
50 Molina-Pinelo S, Gutiérrez G, Pastor MD, Hergueta M, Moreno-Bueno G, García-Carbonero R, Nogal A, Suárez R, Salinas A, Pozo-Rodríguez F, Lopez-Rios F, Agulló-Ortuño MT, Ferrer I, Perpiñá A, Palacios J, Carnero A, Paz-Ares L. MicroRNA-dependent regulation of transcription in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90524 [PMID: 24625834 DOI: 10.1371/journal.pone.0090524]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5507

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5507-5512
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPARγ的调控及炎症相关因子的影响

乐 薇, 张红星, 田佳玉, 金 恒, 王 琼, 马 威

乐薇, 张红星, 王琼, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022

田佳玉, 武汉市普仁医院康复科 湖北省武汉市 430081

金恒, 武汉市中西医结合医院康复科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

湖北省武汉市卫生局科研基金资助项目, No. WZ11B01
国家自然科学基金资助项目, No. 30873309

作者贡献分布: 此课题由乐薇与张红星设计; 动物模型制作与血脂分析由乐薇、田佳玉、金恒及王琼完成; PCR与流式细胞仪检测由马威完成; 论文写作由乐薇与田佳玉完成.

通讯作者: 乐薇, 主治医师, 博士, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院针灸科.
iamlewei@126.com
电话: 027-85332926

收稿日期: 2015-09-14
修回日期: 2015-11-01
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia

Wei Le, Hong-Xing Zhang, Jia-Yu Tian, Heng Jin, Qiong Wang, Wei Ma

Wei Le, Hong-Xing Zhang, Qiong Wang, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Jia-Yu Tian, Department of Rehabilitation, Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430081, Hubei Province, China

Heng Jin, Department of Rehabilitation, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Wuhan Health Bureau, No. WZ11B01; National Natural Science Foundation of China, No. 30873309

Correspondence to: Wei Le, Attending Physician, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. iamlewei@126.com

Received: 2015-09-14
Revised: 2015-11-01
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of electroacupuncture (EA) at Fenglong on blood lipids, mRNA expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) in the liver, and inflammatory factors in a rat model of hyperlipemia.

METHODS: Forty SD rats were randomly and equally divided into four groups: a blank control group (GA), a model group (GB), and two electroacupuncture groups (GC and GD).

背景资料
高脂血症的发病率随现代社会生活水平的提高、人口老龄化呈逐年上升趋势, 并有年轻化倾向, 是动脉粥样硬化、冠心病等独立且主要的危险因素之一. 本研究从分子、细胞学多角度对高脂血症模型大鼠针刺治疗前后进行对比研究, 近几年非药物疗法治疗高脂血症受到重视, 尤其是临床应用针刺疗法治疗高脂血症, 但以胆固醇逆转运通路为切入点来探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制的报道极少.

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

创新盘点

近年来不少研究针灸对于高脂血症的治疗作用，但从胆固醇逆转运通路为切入点，探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制的报道尚不多见，本研究观察各组大鼠的血脂水平、通过PCR检测清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ)的mRNA相对表达量、巨噬细胞提取及流式细胞仪检测腹腔炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-10的含量，以胆固醇逆转运通路为切入点，探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制.

After treatment, blood lipids were determined. The mRNA expressional levels of SR-BI and PPARγ in the liver were detected by RT-PCR. Next, the macrophages were isolated. Flow cytometry (FCM) was applied to test the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin (IL)-1β and IL-10.

RESULTS: Compared with GA, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower in GB ($P < 0.01$). Compared with GB, the contents of TC and LDL-C were significantly decreased in GC and GD ($P < 0.01$). Compared with GC, the contents of TC and LDL-C were significantly decreased in GD ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Compared with GA, SR-BI and PPARγ were significantly decreased in GB and GC ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Compared with GB, SR-BI and PPARγ were significantly increased in GC and GD ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Compared with GA, ICAM-1 and IL-1β were significantly increased in GB and GC ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), while anti-inflammatory factor IL-10 decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with GB, ICAM-1 and IL-1β were significantly increased in GC and GD ($P < 0.01$), while anti-inflammatory factor IL-10 was increased significantly ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Electroacupuncture at Fenglong can decrease TC and LDL-C, increase HDL-C and the mRNA expression of SR-BI and PPARγ in the liver, reduce the contents of ICAM-1 and IL-1β, but increase the content of IL-10, thus achieving a therapeutic effect on hyperlipidemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperlipemia; Scavenger receptor class B type I; Peroxisome proliferator-activated receptor γ; Intercellular adhesion molecule-1

Le W, Zhang HX, Tian JY, Jin H, Wang Q, Ma W. Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor γ expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5507-5512 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5507

摘要

目的: 探讨电针丰隆穴对高脂血症大鼠血脂水平、肝脏组织的清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ)的mRNA相对表达量及腹腔巨噬细胞炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-10含量的影响及其相关作用机制.

方法: 将SD大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、电针1组、电针2组这4组, 每组10只. 治疗结束后检测各组血脂含量, 肝脏组织中SR-BI、PPARγ的mRNA相对表达量. 最后分离出大鼠腹腔中的巨噬细胞, 应用流式细胞仪检测炎症相关因子ICAM-1、IL-1β、IL-10的含量.

结果: 与空白对照组比较, 模型对照组TG变化并不明显($P>0.05$), 而总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)明显上升($P<0.01$), 高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)明显下降($P<0.01$); 与模型对照组比较, 电针1组及电针2组的TG和HDL-C变化并不明显($P>0.05$), 大鼠血清TC、LDL-C均有显著下降($P<0.01$); 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低($P<0.01$, $P<0.05$). 与空白对照组比较, 除了电针2组外, 其余两组SR-BI、PPARγ均有显著降低($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的SR-BI、PPARγ均有显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), 其中电针2组更为显著($P<0.01$). 与空白对照组比较, 除电针2组外, 模型对照组和电针1组的炎症因子ICAM-1、IL-1β均有显著性升高($P<0.05$, $P<0.01$), 而模型对照组的抗炎因子IL-10有显著下降($P<0.01$); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的炎症因子ICAM-1、IL-1β均有非常显著性减少($P<0.01$), 而抗炎因子IL-10的含量有非常显著性升高($P<0.01$).

结论: 通过电针丰隆穴治疗能降低高脂血症模型大鼠的TC、LDL-C水平, 升高HDL-C水平, 增加肝脏SR-BI、PPARγ mRNA相对表达量, 减少大鼠巨噬细胞内炎症因子ICAM-1、IL-1β并增加抗炎因子IL-10的含

量, 达到治疗高脂血症的目的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 高脂血症; 清道夫受体BI; 过氧化物酶体增殖物激活型受体γ; 细胞间黏附分子-1

核心提示: 本文通过电针丰隆穴治疗高脂血症, 可以增加高脂血症模型小鼠肝脏的清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I)及过氧化物酶体增殖物激活型受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ)的mRNA相对表达, 减少大鼠巨噬细胞内炎症因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)并增加抗炎因子IL-10的含量, 降低高脂血症模型大鼠的总胆固醇(total cholesterol)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol)水平, 升高高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol)水平, 为治疗高脂血症提供研究基础.

乐薇, 张红星, 田佳玉, 金恒, 王琼, 马威. 电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPARγ的调控及炎症相关因子的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5507-5512 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5507.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5507

0 引言

高脂血症是指机体内脂肪代谢或转运异常, 抗动脉粥样硬化的脂质如高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低, 而导致血液中致动脉粥样硬化的脂质如总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin, LDL-C)增高, 这些脂质在血管内皮沉积而引起动脉粥样硬化导致冠心病和周围血管病变, 进而对整个人体系统产生严重危害. 高脂血症的发病率随现代社会生活水平的提高、人口老龄化呈逐年上升趋势, 并有年轻化倾向, 是动脉粥样硬化、冠心病等独立且主要的危险因素之一. 本研究采用电针丰隆穴治疗高脂血症模型大鼠, 通过观察大鼠血脂、肝脏清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPARγ) mRNA相对表达量、巨噬细胞内炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-10的含量, 探讨电针治疗高脂血症的作用及机制, 为针刺治疗本病提供客观的科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 40只♂SD大鼠, SPF级, 体质量200 g±50 g, 生产许可证号为SCXK(鄂)2008-0004(购自湖北省动物实验中心), 在标准饲养条件下进行饲养. 韩氏穴位治疗仪, 南京济生科技有限公司; 华佗牌一次性1寸无菌针灸针, 苏州医疗用品厂有限公司; AU2700型全自动生化分析仪, 日本OLYMPUS; 抗CD11b抗体, 美国eBioscience公司; ICAM-1、IL-1β、IL-10抗体, 英国ABCAM公司; BSA, 瑞士Roche公司; 荧光定量PCR仪, 美国ABI公司; 流式分析仪, Epics Altra Ⅱ, 美国Beckman Coulter公司. 以中华人民共和国卫生部2003年颁布的《保健食品检验与评价技术规范》为基础并结合文献[1], 高脂饲料具体配方如下: 基础饲料78.3%, 胆固醇1%, 猪油10%, 蛋黄粉5%, 丙基硫氧嘧啶0.2%, 脱氧胆酸钠0.5%, 蔗糖5% [2].

1.2 方法

1.2.1 分组及模型建立: 空白对照组(n = 10), 普通饲料喂养60 d, 期间不予任何治疗. 模型对照组(n = 10), 高脂饲料喂养30 d造模成功后再普通饲料30 d, 期间不予任何治疗. 电针1组(n = 10), 高脂饲料喂养30 d造模成功后再以高脂饲料喂养+电针丰隆穴治疗30 d. 电针2组(n = 10), 高脂饲料喂养30 d造模成功后以普通饲料喂养+电针丰隆穴治疗30 d.

1.2.2 电针治疗: 取穴参照《实验针灸学》[3], 具体定位: 大鼠膝关节外侧后三里下1 mm处即为丰隆穴. 针刺治疗方法: 用32#1寸针灸针, 直刺5 mm后接韩式穴位治疗仪, 频率: 2/100 Hz; 电流强度: 2 mA; 治疗时间: 30 min; 治疗周期: 30 d.

1.2.3 血液采集与处理: 第61天, 大鼠禁食12 h后经颈动脉采血5-10 mL, 全自动生化分析仪检测TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C的含量.

1.2.4 巨噬细胞提取及流式细胞仪检测: 巨噬细胞提取方法参照兰青等[4]的实验方法: 先引颈处死大鼠, 将鼠体全部浸泡在700 mL/L乙醇溶液中5 min, 将1640培养液注入腹腔, 量约为30-50 mL, 轻柔大鼠腹部3 min待其与腹液

名词解释

胆固醇逆转运: 新生的圆盘状高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)从外周细胞(包括动脉壁细胞)中摄取过剩的胆固醇, 在血浆中经卵磷脂胆固醇酰基转移酶酯化后, 游离胆固醇转变为胆固醇脂并向HDL的内核转移, 最终形成球状的成熟HDL, 将胆固醇转运至肝脏, 再通过生成胆汁酸的形式排出体外的过程.

同行评价

本实验以胆固醇逆转运通路为切入点，通过PCR检测SR-BI、PPARγ的mRNA相对表达量，采用巨噬细胞提取及流式细胞仪检测腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1β、IL-10的含量，探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制，具有很好的参考价值.

表 1　各组大鼠血脂测定结果的比较 (n = 10, mean ± SD, mmol/L)

分组	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	1.56 ± 0.33	0.58 ± 0.25	0.90 ± 0.22	0.39 ± 0.10
模型对照组	11.03 ± 3.02^{b}	0.66 ± 0.23	0.64 ± 0.13^{b}	5.50 ± 1.12^{b}
电针1组	4.99 ± 0.65^{bd}	0.64 ± 0.19	0.68 ± 0.19^{a}	1.29 ± 0.44^{bd}
电针2组	3.04 ± 0.48^{bdf}	0.61 ± 0.20	0.71 ± 0.16^{a}	0.82 ± 0.51^{ade}

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 空白对照组; ^{d}P<0.01 *vs* 模型对照组; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* 电针1组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 2　RT-PCR测定大鼠肝脏SR-BI、PPARγ的mRNA相对表达量 (n = 10, mean ± SD)

分组	SR-BI	PPARγ
空白对照组	1.41 ± 0.06	0.48 ± 0.07
模型对照组	0.89 ± 0.14^{b}	0.24 ± 0.09^{b}
电针1组	1.11 ± 0.21^{bc}	0.36 ± 0.12^{ac}
电针2组	1.45 ± 0.11^{d}	0.41 ± 0.16^{d}

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 空白对照组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 模型对照组. SR-BI: 清道夫受体BI; PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活型受体γ.

充分融合后, 用无菌滴管吸取量约10 mL左右的腹腔液体, 使用1200 r/min的离心机大约8 min后取出离心管底部白色沉淀物, 将巨噬细胞液加至96孔U型板, 0.2 mL×10^{7}/mL, 置37 ℃、50 mL/L CO_2孵箱同时加入PMA和ionomycin(剂量分别为5 ng/mL和500 ng/mL), 最后加入2 μmol/L的莫能霉素进行细胞培养, 4 h后进行流式细胞仪检测[5].

1.2.5 定量聚合酶连反应(PCR)检测大鼠肝脏组织SR-BI、PPARγ的mRNA表达: 采用SYBR Green荧光染料法针对的SR-BI、PPARγ mRNA进行实时PCR检测, 吸取逆转录反应产物10 μL引物上下游各2 μL, 缓冲液10 μL、ddH_2O 4 μL、ROX荧光燃料1 μL, 50 ℃ 2 min, 95 ℃ 10 min, 然后95 ℃ 15 s, 退火1 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 15 s, 95 ℃ 15 s, 进行45个循环, 4 ℃延伸10 min. 设置阴性对照和β-actin内参照, 引物序列: SR-BI: F: 5'-CCCCATGAACTGTTCCGTGA-3'; R: 5'-CACAGCAATGGCAGGACTA-3'; PPARγ: F: 5'-AGAAGGCTGCAGCGCTAAAT-3'; R: 5'-CGAAGTTGGTGGGCCAGAAT-3'; 内参β-actin: F: 5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3'; R: 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3'. 在退火时收集荧光信号, 并记录每个反应管内荧光信号到达阈值时所经历的循环数, 并计算SR-BI、PPARγ的相对表达量, 基因相对表达量 = 目的基因/内参基因.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包完成, 数据以mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间分析采用t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠血脂的比较 与空白对照组比较, 模型对照组TG变化并不明显(P>0.05), 而TC、LDL-C明显上升(P<0.01), HDL-C明显下降(P<0.01); 与模型对照组比较, 电针1组及电针2组的TG和HDL-C变化并不明显(P>0.05), 大鼠血清TC、LDL-C均有显著下降(P<0.01); 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低(P<0.01, P<0.05)(表1).

2.2 大鼠肝脏SR-BI、PPARγ mRNA的比较 与空白对照组比较, 除了电针2组外, 其余两组SR-BI、PPARγ均有显著降低(P<0.05, P<0.01); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的SR-BI、PPARγ均有显著升高(P<0.05, P<0.01), 其中电针2组更为显著(P<0.01)(表2).

2.3 大鼠腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1β、IL-10的比较 与空白对照组比较, 除电针2组外, 模型对照组和电针1组的炎症因子ICAM-1、IL-1β均有显著性升高(P<0.05, P<0.01), 而模型对照组的抗炎因子IL-10有显著下降(P<0.01); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的炎症因子ICAM-1、IL-1β均有非常显著性减少(P<0.01), 而抗炎因子IL-10的含量有非常显著性升高(P<0.01)(表3).

3 讨论

针灸疗法对脂质及脂蛋白的代谢具有良性的

表 3　各组大鼠腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1β、IL-10含量的比较 (n = 10, mean ± SD, μg/g)

分组	ICAM-1	IL-1β	IL-10
空白对照组	8.92 ± 2.73	117.52 ± 51.45	168.32 ± 12.55
模型对照组	47.21 ± 17.37[b]	359.66 ± 68.36[b]	23.26 ± 10.05[b]
电针1组	13.19 ± 3.95[ad]	187.25 ± 61.57[ad]	149.58 ± 25.33[d]
电针2组	11.09 ± 1.99[d]	141.25 ± 60.42[d]	150.26 ± 34.97[d]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 空白对照组; [d]P<0.01 *vs* 模型对照组. ICAM-1: 细胞间黏附因子-1; IL: 白介素.

双向调节作用, 丰隆穴是经过临床检验的能调节血脂水平的有效用穴[6]. HDL的作用是将胆固醇从全身各个组织转运至肝脏, 他被称为“好的胆固醇”; 低密度脂蛋白的作用是将胆固醇从肝脏运送到全身组织, 他被称为“坏的胆固醇”[7]. 胆固醇的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是HDL代谢的主要机制, 该机制通过HDL从外周细胞(包括动脉壁细胞)中摄取过剩的胆固醇, 再经卵磷脂胆固醇酰基转移酶酯化后转变为胆固醇脂, 最终形成球状的成熟HDL将胆固醇转运至肝脏, 以生成胆汁酸的形式将其排出体外的过程[8]. 而SR-BI作为RCT过程中的两个重要的功能蛋白之一[9], 可以通过增加SR-BI的mRNA相对表达量来增强RCT[10]过程, 加速清除体内多余脂质蓄积. PPARγ的主要表达在脂肪组织和肝脏, 通过PPARγ的活化能促进脂肪细胞的分化和转移[11]. 易光辉等[12]在研究中指出PPARγ在糖和脂代谢、泡沫细胞形成及炎症反应中发挥着重要作用: PPARγ激活物可诱导SR-BI的表达, 促进巨噬细胞内胆固醇的流出, 从而可以阻止细胞的泡沫化. “脂质/炎症学说”认为血脂代谢异常与炎症因子、炎症反应这三者之间存在紧密联系, 高脂血症存在慢性炎症过程, 而慢性炎症也会加重血脂代谢障碍[13]. 当机体发生炎症反应时, IL-1β可引起白细胞聚集并刺激ICAM-1的表达、介导中性粒细胞的浸润, 加重损伤部位的炎症反应[14]. 相关研究[15]指出IL-1β在动脉粥样硬化斑块的形成、2型糖尿病中的致病作用, 证明了该炎症介质在这些代谢性疾病中的重要性. 刘时武等[16]研究发现高胆固醇血症患者给予瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治疗后, 血清中炎症因子IL-6和TNF-α水平显著降低, 而IL-10水平显著升高, 说明调节血脂药物能改善抗炎细胞因子和致炎细胞因子之间的失衡状态, 从而达到抗动脉粥样硬化的目的.

该实验中造模成功的大鼠为高胆固醇-低密度脂蛋白型, 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低(P<0.01, P<0.05), 这充分体现了“饮食控制是高脂血症治疗的基础”[17]这一观点. 针刺丰隆穴可以增加高脂血症模型小鼠肝脏的SR-BI及PPARγ的mRNA相对表达, 这一降脂作用机制可能是通过上调SR-BI的表达而实现的, 在此过程中PPARγ也发挥了积极的作用. 与此同时, 通过炎症因子的比较, 可以发现高脂血症模型大鼠处于炎症状态, 表明炎症因子的表达与血脂水平呈正相关. 通过电针治疗后, 电针1组和电针2组炎症因子均有显著性减少(P<0.01), 而抗炎因子IL-10含量较模型对照组有显著性升高(P<0.01). 说明电针“丰隆”穴能有效抑制促炎症因子的释放, 促进抗炎因子的表达, 通过影响促炎与抗炎因子之间的平衡从而改善高脂血症大鼠机体炎症反应的状态, 而关于炎症反应的上游基因表达是如何发挥其作用的, 值得我们进一步研究.

4　参考文献

1 吕建敏, 应华忠, 徐孝平, 王德军, 周为民, 王辉. 高脂血症动物模型研究进展. 浙江中医学院学报 2005; 29: 87-89
2 王琼, 乐薇, 覃鹏飞, 黄浩, 张红星. 三种高脂血症实验性大鼠模型的比较. 中国康复 2010; 25: 330-331
3 邓春雷, 殷克敬. 实验针灸学. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 147-148
4 兰青, 尹美珍, 李世普. 大鼠腹腔巨噬细胞的分离培养与鉴定. 武汉理工大学学报 2009; 31: 41-42
5 乐薇, 肖颖, 田佳玉, 陈盈芳, 金恒, 马威. 电针丰隆穴对高脂血症模型大鼠巨噬细胞炎症因子表达的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1361-1366
6 张红星, 张唐法, 蔡国伟. 中医学对高脂血症病因病机及针刺丰隆穴治疗高脂血症的认识. 中国老年病杂志 2006; 26: 138-139
7 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 267-274
8 Acton SL, Kozarsky KF, Rigotti A. The HDL receptor SR-BI: a new therapeutic target for atherosclerosis? *Mol Med Today* 1999; 5: 518-524 [PMID: 10562717]
9 许竹梅, 赵水平. ATP结合盒转运子调节细胞内胆固

醇流出及对动脉粥样硬化的影响. 中国动脉硬化杂志 2002; 10: 449
10 罗丹. ATP结合框转运子A1的结构、功能及调控的研究进展. 国外医学·临床生物化学与检验学分册 2003; 24: 252-253
11 曾芬, 曾庆乐. PPARα/γ双重激动剂的研究新进展. 海峡药学 2011; 23: 11-14
12 易光辉, 唐朝克, 莫中成, 杨永宗. PPAR在动脉粥样硬化发生与发展中的作用. 生命的化学 2004; 24: 240-242
13 刘时武, 丁世芳, 蒋桔泉, 卢青. 高胆固醇血症患者白介素-6、白介素-10及肿瘤坏死因子α含量的变化及意义. 实用医学杂志 2008; 24: 2089-2091
14 刘长江, 毕文超, 张晨, 时志斌, 王坤正. 白藜芦醇对大鼠脊髓损伤后炎症反应的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2013; 34: 780-796
15 Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases--did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012; 13: 352-357 [PMID: 22430788 DOI: 10.1038/ni.2228]
16 刘时武, 王喜玉, 马建林, 李斌. 瑞舒伐他汀对高胆固醇血症患者炎症细胞因子的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 2419-2421
17 胡荣, 吴学思, 贾士杰, 韩智红, 马宏, 陈韵岱, 张娟. 饮食控制对高脂血症的治疗. 心肺血管病杂志 1998; 17: 256

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5513

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5513-5520
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响

何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平

何培元, 马立新, 李炳庆, 承德医学院附属医院消化内科 河北省承德市 067000

何文静, 李文萍, 承德市宽城县医院 河北省承德市 067600

侯志平, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

何培元, 主治医师, 主要从事消化病学的研究.

作者贡献分布: 本课题设计由侯志平与何培元完成; 研究过程由何培元、侯志平及马立新完成; 数据统计分析由何文静与李文萍完成; 论文写作由何培元与侯志平完成; 论文审修由侯志平与李炳庆完成.

通讯作者: 侯志平, 讲师, 博士, 067000, 河北省承德市上二道河子, 承德医学院病理教研室. zhipinghou@163.com
电话: 0314-2279514
传真: 0314-2279514

收稿日期: 2015-09-18
修回日期: 2015-11-01
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats

Pei-Yuan He, Li-Xin Ma, Wen-Jing He, Wen-Ping Li, Bing-Qing Li, Zhi-Ping Hou

Pei-Yuan He, Li-Xin Ma, Bing-Qing Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Wen-Jing He, Wen-Ping Li, Kuancheng County Hospital, Chengde 067600, Hebei Province, China

Zhi-Ping Hou, Department of Pathology, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Ping Hou, Lecture, Department of Pathology, Chengde Medical University, Shang Erdaohezi, Chengde 067000, Hebei Province, China. zhipinghou@163.com

Received: 2015-09-18
Revised: 2015-11-01
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To evaluate the anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats and the underlying mechanism.

METHODS: A rat model of surgical menopause rat model was developed by bilateral ovariectomy. The rats were randomly divided into five experimental groups (n = 8); an ovariectomy (OVX) group had the ovaries surgically removed, a sham group underwent a sham operation, edible bird's nest treatment groups received 6% and 1.5% edible bird's nest, respectively, and a control group did not undergo ovariectomy. After 12 wk of intervention, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) were measured. ELISA was performed to detect the presence of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). The level of malonaldehyde (MDA) was measured by thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) method. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was performed to detect the mRNA expression levels of SOD1/2/3 and poly ADP-ribose polymerase 1, which are key genes involved in the anti-oxidation pathway.

RESULTS: There were no significant differences in ALT or GGT between rats after menopause and before menopause, but ALP was significantly increased in the OVX group. SOD

背景资料
燕窝是一种药食同源之传统补品, 其抗衰老增强免疫力之功效已被收录进《本草逢源》, 现代医学研究发现燕窝具有较强的抗氧化功效; 肝功能减退与衰老密切相关, 同时也是氧化应激敏感器官, 因此本文想通过燕窝调节衰老肝组织的氧化还原状态发挥抗衰老功效.

同行评议者
王江滨, 教授, 主任医师, 吉林大学中日联谊医院消化内科, 吉林大学白求恩医学部内科学系; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

研发前沿
氧化应激是导致肝细胞损伤的重要发病机制, 多种自由基和抗氧化系统参与构成了一个较为复杂的网络式反应体系, 各种不同的组分在整个氧化应激体系中的地位及其相互关系成为研究的热点. 如何应用药物对抗氧化应激保护肝细胞是研究的重点.

and CAT levels were significantly lower in the OVX group than in the sham group (5.43 ± 0.50 *vs* 9.96 ± 0.39, 3.93 ± 0.33 *vs* 6.06 ± 0.79, respectively). Edible bird's nest intervention significantly improved redox status as evidenced by the levels of oxidative damage (malondaldehyde content) and enzymatic antioxidants (superoxide dismutase and catalase). Furthermore, expression of genes associated with anti-oxidation was upregulated in the liver homogenate after edible bird's nest intervention.

CONCLUSION: Surgical menopause induces liver oxidative stress and edible bird's nest plays a role as an antioxidant by regulating the expression of genes involved in anti-oxidant pathways.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Edible bird's nest; Oxidative stress; Surgical menopause; Liver; Anti-oxidant

He PY, Ma LX, He WJ, Li WP, Li BQ, Hou ZP. Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5513-5520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5513.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5513

摘要

目的: 探讨燕窝在手术绝经大鼠肝细胞氧化应激中的抗氧化作用, 揭示燕窝抗氧化作用的机制.

方法: 手术摘除大鼠双侧卵巢制备手术绝经大鼠模型, 并通过观察大鼠动情周期确定模型是否成立; 大鼠被随机分为5组(每组8只): 卵巢切除组、假手术组、1.5%燕窝处理组、6%燕窝处理组及正常对照组. 用不同浓度燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 检测大鼠肝功能[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)]; ELISA试剂盒检测不同实验组的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性, 丙二醛(malonaldehyde, MDA)法检测肝组织脂质过氧化水平; 采用实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法检测抗氧化通路中关键基因*SOD*1/2/3和多(ADP-核糖)聚合酶1[poly (ADP-ribose) polymerase 1, *PARP1*]的mRNA表达水平.

结果: 肝功能结果显示, 绝经后ALT和GGT与绝经前无明显变化, 但是ALP水平明显高于假手术组. 手术对照组SOD表达量低于假手术组表达量(5.43±0.50 *vs* 9.96±0.39), 手术对照组CAT表达量也低于假手术组表达量(3.93±0.33 *vs* 6.06±0.79), 但是经过燕窝干预12 wk后, 可以显著提高SOD和CAT表达水平, 并能够显著提高SOD/CAT的比值. 并且燕窝干预处理可以削弱绝经后引起的脂质过氧化损伤, 6%燕窝处理组与1.5%燕窝处理组相比, MDA水平明显下降(1.37±0.03 *vs* 1.45±0.04). qRT-PCR结果显示, 与手术对照组比较, 6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组均可上调SOD1 mRNA相对表达量(3.99±0.27 *vs* 3.21±0.17); SOD2 mRNA相对表达量(3.56±0.21 *vs* 3.23±0.16); SOD3 mRNA相对表达量(9.45±0.81 *vs* 8.02±0.92)和PARP1 mRNA的相对表达量(4.31±0.53 *vs* 3.11±0.36).

结论: 本研究揭示手术摘除大鼠卵巢可诱导肝脏氧化应激的产生, 而燕窝可通过调节肝细胞抗氧化通路中相关基因的表达发挥抗氧化作用, 从而发挥肝细胞保护作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 燕窝; 氧化应激; 手术绝经; 肝脏; 抗氧化

核心提示: 肝脏疾病在老年人中的致死率最高, 绝经期后由于雌激素的缺失使女性饱受肝脏相关疾病的困扰. 燕窝自唐朝就被国人用作抗衰老之补品, 现代研究报道其具有改善氧化应激功能, 因此本文旨在探讨燕窝在手术绝经大鼠肝细胞中的抗氧化作用.

何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平. 燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5513-5520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5513.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5513

0 引言

慢性肝病大多会逐渐发展到不可逆的肝硬化阶段, 这是困扰全世界健康的一大难题[1]. 目前肝硬化已成为世界范围内排名第12的致死凶手, 并且致死人数随着时间的推移迅速增加,

表 1 *SOD, PARP1*及*GAPDH*基因引物序列

基因	GenBank	上游引物序列	下游引物序列
GAPDH	NM_017008	CTGAGGACCAGGTTGTCTCC	GAGGGCCTCTCTCTTGCTCT
SOD1	NM_017050	TCAATATGGGGACAATACAC	TACTTTCTTCATTTCCACCTT
SOD2	NM_017051	TGTATGAAAGTGCTCAAGAT	GCCCTCTTGTGAGTATAAGT
SOD3	NM_012880	CGAACTACTTTATGCCC	GAAGACAAACGAGGTCTCTA
PARP1	NM_001618	TATCGAGTCGAGTACGCCAA	GTGTGGGACTTTTCCATCAAA

SOD: 超氧化物歧化酶; PARP1: 多(ADP–核糖)聚合酶1.

相关报道
燕窝作为传统中药材其应用都沿袭民族传统使用方法, 近几年, 随着燕窝的广泛应用, 已有科学数据证实燕窝水提物具有较强的抗氧化活性, 并且证实在手术去卵巢衰老大鼠中, 燕窝具有骨保护作用和神经退行性保护作用.

据统计, 在2010年肝硬化导致的死亡人数比1990年增加了33%[2]. 更值得关注的是, 肝脏相关性疾病和肝硬化在老年人中的致死率最高, 45-54岁年龄段死亡率位居第4位, 在55-64岁年龄段死亡率位居第7位[3]. 文献报道[1], 雌激素的缺失使绝经女性饱受肝脏相关疾病的困扰. 自然绝经的年龄在45-55岁, 美国平均绝经年龄为51岁, 据估计到2020年每天都会有约6000位女性进入绝经期, 从而失去雌激素的保护[4]. 因此, 如何在更年期这一自然的历史过程中保护肝脏功能变得尤为重要.

燕窝为雨燕科金丝燕属分泌出的唾液与其羽绒混合凝结于悬崖峭壁上的窝. 自唐朝燕窝就被中国人用作抗衰老、增强免疫力之补品[5-7], 并且现在还被西方人评为“东方鱼子酱”[8]. 但是燕窝的使用依然沿袭着传统方法而缺少科学实验的支持. 前期实验证实, 燕窝水提物具有较强的抗氧化活性[9], 并且燕窝在更年期衰老大鼠模型中, 通过调节脑组织氧化应激状态, 抑制神经细胞凋亡发挥延缓和减轻神经系统退行性变的保护作用[10]. 我们继续从肝组织氧化还原状态角度探讨燕窝对肝组织的保护作用.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠40只, ♀, 12周龄, 体质量160-180 g, 河北医科大学实验动物中心提供. 模型制备过程中使用的营养补充剂-燕窝, 由马来西亚婆罗洲友情赠送. 全自动生化检测仪(日本OLYMPUS640), 实时定量PCR检测仪(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)(德国Eppendorf Realplex)总RNA和蛋白提取试剂盒、反转录试剂盒及qRT-PCR购自德国凯杰公司(分类号: 80004、205311、204054). qRT-PCR反应中所需上下游引物由上海生工合成, 引物序列如表1所列.

1.2 方法

1.2.1 手术绝经大鼠模型制备与处理: 大鼠饲养于标准环境中(12 h灯光照射/12 h黑暗, 20 ℃-22 ℃, 40%-50%湿度), 前2 wk自由饮食水以适应环境. 动物使用已通过承德医学院动物伦理委员会论证, 并且动物饲养标准完全按照伦理委员会的要求进行干预处理. 手术绝经大鼠模型的制作按照参考文献操作, 具体方法如下: 大鼠双侧腹部备皮, 10 mg/60(mg•kg)甲苯噻嗪/氯胺酮腹腔注射麻醉手术大鼠, 双侧腹部切开, 输卵管处结扎, 切除卵巢, 关闭腹腔.

1.2.2 分组: 实验大鼠根据随机对照表随机分为5组, 每组8只. 正常对照组, 给予基础饲料喂养, 不施加任何干预因素; 假手术组, 麻醉后大鼠只切开双侧腹部, 找到卵巢后即关闭腹腔, 给予基础饲料喂养; 手术对照组: 切除双侧卵巢后, 给予基础饲料喂养; 燕窝处理组: 切除双侧卵巢后, 以含有6%和1.5%燕窝的基础饲料喂养12 wk. 以手术对照组前1 d的食量为参照而控制燕窝组食量, 并且记录各组食物摄取量. 每周记录体质量. 各组大鼠食物组成如表2.

1.2.3 标本采集与预处理: 燕窝干预12 wk后, 各组大鼠均以腹腔注射10 mg/60(mg•kg)甲苯噻嗪/氯胺酮麻醉, 心脏取血, 置于EDTA抗凝管, 离心后取上层血浆, 分离后置于-20 ℃冰箱保存. 大鼠处死后腹腔内迅速取出大鼠肝组织, 生理盐水冲洗后, 投入液氮中暂存, 操作结束后置于-80 ℃冰箱冷冻保存, 用于分子生物学检测.

1.2.4 发情周期的观察: 在处死大鼠前7-8 d通过阴道拭子涂片法观察大鼠发情周期, 以确定假手术组大鼠处于动情期. 观察周期包括: 动情间期(大约2 d), 主要以白细胞为主, 少量有核细胞和黏液; 动情前期(大约1 d), 只出现有

创新盘点

本文用燕窝喂食去卵巢大鼠12 wk后, 首次检测并报道了肝功能及肝细胞氧化还原状态, 并应用实时定量PCR检测技术检测了相关基因水平, 从而对燕窝抗衰老的作用及机制有了新的认识, 并为后续的科研工作提供了有价值的参考.

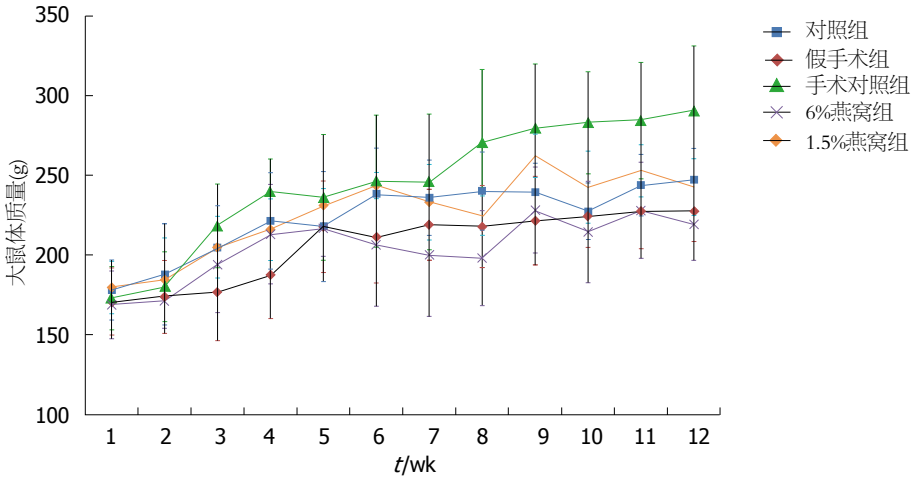


图 1　不同时间各实验组大鼠体质量变化.

表 2　食物组成及动物分组(g)

动物分组	食物组成(计1000 g)		
	鼠粮	淀粉	燕窝
正常对照组	1000	50	–
假手术组	950	50	–
手术对照组	950	50	–
6%燕窝处理组	890	50	60
1.5%燕窝处理组	935	50	15

核细胞; 动情期(大约1 d), 只有角化细胞; 动情后期(大约1-2 d), 可观察到白细胞、角化细胞和有核细胞. 以上观察结果与报道[10]相一致.

1.2.5 大鼠肝功能检测: 各组大鼠冷冻血浆室温解冻后, 于全自动生化仪中测定血浆中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)活性, 并比较各大鼠组间差异.

1.2.6 肝细胞抗氧化能力检测: 商品化ELISA试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)检测肝组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性. 操作步骤严格按照说明书进行, 最后荧光酶标仪在490 nm处读取SOD和CAT数值, 根据标准曲线计算各组大鼠SOD和CAT浓度.

1.2.7 肝细胞脂质过氧化水平检测: 取20 mg肝组织溶于50 μL PBS中制作裂解液, 分别加入0.25 mol/L盐酸, 15% 2,4,6-三氯苯甲醚(2,4,6-trichloroanisaole, TCA)和0.375% 2,4,6-三溴苯甲醚(2,4,6-tribromoanisole, TBA), 100 ℃孵育10 min, 3000 *g*离心15 min, 最后荧光酶标仪在540 nm处读数, 根据标准曲线计算各实验组丙二醛(malonaldehyde, MDA)浓度[10].

1.2.8 总RNA提取、反转录及qRT-PCR检测SOD1/2/3和PARP1表达水平: 按照试剂盒说明书步骤提取肝脏总RNA, 用紫外分光光度计检测RNA的纯度及浓度, 所得RNA保存于-80 ℃冰箱. 每次反转录以1 μg总RNA为模版, 反应体系20 μL, 步骤完全按照试剂盒说明书进行, 所得1 μg cDNA保存于-20 ℃冰箱. qRT-PCR反应于96孔板中进行, 以*GAPDH*为内参基因, 每个样本设3个复孔, 每孔中依次加入2×SYBR Green PCR Master Mix 12.5 μL, cDNA 1 μL, 上下游引物各1 μL, 双蒸水9.5 μL, 总体积25 μL. PCR仪参数设定: 95 ℃预变性5 min, 再于95 ℃变性10 s, 复性温度60 ℃, 延伸30 s, 循环35次, 最终温度于20 min内匀速上升至95 ℃以绘制溶解曲线. 所得结果由△△Ct算法得出.

统计学处理 采用SPSS20.1软件进行分析, 统计结果以mean±SD表示, 计量资料采用方差分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般情况 如图1所示, 实验开始前, 所有实验组大鼠具有相同的体质量, 干预处理的12 wk内各组大鼠体质量呈持续增长, 第3周后, 各组大鼠体质量出现差异, 但在第5周又趋于一致. 但是, 手术对照组自第8周后增长速度明显高于假手术组, 在第12周(处死前)两组间差异具有统计学差异($t = 2.653$, $P = 0.0189$). 6%燕窝处理组在第12周与手术对照组比较, 体质量明显减轻($t = 4.269$, $P = 0.0008$); 1.5%燕窝处理组体质

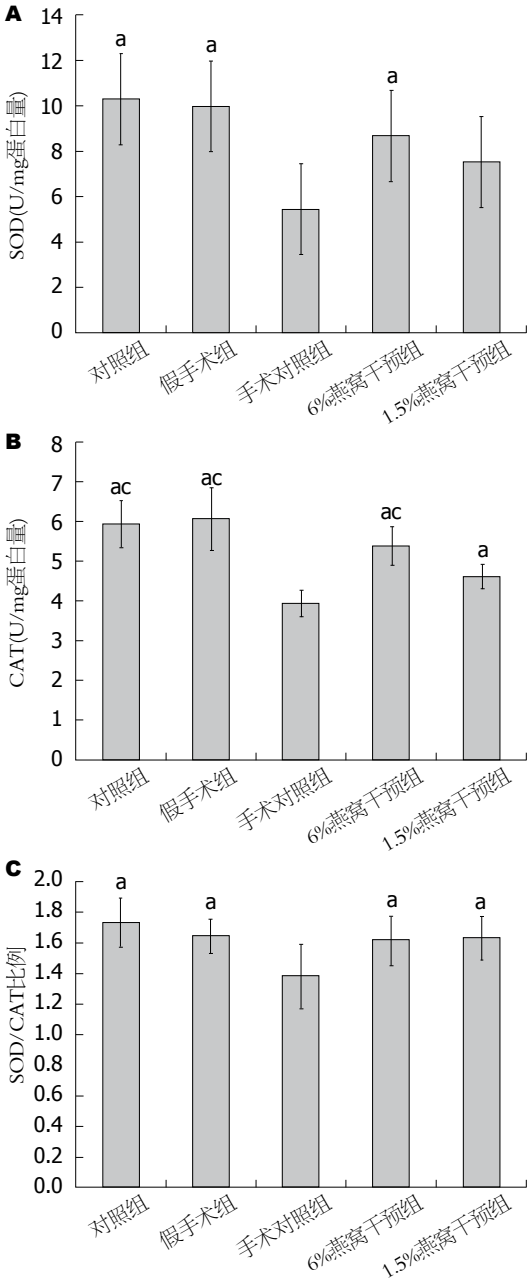


图 2　不同实验组大鼠肝细胞SOD与CAT的表达. A: SOD的表达; B: CAT的表达; C: SOD/CAT的表达变化. $^{a}P<0.05$ *vs* 手术对照组, $^{c}P<0.05$ *vs* 1.5%燕窝处理组. SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶.

量也明显轻于手术对照组(t =2.981, P = 0.0099). 然而, 与假手术组相比, 燕窝处理组大鼠体质量与其无统计学差异(F = 2.874, P = 0.0788).

2.2 各组大鼠肝功能的变化 ALT水平在手术绝经后及燕窝干预后与假手术组或正常对照组比较没有明显差异(F = 2.343, P = 0.0739, 表3). 手术对照组大鼠ALP水平明显高于假手术组(t = 3.423, P = 0.0041); 同样, 6%燕窝处理组ALP水平也高于假手术组(t = 4.714, P = 0.0003). GGT水平各组间无统计学差异, 均处于正常范围(<2).

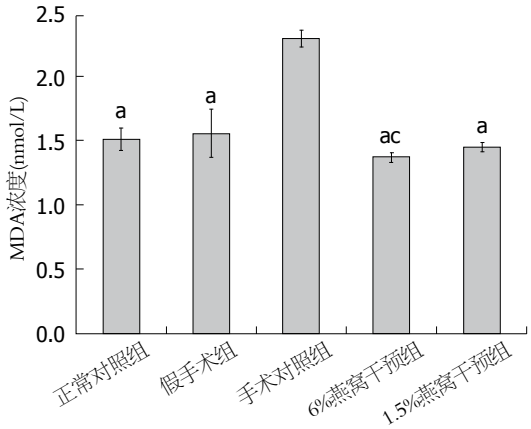


图 3　不同实验组大鼠肝细胞MDA的表达. $^{a}P<0.05$ *vs* 手术对照组; $^{c}P<0.05$ *vs* 假手术组. MDA: 丙二醛.

2.3 各组大鼠肝脏抗氧化酶活性 除了1.5%燕窝处理组外, 其他实验组SOD活性明显高于手术对照组(R^2 = 0.9302, P<0.0001, 图2A), 其他实验组CAT活性也明显高于手术对照组(R^2 = 0.7278, P<0.0001, 图3). 1.5%燕窝处理组CAT活性低于假手术组和6%燕窝处理组(P<0.05, 图2B). 然而, 通过计算SOD/CAT比例发现, 所有实验组与假手术组比较, 其抗氧化活性均明显增加(R^2 = 0.3813, P = 0.0017, 图2C).

2.4 各组大鼠脂质过氧化活性的表达变化 各实验组MDA表达水平如图3所示, 手术对照组明显高于其他实验组(F = 114.5, P<0.0001); 6%燕窝处理组低于假手术组(P = 0.0043).

2.5 各组大鼠肝细胞中SOD1/2/3/及PARP1 mRNA表达水平的变化 与假手术组相比, 手术对照组中SOD1(t = 33.24), SOD2(t = 36.12), SOD3(t = 21.94)及PARP1(t = 17.96)mRNA表达量均显著下降(P<0.0001). 6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组的SOD1表达量均低于假手术组(P<0.001). 6%燕窝处理组SOD2和SOD3表达量与假手术组间相比, 差异无统计学意义(P>0.0572), 但1.5%燕窝处理组SOD2和SOD3表达量低于假手术组(P<0.05). 6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组的PARP1表达量均低于假手术组, 差异有统计学意义(P<0.0001) (图4).

3 讨论

手术摘除大鼠双侧卵巢使大鼠性激素分泌减少或消失从而使大鼠进入绝经期这一模型是被研究者广泛接受和应用于更年期及更年期相关疾病的研究中[11]. 我们在卵巢摘除术后通过阴道

应用要点

本研究通过燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 检测肝肾, 氧化应激和抗氧化活性, 证实了燕窝可以显明改善绝经后大鼠肝脏的氧化损伤, 提供了一种有潜在研发价值的老年性肝功能减退的治疗药物, 并为其可能的临床应用提供理论基础.

名词解释

氧化应激: 指因氧化作用强于抗氧化作用而出现的失衡状态, 分为氧化和抗氧化两大方面. 人体在新陈代谢过程中及遇到各种有害刺激时产生多种有氧化作用的高活性分子称为自由基, 其中包括超氧阴离子, 羟自由基和过氧化氢等多种分子, 这些分子可氧化脂质等多种重要机体组分而造成细胞损伤. 人体内抗氧化系统包括酶类(超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶)和非酶类抗氧化物(还原型谷光甘肽).

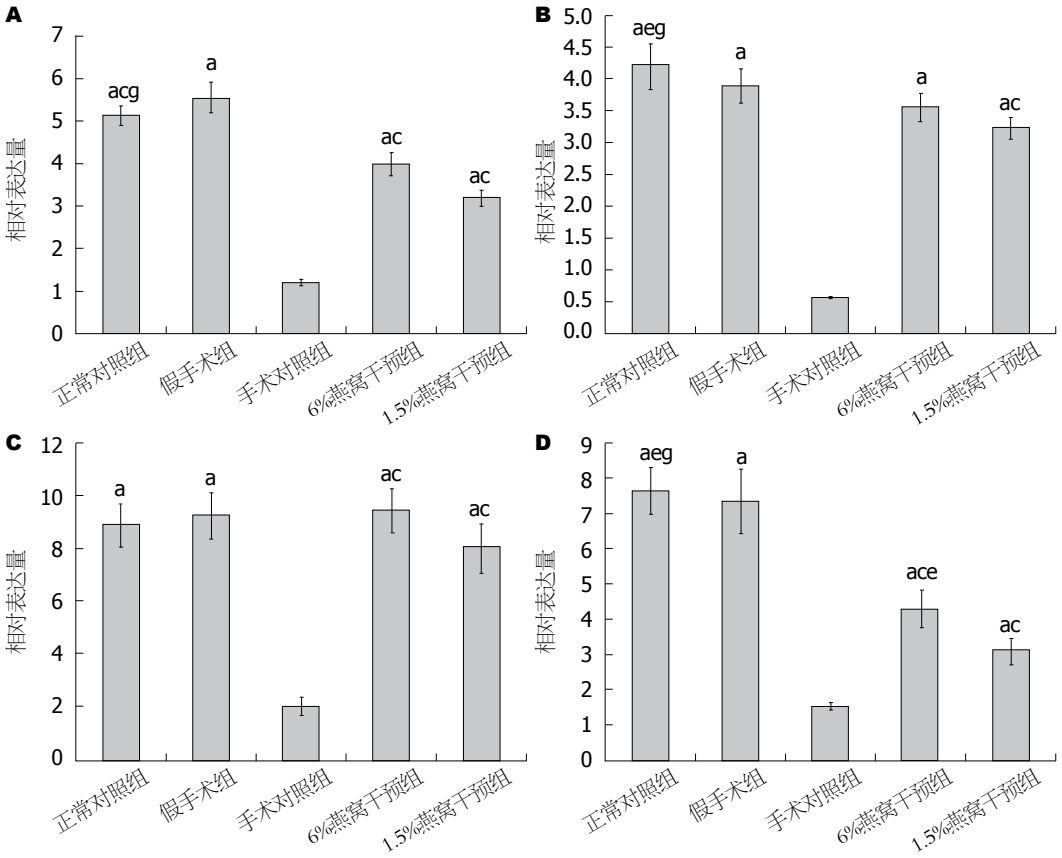


图 4　SOD与PARP1在不同实验组肝组织中mRNA的表达. A: SOD1 mRNA的表达; B: SOD2 mRNA的表达; C: SOD3 mRNA的表达; D: PARP1 mRNA的表达. [a]*P*<0.05 *vs* 手术对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 假手术组; [e]*P*<0.05 *vs* 1.5%燕窝处理组; [g]*P*<0.05 *vs* 6%燕窝处理组. SOD: 超氧化物歧化酶; PARP1: 多(ADP-核糖)聚合酶1.

表 3　各组大鼠肝功能变化(mean ± SD, U/L)

分组	ALT	ALP	GGT
正常对照组	36.63 ± 6.70	63.67 ± 16.89[a]	<2
假手术组	31.73 ± 1.18	41.33 ± 8.50[ac]	<2
手术对照组	34.93 ± 7.98	73.33 ± 19.73	<2
6%燕窝处理组	29.82 ± 5.30	71.80 ± 11.97	<2
3%燕窝处理组	28.30 ± 8.21	52.67 ± 9.24[ac]	<2

[a]*P*<0.05 *vs* 手术对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 6%燕窝处理组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转移酶.

拭子涂片观察阴道脱落上皮细胞而证实了模型制备的成功并保证对照组和假手术组大鼠在处死前处于低雌激素水平. 同时通过体质量观察, 发现手术对照组体质量增加明显高于其他组, 这一特征符合绝经后女性体质量的改变.

已有研究[12-14]表明, 在更年期转换阶段或绝经期后, 女性罹患非酒精性肝病率大大提升, 在更年期前, 男性非酒精性肝病患病率明显高于女性, 但是在女性进入更年期后, 肝脏相关性疾病患病率高于同年龄段男性[15,16]. 临床问卷调查结果显示更年期女性非酒精性肝病患病率比更年期前妇女患病率高33%[17], 同样的, 横断面调查研究也同样支持以上结论[18]. 我们对手术绝经大鼠肝功能检测中, ALT、GGT各实验组均处于正常值范围, 虽然手术对照组中ALP水平与假手术组比较具有统计学意义, 但是各组ALP水平均处于正常范围内[19]. 由于肝脏代偿能力很强, 目前尚无特异性强、敏感性高、包括范围广的肝功能检测方法, 因此即使肝功能检查结果正常也不能排除肝脏功能的

减退. 特别是在肝脏损害早期, 肝功能往往表现为正常值.

肝脏是人体的“加工厂”, 承担着解毒、代谢、分泌胆汁、免疫防御等功能, 是最易受氧化应激损伤的脏器, 因此在肝脏疾病早期就可表现为氧化还原状态的失衡[20]. 我们同时检测影响氧化还原“天平”的两侧: 氧化损伤与抗氧化水平. 抗氧化物SOD和CAT可以清除自由基的产生避免氧化损伤[21], 在实验中我们发现, 手术对照组大鼠抗氧化物SOD和CAT水平明显低于假手术组的对照组, 表明绝经后抗氧化酶减少, 自由基清除能力下降, 肝脏的氧化损伤加强. 而肝脏的氧化损伤是引起肝脏相关性疾病的主要发病机制之一, 比如肝硬化、肝癌[22-24]. 另一方面, MDA作为脂质过氧化标志物, 在手术对照组中明显升高, 意味着绝经后肝脏脂质过氧化水平过高. 高反应活性的脂自由基可破坏DNA和分子结构, 导致机体损伤, 细胞破坏, 人体衰老等[25].

燕窝主要成分为蛋白质和糖蛋白, 总量达到67%[26], Yida等[27]报道燕窝水提物及酶解产物具有很强的抗氧化能力. 其他实验小组也提供了一些证据, 表明燕窝不但具有抗氧化能力, 还具有激素样功能[28]. 我们继往研究发现燕窝在更年期衰老大鼠模型中, 通过抑制晚期糖基化终末产物调节脑组织氧化应激状态, 抑制神经细胞凋亡发挥神经退行性保护作用; 并且报道了燕窝水提物及其生物标志物乳铁蛋白、唾液酸、卵转铁蛋白均具有较强的抗氧化活性[9]. 根据我们前期的研究, 研究采用2种剂量燕窝(6%和1.5%)干预处理手术绝经大鼠12 wk, 通过对其氧化应激状态的观察发现, 燕窝可以削弱绝经引起的氧化应激失衡, 维护肝脏的氧化还原状态. 一方面, 高浓度和低浓度燕窝均可提高肝脏抗氧化酶活性, 尤其是6%燕窝处理组表现了更高的抗氧化酶活性. 脂质过氧化反应标志物(MDA)结果证明了燕窝具有抗指质过氧化能力, 这与以前的报道相一致.

同时, 为了进一步研究燕窝抗肝脏氧化的机制, 我们检测了与抗氧化相关基因的mRNA水平. *SOD*1/2/3及*PARP*1四个抗氧化基因在燕窝组均表现为升高, 可以抵抗绝经引起的抗氧化酶表达量低的现象, 并且燕窝的抗氧化作用表现为剂量依赖性表现, 即高剂量燕窝抗氧化活性高, 较低剂量燕窝抗氧化水平低于高剂量燕窝抗氧化能力.

总之, 燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 可明显改善绝经后大鼠肝脏的氧化损伤状态, 并且在转录水平探讨了其相关机制. 但是, 因为氧化应激状态的复杂性, 我们仍然需要进一步研究燕窝通过哪种通路影响的氧化还原水平, 以及燕窝中的哪种成分发挥了主要作用.

同行评价

本研究具有一定的创新点, 实验结果对提示燕窝作为肝病特别是绝经后肝脏相关疾病的辅助治疗提供了一定的实验依据, 有一定的可读性和科学性.

4 参考文献

1 Brady CW. Liver disease in menopause. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7613-7620 [PMID: 26167064 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7613]

2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
3 Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology* 2013; 145: 375-382.e1-e2 [PMID: 23583430 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.005]
4 The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Women's health stats and facts 2011. Available from: URL: http: //www.acog.org/-/media/NewsRoom/MediaKit.pdf
5 Guo CT, Takahashi T, Bukawa W, Takahashi N, Yagi H, Kato K, Hidari KI, Miyamoto D, Suzuki T, Suzuki Y. Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection. *Antiviral Res* 2006; 70: 140-146 [PMID: 16581142]
6 Wong RS. Edible bird's nest: food or medicine? *Chin J Integr Med* 2013; 19: 643-649 [PMID: 23975128 DOI: 10.1007/s11655-013-1563-y]
7 Matsukawa N, Matsumoto M, Bukawa W, Chiji H, Nakayama K, Hara H, Tsukahara T. Improvement of bone strength and dermal thickness due to dietary edible bird's nest extract in ovariectomized rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 590-592 [PMID: 21389609]
8 Marcone MF. Characterization of the Edible bird's nest the "Caviar of the East". *Food research international* 2005, 38: 1125-1134 [DOI: 10.1016/j.foodres.2005.02.008]
9 Hou Z, Imam MU, Ismail M, Azmi NH, Ismail N, Ideris A, Mahmud R. Lactoferrin and ovotransferrin contribute toward antioxidative effects of Edible Bird's Nest against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human SH-SY5Y cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2015; 79: 1570-1578 [PMID: 26057702 DOI: 10.1080/09168451.2015.1050989]
10 Zhiping H, Imam MU, Ismail M, Ismail N, Yida Z, Ideris A, Sarega N, Mahmud R. Effects of edible bird's nest on hippocampal and cortical neurodegeneration in ovariectomized rats. *Food Funct* 2015; 6: 1701-1711 [PMID: 25920003]
11 Høegh-Andersen P, Tankó LB, Andersen TL, Lundberg CV, Mo JA, Heegaard AM, Delaissé JM, Christgau S. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R169-R180 [PMID: 15059281]
12 Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138-143 [PMID: 16706825]
13 Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007; 133: 1814-1820 [PMID: 18054554]
14 Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006; 26: 856-863 [PMID: 16911469]
15 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233]
16 Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38: 954-961 [PMID: 14614602]
17 Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U, Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007; 56: 594-595 [PMID: 17369390]
18 Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol* 2010; 9: 402-409 [PMID: 21057159]
19 郭建生, 胡还甫, 郭璇. Wistar大鼠血液生化指标正常参考值范围的研究. 中医药导报 2008; 14: 7-8
20 Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J* 2012; 441: 523-540 [PMID: 22187934 DOI: 10.1042/BJ20111451]
21 Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533 [PMID: 7737461]
22 Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3: 73-80 [PMID: 19149749]
23 Jüngst C, Cheng B, Gehrke R, Schmitz V, Nischalke HD, Ramakers J, Schramel P, Schirmacher P, Sauerbruch T, Caselmann WH. Oxidative damage is increased in human liver tissue adjacent to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 39: 1663-1672 [PMID: 15185308]
24 Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet J, Murillo ML, Carreras O. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci* 2014; 94: 158-163 [PMID: 24157457 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.008]
25 Sawada M, Carlson JC. Changes in superoxide radical and lipid peroxide formation in the brain, heart and liver during the lifetime of the rat. *Mech Ageing Dev* 1987; 41: 125-137 [PMID: 2828774]
26 Wu Y, Chen Y, Wang B, Bai L, Ge Y, Yuan F. Application of SYBR green PCR and 2DGE methods to authenticate Edible bird's nest food. *Food research international* 2010; 43: 2020-2026 [DOI: 10.1016/j.foodres.2010.05.020]
27 Yida Z, Imam MU, Ismail M. In vitro bioaccessibility and antioxidant properties of edible bird's nest following simulated human gastro-intestinal digestion. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 468 [PMID: 25475744 DOI: 10.1186/1472-6882-14-468]
28 Ma F, Liu D, Dai M. The effects of the Edible bird's nest on sexual function of male castrated rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 6: 2875-2879 [DOI: 10.5897/AJPP12.307]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5521

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5521-5526
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用

刘华一, 王秀娟, 张 莎, 杨 阔, 于 磊

刘华一, 王秀娟, 杨阔, 天津市中医药研究院附属医院脾胃科 天津市 300120

张莎, 天津市和平区中医医院中医科 天津市 300050

于磊, 天津中医药大学金匮教研室 天津市 300193

刘华一, 教授, 主任医师, 研究员, 博士生导师, 主要从事脾胃病的科研与临床研究.

天津市卫生局科技基金重点资助项目, No. 13KG137

作者贡献分布: 此课题由刘华一与王秀娟设计; 病例搜集由杨阔与于磊完成; 血清学检测由张莎与杨阔操作完成; 论文写作由刘华一与张莎完成.

通讯作者: 刘华一, 教授, 主任医师, 300120, 天津市红桥区北马路354号, 天津市中医药研究院附属医院脾胃科.
15900369830@163.com

收稿日期: 2015-09-07
修回日期: 2015-10-26
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer

Hua-Yi Liu, Xiu-Juan Wang, Sha Zhang, Kuo Yang, Lei Yu

Hua-Yi Liu, Xiu-Juan Wang, Kuo Yang, Department of Spleen and Stomach, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Sha Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Tianjin Heping District, Tianjin 300050, China

Lei Yu, Jingui Teaching and Research Office, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Public Health Bureau, No. 13KG137

Correspondence to: Hua-Yi Liu, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, 354 Beima Road, Hongqiao District, Tianjin 300120, China. 15900369830@163.com

Received: 2015-09-07
Revised: 2015-10-26
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To assess the value of combined detection of serum pepsinogen (PG) and MG-Antigen7-Ag (MG7-Ag) in the diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer (PLGC).

METHODS: The study included 102 patients with digestive tract symptoms who sought medical treatment at Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital. According to endoscopic and pathological results, the patients were divided into two groups, 65 patients with PLGC and 37 with benign lesions. Additionally, 30 healthy volunteers were included in a normal control group. These three groups were subjected to PG Ⅰ, PGⅡ, PGR and MG7-Ag detection tests. Using endoscopic and pathology results as a standard, the correlation of PG and MG7-Ag with gastric lesions was determined.

RESULTS: Compared with the normal control group and benign gastric lesion group, serum

背景资料
近年来研究发现, 早期胃癌术后存活率高, 且有诸多肿瘤标志物(tumor marker, TM)的改变可以提示胃癌的发生发展, 故找出针对胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)高敏感度与特异度的TM, 以便进行广泛筛查是研究关键.

同行评议者
朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

研发前沿
本文提示了PLGC患者血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-Antigen7-Ag, MG7-Ag)含量较正常对照组和胃良性病变组含量有所改变，但是PG、MG7-Ag与PLGC相关症状是否存在一定关系，且本文研究范围仅在中国北方地区，其他地区未包含在本研究内，这些问题都值得进一步研究.

PGⅠ and PGR levels were significantly reduced ($P < 0.05$), and PGⅡ and MG7-Ag levels were significantly increased ($P < 0.05$) in the PLGC group. The sensitivity of combined detection of serum PG and MG7-Ag in the diagnosis of PLGC was 92.3%, which was significantly higher than those of single tumor marker (TM) detection; and the specificity was 90.0%, which was not significantly different from those of single TM detection.

CONCLUSION: The combined detection of PG and MG7-Ag in the diagnosis of PLGC has high sensitivity, good specificity, and can be used as a good index for screening of PLGC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PLGC; Pepsinogen; MG7-Ag

Liu HY, Wang XJ, Zhang S, Yang K, Yu L. Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5521-5526 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5521.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5521

摘要

目的: 探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-Antigen7-Ag, MG7-Ag)联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值.

方法: 对因上消化道症状就诊于天津市中医药研究院附属医院, 并行胃镜和病理检查的102例患者, 依据结果分为胃癌前病变组65例和胃良性病变组37例, 另取体检中心健康体检者30例作为正常对照组. 对3组人员进行胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)、胃蛋白酶原Ⅱ(PGⅡ)及PGR和胃癌单克隆抗体(MG7-Ag)检测. 得出结果后结合胃镜及病理综合分析两项血清学指标与胃黏膜状态的相关性.

结果: 与正常对照组和胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清PGⅠ、PGR水平均明显降低($P<0.05$), 而PGⅡ和MG7-Ag水平明显增高($P<0.05$). PG、MG7-Ag联合检测胃癌前病变的灵敏度为92.3%, 高于单项肿瘤标志物检测的敏感度; 其特异性为90.0%, 较单项指标无明显差别.

结论: PG与MG7-Ag联合检测对胃癌前病变的诊断敏感性高, 特异性佳, 可以作为胃癌前病变筛查的良好指标, 值得向临床进一步推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌前病变; 胃蛋白酶原; 胃癌单克隆抗体

核心提示: 本文采用酶联免疫吸附法检测血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-antigen7-Ag, MG7-Ag), 发现两者联合检测对胃癌前病变的诊断敏感性高, 特异性佳, 可以作为胃癌前病变筛查的良好指标, 值得向临床进一步推广.

刘华一, 王秀娟, 张莎, 杨阔, 于磊. 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5521-5526 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5521.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5521

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 据不完全统计, 中国胃癌死亡率25.2/10万(男性32.8/10万、女性17/10万), 约占全部肿瘤死亡的23.2%. 目前, 国内外专家一致认为, 胃癌的发生模式为“正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-胃癌”. 慢性萎缩性胃炎伴异型增生、肠腺化生被世界卫生组织列为胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)[1], 若能及早识别和控制则可能抑制其向胃癌发展, 则对胃癌二级预防的开展具有重要的意义. 目前, 对PLGC的确诊一般采用纤维胃镜配合病理活检, 此方法被誉为“金标准”, 是最可靠的诊断方法. 但由于此种方法需要具备先进仪器和专门的操作人员, 价格较贵, 而且检查时患者有一定的痛苦, 不适宜大规模普查时使用. 由此可知, 人们更希望能找到一种简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的检查方法, 这一方法可配合胃镜对PLGC进行辅助诊断, 甚或取代胃镜对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的. 血清肿瘤标志物(tumor marker, TM)具有简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的特性, 可配合胃镜对PLGC进行辅助诊断, 甚或取代胃镜对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的. 近几年, 针对PLGC相关TM的研究大量涌现, 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)含量在一定

相关报道
吴瑾等通过研究发现, 从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、萎缩性胃炎/异型增生到胃癌, 血清MG7-Ag、PGA、PGC含量会呈现递增或递减的趋势, 提示检测结果与胃黏膜状态有关, 联合检测可以作为胃癌早期诊断的有效指标.

表 1　研究对象基本信息、各组血清PGⅠ、PGⅡ、PGR和MG7-Ag水平

项目	正常对照组	胃良性病变组	胃癌前病变组
n	30	37	65
性别			
男	17	23	35
女	13	14	30
平均年龄(岁)	51.60 ± 10.57	51.57 ± 10.94	55.77 ± 12.40[ac]
PGⅠ(ng/mL)	93.67 ± 12.10	95.59 ± 11.42	67.85 ± 21.23[ac]
PGⅡ(ng/mL)	10.67 ± 2.14	11.09 ± 2.43	12.78 ± 3.10[ac]
PGR	9.05 ± 1.48	8.77 ± 1.91	5.53 ± 1.71[ac]
MG7-Ag(U/mL)	1.48 ± 0.69	1.62 ± 0.66	2.83 ± 1.30[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常对照组, [c]*P*<0.05 *vs* 胃良性病变组. PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体.

创新盘点

胃镜配合病理活检被誉为胃癌前病变诊断的“金标准”, 血清PG与MG7-Ag检测与此方法相比具有简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的优点, 有望对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的.

程度上可以反映胃黏膜的形态和功能[2,3], 胃癌单克隆抗体(MG-antigen7-Ag, MG7-Ag)也对胃癌诊断具有特异性[4], 是胃癌诊断的良好指标. 本研究目的是探讨PG与MG7-Ag联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-09/2015-01因上消化道症状就诊于天津市中医药研究院附属医院脾胃科门诊和病房患者共102例, 以及同期体检中心健康体检者30例. PG试剂盒购自北京美康生物公司, MG7-Ag试剂盒购自武汉华美生物公司.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参考1996年《胃炎新分类悉尼系统》慢性萎缩性胃炎诊断标准, 2004年中华医学会消化内镜分会《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗试行意见》中胃镜分级标准以及2013年中华医学会消化病学分会《中国慢性胃炎共识意见》中病理诊断标准制定PLGC的西医诊断标准. 参考2013年《中国慢性胃炎共识意见》中有关慢性非萎缩性胃炎(即慢性浅表性胃炎)的相关内容制定胃良性病变诊断标准.

1.2.2 分组: 102例患者行胃镜检查及病理活检, 并依据胃镜和病理结果分为2组, 符合PLGC西医诊断标准的分为胃癌前病变组, 共65例; 符合胃良性病变诊断标准的分为胃良性病变组, 共37例. 另选天津市中医药研究院附属医院同期体检中心健康体检者30例作为正常对照组, 均证实无胃、肠、心、肝、肾等疾病. 表1为纳入本次研究的所有研究对象的性别构成与平均年龄. 各组性别及年龄构成均无统计学差异(*P*>0.05).

1.2.3 血清胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体的检测: 取受检者空腹静脉血5 mL, 分离血清后迅速冷冻, 存于-80 ℃冰箱中待测. 采用酶联免疫吸附法检测血清PGⅠ、PGⅡ和MG7-Ag, 计算PGⅠ/PGⅡ的比值PGR.

1.2.4 评价方法与标准: PGⅠ<67 ng/mL且PGR<7.5为阳性, MG7-Ag>3 U/mL为阳性, 分别计算PG与MG7-Ag以及联合检测胃癌前病变的灵敏度、特异度, 比较其表达效果, 筛选出最佳表达的检测方式.

统计学处理 采用Epidata3.1软件双人双轨录入调查表资料, 核查无误后转入SPSS16.0统计学软件进行数据分析, 计量数据以mean±SD表示, 2组间数据行独立样本*t*检验, 多组间数据采用方差分析, 率的比较采用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组血清PGⅠ、PGⅡ水平和PGR变化 各组血清PGⅠ、PGⅡ水平和PGR(表1). 与正常对照组比较, 胃癌前病变组血清PGⅠ、PGR均明显降低(*P*<0.05), 而PGⅡ明显增高(*P*<0.05), 胃良性病变组血清PGⅠ、PGⅡ和PGR差异无统计学意义(*P*>0.05); 与胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清PGⅠ、PGR均明显降低(*P*<0.05), 而PGⅡ明显增高(*P*<0.05).

2.2 各组血清MG7-Ag水平变化 各组血清MG7-Ag水平如表1. 与正常对照组比较, 胃癌前病变组血清MG7-Ag明显升高(*P*<0.05), 胃

应用要点
本研究结果显示PLGC患者血清PGⅠ、PGR水平降低, PGⅡ、MG7-Ag水平增高, 联合检测具有高灵敏度和特异性, 对PLGC具有诊断价值.

表 2 不同胃黏膜病变患者血清PG、MG7-Ag单独检测的灵敏度 %(n_1/n)

分组	n	PG	MG7-Ag
正常对照组	30	10.00(3/30)	6.67(2/30)
胃良性病变组	37	8.11(3/37)	5.41(2/37)
胃癌前病变组	65	86.15(56/65)	43.08(28/65)

PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体.

表 3 血清PG、MG7-Ag联合检测胃癌前病变的灵敏度与特异度 (%)

联合方式	检测指标	灵敏度	特异度
并联	PGⅠ<67且PGR<7.5或MG7-Ag>3	92.3[ac]	90.0
串联	PGⅠ<67且PGR<7.5且MG7-Ag>3	40.0	93.3

[a]P<0.05 *vs* PG单独检测组; [c]P<0.05 *vs* MG7-Ag单独检测组. PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体.

良性病变组血清MG7-Ag差异无统计学意义(P>0.05); 与胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清MG7-Ag明显升高(P<0.05).

2.3 不同胃黏膜病变患者血清PG、MG7-Ag单独及联合检测的灵敏度和特异性 胃癌前病变组患者血清PG、MG7-Ag的阳性率明显高于正常对照组(P<0.01). PG、MG7-Ag诊断胃癌前病变的灵敏度分别为86.15%、43.08%(表2), 特异性分别为90.00%、93.33%. 两项肿瘤标志物联合检测(并联法)的灵敏度为92.3%, 高于单项肿瘤标志物检测的敏感度(P<0.05); 其特异性为90.0%, 较单项指标无明显差别. 两项肿瘤标志物联合检测(串联法)的灵敏度为40.0%, 低于单项肿瘤标志物检测的敏感度(P<0.05); 其特异性为93.3%, 较单项指标无明显差别(表3).

3 讨论

PG是一种具有消化功能的内切蛋白酶前体, 属于天冬氨酸蛋白水解酶, 根据生化特征和免疫活性可将胃蛋白酶原分为两种不同的亚群: PGⅠ和PGⅡ[5]. PGⅠ主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌, PGⅡ除由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外, 贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液颈细胞以及端十二指肠Brunner腺分泌, 前列腺和胰腺也能产生少量PGⅡ[6]. 正常情况下, 胃黏膜合成的PG大部分进入胃腔, 经胃酸作用水解活化成为胃蛋白酶, 发挥消化蛋白质的作用, 仅约1%的PG透过胃黏膜毛细血管扩散进入血循环, 因此可以在血中检测, 故血清PG浓度可反映胃黏膜PG分泌水平[7].

本研究中胃癌前病变患者血清PGⅠ水平明显低于胃良性病变组和正常对照组(P<0.05), 说明胃黏膜在萎缩时, 主细胞和黏液颈细胞数量减少, 且发生假幽门腺化生和肠腺化生, 使PGⅠ分泌减少, 故血清PGⅠ水平也随之下降. 胃良性病变患者血清PGⅠ水平稍高于正常对照组, 也许与浅表性胃炎或胃黏膜糜烂时胃泌酸腺细胞功能增强有关, 胃酸分泌增多则PGⅠ相应升高. 胃癌前病变患者血清PGⅡ水平明显高于胃良性病变组和正常对照组(P<0.05), 可能与胃窦炎症刺激、假幽门腺化生有关. 但当胃黏膜发生严重萎缩形成多灶性萎缩性胃炎或伴肠腺化生、不典型增生时, 胃所有腺体的分泌功能均受损, 血清PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ(PGR)均下降. 通过本研究结果可以发现, 检测血清PG可以间接反映不同部位胃黏膜的病理形态和功能特征, 具有胃底腺黏膜“血清学活检”的作用, 从而对胃黏膜状态进行动态监测与管理. 这一结论与许多专家的看法一致, Sun等[8]在中国北部的流调显示, 萎缩性胃炎组(AG)和胃癌组(GC)的血清PGⅠ水平及PGR比值明显低于正常组, 但AG与GC组间差异不明显. 张丽[9]研究发现慢性浅表性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组及胃癌组中血清PGⅠ与PGR逐渐降低, 以胃癌组最明显, 而各组血清PGⅡ无明显变化. 凌鑫等[10]通过胃镜病理分组研究表明不同胃黏膜病变PG组织学表达程度及血清PGⅠ/PGⅡ值测定均可以作为胃良、恶性病变

筛查的可靠指标, 且对胃黏膜疾病的大规模筛查具有实用价值.

胃癌相关抗原(MG7-Ag)是于20世纪80年代由我国著名教授樊代明等[11]采用胃癌细胞株MKN24629作为免疫原来免疫小鼠而制备的胃癌单克隆抗体, 通过免疫组织化学证实MG7-Ag主要在胃癌组织中表达, 而正常的消化系组织中表达不明显. MG7-Ag属于一种非特异性的膜表面抗原, 在正常人血液中含量极低, 人体内的相关抗体不会对其产生免疫应答反应或仅发生微量的免疫耐受, 这些轻微的反应对机体不会产生损伤. 若肿瘤一旦发生, 在机体内外各种致癌因子的作用下, 正常组织细胞便会发生改变, 首先表现在膜表面糖蛋白结构上, 相应的抗原决定簇随即表达出质和量方面的变异, 变异之后的抗原分泌入血后微量的相应抗体便会与之发生作用, 即出现抗原-抗体特异性结合反应. 若此时测定抗原-抗体结合率便可以反映出机体肿瘤相关抗原量的多少, 以便可以对肿瘤的发生和发展进行评估判断. 李小平等[12]通过研究发现胃癌、胃癌前病变组血清MG7-Ag检测阳性率分别为88.33%和47.05%, 明显高于胃炎病变组和正常对照组(P<0.05), 血清MG7-Ag作为早期胃癌的预警标志物, 适宜向临床大规模推广. 黄立群等[13]发现胃癌前期病变患者血清MG7-Ag阳性率明显高于慢性胃炎(P<0.01), 提示癌变过程异常增生的胃上皮具有的抗原性质发生了改变, 继之出现了MG7-Ag的表达.

本研究中胃癌前病变组血清MG7-Ag的表达水平显著高于胃良性病变组和正常对照组(P<0.05), 而良性病变组与正常对照组之间MG7-Ag的表达水平无显著差异(P>0.05); 结果显示患者胃黏膜在由良性病变向癌前病变发展的过程中血清MG7-Ag的表达水平呈递增趋势, 提示在癌变过程中胃黏膜上皮的抗原性质发生变化, 随即出现MG7-Ag表达的改变. 对这一阶段的患者进行定期随访, 持续观察其含量变化, 有望提高早期胃癌的检出率.

分子生物学认为, 肿瘤细胞在增殖的过程中遗传基因容易发生变异, 因此每个肿瘤实体中都可能存在着生物学特性有很大不同的细胞, 其表面的受体、抗原表位、表达的基因产物、生长速度等方面都可能相去甚远, 故单个肿瘤细胞产生的标志物也不尽相同. 胃癌前病变在向胃癌转化的过程中会逐步产生多种标志物, 这些标志物对胃癌诊断的敏感性和特异性也有所差别, 单独诊断具有一定的局限性, 而联合检测可以取长补短, 提高准确率, 以达到早期胃癌筛查和诊断的目的. 吴瑾等[14]通过研究发现, 胃癌患者血清MG7-Ag、PGA、PGC三者联合检测阳性率为93. 55%, 萎缩性胃炎患者阳性率为53.33%、异型增生患者阳性率为54.55%, 且均较单一指标检测阳性率高. 王云峰等[15]通过分组检测血清PGⅠ、PGR和MG7-Ag后得出结论: 三者联合检测对胃癌的检出率为90%, 对萎缩性胃炎的检出率为55%, 明显高于单独检测MG7-Ag或PGⅠ+PGR的阳性率(P<0.05), 且三者在健康人和良性疾病患者血清中呈低表达, 具备区别肿瘤良恶性的能力, 具有诊断价值.

本研究根据试剂盒要求, 将PGⅠ<67 ng/mL且PGR<7.5定为血清PG阳性, 将MG7-Ag>3 U/mL定为血清MG7-Ag阳性. 以此标准计算胃癌前病变患者两者联合检测阳性率为92.3%, 较单独一项检测阳性率高(P<0.05), 这可能与MG7-Ag和PG产生和分泌的机制不同有关. 此种联检方式提高了诊断胃癌前病变的敏感度, 有望应用于临床, 提升早期胃癌的检出水平.

名词解释

胃癌前病变: 目前国内外公认的胃癌一般发生模式为“正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-非典型增生-胃癌”. 其中慢性萎缩性胃炎伴不典型增生、肠上皮化生称为PLGC, 是病理概念.

4 参考文献

1 Venerito M, Nardone G, Selgrad M, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer--epidemiologic and clinical aspects. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 32-37 [PMID: 25167943 DOI: 10.1111/hel.12164]

2 Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13842-13862 [PMID: 25320521 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842]

3 李红涛, 吴开春, 李彩宁, 乔泰东, 郝志明, 王新, 苗继延, 丁杰, 樊代明. 血清胃蛋白酶原诊断胃体膜萎缩的研究. 中华内科杂志 2004; 43: 141-142

4 郭冬丽, 宁佩芳, 王兰, 袁媛. 胃癌及癌前状态MG7表达的动态观察及分析. 中华流行病学杂志 2003; 24: 494-497

5 Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res* 2000; 41: 265-281 [PMID: 10675278]

6 Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009; 21: 78-81 [PMID: 19691778 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00839.x]

7 Kageyama T. Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 288-306

同行评价

慢性萎缩性胃炎伴异型增生、肠腺化生被世界卫生组织列为胃癌前病变, 若能及早识别和控制则可能抑制其向胃癌发展. 该临床实验研究探讨了血清胃蛋白酶原(PG)与胃癌单克隆抗体(MG7-Ag)联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值, 有望应用于临床, 提升早期胃癌的检出水平.

[PMID: 11915945]

8 Sun LP, Gong YH, Wang L, Yuan Y. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6562-6567 [PMID: 18161928]

9 张丽. 胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ在早期胃癌普查中的价值. 中国实用医药 2014; 9: 95

10 凌鑫, 汤金海, 沈国荣, 沈昊, 杨鸿林. 血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值. 临床军医杂志 2012; 40: 336-338

11 樊代明, 张学庸, 陈希陶, 牟震先, 胡家露, 乔太东, 陈宝军, 王俊义, 张贞乾,高志清. 抗低分化胃癌细胞系MKN24629单克隆抗体的制备及免疫组化鉴定. 解放军医学杂志 1988; 13: 12-15

12 李小平, 岑志恒. 血清MG7-Ag对胃癌诊断的应用价值. 现代检验医学杂志 2007; 22: 37-38

13 黄立群, 郭光华, 黄杰雄, 彭秀芸, 任军. 血清肿瘤标志物MG7-Ag在胃癌诊断中的意义. 中国医师杂志 2002; 4: 691-692

14 吴瑾, 刘丹, 吴华星, 赵宁. 血清MG7-Ag与PG联合检测对胃癌早期诊断的临床应用价值. 现代肿瘤医学 2008; 16: 390-393

15 王云峰, 高美华. 血清PG和MG7-Ag联合检测在胃癌诊断中的应用研究. 免疫学杂志 2011; 27: 1074-1077

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5527

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5527-5532
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施

宋聪华, 周小江, 刘 丕, 曾 皓, 朱 勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

宋聪华, 硕士, 医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 此课题由周小江设计; 临床内镜工作主要由周小江、刘丕、曾皓、朱勇、刘志坚、郭贵海、李国华、陈幼祥及吕农华主持完成; 数据整理、提取及分析由宋聪华与周小江共同完成; 本文由宋聪华起草; 周小江对全文的重要知识内容进行分析、解读及批评性修改.

通讯作者: 周小江, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. yfyzxj1970@163.com
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2015-09-26
修回日期: 2015-11-01
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla

Cong-Hua Song, Xiao-Jiang Zhou, Pi Liu, Hao Zeng, Yong Zhu, Zhi-Jian Liu, Gui-Hai Guo, Guo-Hua Li, You-Xiang Chen, Nong-Hua Lv

Cong-Hua Song, Xiao-Jiang Zhou, Pi Liu, Hao Zeng, Yong Zhu, Zhi-Jian Liu, Gui-Hai Guo, Guo-Hua Li, You-Xiang Chen, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Jiang Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzxj1970@163.com

Received: 2015-09-26
Revised: 2015-11-01
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To investigate the endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla.

METHODS: Clinical data for 8869 consecutive patients who underwent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) from May 2007 to May 2015 at the First Affiliated Hospital of Nanchang University were reviewed. Of these patients, 43 cases of ectopic duodenal papilla were identified and analyzed retrospectively to summarize the location of ectopic papilla, related disease, and key points of ERCP diagnosis and management.

RESULTS: Among the 43 cases, 36 had obvious ectopic orifice and 7 did not. Ectopic papilla were located in the duodenal bulb in 7 cases, in the junction of the bulb and the descending portion of the duodenum in 34 cases, and in the horizontal portion of the duodenum in 2 cases. The related diseases were choledocholithiasis without complications in 27 cases, acute obstructive suppurative cholangitis in 5 cases, biliary pancreatitis in 7, simple bile duct cystic dilatation in 3, and choledochectasia with pancreatic divisum in 1. Ultimately, 36 patients underwent ERCP and 30 (83.33%) were succeeding in biliary cannulation. There was 1 case of cholangitis, 1 case of mild acute pancreatitis and 2 cases of hyperamylasemia. No hemorrhage or perforation occurred.

CONCLUSION: The location of ectopic duodenal papilla is diverse, with the junction of the bulb and the descending portion of the duodenum being the most common site. Skilled operations

背景资料
十二指肠乳头异位虽然少见, 但可引起一系列病理生理变化, 是胆管炎、胆总管结石、急慢性胰腺炎、难治性消化性溃疡以及不明原因的腹痛、黄疸或消化系出血的致病因素.

同行评议者
郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科

■研发前沿
目前经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是诊治胆胰疾病的重要手段, 十二指肠乳头异位的存在将使选择性插管诊治胆胰疾病的难度和风险增加, 因此掌握此类疾病有助于提高内镜诊治水平, 然而关于这方面的研究报道仍较少.

may contribute to improving the success rate and decreasing complications of ERCP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ectopic duodenal papilla; ERCP; Pancreaticobiliary disease

Song CH, Zhou XJ, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Liu ZJ, Guo GH, Li GH, Chen YX, Lv NH. Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5527-5532 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5527.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5527

摘要

目的: 探讨十二指肠乳头异位的内镜下特点与经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)应对措施.

方法: 回顾性分析2007-05/2015-05南昌大学第一附属医院消化内科8869例经ERCP诊治的患者临床资料, 其中确诊为十二指肠乳头异位43例, 总结十二指肠乳头异位部位、相关胆胰疾病及ERCP诊治要点.

结果: 十二指肠乳头异位开口显露36例, 未见明确开口7例; 异位于十二指肠球部7例, 球降交界处34例, 水平部2例; 诊断胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆总管扩张合并胰腺分裂症1例; 行ERCP胆管插管36例, 成功30例, 插管成功率83.33%; 术后并发胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血和穿孔等其他并发症.

结论: 十二指肠乳头异位部位呈多样性, 且以球部和球降交界处多见, 对此熟练采取相应措施有助于提高ERCP的成功率和减少并发症的发生.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 十二指肠乳头异位; 经内镜逆行胰胆管造影术; 胆胰疾病

核心提示: 本研究显示内镜下十二指肠乳头异位的部位呈多样性, 且乳头异位部位以球部和球降交界处多见, 对此熟练采取相应措施将有助于提高经内镜逆行性胰胆管造影术的成功率和减少并发症的发生.

■相关报道
Lindner等研究发现十二指肠乳头异位于十二指肠降部远端与水平部之间最常见, 少部分异位于十二指肠降部上段、球部, 而胃、空肠等其他部位则极为罕见.

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华.十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5527-5532 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5527.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5527

0 引言

十二指肠乳头异位(duodenal papilla ectope, DPE)是指胆胰管共同开口位于十二指肠降部中段背内侧壁以外的其他部位, 亦称胆胰管开口异位[1]. 十二指肠乳头异位可引起一系列病理生理变化, 是胆管炎、胆总管结石、急慢性胰腺炎、难治性消化性溃疡以及不明原因的腹痛、黄疸或消化系出血的致病因素[2]. 此外, 还有十二指肠乳头异位合并胆管囊肿、胆胰管汇流异常或消化系肿瘤的报道[3,4]. 可见, 十二指肠乳头异位在胆胰疾病中的作用和意义不可忽视. 目前经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是诊治十二指肠乳头异位的重要手段, 实践表明后者的存在将使选择性插管诊治胆胰疾病的难度增加[5], 然而关于这方面的研究报道仍较少. 因此, 本文通过回顾性分析南昌大学第一附属医院消化内科43例十二指肠乳头异位的ERCP诊治资料, 旨在探讨内镜下十二指肠乳头异位的内镜下特点及应对措施.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2007-05/2015-05南昌大学第一附属医院消化内科8869例经ERCP诊治的患者临床资料, 确诊为十二指肠乳头异位有43例. 其中, 男性37例, 女性6例, 年龄22-86岁, 男性平均年龄49.2岁±14.6岁, 女性平均年龄66.3岁±12.5岁. 这些患者均无胆肠吻合术史, 主要存在腹痛、发热、黄疸或呕吐等症状, 多数伴有血象及肝功能异常, 术前经完善腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等检查拟诊为胆(胰)管疾病, 无ERCP禁忌证. 所用主要器械为内窥镜(主要选择OLYMPUS TJF 240或TJF 260 V型十二指肠镜), ERCP插管造影套件(包括切开刀、高频电发生器、造影导管、Boston公司黄斑马导丝、三通连接管、带压力表的注射器及造影剂等), ERCP治

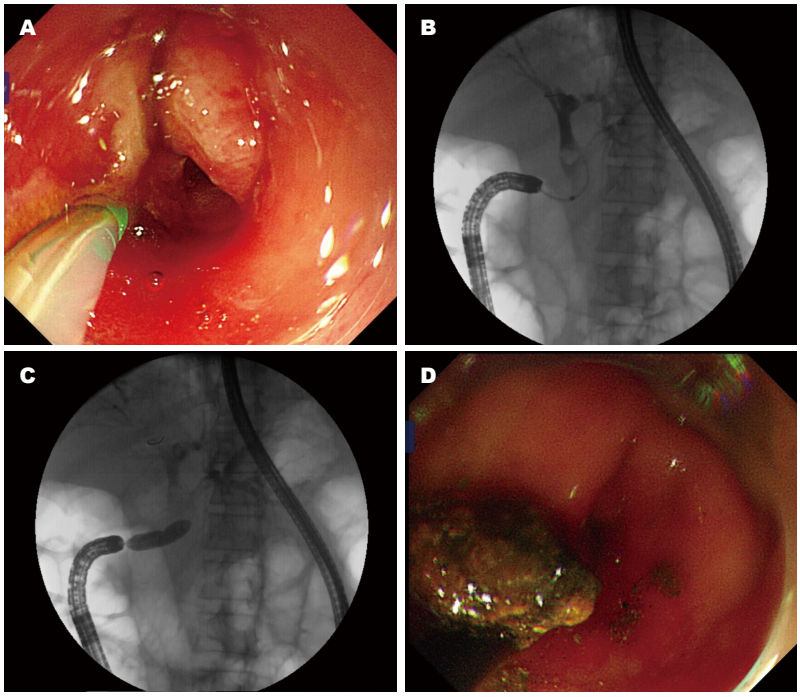


图 1 诊疗操作. A: 所见十二指肠乳头异位于球降交界处; B: 选择性胆管插管造影见一大小约1.0 cm×1.0 cm的结石影; C: 内镜下行十二指肠乳头球囊扩张术; D: 内镜下使用网篮和取石球囊取出结石.

创新盘点

虽然十二指肠异位较罕见, 但其与胆胰疾病密切相关, 因此掌握此类疾病和熟练运用相应措施对提高ERCP诊治水平具有重要意义. 目前对十二指肠乳头异位的研究多散见于病例报道类文献, 由于样本量少和临床资料有限, 因此未能把十二正常乳头异位内镜下特点和应对措施进行完善的归纳. 本研究基于长期的病例收集和临床的经验积累对此类情况进行了探讨.

疗设备(Wilson Cook公司QBD 1.0 cm×3.0 cm、1.4 cm×5.0 cm扩张球囊、Olympus取石篮或球囊、碎石器、鼻胆引流管和双猪尾塑料支架等).

1.2 方法

1.2.1 诊疗过程: 术前常规禁食12 h, 禁饮6 h. 取左侧俯卧体位, 建立静脉通道, 丙泊酚静脉麻醉下进行ERCP. 插入十二指肠镜, 首先寻找十二指肠乳头. 如在十二指肠降部中段背内侧壁反复寻找而未见十二指肠乳头时, 则提示胆胰管开口异位. 根据视频资料和操作记录, 对操作过程中遇到十二指肠乳头异位时所采取的应对措施进行分析和归纳.

1.2.2 术后处理: 术后平卧休息, 暂禁食1-2 d, 观察鼻胆管引流是否通畅, 注意腹痛、发热、黄疸、呕吐及大小便等变化情况, 监测生命体征、3、24 h血淀粉酶和24 h血常规等.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件, 对计数资料行χ^2检验或Fisher确切概率法, 以α = 0.05为检验水准, 当P<0.05时表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 镜下特点 所见异位胆胰管开口显露36例, 未见明确开口7例; 开口异位于十二指肠球部7例, 球降交界处(降部入口、降部高位)34例, 水平部2例(图1A); 诊断考虑胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆管扩张合并胰腺分裂症1例(图1B). 在34例乳头开口异位于球降交界处的患者中, 共有31例出现肠腔狭窄, 而异位于其他部位的9例患者中仅见1例肠腔狭窄发生, 分析显示球降交界处的乳头异位与其他部位相比, 肠腔狭窄的发生率具有显著统计学差异(P<0.01).

2.2 应对措施 仔细观察十二指肠降部皱襞黏膜并缓慢退镜, 甚至到胃腔内寻找异位开口, 必要时还可进镜至十二指肠水平部. 对无明显开口的乳头状结构可尝试用切开刀或造影导管联合导丝轻轻拨弄顶端黏膜或能暴露开口, 对高度可疑的开口行轻插管和低剂量造影观察, 若球降部狭窄或胃肠道术后解剖改变则可改用胃镜观察. 找到乳头开口后用造影导管或切开刀沿乳头11-12点方向行选择性胆管插管后造影以确定进入胆总管, 并能排除十二指肠重复畸形、双胆管、胆瘘、胆囊管开口等非观察对象. 乳头开口异位行内镜下取石时, 主要采用球囊扩张, 其中结石直径≤1 cm者选用直径1.0 cm的气囊, >1.0 cm用直径1.4 cm气囊, 其余诊疗同操作常规(图1C). 结果43例乳头异位

应用要点
掌握内镜下十二指肠乳头异位的表现特点将有助于提高内镜诊断水平, 对此若能准确判断并熟练运用有效的应对措施对ERCP选择性插管治疗胆胰疾病具有重要指导意义.

患者经行选择性胆管插管36例, 成功30例, 插管成功率83.33%(图1D). 术后并发胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血和穿孔等其他并发症.

3 讨论

十二指肠乳头异位是一种先天性的解剖异常, 总体发病率为5.6%-23.0%[6]. 相较上消化道X线造影、MRCP、PTC、超声内镜、术中胆道造影以及腹部超声、CT或MRI等检查方法而言, ERCP是目前诊断十二指肠乳头异位最为可靠的手段[3,7-9]. 需要注意的是, 诊断十二指肠乳头异位时应当与胆肠瘘、医源性胆肠重建以及其他类型的胆肠先天性异常连接相鉴别[10]. 随着诊疗水平的提高, 越来越多的十二指肠乳头异位病例被发现和报道. 但由于各地区医疗条件不同, 内镜下十二指肠乳头异位的诊断率尚无法完全统计. 研究期间在南昌大学第一附属医院行ERCP诊治的8869例患者中, 共发现十二指肠乳头异位43例, 所占比例(0.48%)与同类研究报道基本一致[5]. Disibeyaz等[5]还注意到十二指肠乳头异位患者中以男性为主, 本组男性37例, 女性6例, 非乳头异位患者中男性4693例, 女性4133例, 统计显示十二指肠乳头异位存在显著性别差异(P<0.01), 其原因尚不清楚, 可能与胆石症的性别差异有关. Lindner等[11]研究表明十二指肠乳头异位于十二指肠降部远端与水平部之间最常见, 少部分异位于十二指肠降部上段、球部, 而胃、空肠等其他部位则极为罕见. 本组开口异位于球部7例, 球降交界处(降部入口、降部高位)34例, 水平部2例, 也显示出十二指肠乳头异位部位的多样性, 但不同的是本组结果以球部和球降交界处多见, 究其原因可能是开口异位于这些部位容易形成溃疡和梗阻, 终因所致的疾病症状明显而就诊率高.

十二指肠乳头作为胰胆管的共同出口, 寻找他进入胰胆管是ERCP诊治的前提. 因此行ERCP操作时, 若在正常位置未发现十二指肠乳头, 则要高度怀疑乳头异位可能. 此时, 更应耐心、细致地观察管壁皱襞黏膜颜色、走行变化情况及有无胆汁流出, 对高度可疑的开口可试行插管造影加以确诊. 若因十二指肠变形狭窄、胃大部切除术后改变等可改用胃镜直视下观察可能视野更佳. 如常规胃镜手法仍无法通过狭窄处, 可尝试对狭窄处行球囊扩张后再插入内镜继续寻找胆管开口. 由于乳头可异位于十二指肠降部远端或水平部, 甚至亦有异位于胃、空肠近段的报道[3,12,13], 故结合术前检查结果必要时可继续进镜至十二指肠水平部远端, 然后再缓慢退镜观察. 可见, 在术前完善相关影像学检查尤其是MRCP结果对内镜下诊断十二指肠乳头异位具有重要参考意义. 本组资料中确诊乳头异位于球降交界处共34例, 其中有31例出现球降交界处狭窄, 与其他部位狭窄的发生率相比具有显著统计学差异(P<0.01). 其原因分析可能是异位于十二指肠降部上段或球部的开口由于距球部和幽门较近, 在胆汁、胃酸或胰液(酶)等混合因素作用下更容易发生炎症、溃疡及变形狭窄, 因此行内镜检查发现溃疡时更需要仔细观察其内是否有异常开口.

十二指肠乳头异位与多种胆胰疾病相关, 本组43例患者中胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆管扩张合并胰腺分裂症1例. 研究认为这可能是异位开口的胆总管与十二指肠之间成锐角畸形连接导致胆汁引流不畅继而出现胆汁淤积、结石形成有关[2]. 十二指肠乳头异位的治疗目前仍存在争议, 主要包括ERCP和手术2种方法. 胆道改建手术是根治乳头异位开口的唯一方法, 但在长期的随访观察中, 10%-30%经胆道改建手术治疗的患者常伴随术后吻合口狭窄而产生不良后果[14]. 随着内镜技术的发展, ERCP在诊治乳头异位相关性胆胰疾病中发挥的作用日益突出. 由于十二指肠乳头异位开口的位置及形态等情况因人而异, 故ERCP的操作难易程度不尽相同. 本组行ERCP胆管插管36例, 失败6例, 成功率仅为83.33%. 有时由于乳头开口异位于十二指肠球部或球降交界处狭窄段背侧或病变严重, 这种情况下观察难度和插管风险更大, 故本组另外7例虽经MRCP和内镜检查考虑为乳头异位, 但在行ERCP时却因胆管插管困难最终导致无法操作. 可见, 十二指肠乳头异位也是导致选择性胆管插管困难不可忽视的原因之一[15]. 本组取石时主要采用球囊扩张术22例, 取出结石22例, 效果满意. 36例ERCP术后发生胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血及穿孔等其他并发症情况, 且分别与南昌大

学第一附属医院同期ERCP术后总体并发症的发生率(6.7%)相比要低, 故临床效果可以接受. 本组采用球囊扩张术的原则是对于结石直径≤1 cm者选用直径1.0 cm的气囊, 开口>1.0 cm用直径1.4 cm气囊, 总之所选用的气囊直径应当小于胆总管直径, 以免损伤胆管括约肌和胰腺从而导致并发症的发生. 十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施体会概要如下.

诊断: (1)行ERCP时, 如出现球降部溃疡狭窄, 内镜无法通过, 在拟诊胆胰疾病的基础上应高度考虑存在胆管异位开口的可能, 而不能简单地判定为十二指肠溃疡; (2)此时可改用胃镜操作, 并仔细甄别皱襞黏膜走形及色泽变化, 甚至可通过流出的胆汁逆向寻找胆管开口; (3)若肠腔狭窄内镜通过困难, 在充分评估狭窄周围条件尚可后尝试气囊扩张后可使得内窥镜顺利通过, 但需注意有出血、穿孔等风险; (4)因胆管与肠道夹角较大或十二指肠球部变形、狭窄, 内镜位置不易固定且容易脱出, 故亦可改用普通胃镜或可获取较好的视野和操作空间.

治疗: (1)由于没有正常的乳头壶腹部, 若行乳头切开则风险极大, 故可试用柱状球囊扩张, 另外在操作过程中应尽量保留导丝以便于网篮和取石球囊进入胆管, 本组所有经球囊扩张器扩张后结石<1.4 cm均能取出, 且术后均无出血、穿孔及胰腺炎等严重并发症发生; (2)但内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)并非绝对禁忌, 若异位胆总管开口处有乳头结构、括约肌或较长的壁内段, 此时行EST应当亦是安全的; (3)取石常用动作和进镜较平时更易损伤胆管和肠壁, 因此动作要格外轻柔、熟练; (4)乳头异位易引起球部炎症、溃疡及变形狭窄, 合并胆管狭窄、胆管结石、胆道感染等可危及生命健康, 部分患者无法行ERCP最终仍需外科手术治疗.

不足之处在于本研究为临床资料的回顾性分析, 且十二指肠乳头异位较为少见, 故还需要更多的临床积累和对比研究以评价十二指肠乳头异位在胆胰疾病中的作用、意义及针对此类情况采取ERCP联合球囊扩张取石的有效性和安全性.

总之, 十二指肠乳头异位的存在不可忽视, 其部位呈多样性, 内镜诊断对胆胰疾病的病因分析和治疗具有重要意义, 此时ERCP操作存在一定的难度, 内镜医师应准确判别异位开口部位、形态、周围黏膜特征, 充分地掌握此类情况和熟练地采取应对措施有助于提高插管成功率及减少并发症的发生.

志谢: 衷心感谢南昌大学第一附属医院消化内镜中心医护人员的大力支持, 使得课题的开展和数据的采集顺利进行.

名词解释

十二指肠乳头异位: 指胆胰管共同开口位于十二指肠降部中段背内侧壁以外的其他部位, 亦称胆胰管开口异位.

4 参考文献

1 Rosario MT, Neves CP, Ferreira AF, Luis AS. Ectopic papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 606-607 [PMID: 2279654 DOI: 10.1016/S0016-5107]

2 Lee SS, Kim MH, Lee SK, Kim KP, Kim HJ, Bae JS, Kim HJ, Seo DW, Ha HK, Kim JS, Kim CD, Chung JP, Min YI. Ectopic opening of the common bile duct in the duodenal bulb: clinical implications. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 679-682 [PMID: 12709696]

3 Guerra I, Rábago LR, Bermejo F, Quintanilla E, García-Garzón S. Ectopic papilla of Vater in the pylorus. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5221-5223 [PMID: 19891024 DOI: 10.3748/wjg.15.5221]

4 Kim SK, Jeong YJ, Kim JC. Choledochal cyst with ectopic distal location of the papilla of Vater. *J Korean Surg Soc* 2011; 81 Suppl 1: S85-S88 [PMID: 22319748 DOI: 10.4174/jkss.2011.81]

5 Disibeyaz S, Parlak E, Cicek B, Cengiz C, Kuran SO, Oguz D, Güzel H, Sahin B. Anomalous opening of the common bile duct into the duodenal bulb: endoscopic treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 26 [PMID: 17610747 DOI: 10.1186/1471-230]

6 Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA. The termination of the common bile duct. *Br J Surg* 1974; 61: 623-625 [PMID: 4855115 DOI: 10.1002/bjs.1800610808]

7 Lee HJ, Ha HK, Kim MH, Jeong YK, Kim PN, Lee MG, Kim JS, Suh DJ, Lee SG, Min YI, Auh YH. ERCP and CT findings of ectopic drainage of the common bile duct into the duodenal bulb. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 517-520 [PMID: 9242767 DOI: 10.2214/ajr.169.2.924276]

8 Krstic M, Stimec B, Krstic R, Ugljesic M, Knezevic S, Jovanovic I. EUS diagnosis of ectopic opening of the common bile duct in the duodenal bulb: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5068-5071 [PMID: 16124069]

9 Sezgin O, Altintaş E, Uçbilek E. Ectopic opening of the common bile duct into various sites of the upper digestive tract: a case series. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 198-203 [PMID: 20493479 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.012]

10 Pereira-Lima J, Pereira-Lima LM, Nestrowski M, Cuervo C. Anomalaous location of the papilla of vater. *Am J Surg* 1974; 128: 71-74 [PMID: 4834898 DOI: 10.1016/0002-9610(74)90237-2]

11 Lindner HH, Peña VA, Ruggeri RA. A clinical and anatomical study of anomalous terminations of the common bile duct into the duodenum. *Ann Surg* 1976; 184: 626-632 [PMID: 984933 DOI: 10.1097/00000658-197611000-00017]

12 Fukatsu H, Kawamoto H, Harada R, Fujii M, Tsutsumi K, Ogawa T, Ishida E, Okada H,

同行评价
本文回顾性研究了十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施(单中心、大样本), 不仅分析了内镜下十二指肠乳头异位的表现特点, 而且在应对十二指肠乳头异位时所采取的措施也有较多可供参考的经验, 因此该研究具有很好的临床价值和较好的创新性.

Sakaguchi K, Yagi T, Matsukawa H, Sadamori H, Ohmori M. Cholesterolosis of the common bile duct with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1172-1173; discussion 1173 [PMID: 18329025 DOI: 10.1016/j.gie.2007.12.031]

13 Dacha S, Wang XJ, Qayed E. A Case of an Ectopic Ampulla of Vater in the Pyloric Channel. *ACG Case Rep J* 2014; 1: 161-163 [PMID: 26157861 DOI: 10.14309/crj.2014.37]

14 Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Costa G, Lepre L, Miccini M, De Masi E, Lamazza MA, Fiori E. Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg* 2000; 135: 153-157 [PMID: 10668872 DOI: 10.1001/archsurg.135.2.153]

15 Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PW. Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation. *Gut* 1996; 39: 36-38 [PMID: 8881805 DOI: 10.1136/gut.39.1.36]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5533

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5533-5538
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价

张 超, 蔡 旺, 董晓萌, 秦鸣放

张超, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

蔡旺, 秦鸣放, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科 天津市 300100

董晓萌, 天津中医药大学研究生院 天津市 300073

天津市卫生局科技基金资助项目, No. 2013KZ054

作者贡献分布: 此课题由蔡旺设计; 研究过程及数据分析由张超、蔡旺及董晓萌完成; 本论文写作由张超、蔡旺及秦鸣放共同完成.

通讯作者: 蔡旺, 副主任医师, 硕士生导师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科. caiwangmd@163.com
电话: 022-27435268

收稿日期: 2015-10-11
修回日期: 2015-10-29
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients

Chao Zhang, Wang Cai, Xiao-Meng Dong, Ming-Fang Qin

Chao Zhang, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Wang Cai, Ming-Fang Qin, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), Tianjin 300100, China

Xiao-Meng Dong, Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2013KZ054

Correspondence to: Wang Cai, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. caiwangmd@163.com

Received: 2015-10-11
Revised: 2015-10-29
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy of emergency duodenoscopy in the diagnosis and treatment of acute cholangitis with common bile duct stones in elderly patients.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 291 patients aged over 80 years with acute cholangitis and common bile duct stones from May 2013 to August 2014, including 210 cases who underwent early conservative treatment (conservative group) and 81 cases who underwent emergency duodenoscopic treatment within 12 h of hospitalization (endoscopic group). White blood cell (WBC), serum total bilirubin (STB), conjugated bilirubin (CB), alkaline phosphatase (ALP), γ-glutamyl transferase (GGT), and C-reactive protein (CRP) before treatment and 1, 4 d after treatment, the time required for body temperature to return to normal, the time to disappearance of abdominal tenderness and the total number of days of hospitalization were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the conservative group, STB, CB, ALP and GGT levels on 1 d

背景资料
近些年老年重症急性胆管炎已超过了急性阑尾炎位列老年急腹症首位, 具有起病急、病情重、进展迅猛、并发症多、死亡率高等特点, 因此高龄也成为急性胆管炎患者死亡的危险因素之一, 故而探究治疗老年急性胆管炎的安全有效的方法尤为重要.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

after treatment decreased more significantly in the endoscopic group (66.81 μmol/L ± 36.96 μmol/L *vs* 18.36 μmol/L ± 31.39 μmol/L, 49.06 μmol/L ± 23.24 μmol/L *vs* 14.41 μmol/L ± 19.69 μmol/L, 40.57 U/L ± 29.43 U/L *vs* 16.21 U/L ± 34.47 U/L, 36.44 U/L ± 27.01 U/L *vs* 14.97 U/L ± 29.70 U/L; $P < 0.05$ for all). On 4 d, WBC, STB, CB, ALP, GGT and CRP levels decreased more significantly in the endoscopic group than in the conservative group (5.77 × 10^9/L ± 1.74 × 10^9/L *vs* 3.58 × 10^9/L ± 1.33 × 10^9/L, 90.78 μmol/L ± 55.93 μmol/L *vs* 55.75 μmol/L ± 86.94 μmol/L, 60.61 μmol/L ± 31.27 μmol/L *vs* 53.07 μmol/L ± 63.55 μmol/L, 88.91 U/L ± 40.26 U/L *vs* 21.59 U/L ± 39.76 U/L, 96.53 U/L ± 76.62 U/L *vs* 33.34 U/L ± 59.47 U/L, 10.67 mg/L ± 17.19 mg/L *vs* 5.43 mg/L ± 10.21 mg/L; $P < 0.05$ for all). The time required for body temperature to return to normal, time to disappearance of abdominal tenderness and the total number of days of hospitalization in the endoscopic group were significantly shorter than those in the conservative group (3.65 d ± 1.21 d *vs* 4.14 d ± 1.58 d, 1.67 d ± 0.86 d *vs* 2.40 d ± 1.17 d, 11.41 d ± 4.90 d *vs* 14.65 d ± 6.68 d; $P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Emergency duodenoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) within 12 h of admission, compared with drug therapy alone, relieve symptoms more significantly and shorten treatment cycles.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emergency; Duodenoscopy; Elderly patients; Acute cholangitis; Choledocholithiasis

Zhang C, Cai W, Dong XM, Qin MF. Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5533-5538
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5533.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5533

摘要

目的: 探讨入院12 h内急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的疗效及临床意义.

方法: 回顾性分析2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石患者291例, 其中入院早期药物保守治疗组(保守组)210例, 入院12 h内急诊十二指肠镜治疗组(内镜组)81例. 比较治疗前与治疗后1、4 d白细胞(white blood cell, WBC)、血清总胆红素(serum total bilirubin, STB)、结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平变化程度, 体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数等指标.

结果: 两组相比较, 在入院早期治疗后1 d内镜组STB、CB、ALP、GGT水平比保守组下降程度更明显(66.81 μmol/L±36.96 μmol/L *vs* 18.36 μmol/L±31.39 μmol/L, 49.06 μmol/L±23.24 μmol/L *vs* 14.41 μmol/L±19.69 μmol/L, 40.57 U/L±29.43 U/L *vs* 16.21 U/L±34.47 U/L, 36.44 U/L±27.01 U/L *vs* 14.97 U/L±29.70 U/L; 均$P<0.05$), 在入院早期治疗后4 d内镜组WBC、STB、CB、ALP、GGT、CRP水平比保守组均显著降低(5.77×10^9/L±1.74×10^9/L *vs* 3.58×10^9/L±1.33×10^9/L, 90.78 μmol/L±55.93 μmol/L *vs* 55.75 μmol/L±86.94 μmol/L, 60.61 μmol/L±31.27 μmol/L *vs* 53.07 μmol/L±63.55 μmol/L, 88.91 U/L±40.26 U/L *vs* 21.59 U/L±39.76 U/L, 96.53 U/L±76.62 U/L *vs* 33.34 U/L±59.47 U/L, 10.67 mg/L±17.19 mg/L *vs* 5.43 mg/L±10.21 mg/L; 均$P<0.05$). 内镜组的体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数比保守组更短(3.65 d±1.21 d *vs* 4.14 d ±1.58 d, 1.67 d±0.86 d *vs* 2.40 d±1.17 d, 11.41 d±4.90 d *vs* 14.65 d±6.68 d; 均$P<0.05$).

结论: 入院12 h内急诊十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)并放置鼻胆管(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)进行早期治疗, 与入院早期单纯药物治疗后再一次性内镜取石相比较, 前者症状缓解更显著, 疗效更可靠, 治疗周期更短, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急诊; 十二指肠镜; 老年患者; 急性胆管炎; 胆总管结石

核心提示: 本文回顾性分析80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石病历资料291例, 通过比较入院12 h内急诊十二指肠镜治疗与保守治疗后

研发前沿
随着社会老龄化日益加重, 针对高龄患者的临床特点, 越来越多的学者正在探究治疗急性胆管炎安全有效的方法, 内镜治疗作为能显著提高不耐受手术的高龄患者的治愈率, 降低因病死亡率的重要措施, 越来越受到广泛关注, 并逐渐成为临床诊疗的首选方法.

相关报道
据报道, 高龄患者急诊传统手术治疗并发症发生率与死亡率更高, 分别达到39.3%与5.6%, 而Katsinelos等调查显示即使90岁高龄患者行经十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗, 术后并发症发生率仅为6.3%, 死亡率仅为1.6%.

相关指标水平变化值的差异, 说明针对高龄患者特点进行入院12 h内急诊十二指肠镜治疗具有明确诊断, 快速缓解症状, 减少并发症, 降低死亡率, 缩短治疗周期等特殊临床意义.

张超, 蔡旺, 董晓萌, 秦鸣放. 急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5533-5538 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5533.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5533

0 引言

老年急性胆管炎是临床常见疾病, 大部分由胆道系统结石梗阻引起, 具有起病急、病情较重、进展迅速、并发症多、死亡率高等特点[1]. 针对老年患病特点, 采取安全有效的胆道减压引流措施是治疗急性胆管炎的基本原则[2]. 经临床实践证明, 经十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为当前诊治胰胆管疾病最常用的有效方法之一[3,4]. 自1974年Classen等[5]和Kawai等[6]首次采用十二指肠镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗胆总管结石以来, 十二指肠镜逐渐成为国际外科界公认的治疗胆总管原发、继发、复发结石的首选方法. 本文选择2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石病历资料进行回顾性分析, 旨在探讨针对老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院12 h内急诊十二指肠镜诊治的疗效及临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 其中男137例, 女154例, 年龄80-98岁(平均84.12岁±3.46岁). 入选标准: (1)均符合急性胆管炎的诊断标准; (2)均能耐受内镜治疗, 无内镜绝对禁忌证; (3)影像学检查明确诊断为胆总管结石或内镜前高度怀疑胆总管结石; (4)影像学检查所有患者均不合并肝内胆管结石、胆管狭窄; (5)急诊十二指肠镜不进行碎石、取石治疗. 排除标准: (1)入院时即出现休克等危重症不能耐受内镜治疗; (2)经十二指肠镜治疗未成功或最终未完全取石或中转手术治疗; (3)早期药物保守治疗症状无明显缓解而进一步行胆道穿刺治疗; (4)既往有十二指肠镜检查及治疗病史; 出院前死亡病例. 分组: 将患者按标准分为入院早期药物保守治疗组(保守组)、入院12 h内急诊十二指肠镜治疗组(内镜组); 其中保守组210例, 内镜组81例; 两组患者一般资料(包括年龄、性别及入选标准)比较无统计学差异(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)内镜组于入院时即予抗休克、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡等支持治疗, 并于入院12 h内急诊行ERCP检查, 治疗过程中持续吸氧, 行氧饱和度及心电监测, 同时备有抢救设备, 因十二指肠乳头狭窄、憩室、结石嵌顿等原因插管困难时行EST, 内镜组全部患者均成功放置鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD), 其中55例行EST(67.90%). 内镜成功后继续予以抗感染、维持水电解质及酸碱平衡、对症及支持治疗, 同时积极治疗内科并发症. 待患者症状明显缓解、病情相对平稳后, 再进行第二次十二指肠镜取石治疗; (2)保守组入院后即予禁食, 中药灌肠、胃肠减压、缓解胆道平滑肌痉挛、抑制胰酶分泌、保护肝脏、抗休克、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡、对症及支持治疗, 同时积极治疗内科并发症. 待患者症状明显缓解、病情相对平稳后, 进行十二指肠镜取石治疗.

1.2.2 综合评价指标: 根据病历记录、采集治疗前与治疗后1、4 d白细胞(white blood cell, WBC)、血清总胆红素(serum total bilirubin, STB)、结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数等指标.

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行分析. 计量资料应用mean±SD表示, 计数资料以百分比表示. 两组之间比较, 符合正态分布应用独立样本t检验, 非正态分布采用非参数检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验室指标变化比较 根据病历记录、采集内镜组与保守组治疗前与治疗后1、4 d各项实验室指标平均水平(表1), 两组相比较, 在入院早期治疗后1 d内镜组STB、CB、ALP、

创新盘点

本文评价了80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石入院12 h内急诊十二指肠镜治疗的可靠疗效及对后续治疗的积极作用, 总结了针对老年患者特点行急诊ERCP的必要性及其在临床实际操作中存在的特殊问题.

应用要点

本文为老年急性胆管炎并胆总管结石患者的治疗提供了可靠经验, 急诊ERCP应该作为无内镜治疗禁忌证的老年急性胆管炎患者入院后的首选诊疗方法.

表 1 两组治疗前与治疗后第1、4天各项实验室指标平均水平 (mean ± SD)

指标	内镜组			保守组		
	治疗前	治疗后第1天	治疗后第4天	治疗前	治疗后第1天	治疗后第4天
WBC(×10^9/L)	12.59 ± 5.93	10.20 ± 3.16	7.32 ± 2.31	11.45 ± 5.48	10.77 ± 3.91	8.64 ± 3.15
STB(μmol/L)	178.63 ± 94.79	111.82 ± 63.35	87.84 ± 43.99	198.16 ± 81.02	179.79 ± 79.14	114.15 ± 64.43
CB(μmol/L)	123.31 ± 72.46	75.04 ± 51.11	57.15 ± 32.19	139.56 ± 67.98	121.13 ± 69.97	78.95 ± 59.16
ALP(U/L)	252.75 ± 197.29	214.62 ± 169.75	173.51 ± 158.33	234.67 ± 158.73	201.16 ± 141.11	194.26 ± 132.99
GGT(U/L)	416.04 ± 274.31	388.60 ± 247.09	289.81 ± 229.30	386.59 ± 298.63	361.08 ± 277.43	305.22 ± 244.90
CRP(mg/L)	71.62 ± 39.76	78.49 ± 41.37	60.93 ± 55.62	69.10 ± 69.85	75.84 ± 57.96	65.41 ± 39.96

WBC: 白细胞; STB: 总胆红素; CB: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转移酶; CRP: C反应蛋白.

表 2 两组治疗前与治疗后第1、4天各项指标变化值平均水平 (mean ± SD)

指标	第1天[1]		第4天[2]	
	内镜组	保守组	内镜组	保守组
WBC(×10^9/L)	2.80 ± 2.29	2.13 ± 1.76	5.77 ± 1.74[a]	3.58 ± 1.33
STB(μmol/L)	66.81 ± 36.96[a]	18.36 ± 31.39	90.78 ± 55.93[a]	55.75 ± 86.94
CB(μmol/L)	49.06 ± 23.24[a]	14.41 ± 19.69	60.61 ± 31.27[a]	53.07 ± 63.55
ALP(U/L)	40.57 ± 29.43[a]	16.21 ± 34.47	88.91 ± 40.26[a]	21.59 ± 39.76
GGT(U/L)	36.44 ± 27.01[a]	14.97 ± 29.70	96.53 ± 76.62[a]	33.34 ± 59.47
CRP(mg/L)[3]	−9.98 ± 4.96	−7.41 ± 12.16	10.67 ± 17.19[a]	5.43 ± 10.21

[1]治疗前与治疗后第1天指标差值的平均水平; [2]治疗前与治疗后第4天指标差值的平均水平; [3]临床实际治疗过程中存在保守治疗无效而病情持续加重的情况, 因此在表中存在相关指标差值为负, 即个别指标数值不降反升的情况. [a]P<0.05 *vs* 保守组. WBC: 白细胞; STB: 总胆红素; CB: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转移酶; CRP: C反应蛋白.

GGT水平下降程度比保守组显著, 两组治疗前后指标变化值差异有统计学意义(P<0.05); 在入院早期治疗后4 d内镜组WBC、STB、CB、ALP、GGT、CRP水平下降程度均比保守组更显著, 两组治疗前后指标变化值差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 临床情况比较 两组在治疗过程中体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数比较差异有统计学意义(P<0.05). 入院12 h内急诊十二指肠镜逆行胰胆管造影并放置鼻胆管引流进行早期治疗后, 患者体温恢复正常、腹部压痛明显消失更快, 住院治疗周期更短(表3).

3 讨论

近些年老年重症急性胆管炎已成为老年急腹症的常见原因之一, 其发病率已经超过了急性阑尾炎, 在部分医院急腹症中位列首位. 老年急性胆管炎临床特点包括: 对急性炎症的应激反应迟钝, 部分患者临床表现不典型, 容易出现误诊、漏诊等情况; 老年并存的基础疾病较多, 且具有隐匿性, 增加了治疗难度, 尤其是会明显增加围手术期的死亡率; 机体器官储备能力下降, 免疫功能减退, 重要的脏器功能均处于边缘状态, 对传统手术的耐受性较差; 病情发展有时非常迅猛, 一旦发生休克后病死率显著提高[7]. 因此, 探究针对老年患病特点的安全有效的治疗方法尤为重要. ERCP技术简便易行, 可迅速降低胆道内压力, 充分引流胆道内脓性胆汁, 并可进一步碎石、取石治疗, 达到和传统手术同样的治疗效果, 同时可明显降

表 3　两组组治疗前后临床表现比较 (mean ± SD, d)

分组	体温恢复正常时间	腹部压痛明显消失时间	住院总时间
内镜组	3.65 ± 1.21[a]	1.67 ± 0.86[a]	11.41 ± 4.90[a]
保守组	4.14 ± 1.58	2.40 ± 1.17	14.65 ± 6.68

[a]*P*<0.05 *vs* 保守组.

名词解释
急诊: 指入院早期, 即无论病情轻重, 对无内镜禁忌证患者尽可能将内镜治疗时间提前.

低老年患者的并发症发生率和死亡率. 在老年急性胆管炎诸多病因中, 胆总管结石是引起急性胆管炎发生的最主要、最常见原因, 多由胆囊结石掉入胆总管内形成, 部分在胆囊切除术后或胆管探查术后形成, 亦有与十二指肠乳头旁憩室有关[8], 其中继发的胆总管结石发生率约6.0%-19.5%[9]. 因此, 胆道系统结石详细而准确的诊断就显得尤为重要. 一直以来, 用B超和CT等诊断肝外胆管结石不尽人意, B超检查只有近一半的胆道系统中结石能明确诊断[10,11], 而ERCP对胆道系统结石的诊断明显优于前两者, 其诊断准确率为96.9%[12], 因此ERCP在早期明确老年急性胆管炎病因方面同样具有临床必要性.

通过天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心对既往病历的分析总结, 入院12 h内行ERCP+ENBD具有以下优点: (1)入院早期行ERCP, 可明确诊断胆道系统结构, 结石大小、位置, 为进一步针对老年患者采取有效治疗措施提供可靠依据; (2)入院早期及时放置鼻胆管, 可充分进行胆道减压和胆汁引流, 减轻胆道感染, 降低梗阻性黄疸程度, 促进肝功能恢复, 同时可迅速明显改善老年患者临床症状及全身情况; (3)入院早期即行ERCP+ENBD,可显著降低重症胆管炎并发症的发生率, 有效降低因急性胆管炎进一步加重而行急诊手术的几率, 显著提高不耐受手术的老年患者的治愈率. 据报道, 高龄患者急诊传统手术治疗并发症发生率与死亡率更高, 分别达到39.3%与5.6%[13], 而Katsinelos等[14]调查显示即使90岁高龄患者行ERCP治疗, 术后并发症发生率仅为6.3%, 死亡率仅为1.6%; (4)入院早期行ERCP+ENBD可迅速显著改善胆道系统高压力、高度水肿等病理状态, 减少二次内镜取石时间, 提高一次性完全取石成功率, 明显缩短治疗周期.

当然, 在临床实际诊疗过程中, 针对老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院早期即行十二指肠镜检查及治疗也存在一些困难和问题: (1)临床上, 内镜下行ERCP复杂并且具有较高风险, 尤其是在急诊情况下, 麻醉较浅, 在检查及治疗过程中对咽部、胃肠道机械刺激会产生恶心、呕吐、疼痛等不适, 因而其广泛应用受到了更大的限制[15,16]; (2)ERCP、EST是比较安全可靠诊疗方法, 但他毕竟有创伤性, 术后出现急性胰腺炎、肠穿孔、出血及急性胆道感染等的发生率约为5.1%[17]. 因此, 这就需要我们内镜医师不断提高内镜操作技术, 尽可能做到操作规范、精准, 坚持解除梗阻, 引流通畅, 操作轻柔, 缩短时间的原则, 尽量减少对患者不必要的刺激, 针对高危患者术中及术后可能出现的并发症积极采取有效预防措施, 尽量减少ERCP或EST并发症的发生.

总之, 对无内镜绝对禁忌证的老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院12 h内急诊十二指肠镜逆行胰胆管造影并放置鼻胆管进行早期治疗, 待病情平稳后再二次取石, 具有症状缓解更显著, 疗效更可靠, 治疗周期更短的优势, 值得临床推广.

4　参考文献

1 Yang J, Zhang X, Zhang X. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 437-440 [PMID: 23452176 DOI: 10.1089/lap.2012.0497]
2 徐周伟, 方茂勇, 刘雷, 方征, 张剑林. 重症急性胆管炎诊治的研究进展. 中国普通外科杂志 2011; 20: 292-294
3 边佺, 顾俊平, 刘胜利. 经内镜逆行性胰胆管造影术后并发症的危险因素和预防. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 99-103
4 姚谦, 黄强, 刘臣海, 谢放, 林先盛, 刘磊. ERCP技术在高龄胆总管结石患者中的应用及疗效. 肝胆外科杂志 2012; 20: 176-178
5 Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 496-497 [PMID: 4835515]
6 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160]
7 李春生, 王勇, 邹奇, 刘进军, 闵志钧. 80岁以上老年急性重症胆管炎的个体化治疗体会. 实用老年医学

同行评价

文章文笔流畅, 切入点新颖, 论据充分, 论点明确, 评价客观, 对老年患者这一特殊人群的治疗具有一定的临床指导意义.

2013; 27: 251-253

8 Li X, Zhu K, Zhang L, Meng W, Zhou W, Zhu X, Li B. Periampullary diverticulum may be an important factor for the occurrence and recurrence of bile duct stones. *World J Surg* 2012; 36: 2666-2669 [PMID: 22911215 DOI: 10.1007/s00268-012-1716-8]

9 张敬坡, 冯雷, 张传宝, 张海涛, 孙江义, 秦静, 郑韬. “三镜”联合治疗胆囊合并胆总管结石75例临床分析. 肝胆外科杂志 2015; 23: 27-29

10 Itoi T, Wang HP. Endoscopic management of bile duct stones. *Dig Endosc* 2010; 22 Suppl 1: S69-S75 [PMID: 20590776 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00953.x]

11 Jeong S, Ki SH, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, Kim HG, Shin YW, Kim YS. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy for the removal of large bile duct stones: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 915-922 [PMID: 19647241 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.042]

12 谢佳平, 赵景润, 任晓燕, 马清珠. 经内镜逆行胰胆管造影与超声、多排螺旋CT、磁共振胰胆管造影对梗阻性黄疸诊断价值的比较. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 121-123

13 王雪峰, 周学平, 李松岗, 张文杰, 顾钧, 李济宇. 80岁以上患者急性梗阻性化脓性胆管炎合理治疗方式的选择. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3005-3008

14 Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Zavos C, Beltsis A, Tzovaras G. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 417-423 [PMID: 16500389]

15 Davey PT, Epanomeritakis E, Moorehead A. Common bile duct stones: an unusual case of diarrhoea through a mucous fistula. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: e221-e222 [PMID: 23031755 DOI: 10.1308/003588412X13373405384936]

16 王蒙, 王广义, 张平, 冯秋实. 诊断性ERCP在胆胰疾病中应用价值. 中国现代医学杂志 2012; 22: 95-98

17 陈涛, 张炳印, 汤礼军, 田伏洲, 庞勇, 刘丹青. 治疗性ERCP术后相关并发症的防治. 中国普通外科杂志 2011; 20: 245-248

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5539

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5539-5543
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较

杨晓艳, 孙长宇, 袁 翔, 崔小数

杨晓艳, 孙长宇, 郑州大学第一附属医院感染科 河南省郑州市 450052

袁翔, 郑州大学第一附属医院肛肠科 河南省郑州市 450052

崔小数, 河南省新乡市长垣县第一人民医院感染科 河南省长垣县 453400

杨晓艳, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的诊治研究.

作者贡献分布: 此研究项目由孙长宇与杨晓艳共同设计; 研究过程由杨晓艳、孙长宇、袁翔及崔小数操作完成; 数据分析由杨晓艳与袁翔完成; 本论文写作由杨晓艳与孙长宇完成.

通讯作者: 孙长宇, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院感染科.
changyu8188@163.com
电话: 0371-67966922

收稿日期: 2015-09-20
修回日期: 2015-10-28
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Xiang Yuan, Xiao-Shu Cui

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiang Yuan, Department of Anorectal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiao-Shu Cui, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Changyuan County, Changyuan 453400, He'nan Province, China

Correspondence to: Chang-Yu Sun, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. changyu8188@163.com

Received: 2015-09-20
Revised: 2015-10-28
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To observe the correlation of the Child-Pugh grade with diarrhea frequency in hepatogenic diarrhea patients and evaluate the curative efficacy of terlipressin and somatostatin in hepatogenic diarrhea patients.

METHODS: A total of 52 hepatogenic diarrhea patients were enrolled in this study and divided into two groups according to different medications, including 22 patients who received terlipressin (1 mg q8h), and 30 patients who were treated with somatostatin (250 μg/h, continuous intravenous drip), and the treatment course was 7 d. Diarrhea was assessed daily before and after treatment, and Child-Pugh grade and the width of the portal vein were assessed before treatment.

RESULTS: Higher Child-Pugh grade and greater width of portal vein were associated with more times of diarrhea per day in hepatogenic diarrhea patients. Among all hepatogenic diarrhea patients, 20 in each group showed a response. The difference in the effective rate between the two groups was statistically significant (91% *vs* 67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Terlipressin can effectively reduce portal hypertension and treat hepatogenous diarrhea, and the curative effect of terlipressin

背景资料
肝源性腹泻会导致重度脱水, 进而引起内环境紊乱, 甚至死亡. 临床上给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 大部分是无效的, 近年来研究发现肝源性腹泻的发生与肝硬化门脉高压引起的肠道菌群紊乱有必然关系, 如何更安全有效地降低门静脉高压成为治疗肝源性腹泻的研究热点.

同行评议者
阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

研发前沿
特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻. 而特利加压素可以更持久地降低门静脉高压, 治疗腹泻, 效果优于生长抑素.

is better than that of somatostatin.

Key Words: Hepatogenic diarrhea; Portal hypertension; Somatostatin; Terlipressin

Yang XY, Sun CY, Yuan X, Cui XS. Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5539-5543 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5539

摘要

目的: 观察Child-Pugh分级与肝源性腹泻患者腹泻次数的关系, 评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻患者的临床疗效.

方法: 入选52例肝源性腹泻患者, 根据用药不同分为2组, 特利加压素治疗组22例以1 mg q8h静脉滴注; 生长抑素治疗组30例以250 μg/h微量泵入, 2组治疗疗程均为7 d. 评估治疗前后患者每天腹泻的次数及治疗前Child-Pugh分级、门静脉宽度.

结果: Child-Pugh分级越高的肝源性腹泻患者, 门静脉宽度越大, 每天腹泻次数越多. 治疗肝源性腹泻, 特利加压素组有效20例, 有效率为91%, 生长抑素组有效20例, 有效率为67%. 2组有效率差异有统计学意义(91% *vs* 67%, $P<0.05$).

结论: 特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻效果优于生长抑素.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝源性腹泻; 门静脉高压; 生长抑素; 特利加压素

核心提示: 肝硬化门静脉高压导致的肠道菌群紊乱是腹泻发生的必备因素, 特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻. 本研究比较两种药物的疗效, 发现特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素.

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小数. 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5539-5543 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5539

相关报道
肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解.

0 引言

肝源性腹泻[1]为肝脏的器质性病变导致的慢性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素, 可诊断为肝源性腹泻. 肝源性腹泻的发病率高达10.0%-43.8%[2], 其临床表现[3]为腹泻, 伴有里急后重, 无明显腹痛, 长期粪便不成形, 多为糊样便, 也可为水样便, 3-20次不等, 无明显时间规律, 无黏液脓血便. 长期腹泻会导致重度脱水, 循环血量严重不足, 进而引起水、电解质、酸碱失衡, 内环境的紊乱进一步破坏损伤肝细胞, 形成的恶性循环甚至可以导致患者死亡. 目前肝源性腹泻的治疗, 临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等对症治疗, 效果较差, 甚至大部分患者是无效的, 因此如何从病因上治疗肝源性腹泻成为亟待解决的难题. 研究[4,5]显示肝硬化患者腹泻的发生与肠道菌群紊乱有必然关系, 特利加压素和生长抑素不仅可以减少门静脉入肝血流, 而且可以扩张门静脉及肝动脉血管平滑肌, 有效地降低长期肝硬化导致的门静脉高压, 进而改善菌群紊乱, 治疗腹泻. 为了指导临床用药, 本研究旨在相同疗程下评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效, 研究结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 采用回顾性研究的方法, 收集2014-03/2015-07就诊于郑州大学第一附属医院的肝源性腹泻患者. 所有患者除外原发肠道及感染等其他因素并符合肝源性腹泻的诊断标准[6]. 共收集52例患者, 其中男性39例, 女性13例, 平均年龄为45岁. 52例肝源性腹泻患者中分别有肝炎肝硬化49例、酒精性肝硬化3例. 将患者随机分为2组, 特利加压素治疗组共有22例, 男17例, 女5例; 生长抑素治疗组30例, 男22例, 女8例. 所有应用特利加压素及生长抑素患者无明显消化系及其他不良反应. 2组病例在性别、年龄、病种分布、肝功能分级及腹泻严重程度等方面差异无统计学意义. 本研究已通过郑州大学第一附属医院伦理委员会的批准.

1.2 *方法*

1.2.1 *治疗*: 特利加压素组: 给予特利加压素1 mg q8h静脉滴注. 生长抑素组: 给予生长抑素250 μg/h微量泵持续泵入. 2组疗程均为7 d. 各组同时给予必要的抗病毒、保肝、营养支持、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱、双歧

表 1 2组肝源性腹泻治疗效果对比 *n*(%)

分组	*n*	显效	有效	无效
特利加压素组	22	17(0.77)	20(0.91)	2(0.09)
生长抑素组	30	14(0.47)	20(0.67)	10(0.33)
χ^2值		4.14	4.20	4.20
*P*值		0.42	0.40	0.40

杆菌三联活菌散调节肠道菌群等治疗.

1.2.2 观察指标: 观察治疗前后腹泻的改善情况及治疗前患者门静脉宽度、肝性脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间. 根据脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间评估患者治疗前Child-Pugh[7]分级, A级为≤6分, B级为7-9分, C级为≥10分. 腹泻的疗效判断标准: 显效: 每天腹泻次数每天<3次, 粪便基本成形, 无明显水样便及糊样便, 腹泻状况明显改善. 有效: 每天患者腹泻次数<15次, 大便基本成形, 糊样便或水样便较前好转, 腹泻腹泻状况有所改善. 无效: 患者每天腹泻次数、大便量较前无差别.

统计学处理 运用SPSS19统计学软件处理所有数据, 定量资料用mean±SD表示, 多组定量资料均数的比较用单因素方差分析, 定性资料率的比较用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗前患者Child-Pugh分级情况 特利加压素治疗组22例腹泻患者中, Chlid-Pugh分级为A级有1例、B级有8例、C级有13例; 生长抑素治疗组30例患者中, Chlid-Pugh分级为A级有1例、B级有9例、C级有20例; 两组患者的Child-Pugh分级差异无统计学意义.

2.2 治疗前Child-Pugh分级与患者每天腹泻次数、门静脉宽度的关系 Child-Pugh分级A、B、C三级每天腹泻的次数分别为4.00次±00次、8.06次±2.70次、15.42次±2.23次, 患者每天腹泻的次数差异有统计学意义(*P*<0.05); 肝源性腹泻患者Child-Pugh分级级别越高, 每天腹泻越严重. Child-Pugh分级A、B、C三级门静脉宽度分别为13.00 mm±1.41 mm、13.41 mm±1.12 mm、15.56 mm±1.64 mm, 患者的门静脉宽度差异有统计学意义(*P*<0.05); 肝源性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 门静脉越宽.

2.3 特利加压素组与生长抑素组治疗肝源性腹泻疗效比较 生长抑素治疗组30例中有效的有20例, 腹泻的有效率为67%; 特利加压素治疗组22例中有效的有20例, 腹泻的有效率91%; 特利加压素治疗组的有效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的有效率差异有统计学意义(*P*<0.05). 生长抑素治疗组30例中显效的有14例, 治疗腹泻的显效率47%, 特利加压治疗素组22例中显效的有17例, 治疗腹泻的显效率为77%, 特利加压素治疗组的显效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的显效率差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

3 讨论

本研究纳入52例就诊于郑州大学第一附属医院肝源性腹泻的患者, 评估治疗前后患者腹泻的次数和治疗前患者的门静脉宽度、肝性脑病分级、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间, 根据上述指标对患者进行Child-Pugh评分并分级. 分析结果发现肝源性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 患者的门静脉宽度越大, 门静脉压力越高, 腹泻程度越严重, 腹泻的差异有统计学意义(*P*<0.05), 可见大部分肝源性腹泻发生于Child-Pugh分级高的肝硬化失代偿期患者. 可能的原因为Child-Pugh高的腹泻患者, 门静脉压力越高[8], 由于长期的门静脉高压, 引起肠道充血、水肿、糜烂、肠道血管的通透性增加, 导致肠道屏障损伤[9,10], 肠道细胞的破坏, 引起消化酶分泌减少, 吸收能力减低, 分泌功能紊乱, 导致腹泻发生. 与Montani等[11]的研究门静脉高压导致的肠道屏障损伤是肝源性腹泻的必备机制一致. Siramolpiwat[12]的研究发现肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解,

创新盘点

既往治疗肝源性腹泻临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 本研究从病因上降低门静脉高压、治疗腹泻, 并比较了特利加压素和生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效.

应用要点

本研究应用回顾性研究的方法, 得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素, 指导临床治疗肝源性腹泻.

名词解释

肝源性腹泻: 肝脏的器质性病变导致的慢性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素; 经颈静脉肝内分流术: 采用特殊的介入治疗器械, 在X线透视引导下, 经颈静脉入路, 建立肝内的位于肝静脉及门静脉主要分支之间的人工分流通道, 并以金属内支架维持其永久通畅.

支持降低门静脉压力可治疗腹泻. 可见如何更持久地降低门静脉压力成为肝源性腹泻治疗的研究热点.

生长抑素[13]为人工合成的环状十四氨基酸肽, 与天然生长抑素在化学结构和药理作用一致, 可以收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、降低门静脉去甲肾上腺素等缩血管激素的浓度而扩张门静脉血管等作用降低门静脉高压. 但由于其半衰期较短, 只有3 min, 需持续泵入, 导致患者应用及实验研究存在诸多不便. 与此同时, 特利加压素(即三甘氨酰基赖氨)应运产生, 特利加压素是人工合成血管加压素类似物, 特利加压素给药几分钟内可减少肝血流量和门静脉血流约30%, 门静脉压力梯度可减少20%, 其主要机制为收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 减轻水钠潴留, 改善全身高循环状态, 降低门静脉压力[14]. 特利加压素半衰期为6 h, 可维持脾脏、肝脏、肠系膜血管平滑肌收缩长达10 h, 且对水电解质影响极其微弱, 且能改善肾脏灌注、减轻水钠潴留, 总体改善患者预后, 研究显示特利加压[15]素可更持久有效地降低门静脉高压,治疗肝源性腹泻.

因此, 本研究将52例肝源性腹泻患者作为观察对象, 其中特利加压素治疗组22例, 生长抑素治疗组30例. 研究显示特利加压素治疗腹泻有效20例, 有效率为91%, 生长抑素治疗腹泻有效20例, 有效率为67%, 差异有统计学意义(P<0.05). 特利加压素治疗腹泻显效17例, 显效率为77%, 生长抑素治疗腹泻显效14例, 显效率为47%, 差异有统计学意义(P<0.05). 这与Bari等[16]的研究发现对应用生长抑素的治疗腹泻效果欠佳的患者, 特利加压素可以更有效持久的降低门静脉压力, 治疗腹泻一致. 可见特利加压素对肝源性腹泻的治疗效果优于生长抑素.

目前治疗肝源性腹泻, 临床上主要给予收敛、吸附、调节肠道菌群等治疗. 本研究将着重点放在病因上, 给予抗病毒、保肝、维持内环境平衡的同时, 进一步降低门静脉压, 腹泻得到有效的控制, 并得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉压, 治疗肝源性腹泻, 便于指导临床用药. 但本研究应用回顾性研究的方法, 部分肝源性腹泻患者由于不能耐受特利加压素及生长抑素引起的腹部痉挛、里急后重、恶心等不良反应, 而未纳入观察对象, 且由于样本例数少, 2组样本例数存在一定差别, 使得本研究存在一定偏倚, 因此仍需后来学者进行大规模的临床观察.

4 参考文献

1 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]

2 UEG Week 2014 Poster Presentations. *United European Gastroenterol J* 2014; 2(1 Suppl): A132-A605 [DOI: 10.1177/2050640614548980]

3 Pedersen KS, Johansen M, Angen O, Jorsal SE, Nielsen JP, Jensen TK, Guedes R, Ståhl M, Bækbo P. Herd diagnosis of low pathogen diarrhoea in growing pigs - a pilot study. *Ir Vet J* 2014; 67: 24 [PMID: 25392732 DOI: 10.1186/2046-0481-67-24]

4 Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223-231 [PMID: 23997926 DOI: 10.1177/2040622313496126]

5 Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2482-2491 [PMID: 24627585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482]

6 Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]

7 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456

8 马维娟, 许建明, 胡静, 刘晓昌, 梅俏. 肝硬化患者肠道黏膜通透性及其与Child-Pugh分级相关性的研究. 中华疾病控制杂志 2015; 19: 411-414

9 Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 320-331 [PMID: 25755579 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.003]

10 Sauerbruch T, Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis - a guess. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 95 [PMID: 25374673 DOI: 10.12703/P6-95]

11 Montani D, Günther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price LC, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97 [PMID: 23829793 DOI: 10.1186/1750-1172-8-97]

12 Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16996-17010 [PMID: 25493012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16996]

13 Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1690-1699 [PMID: 18194463 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x]

14 Zaki SA. Terlipressin-induced hyponatremic seizure in a child. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:

403-404 [PMID: 24014921 DOI: 10.4103/0253-7613.114995]
15 Garbuzenko DV. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6117-6126 [PMID: 26034348 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6117]
16 Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-1175 [PMID: 22468079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价
本文从病因角度出发治疗肝源性腹泻, 为治疗肝源性腹泻研发了新途径, 对临床有较好的应用指导价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5544

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5544-5548
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响

王玉青

背景资料
机械通气的重症患者往往处于缺氧状态，此时机体会自发的保护心、脑、肾等重要脏器，重新分布血流，往往会引起胃肠黏膜缺血，是导致危重症患者易发生胃肠功能障碍的重要原因. 因此对此类患者采取早期的胃肠道干预可以达到对患者胃肠道功能障碍预防作用，但目前临床所采用的干预措施较为单一，本研究采用综合肠道刺激的方案，对患者的肠道进行逐步的干预，并根据患者的具体情况制定下一步干预措施，取得了较好的临床效果.

王玉青, 天津医科大学第二医院重症医学科 天津市 300211

王玉青, 护师, 主要从事临床护理的研究.

作者贡献分布: 本文由王玉青独立完成.

通讯作者: 王玉青, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院重症医学科.
tianjingwangyuqing@126.com

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-14
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-12-08

Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients

Yu-Qing Wang

Yu-Qing Wang, Department of ICU, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Yu-Qing Wang, Nurse, Department of ICU, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. tianjingwangyuqing@126.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-14
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To apply preventive comprehensive intestinal irritation in mechanically ventilated critically ill patients, and observe its impact on patients' gastrointestinal function.

METHODS: One hundred mechanically ventilated critical patients were randomly divided into an intervention group and a control group, with 50 patients in each group. The control group underwent conventional treatment, and the intervention group was additionally given comprehensive intestinal irritation on the basis of conventional treatment. The incidence of gastrointestinal dysfunction, gastrin levels and intra-abdominal pressure were compared between the two groups. Gastrointestinal dysfunction was classified using the acute gastric injury classification system.

RESULTS: The incidence of gastrointestinal dysfunction in the intervention group was 32.0% (16/50), significantly lower than that in the control group [54.0% (27/50); $\chi^2 = 4.937$, $P = 0.026$]. The rates of diarrhea, bloating, toxic intestinal paralysis and stress ulcer bleeding in the intervention group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Gastrin levels and intra-abdominal pressure in gastrointestinal dysfunction patients of the intervention group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The rate of grade III acute gastric injury in the intervention group was 6.25% (1/16), significantly lower than that in the control group [33.33% (9/27); $P < 0.05$].

CONCLUSION: Comprehensive preventive intestinal irritation applied in mechanically ventilated critically ill patients can effectively

同行评议者
王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

reduce the incidence of gastrointestinal dysfunction and the extent of gastrointestinal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal dysfunction; Intestinal irritation; Mechanical ventilation; Critically ill

Wang YQ. Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5544-5548 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5544.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5544

摘要

目的: 对行机械通气的危重患者预防性实施综合肠道刺激, 观察其对患者胃肠功能的影响.

方法: 将100例行机械通气的危重患者按随机数字表法分为干预组和对照组, 每组各50例, 对照组患者采用常规的治疗方案, 干预组在对照的基础上给予综合肠道刺激. 比较两组患者胃肠功能障碍的发生率、胃泌素水平及腹腔内压力, 对两组发生胃肠功能障碍的患者进行急性胃损伤分级.

结果: 干预组胃肠功能障碍发生率为32.0%(16/50), 显著低于对照组54.0%(27/50), 差异有统计学意义(χ^2 = 4.937, P = 0.026). 干预组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率均显著低于对照组(P<0.05). 干预组发生胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组(P<0.05). 干预组Ⅲ级急性胃损伤的比例为6.25%(1/16), 显著低于对照组33.33%(9/27)(P<0.05).

结论: 对于机械通气的危重患者预防性的实施综合肠道刺激, 可有效降低胃肠功能障碍的发生率, 减轻胃肠功能损伤的程度.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠功能障碍; 肠道刺激; 机械通气; 危重症

核心提示: 本研究给予行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案, 结果显示改干预方案可有效降低患者腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率, 减轻腹腔内压力增加的幅度及胃损伤的程度.

王玉青. 综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5544-5548
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5544.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5544

0 引言

即使不存在肠道解剖组织缺陷和消化功能障碍的危重症患者, 在缺血、缺氧、循环障碍等多种应激刺激下均可引发肠屏障功能受损, 对危重患者治疗所采用的机械通气、镇痛镇静和儿茶酚胺等药物的应用均可诱发或加剧胃肠功能障碍[1]. 多项研究[2-4]表明重症监护室患者胃肠道功能障碍的发生率高, 重症患者胃肠道障碍病情的进展与不良预后密切相关.

机械通气可有效改善危重症患者的通气、降低呼吸功消耗, 但易导致胃胀、应激性溃疡、肠道动力障碍等胃肠功能障碍[5]. 有研究[6]证明50%的重症患者机械通气期间会出现不同程度的胃肠功能障碍. 因此探讨一种可行有效的预防机械通气危重症患者胃肠功能障碍的方案, 对保护患者的胃肠功能、提高治疗效果有着重要的意义. 本研究对行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案改善患者的胃肠道功能, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-03/2015-06于天津医科大学第二医院重症医学科治疗的100例有创机械通气危重患者为研究对象, 其中男性59例, 女性41例, 年龄35-65岁, 平均年龄41.2岁±5.1岁. 本研究得到天津医科大学第二医院伦理委员会的批准. 纳入标准: (1)患者均采用有创机械通气辅助呼吸; 通气时间≥3 d; (2)入组前患者无胃肠功能障碍及多器官衰竭; (3)患者家属对本研究知情同意, 签署知情同意书. 排除标准: (1)排除胃肠道创伤或外科手术史的患者; (2)排除合并腹泻、腹部外伤或切口未愈合等腹部按摩禁忌证的患者; (3)排除合并有灌肠禁忌证、肠鸣音亢进或急腹症的患者; (4)排除妊娠期的女性患者; (5)排除生命体征不稳定的

研发前沿
50%的重症患者机械通气期间会出现不同程度的胃肠功能障碍, 重症患者胃肠道障碍病情的进展与不良预后密切相关, 因此探讨一种可行有效的预防机械通气危重症患者胃肠功能障碍的方案, 对保护患者的胃肠功能、提高治疗效果有着重要的意义.

相关报道
汪华学等在对3321例ICU重症患者胃肠功能的研究中发现急性胃损伤的发病率为68.08%, 其发病率高, 且与患者的预后密切相关. 杨梅等报道早期肠道干预能有效预防有创机械通气患者肠内营养期间胃肠功能障碍发生.

创新盘点
本研究所采用的综合肠道刺激方案主要分为3个阶段逐步进行，并根据患者的对前一阶段的干预效果，制定下一步的干预措施，取得了较好的疗效，降低了患者胃肠道并发症的发生，减轻了患者胃损伤的程度.

表 1　两组患者临床资料比较 (n = 50)

分组	年龄 (岁)	男/女 (n)	插管原因				APACHE Ⅱ评分 (分)	便秘史 (n)
			呼吸衰竭	神经科疾病	恶性肿瘤	心肺复苏后		
干预组	40.7 ± 4.9	27/23	19	17	8	6	25.3 ± 3.4	14
对照组	41.6 ± 5.3	32/18	21	15	7	7	25.1 ± 3.1	12
χ^2/t值	0.882	1.033	0.369				0.307	0.208
P值	0.190	0.309	0.947				0.380	0.648

表 2　两组患者胃功能障碍发生情况比较 (n = 50)

分组	腹泻	腹胀	中毒性肠麻痹	应激性溃疡出血
干预组	4	3	7	7
对照组	14	15	17	18
χ^2值	6.775	9.756	5.482	6.453
P值	0.009	0.002	0.019	0.011

患者. 根据随机数字表法将纳入研究的100例患者分为干预组和对照组，每组50例患者. 两组患者在年龄、性别构成、病因构成、治疗前急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHEⅡ)、便秘史方面无明显差异(P<0.05)(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者遵照原发疾病的诊疗原则进行治疗，均在插管进行机械呼吸同时采用经鼻胃管营养泵持续泵入肠内营养，均给予促胃肠动力药(莫沙必利)和微生物(双歧杆菌)改善胃肠道功能.

干预组患者在对照组的基础上给予综合肠道刺激方案，方案内容主要包括以下几个阶段: (1)腹部按摩，按摩者单手握拳，以指背侧沿结肠走行方向环形按摩患者腹部，按压深度为3-4 cm，持续15-20 min. 若患者无排便则给予第二阶段的刺激; (2)直肠刺激，实施者戴硅胶手套，以清洁石蜡油润滑食指、中指，缓慢探入肛门约2个指节的长度，顺时针按摩周围肠壁5-6圈，直肠刺激同时持续进行腹部按摩. 未排便者，第2天重复上述步骤; (3)若采取了腹部按摩及直肠刺激2 d后仍未排便者，采用开塞露深部灌肠. 对灌肠后0.5 h仍未排便或排便量不足的患者，予以第2次开塞露深部灌肠. 所有干预的实施均在每天首次肠内营养开始后30 min进行，1次/d. 实施者均在研究开始前给予系统的培训，操作手法经过检验和考核.

应用要点
本研究综合肠道刺激方案中所采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等干预措施可操作性强，成本低，简单易行，易在临床推广.

1.2.2 观察指标: 观察两组患者胃肠功能障碍的发生情况，患者出现以下4种情况之一则诊断为胃肠功能障碍[7]: (1)进行性腹部胀气、肠鸣音减弱，食物不耐受≥5 d; (2)胃肠蠕动消失; (3)出现中毒性肠麻痹; (4)出现应激性溃疡. 根据ESICM建议[8]对急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级: Ⅰ级患者存在明确的胃肠道功能障碍和衰竭的危险因素，胃肠道功能受到部分损害; Ⅱ级指患者消化和吸收功能受损，无法满足机体对营养物质和水的需求; Ⅲ级指干预处理后，患者的胃肠功能仍未得到改善; Ⅳ级是患者胃肠功能障碍病情进展迅速，患者发生多器官功能障碍综合征，随时有生命危险.

患者于入院时及撤掉机械通气时分别抽取静脉血2 mL，采用放射免疫法检测血清胃泌素水平(试剂盒由中国科学院原子能研究所提供). 采用间接测定法检测两组患者的腹腔内压力[9].

统计学处理 采用SPSS17.0软件对本研究中的数据进行分析，计量资料以mean±SD表示，计数资料用率表示. 两组计数资料比较采用t检验，计数资料采用χ^2检验，以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者胃功能障碍发生情况比较 干预组共16例患者发生胃肠功能障碍，发生率为32.0%; 对照组共27例患者发生胃肠功能障碍，发生率为54.0%; 差异有统计学意义(χ^2 = 4.937, P = 0.026). 对照组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率均显著高于干预组患者，差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 两组发生胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔压力比较 干预组与对照组发生胃肠功能障碍的患者在干预前，胃泌素水平及腹内压力水平无明显差异(P>0.05); 诊断胃肠功能障

表 3　两组患者干预前及撤机时胃泌素水平及腹腔压力比较 (mean ± SD)

分组	*n*	干预前		胃肠功能障碍诊断后	
		胃泌素(ng/L)	腹腔压力(mmHg)	胃泌素(ng/L)	腹腔压力(mmHg)
干预组	16	52.4 ± 9.8	0.7 ± 0.4	71.3 ± 11.4[b]	2.6 ± 0.5[b]
对照组	27	53.2 ± 11.3	0.6 ± 0.4	82.9 ± 12.1[b]	3.8 ± 0.7[b]
*t*值		0.378	1.250	4.934	9.863
*P*值		0.353	0.107	0.000	0.000

[b]*P*<0.01 *vs* 干预前.

表 4　两组发生胃肠功能障碍的患者急性胃损伤分级比较

分组	*n*	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
干预组	16	9	6	1	0
对照组	27	10	8	9	0

碍后, 两组胃泌素水平及腹腔内压力均显著升高, 但干预组胃肠功能障碍患者的胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组(*P*<0.05)(表3).

2.3 两组发生胃肠功能障碍的患者急性胃损伤分级比较 两组患者均为发生引起多器官功能衰竭或休克的Ⅳ级急性胃损伤, 干预组Ⅲ级急性胃损伤的比例为6.25%(1/16), 显著低于对照组33.33%(9/27)(*P*<0.05)(表4).

3 讨论

机械通气是改善危重症患者缺氧状态的有效手段, 患者处于缺氧状态时, 机体自发的保护心、脑、肾等重要脏器, 重新分布血流, 往往会引起胃肠黏膜缺血, 是导致危重症患者易发生胃肠功能障碍的主要病理基础. 此外, 机械通气的危重患者, 常采用肠内营养为患者提供机体所需的能量和营养物质[10]. 若患者发生胃肠功能障碍将会导致患者不能够摄取足够的营养物质, 不利于疾病的康复, 严重者可诱发多器官功能障碍的发生. 因此, 预防危重症患者胃肠功能障碍的发生受到越来越多的重视[11].

本研究对行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上将腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案用于危重症患者胃肠道功能障碍的预防, 结果发现干预组胃肠功能障碍的发生率为32.0%; 对照组发生率为54.0%; 差异有统计学意义(*P*<0.05). 且干预组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率均显著低于对照组(*P*<0.05). 可见综合肠道刺激可有效促进胃肠运动, 减少粪便在肠道的蓄积, 从而减少了肠源性内毒素的蓄积及移位, 有效预防了胃肠功能障碍的发生.

胃泌素是胃酸分泌的主要调节激素[12], 在过渡应激时大量肾上腺素能促进胃泌素的过渡释放, 造成急性胃肠黏膜病变. 近期研究报道患者胃泌素水平与急诊重症患者疾病严重程度相关, 其水平可以早期提示胃肠功能障碍的存在和判定胃肠功能障碍严重程度[13]. 腹腔压力升高能造成胃肠道灌注减少, 进而导致肠系膜缺血、小肠上皮细胞的显著损害和细胞间紧密连接的显著肿胀, 导致肠黏膜通透性增加, 进一步加重原发病的病情, 导致胃肠道功能障, 甚至诱发多器官功能障碍、全身炎症反应综合征等[14,15]. 本研究发现干预组诊断为胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组(*P*<0.05), 这说明综合肠道刺激有效降低了患者发生严重胃肠功能障碍的风险.

既往对胃肠功能障碍缺乏统一的评价标准, 有学者在2012年欧洲危重病学会首次提出了急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级标准, 该标准根据患者的粪便或内容物中是否出现肉眼可见性出血、腹泻次数、大便次数、患者是否出现下消化道麻痹、胃潴留、恶心呕吐等临床症状对患者的胃肠功能障碍的病情进行分级, 使临床医生能够对不同程度胃肠功能障碍的患者采取合理的治疗措施[16,17]. 近期研究[6]表明AGI分级与危重患者的早期肠内营养的治疗效果有良好的相关性, 可作为危重症患者胃肠道功能的评价指标. 本研究对两组患者采用AGI分级标准评价两组发生胃肠障碍患者的病情, 结果发现干预组Ⅲ级急性胃损伤的比例为6.25%, 显著低于对照组

名词解释

急性胃肠损伤(AGI): 重患者由于急性疾病引起的胃肠道功能障碍, 常见的临床症状包括呕吐与返流、胃潴留、腹泻、消化系出血、下消化道瘫痪、肠管扩张及异常肠鸣音等.

同行评价

本文探讨对机械通气危重症患者在发生胃肠道功能障碍前给予个性化的综合肠道刺激方案，观察其对患者消化系功能障碍发生的影响. 研究发现综合肠道刺激方案可降低机械通气重症患者胃肠道功能障碍的发生，减轻患者胃泌素水平及腹腔内压力上升的水平，对患者的消化系功能有一定的保护作用.

33.33%(P<0.05).

总之，综合肠道刺激对机械通气危重患者的消化功能有一定的保护作用，有效减少了胃肠功能障碍的发生.

4 参考文献

1 汪华学, 赵士兵, 吴强, 邓晰明, 郑胜永, 何先弟. 3321例ICU重症患者急性胃肠功能障碍的发生及其预后. 中华解剖与临床杂志 2014; 19: 126-128

2 马晓春. 欧洲危重病学会(2012)急性胃肠损伤共识解读. 临床外科杂志 2013; 21: 159-161

3 Miao L, Song Q, Liu H, Zhou F, Kang H, Pan L, Hu J, Chen J, Zhang T, Wu Z, Zhao J, Zhou J. [Correlation between gastrointestinal dysfunction and both severity and prognosis in patients suffering from heatstroke]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2015; 27: 635-638 [PMID: 26255009 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.003]

4 Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 899-909 [PMID: 23370829 DOI: 10.1007/s00134-013-2831-1]

5 王宏飞, 王勇强, 李寅, 高红梅, 陈洁, 伊学军, 常文秀. 中医辨证治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能障碍的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 416-419

6 李华, 申亚晖. AGI分级标准对胃肠功能障碍评估价值及其在早期EN中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4668-4673

7 岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2002; 10: 3-6

8 王吉文, 张茂. 欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 812-814

9 Sugrue M, De Waele JJ, De Keulenaer BL, Roberts DJ, Malbrain ML. A user's guide to intra-abdominal pressure measurement. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 241-251 [PMID: 25973661 DOI: 10.5603/AIT.a2015.0025]

10 Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, Garcia Gigorro R, Terceros Almanza LJ, Sanchez Izquierdo JA, Montejo Gonzalez JC. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. JPEN *J Parenter Enteral Nutr* 2014 Oct 1. *[Epub ahead of print]*[PMID: 25274497 DOI: 10.1177/0148607114553232]

11 Chapman MJ, Deane AM. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 207-212 [PMID: 25603226 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000149]

12 Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol* 2014; 592: 2951-2958 [PMID: 24665102 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272435]

13 段宝民, 李兵, 王纪东. 急诊重症患者的胃肠功能障碍与胃泌素水平. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3584-3587

14 Gao H, Yao J, Lu L, Dou L, Chang W. [Clinical study of acute gastrointestinal injury classification in early enteral nutrition in patients under intensive care]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2014; 26: 214-218 [PMID: 24709490 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.003]

15 Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]

16 赵晓琴, 陈英, 门晓聪, 陈强, 覃桦, 蒙永毅, 叶永康. 腹内高压对肠黏膜屏障功能损伤的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3790-3798

17 须欣, 黄曼, 王鹏飞, 徐秋萍. 持续性血液净化治疗对腹腔内高压患者的胃肠功能障碍的影响. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1138-1142

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5549

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5549-5553
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用

胡 菲, 吴 燕, 王 芳

胡菲, 吴燕, 王芳, 丽水市中心医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

胡菲, 护师, 主要从事胃肠外科护理的研究.

作者贡献分布: 此课题由胡菲与王芳设计; 研究过程及数据分析由吴燕与王芳共同实施完成; 论文写作由胡菲完成.

通讯作者: 胡菲, 护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院胃肠外科. 3119510136@qq.com
电话: 0578-2285212

收稿日期: 2015-09-29
修回日期: 2015-10-24
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy

Fei Hu, Yan Wu, Fang Wang

Fei Hu, Yan Wu, Fang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fei Hu, Nurse, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 3119510136@qq.com

Received: 2015-09-29
Revised: 2015-10-24
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To explore the application of nursing pathway in colorectal cancer patients on FOLFOX chemotherapy, and to observe its effect on patient compliance.

METHODS: One hundred and twenty colorectal cancer patients who underwent FOLFOX chemotherapy at Lishui Central Hospital from January 2012 to December 2013 were divided into either a research group or a control group, with 60 cases in each group. The control group was given conventional nursing care, and the research group received nursing pathway. Nursing effects and patient compliance were compared between the two groups.

RESULTS: The care satisfaction score and compliance were significantly higher in the research group than in the control group (87.4 ± 6.3 *vs* 69.2 ± 7.2, 96.7% *vs* 80.0%, $P < 0.05$). The rate of adverse reactions was significantly lower in the research group than in the control group (11.7% *vs* 30.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The application of clinical nursing pathway in patients on FOLFOX chemotherapy is feasible and can improve the patient compliance and nursing satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; FOLFOX regimen; Nursing pathway; Compliance

Hu F, Wu Y, Wang F. Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5549-5553 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5549.asp DOI: http://dx.doi.

背景资料
FOLFOX化疗方案是治疗的结直肠癌的重要方法之一, 且临床中具有较好的应用效果, 但是这种化疗方案中很容易出现骨髓抑制和肝肾脏损害等情况, 导致患者治疗依从性降低. 因此, 提高患者治疗依从性在临床中具有重要的意义.

同行评议者
王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

研发前沿
本文重点分析在FOLFOX化疗治疗结直肠癌过程中推广临床护理路径的效果, 并对其实施是否可以提高患者的临床治疗依从性和护理满意度等问题进行深入探讨.

org/10.11569/wcjd.v23.i34.5549

摘要

目的: 探讨护理路径在结直肠癌患者FOLFOX化疗方案护理中的应用, 并观察其对治疗依从性的影响.

方法: 选取丽水市中心医院2012-01/2013-12接受FOLFOX化疗方案治疗的120例结直肠癌患者作为研究对象, 将其依据不同护理方法分为研究组与对照组, 各60例. 对照组给予常规护理模式护理, 研究组给予护理路径模式护理, 观察两组的临床护理效果与治疗依从性.

结果: 研究组的护理满意度评分、治疗依从性较对照组高(87.4分±6.3分 *vs* 69.2分±7.2分, 96.7% *vs* 80.0%)(P<0.05). 研究组的不良反应发生率低于对照组(11.7% *vs* 30.0%)(P<0.05).

结论: 临床中对于FOLFOX化疗方案治疗的结直肠癌患者护理中实施临床护理路径模式是可行的, 能够提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度, 值得临床中应用推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结直肠癌; FOLFOX方案; 护理路径; 依从性

核心提示: 本研究重点对护理路径模式在直肠癌患者行FOLFOX化疗治疗中的应用效果进行分析, 并采取随机对照的方法对其进行分析, 阐述了护理路径模式可以提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度, 并降低不良反应.

胡菲, 吴燕, 王芳. 护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5549-5553 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5549.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5549

相关报道
临床中对于临床护理路径模式的护理已经有相关的报道, 均认为这种护理模式属于一种新型模式, 且对规范护理方案和提高患者的临床护理满意度具有重要的意义.

0 引言

结直肠癌是临床中常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 多数患者临床诊断发现为中晚期, 手术治疗的作用效果并不是很理想. 临床中常常采取化疗或者放疗治疗, 但是这种疗法的治疗周期长, 且不良反应比较大, 导致患者的治疗依从性大大降低[1]. 因此, 临床中对于化疗治疗的结直肠癌患者在常规化疗的过程中实施针对性的护理, 对改善其治疗依从性具有重要的意义[2,3]. 本次研究重点探讨结直肠癌患者在FOLFOX化疗方案治疗中实施临床护理路径模式的应用效果, 并观察其是否对提高患者的治疗依从性产生影响, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取丽水市中心医院2012-01/2013-12接受FOLFOX化疗方案治疗的120例结直肠癌患者作为研究对象, 将其依据不同护理方法分为研究组与对照组, 各60例. 研究组与对照组患者的性别、年龄和临床分期以及病理类型与文化程度等基本资料比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1), 具有可比性. 纳入标准: KPS评分在60分以上, 且术后完成6个周期的化疗; 均采取FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟脲嘧啶)化疗方案治疗; 患者的意识清晰, 且无认知功能障碍; 患者知情同意, 且经过医院伦理委员会批准; 排除标准: KPS评分不足60分, 且自行延期化疗的患者; 伴有交流和感觉功能障碍患者; 不同意此次临床研究对象.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组患者实施常规的护理模式进行护理, 患者入院之后进行详细的介绍医院情况, 包括医院环境和规章制度以及护士状况等, 并且依据医嘱对其进行化疗, 回答患者的相关问题, 及时的处理化疗期间的不良反应. 同时, 做好患者的出院指导, 并告诉患者下次的化疗时间和计划. 研究组患者实施针对性的护理路径模式护理, 具体的方法如下: (1)临床护理路径表制定: 依据结直肠癌疾病化疗特点和临床护理路径的特点进行制定临床护理路径表, 收集相关资料, 并提出结直肠癌患者在FOLFOX化疗护理中面临的问题和注意的事项, 从而确定临床护理路径的内容, 制定护理路径的表格. 以时间作为临床护理路径表的横轴, 以临床护理内容作为纵轴, 并且制定标准化的护理流程, 临床护理路径表主要包括入院的常规检查指导、化疗前准备、临床用药治疗、化疗后的不良反应、饮食指导、肢体功能锻炼和健康教育以及出院后的计划等, 护理人员应对每日的完成情况进行做好相应的记录[4]; (2)临床护理路径的实施: 实施前医院的专家小组应对临床护理路径小组的成员进行针对性培训, 使其

表 1　研究组与对照组一般资料对比

项目	研究组	对照组	*t*值	*P*值
性别(男/女)	35/25	36/24	0.703	>0.05
年龄(岁)	47.9±6.4	48.5±5.9	0.711	>0.05
病理类型[*n*(%)]			0.316	>0.05
结肠癌	33(55.0)	34(56.7)		
直肠癌	27(45.0)	26(43.3)		
TNM分期[*n*(%)]			0.407	>0.05
Ⅱ期	28(46.7)	29(48.3)		
Ⅲ期	32(53.3)	31(51.7)		
文化程度[*n*(%)]			0.225	>0.05
高中及以下文化	20(33.3)	25(41.7)		
高中以上文化	40(66.7)	35(58.3)		

表 2　研究组与对照组患者化疗治疗依从性对比 (*n* = 60)

分组	优	良	差	依从性[*n*(%)]
研究组	40	18	2	58(96.7)
对照组	28	20	12	48(80.0)
χ^2值				3.063
*P*值				<0.05

能够充分的了解临床护理路径的具体内容和实施方法以及注意事项. 责任护士应先向患者进行发放临床护理路径表, 全面的讲解实施的内容和时间点以及注意事项, 并取得患者的积极配合. 同时, 护理人员应严格地按照路径表的内容进行实施, 且对于每天已经实行的应做好签名标记. 另外, 路径小组应详细的分析和处理相关问题, 并在整个护理过程中不断修改和完善护理路径表[5].

1.2.2 临床护理路径表评定: (1)临床护理满意度: 采取医院自制临床护理满意度调查表进行评估, 并参考卫生部相关临床路径管理试点进行综合评估, 量表分值为0-100分, 分值越高则表示患者的临床护理满意度越高. 低于60分为不满意, 而分值在60-69分为较不满意, 而分值在70-79分为一般满意, 分值在80-89分为比较满意, 分值在90分以上为满意; (2)化疗治疗依从性: 化疗治疗依从性主要分为3个等级, 优: 患者能够完全的接受治疗方案, 并顺利完成治疗, 且较好的配合临床护理路径实施; 良: 患者部分接受化疗治疗方案, 且对临床护理路径的实施部分给予配合; 差: 患者偶尔或者不接受化疗方案, 并且对临床护理路径的实施不予以配合. 临床治疗依从性 = 优%+良%; (3)化疗不良反应状况: 依据世界卫生组织制定的抗癌药物毒性急性反应的标准进行评估, 密切的观察不良反应.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1临床护理满意度评分与治疗依从性观察 研究组患者临床护理满意度评分、显著地高于对照组(87.4分±6.3分 *vs* 69.2分±7.2分)(t = 5.177, *P*<0.05). 治疗依从性明显高于对照组(96.7% *vs* 80.0%)(*P*<0.05)(表2).

2.2 两组不良反应发生率观察 研究组不良反应发生率11.7%, 对照组不良反应发生率30.0%, 研究组明显地高于对照组, 两组数据比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

结直肠癌在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的生活质量. 临床中结直肠癌患者在治疗的过程中, 经常面临各个方面的压力, 导

创新盘点
本次研究对FOLFOX化疗治疗结直肠癌过程中实施临床护理路径模式进行分析, 并从临床治疗依从性和临床护理满意度以及化疗期间不良反应等情况进行了解, 更好的了解临床护理路径的应用优越性.

应用要点
本研究在临床实际工作中的应用价值高, 且对以后推广临床护理路径的实施具有重要的作用. 同时, 临床护理路径模式属于新型护理模式, 在以后的临床应用中具有广泛的前景.

名词解释

依从性: 称顺从性、顺应性, 指患者按医生规定进行治疗、与医嘱一致的行为, 习惯称患者“合作”, 反之则称为非依从性;

临床路径: 是由临床路径发展小组内的一组成员, 根据某种诊断、疾病或手术而制定的一种治疗护理模式, 按照临床路径表的标准化治疗护理流程.

表 3 研究组与对照组不良反应发生率对比 (n = 60)

分组	消化系反应	白细胞减少	血小板减少	发生率[n(%)]
研究组	2	2	3	7(11.7)
对照组	5	7	6	18(30.0)
χ^2值				6.024
P值				<0.05

致其临床治疗依从性也逐渐降低. 尤其在化疗治疗的过程中, 经常伴随不同程度的不良反应, 导致患者的治疗依从性降低[6]. 因此, 临床中提高结直肠癌患者的临床治疗依从性对改善其预后具有重要的意义.

FOLFOX化疗方案是治疗结直肠癌的常见方法之一, 且对延长患者的生存期具有重要的作用. 但是, 临床中应用这种治疗方法会增加骨髓抑制和肝肾脏的损害作用. FOLFOX化疗期间加强针对性的护理很有必要. 随着护理模式的不断转变, 临床护理路径模式得到临床中广泛的应用, 且每一项护理均有相应的文献作为支撑, 使得临床护理更加规范化和科学化[7,8]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于FOLFOX化疗治疗的结直肠癌患者实施临床护理路径模式护理是可行的, 能够极大地提高患者的临床护理满意度和化疗治疗依从性, 并进一步降低化疗出现的不良反应. 由此说明, 临床护理路径的实施可以更完善临床护理, 使得患者得到更全面、更优质、更科学化的护理[9]. 入院时护理人员对临床护理路径表进行全面的向患者结石, 从而使得患者更好的了解护理内容, 并最大情况的配合. 化疗治疗的过程中加强了针对性的交流, 使得患者对医护人员有更深入的了解, 提高其信任度, 从而提高患者的临床护理满意度[10]. 临床研究[11,12]还显示, 研究组患者治疗依从性达到96.7%, 明显地高于对照组的80.0%, 差异有统计学意义. 主要是由于临床路径的实施将整个护理流程科学化和系统化, 更好的满足患者的临床需求. 同时, 护理中可以提高护理质量, 对患者的临床用药进行针对性的指导, 让患者更好的配合, 提高临床治疗依从性. 临床护理路径的实施可以有效地降低治疗不良反应, 且数据也显示研究组不良反应发生率11.7%, 明显的低于对照组的30.0%, 差异具有显著性. 路径表的实施让FOLFOX化疗方案治疗更加流程化, 尤其针对治疗中出现的不良反应进行制定治疗措施, 最终大大地降低了不良反应的发生[13,14]. 同时, 对化疗期间出现的不良反应及时的进行处理, 更好的提高患者的满意度与治疗依从性. 临床护理路径的实施使得整个护理工作更加协调, 并且护理流程更加规范化, 从而使得护理人员的目标明确, 操作行为更加规范, 最终确保了整个护理的质量, 大大提高患者的临床护理满意度[15].

总之, 临床中对于FOLFOX化疗方案治疗的结直肠癌患者护理中实施临床护理路径模式护理效果显著, 能够提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度, 并且进一步降低化疗间的不良反应, 值得临床中应用.

4 参考文献

1 何瑗年. 临床护理路径对提高结直肠癌患者FOLFOX化疗依从性的效果. 中国医药导报 2015; 12: 165-168
2 房敏, 梁晓燕, 贾海英, 蔡宏宇, 苏玉梅, 魏胜男. 临床护理路径对结直肠癌病人FOLFOX化疗依从性的影响. 护理研究 2014; 28: 2211-2213
3 杨婕, 冯金华, 李卡. 结直肠癌患者术后1年内非计划性再入院影响因素分析. 护士进修杂志 2015; 30: 551-552
4 丁瑛, 方琦, 袁媛, 梁静珉. 临床护理路径在腹腔镜结直肠癌快速康复手术中的应用. 新乡医学院学报 2013; 30: 587-589
5 付婷, 王芳, 郑玲玲, 汤庆超. 临床护理路径在结直肠癌患者快速康复的应用. 实用肿瘤学杂志 2011; 25: 469-471
6 高永红, 李柳英. 结直肠癌患者应用奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗的护理. 广东医学 2012; 33: 1521-1522
7 王玉珍. 临床快速康复外科护理路径在快速康复外科结直肠癌患者围手术期的应用探讨. 现代中西医结合杂志 2010; 19: 4628-4629
8 朱明兰, 李菁媛. 临床护理路径模式减少白血病骨髓抑制期患者并发症的应用研究. 实用临床医药杂志 2015; 19: 20-22
9 Yan YH, Chen Y, Kung CM, Peng LJ. Continuous quality improvement of nursing care: case study of a clinical pathway revision for cardiac catheterization. *J Nurs Res* 2011; 19: 181-189 [PMID: 21857325 DOI: 10.1097/JNR.0b013e318228cf46]
10 王晓燕, 郝凤花, 明秀峰, 谢丽娟. 不同肠道准备法对结直肠癌病人肠道屏障功能影响的研究. 护士进修杂志 2012; 27: 2024-2025
11 安慧玲, 刘玉芳, 王蓓蓓, 郭爱霞. 临床护理路径对

直肠癌根治术患者健康教育的应用研究. 河北医药 2010; 32: 1961-1963
12 朱州, 倪秉强, 陈日新, 徐艺安, 李敏. FOLFOX-6与FOLFILI方案治疗转移性结直肠癌的效果比较. 山东医药 2012; 52: 49-50
13 房敏, 张红弟, 蔡宏宇, 张景嫦, 苏玉梅, 苏晓霞, 李甜. 以循证护理为基础的临床护理路径在结直肠癌FOLFOX化疗中的应用. 护理学杂志 2012; 27: 13-16
14 房敏, 梁晓燕, 张红弟, 贾海英, 魏胜男, 蔡宏宇. 实施临床护理路径降低奥沙利铂神经毒性. 护理学杂志 2013; 28: 27-28
15 张颜, 芦桂芝, 曲晓菊, 徐娜, 黄卉, 仰曙芬. 国内临床护理路径在结直肠癌病人中实施效果的Meta分析. 循证护理 2015; 1: 26-31

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文的临床实际应用价值高, 为以后临床中推广临床护理路径提供指导作用. 文章的观点鲜明, 观察指标可行, 可读性强, 值得推广.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5554

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5554-5565
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析

张晓勇, 艾梅芳, 胡 斌

背景资料
直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 也是治疗方法争议最大的疾病之一, 近年来发病率呈持续上升趋势. 对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想, 因此综合治疗日益受到重视.

张晓勇, 胡斌, 新余市人民医院普外一科 江西省新余市 338000

艾梅芳, 新余市人民医院胃肠镜室 江西省新余市 338000

张晓勇, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向研究.

作者贡献分布: 张晓勇负责文献检索、数据资料提取、整理、数据分析及论文撰写; 艾梅芳与胡斌负责文献质量评价.

通讯作者: 张晓勇, 副主任医师, 338000, 江西省新余市新欣北大道369号, 新余市人民医院普外一科. kylw2014@163.com

收稿日期: 2015-09-07
修回日期: 2015-10-27
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer

Xiao-Yong Zhang, Mei-Fang Ai, Bin Hu

Xiao-Yong Zhang, Bin Hu, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Mei-Fang Ai, Department of Gastroenterology, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, 369 Xinxin North Avenue, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China. kylw2014@163.com

Received: 2015-09-07
Revised: 2015-10-27
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

同行评议者
刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

Abstract

AIM: To perform a systematic review of the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer.

METHODS: MEDLINE, the China Biological Medicine Disc (CBM), the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases were searched to retrieve studies evaluating the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer. In accordance with evidence-based medicine (Cochrane) systematic overview methods, the quality of the included studies was assessed and valid data were extracted. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software.

RESULTS: Thirty-two trials involving 1876 patients were analyzed in this meta-analysis. The results of Meta-analysis showed that the experimental group had significantly higher overall response rate, radical resection rate, anus-saving rate, one- and two-year survival rates, as compared with the control group ($P < 0.01$). The anastomotic leakage rate and local recurrence (LR) rate after treatment in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Furthermore, the rates of adverse reactions were also higher in the experimental group than those in the control group. No difference in the remission rate of pain was found between the experimental and control groups ($P > 0.01$).

CONCLUSION: In Chinese patients with advanced rectal cancer, short-term efficacy and long-term survival rates associated with capecitabine combined with radiotherapy are significantly better than those with other therapies, but the combination therapy causes more adverse reactions. The remission rate of pain does not significantly differ in the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Chemotherapy; Capecitabine; Radiotherapy; Meta-analysis

Zhang XY, Ai MF, Hu B. Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5554-5565 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554

摘要

目的: 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性.

方法: 计算机检索MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据(Wanfang)、中国期刊全文数据库(CNKI)获取至2014-10与研究相关的文献. 按照循证医学(Cochrane)系统评价的方法, 评价纳入研究的质量, 提取有效数据, 采用RevMan5.3软件进行Meta分析.

结果: 最终共纳入32篇文献, 共有1876例患者. Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗在总有效率、手术根治性切除率、保肛率、1年生存率、2年生存率等方面明显高于其他治疗方式(P<0.01), 在术后吻合口瘘发生率、局部复发率等方面明显低于其他治疗方式(P<0.01), 不良反应高于其他治疗方式(P<0.05), 在疼痛缓解率方面无差别(P>0.01).

结论: 对国内晚期直肠癌患者, 卡培他滨联合同步放疗在近期疗效和远期生存率等指标明显优于其他治疗方式, 但不良反应发生率较高, 而在疼痛缓解率方面并无太大区别.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠癌; 化疗; 卡培他滨; 放疗; Meta分析

核心提示: 本文结果提示卡培他滨联合同步放疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率(完全缓解+部分缓解)、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别.

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌. 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5554-5565 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554

研发前沿

由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价.

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 也是治疗方法争议最大的疾病之一, 近年来发病率呈持续上升趋势[1]. 对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想, 因此综合治疗日益受到重视[2,3]. 随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中, 多项研究表明[4,5], 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率. 然而, 由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价. 所以, 我们选择近期疗效和远期生存率作为评价指标, 对国内晚期直肠癌患者相关治疗文献的比较, 以期为国内临床直肠癌治疗提供决策依据.

1 材料和方法

1.1 材料 所有涉及国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的对照试验. 计算机检索国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的相关文献, 检索关键词包括: 直肠癌、卡培他滨、希罗达、同步放疗. 入选截止时间至2014-10. 检索范围: (1)MEDLINE; (2)中国生物医学文献数据库(CBM); (3)中国期刊全文数据库(CNKI); (4)万方数据(Wanfang). 纳入标准: (1)治疗组采用卡培他滨联合同步放疗, 对照组采用单用手术、单用卡培他滨、单用放疗等方式中的任一种; (2)患有局部进展期直肠癌,

相关报道 多项研究表明, 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率.

并经结肠镜、组织病理学得到确诊, 符合国际上关于直肠癌诊断的标准; (3)癌变组织无远处转移, 未同时罹患其他肿瘤或合并其他严重疾病; (4)患者均为中国人群. 排除标准: (1)动物实验; (2)重复发表文献; (3)无对照的临床病例报告和普通综述; (4)原始文献试验设计不严谨(如基本数据不全、失访过多等).

1.2 方法

1.2.1 质量评价: 在所检索到的文献中筛选卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的文章, 由2名研究者独立阅读文献并按照确立的标准提取试验资料, 如遇不同意见则讨论解决. 文献质量评价根据Jadad评分标准[6], 主要对随机方案及其隐匿、是否实施盲法、是否描述退出或失访例数及原因来进行质量评价, 记分为0-5分, 2分及以下属于低质量研究, 3分及以上属于高质量研究.

1.2.2 评价指标: 总有效率[完全缓解率(complete response, CR)+部分缓解率(partial response, PR)]、手术根治性切除率(实际可行TME手术切除的患者比例)、保肛率、术后吻合口瘘发生率、疼痛缓解率、局部复发率(即随访结束时有局部复发或转移的患者比例)、1、2年生存率、不良反应(按照WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准或NCI常见毒性事件毒性评价标准, 取1-4级为研究对象).

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manager5.3进行Meta分析. 用比值比(odds ratio, OR)作为计数资料的效应量, 计算95%可信区间(confidence intervals, CI). 采用χ^2检验对纳入的研究进行异质性检验. 若纳入的各研究无异质性($P \geq 0.10$、$I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 反之则用随机效应模型. 若各临床试验提供的数据不能进行Meta分析, 则只对其进行描述性的定性分析. 用敏感性分析来判断结果的稳定性和可靠性. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检出有关文献245篇. 通过阅读标题、摘要、全文后, 剩余73篇文献, 根据研究目的、纳入标准和排除标准, 从中进一步排除文献41篇. 最后共纳入32篇文献(表1)[7-38], 各文献纳入人数从30-128例不等, 其中试验组989例, 对照组887例, 共计1876例.

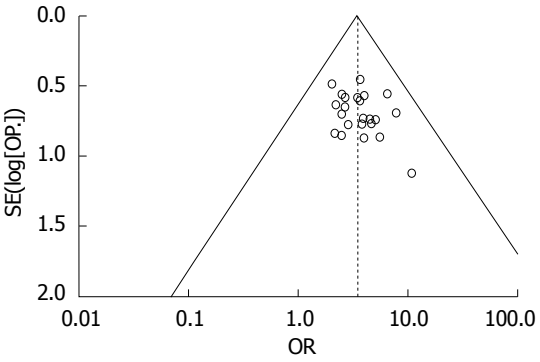


图 1 纳入研究文献的漏斗图分析.

2.2 发表性偏倚分析 以表1中各研究的OR为横坐标、OR对数的标准误的倒数为纵坐标绘制成倒漏斗图(图1). 以合并OR(图中虚线)为中心, 纳入的文献分布较好. 小样本研究结果大致分布在总体效应周围, 围绕中心线对称排列, 说明本研究纳入文献的偏倚较小. 可认为倒漏斗图是对称的, 纳入的文献可以进行Meta分析.

2.3 结果比较

2.3.1 总有效率: 26项研究[7,10-17,19-30,32,33,37,38]报道了总有效率. 森林图显示: 异质性检验$P = 0.99$, $I^2 = 0\%$(图2), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 3.35, 95%CI: 2.61-4.31, $P<0.00001$). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的总有效率明显高于其他治疗方式.

2.3.2 手术根治性切除率: 6项研究[8-9,16,31,35,38]报道了手术根治性切除率. 森林图显示: 异质性检验$P = 0.46$, $I^2 = 0\%$(图3), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 4.93, 95%CI: 2.22-10.96, $P<0.0001$). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的手术根治性切除率明显高于其他治疗方式.

2.3.3 保肛率: 13项研究[7-9,13,14,16,20,31,33-36,38]报道了保肛率. 森林图显示: 异质性检验$P = 0.22$, $I^2 = 22\%$(图4), 表明各研究间具有统计学上的

表 1 纳入研究的一般特征

作者及发表时间	观察对象	*n*	化疗(mg/m^2)	放疗(总剂量Gy/次/单次剂量Gy)	手术	随访时间	文献质量评价
王飞等[7]2011	试验组	26	1300/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	45–50/25/1.8–2.0	TME	14 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	24			TME		
郑伯安等[8]2004	试验组	35	1500/连续3 wk休息1 wk 为1周期, 共2周期	40/20/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	35			TME		
庄潮平等[9]2003	试验组	30	1000/连续3 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	30			TME		
程晓磊等[10]2013	试验组	23	825/连续2 wk休息1 wk 为1周期, 共2周期	50–55/25–27/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	27		50–55/25–27/2.0			
余娴等[11]2008	试验组	17	825/连续2 wk休息1 wk 为1周期, 共2周期	50–70/25/2.0–2.5		18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	21		50–70/25/2.0–2.5			
赵坚祥等[12]2011	试验组	24	1650/wk, 5次, 连续5 wk	50/25/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	24		50/25/2.0			
张红生等[13]2011	试验组	23	750/连续5 wk	25/5/5.0	TME	3年	未实施随机分组和盲法,完整随访, Jadad评分1分
	对照组	17		25/5/5.0	TME		
贺赛奇等[14]2014	试验组	33	1300/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	45–50/25/1.8–2.0	TME	18 mo	未实施随机分组和盲法,完整随访, Jadad评分1分
	对照组	33		45–50/25/1.8–2.0	TME		
林少民[15]2011	试验组	35	1250/连续5 wk	30/10/3.0	TME	5年	未实施随机分组和盲法,完整随访, Jadad评分1分
	对照组	30		30/10/3.0	TME		
刘秀兰等[16]2010	试验组	22	1500/连续5 wk	50/25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	22			TME		
赵德辉等[17]2011	试验组	42	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	46–50/20–25/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	40	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期				
帖晓静等[18]2013	试验组	27	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	46–50/20–25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	25		46–50/20–25/2.0	TME		

创新盘点

本文纳入了国内的32篇研究, 共1876例患者, 经Meta分析的方法, 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内临床直肠癌治疗提供了一定的依据.

应用要点

随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中. 本文结果提示卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善.

周志华[19]2014	试验组	20	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	63–70/35/1.8–2.0	TME	–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期		TME		
张东峰等[20]2013	试验组	39	1250/连续5 wk	38–45/25/1.5–1.8	TME	–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	39	1250/连续5 wk		TME		
杜伟等[21]2010	试验组	59	825/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	50/25/2.0	TME	–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	32		50/25/2.0	TME		
王力军等[22]2011	试验组	30	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共4周期	40–44/20–22/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	22		40–44/20–22/2.0			
王衡[23]2013	试验组	27	825/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	–		1年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	27		–			
杜凯[24]2013	试验组	33	825/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	60–65/–/–		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	33		60–65/–/–			
刘佳[25]2013	试验组	35	825/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	40/20/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法,未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	35		40/20/2.0			
刘丽霞[26]2013	试验组	30	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	60–70/30–35/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	30		60–70/30–35/2.0			
向作林等[27]2006	试验组	20	825/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	60–65/–/–		18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	32		60–65/–/–			
刘杰等[28]2009	试验组	64	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	60–70/30–35/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	64		60–70/30–35/2.0			
娄云峰[29]2013	试验组	30	625/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	–		–	随机数字表RCT, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分2分
	对照组	30		–			
罗锦洪[30]2013	试验组	20	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	45–50/25/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期				
李勇[31]2008	试验组	30	1000/连续3 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	30			TME		

马晓鹏等[32]2012	试验组	21	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	46-50/23-25/2.0		–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共2周期				
冯春晖[33]2012	试验组	43	1250/连续10 wk	35-40/16-19/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	7	2500/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共3周期	35-40/16-19/2.0	TME		
曾庆安等[34]2006	试验组	31	1500/连续3 wk休息1 wk为1周期, 共2周期	46/23/2.0	TME	3年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	31			TME		
邢涛等[35]2008	试验组	33	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	2年	入院顺序CCT, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	31			TME		
罗琪等[36]2006	试验组	42	1250/连续10 wk	40-46/20-23/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	21			TME		
蔡怡[37]2014	试验组	26	1250/连续2 wk	45-50/22-25/2.0	TME	1年	未实施随机分组和盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	24		45-50/22-25/2.0	TME		
郁宝铭等[38]2003	试验组	19	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	–	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	11	2500/连续2 wk休息1 wk为1周期, 共3周期	40/20/2.0	TME		

名词解释

卡培他滨: 是一种可以在体内转变成5-Fu的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物, 由罗氏公司研制, 商品名称为希罗达, 能够抑制细胞分裂和干扰RNA和蛋白质合成.

同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 5.06, 95%CI: 3.59-7.14, P<0.00001). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的保肛率明显高于其他治疗方式.

2.3.4 *术后吻合口瘘发生率*: 5项研究[7,13,14,16,35]报道了术后吻合口瘘发生率. 森林图显示: 异质性检验P = 0.26, I^2 = 24%(图5), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率有差异, 差异具有统计学意义(OR = 0.39, 95%CI: 0.16-0.97, P = 0.04). 在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的术后吻合口瘘发生率低于其他治疗方式.

2.3.5 *疼痛缓解率*: 3项研究[11,21,27]报道了疼痛缓解率. 森林图显示: 异质性检验P = 0.99, I^2 = 0%(图6), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率无统计学意义(OR = 1.71, 95%CI: 0.82-3.58, P = 0.15). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线, 说明卡培他滨联合同步放疗与其他治疗方式对晚期直肠癌后的疼痛缓解率无差异.

2.3.6 *局部复发率*: 10项研究[7-9,14,16,31,33-36]报道了局部复发率. 森林图显示: 异质性检验P = 0.95, I^2 = 0%(图7), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结

同行评价

本文综合评价了卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内直肠癌治疗提供了依据. 研究目标明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的参考价值.

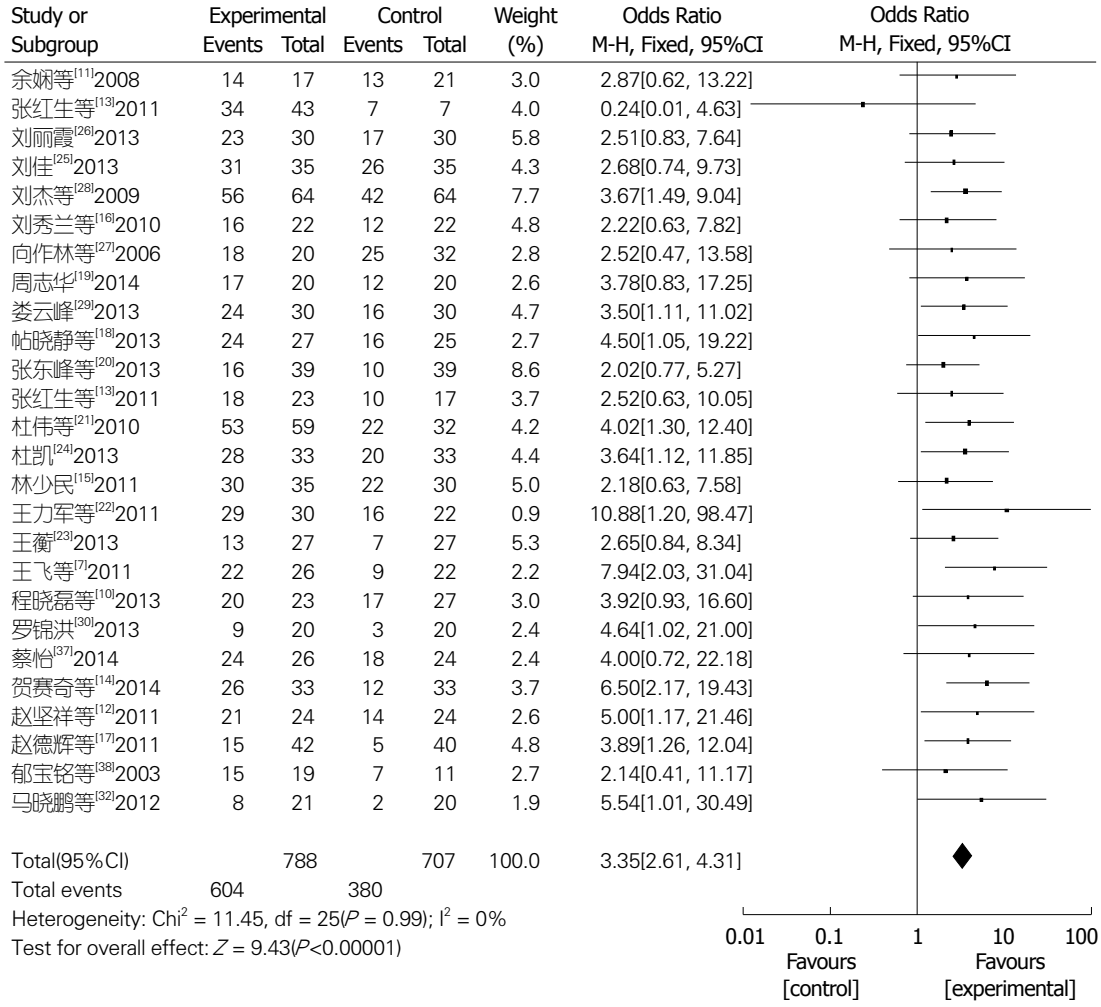


图 2 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率的比较.

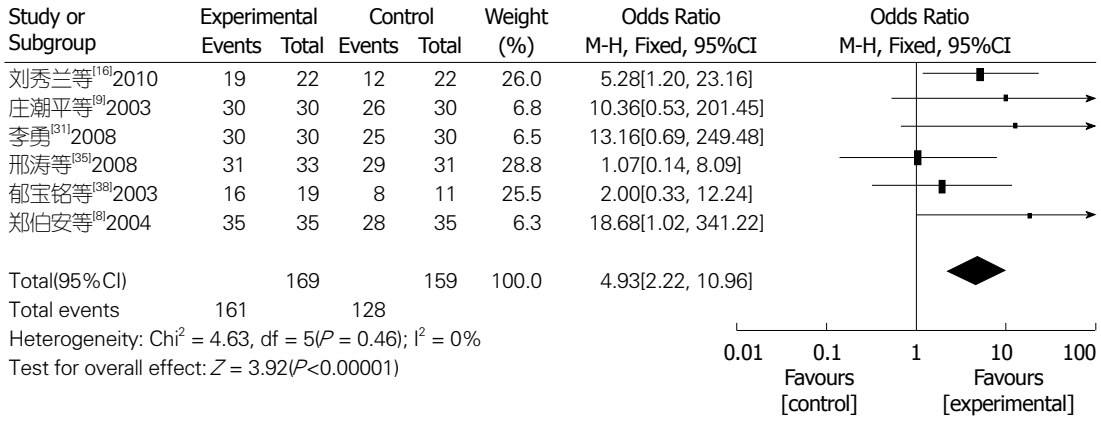


图 3 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率的比较.

果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.43, *P*<0.00001). 在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的局部复发率明显低于其他治疗方式.

2.3.7 1年生存率: 5项研究[7,14,17,36,37]报道了1年生存率. 森林图显示: 异质性检验*P* = 0.53, I^2 = 0%(图8), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方

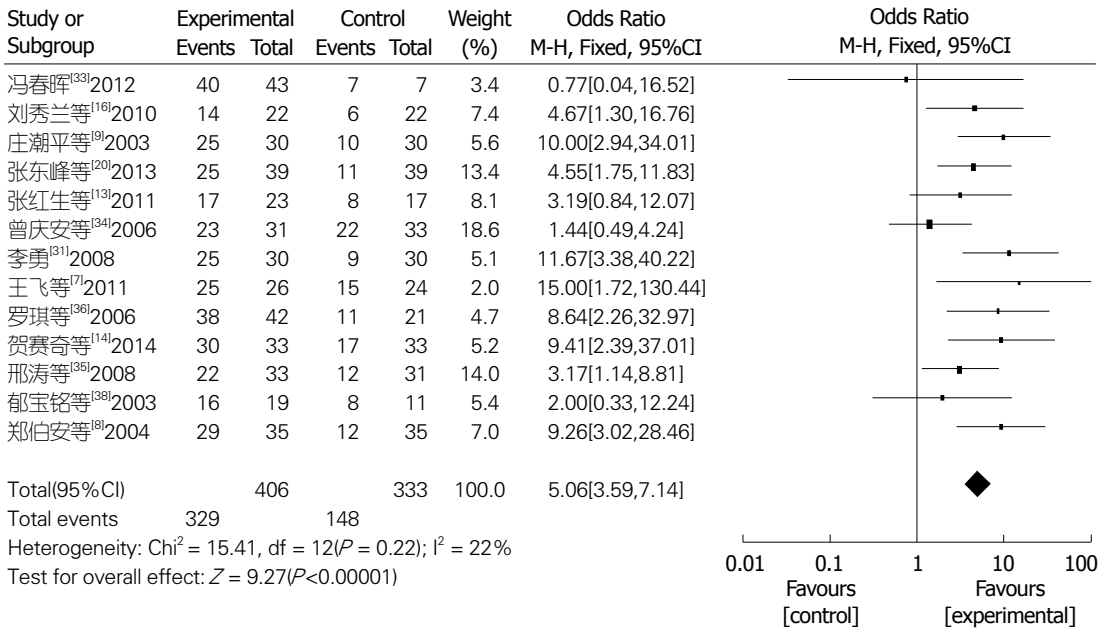


图 4　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率的比较.

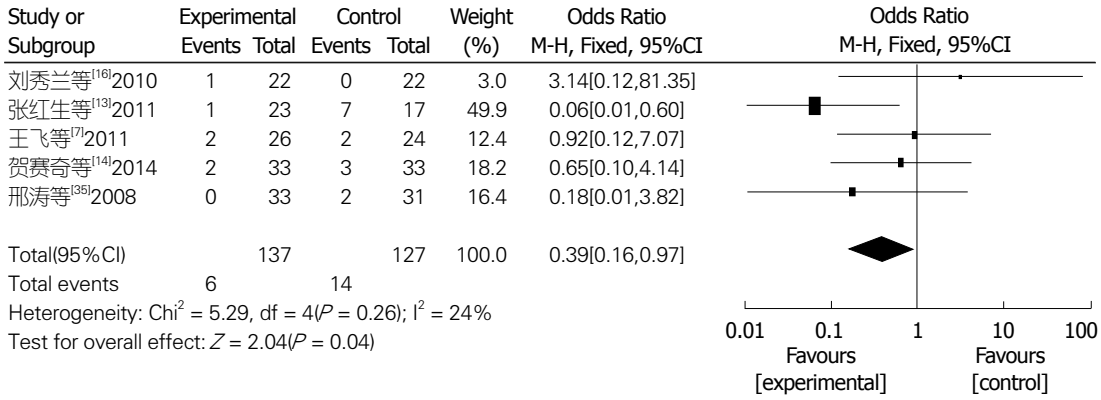


图 5　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率的比较.

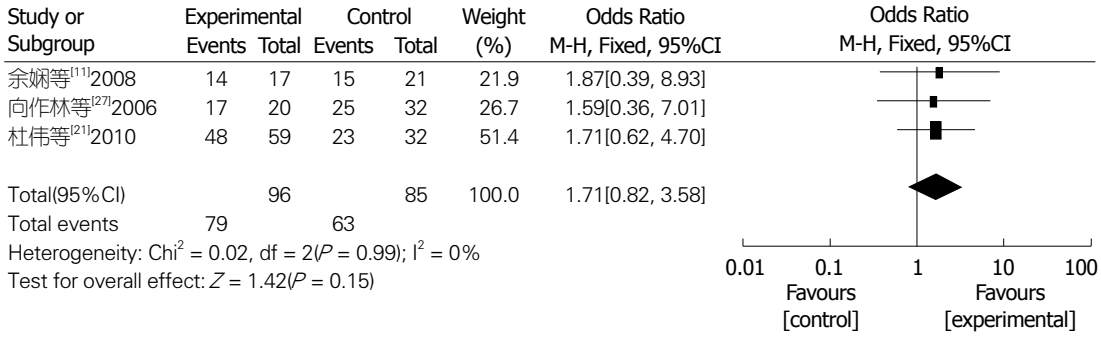


图 6　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率的比较.

式对晚期直肠癌1年生存率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 2.94, 95%CI: 1.65-5.23, P = 0.0003). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的1年生存率明显高于其他治疗方式.

2.3.8 2年生存率: 6项研究[7,14,16-18,22]报道了2年生存率. 森林图显示: 异质性检验P = 0.80, I^2 =

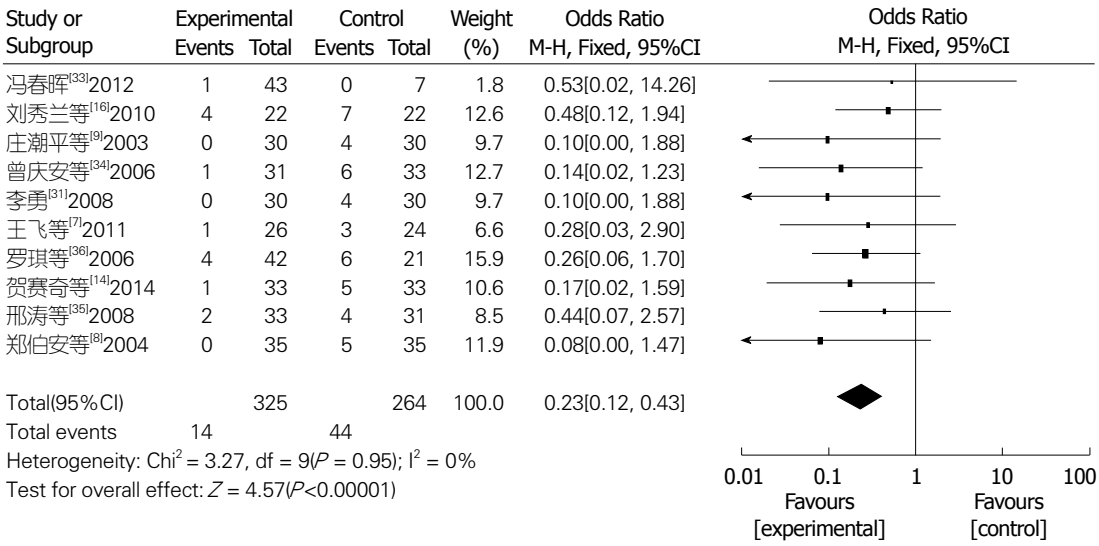


图 7　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率的比较.

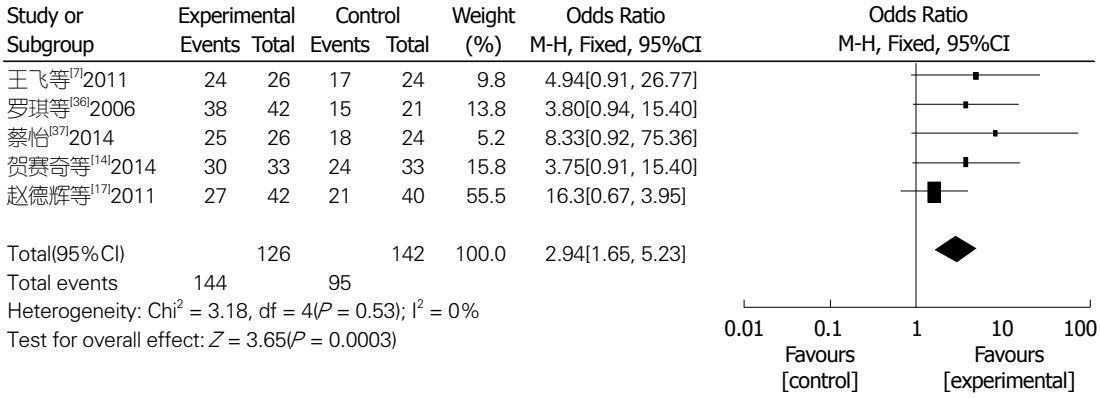


图 8　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌1年生存率的比较.

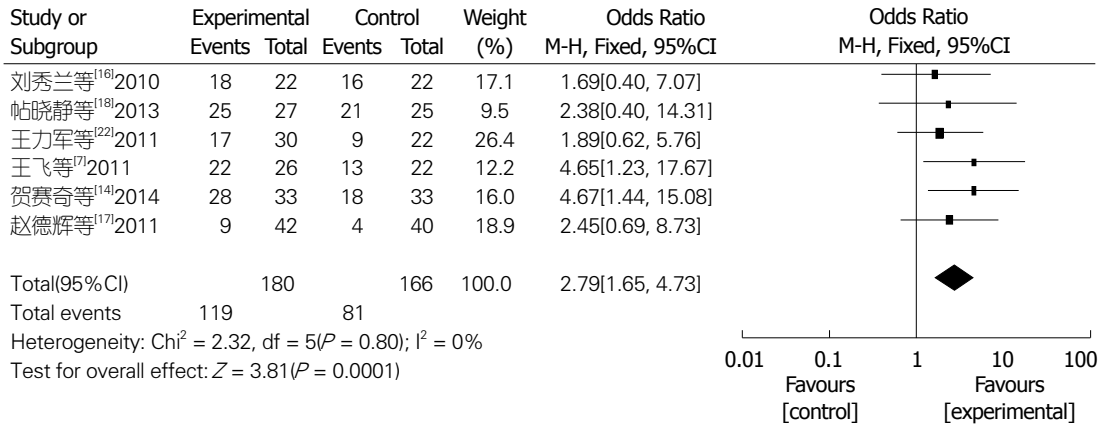


图 9　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率的比较.

0%(图9), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 2.79, 95%CI: 1.65-4.73, P = 0.0001). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的2年生存率明

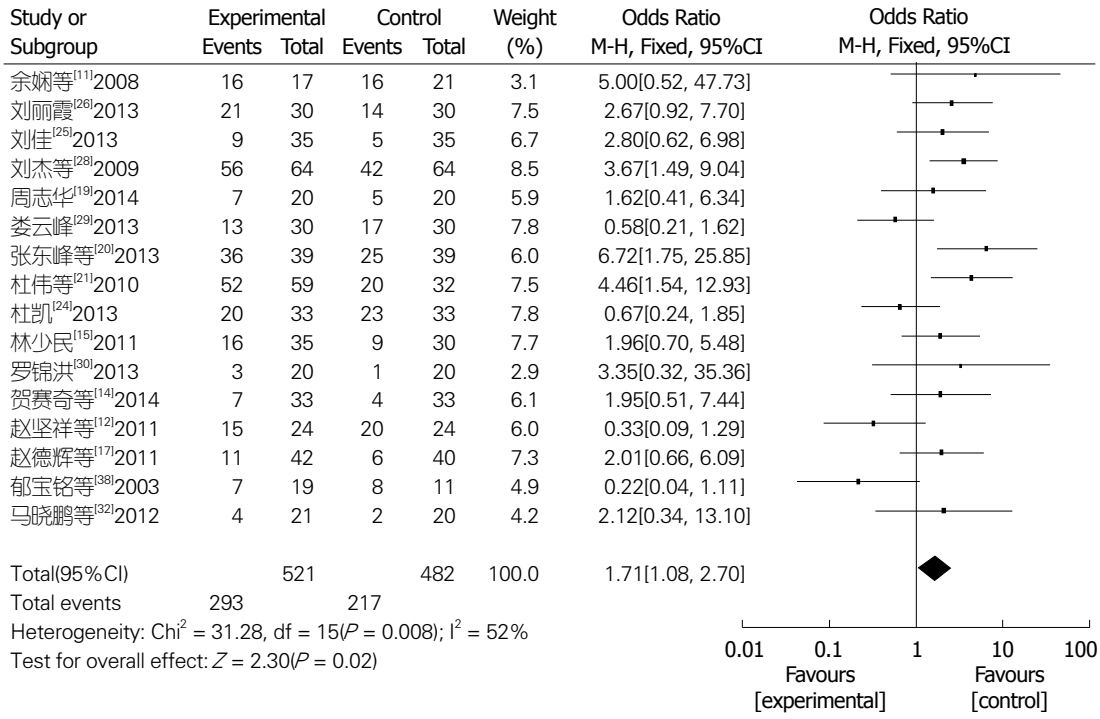


图 10　卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应的比较.

显高于其他治疗方式.

2.3.9 不良反应: 16项研究[11-12,14-15,17,19-21,24-26,28-30,32,38]报道了不良反应. 森林图显示: 异质性检验P = 0.008, I^2 = 52%(图10), 表明各研究间无统计学上的同质性, 故采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应有差异, 差异具有显著性意义(OR = 1.71, 95%CI: 1.08-2.70, P = 0.02). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的不良反应高于其他治疗方式.

3 讨论

多数直肠癌患者就诊时为中晚期, 错过了最佳治疗时机, 预后均较差, 常规治疗手段疗效不佳. 当前, 放化疗综合已成为治疗直肠癌的有效手段之一[39]. 氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作为直肠癌的首选化疗药物, 单用其治疗晚期或术后复发的直肠癌患者有效率低, 效果不甚理想. 卡培他滨是一种对肿瘤细胞产生毒性的靶向性制剂, 因其本身无毒性, 在体内可通过肿瘤细胞内高浓度的胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)下转化为5-Fu, 从而最大程度的降低了5-Fu对正常人体细胞的损害. 研究[40]证明, 单用卡培他滨的疗效与5-Fu/LV相同, 使用更方便, 不良反应更轻, 疗效明显等特点而替代氟尿嘧啶广泛应用于临床直肠癌的治疗. 而联合同期放化疗作为一种全身治疗手段, 能够提高患者的生存率, 改善患者的生存质量.

化疗能杀灭循环肿瘤细胞并消除可能存在的微转移灶, 而放疗仅能使肿瘤局部得到控制, 若放疗后停止化疗, 残留的肿瘤细胞可能出现远处转移, 势必影响之后的治疗[3,41]. 因此, 我们认为放疗结束后化疗不能停止, 应该继续服用至手术, 这样才能发挥放化疗联合的最大疗效, 并尽量防止肿瘤发生复发和远处转移. 在方案的选择和用法上, 我们主张化疗药物小剂量间歇服用, 应用卡培他滨1250 mg/(m^2•d), 从放疗第1天起2次/d, 口服, 连续服用2 wk, 休息1 wk, 为1个周期, 共进行3个周期化疗, 配合小剂量放疗2 Gy/d, 4-5 wk完成, 总剂量45-50 Gy, 放疗结束后休息6 wk进行手术, 取得了理想疗效的同时, 患者更能耐受不良反应, 依从性好, 临床上更为可取.

对纳入的33个试验的Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善, 但总体研究方法学质量不佳, 均未实施盲法, 部分研究未报告具体的随机序列产生方法, 未进行或提

到意向性分析, 对退出与失防等报道较少, 降低了结论的可靠性. 本文所用的资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献, 如阴性结果资料、专题学术报道等. 并且本评价纳入大部分文献[7-38]所用化疗药物和放射治疗的剂量、周期不一, 也不能表明当前临床的同一性. 因此, 在今后的临床研究中应注意选择适合中国人群的放化疗方案, 从而提高总体研究质量. 因而, 此Meta分析所获得的结论会受到这些研究上的偏倚和缺陷的影响[42].

总之, 与其他治疗方式相比, 卡培他滨联合同步放疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别. 虽然引起骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害、手足综合征等不良反应比其他治疗方式更严重, 但患者可以耐受, 均能顺利完成疗程. 由于受到纳入研究的质量和数量所限, 总体研究质量不高, 因此尚需更多的高质量研究提供更加可靠的证据对其疗效予以证实.

4 参考文献

1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]

2 曲利国, 王亚东, 王贵齐, 王芮, 彭德银, 何晓丽, 张凤珍, 张建东, 郑春燕, 关丽征, 吴优, 尹娜. 国内外大肠癌筛查现状分析及对我国大肠癌筛查的建议. 中国全科医学 2007; 10: 1584

3 Cambray i Amenós M, Navarro García M, Martí Ragué J, Pareja Fernández L, Pera Fábregas J. Preoperative radio-chemotherapy (RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with postoperative RT-CT control group. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 183-191 [PMID: 17403630]

4 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718]

5 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223 [PMID: 16983741]

6 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]

7 王飞, 疏云, 张国平, 徐刚, 付敬忠, 周林平, 卢彦达. Ⅱ/Ⅲ期低位直肠癌术前同步放化疗对于保肛的意义. 中国医药指南 2011; 9: 89-90

8 郑伯安, 邹寿椿, 邓高里, 董全进, 张成武.低位直肠癌术前放疗联合化疗的疗效观察. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 378-380

9 庄潮平, 李廷汉, 吴俊伟, 蔡高阳. 低位直肠癌术前希罗达联合放疗的疗效观察. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 602-603

10 程晓磊, 刘武,王栾秋, 宋春燕. 放疗联合希罗达治疗局部晚期直肠癌近期疗效. 肿瘤基础与临床 2013; 26: 498-500

11 余娴, 王阁, 杨镇洲, 马俊刚, 杨晓霞, 刘岩海, 倪蓉晖. 放疗配合希罗达口服治疗直肠癌术后复发38例疗效观察. 现代肿瘤医学 2008; 16: 1009-1011

12 赵坚祥, 石璐, 陈军刚, 梁婵. 放疗同步希罗达化疗治疗局部晚期或术后复发直肠癌24例疗效观察. 肿瘤学杂志 2011; 17: 397-398

13 张红生, 杨斌. 局部晚期低位直肠癌术前不同放疗模式疗效观察. 现代肿瘤医学 2011; 19: 2057-2059

14 贺赛奇, 谭曙光. 局部晚期低位直肠癌术前放化疗的临床效果观察. 中南医学科学杂志 2014; 42: 74-76

15 林少民. 局部晚期直肠癌术前放疗的临床研究. 山东医药 2011; 51: 89-90

16 刘秀兰, 孙晓革. 局部晚期直肠癌术前同步放化疗的临床研究. 内蒙古医学杂志 2010; 42: 1070-1071

17 赵德辉, 唐瑜琦, 郭丽霞, 单彬. 卡培他滨联合放疗对直肠癌的疗效影响. 现代预防医学 2011; 38: 392-393

18 帖晓静, 田永巍, 高岭, 李宁, 刘培杰, 徐志巧. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌的疗效观察. 中国全科医学 2013; 16: 1301-1303

19 周志华. 卡培他滨与放疗同步治疗复发性直肠癌疗效观察. 基层医学论坛 2014; 18: 2066-2067

20 张东峰, 赵学红, 张艳明. 口服希罗达联合放疗提高直肠癌切除患者肛门保留率临床分析. 亚太传统医药 2013; 9: 193-194

21 杜伟, 雷勇, 李爽, 苏小岩, 徐云华, 童涛, 罗斐, 杨继元. 全程三维适形放疗同步口服希罗达治疗局部晚期及术后复发直肠癌的疗效分析. 现代肿瘤医学 2010; 18: 969-971

22 王力军, 冯济龙. 全盆腔放疗联合三维适形放疗配合口服希罗达治疗老年晚期直肠癌. 中国民康医学 2011; 23: 2624-2626

23 王蘅. 三维适形放疗同步卡培他滨化疗治疗直肠癌局部复发效果分析. 中外医疗 2013; 15: 118-119

24 杜凯. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后疗效探讨. 当代医学 2013; 19: 80-81

25 刘佳. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后的临床疗效及不良反应分析. 中国实用医药 2013; 8: 74-75

26 刘丽霞. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后的临床疗效及不良反应观察. 中国实用医药 2013; 8: 147-148

27 向作林, 吴铮, 曾昭冲, 陈刚, 李文如, 王健, 刘天舒, 金文. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗局部晚期和术后复发性直肠癌. 中国临床医学 2006; 13: 338-341

28 刘杰, 孙希彩, 李青. 三维适形放疗同步希罗达化疗治疗直肠癌术后复发的临床观察. 中国现代医生 2009; 47: 142-143

29 娄云峰. 调强放疗同步口服卡培他滨治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌临床疗效观察. 中国医学工程 2013; 21: 21-23

30 罗锦洪. 希罗达联合放疗治疗40例晚期直肠癌的疗效分析. 吉林医学 2013; 34: 2966

31 李勇. 希罗达联合放疗治疗低位直肠癌术前的疗效观察. 中国医药指南 2008; 6: 6-8
32 马晓鹏, 惠艳. 希罗达联合放疗治疗晚期直肠癌疗效观察. 中国社区医师 2012; 14: 93
33 冯春晖. 新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期低位直肠癌的疗效探究. 中国保健营养 2012; 12: 4974-4975
34 曾庆安, 杨光伟, 刘星. 伟新辅助放化疗治疗低位直肠癌的疗效评价. 中山大学学报论丛 2006; 26: 197-200
35 邢涛, 张友文, 张玺. 新辅助放化疗治疗直肠癌33例分析. 中国民康医学 2008; 20: 39-40
36 罗琪, 张颂恩, 魏黎煌. 新辅助化放疗在局部进展期低位直肠癌保留肛门括约肌的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2247-2250
37 蔡怡. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌临床效果. 中外医疗 2014; 25: 129-130
38 郁宝铭, 吴唯勤, 邬宇飞. 卡培他滨在低位直肠癌新辅助治疗中的应用. 外科理论与实践 2003; 8: 184-186
39 Coco C, Valentini V, Manno A, Mattana C, Verbo A, Cellini N, Gambacorta MA, Covino M, Mantini G, Micciché F, Pedretti G, Petito L, Rizzo G, Cosimelli M, Impiombato FA, Picciocchi A. Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 311-318 [PMID: 16456636]
40 Sun PL, Li B, Ye QF. Effect of neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1325-1332 [PMID: 22430888]
41 Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665-677 [PMID: 15708244]
42 王吉耀. 循证医学与临床实践(第2版). 北京: 科学技术出版社, 2006: 14

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5566

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5566-5572
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

慢性便秘临床疗效评价的现状

袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘 嫕

背景资料
逐年升高的便秘发病率成为很多临床科室的研究热点. 便秘的研究中治疗方法多样, 所使用的疗效评价方法各有不同. 对便秘患者在治疗前后做出正确全面的疗效评价, 是便秘临床研究中的重要方面.

袁庆延, 刘嫕, 南京中医药大学 江苏省南京市 210029

丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 南京中医药大学第三附属医院 全国中医肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001

袁庆延, 在读硕士, 主要从事便秘疗效评价方法的研究.

南京市重大公共卫生专项“排便功能障碍性疾病系列诊治技术的研究和推广”基金资助项目, No. 2100409

作者贡献分布: 此课题由袁庆延、丁曙晴及丁义江设计; 文献检索由袁庆延完成; 数据分析由袁庆延与刘嫕完成; 本论文写作由袁庆延、丁曙晴及谭妍妍完成.

通讯作者: 丁曙晴, 副主任中医师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院.
njgczx@gmail.com

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-10-23
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

Current status of efficacy evaluation in chronic constipation

Qing-Yan Yuan, Shu-Qing Ding, Yan-Yan Tan, Yi-Jiang Ding, Yi Liu

Qing-Yan Yuan, Yi Liu, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Shu-Qing Ding, Yan-Yan Tan, Yi-Jiang Ding, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: Public Hygiene Key Project of Nanjing City: the Research and Application of Diagnostic and Therapeutic Technology in Defecation Dysfunction Diseases, No. 2100409

Correspondence to: Shu-Qing Ding, Associate Chief Physician of TCM, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 1 Jingling Road, Qinhuan District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. njgczx@gmail.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-10-23
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To summarize the current status of efficacy evaluation in chronic constipation in China.

METHODS: Using “constipation” as a key word, the papers published between 2006 and 2015 in the CNKI full text database index system were searched. The methods of efficacy evaluation, therapeutic method and follow-up duration were analyzed.

RESULTS: A total of 370 papers were identified from 5610 papers selected. There were four methods of efficacy evaluation: classification assessment in 348 (94.1%) papers (94.1%), main symptom comparison in 82 (21.6%), clinical symptom scoring in 53 (14.3%), and laboratory result comparison in 41 (11.1%). These methods were used separately or in combination. 168 (45.4%) papers used the self-made clinical efficacy evaluation standard or the self-made symptom scoring questionnaire only. 83 (22%) papers papers involved the follow-up. Only 4 papers used the Patient Reported Outcomes (PRO).

CONCLUSION: Now in China, the methodologies of efficacy evaluation in chronic constipation vary greatly. Self-made clinical efficacy evaluation standards or the self-made integral

同行评议者
李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学院

questionnaires are widely used. Follow-up rate is low. PRO use should be strengthened in later clinical practice.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic constipation; Methodology; Efficacy evaluation; Patient reported outcomes; Symptoms; Follow-up

Yuan QY, Ding SQ, Tan YY, Ding YJ, Liu Y. Current status of efficacy evaluation in chronic constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5566-5572
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5566.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5566

摘要

目的: 了解国内慢性便秘疗效评价的现状.

方法: 以“便秘”为关键词检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库, 统计纳入研究文献中使用的疗效评价方法, 以及相关治疗方式、随访时间等.

结果: 检索共获得文献5610篇, 依据标准筛选后共有370篇文献纳入研究. 使用疗效评价方法情况包括: 使用分级疗效判定法348篇(94.1%)、主要症状对比法82篇(21.6%)、症状总体积分法53篇(14.3%)、实验室检查对比法41篇(11.1%). 上述疗效评价方法单独或结合使用; 参照公认疗效判定标准或公认的评分标准文献202篇(53.6%), 仅用自拟疗效判定标准或自拟症状积分标准文献168篇(45.4%), 但逐年下降; 纳入文献中涉及随访方法评价疗效83篇(22%). 使用基于患者临床报告结局(Patient Reported Outcomes, PRO)方法的文献4篇(1.1%).

结论: 国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低. 需要重视使用基于PRO评价疗效.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性便秘; 疗效; 评价方法; 患者报告临床结局; 症状; 随访

核心提示: 本文检索国内慢性便秘相关文献并进行统计分析, 发现国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低, 缺乏循证依据.

袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘嫒. 慢性便秘临床疗效评价的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5566-5572
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5566.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5566

0 引言

便秘主要表现为排便次数减少, 粪便干硬和/或排出困难[1]. 慢性便秘的病程至少为6 mo. 随着生活方式的改变, 便秘的发病率在逐年升高, 在我国, 便秘的发生率为3%-17%[2]. 查看近年来关于便秘的文献可知, 便秘为临床常见症状, 为消化科、肛肠科、脑病科、针灸科等多个临床科室的研究热点. 能够真实敏感的反应便秘患者病情, 对便秘患者在治疗前后做出正确全面的疗效评价, 是便秘临床研究中的重要方面. 对于便秘诊治的标准化研究也是重要一环. 因此本文对国内近年来关于便秘临床研究的文献进行检索, 对于文献中便秘的疗效评价方法进行统计总结和分析, 以了解现在国内关于便秘疗效评价的应用现状, 探讨其中存在的问题, 为更好的便秘疗效评价方法的研究做基础.

1 材料和方法

1.1 材料 以“便秘”为关键词, 检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库存(http://www.cnki.net/), 共检索出相关文献5610篇. 入选标准: 文献纳入标准: (1)关于便秘的临床疗效研究的论著; (2)对研究对象诊断为慢性便秘, 或便秘病程≥6 mo的文献; (3)研究例数≥30例的文献. 排除标准: (1)对继发于药物及其他疾病所致便秘的研究文献; (2)对妊娠导致便秘的研究文献; (3)儿童便秘的研究文献(由于对儿童便秘的疗效评价主要靠其监护人); (4)关于护理研究的文献; (5)会议论文, 综述及无关文献.

1.2 方法 根据标准筛选后共有370篇文献纳入研究. 文献的发表年份和数量如图1, 文献中对慢性便秘的主要治疗方法如表1.

1.2.1 疗效评价: 通过对纳入文献的疗效评价进行分析, 疗效评价方法可以分为以下4类: (1)分级疗效判定法: 本文提及的分级疗效判定法指对于治疗后的患者进行“治愈、好转、未愈”三级疗效判定. 或者对治疗效果进行“治愈、显效、有效、无效”四级疗效判定. 如其中一篇对于一种中成药的临床疗效观

研发前沿

患者临床报告结局(Patient Reported Outcomes, PRO)作为一种新型的疗效评价方法, 近年来被广泛应用于临床. 国内的PRO研究近年也在迅速发展, 已对多种疾病研制了相应的PRO量表. 国内学者研制了对于慢性便秘的PRO量表: CC-PRO, 此量表需推广使用并与其他疗效评价方法进行对比, 来验证其对便秘疗效评价的价值.

相关报道
周思远等对临床常用的便秘疗效评价量表的特征进行了总结, 共筛选出便秘相关量表11个, 简述了每个量表的特点, 为后续研究者选择合适的便秘量表提供了参考.

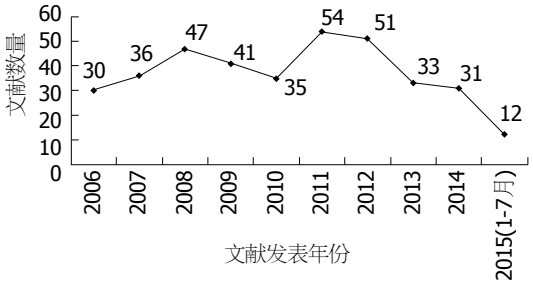


图 1　2006–2015所纳入的文献发表时间及数量.

表 1　对慢性便秘的主要治疗方法

治疗方法	文献数量(篇)	所占比例(%)
中药或中成药	173	46.8
西药	41	11.9
针灸	29	7.6
手术	28	7.6
中药配合西药	19	5.1
生物反馈	10	2.7

察的文献[3], 所用的疗效判定标准为《中医病症诊断疗效标准》[4], 为三级疗效判定, 分别为治愈: 2 d以内排便1次, 便质转润, 解时通畅, 短期无复发; 好转: 3 d以内排便, 便质转润, 排便欠畅; 未愈: 症状无改善; (2)主要症状对比法: 对比患者单项或某几项症状的改善情况, 来评价疗效; (3)症状总体积分法: 评分需要根据便秘的症状所制定的评分表, 应用此评分表分别对患者治疗前后进行考评得分, 以观察疗效. 如其中一篇关于针刺治疗慢传输便秘的文献[5]所用的便秘评分系统(Constipation Scoring System, CSS)量表[6], 用患者治疗前后此表的得分来对比观察治疗效果. (此处所讲的便秘评分是指对于便秘患者整体严重度进行评分的方法, 有文献中有对于单个症状的严重度进行评分对比的疗效评价方法, 此种方法归于“主要症状对比法”中); (4)实验室检查对比法: 对比患者治疗前后的实验室检查结果进行疗效评价, 统计文献中所用的主要实验室检查为治疗前后的结肠传输试验、肛管直肠压力测定、排粪造影等.

1.2.2 观察指标: (1)对文献所用的疗效评价方法分析; (2)疗效评价方法中只有自拟的疗效判定标准或者积分标准的为自拟疗效评价方法, 对只用自拟疗效评价方法的文献进行统计分析; (3)文献的随访率和随访时间分析.

统计学处理 所有数据资料采用Excel软件进行汇总, 做频数统计.

2 结果

2.1 文献所用疗效评价方法的分类统计 用到分级疗效评价法的文献最多有348篇占比94.1%. 所用的疗效判定标准中最多的为自拟标准, 参照的公认标准较多的为《中医病症诊断疗效标准》、《中药新药临床研究指导原则》[7]等; 用到主要症状对比法的文献共82篇, 占比21.6%. 多配合其他方法共同使用, 单用此方法的为3篇. 用到的便秘症状中, 最多的为粪便性状、排便费力情况、排便次数、腹部不适、排便时间等. 用到症状总体积分法的文献共53篇, 占比14.3%. 也多配合其他方法共同使用, 单用此方法的文献只有2篇. 所用便秘评分标准最多的为自拟评分标准; 参照公认评分标准中用到最多的为CSS量表. 用到实验室检查来进行疗效评价的文献共41篇, 占比11.1%. 全部为配合其他方法使用, 每篇文献用1到2种实验室检查. 文中用到检查最多的为结肠传输试验, 其次为肛管直肠测压、排粪造影等(表2).

用症状总体积分法的文献所用的便秘评分表中, 只有便秘患者生存质量问卷(patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)[8]属于PRO量表, 用到此量表的文献只有4篇.

2.2 仅用自拟疗效评价方法的文献统计 仅用自拟疗效评价的文献共168篇, 按占当年文献的比率统计, 2006-2015呈整体下降的趋势(图2).

2.3 随访时间统计 所纳入的文献中提及随访时间的为83篇, 占22%. 平均随访时间为5.87 mo±5.1 mo. 这其中用手术为主要治疗方式的文献占85%, 药物和其他治疗方法治疗的文献, 提及随访率的比例比较低, 占16%.

3 讨论

四类便秘疗效评价方法各有特点, 分级疗效判定法简洁明确, 可以快速评价出临床研究中最重要的指标: 治疗效果. 用到此种疗效评价方法的文献占纳入文献的94%, 甚至只用到此1种疗效评价方法的文献占比70%, 可见研究者对于疗效的关注程度. 但统计文献所用的疗效判定标准发现, 缺乏统一的疗效判定标准, 自拟的标准甚至占比47%, 接近一半. 而公认标准应用较多的为《中医病症诊断疗效标

表 2　对慢性便秘疗效评价方法的分类统计

所用疗效评价方法	[1]篇数	所占比例(%)		[2]篇数	所占比例(%)
分级疗效判定法	348/370	94.1	参照疗效判定标准		
			自拟疗效判定标准	164/348	47.1
			《中医病症诊断疗效标准》(1994)	98/348	28.1
			《中药新药临床研究指导原》(2002)	48/348	13.8
			《便秘诊疗暂行标准》(2000)	7/348	2.0
			《便秘的诊断及治疗》(2003)	4/348	1.1
主要症状对比法	82/370	21.6	所用便秘症状		
			粪便性状	56/82	68.3
			排便费力	51/82	62.2
			排便次数	38/82	46.3
			腹部不适	36/82	43.9
			排便时间	26/82	31.7
			排便不尽感	20/82	24.4
			肛门坠胀不适	16/82	19.5
			排便间隔时间	15/82	18.3
症状总体积分法	53/370	14.3	参照评分标准		
			自拟评分标准	25/53	47.2
			CSS评分	10/53	18.9
			便秘症状及疗效评估问卷	7/53	13.2
			PAC-QOL量表	4/53	7.5
			Longo ODS评分	3/53	5.7
实验室检查对比法	41/370	11.1	所用实验室检查		
			结肠传输试验	27/41	65.9
			肛管直肠测压	9/41	22.0
			排粪造影	7/41	17.1
			肌电图	3/41	7.3

[1]篇数: 所用该疗效评价方法的文献数/总文献数. 有文献用两种及两种以上疗效评价方法. [2]篇数: 为所用疗效判定标准、便秘症状、评分标准、实验室检查的文献数/用该疗效评价方法的文献数.

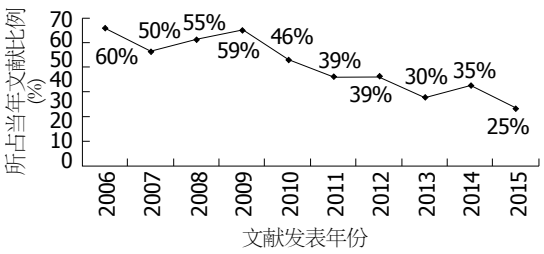


图 2　只用自拟疗效评价方法的文献所占当年文献比例.

准》(28%)和《中药新药临床研究指导原则》(14%). 虽然这些疗效评价标准主要通过便秘主要症状如排便时间、便质等来判定, 但不同标准中所提及的症状并不一致, 如有的标准提到排便间隔时间, 有的标准中所用排便所需时间; 有的标准提及排便不尽感, 有的标准未提示. 对于不同标准中所提及的相同症状, 如排便困难, 所用的评估方式也不尽相同. 有的标准的评估方式为排便欠畅和通畅, 有的分为用力排便、需费力努挣和需要手助排便. 也有学者对现用便秘的疗效判定标准进行分析后提出其缺乏量化指标的缺点[9]: 便秘疗效评价指标的描述大多过于笼统, 如“便秘明显改善”、“间隔时间及便质接近正常”、“大便稍干”等, 而且疗效评价多由临床医生估计, 在判断时很难避免医生主观因素的影响.

主要症状对比法用主要症状治疗前后的对比来评价疗效, 可以对比患者的单项或某几项症状的改善情况, 客观的反映便秘症状的改善情况. 症状对比也是分级疗效判定法和症状总体积分总体积分法的基础. 对于单型便秘的疗效判定, 可以根据该型便秘的特点, 对比其最主要的症状. 如对于慢传输型的便秘可以主要对比患者的便意情况, 排便间隔时间、便质等主要症状. 对于出口梗阻型便秘可以对比患

创新盘点

文章以“便秘”为关键词, 检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库, 统计纳入研究文献中使用的疗效评价方法, 以及相关治疗方式、随访时间等, 为读者了解目前便秘的临床疗效评价现状及其方法提供了较好的文献资料.

应用要点

本文对目前国内慢性便秘的疗效评价现状进行了总结: 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低, 缺乏循证依据. 为新型的便秘疗效评价方法的提出和临床疗效评价国家标准的制定提出了需求.

者的排便费力情况, 排便不尽感等主要症状. 但慢性便秘患者的病程较长, 所表现的症状也较为复杂, 主要症状的对比不能涵盖到患者所关心的所有主要症状. 单用该法不能从总体上对疗效进行评估. 需与其他方法配合使用.

症状总体积分法, 主要靠相关的积分量表实现, 应用量表评分可以对患者治疗前的便秘严重程度做出一个量化分度. 在临床对照研究中, 在治疗前可以靠症状积分进行便秘严重程度基线的对比分析, 来确定两组基线无统计学差异. 这样可以提高临床研究的客观准确性. 如在一篇对于便秘的多中心、双盲、随机研究的文献[10]中, 治疗前就进行了两组间便秘症状积分的基线对比分析. 相对于大多只有三级之分(治愈、好转、未愈)的疗效判定标准, 便秘症状评分对于便秘疗效的评价, 更为精细, 可以从分数的不同来比较出疗效不同等级的差别. 所以积分法有准确和精细的优点, 也有国内学者表示便秘相关积分量表能够真实敏感的反应患者病情, 在诊疗中的价值很大[11]. 用到此疗效评价方法的文献有53篇, 仅占总纳入文献的14%. 但存在的问题也是自拟便秘积分量表较多, 占比53%, 无统一标准. 所用较多的症状评分为CSS量表、便秘症状及疗效评估问卷和Longo ODS评分[12]. 此三个量表均围绕便秘的主要症状制定, 所含条目分别为8条、6条、9条. 并不能涵盖便秘的主症. 且无生活质量方面的评分.

用到实验室检查对比法来进行疗效评价的文献共41篇, 所统计的文献中也没有用实验室检查来进行便秘的疗效判定. 应用最多的检查为结肠传输试验、肛管直肠测压、排粪造影. 这些检查虽然不是便秘临床诊断和治疗所必需的资料, 但对肠道和肛门直肠功能的科学评估、便秘分型、治疗方法选择、疗效评估是必要的[13]. 对于便秘的疗效评价也有一定的作用. 实验室检查对比法在便秘疗效评价的应用中对于便秘的不同分型要有针对性. 本次研究的文献中: 检查只用到结肠传输试验的文献22篇, 其中12篇中便秘患者明确诊断为慢传输型便秘. 检查只用到肛管直肠测压的文献5篇, 其中3篇便秘患者诊断为盆底功能障碍型便秘. 检查只用到排粪造影的文献6篇, 全部是对出口梗阻型便秘的研究, 其中3篇便秘患者诊断为直肠前突. 这说明结肠传输试验主要是对于慢传输便秘患者进行疗效评价的、肛管直肠压力测定主要是对盆底功能障碍型便秘的、排粪造影主要是对出口梗阻型便秘中的直肠前突患者的. 根据罗马III功能性便秘的诊断标准[14], 便秘患者的诊断主要靠症状, 患者的症状和自身感觉才是疗效评价更重要的指标, 而且实验室检查的阳性率并不高, 由Satish统计的结肠传输试验的阳性检查率为38%-80%, 肛管直肠压力测定的阳性检查率为20%-75%[15]. 也有国内学者的研究中表明, 结肠传输试验阳性率为64%[16]. 所以实验室检查在便秘的疗效评价中不是必要的, 应该以症状为主.

近10年来, 仅用自拟的疗效评价标准或疗效评分标准的文献自占比率整体上处于下降的趋势. 自拟的标准, 研究者可以根据自己的研究预期结果或者研究目的自行定制, 比较方便灵活. 但所根据临床证据水平的分级[17], 自拟的疗效判定标准和自拟的症状积分, 属于较低级别的证据级别. 而且自拟的疗效评价方法, 导致评价标准更为多样无法统一, 研究结果无法进行比较分析. 所以在临床研究中并不推荐使用, 建议多参照公认的标准, 其比率总体下降的趋势也说明临床研究者们对于自拟疗效评价方法的态度转变.

提到随访的研究仅占纳入总文献数的22%, 说明目前便秘的疗效评价现状还是缺乏远期的疗效评价. 对于治疗方法的不同, 随访的比率差别较大, 对于手术患者的随访率为85%, 且随访时间最长. 相对于此, 药物和其他治疗方法的远期随访比较欠缺. 慢性便秘作为一种慢性病, 症状易反复, 其远期疗效是必不可少的临床观察指标, 也是疗效评价中很重要的一个相关方面. 在临床证据水平的分级中, 随访率的高低也是判定推荐级别和证据水平的重要指标. 所以在便秘的临床研究中, 随访应该得到更多的重视.

PRO是直接来自于患者的、对于健康状况各个方面的测量报告[18], 近年来被广泛应用于临床. 在国外PRO发展很快, 已经越来越多的取代传统疗效评价方法[19]. 国内的PRO研究近年也在迅速发展, 已对多种疾病研制了相应的PRO量表[20]. 关于便秘的PRO量表中, 比较常用的是国外的PAC-QOL. PAC-QOL中文版经过国内学者的考评显示具有良好的信度、效度、反应度, 可以作为国内一种良好疗效评

价工具[21]. 国内学者严格按照PRO量表制作指南自行研制了慢性便秘患者报告临床结局评估量表(Chronic Constipation Patient Reported Outcomes, CC-PRO), 也已经进行过全面的科学考评, 可以在临床上推广应用[9]. 慢性便秘有典型的身心疾病特点, 治疗需重视患者心理状态和社会关系这些生活质量. 便秘所表现的症状较多且复杂, 每种类型的便秘都有各自的表现特点及诊断标准[1]. PRO量表要直接由患者填写, 以患者为中心, 真实客观反应患者的感受. 量表的条目主要来自: 查阅文献、访谈患者、临床观察三方面[22], 条目的内容包括了与疾病有关的症状、体征、功能(活动限制)、健康相关生命质量及患者期望等各个层面的内容[23]. 所以PRO更能接近全面细致的反应出慢性便秘的疗效. PRO对于整体及个体感受的注重与中医的整体观和以人为本的理念十分相似. 与传统中医有着强烈的内在相关性[24]. 在CC-PRO量表中, 合理筛选了中医证候效应指标, 关注中医药治疗的有效作用点[9], 在临床使用中可以体现出中医药治疗的优势. 但根据所统计的文献数据, 用到PRO这种疗效评价方法的文献数量较少, 只有4篇, 所用的PRO量表都为PAC-QOL. 该量表为国外引入, 在国人的使用当中仍有一些问题[9]. 所以需要提高使用PRO评价疗效的意识, 而且推荐选择使用更适合国人的CC-PRO.

总之, 国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法仍有缺陷: 缺乏统一标准、多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分、文献随访率低等. 而PRO更接近慢性便秘疗效评价的本质, 在以后便秘的临床研究中, PRO可以发挥出越来越重要的作用, 现在也需要予以重视, 并提高使用PRO的意识.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉). 胃肠病学 2013; 18: 605-611
2 叶飞, 王巧民. 慢性便秘的流行病学研究进展. 中国临床保健杂志 2010; 13: 665-667
3 邓惠英, 许碧云, 黄赛花. 芪蓉润肠口服液治疗虚证便秘的临床观察. 内蒙古中医药 2014; 8: 20-21
4 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 10-11, 136
5 段锦绣, 彭唯娜, 刘志顺, 杨德莉, 郭郡, 蔡姮婧. 深刺天枢穴改善结肠慢传输型便秘临床观察. 上海针灸杂志 2010; 10: 631-633
6 McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nurs* 1989; 12: 183-188 [PMID: 2743302]
7 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 131
8 Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540-551 [PMID: 16036506 DOI: 10.1080/00365520510012208]
9 金洵. 慢性便秘患者报告临床结局(PRO)评估量表的研制和考评. 南京: 南京中医药大学, 2011
10 郭佳, 张瑞明, 黄宗文, 王蕾, 刘松山, 刁军成, 胡思源, 林炳辉. 运肠胶囊治疗功能性便秘的多中心随机、双盲、阳性药对照Ⅱ期临床研究. 中西医结合学报 2009; 12: 1123-1129
11 周恩远, 刘婷, 覃海知, 李瑛. 临床常用便秘诊断和疗效评价量表的特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2611-2616
12 Altomare DF, Spazzafumo L, Rinaldi M, Dodi G, Ghiselli R, Piloni V. Set-up and statistical validation of a new scoring system for obstructed defaecation syndrome. *Colorectal Dis* 2008; 10: 84-88 [PMID: 17441968 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01262.x]
13 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南(2007, 扬州). 中华消化杂志 2007; 27: 619-622
14 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
15 Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605-1615 [PMID: 15984989 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41845.x]
16 罗金燕, 王学勤, 戴菲, 朱有玲. 慢传输型便秘结肠动力学研究. 中华消化杂志 2002; 22: 117-119
17 杨学宁, 吴一龙. 临床证据水平分级和推荐级别. 循证医学 2003; 3: 111-113
18 U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 79 [PMID: 17034633 DOI: 10.1186/1477-7525-4-79]
19 Søreide K, Søreide AH. Using patient-reported outcome measures for improved decision-making in patients with gastrointestinal cancer - the last clinical frontier in surgical oncology? *Front Oncol* 2013; 3: 157 [PMID: 23785670 DOI: 10.3389/fonc.2013.00157]
20 曹阳, 余小萍. PRO量表国内外研究近况. 中医杂志 2014; 55: 710-714
21 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 江滨, 张华, 黄新, 王丽雯, 王静. 便秘患者生存质量自评量表PAC-QOL中文版的信度、效度及反应度. 世界华人消化杂志 2011; 19: 209-213
22 Alrubaiy L, Hutchings HA, Williams JG. Assessing patient reported outcome measures: A practical guide for gastroenterologists. *United European*

名词解释

患者临床报告结局: 指由患者报告反映其健康状况的临床结局指标, 所有信息均直接来源于患者, 而不受临床医生和研究者的影响. 其核心内容是"以人为本", 从患者角度反映疾病对其健康状况和功能状态的影响.

同行评价

便秘为临床常见病症, 治疗方法多样, 疗效层次不齐, 评价方法亦不统一, 良莠不齐, 本文通过综述, 便于读者了解便秘临床评价现状, 具有一定的学术性、创新性.

Gastroenterol J 2014; 2: 463-470 [PMID: 25452841 DOI: 10.1177/2050640614558345]

23 Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 89 [PMID: 20727176 DOI: 10.1186/1477-7525-8-89]

24 舒忻, 韩振蕴. 患者报告的临床结局在中医临床研究中的应用进展. 中华中医药学刊 2013; 31: 772-774

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5573

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5573-5577
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍, 嘉善县第一人民医院消化内科 浙江省嘉兴市 314100

冯秀娟, 主管护师, 主要从事消化内科疾病的护理工作.

作者贡献分布: 冯秀娟主要负责课题的设计及管理工作; 蔡惠芳主要负责研究过程的组织及试剂的提供; 唐学萍主要负责论文的写作及数据的处理.

通讯作者: 冯秀娟, 主管护师, 314100, 浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道体育南路1218号, 嘉善县第一人民医院消化内科.
chenyuhua2009@126.com
电话: 0573-84289636

收稿日期: 2015-09-28
修回日期: 2015-11-03
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-08

Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients

Xiu-Juan Feng, Hui-Fang Cai, Xue-Ping Tang

Xiu-Juan Feng, Hui-Fang Cai, Xue-Ping Tang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiu-Juan Feng, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, 1218 Tiyu South Road, Luoxing Street, Jiashan County, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China. chenyuhua2009@126.com

Received: 2015-09-28
Revised: 2015-11-03
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To explore the preventive effect of Quality Control Circle (QCC) on nosocomial infections in gastroenterology patients.

METHODS: A total of 4612 gastroenterology patients hospitalized at Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan from January 2011 to December 2014 were randomly divided into an observation group (2422 cases) and a control group (2190 cases). The control group received conventional care and guidance, and the observation group was given QCC on the basis of conventional care and guidance. The hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing were compared between the two groups.

RESULTS: The number of cases of nosocomial infections in the observation group (28 cases, 1.16%) was significantly lower than that of the control group (2.47%). The hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: QCC can significantly reduce nosocomial infections and improve hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing in gastroenterology patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Quality Control Circle; Gastroenterology; Nosocomial infection; Preventive effect

Feng XJ, Cai HF, Tang XP. Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5573-5577 URL: http://www.wjgnet.

背景资料
消化内科疾病包括肠、胃、肝等消化器官的各种疾病, 常见的有慢性胃炎、肝硬化、胃溃疡和十二指肠溃疡等, 会对患者消化系统的正常运行产生影响, 营养吸收能力下降, 使人体抗病能力减弱, 甚至导致其他严重疾病的发生. 国内外大量研究发现, 消化内科患者免疫力低下, 易发生感染症状, 对患者的治疗和康复产生了很大的影响.

同行评议者
郭巧珍, 主管护师, 湖北省武汉市同济医院消化内镜中心, 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

创新盘点

本研究将利用常用于解决工作现场、管理、文化等方面所发生的问题及课题的品管圈工具, 对医护人员进行品管圈活动管理, 旨在通过对医护人员的管理降低消化内科患者的医院感染率.

com/1009-3079/23/5573.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5573

摘要

目的: 探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果, 避免消化内科患者发生医院感染的情况.

方法: 选取2011-01/2014-12浙江省嘉善县第一人民医院消化内科住院患者共2422例为观察组, 2013-01/2014-12共2190例消化内科住院患者为对照组, 对照组给予传统常规护理和指导, 观察组患者在给予传统常规护理和指导的基础上进行品管圈活动, 调查两组患者发生医院感染及观察组患者进行品管圈活动前后护理人员的洗手依从性的情况和两组患者对护理的满意度, 并对两组结果进行比较.

结果: 观察组患者发生医院感染的例数为28例(1.16%), 明显低于对照组患者发生医院感染的例数54例(2.47%), 两组比较差异有统计学意义(P<0.05); 进行品管圈活动后患者对护理人员的洗手依从性明显提高, 进行品管圈活动的患者对护理的满意度明显高于传统常规护理的患者(P<0.05).

结论: 品管圈活动能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生, 提高护理人员的洗手依从性和患者对护理的满意度, 值得推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 品管圈; 消化内科; 医院感染; 预防效果

核心提示: 本文品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果在于提高工作效率和质量. 研究显示利用品管圈工具可以降低消化内科患者发生医院感染比例, 提高患者的护理满意度, 从而有效避免消化内科患者发生医院感染的情况.

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍. 品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5573-5577
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5573.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5573

0 引言

消化内科疾病包括肠、胃、肝等消化器官的各种疾病, 常见的有慢性胃炎、肝硬化、胃溃疡和十二指肠溃疡等, 会对患者消化系统的正常运行产生影响, 营养吸收能力下降, 使人体抗病能力减弱, 甚至导致其他严重疾病的发生[1-3]. 研究[4]发现, 消化内科患者免疫力低下, 易发生感染症状, 对患者的治疗和康复产生了很大的影响, 而品管圈活动能有效提高医护人员的工作效率及质量. 品管圈(Quality Control Circle, QCC)是指由工作人员组成小圈团体, 集思广益、全体合作, 按照一定的活动程序来解决课题及问题, 目的在于提高工作效率和质量[5,6]. 本文旨在探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取浙江省嘉善县第一人民医院2011-01/2014-12共2422例消化内科住院患者为观察组, 2013-01/2014-12共2190例消化内科住院患者为对照组, 两组患者的性别、年龄和原发疾病种类等基础资料比较(表1), 差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组给予传统常规护理和指导. 护理包括: (1)饮食护理, 对消化内科患者指导食用高蛋白、低脂肪、少盐且易消化的治疗膳食; (2)手术护理, 当患者需要进行手术治疗时, 护理人员应做好术后对的患者护理工作; (3)心理护理, 对患者进行心理辅导和心理安慰, 减少不良因素对患者的心理刺激; (4)准备齐全患者所必需的各种抢救药品及物品.

指导包括: (1)指导并提醒患者进行禁烟禁酒; (2)指导患者认识到坚持进行长期服药的重要性; (3)教导患者学习各种与自身疾病有关的医疗知识, 帮助患者掌握疾病的发病规律性, 减少并发症及病情加重等情况的出现; (4)指导患者保持积极乐观的情绪.

观察组在传统常规护理和指导的基础上, 进行品管圈活动, 由消化内科医师及护理人员中的17人组成品管圈活动小组, 针对消化内科患者易发生医院感染的情况提出“减少患者发生医院感染情况”的目标, 并由小组成员针运用柏拉图分析法[7]对该目标进行特性关键因素分析. 关键因素主要包括: (1)护士自身卫生保持意识不强; (2)护士自身缺乏消化内科相关知识; (3)护士未对患者进行系统的消化内科疾

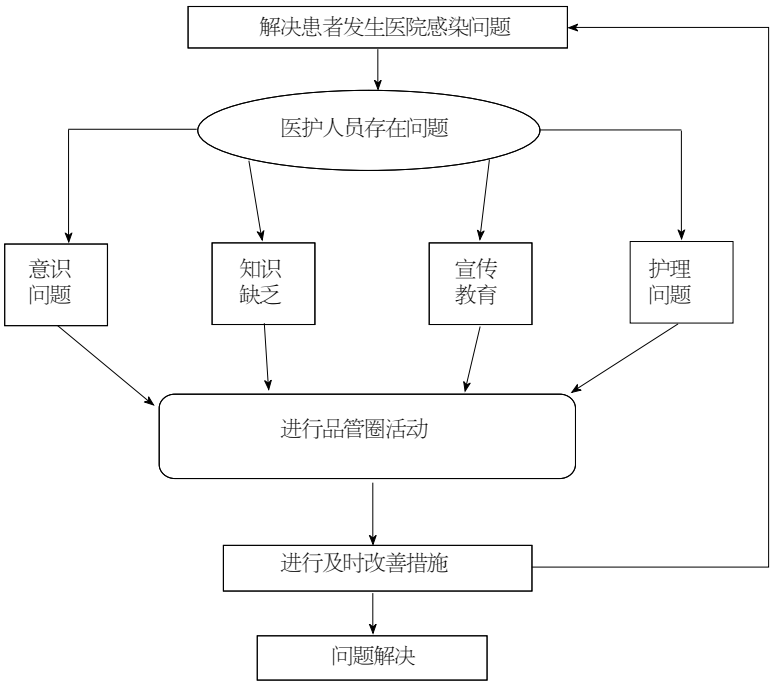


图 1 品管圈活动流程图.

应用要点
对医护人员进行品管圈活动管理能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生, 提高护理人员的洗手依从性和患者对护理满意度, 是一种合理有效的管理方式, 值得推广应用.

病相关的宣传教育; (4)护士未对患者采取因人而异的护理措施; (5)患者缺乏消化内科疾病的相关知识. 针对以上分析得出的关键因素每周1次对品管圈活动小组成员召开讨论会议, 对医护人员进行专门的教育与指导并进行组内讨论, 对检查人员发现的问题进行整改并讨论解决问题的方法, 并使用六合分析法(5W1H)[8]对解决问题的方法进行主动性、效果性和可行性三方面的分析, 最终确定本品管圈活动主题为规范和提高医护人员正确洗手次数. 由检查人员对品管圈活动小组每日进行检查, 检查品管圈活动小组成员的不洗手等不卫生行为及患者发生感染的情况. 品管圈活动流程如图1所示.

1.2.2 观察指标: 调查并统计两组患者的性别、年龄和原发疾病种类等基础资料. 由检查人员统计两组患者住院期间发生医院感染的例数; 由检查人员检查并统计品管圈活动小组进行品管圈活动前后成员实际洗手及正确洗手次数. 通过问卷调查的形式调查两组患者出院后对护理的满意度.

统计学处理 采用SPSS16.0软件对本次研究数据进行统计分析, 计数资料用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者发生医院感染情况 观察组2422例患者发生医院感染的例数为28例(1.16%), 明显低于对照组2190例患者发生医院感染的例数54例(2.47%)(P<0.05).

2.2 进行品管圈活动前后医护人员洗手依从性 品管圈活动小组的医护人员应洗手次数为600次, 在进行品管圈活动后实际洗手583次(97.17%)及正确洗手548次(91.33%), 均明显高于进行品管圈活动之前实际洗手295次(49.17%)及正确洗手249次(41.50%), 前后比较差异有统计学意义(P<0.05).

2.3 两组患者对护理的满意度 观察组进行品管圈活动的患者对护理的满意度明显高于观察组(P<0.05)(表2).

3 讨论

品管圈活动是日本的石川馨博士在1962年创立, 在我国内多称品管圈为质量管理小组[9]. 品管圈活动常用于企业管理中, 当不知道主要的问题出在哪里的时候, 由品管圈成员分析并列出可能的主要问题清单, 再从清单之中找出真正的问题, 从而找出解决问题的方法[10]. 所有品管圈成员均可以在讨论会议中在其他成员面前讲话, 发表自己的意见和建议, 有利于问题的解决和营造愉快的工作氛围[11]. 国内外大量研究结果显示, 品管圈活动可用于医院护士的管理中, 能够显著提高护士的工作效率和工作质量, 使护士意识到本身的职责与自身工作

同行评价
本文探讨了品管圈活动对降低消化内科患者医院感染情况的发生、护理人员的洗手依从性和患者对护理满意度的影响, 具有一定的临床应用价值.

表 1 两组患者基础资料比较

项目	观察组(n = 2422)	对照组(n = 2190)	χ^2/t值	P值
男性n(%)	1365(56.36)	1233(56.30)	0.67	2.485
年龄(岁)	48.60 ± 4.62	46.86 ± 4.26	0.93	1.952
慢性胃炎n(%)	227(9.37)	202(9.22)	1.08	1.563
肝硬化n(%)	378(15.61)	342(15.62)	1.36	1.357
胃溃疡n(%)	124(5.12)	103(4.70)	1.93	0.964
十二指肠溃疡n(%)	137(5.66)	109(4.98)	2.35	0.928
其他疾病n(%)	1556(64.24)	1434(65.48)	2.41	0.901

表 2 两组患者对护理满意度比较

分组	n	满意(n)	较满意(n)	不满意(n)	总满意率n(%)
观察组	2422	2035	307	80	2342(96.70)
对照组	2190	1065	247	878	1312(59.91)
χ^2值					5.980
P值					0.024

的重要性, 改善护士个性, 养成专心处理问题的能力, 使护士对自己的工作自我肯定并感到自豪[10]. 本研究通过对消化内科患者进行传统常规护理及指导和进行品管圈活动的对比, 旨在探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果.

3.1 品管圈活动使患者发生医院感染情况明显减少 本研究结果显示: 观察组患者发生医院感染的例数为28例(1.16%), 明显低于对照组患者发生医院感染的例数54例(2.47%), 两组比较差异有统计学意义(P<0.05). 结果表明进行品管圈活动能明显减少消化内科患者发生医院感染的情况. 品管圈活动不同于传统的管理模式中的管理者制定标准、护士执行, 而是共同发现问题并讨论解决方法, 提高了护士的主观能动性, 使护士的个人价值得到体现并增强了团队合作[12,13]. 护士在品管圈活动中获得自主权和参与权, 能更加准确的发现护理中存在的问题并参与讨论进行解决, 使患者发生医院感染的情况得到明显减少.

3.2 品管圈活动使医护人员洗手依从性明显提高 本研究结果显示: 品管圈活动小组的医护人员在进行品管圈活动后实际洗手及正确洗手次数均明显高于进行品管圈活动之前, 前后比较差异有统计学意义(P<0.05). 有研究[14,15]报道, 医护人员的手部为大部分引起住院患者发生医院感染的病原菌的传播途径, 医护人员在工作中对洗手的执行率较低, 大量医护人员认为戴手套能有效隔绝病菌, 代替洗手, 使得患者住院期间发生医院感染的几率大大增加. 而进行品管圈活动之后, 医护人员的工作热情得到了明显的激发, 能够更加清楚地认识到卫生的重要性, 从而明显提高医护人员对洗手的依从性, 使实际洗手和正确洗手人数明显增加, 改善了患者的环境卫生状况, 有利于医院感染的预防.

3.3 进行品管圈活动的患者对护理满意度明显提高 本研究结果显示: 观察组患者对护理的满意度明显高于观察组(P<0.05), 即品管圈活动能提高患者对于护理的满意度. 通过品管圈活动, 使护士对于工作的热情和积极性大大提高, 对于患者的护理更加认真细致, 可以明显提高患者对于护理的满意程度[16].

总之, 品管圈活动能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生, 提高护理人员的洗手依从性和患者对护理满意度, 是一种合理有效的管理方式, 值得推广应用.

4 参考文献

1 潘海燕, 颜波儿. 品管圈活动在ICU医护人员手消毒管理中的应用. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 2154-2155
2 王鹏, 徐劲松. 呼吸内科呼吸机相关肺炎发生的危险因素分析. 中国医药导报 2014; 11: 14-16
3 皋文君, 叶旭春, 吴菁, 崔静, 邓娟. 品管圈活动及其在国内护理研究中的应用进展. 解放军护理杂志

2014; 31: 26-28 32
4 马灵亚, 朱亚珍. 品管圈活动对住院精神患者降低医院感染的效果观察. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 5087-5088
5 李喜元, 尹吉东, 王东信, 李灯凯, 马加贵, 张晶, 佟静, 路坤, 刘目群, 周莹, 申小敏. 品管圈活动在降低呼吸机相关性肺炎的应用效果. 临床荟萃 2014; 29: 812-814
6 王春英, 黄淑群, 房君, 陈琳, 王锡唯. 应用品管圈活动提高ICU医务人员洗手正确率. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2408-2409
7 黄丽玉, 赵丽霞, 戴小明, 徐宇红, 杨乐, 王小飞. 品管圈活动在ICU多重耐药菌病人护理管理中的应用. 护理研究 2014; 28: 3916-3918
8 刘萍, 袁慧. 品管圈活动在肺癌患者围术期呼吸功能训练中的应用. 实用临床医药杂志 2014; 15: 160-162
9 韩军. 综合护理干预减少内科院内感染的作用评估. 河北医药 2015; 37: 148-149
10 窦英茹, 王加凤, 闫坤丽, 潘春芳, 谢金兰, 朱庆捷, 史甜, 郭凌翔. 品管圈活动在提高医护人员中心静脉导管集束预防策略依从性中的应用. 护理管理杂志 2014; 8: 597-598, 608
11 李秀川, 崔琢. 品管圈在降低实习护生针刺伤发生率中的应用. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 1711-1713
12 Autar R. The management of deep vein thrombosis: The Autar DVT risk assessment scale re-visited. *Journal of Orthopaedic Nursing* 2003; 7: 114-124 [DOI: 10.1016/S1361-3111(03)00051-7]
13 Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, Garcia DA, Crowther M, Murad MH, Kahn SR, Falck-Ytter Y, Francis CW, Lansberg MG, Akl EA, Hirsh J. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e185S-e194S [PMID: 22315260]
14 Müller G, Fritz E, Them C. [Translation of the "Autar Deep Vein Thrombosis Scale" to assess the risk of thrombosis]. *Pflege Z* 2008; 61: 94-99 [PMID: 18386688]
15 Van Ness PH, Peduzzi PN, Quagliarello VJ. Efficacy and effectiveness as aspects of cluster randomized trials with nursing home residents: methodological insights from a pneumonia prevention trial. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 1124-1131 [PMID: 22917599 DOI: 10.1016/j.cct.2012.08.004]
16 Huang W, Anderson FA, Spencer FA, Gallus A, Goldberg RJ. Risk-assessment models for predicting venous thromboembolism among hospitalized non-surgical patients: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 67-80 [PMID: 22826096 DOI: 10.1007/s11239-012-0780-0]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i34.5578

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): 5578-5580
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例

卢殿强, 王修锋

背景资料
Caroli病为一种遗传性疾病, 发病早, 病程长, 临床少见, 缺乏特异性, 常易误诊为胆囊炎、胆管炎、肝炎等疾病. 有报道认为胆管炎、肝硬化和胆管上皮癌是其潜在的并发症, 合并有并发症及反复胆道感染者多预后不良. 由于本病缺乏特异的临床症状, 常为临床医生所忽略, 合并有乙型肝炎者则更易漏诊.

卢殿强, 王修锋, 淮安市淮阴医院肝胆科 江苏省淮安市 223300

卢殿强, 住院医师, 主要从事肝胆疾病的研究.

作者贡献分布: 卢殿强与王修锋共同完成材料的收集整理、资料的查询及文章的书写.

通讯作者: 王修锋, 主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路38号, 淮安市淮阴医院肝胆科. gandan666@163.com

收稿日期: 2015-10-08
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst

Dian-Qiang Lu, Xiu-Feng Wang

Dian-Qiang Lu, Xiu-Feng Wang, Department of Hepatobiliary Diseases, Huaiyin Hospital of Huai'an City, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiu-Feng Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Diseases, Huaiyin Hospital of Huai'an City, 38 Beijing West Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. gandan666@163.com

Received: 2015-10-08
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

Caroli disease is a rare congenital disease characterized by cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts. Caroli disease with hepatitis B is even rarer. For hepatitis B patients, antiviral therapy is effective. For patients with recurrent bilirubin abnormality, clinicians should raise their awareness to rule out Caroli disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Caroli disease; Hepatitis B; Magnetic resonance imaging

Lu DQ, Wang XF. One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5578-5580 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5578.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5578

摘要

Caroli病即先天性肝内胆管囊状扩张症, 临床少见, 合并乙型肝炎者更是少见. 对于乙型肝炎患者, 抗病毒治疗有效, 但反复胆红素异常者, 临床医生要拓宽思路, 需排除本病.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Caroli病; 乙型肝炎; 磁共振

核心提示: Caroli病临床少见, 常缺乏特异性, 可表现为反复发作性的胆管炎, 临床可有腹痛、黄疸等表现. 若合并有乙型肝炎, 这些症状常被误以为肝炎所致, 易漏诊. 因此对于乙型肝炎抗病毒治疗效果良好, 反复胆红素异常者, 需扩展思路, 排除本病.

卢殿强, 王修锋. Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5578-5580 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5578.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5578

同行评议者
杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科; 王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科

0 引言

Caroli病是一种常染色体遗传性疾病, 可见于各个年龄段, 儿童及青少年多发, 临床表现各异, 常因狭窄和扩张的胆管引发肝内胆管胆汁瘀积, 可有反复发作的右上腹痛、发热、黄疸等表现. 而乙型肝炎活动期与上述表现类似, 易于漏诊. 而Caroli病可累及整个肝脏, 有癌变可能, 且内科治疗效果差, 治疗上以手术切除为主, 因此早发现有利于改善预后. 淮安市淮阴医院发现了1例Caroli病合并乙型肝炎的老年患者, 以反复黄疸为表现, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 61岁, 农民, 因“反复乏力、尿黄5年, 加重7 d”入院. 于2010-07查诊为慢性乙型病毒性肝炎, 一直行拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗, 2014-05-20患者劳累后出现乏力加重, 尿黄, 伴有上腹部不适; 入院查体见: 慢肝面容, 巩膜略黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 腹平, 无腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, Murphy's征阴性, 肝区叩击痛阴性, 腹水征阴性; 实验室检查: 肝功能: 谷丙转氨酶: 28 U/L、谷草转氨酶20 U/L、直接胆红素: 17.9 μmol/L、总胆红素: 50.8 μmol/L、谷氨酰转移酶16 U/L、碱性磷酸酶56 U/L, 白/球蛋白1.7; 乙型肝炎5项: 乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎核心抗体、乙型肝炎e抗原均阳性; HBV DNA定量9.56×10^4 copies/mL. 甲、丙、戊型肝炎抗体均阴性; 耐药检测显示对阿德福韦酯、拉米夫定均敏感; 上腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP): 肝实质内见多发大小不等的类圆形长T1长T2信号, DWI示部分高信号, 动态增强后未见明显强化, 与肝内胆管末端似是相连, 肝内胆管未见明显扩张; 胆囊体积不大, 壁稍厚, 腔内未见明显异常信号, 脾胰未见异常; 双肾见类圆形长T1长T2无强化灶, 最大约4.6 cm, 位于右肾下极. MRCP: 胆总管下端狭窄, 上游胆管明显扩张, 最大管径约1.5 cm, 肝内胆管末端见类圆形信号, 主胰管扩张. 考虑为Caroli病, 胆总管下端炎性狭窄考虑, 并上游胆管轻度扩张, 主胰管轻度扩张; 双肾囊肿(图1); 诊断为: Caroli病Ⅰ型; 病毒性肝炎(乙型, 慢性); 胆管炎; 肝囊肿; 肾囊肿. 予抗病毒、保肝退黄后好转出院, 随访1年虽间断胆红素异常, 但未见病情进展至肝硬化及发生癌变.

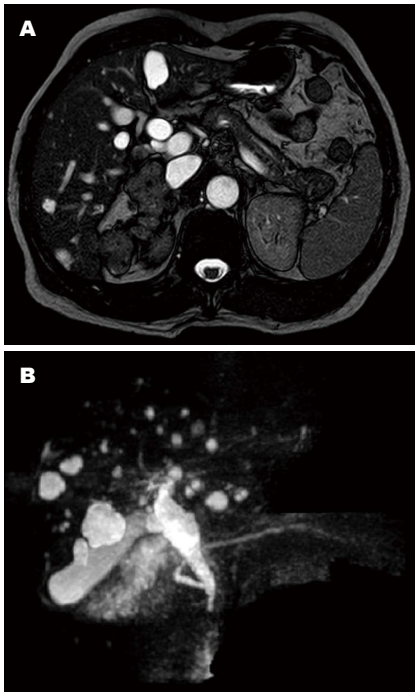


图 1 MRI及MRCP结果. A: MRI显示肝实质内见多发大小不等的类圆形长T1信号, DWI示部分高信号, 动态增强后未见明显强化, 与肝内胆管末端似是相连; B: MRCP显示胆总管下端狭窄, 上游胆管明显扩张, 肝内胆管末端见类圆形信号. MRI: 磁共振成像; MRCP: 磁共振胰胆管成像.

2 讨论

Caroli病即先天性肝内胆管囊状扩张症, 又称交通性海绵状胆管扩张症. 其病因不明, 可见于任何年龄段, 儿童及青少年好发, 典型的临床表现为腹痛、黄疸和腹部肿块三联征. 成人型症状不典型, 常与胆道结石、胆系感染等难分辨, 常呈现反复发作的胆管炎、胰腺炎、结石[1]. 病情进展可致肝硬化出现门脉高压、脾大、上消化道出血等并发症[2]. 此外尚可合并胆管癌, 其发病率近7%[3]. 其发病机制可能与门脉血管分支周围的肝内胆管胚芽结构发育不良有关[2]. Caroli病可分为Ⅰ、Ⅱ型. Ⅰ型即单纯型, 只有肝内胆管扩张, 无纤维化和门静脉高压, 常伴有胆囊炎、胆结石, 少数可有胆总管囊肿, 临床表现上可表现为右上腹反复发作性疼痛, 进行性加重, 继发感染者可有发热. Ⅱ型即弥漫型, 除肝内末端胆管扩张, 合并有肝纤维化和门脉高压, 不伴有结石或胆管炎, 可继发肝硬化[4]. 本病的诊断主要依靠CT、

相关报道

Caroli病由法国医生于1958年报道, 随着对本病认识的加深, 目前认为本病是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病. 临床表现缺乏特异性, 可通过磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)及磁共振胰胆管成像(magnetic rsonance cholangiopancreatography, MRCP)、超声、经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)及经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)等影像学检查协助诊断. 内科治疗效果差, 对于局限性Caroli病患者, 肝段或肝叶切除可获得治愈性长期疗效; 而对于弥漫性Caroli病患者, 扩大的肝切除或肝移植也能获得很好的远期效果.

创新盘点

目前报道中与本文不同之处在于, 患者乙型肝炎多年, 长期服用抗病毒药物, 反复胆红素异常才行磁共振检查证实为本病, 经对症处理后随访至今未见进一步进展.

应用要点

对于反复胆红素异常的患者, 临床上可通过MRI+MRCP排除本病; 对于Caroli Ⅰ型的患者, 在积极治疗合并症的同时, 辅以利胆退黄可以改善症状, 是否能改善预后仍有待长期观察.

同行评价

本文对乙型肝炎患者的肝功能异常原因提供新的视角.

MRI及MRCP、超声、经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)及ERCP等影像学检查. MRI及MRCP不仅显示肝内外胆道改变清晰、可以显示肾内T1WI高信号的小囊肿和低信号的结石[5]. 本例患者有乙型肝炎病史多年, 服用拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗, 长期乏力、尿黄, 抗病毒治疗效果良好, 但反复胆红素异常, 经磁共振检查诊断合并有Caroli病, 其原因考虑为肝内胆管囊状扩张伴相对狭窄, 狭窄和扩张的胆管引发肝内胆管胆汁瘀积导致继发胆管炎症所致. 因此临床上对于肝功能正常, 反复胆红素异常者, 需要排除本病. 对于本病的治疗, 大多数学者认为对有症状者主张切除扩张的胆管, 解除胆管梗阻. 对于弥漫性病变, 可以保守治疗为主, 晚期可考虑行肝移植[6]. 本病预后多较差, 后期病死率达23.5%[7]. 本例患者经抗病毒保肝退黄等治疗后, 症状逐步改善出院, 随访1年未见病情进展.

3 参考文献

1 李吉, 李玉华. 成人型胆管囊肿及其合并症的超声与核磁及胰胆管水成像诊断. 中国超声诊断杂志 2004; 5: 841-842

2 Fulcher AS, Turner MA, Sanyal AJ. Case 38: Caroli disease and renal tubular ectasia. *Radiology* 2001; 220: 720-723 [PMID: 11526273 DOI: 10.1148/radiol.2203000825]

3 傅福来, 印洪林, 周晓军, 张泰和. Caroli病的临床病理学观察. 临床与实验病理学杂志 2001; 17: 185-187

4 王延庆, 张丹瑛, 董玲, 沈锡中, 赵越, 黄亮. Caroli病11例诊治分析. 中华消化杂志 2011; 31: 54-56

5 徐云科, 冯华松, 闫晓梅. Caroli病的影像诊断(附8例分析). 中国临床医学影像杂志 2006; 17: 656-657

6 何强, 梁力健, 沈顺利, 彭宝岗, 汤地. 68例Carol病的外科治疗. 中华外科杂志 2006; 44: 1617-1619

7 陈洁, 许春娣, 黄志华. 儿童胃肠肝胆胰疾病. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 441-443

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月8日; 23(34): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

陈其奎 教授
中山大学附属第二医院

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

戴菲 主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院

杜群 副研究员
广州中医药大学

葛海燕 教授
同济大学附属第十人民医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

蓝宇 教授
北京积水潭医院

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

李兆申 教授
上海长海医院消化科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

王跃东 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院腹部腔镜外科

吴君 主任医师
贵阳医学院附属医院感染科

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

颜宏利 教授
中国人民解放军第二军医大学

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨金娥 副教授
中山大学生命科学大学院

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张倜 主任医师
天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

智绪亭 教授
山东大学齐鲁医院普外科

周南进 研究员
江西省医学科学研究院

朱传武 主任医师
苏州市第五人民医院

朱小三 主治医师
厦门大学附属成功医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

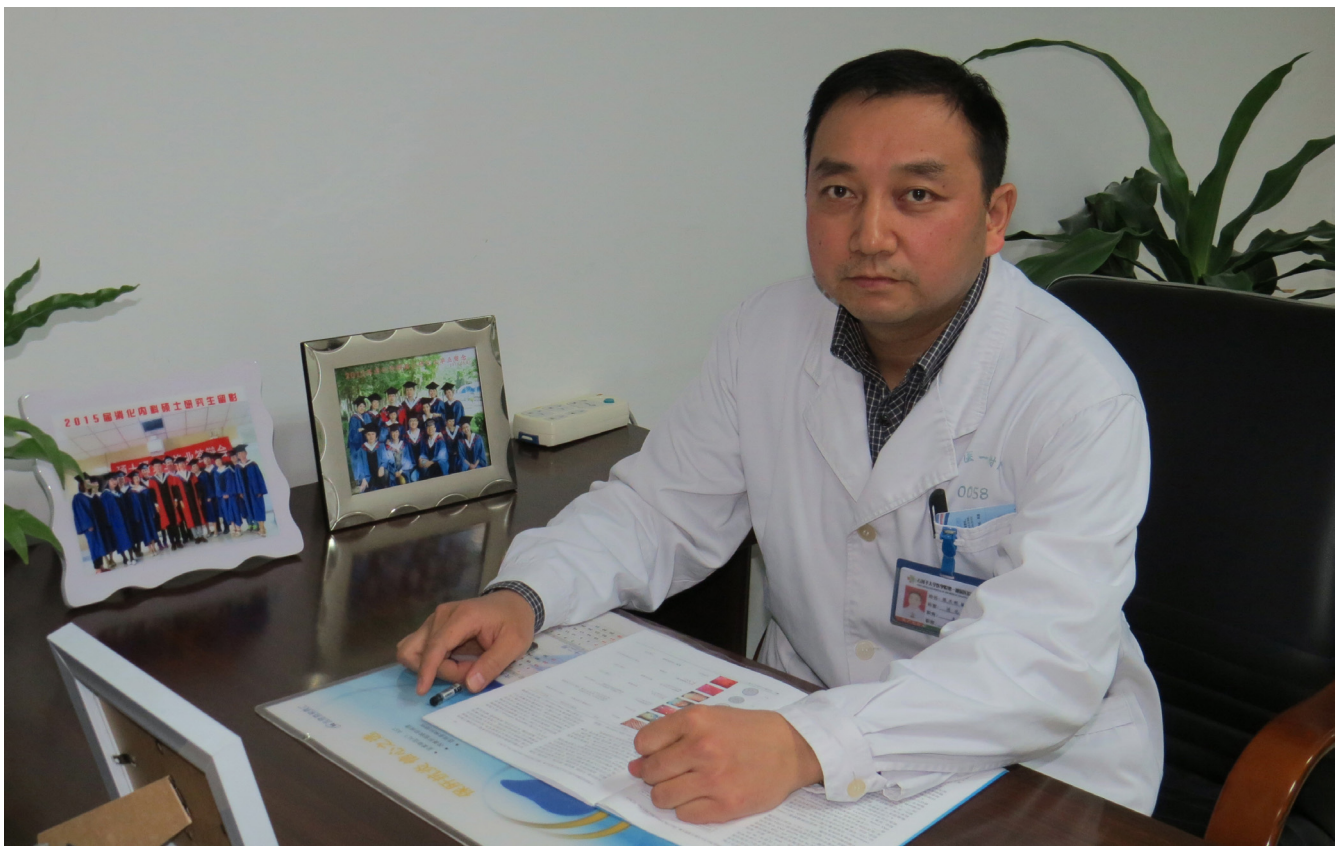
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 12 月 18 日　第 23 卷　第 35 期　(Volume 23 Number 35)



35/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一五年十二月十八日　第二十三卷　第三十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年12月18日 第23卷 第35期 (总第511期)

述评

5581 基因的异常甲基化在胰腺癌发生发展中作用的研究进展

金桐, 张晓云, 郝建宇

5591 二甲双胍治疗2型糖尿病引起胃肠道反应的干预现状及中医护理对策展望

叶会玲, 江丽萍, 罗艳

基础研究

5597 HDAC3缺失抑制小鼠肝再生并引起肝细胞凋亡

张蕾, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 武振汝, 李丽, 陈菲, 步宏, 石毓君

5606 气体信号分子硫化氢在肝硬化心肌病大鼠心肌组织中的变化

雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

5613 JAK/STAT3信号系统通过瘦素调控hTERT在肝癌细胞中的作用

高培亮, 李海洋, 杨晓峰, 王方园, 曹坤, 向华, 徐媛

5620 P38MAPK通路对SAP大鼠模型海马神经元诱导型一氧化氮合酶和前列腺素E2表达的影响

蒙国光, 任大勇, 张宇新

临床研究

5628 胃肠道间质瘤中环氧合酶2基因的表达

李小红, 成元华, 郭立新

文献综述

5636 急性食管胃静脉曲张破裂出血的诊治进展

胡培欣, 张淑红

5642 不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的研究进展

王从容, 陈莉萍, 谭超

5649 脑源性神经营养因子在肠道中作用的研究进展

梁超, 徐斌

5655 维生素D在炎症性肠病中的作用机制

王宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 王硕硕, 赵继梦, 黄艳, 林晓映, 吴璐一

5662 结肠癌干细胞表面标志物、特性及致病机制的研究概况

高莹, 安啸海, 杨晓玲, 杨柏霖

5670 环状RNA与肿瘤的研究进展

闫宁宁, 徐迎春, 张凤春

研究快报

5677 大鼠急性胰腺炎水肿型向坏死型转变过程中Toll样受体9 mRNA及蛋白的表达特征

孙亮, 曾玉剑, 罗华友, 王昆华, 李立

临床经验

5683 miR-145在胃癌中的表达及其意义

窦越, 王薇, 唐勇

5688 结肠透析序贯中药灌肠治疗肝癌合并肝硬化患者肝性脑病的疗效及护理

蒋延凤

5693 药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值

程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋

5699 内镜下乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗肝外胆管结石临床疗效及安全性的比较

董国强, 王庆, 吴瑜, 王帅

5705 中性粒细胞/淋巴细胞比值在胆囊癌根治术预后评估中的应用

高恒毅, 张航, 徐晓东, 邹文彬, 林凯临, 邓永春, 刘清泉, 江建新, 王敏, 朱峰, 秦仁义

5711 复方聚乙二醇电解质散清肠对轻、中度溃疡性结肠炎活动期患者血清中IL-6、CRP水平的影响

李冠华, 郭长青, 刘青青

5715 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效

刘军楼, 沈洪, 顾培青, 郑凯, 刘亚军, 沈天华

5722 手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的临床应用

乐志标, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 曹毅, 李道江, 谭升星

5728 改良营养膳食对住院重症监护室患者消化系统的影响

赵磊

病例报告

5734 上消化道蜂窝组织炎1例报道并文献复习

朱键, 李兰, 王学建, 李小维

5739 系统性硬化病患者高分辨率胃肠动力分析1例

宿慧, 姜国俊, 刘揆亮, 孟明明, 刘红, 吴静

附　录　Ⅰ-Ⅴ 《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ 2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ 志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

5596 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5619 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5627 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5661 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5669 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5692 《世界华人消化杂志》栏目设置
5704 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
5721 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5733 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈卫刚, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 832008, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路107号, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科. 擅长消化系统疾病的内镜下微创诊治, 尤其是经内镜逆行性胰胆管造影术、内镜黏膜下层剥离术、内镜下黏膜剥离切除术、经口内镜下食管肌层切开术等. 主要从事的研究方向为: (1)消化系肿瘤发病机制及内镜治疗的相关研究; (2)肝硬化发病机制及治疗研究. 近5年主持及参与主持国家级科研项目3项, 省部级科研项目3项. 现任中华医学会消化内镜学会全国委员, 中国医师协会胰腺病学委员会全国委员, 新疆医学会消化内镜分会副主任委员, 并担任《世界华人消化杂志》等国内多家杂志期刊编委.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-12-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 35 December 18, 2015

EDITORIAL

5581 Abnormal methylation in pancreatic cancer

Jin T, Zhang XY, Hao JY

5591 Gastrointestinal side effects in type 2 diabetic patients treated with metformin: Interventions and traditional Chinese nursing

Ye HL, Jiang LP, Luo Y

BASIC RESEARCH

5597 Ablation of histone deacetylase 3 in hepatocytes inhibits liver regeneration and induces apoptosis in mice

Zhang L, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Wu ZR, Li L, Chen F, Bu H, Shi YJ

5606 Changes of endogenous hydrogen sulfide in myocardial tissue of rats with cirrhotic cardiomyopathy

Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB

5613 JAK/STAT3 signaling regulates human telomerase reverse transcriptase *via* Leptin in hepatoma cells

Gao PL, Li HY, Yang XF, Wang FY, Cao K, Xiang H, Xu Y

5620 P38 pathway regulates iNOS and PGE2 expression in hippocampal neurons in rats with severe acute pancreatitis

Meng GG, Ren DY, Zhang YX

CLINICAL RESEARCH

5628 Expression of cyclooxygenase 2 in gastrointestinal stromal tumors

Li XH, Cheng YH, Guo LX

REVIEW

5636 Advances in treatment of acute esophagogastric variceal bleeding

Hu PX, Zhang SH

5642 Liver cell injury caused by bad habits

Wang CR, Chen LP, Tan C

5649 Advances in understanding role of brain-derived neurotrophic factor in physiological and pathological processes in the intestinal tract

Liang C, Xu B

5655 Mechanisms of action of vitamin D in inflammatory bowel disease

Wang K, Huang RJ, Wu HG, Liu HR, Wang SS, Zhao JM, Huang Y, Lin XY, Wu LY

5662 Colon cancer stem cells: Markers, characteristics and pathogenic roles

Gao Y, An XH, Yang XL, Yang BL

5670 Circular RNAs and tumors

Yan NN, Xu YC, Zhang FC

RAPID COMMUNICATION

5677 Expression characteristic of Toll-like receptor 9 mRNA and protein in conversion of acute edematous to necrotizing pancreatitis in rats

Sun L, Zeng YJ, Luo HY, Wang KH, Li L

CLINICAL PRACTICE

5683 Clinical significance of expression of miR-145 in gastric cancer

Dou Y, Wang W, Tang Y

5688 Effect of colon dialysis combined with Chinese medicine enema on hepatic encephalopathy in patients with liver cancer and cirrhosis

Jiang YF

5693 Value of detection of molecules associated with drug sensitivity in individualized chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Cheng BB, Li XY, Chen YJ, Cui WD, Chen SY, Liu SP

5699 Effectiveness and safety of endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilatation in treatment of extrahepatic bile duct stones

Dong GQ, Wang Q, Wu Y, Wang S

5705 Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for gallbladder carcinoma after radical resection

Gao HY, Zhang H, Xu XD, Zou WB, Lin KL, Deng YC, Liu QQ, Jiang JX, Wang M, Zhu F, Qin RY

5711 Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte powder lowers serum levels of IL-6 and CRP in patients with mild to moderate active ulcerative colitis

Li GH, Guo CQ, Liu QQ

5715 Therapeutic effects of Qingchang Huashi Recipe combined with mesalazine in patients with distal ulcerative colitis

Liu JL, Shen H, Gu PQ, Zheng K, Liu YJ, Shen TH

5722 Clinical application of hand-assisted laparoscopy in transverse colectomy for middle transverse colon cancer

Le ZB, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Cao Y, Li DJ, Tan SX

5728 Effect of nutritional diet improvement on the digestive system of intensive care unit patients

Zhao L

CASE REPORT

5734 Phlegmon of the upper gastrointestinal tract: A case report and literature review

Zhu J, Li L, Wang XJ, Li XW

5739 High resolution gastrointestinal monitoring in a systemic sclerosis patient with gastrointestinal dysfunction

Su H, Jiang GJ, Liu KL, Meng MM, Liu H, Wu J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 35 December 18, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Gang Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, 107 Beier Road, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 18, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5581

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5581-5590
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

基因的异常甲基化在胰腺癌发生发展中作用的研究进展

金 桐, 张晓云, 郝建宇

金桐, 张晓云, 郝建宇, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科 北京市 100020

郝建宇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胰腺疾病、消化系肿瘤的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81172319

作者贡献分布: 郝建宇提出研究思路、论文出发点、主要研究方向及后期修改工作; 金桐与张晓云负责文献收集整理及论文写作.

通讯作者: 郝建宇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100020, 北京市朝阳区工体南路8号, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科. haojianyu@medmail.com.cn
电话: 010-85231714

收稿日期: 2015-04-29
修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-09-18
在线出版日期: 2015-12-18

Abnormal methylation in pancreatic cancer

Tong Jin, Xiao-Yun Zhang, Jian-Yu Hao

Tong Jin, Xiao-Yun Zhang, Jian-Yu Hao, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172319

Correspondence to: Jian-Yu Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Gongti South Road, Beijing 100020, China. haojianyu@medmail.com.cn

Received: 2015-04-29
Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-09-18
Published online: 2015-12-18

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancies in the world and has a poor prognosis. Since most cases have already had local invasion or distant metastasis at diagnosis, they usually lost the opportunity for effective surgical resection. Thus, early detection and treatment are of great clinical significance for reducing mortality. Epigenetic changes play an important role in the occurrence of cancers. Abnormal methylation is an important part of epigenetic theory. Here we discuss abnormal methylation of multiple genes in pancreatic cancer, with an aim to find methods of early diagnosis and treatment for this devastating disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Methylation; Epigenetic changes; Pancreatic cancer

Jin T, Zhang XY, Hao JY. Abnormal methylation in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5581-5590 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5581.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5581

摘要

胰腺癌是侵袭性最高的恶性肿瘤之一, 其恶性程度高, 预后极差, 通常在诊断同时已伴有局部侵袭或者远处转移的症状, 失去了进行有效手术切除的机会. 其较高的病死率和逐步上升的发病率迫使我们对其发病机制进行更为深入的探索, 以达到早诊早治的目的. 表观遗传学改变在恶性肿瘤发生发展过程中起着重要作用, 其中基因的异常甲基化改变便是表观遗传学理论的重要组成部分, 本文探讨胰腺癌发病过程中涉及到多个基

背景资料
胰腺癌相关流行病学调查显示, 欧洲发达国家及我国的胰腺癌均呈逐年上升趋势, 但目前尚缺乏早期诊断及治疗的有效措施, 近年来随着表观遗传学的发展及研究的不断深入, 发现胰腺癌的发生除涉及多种基因的功能异常, 如基因的突变、缺失, 同时还存在表观遗传学改变. DNA的甲基化是表观遗传学理论的重要组成部分之一, 与胰腺癌发生、进展、诊断、治疗及预后均有密切联系.

同行评议者
王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

研发前沿

许多人将胰腺癌成为“癌中之王”, 关于胰腺癌的发病机制、早期诊断及治疗等问题一直以来是该领域的研究热点及重点. 人类表观基因组计划(HEP)大规模检测人类基因组中的甲基化位点, 绘制人类基因组中甲基化可变位点; 高通量测序技术的开展, 使得更多胰腺癌相关异常甲基化基因被发现. 但基因异常甲基化的启动与调节的具体分子机制尚不清楚, 如何将其应用于临床患者早期诊断及治疗中尚缺乏大样本的临床研究.

因的异常甲基化改变, 旨在为胰腺癌的早期诊断及治疗提供新的思路.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 甲基化; 表观遗传学改变; 胰腺癌

核心提示: 胰腺癌恶性程度、预后极差. 近年研究发现基因异常甲基化改变在胰腺癌的发生发展过程中起重要作用. 本文就胰腺癌发病过程中涉及多个基因的异常甲基化改变进行阐释, 为胰腺癌早期诊断、治疗提供新思路.

金桐, 张晓云, 郝建宇. 基因的异常甲基化在胰腺癌发生发展中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5581-5590 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5581.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5581

0 引言

胰腺癌是世界上侵袭性最高的恶性肿瘤之一, 位列世界范围内常见肿瘤死亡原因第5位[1,2], 其诊断后中位生存期不足6 mo, 且预后极差, 5年生存率<6%. 接近80%的患者在诊断同时已伴有局部侵袭或者远处转移症状, 失去了进行有效手术切除的机会[3]. 在我国, 胰腺癌发病率相较于过去的几十年有显著提高[4], 究其原因, 其一与人们生活方式的改变、环境的变化有密切关系, 二是胰腺癌作为一种老龄化疾病, 其发病率随着我国老龄化群体的增加而增加, 三是随着医疗技术的不断发展, 新的诊断技术能帮助我们发现不同临床分期的肿瘤, 从而从另一个侧面导致胰腺癌发病率的增加[5]. 然而, 近期的流行病学调查结果提示, 在我国上海, 目前胰腺癌每年的死亡人数几乎与其发病人数持平[5], 其较高的病死率和逐步增加的发病率迫使我们对其发生及进展的机制进行更进一步的探索, 寻求敏感性更高、特异性更强的诊断方法, 以及更有针对性的治疗手段, 达到早期预防、早期诊断和治疗的目的. 胰腺癌的发生涉及多种基因的功能异常, 如基因的突变、缺失及表观遗传学改变等, DNA的甲基化是表观遗传学理论的重要组成部分之一, 与胰腺癌发生、进展、诊断、治疗及预后均有密切联系, 成为当前胰腺癌诊断及治疗领域的研究热点,目前正引起国内外学者的广泛关注及探讨.

1 DNA的甲基化

DNA甲基化是在DNA甲基化转移酶家族(DNA methyltransferases, DNMTs)的催化下, 以S2腺苷蛋氨酸(S2 adenosylmethionine, SAM)作为甲基供体, 将活化的甲基引入DNA双链中胞嘧啶的5位碳原子上, 形成5甲基胞嘧啶的过程. 研究已经证实, CpG二核苷酸区域是DNA甲基化发生的主要位点, 在基因的转录调控区常成簇存在着富含CpG的DNA片段, 在此区域内约每10 bp就出现一个CpG位点, 长度通常在1-2 kb左右, 称为CpG岛. 约40%的基因启动子区域都含有CpG岛[6], 在健康人基因组中CpG岛中的CpG位点通常处于非甲基化状态, 而在CpG岛外的CpG位点则通常是甲基化的.

根据结构和功能的差异, 通常将甲基转移酶分为3种, 以DNMT1和DNMT3为代表, 前者主要作用是维持基因的甲基化状态, 同时参与非CpG位点从头甲基化过程, 并与甲基化状态的延伸相关; 后者包括DNMT3A、DNMT3B以及DNMT3L等, 是主要的从头甲基化酶, 而DNMT2的功能与属性尚不明确.

DNA甲基化状态并未改变核苷酸的顺序及组成, 但其在基因表达的调控方面起着重要作用, 尤其是在转录起始阶段, 发挥其生物学作用. 基因启动子区域内CpG岛甲基化导致众多基因下调, 此种作用是通过阻碍转录因子与启动子结合, 降低基因转录, 同时结合转录抑制子, 进而引起基因沉默. 近年来的研究[7]表明, DNA甲基化还可以改变染色质结构, 也可间接介导转录抑制.

2 基因的异常甲基化与肿瘤

DNA甲基化与癌症的发生及进展有着密切的联系, DNA的异常甲基化改变通常包括异常高甲基化(hypermethylation)和低甲基化(hypomethylation)两种不同状态. 目前普遍认为, 基因启动子区及其附近的DNA异常高甲基化意味着基因的沉默, 而低甲基化则意味着基因的激活. 对于不同肿瘤细胞的DNA分析表明, 癌细胞中出现基因突变的概率低于预期[8], 而在转录范围内检测结直肠癌中由启动子区域高甲基化引起的基因沉默, 最终得出结论高达5%的已知抑癌基因在癌细胞中发生了异常的启动子区域高甲基化[9], 由此推测, 相较基因

突变, DNA的异常甲基化改变在细胞恶变过程中可能发挥了更为重要的作用.

相较于正常细胞, 肿瘤细胞基因组的甲基化水平发生了很大的改变, 具体表现为, 整个基因组DNA的低甲基化和局部启动子区域CpG岛异常高甲基化.

3 DNA的异常高甲基化与胰腺肿瘤

对于癌细胞基因组DNA的异常甲基化改变, 特别是DNA高甲基化导致的抑癌基因表达沉默于胰腺癌的关系已经进行了大量的研究. 研究证实, DNA的高甲基化与肿瘤细胞逃避凋亡、获得持续增殖信号、对生长抑制信号不敏感、组织浸润和转移、获得无限复制潜能等方面均密切相关.

3.1 逃避细胞凋亡 一般情况下, 细胞在接触抑制、辐射、凋亡信号分子等刺激时会发生凋亡, 但是癌细胞却可以不受凋亡的控制, 而大量分裂增殖.

RAS相关区域家族1(RAS association domain family 1, RASSF1), 其一种转录本*RASSF1A*已被确认为是一种候选肿瘤抑制基因, 研究[10]认为, *RASSF1A*基因主要具有促进细胞凋亡和衰老的功能, 进一步分析表明, 这种作用可能是通过抑制Ras途径得以实现的. Dammann等[11]的研究发现, 在45例胰腺癌组织样本中, 29例(64%)检测出了*RASSF1A*基因启动子甲基化以及*K-ras*的突变, 甲基化的发生与否同肿瘤的分期无明显相关性; 同时在其培养的8种人类胰腺癌细胞系中, 7种(88%)检测出了*RASSF1A*基因通过甲基化失活以及*K-ras*的异常激活, 从而得出结论, *RASSF1A*基因通过抑制Ras系统激活而起到其抑制细胞生长、促进细胞凋亡的作用, 而其启动子区域的异常甲基化使*RASSF1A*基因失活, 削弱了其对Ras系统抑制作用, 进而导致细胞逃避死亡, 诱导肿瘤的发生. 有趣的是, Agathanggelou等[10]、Dammann等[11]通过对慢性胰腺炎组织*RASSF1A*表达及*K-ras*突变的分析, 推断*RASSF1A*基因的甲基化与否, 是胰腺炎症和衰老进展的一部分, 并且预示着胰腺慢性病变向胰腺恶性肿瘤进展的可能.

分泌型凋亡相关蛋白2(secreted apoptosis-related protein 2, *SARP2*)目前被认为是胰腺癌异常甲基化的靶基因之一, 作为SARP家族成员, 通过作用于Wnt-卷曲蛋白信号通路, 调节细胞的凋亡. 其启动子区域的异常高甲基化导致基因的失活, 抑制细胞的凋亡, 进而促进胰腺恶性肿瘤的发生及进展[12,13]. 有研究报道, *SARP2*基因在体外培养的胰腺癌细胞系中甲基化率为91%(20/22), 而在原发胰腺癌组织样本中的甲基化率达95%(40/42)[14], 胰液中该基因的甲基化率为79%[13].

抑癌基因泛素羧基末端水解酶1(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, *UCHL1*)启动子区域内存在49个甲基化位点, 作为泛素蛋白酶体成员, 能控制细胞内的蛋白质的稳定性, 直接转印泛素蛋白底物和释放从串联共轭的单体泛素[15,16]. *UCHL1*在多种肿瘤中可被确定为肿瘤特异性的甲基化基因, 包括启动子甲基化沉默的鼻咽癌[17,18]、食管鳞状细胞癌[19,20]、胃癌[21]、肝细胞癌[21]、结直肠癌[21]、肾细胞癌[22]、卵巢癌[23]等. *UCHL1*基因的抑癌机制目前尚不十分明确, 而近期的研究表明*UCHL1*通过延长p53和p14ARF的半衰期, 减少MDM2的半衰期, 进而激活p53通路引起细胞凋亡. Sato等[14]研究发现, 在其纳入研究的原发胰腺癌组织及体外培养的胰腺癌细胞系中, 100%检测出了*UCHL1*基因异常甲基化, 而在正常胰腺组织样本中则未见其甲基化, 进一步运用RT-PCR方法检测该基因的表达, 得出结论在胰腺癌组织中该基因并不表达, 而去甲基化药物(5-Aza-dC)作用后*UCHL1*表达增加, 从而得出结论, 在胰腺癌细胞中, 异常的高甲基化使抑癌基因*UCHL1*失活, Sato等[14]认为包括该基因在内的5个基因(*UCHL1*、*NTPX2*、*SARP2*、*CLDN5*以及*reprimo*)的异常甲基化可以用于早期胰腺癌筛查的新手段之一. Kato等[24]针对*UCHL1*基因的研究得出结论, 如若作为独立的检测指标, 胰液及胆汁引流中*UCHL1*基因的异常甲基化在诊断胰腺导管恶性肿瘤的敏感性约为70%(胰液引流67%, 胆汁引流70%), 而其特异性为100%. 而与*RUNX3*基因的异常甲基化共同检测, 可将敏感性提高至90%(胰液引流87%, 胆汁引流97%), 因此作者认为可以将胰液及胆汁引流中*UCHL1*联合RUNX3异常甲基化检测作为早期胰腺胆道恶性肿瘤筛查的有效指标.

3.2 对生长抑制信号不敏感 细胞生长抑制因

创新盘点

本文对近十年有关基因异常甲基化与胰腺癌发生、发展分子机制的研究进行了综述, 并阐述了基因甲基化在早期诊断及去甲基化药物在治疗中的作用, 体现转化医学的思维方式.

应用要点

如何对胰腺癌进行早期诊断和给予特异性的治疗, 目前仍是一个临床难题. 该文章从表观遗传学相关概念、胰腺癌相关甲基化基础研究到应用组织相关特异性基因异常甲基化进行早期诊断、去甲基化药物的研发, 对表观遗传学在临床中的应用前景进行展望, 为胰腺癌的早期诊断及治疗提供新的思路.

子对细胞生长的调控存在多种机制, 其中由pRb参与的G_1/S检测点调控尤其重要. 未磷酸化的pRb与E2F结合, 阻止细胞从G_1期进入S期. 通常情况下p16蛋白与CDK4/6结合, 阻止CDK复合物与周期蛋白D结合, 使pRb不能磷酸化. *p16*基因的启动子区域甲基化后, 其表达被抑制, 使得p16蛋白依赖的转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)生长抑制信号通路失去作用[25]. 20世纪末的研究证实了约95%的胰腺癌组织检测出*K-ras*突变和P16INK4a失活[26], Ueki等[27]对45例胰腺癌组织进行了多基因的甲基化研究, 并发现其中18%的组织样本可以检测出*p16*基因的甲基化, 并在其随后的研究中证实了该基因在原发胰腺癌及体外培养的胰腺癌细胞系中均检测出启动子甲基化, 并进一步推测可将*p16*基因甲基化作为早期胰癌筛查指标之一, 以期提高早期胰腺癌检出率[28]. Fukushima等[29]收集了不同分期的胰腺导管上皮内瘤变(pancreatic intraductal neoplasia, PanIN)病例118例, 在其组织样本中检测*p16*基因的甲基化, 随着PanIN分级水平的增高, *p16*基因的甲基化水平也逐步升高, 进而得出结论, *p16*基因甲基化提示着胰腺导管上皮细胞恶变的可能.

NPTX2(neuronal pentraxin Ⅱ)基因是神经元正五聚蛋白(neuronal pentraxin, NP)家族成员, 位于7号染色体长臂(7q21.3-q22.1), 此家族目前由*NPTX1*、*NPTX2*、*NPTR*(neuronal pentraxin receptor)三个成员组成[30]. NP家族与C反应蛋白等急性反应蛋白同源, 并且与神经突触的重塑相关[31]. 研究证实了*NPTX2*具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及远处转移的作用, 其通过阻滞细胞于G_0/G_1期发挥其诱导凋亡租用, 机制可能涉及p53的激活, 细胞周期蛋白D的下调等[32]. 而在针对恶性胶质瘤的研究中, 进一步证实*NPTX2*抑制细胞生长的作用是通过NPTX2-p53-PTEN信号通路、并联合联合核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路得以实现的, 而该基因的甲基化使其沉默而促进肿瘤的发生及进展[33]. 实验证明, 在体外培养的胰腺癌细胞系及原发胰腺癌组织样本中, *NPTX2*通常是以甲基化形式存在的, 因此导致了该基因的失活, 而在正常胰腺组织却未检测出甲基化, 并且进一步证实, 去甲基化药物(5-Aza-dC)可以引起该基因的表达上调[34]. Brune等[35]通过研究发现, *KRAS2*基因的突变、TP53和SMAD4的失活以及包括*NPTX2*在内的7中特定基因的异常甲基化[*FoxE1*、*NPTX2*、*CLDN5*、*p16*、*TFPI-2*、*SPARC*、前脑啡肽原(preproenkephalin, *ppENK*)]既可以作为早期诊断散发胰腺癌的指标, 又可以用于筛查家族遗传性胰腺癌, 联合基因的遗传学及表观遗传学改变, 有助于早期胰腺癌的检出. Park等[36]认为, 可以将*NPTX2*基因异常甲基化作为可靠的诊断胰腺癌的血清学指标, 并可作为慢性胰腺炎向胰腺癌进展的有效的筛查指标.

大部分的癌细胞不需要外界的生长刺激因子的作用就可以完成增殖, 原因是细胞内的信号转导通路发生了变化, 导致促增殖因子作用的增强.

ppENK是重要的内源性阿片肽前体, 而内源性阿片肽系统是一个庞大而复杂的系统, 阿片肽类物质对机体所有的生理系统都有影响, 起着神经递质、调质或激素样作用. *ppENK*基因产物蛋氨酸脑啡肽(methionine-enkephalin, Met-ENK), 也称阿片类生长因子(opioid growth factor, OGF)联系着神经、免疫两大系统, 具有独特的生物学活性, Zagon等[37,38]使用多种癌细胞系, 通过一系列体外、体内实验证明, 蛋氨酸脑啡肽能够抑制肿瘤细胞增殖. 蛋氨酸脑啡肽抗肿瘤功能已被大量的体内、体外实验所证实. Smith等[39]在进行了胰腺癌细胞体外培养、裸鼠移植实验的基础上, 对不能进行手术切除的晚期胰腺癌患者采用蛋氨酸脑啡肽进行了Ⅰ期临床实验, 取得了良好效果. Ueki等[40]运用甲基化特异性扩增的方法7个CpG岛在胰腺癌细胞株和正常胰腺组织中甲基化是不同的, 其中*ppENK*基因是93%甲基化, 而在正常胰腺中则无甲基化, 作者认为*ppENK*的异常甲基化及其转录抑制是胰腺癌发生的普通事件. 另有研究[29,41]显示, 在侵袭性导管腺癌, 15例中有14例表现为*ppENK*甲基化, 非肿瘤胰腺上皮不表现甲基化, 并且随着PanIN分级升高, *ppENK*甲基化比例增加. 一项对胰液的研究[42]通过插管获得并避免十二指肠分泌的纯胰液, 如检测到甲基化, 意味着胰腺腺癌的存在.

3.3 诱导新血管生成 新血管的生成是恶性肿瘤发生中重要的步骤, 新血管生成首先需要金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)分解细胞外基质, 继而通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导血管生成. 组织金属蛋白酶抑制剂3(metalloproteinase inhibitor 3, TIMP3)可抑制金属蛋白酶的活性, 同时与VEFGR2结合阻止血管生成[43], 肿瘤细胞中TIMP3的下调有一部分原因是由于启动子区域的甲基化引起的[44,45]. Ueki等[40]的研究发现, 11%的胰腺癌组织以及体外培养的胰腺癌细胞系中检测出*TIMP3*基因甲基化, 而在正常胰腺组织中未检测出该基因甲基化, 提示着基因的异常高甲基化参与肿瘤新生血管的生成, 进而促进的胰腺恶性肿瘤的生长及进展.

3.4 组织的浸润和转移 组织浸润和转移是细胞恶变的重要特征, 近年来这方面的研究进展迅速. 细胞骨架的异常调节与肿瘤转移密切相关. 正常情况下, 由α-连环蛋白(α-catenin)把β-连环蛋白(β-catenin)和E-cadherin固定到胞内肌动蛋白纤维上来加固细胞连接[46]. 转移的癌细胞E-cadherin普遍表达下降. 研究发现, E-cadherin表达下降是通过启动子区域的甲基化来实现的, 而氮胞苷(DNA甲基化酶抑制剂)可以上调E-cadherin的表达. Winter等[47]研究表明, 部分胰腺癌组织检测出*E-cadherin*基因下调, 并进一步证实与该基因启动子区域甲基化相关.

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)曾被称作骨连接蛋白(osteonectin, ON)、基底膜-40(BM-40)或43 kDa蛋白. 与肿瘤的发生和进展密切相关, 同时与肿瘤的侵袭和转移关系密切. 在体外细胞培养中, 外源性的SPARC可以诱导细胞形态改变、减少细胞间的黏附、使细胞骨架重排, 进而促进肿瘤细胞局部侵袭及转出转移, 同时抑制细胞基质蛋白质的合成, 诱导多种蛋白酶(如胶原酶、间质降解酶和明胶酶等)的合成来降解细胞基质蛋白质. 不仅如此, SPARC还可以增加内皮细胞的通透性, 损害其屏障功能[48]. 有研究发现, SPARC能促进基底膜的溶解和内皮细胞的移动. 其水解产物M钙离子结合肽, 能刺激血管生成和细胞生长. 外源性的SPARC还可以降低血管生成抑制剂的浓度, 促进血管生成[49]. Sato等[50]通过研究发现, 在体外培养的胰腺癌细胞系中, 94%(16/17)检测出了该基因的异常甲基化, 在正常胰腺导管上皮细胞及成纤维母细胞中则未检出, 而在收集的24例胰腺组织样本中, 88%(21/24)检测出了该基因的异常甲基化.

3.5 无限的复制潜能 癌细胞无限的复制潜能主要与端粒酶活性的升高有关. 端粒酶可在转录水平解决DNA复制时末端缺失的问题. 正常情况下端粒酶只有在受精卵和干细胞中才有活性, 而肿瘤细胞大多具有高活性的端粒酶. 端粒酶的重要组成部分-人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)的活性与端粒酶活性高度相关[51]. 普遍认为*hTERT*启动子区域异常高甲基化可以激活该基因, *hTERT*基因启动子区域包含原癌基因*c-myc*及转录因子E2F1结合位点及CpG岛, 意味着该基因由遗传因素及包括甲基化在内的表观遗传学作用共同调控. Kumari等[52]研究了去甲基化药物5-Aza对于体外培养的胰腺癌细胞端粒酶活性的影响, 最终得出结论, 去甲基化作用协同*c-myc*及*E2F1*基因的沉默可以抑制*hTERT*基因表达, 认为在胰腺癌的发生发展中, 该基因的甲基化在一定程度上提高了端粒酶的活性, 从而使癌细胞获得了无限复制的潜能, 且作者认为去甲基化药物联合相关基因的沉默可以作为胰腺癌治疗的新的靶点.

4 DNA去(低)甲基化与胰腺肿瘤

与恶性肿瘤症发生过程中DNA的异常高甲基化不同, DNA的去甲基化既包括以原癌基因为主的特定的低甲基化, 还包括基因组范围内DNA整体水平的低甲基化. 而近期研究充分证明, 在胰腺癌发生及进展过程中, 特定原癌基因的异常低甲基化同样发挥了重要作用.

癌基因*Vav*属*Dbl*癌基因家族成员之一, 是一种鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF), 也是Rho家族小GTP激酶的激活物, 对RhoA、Rac1及Cdc42等有激活作用. 哺乳动物Vav蛋白有Vav1、Vav2以及Vav3. Vav1主要在造血干细胞表达, Vav2、Vav3则分布相当广泛[53]. Fernandez-Zapico等[54]研究发现, *Vav*基因阳性的胰腺癌

名词解释

CpG岛: 许多基因, 尤其在管家基因的启动子区, 基因末端通常存在一些富含双核苷酸“CG”的区域, 称为“CpG岛”(CpG island). 在人类基因组内GC的含量大约为40%; 但并非平均分布在基因组内, 其含量的差别在基因表达的调控和基因突变上起重要作用. 除定位于失活X染色体上的基因和印迹基因外, 正常细胞的CpG岛由于被保护而处于非甲基化状态. 全基因组低甲基化、维持甲基化模式酶的调节失控和正常非甲基化CpG岛的高甲基化是人类肿瘤中普遍存在的现象.

同行评价

文章从热点出发, 研究胰腺癌和甲基化的关系, 将表观遗传学相关基础研究进展与临床实际应用相结合, 为胰腺癌的早期诊断与治疗提供了新思路, 对临床有重要意义.

患者预后相对于*Vav*基因阴性者差, 证实*Vav*基因与EGF受体协同作用, 在胰腺癌的发生过程中起到刺激肿瘤细胞增殖的作用, 而这种癌基因的异常表达是通过*Vav1*基因启动子低甲基化诱导产生的, 因此Martin认为, *Vav1*基因诱导肿瘤发生的途径可以作为胰腺癌治疗的新靶点.

黏蛋白(mucins, MUC)是一类高度糖基化的大分子蛋白, 与多种肿瘤的发生及进展密切相关[55]. 研究[56-61]证明, MUC4在胰腺癌的发生、进展及远处转移过程中均起到重要作用, 并能逃避机体的免疫监视, 在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、PanINs中均有异常表达, 而在正常胰腺细胞中则不表达, 故以将MUC4的异常表达作为胰腺癌早期诊断、干预以及评估预后的指标之一. Vincent等[62]证明, 包括DNA异常低甲基化以及组蛋白修饰介导的表观遗传学调控, 是MUC4诱导上皮细胞癌发生及进展的主要原因. 而另一项研究[63]表明, *MUC4*的异常低甲基化与胰腺导管腺癌的发生密切相关, 并且认为可以通过定量检测的方法, 早期诊断并评估胰腺癌的发生及发展.

5 DNA的甲基化与胰腺癌的早期诊断

以DNA的甲基化为主的表观遗传学的改变是细胞向恶性肿瘤基因进展的重要特征之一, 因此, 细胞DNA甲基化的变化可以作为癌症早期诊断的重要依据. 欧洲学者正在进行的表观遗传学图谱(epigenomics roadmap program)的绘制可以预期将会发现更多的细胞癌变甲基化标记. 甲基化特异的PCR技术(methylation-specific PCR, MSP)的出现, 使得细胞DNA甲基化水平的检测变得十分简单可行. 同时由于甲基化特异性PCR具有高敏感性, 可以帮助我们进行胰腺癌早期诊断. 日本学者收集了胰腺癌、慢性胰腺炎及正常患者的胰液, 运用定量甲基化特异性PCR(quantitative methylation-specific PCR, QMSP)以及荧光实时定量聚合酶链反应(quantitative real-time transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)等方法检测包括*p16*、*Cyclin D2*等在内的6个基因的甲基化程度, 实验证明, 通过对胰液中特定基因异常甲基化的测定, 可以更加准确区分胰腺病变, 可以作为胰腺癌早期筛查的有效手段[64].

6 DNA的异常甲基化与胰腺癌的治疗进展

与基因的突变不同, 表观遗传学的改变大都是可逆的, 因此, 针对细胞的表观遗传学改变, 利用甲基化相关药物改变其基因组的甲基化状态, 可能成为治疗恶性肿瘤的新思路. 目前主要有两种逆转方法: 一为DNA甲基转移酶的反义寡核苷酸, 其能抑制DNA甲基转移酶活性, 使甲基化的基因再表达; 二为胞苷类似物, 其能与DNA甲基化酶共价结合, 降低酶的生物活性, 从而激活被甲基化失活的基因. 目前临床较为常用的胞苷类似物包括5-氮杂胞苷与地西他滨(decitabine), 针对体外培养的不同胰腺癌细胞系所进行的研究证实, 5-氮杂胞苷通过其去甲基化作用, 改变肿瘤细胞基因组的甲基化状态, 进而抑制肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡[65]. 临床试验方面, 针对骨髓异常增生综合征以及急性粒细胞白血病的研究已证实, 5-氮杂胞苷可以将患者CR率提高10%-17%, 并且有效延长患者生存期[66,67]. 但在胰腺癌领域, 5-氮杂胞苷与地西他滨等胞苷类似物疗效的研究尚处于Ⅰ、Ⅱ期临床研究阶段, 尚未得到切实的实验结论. 而近期研究显示, 5-氮杂胞苷可以通过抑制的Wnt/β-catenin[68]及MEK[69]信号通路抑制胰腺癌细胞的增殖, 这些信号通路可能为胰腺癌的治疗提供潜在新靶点. Zebularine(Zeb)目前作为临床前研发的去甲基化药物, 已经在相关实验中被证实为较为有效治疗胰腺癌的手段[70,71]. 甲基化抑制剂的研究才刚刚起步, 但已表现出巨大的潜力, 可以预想在将来会成为癌症治疗的一个重要方面.

7 结论

通过对胰腺癌发病机制的不断探索, 普遍认可了DNA的异常甲基化和胰腺癌的发生发展有着密切的关系. 无论是异常的DNA高甲基化还是低甲基化都会导致基因的表达异常, 促进了正常细胞向恶性肿瘤的转化. 与此同时, DNA的甲基化改变也为胰腺恶性肿瘤的诊断和治疗提供了一条新的思路. 通过检测目的DNA的甲基化状态, 早期诊断胰腺癌的存在, 进而通过纠正DNA甲基化异常改变, 进一步阻止甚至逆转细胞的癌变. 进一步阐明肿瘤细胞特异DNA甲基化改变的机制及与肿瘤发生发展的

关系, 将为最终攻克胰腺癌治疗难题提供新的思路.

8 参考文献

1 Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781 [PMID: 20116997 DOI: 10.1016/j.ejca.2009.12.014]

2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]

3 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]

4 Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242]

5 Long J, Luo GP, Xiao ZW, Liu ZQ, Guo M, Liu L, Liu C, Xu J, Gao YT, Zheng Y, Wu C, Ni QX, Li M, Yu X. Cancer statistics: current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in Shanghai, China. *Cancer Lett* 2014; 346: 273-277 [PMID: 24462819 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.004]

6 Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 465-476 [PMID: 18463664 DOI: 10.1038/nrg2341]

7 Cvekl A, Duncan MK. Genetic and epigenetic mechanisms of gene regulation during lens development. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26: 555-597 [PMID: 17905638]

8 Thomas RK, Baker AC, Debiasi RM, Winckler W, Laframboise T, Lin WM, Wang M, Feng W, Zander T, MacConaill L, Lee JC, Nicoletti R, Hatton C, Goyette M, Girard L, Majmudar K, Ziaugra L, Wong KK, Gabriel S, Beroukhim R, Peyton M, Barretina J, Dutt A, Emery C, Greulich H, Shah K, Sasaki H, Gazdar A, Minna J, Armstrong SA, Mellinghoff IK, Hodi FS, Dranoff G, Mischel PS, Cloughesy TF, Nelson SF, Liau LM, Mertz K, Rubin MA, Moch H, Loda M, Catalona W, Fletcher J, Signoretti S, Kaye F, Anderson KC, Demetri GD, Dummer R, Wagner S, Herlyn M, Sellers WR, Meyerson M, Garraway LA. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nat Genet* 2007; 39: 347-351 [PMID: 17293865]

9 Schuebel KE, Chen W, Cope L, Glöckner SC, Suzuki H, Yi JM, Chan TA, Van Neste L, Van Criekinge W, van den Bosch S, van Engeland M, Ting AH, Jair K, Yu W, Toyota M, Imai K, Ahuja N, Herman JG, Baylin SB. Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer. *PLoS Genet* 2007; 3: 1709-1723 [PMID: 17892325]

10 Agathanggelou A, Honorio S, Macartney DP, Martinez A, Dallol A, Rader J, Fullwood P, Chauhan A, Walker R, Shaw JA, Hosoe S, Lerman MI, Minna JD, Maher ER, Latif F. Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours. *Oncogene* 2001; 20: 1509-1518 [PMID: 11313894]

11 Dammann R, Schagdarsurengin U, Liu L, Otto N, Gimm O, Dralle H, Boehm BO, Pfeifer GP, Hoang-Vu C. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 3806-3812 [PMID: 12802288]

12 Melkonyan HS, Chang WC, Shapiro JP, Mahadevappa M, Fitzpatrick PA, Kiefer MC, Tomei LD, Umansky SR. SARPs: a family of secreted apoptosis-related proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 13636-13641 [PMID: 9391078]

13 Watanabe H, Okada G, Ohtsubo K, Yao F, Jiang PH, Mouri H, Wakabayashi T, Sawabu N. Aberrant methylation of secreted apoptosis-related protein 2 (SARP2) in pure pancreatic juice in diagnosis of pancreatic neoplasms. *Pancreas* 2006; 32: 382-389 [PMID: 16670620]

14 Sato N, Fukushima N, Maitra A, Matsubayashi H, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Goggins M. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer Res* 2003; 63: 3735-3742 [PMID: 12839967]

15 Liu Y, Fallon L, Lashuel HA, Liu Z, Lansbury PT. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002; 111: 209-218 [PMID: 12408865]

16 Osaka H, Wang YL, Takada K, Takizawa S, Setsuie R, Li H, Sato Y, Nishikawa K, Sun YJ, Sakurai M, Harada T, Hara Y, Kimura I, Chiba S, Namikawa K, Kiyama H, Noda M, Aoki S, Wada K. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1945-1958 [PMID: 12913066]

17 Li L, Tao Q, Jin H, van Hasselt A, Poon FF, Wang X, Zeng MS, Jia WH, Zeng YX, Chan AT, Cao Y. The tumor suppressor UCHL1 forms a complex with p53/MDM2/ARF to promote p53 signaling and is frequently silenced in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2949-2958 [PMID: 20395212 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3178]

18 Loyo M, Brait M, Kim MS, Ostrow KL, Jie CC, Chuang AY, Califano JA, Liégeois NJ, Begum S, Westra WH, Hoque MO, Tao Q, Sidransky D. A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 1393-1403 [PMID: 20473931 DOI: 10.1002/ijc.25443]

19 Mandelker DL, Yamashita K, Tokumaru Y, Mimori K, Howard DL, Tanaka Y, Carvalho AL, Jiang WW, Park HL, Kim MS, Osada M, Mori M, Sidransky D. PGP9.5 promoter methylation is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 4963-4968 [PMID: 15930319]

20 Oka D, Yamashita S, Tomioka T, Nakanishi Y, Kato H, Kaminishi M, Ushijima T. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous

esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers. *Cancer* 2009; 115: 3412-3426 [PMID: 19472401 DOI: 10.1002/cncr.24394]
21 Yu J, Tao Q, Cheung KF, Jin H, Poon FF, Wang X, Li H, Cheng YY, Röcken C, Ebert MP, Chan AT, Sung JJ. Epigenetic identification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 as a functional tumor suppressor and biomarker for hepatocellular carcinoma and other digestive tumors. *Hepatology* 2008; 48: 508-518 [PMID: 18666234 DOI: 10.1002/hep.22343]
22 Seliger B, Handke D, Schabel E, Bukur J, Lichtenfels R, Dammann R. Epigenetic control of the ubiquitin carboxyl terminal hydrolase 1 in renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2009; 7: 90 [PMID: 19857250 DOI: 10.1186/1479-5876-7-90]
23 Okochi-Takada E, Nakazawa K, Wakabayashi M, Mori A, Ichimura S, Yasugi T, Ushijima T. Silencing of the UCHL1 gene in human colorectal and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2006; 119: 1338-1344 [PMID: 16642472]
24 Kato N, Yamamoto H, Adachi Y, Ohashi H, Taniguchi H, Suzuki H, Nakazawa M, Kaneto H, Sasaki S, Imai K, Shinomura Y. Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1718-1727 [PMID: 23555160 DOI: 10.3748/wjg.v19.i11.1718]
25 Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-554 [PMID: 2453289]
26 Attri J, Srinivasan R, Majumdar S, Radotra BD, Wig J. Alterations of tumor suppressor gene p16INK4a in pancreatic ductal carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 22 [PMID: 15985168]
27 Ueki T, Toyota M, Sohn T, Yeo CJ, Issa JP, Hruban RH, Goggins M. Hypermethylation of multiple genes in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2000; 60: 1835-1839 [PMID: 10766168]
28 Ueki T, Walter KM, Skinner H, Jaffee E, Hruban RH, Goggins M. Aberrant CpG island methylation in cancer cell lines arises in the primary cancers from which they were derived. *Oncogene* 2002; 21: 2114-2117 [PMID: 11960385]
29 Fukushima N, Sato N, Ueki T, Rosty C, Walter KM, Wilentz RE, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. Aberrant methylation of preproenkephalin and p16 genes in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 1573-1581 [PMID: 12000709]
30 Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS. Neuronal pentraxin receptor, a novel putative integral membrane pentraxin that interacts with neuronal pentraxin 1 and 2 and taipoxin-associated calcium-binding protein 49. *J Biol Chem* 1997; 272: 21488-21494 [PMID: 9261167]
31 Bjartmar L, Huberman AD, Ullian EM, Rentería RC, Liu X, Xu W, Prezioso J, Susman MW, Stellwagen D, Stokes CC, Cho R, Worley P, Malenka RC, Ball S, Peachey NS, Copenhagen D, Chapman B, Nakamoto M, Barres BA, Perin MS. Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system. *J Neurosci* 2006; 26: 6269-6281 [PMID: 16763034]
32 Zhang L, Gao J, Li L, Li Z, Du Y, Gong Y. The neuronal pentraxin II gene (NPTX2) inhibit proliferation and invasion of pancreatic cancer cells in vitro. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 4903-4911 [PMID: 21161403 DOI: 10.1007/s11033-010-0632-y]
33 Shukla S, Pia Patric IR, Thinagararjan S, Srinivasan S, Mondal B, Hegde AS, Chandramouli BA, Santosh V, Arivazhagan A, Somasundaram K. A DNA methylation prognostic signature of glioblastoma: identification of NPTX2-PTEN-NF-κB nexus. *Cancer Res* 2013; 73: 6563-6573 [PMID: 24078801 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0298]
34 Zhang L, Gao J, Li Z, Gong Y. Neuronal pentraxin II (NPTX2) is frequently down-regulated by promoter hypermethylation in pancreatic cancers. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2608-2614 [PMID: 22806544]
35 Brune K, Hong SM, Li A, Yachida S, Abe T, Griffith M, Yang D, Omura N, Eshleman J, Canto M, Schulick R, Klein AP, Hruban RH, Iacobuzio-Donohue C, Goggins M. Genetic and epigenetic alterations of familial pancreatic cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3536-3542 [PMID: 19064568]
36 Park JK, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH, Lee GY, Jeong KS, Kim YT, Yoon YB. The role of quantitative NPTX2 hypermethylation as a novel serum diagnostic marker in pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 95-101 [PMID: 21778928 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318]
37 Zagon IS, Hytrek SD, Smith JP, McLaughlin PJ. Opioid growth factor (OGF) inhibits human pancreatic cancer transplanted into nude mice. *Cancer Lett* 1997; 112: 167-175 [PMID: 9066724]
38 Zagon IS, Smith JP, McLaughlin PJ. Human pancreatic cancer cell proliferation in tissue culture is tonically inhibited by opioid growth factor. *Int J Oncol* 1999; 14: 577-584 [PMID: 10024694]
39 Smith JP, Conter RL, Bingaman SI, Harvey HA, Mauger DT, Ahmad M, Demers LM, Stanley WB, McLaughlin PJ, Zagon IS. Treatment of advanced pancreatic cancer with opioid growth factor: phase I. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 203-209 [PMID: 15014352]
40 Ueki T, Toyota M, Skinner H, Walter KM, Yeo CJ, Issa JP, Hruban RH, Goggins M. Identification and characterization of differentially methylated CpG islands in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 8540-8546 [PMID: 11731440]
41 Sato N, Ueki T, Fukushima N, Iacobuzio-Donahue CA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Goggins M. Aberrant methylation of CpG islands in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 365-372 [PMID: 12105864]
42 Fukushima N, Walter KM, Uek T, Sato N, Matsubayashi H, Cameron JL, Hruban RH, Canto M, Yeo CJ, Goggins M. Diagnosing pancreatic cancer using methylation specific PCR analysis of pancreatic juice. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 78-83

[PMID: 12673124]
43 Qi JH, Ebrahem Q, Moore N, Murphy G, Claesson-Welsh L, Bond M, Baker A, Anand-Apte B. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med* 2003; 9: 407-415 [PMID: 12652295]
44 Feng H, Cheung AN, Xue WC, Wang Y, Wang X, Fu S, Wang Q, Ngan HY, Tsao SW. Down-regulation and promoter methylation of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 375-382 [PMID: 15297175]
45 Bachman KE, Herman JG, Corn PG, Merlo A, Costello JF, Cavenee WK, Baylin SB, Graff JR. Methylation-associated silencing of the tissue inhibitor of metalloproteinase-3 gene suggest a suppressor role in kidney, brain, and other human cancers. *Cancer Res* 1999; 59: 798-802 [PMID: 10029065]
46 Hirohashi S, Kanai Y. Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci* 2003; 94: 575-581 [PMID: 12841864]
47 Winter JM, Ting AH, Vilardell F, Gallmeier E, Baylin SB, Hruban RH, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA. Absence of E-cadherin expression distinguishes noncohesive from cohesive pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 412-418 [PMID: 18223216 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0487]
48 Porte H, Chastre E, Prevot S, Nordlinger B, Empereur S, Basset P, Chambon P, Gespach C. Neoplastic progression of human colorectal cancer is associated with overexpression of the stromelysin-3 and BM-40/SPARC genes. *Int J Cancer* 1995; 64: 70-75 [PMID: 7665251]
49 Ledda MF, Adris S, Bravo AI, Kairiyama C, Bover L, Chernajovsky Y, Mordoh J, Podhajcer OL. Suppression of SPARC expression by antisense RNA abrogates the tumorigenicity of human melanoma cells. *Nat Med* 1997; 3: 171-176 [PMID: 9018235]
50 Sato N, Fukushima N, Maehara N, Matsubayashi H, Koopmann J, Su GH, Hruban RH, Goggins M. SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions. *Oncogene* 2003; 22: 5021-5030 [PMID: 12902985]
51 Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, Harley CB, Cech TR. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 1997; 277: 955-959 [PMID: 9252327]
52 Kumari A, Srinivasan R, Wig JD. Effect of c-MYC and E2F1 gene silencing and of 5-azacytidine treatment on telomerase activity in pancreatic cancer-derived cell lines. *Pancreatology* 2009; 9: 360-368 [PMID: 19451745 DOI: 10.1159/000212094]
53 Bustelo XR. Vav proteins, adaptors and cell signaling. *Oncogene* 2001; 20: 6372-6381 [PMID: 11607839]
54 Fernandez-Zapico ME, Gonzalez-Paz NC, Weiss E, Savoy DN, Molina JR, Fonseca R, Smyrk TC, Chari ST, Urrutia R, Billadeau DD. Ectopic expression of VAV1 reveals an unexpected role in pancreatic cancer tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 39-49 [PMID: 15652748]
55 Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 45-60 [PMID: 14681689]
56 Hollingsworth MA, Strawhecker JM, Caffrey TC, Mack DR. Expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC4 mucin mRNAs in human pancreatic and intestinal tumor cell lines. *Int J Cancer* 1994; 57: 198-203 [PMID: 8157358]
57 Balagué C, Gambús G, Carrato C, Porchet N, Aubert JP, Kim YS, Real FX. Altered expression of MUC2, MUC4, and MUC5 mucin genes in pancreas tissues and cancer cell lines. *Gastroenterology* 1994; 106: 1054-1061 [PMID: 8143972]
58 Balagué C, Audié JP, Porchet N, Real FX. In situ hybridization shows distinct patterns of mucin gene expression in normal, benign, and malignant pancreas tissues. *Gastroenterology* 1995; 109: 953-964 [PMID: 7657125]
59 Andrianifahanana M, Moniaux N, Schmied BM, Ringel J, Friess H, Hollingsworth MA, Büchler MW, Aubert JP, Batra SK. Mucin (MUC) gene expression in human pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a potential role of MUC4 as a tumor marker of diagnostic significance. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4033-4040 [PMID: 11751498]
60 Swartz MJ, Batra SK, Varshney GC, Hollingsworth MA, Yeo CJ, Cameron JL, Wilentz RE, Hruban RH, Argani P. MUC4 expression increases progressively in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 791-796 [PMID: 12090430]
61 Bhardwaj A, Marsh WL, Nash JW, Barbacioru CC, Jones S, Frankel WL. Double immunohistochemical staining with MUC4/p53 is useful in the distinction of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis: a tissue microarray-based study. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 556-562 [PMID: 17425384]
62 Vincent A, Ducourouble MP, Van Seuningen I. Epigenetic regulation of the human mucin gene MUC4 in epithelial cancer cell lines involves both DNA methylation and histone modifications mediated by DNA methyltransferases and histone deacetylases. *FASEB J* 2008; 22: 3035-3045 [PMID: 18492726 DOI: 10.1096/fj.07-103390]
63 Zhu Y, Zhang JJ, Zhu R, Zhu Y, Liang WB, Gao WT, Yu JB, Xu ZK, Miao Y. The increase in the expression and hypomethylation of MUC4 gene with the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1: S175-S184 [PMID: 20922503 DOI: 10.1007/s12032-010-9683-0]
64 Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kalloo A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* 2006; 66: 1208-1217 [PMID: 16424060]

65 Missiaglia E, Donadelli M, Palmieri M, Crnogorac-Jurcevic T, Scarpa A, Lemoine NR. Growth delay of human pancreatic cancer cells by methylase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine treatment is associated with activation of the interferon signalling pathway. *Oncogene* 2005; 24: 199-211 [PMID: 15637593 DOI: 10.1038/sj.onc.1208018]

66 Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3895-3903 [PMID: 16921040]

67 Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-232 [PMID: 19230772]

68 Zhang H, Zhou WC, Li X, Meng WB, Zhang L, Zhu XL, Zhu KX, Bai ZT, Yan J, Liu T, Xu XC, Li YM. 5-Azacytidine suppresses the proliferation of pancreatic cancer cells by inhibiting the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Genet Mol Res* 2014; 13: 5064-5072 [PMID: 25061731 DOI: 10.4238/2014.July.4.22]

69 Wang X, Wang H, Jiang N, Lu W, Zhang XF, Fang JY. Effect of inhibition of MEK pathway on 5-aza-deoxycytidine-suppressed pancreatic cancer cell proliferation. *Genet Mol Res* 2013; 12: 5560-5573 [PMID: 24301926 DOI: 10.4238/2013.November.18.6]

70 Gnyszka A, Jastrzebski Z, Flis S. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 2989-2996 [PMID: 23898051]

71 Neureiter D, Zopf S, Leu T, Dietze O, Hauser-Kronberger C, Hahn EG, Herold C, Ocker M. Apoptosis, proliferation and differentiation patterns are influenced by Zebularine and SAHA in pancreatic cancer models. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 103-116 [PMID: 17190770]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5591

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5591-5596
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

二甲双胍治疗2型糖尿病引起胃肠道反应的干预现状及中医护理对策展望

叶会玲, 江丽萍, 罗 艳

叶会玲, 江丽萍, 浙江省中医院护理部 浙江省杭州市 310006

罗艳, 浙江省中医院内分泌科护理单元 浙江省杭州市 310006

江丽萍, 副主任护师, 主要从事内科护理、护理管理的研究.

浙江省中医药科技计划资助项目, No. 2014ZB031

作者贡献分布: 本文综述由叶会玲与罗艳完成; 江丽萍审校.

通讯作者: 江丽萍, 副主任护师, 310006, 浙江省杭州市邮电路54号, 浙江省中医院护理部. jiang7232@126.com
电话: 0571-87070556

收稿日期: 2015-07-21
修回日期: 2015-08-21
接受日期: 2015-08-31
在线出版日期: 2015-12-18

Gastrointestinal side effects in type 2 diabetic patients treated with metformin: Interventions and traditional Chinese nursing

Hui-Ling Ye, Li-Ping Jiang, Yan Luo

Hui-Ling Ye, Li-Ping Jiang, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Yan Luo, Nursing Section, Department of Endocrinology, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Traditional Chinese Medicine of Zhejiang Province, No. 2014ZB031

Correspondence to: Li-Ping Jiang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, 54 Youdian Road, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. jiang7232@126.com

Received: 2015-07-21
Revised: 2015-08-21
Accepted: 2015-08-31
Published online: 2015-12-18

Abstract

Metformin is the first-line medication for the control of blood glucose in patients with type 2 diabetes. The main adverse reaction with metformin is gastrointestinal reaction. Although gastrointestinal reaction can relieve or disappear spontaneously in the majority of patients with gastrointestinal reactions, the presence of gastrointestinal reaction may, to a certain extent, reduce patient compliance and affect the optimal selection of treatment options. At present, much attention has been paid to the intervention of gastrointestinal side effects of metformin. This article expounds the important status and cost benefits of metformin treatment, in order to prove the importance of improving the compliance of patients by reliving gastrointestinal symptoms or shortening response time. In addition, we discuss the good effect of traditional Chinese medicine in the management of gastrointestinal reaction, to provide a reference for the application of traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with metformin associated gastrointestinal reaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metformin; Gastrointestinal reaction;

背景资料
我国盐酸二甲双胍使用最多, 他与其他剂型二甲双胍片相比, 疗效无明显差异, 且治疗成本低, 是优先选择的药物. 但由于其存在胃肠道反应, 在一定程度上降低了患者服药依从性, 影响最优治疗方案的选择.

同行评议者
黄砚萍, 副主任护师, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科

相关报道
有研究者提出了二甲双胍引起胃肠道反应的中医发病机制，并给予中药口服干预，但研究不多. 关于中医外治如灸疗、穴位贴敷、按摩干预胃肠道疾病的研究很多，提示了良好的疗效，但未见对二甲双胍胃肠道反应的干预研究.

Intervention; Traditional Chinese nursing; Prospect

Ye HL, Jiang LP, Luo Y. Gastrointestinal side effects in type 2 diabetic patients treated with metformin: Interventions and traditional Chinese nursing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5591-5596 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5591.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5591

摘要

二甲双胍是2型糖尿病患者血糖控制的一线用药和基础用药，主要不良反应是胃肠道反应. 虽大部分患者能自行缓解或消失，但一定程度上降低了患者的服药依从性，影响了最优用药方案的选择. 从疗效和治疗成本方面上讲，都不利于患者. 目前对二甲双胍胃肠道反应实施干预并未引起足够的重视，相关研究也甚少. 因此，本文从二甲双胍的重要用药地位和成本效益出发，阐述了缓解胃肠道反应症状或缩短反应时间，提高患者服药依从的重要性. 对中医外治在胃肠道反应干预中的良好疗效的研究进行综述，为二甲双胍胃肠道反应的中医护理干预提供参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 二甲双胍; 胃肠道反应; 干预; 中医护理; 展望

核心提示: 二甲双胍胃肠道反应虽大部分能自行缓解或消失，但降低了患者服药依从性. 从成本效益和治疗效果方面出发都不利于患者. 中医外治法对胃肠道反应具有良好疗效，能为二甲双胍胃肠道反应的中医护理提供参考.

叶会玲, 江丽萍, 罗艳. 二甲双胍治疗2型糖尿病引起胃肠道反应的干预现状及中医护理对策展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5591-5596 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5591.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5591

0 引言

二甲双胍自1957年问世，应用于临床已有50多年的历史，是当前全球应用最广泛的口服降糖药之一[1]. 许多国家和国际组织制定的糖尿病指南都推荐二甲双胍作为2型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药[2]. 2012年有美国学者研究[3]发现: 从支付者的角度来看糖尿病治疗，二甲双胍可小幅度节约治疗成本，生活模式调整成本效益好. 在高危患者预防治疗方面，生活模式调整和使用二甲双胍的成本效益比较好. 可见，二甲双胍不仅具有良好的治疗效果，还具有较好的社会效益. 二甲双胍也存在一定的不良反应，其中主要是胃肠道反应[4]. 就临床护理而言，应该采取哪些措施来缓解患者的胃肠道反应症状或缩短胃肠反应时间，提高患者服药依从性，避免患者因不良反应而放弃二甲双胍的治疗，从而使得患者能得到既经济又具备良好疗效的治疗方案则是值得我们去思考.

1 二甲双胍治疗2型糖尿病的重要作用

2型糖尿病多在35-40岁之后发病，是一种慢性进行性的代谢性疾病，约占糖尿病患者的90%-95%[5]. 在2013年全球糖尿病患者数为3.82亿，而2035年预计将达到5.92亿[6]. 根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)估计，2014年全世界用于防治糖尿病的费用为6210亿美元，占全世界医疗卫生费用的11%[7]. 2014年美国糖尿病防治指南明确指出，对2型糖尿病患者如无禁忌并可耐受，二甲双胍是首选的药物[8]，其应当一直保留在药物治疗方案中[4]. 二甲双胍还具有很好的成本效益. 如周杰等[9]研究表示: 在药物经济学研究上，二甲双胍的(总花费/有效率)和(总花费/HbA1c)比率最低，可以认为最为经济的药物，高华等[10]用最小成本分析法比较了住院患者使用胰岛素分别联用阿卡波糖、二甲双胍和瑞格列奈3种用药方案. 结果显示，胰岛素联用二甲双胍的患者住院时间最短、降低空腹血糖的有效率最高达77.78%，同时结合药物治疗费、各种检查费、诊疗费、床位费、护理费等，得出使用二甲双胍总成本亦低于阿卡波糖组和瑞格列奈组. 谢燕娇等[11]研究表明，二甲双胍在联合用药中也能起到很好地降低治疗成本的作用，且不影响疗效. 可见无论是从疗效还是成本效益上讲，二甲双胍都是降糖治疗的必要选择，是治疗2型糖尿病的基石.

2 二甲双胍胃肠道反应的发生率及症状持续时间

目前，临床上使用盐酸二甲双胍为多[2]，主要不良反应是胃肠道反应，多出现在治疗的早期(绝大多数发生于前10 wk)[4]. 引起胃肠道反应的部

分原因是普通剂型二甲双胍在胃内溶解后, 高浓度盐酸二甲双胍黏附在消化系黏膜上引起刺激所致[12]. 罗雅玲等[13]以“二甲双胍”和“不良反应”为关键词, 检索CNKI 1915-2011年的文献, 最后筛选出44篇文章, 纳入临床研究总病例数2794例, 结果显示: 共526例发生不良反应(18.8%), 其中胃肠道反应占69.2%, 主要表现为腹泻、腹痛、恶心、呕吐、腹胀、食欲不振等. 马亮等[14]通过对某院内分泌科首次服用二甲双胍的117例患者的不良反应检查发现, 首次服用二甲双胍后不良反应累及器官或系统主要为胃肠道损害(88.75%), 其中二甲双胍普通片不良反应发生率为40.74%, 二甲双胍肠溶片为27.27%. 有97.87%的患者1 wk内症状好转或消失, 2.13%的患者出院时症状持续. 也有研究者指出这些不良反应一般需要持续3-10 d[12]. 史洪波等[15]研究显示, 服药后1 d内发生不良反应的患者最多, 占48.5%, 其中普通片剂不良反应发生率高于肠溶片剂.

3 二甲双胍胃肠道反应干预现状

目前国内外对二甲双胍致胃肠道反应的处理共识是: 从小剂量开始并逐渐加量是减少其不良反应的有效方式. 初次用药患者起始剂量为500 mg, 每日1-2次, 餐时服用5-7 d后若无胃肠道反应则增加剂量, 早餐或晚餐前增加至850或1000 mg. 提高剂量后若发生胃肠道反应, 可将剂量降至之前较低的剂量, 过一段时间再尝试增大剂量. 一般1 mo后, 患者基本可耐受其不良反应, 最大剂量为2000 mg/d[16]. 餐中或餐后立即服药也有利于缓解胃肠道反应, 一般认为胃肠道反应能自行缓解或消失, 不需要采取其他干预方案. 本文以关键词“二甲双胍”、“不良反应”或“胃肠道反应”在CNKI数据库搜索2002-2012年的文献, 结果有关对二甲双胍致胃肠道反应进行干预研究的文章极少, 主要是用中药口服的干预探讨. 其中符燕等[17]认为糖尿病患者常久病脾虚, 肝气失疏, 肝气再横道乘脾, 以致肝脾不和, 其腹痛作泻、泻后痛减, 常伴有纳少、恶心、呕吐等症状. 因此对30例试验组30例采用痛泻要方治疗, 结果显示: 患者腹泻、厌食、恶心、呕吐的治疗总有效率为96.7%. 淦家荣等[18]用黄连素治疗盐酸二甲双胍导致腹泻19例, 结果显示临床痊愈率、显效率与总有效率分别为26.3%、36.8%、84.2%. 刘振杰等[19]认为, 糖尿病的病机特点是脾虚胃强, 脾虚贯穿糖尿病始终. 服用二甲双胍后在脾虚的基础上药物进一步影响了脾胃升清降浊功能, 由此而出现胃肠道反应. 因而从健脾理气、和胃降浊入手, 可减轻消化系反应症状.

为了减轻盐酸二甲双胍的不良反应, 有研究者指出可以选择其他剂型双胍类药物或其他降糖口服药来代替, 但是在成本效益上, 二甲双胍治疗成本比其他药物低, 仍是降糖方案的首选. 如朱金刚[20]认为使用盐酸二甲双胍的治疗方案为治疗成本较低的方案, 但在经济条件允许下推荐使用盐酸二甲双胍肠溶片, 以减轻不良反应. 其将120例2型糖尿病住院患者分为A、B两组, A组给予患者餐前口服盐酸二甲双胍肠溶片, B组给予患者餐中口服盐酸二甲双胍片, 以治疗3 mo为一个疗程, 疗程结束后通过药物经济学的方法对两组的成本-效果进行分析比较. 结果显示两组在血糖平均下降率方面无显著差异, 在成本-效果方面盐酸二甲双胍肠溶片明显高于盐酸二甲双胍片. 张琳[21]、陈珏[22]对盐酸二甲双胍片剂、肠溶性二甲双胍片剂和缓释型二甲双胍胶囊的比较研究显示, 3种剂型二甲双胍口服治疗2型糖尿病患者治疗效果无显著差异, 但缓释型的二甲双胍口服胶囊成本高.

我们认为, 虽然二甲双胍引起的胃肠道反应绝大部分能自行缓解或消失, 但这些症状毕竟会使患者产生不适与担忧, 带来一定的心理压力. 如有的患者担心胃肠道反应未能发挥二甲双胍的剂量优势[4]. 更甚者, 胃肠道不适还可能会使患者拒绝二甲双胍的使用, 从而不利于进一步治疗. 如刘线等[23]对平顶山市5家基层医院237例门诊2型糖尿病患者的二甲双胍使用情况的调查显示, 持续使用二甲双胍39例(16.5%), 既往服用现未服药151例(63.7%). 对既往服用现未服药151例患者进行原因分析发现, 患者对药物认识不足者占39.1%, 因经济因素而停药者占29.1%, 服用过程出现不良反应而停药者占15.2%. 对服用过程出现不良反应而停药者进行原因分析显示, 51.1%的患者害怕不良反应. 认为, 服用患者依从性差是影响二甲双胍使用的主要因素因素.

因此, 基于二甲双胍的重要作, 就中医护理来说, 我们有必要对如何采用中医护理技术

创新盘点

本文从二甲双胍的疗效、成本效益出发, 阐述了缓解胃肠反应的症状或缩短反应时间, 提高患者服药依从的重要性. 综述了中医外治在胃肠道反应干预中的良好疗效, 以此引发大家对二甲双胍胃肠道反应中医护理干预的思考.

应用要点
本文较详尽地阐述了提高患者二甲双胍服药依从性的重要性以及中医外治在胃肠道反应疾病中的应用现状, 希望能引起同行的关注, 能为护理人员利用中医护理措施对二甲双胍胃肠道反应进行有效干预提供参考.

以减轻患者的胃肠道反应症状或缩短患者胃肠道不适的时间, 提高患者服药的依从性和治疗的满意度进行深刻思考.

4 胃肠道反应的中医外治干预现状

4.1 灸疗在胃肠道反应中的应用 灸法是借灸火的热力给人体以温热性刺激, 通过经络腧穴的作用, 达到防治疾病目的的一种方法. 研究[24]显示艾灸能修复应激性溃疡大鼠的胃黏膜; 能改善小肠吸收功能, 促进脾虚症状恢复[25]. 林亚平等[26]研究显示, 艾灸中脘、足三里穴预处理能够降低无水乙醇对胃黏膜的损伤指数, 减少伤害性刺激, 保护胃黏膜. 魏清兰[27]对给予百普力持续输注的肠内营养患者在其肠内营养第1天开始给予神阙穴温和灸, 在第7天时发现患者的腹泻发生率明显低于对照组. 章静等[28]采用艾灸神阙穴对27例脾胃虚弱型泄泻实施辅助治疗连续7 d, 结果总有效率明显优于对照组. 陈芬荣等[29]对铂类肺癌化疗患者在常规护理的基础上选择隔姜艾灸中脘、足三里穴, 发现患者恶心呕吐症状及食欲情况明显改善, 生理、社会/心理、情感等生活质量都得到显著提升. 王宝琛等[30]采用温针灸治疗溃疡性结肠炎患者52例, 结果痊愈22例, 显效23例, 好转4例, 总有效率为94.2%. 唐晖[31]通过788篇的文献分析显示, 消化系统疾病是艾灸的前四大治疗适应症, 主要涉及泄泻、胃痛、腹胀、慢性结肠炎等. 其中, 慢性结肠炎艾灸优选穴位为足三里、中脘、天枢、大肠俞、气海、神阙; 泄泻艾灸优选穴位为神阙、足三里、天枢; 腹胀艾灸优选穴位为神阙、足三里、天枢、中脘、上巨虚、曲池; 胃痛艾灸优选穴位为中脘、神阙、足三里; 腹痛艾灸优选穴位为神阙、足三里[10]. 可见, 在胃肠道疾病治疗中, 艾灸取穴足三里、天枢、神阙和中脘的频率最高.

4.2 穴位贴敷在胃肠道反应中的应用 穴位贴敷给药是一种古老的给药方式, 最早见于《素问》, 其具有作用直接、适应证广、用药安全、简单易学、取材广泛、价廉药简、疗效确切、无创无痛的特点[32]. 有研究[33]显示, 穴位贴敷能明显改善慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜固有腺的萎缩, 促进炎症消退, 逆转肠上皮化生, 从而减轻甚至消除胃黏膜病变; 促进胃黏膜上皮细胞的再生, 并保持胃黏膜微血管的完整性, 从而加快修复遭到破坏的上皮细胞使胃黏膜屏障功能恢复正常, 发挥其对胃黏膜的细胞保护作用[34]. 张莘等[35]采用现代计算机与数据挖掘技术对近60年来穴位贴敷相关文献分析, 发现穴位贴敷在治疗慢性病尤其是呼吸系统及消化系统疾病方面发挥着重要的作用, 并以哮喘、咳嗽、腹痛为多. 近年来许多学者运用穴位贴敷方法治疗化疗后消化系反应、术后胃肠道功能紊乱、功能性消化不良、肠易激综合症、慢性胃炎等, 呈现了较好的治疗效果[36-40]. 如蔡智慧等[41]将37例恶性肿瘤化疗患者在化疗前后静脉滴注格拉司琼的基础上加用穴位贴敷治疗并预防化疗后恶心、呕吐. 结果患者化疗后恶心、呕吐总有效控制率为91.4%. 蒲敏等[42]运用神阙穴、双侧足三里穴穴位贴敷治疗腹腔镜胆囊术后患者胃肠功能紊乱, 结果显示试验组肠鸣音恢复时间、首次排气时间和排便时间较对照组明显缩短. 林碧容等[39]应用随机双盲法将210例慢性胃痛患者均分为3组, 各组在基础治疗的基础上, 观察组组1采用胃痛贴贴敷中脘穴, 观察组组2则在胃痛贴的基础上加用口服止痛药, 对照组采用止痛药物治疗, 结果: 组1总有效率98.57%, 组2总有效率97.14%, 明显优于对照组.

4.3 穴位按摩在恶心、呕吐治疗中的应用 穴位按摩是在中医基础理论的指导下, 运用手法作用于人体表面的穴位, 通过刺激, 由体表深入体内, 疏通经络, 沟通表里, 达到阴阳平衡. 通过按摩足三里、内关穴、曲泽穴、上巨虚、板门穴等可以调理脾胃以恢复气机升降如常, 达到降逆和胃而消除恶心呕吐的效果[43-47]. 宫素红[48]依据中医经络基本理论和全息治疗学的理论, 运用全息按摩疗法治疗肺癌化疗性恶心呕吐, 结果显示患者的恶心呕吐、厌食、打嗝、头痛、头晕、腹胀、腹泻、便秘等不良反应明显降低. 陈瑾等[49]对76例子宫肌瘤手术患者在术后30 min内给予盐酸甲氧氯普胺注射液后出现恶心呕吐症状时立即用大拇指或中指指尖有节奏地依次按压膻中、中脘、内关、足三里等穴位, 并配合一些揉的动作, 发现治疗恶心呕吐的总有效率为93.4%. 孔桂芬等[50]通过165例患者在化疗前常规护理与常规护理基础上联合应用耳穴压豆和穴位按摩疗法的对比研究, 认为耳穴压豆配合穴位按摩能

有效控制或减轻化疗引起的恶心呕吐, 减轻患者的痛苦.

5 结论

患者口服二甲双胍存在一定的不良反应, 主要是胃肠道反应, 而在防治方面主要是调整药物剂量、改变口服方式或更改药物类型, 直至患者胃肠道反应消失. 期间, 无其他干预措施, 相关的研究报道极少. 为了减轻患者的胃肠道反应症状或缩短胃肠反应时间, 提高患者服药的依从性, 我们有必要借鉴中医外治在胃肠道疾病中治疗中的特色和优势, 对患者进行中医护理干预性研究.

6 参考文献

1 蔡晓凌. 二甲双胍用于2型糖尿病患者的中国证据. 药物与临床 2015; 12: 15-18
2 中华医学会糖尿病分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013版). 中华糖尿病杂志 2014; 6: 460
3 Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-730 [PMID: 22442395 DOI: 10.2337/dc11-1468]
4 纪立农. 二甲双胍临床应用专家共识解读. 中华医学会第十三次全国内分泌学学术会议, 2014: 88-89
5 杨婉花. 二甲双胍治疗2型糖尿病的“价值医学”. 药品评价 2015; 12: 44-48
6 Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-149 [PMID: 24630390 DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002]
7 Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311-321 [PMID: 22079683 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.029]
8 梁峰, 胡大一, 沈珠军. 2014美国糖尿病指南: 糖尿病诊疗标准. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 1182-1189
9 周杰, 吴燕梅. 糖尿病治疗药物的药物经济学研究. 世界中医药 2013; 8: 960-961
10 高华, 邓宁, 文友民, 马泽通. 3种用药方案治疗2型糖尿病的最小成本分析. 中国药房 2009; 20: 1529-1531
11 谢燕娇, 陈道雄, 刘嫱. 6组不同用药方案治疗社区2型糖尿病的成本-效果分析. 检验医学与临床 2012; 9: 153-154
12 张强, 高天舒. 健脾和胃法控制二甲双胍胃肠道反应副作用. 实用中医内科杂志 2013; 27: 39-40
13 罗雅玲, 刘家合, 叶冬梅, 黄广华, 李唯菁, 戴支凯, 赵海潞. 二甲双胍治疗2型糖尿病患者引起的不良反应. 华夏医学 2012; 25: 542-547
14 马亮, 王波, 孙凤彦, 熊娜, 黄清杰, 汤智慧, 朱曼, 陈超, 郭代红. 住院患者首次服用二甲双胍的不良反应监测与分析. 中国药物应用与监测 2012; 9: 106-108
15 史洪波, 蔡强. 37例二甲双胍致不良反应报告分析. 中国药物警戒 2013; 10: 563-564
16 文明姬. 二甲双胍的不良反应与临床药学监护要点. 中国药业 2014; 23: 62-63
17 符燕, 王德. 痛泻要方治疗因口服二甲双胍片引起消化道症状30例. 中国热带医学 2004; 4: 808-809
18 淦家荣, 刘学兰. 黄连素治疗盐酸二甲双胍导致腹泻19临床观察. 湖南中医杂志 2012; 28: 1-2
19 刘振杰, 魏华, 黄皓月. 中医药治疗服用二甲双胍而胃肠反应不耐受者19例. 世界中医药 2009; 4: 66
20 朱金刚. 不同剂型二甲双胍治疗糖尿病的成本-效果. 中国卫生产业 2012; 32: 70
21 张琳. 探讨不同剂型二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效差异. 糖尿病新世界 2015; 4: 34
22 陈珏. 不同剂型二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效观察. 临床合理用药 2013; 6: 49
23 刘线, 陈民. 基层医院2型糖尿病患者二甲双胍治疗的现状调查. 中国社区医师 2015; 31: 27-28
24 彭亮, 杨舟, 文琼, 刘密, 常小荣. 灸疗与胃粘膜保护相关机制实验研究进展. 中国中医急症 2011; 20: 1115-1116
25 彭艳, 易受乡, 林亚平, 彭芬, 龙奕文, 常小荣, 徐斌. 艾灸对脾虚大鼠空肠组织ATP含量和ATP酶活性的影响. 中国现代医学杂志 2013; 23: 8-13
26 林亚平, 易受乡, 彭宏, 杜燕, 黄芸, 洪金标. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠HSP60、HSP70表达的影响. 中国现代医学杂志 2012; 20: 5-8
27 魏清兰. 神阙灸防治ICU肠内营养并发腹泻的临床疗效观察. 中医中药 2014; 4: 96-98
28 章静, 金波. 艾灸神阙穴辅助治疗脾胃虚弱型泄泻疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2013; 23: 1025-1026
29 陈芬荣, 汪敏. 隔姜艾灸改善非小细胞肺癌化疗患者胃肠道毒副反应的疗效观察. 护理研究 2015; 29: 990-992
30 王宝琛, 高忠波, 王善旭. 温针灸治疗溃疡性结肠炎52例. 河南中医 2011; 31: 1105
31 唐晖. 基于文献的艾灸疗法应用规律研究. 广州: 广州中医药大学, 2011: 80
32 朱晓龙. 穴位贴敷疗法的历史沿革及现代研究. 贵阳中医学院学报 2010; 32: 1-3
33 高希言, 赵欣纪, 张业. 穴位贴敷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤指数及病理形态的影响. 中华中医药杂志 2006; 21: 86-88
34 张桂兰, 高希言, 赵欣纪. 穴位贴敷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜血流量、前列腺素E2的影响. 河南中医学院学报 2007; 22; 38-40
35 张莘, 张选平, 贾春生, 王建岭, 徐晶, 覃亮, 许晓康, 张美玲, 康素刚, 段晓东, 刘蓓蓓, 蔡春莹. 基于数据挖掘的穴位贴敷疗法运用特点研究. 针灸研究 2012; 37: 416-421
36 王庆波, 赵俐黎, 陈利, 刘俊红, 张宝霞. 外敷腹泻贴治疗腹泻型肠易激综合征42例. 中医研究 2014; 27: 17-19
37 付德高, 张红星, 周利, 石拓, 石亮. 穴位贴敷治疗功能性消化不良临床疗效观察. 湖北中医杂志 2014; 36: 3-6
38 崔宴医, 丁云东. 西药结合穴位贴敷治疗慢性胃炎200例临床观察. 江苏中医药 2010; 42: 50-51
39 林碧容, 鲜玉军. 中药穴位贴敷治疗慢性胃痛临床护理观察. 北方药学 2019; 9: 72-73
40 染荣兰. 中药穴位贴敷防治肿瘤化疗致恶心呕吐68例疗效观察. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 9
41 蔡智慧, 张翠英, 李卉, 东丽, 吕爽. 穴位贴敷治疗恶性肿瘤患者化疗引起的恶心呕吐的临床研究. 实用

同行评价

本文以二甲双胍治疗后出现的不良反应为出发点, 分析了出现胃肠道反应的原因和解决路径, 并结合中医外治法对有效改善治疗胃肠道症状进行了文献综述, 对于临床护理有很好的帮助.

临床医药杂志 2013; 17: 78-79
42 蒲敏, 蒲艳, 马艳萍. 穴位贴敷对腹腔镜胆囊术后患者胃肠功能恢复的影响. 河南中医 2014; 34: 2258-2259
43 汪仕千. 穴位敷贴加穴位按摩防治全麻术后恶心呕吐. 护理学杂志 2012; 27: 49-50
44 陈木娇, 徐雪娣, 谢艳玲. 穴位推拿按摩缓解术后镇痛患者恶心呕吐的效果观察. 中国实用医药 2014; 9: 238-239
45 王雪冰, 梁少霞, 许庆梅, 曾淑涓. 穴位按摩治疗骨科患者术后恶心呕吐的疗效观察. 岭南急诊医学杂志 2012; 17: 318-319
46 韩叶芬, 胡艳宁, 赖丽娟, 李砺, 吴树芬, 叶桦. 穴位按摩联合艾灸减轻妇科腹腔镜术后患者恶心呕吐的效果. 护理管理杂志 2010; 10: 589-580
47 李改萍. 足三里穴位按摩预防LC术后恶心呕吐的临床观察. 中国民族民间医药 2013; 22: 31, 33
48 宫素红. 全息按摩疗法治疗肺癌化疗性恶心呕吐的疗效观察. 中国实用医药 2014; 9: 36-38
49 陈瑾, 李佩玲. 穴位按摩治疗全子宫切除术后恶心呕吐疗效观察. 中国中医药信息杂志 2012; 19: 79-81
50 孔桂芬, 杨建萍. 耳穴压豆配合穴位按摩防治化疗后恶心呕吐的观察及护理. 临床合理用药 2014; 7: 109-110

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5597

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5597-5605
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

HDAC3缺失抑制小鼠肝再生并引起肝细胞凋亡

张 蕾, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 武振汝, 李 丽, 陈 菲, 步 宏, 石毓君

张蕾, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 武振汝, 李丽, 陈菲, 石毓君, 四川大学华西医院卫生部移植工程与移植免疫重点实验室 四川省成都市 610041

张蕾, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 武振汝, 李丽, 陈菲, 步宏, 石毓君, 四川大学华西医院病理研究室 四川省成都市 610041

步宏, 四川大学华西医院病理科 四川省成都市 610041

张蕾, 硕士, 主要从事肝再生和肿瘤的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81472303

作者贡献分布: 此课题由石毓君设计; 研究过程由张蕾、卢徐锋、武振汝、李丽及陈菲操作完成; 数据分析由纪洪杰与周永杰完成; 本论文写作由张蕾、石毓君及步宏完成.

通讯作者: 石毓君, 研究员, 博士生导师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院病理研究室. shiyujun@scu.edu.cn

收稿日期: 2015-10-17
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Ablation of histone deacetylase 3 in hepatocytes inhibits liver regeneration and induces apoptosis in mice

Lei Zhang, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Zhen-Ru Wu, Li Li, Fei Chen, Hong Bu, Yu-Jun Shi

Lei Zhang, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Zhen-Ru Wu, Li Li, Fei Chen, Yu-Jun Shi, Key Laboratory of Transplantation Engineering and Transplantation Immune, the Ministry of Health, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Lei Zhang, Xu-Feng Lu, Hong-Jie Ji, Yong-Jie Zhou, Zhen-Ru Wu, Li Li, Fei Chen, Hong Bu, Yu-Jun Shi, Laboratory of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Hong Bu, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472303

Correspondence to: Yu-Jun Shi, Researcher, Laboratory of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxuexiang, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. shiyujun@scu.edu.cn

Received: 2015-10-17
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the role of histone deacetylase 3 (HDAC3) in liver regeneration followed by partial hepatectomy (PH).

METHODS: HDAC3 floxed mice were crossed with a tamoxifen-inducible ALB-CRE^{ERT} allele to generate inducible tamoxifen-dependent liver-specific HDAC3 knock-out mice (ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$ mice). The efficiency of HDAC3 recombination and histological changes after tamoxifen treatment in adult ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$ mice were determined. Liver regeneration was induced by a 70% PH and mice were sacrificed at various time points after surgery. 5-Bromo-2-deoxyuridine (BrdU) incorporation and Ki67 immunohistochemistry were performed to observe the mitotic progression. The expression of mitotic markers cyclins and cyclin-dependent-kinases (CDKs) was detected

背景资料
组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylases 3, HDAC3)在肝脏的代谢平衡和肝癌的形成中发挥着重要的作用, HDAC3能够抑制酯类合成、促进糖异生作用, HDAC3敲除会对肝细胞造成严重损伤, 最终自发形成肝细胞肝癌.

同行评议者
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

研发前沿
肝脏具有强大的再生能力, 小鼠部分肝切除是目前研究体内肝再生的理想模型. HDAC3对细胞周期的进程转换起至关重要的作用, 然而, HDAC3对小鼠肝再生过程中肝细胞周期的作用还没有相关报道.

by Western blot. Apoptosis of hepatocytes was analyzed by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) assay and immunoblotting of cleaved Caspase3.

RESULTS: HDAC3 in tamoxifen-treated ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$ mice (HDAC3$^{\triangle}$ mice) was efficiently deleted. HDAC3$^{\triangle}$ mice did not show any apparent changes in liver histology or metabolism compared to control mice without TAM injeciton. The restoration of remnant liver mass was significantly reduced in HDAC3$^{\triangle}$ mice. Dramatic lower hepatocyte mitotic figures in HDAC3$^{\triangle}$ mice determined were observed at 36-48 h after PH as indicated by BrdU and Ki67 immunohistochemistry staining. Western blot analysis confirmed that deletion of HDAC3 resulted in poor expression of cyclin B and cyclin D, whereas CDK2 and CDK4 were kept similar both in control and HDAC3$^{\triangle}$ mice at 36 h and 48 h after PH. In addition, noticeably increased apoptotic hepatocytes were found in HDAC3$^{\triangle}$ livers.

CONCLUSION: HDAC3 plays crucial roles in the regulation of liver regeneration, and loss of HDAC3 inhibits liver regeneration and induces apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Histone deacetylases 3; Liver regeneration; Cell cycle; Apoptosis

Zhang L, Lu XF, Ji HJ, Zhou YJ, Wu ZR, Li L, Chen F, Bu H, Shi YJ. Ablation of histone deacetylase 3 in hepatocytes inhibits liver regeneration and induces apoptosis in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5597-5605 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5597.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5597

摘要

目的: 检测组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylases 3, HDAC3)的缺失对部分肝切除(partial hepatectomy, PH)后肝细胞的增殖、细胞周期和凋亡的影响.

方法: 通过HDAC3$^{flox/flox}$小鼠和他莫昔芬(tamoxifen, TAM)诱导的ALB-CRE^{ERT}工具鼠杂交, 获得TAM诱导肝脏中HDAC3敲除小鼠(ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$ mice). Western blot和组织学分析分别检测TAM诱导的ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$小鼠肝脏中HDAC3的敲除效率以及组织学改变. 通过70% PH构建肝再生模型, 并在相应时间点取材. 溴脱氧尿苷(5-Bromo-2-deoxyuridine, BrdU)掺入实验和Ki67免疫组织化学染色评估肝细胞增殖情况. Western blot检测细胞周期蛋白(cyclins)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent-kinases, CDKs)的表达水平. 原位缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)和凋亡标志物Cleaved Caspase3蛋白表达水平反映肝细胞的凋亡.

结果: TAM诱导的ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$小鼠(HDAC3$^{\triangle}$小鼠)肝脏中HDAC3表达水平显著降低, 但其肝脏结构和代谢并不发生明显改变. BrdU和Ki67免疫组织化学染色结果显示70% PH后36 h和48 h肝细胞增殖率明显降低. Western blot显示HDAC3$^{\triangle}$小鼠cyclin B和cyclin D表达水平显著降低而CDK2和CDK4的表达水平无显著差异, 组织学及Western blot均提示肝再生期间肝细胞凋亡增多.

结论: HDAC3在小鼠肝再生中起至关重要的作用, HDAC3的缺失抑制肝再生并引起肝细胞凋亡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 蛋白去乙酰化酶3; 肝再生; 细胞周期; 凋亡

核心提示: 本研究通过构建组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylases 3, HDAC3)可诱导条件性敲除小鼠, 采用70%肝切除模型研究肝再生, 检测HDAC3缺失与细胞周期及细胞凋亡的关系, 从而研究HDAC3缺失对小鼠肝再生和肝细胞凋亡的作用.

张蕾, 卢徐锋, 纪洪杰, 周永杰, 武振汝, 李丽, 陈菲, 步宏, 石毓君. HDAC3缺失抑制小鼠肝再生并引起肝细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5597-5605 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5597.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5597

0 引言

组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylases 3,

HDAC3)是HDAC Ⅰ类家族成员, 普遍表达于生物体各组织细胞[1,2]. HDAC3通过去乙酰化作用移除核心组蛋白氨基酸末端赖氨酸残基上的乙酰基, 与基因转录活化密切相关[3,4]. HDAC3还与核激素抑制因子NCoR和SMRT形成转录抑制复合物, 与启动子的特异性位点相结合抑制基因的表达[2,5,6]. HDAC3在肝脏中能够抑制酯类合成、促进糖异生作用, 肝脏特异性敲除HDAC3严重破坏肝细胞代谢平衡并对肝细胞造成严重损伤, 最终自发形成肝细胞肝癌[7-10]. 小鼠部分肝切除(partial hepatectomy, PH)是目前研究肝再生最常用的手段[11,12], 小鼠70% PH后, 剩余的肝细胞能很快从分裂间期(G_0期)进入细胞增殖周期[13,14]. 由于肝脏具有很强的再生能力, PH后48 h肝细胞增殖达到高峰, 168 h左右就能恢复到原来的肝质量[15]. 近年来, 研究[9,16]发现HDAC3对细胞周期的进程转换起至关重要的作用, 通过组蛋白的乙酰化作用改变染色质结构, 进而影响细胞周期的转换. 然而, HDAC3对小鼠肝再生过程中肝细胞周期的作用还没有相关报道. 此前报道中采用的HDAC3肝细胞特异基因敲除小鼠, 在小鼠出生后逐渐出现严重的肝细胞病变, 不适合研究其对肝细胞再生的影响. 本研究首次建立了HDAC3可诱导条件性敲除小鼠, 在成年小鼠体内敲除其肝细胞*HDAC3*基因, 观察HDAC3缺失对PH后肝细胞相关增殖指标、周期相关蛋白和细胞凋亡的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 ALB-CRE^{ERT}转基因工具鼠购自上海南方模式动物研究所, HDAC3$^{flox/flox}$小鼠胚胎购自奥地利维也纳兽医大学, 严格按照SPF级饲养条件进行操作. HDAC3抗体(Novus Biologicals, USA); GAPDH抗体(康成生物工程有限公司, 上海); 他莫昔芬(Sigma-Aldrich, USA); Ki67抗体、BrdU抗体(Thermo Fisher, USA); Glutamine Synthetase抗体、CyclinD抗体、cyclinB抗体、CDK2抗体、CDK4抗体(Abcam, USA); Cleaved Caspase3抗体(Cell Signaling Technology, USA); HRP标记二抗(中杉金桥生物技术有限公司, 北京); HE染色试剂盒、PAS染色试剂盒、ORO染色试剂盒(贝索生物技术有限公司, 珠海); 原位缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)凋亡检测试剂盒(Roche, 瑞士); DAB显色试剂盒(Dako, 丹麦); RIPA强裂解液(碧云天生物技术有限公司, 上海); BCA试剂盒(康为世纪生物科技有限公司, 北京); ECL发光试剂盒(PerkinElmer, USA).

1.2 方法

1.2.1 他莫昔芬诱导肝脏中HDAC3敲除小鼠的建立: 将HDAC3$^{flox/flox}$小鼠和ALB-CRE^{ERT}转基因小鼠杂交, 获得他莫昔芬(tamoxifen, TAM)诱导肝脏中HDAC3敲除小鼠(ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$小鼠). 通过PCR检测小鼠尾巴组织, 以确定小鼠的基因型. 取2月龄ALB-CRE^{ERT}HDAC3$^{flox/flox}$小鼠, 将TAM溶于玉米油中, 浓度为20 mg/mL, 每只1 mg/d, 腹腔注射, 连续给药5 d, 停药5 d待TAM被清除后, 建立肝脏特异性敲除HDAC3的小鼠(HDAC3$^{\triangle}$小鼠)用于后续实验. 对照组小鼠则给予等体积玉米油.

1.2.2 70% PH模型的建立: HDAC3$^{\triangle}$小鼠和对照组小鼠进行70% PH. 小鼠术前禁食过夜, 术中乙醚行半开放吸入持续麻醉, 采用经典的Higgins-Anderson法进行手术[6], 术后注意小鼠的保温和避免感染.

1.2.3 标本收集: 在PH后0、36、48、72、120、168 h取材. 在取材前1 h腹腔注射BrdU(浓度为10 mg/mL, 按小鼠体质量的0.1 mg/g给药). 到达相应时间点称量小鼠体质量后将其处死, 取出完整肝脏并称残肝质量. 取约0.7 cm×0.7 cm的小鼠肝组织浸泡于中性甲醛溶液中固定36 h左右, 用于组织学检测及免疫组织化学染色; 剩余肝组织部分用于冰冻切片, 其余置于液氮保存用于提取蛋白和核酸.

1.2.4 组织学分析: 将各时间点固定好的小鼠肝组织行石蜡包埋, 切成厚度为4 μm的切片, 进行HE染色和PAS染色. 对于油红O染色, 取新鲜肝组织切成6 μm厚的冰冻切片, 油红O染液中室温浸泡20 min, 苏木素复染细胞核.

1.2.5 免疫组织化学染色: 采用Envision二步法(Dako)检测肝组织石蜡切片中BrdU和Ki67的表达. 一抗浓度均为1∶100, 用TBS代替一抗做为空白对照. 细胞核呈棕黄色着色者为阳性细胞. 在高倍视野(10×40)下, 肝脏汇管区周围随机选取5个视野, 计数每个视野下阳性细胞,

相关报道

HDAC3在细胞周期的调控起举足轻重的作用. 在小鼠胚胎纤维母细胞中, HDAC3缺失引起G_0期DNA损伤, 进而抑制S期的进程. 在HeLa细胞中, HDAC3的沉默会导致G_1/S期转换障碍. HDAC3缺失在造血干细胞中造成S期的阻断. HDAC3在人类的结肠癌细胞中表达水平异常, 会导致细胞S期和G_2/M期停滞.

创新盘点

HDAC1和HDAC2在肝细胞中敲除后, 通过抑制Ki67的表达, 导致肝细胞有丝分裂M期缺陷, 进而肝细胞发生凋亡. 而作为同一家族成员的HDAC3敲除后在肝再生中的作用, 尚有待证实.

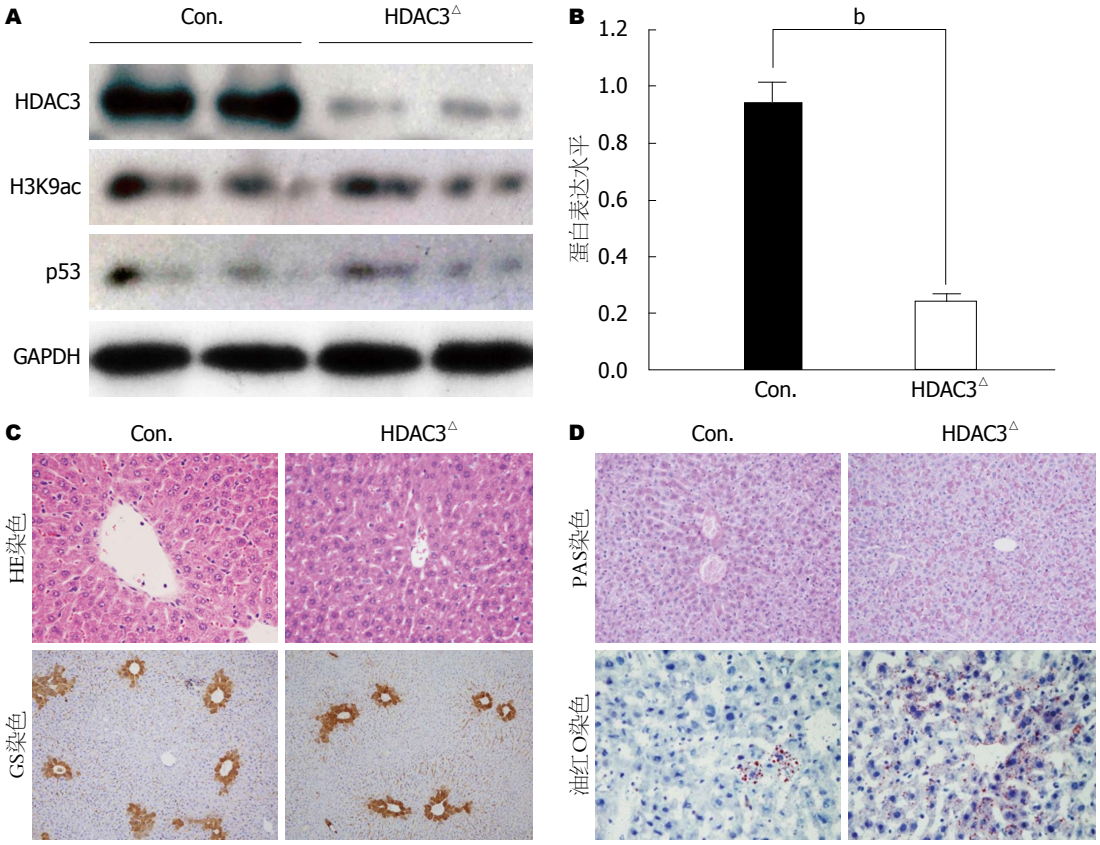


图 1　HDAC3△小鼠敲除效率和肝脏结构及糖脂代谢的检测. A: Western blot检测HADC3、H3K9ac及p53蛋白在对照小鼠和HDAC3△小鼠肝脏中的表达; B: HADC3蛋白在对照小鼠和HDAC3△小鼠肝脏中表达的灰度值, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照小鼠; C: HE染色(×400)和GS免疫组织化学染色(×100)检测小鼠肝脏结构; D: PAS染色(×200)和油红O染色(×400)检测小鼠糖脂代谢.

取其均数代表该样本的阳性细胞数$n1$, 总细胞数为n, 阳性细胞率 $=n1/n\times100\%$.

1.2.6 TUNEL染色: 将石蜡切片脱蜡至水化, 采用Roche公司的In-Situ Cell Death Detection Kit, AP试剂盒, 按说明书进行操作. 水溶性封片剂封片后, 在光学显微镜下采图并计数.

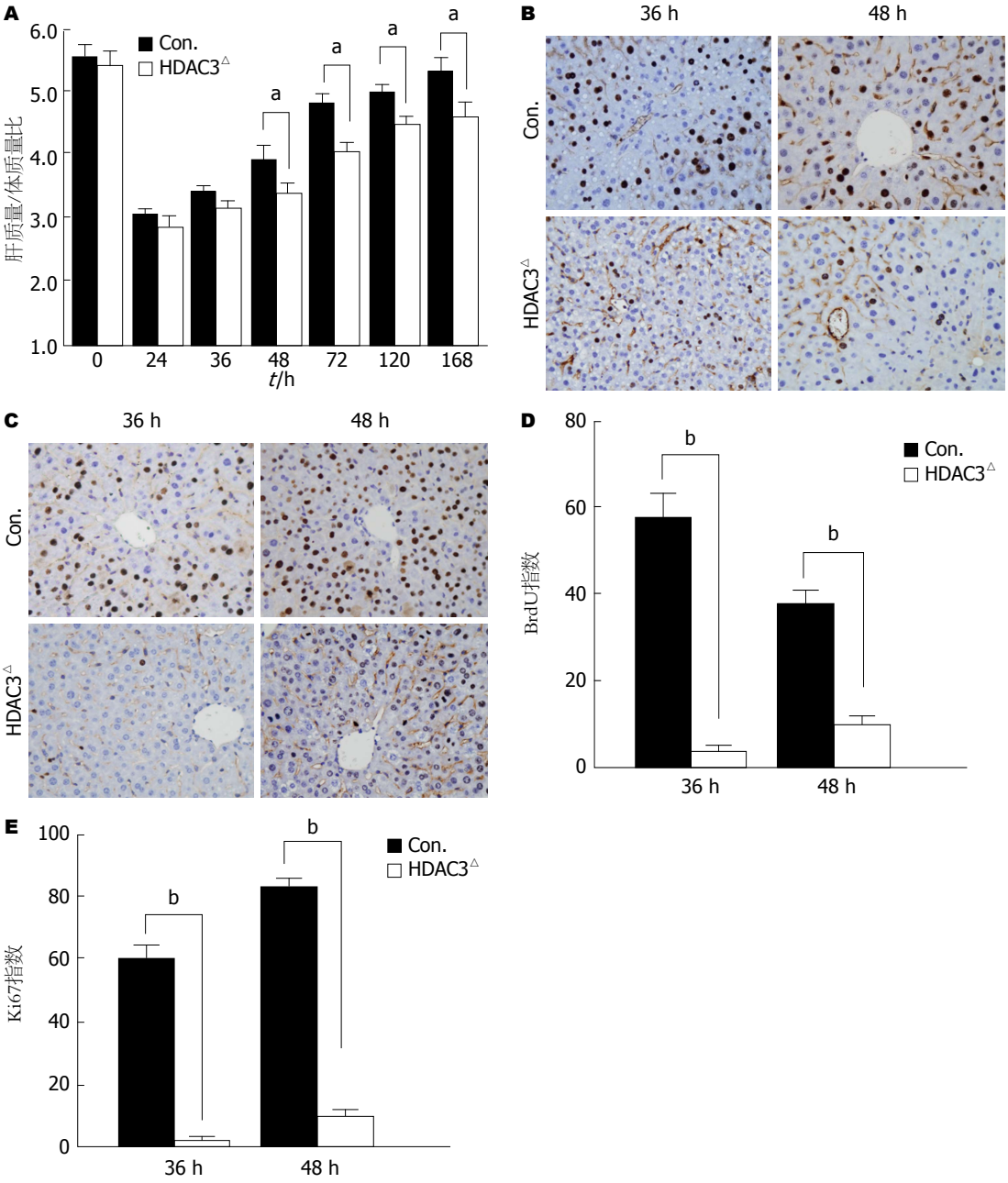
1.2.7 Western blot: 称取PH后各时间点肝组织, 加入RIPA强裂解液进行组织匀浆, 冰上静置1 h后离心取上清液, 用BCA法测定蛋白浓度, 取蛋白上清液加上样缓冲液(用之前加入β巯基乙醇)沸水浴5-10 min, 用12%SDS-PAGE进行电泳分离, 转膜至PVDF膜. 用含5%脱脂奶粉的TBST封闭液室温封闭60 min, 加入相应浓度的一抗, 4 ℃冰箱孵育过夜. TBST缓冲液清洗5次后加入相应的二抗, 室温孵育60 min, TBST缓冲液清洗5次后, 用胶片曝光显影, 用Image J软件对Western blot条带进行灰度值分析.

统计学处理 采用GraphPad Prism5.0软件进行统计学分析和作图, 实验数据用mean±SD表示, 两组间比较采用非配对t检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 HDAC3△小鼠的建立 在TAM腹腔连续给药后第5天, 2月龄HDAC3△小鼠肝组织中HDAC3的蛋白表达水平降低80%(图1A, B), 说明肝细胞中的HDAC3被有效地敲除了. 而反映组蛋白乙酰化水平的H3K9ac和DNA损伤标志物p53无明显的变化(图1A), 表明HDAC3的敲除至少在短期内不影响肝细胞异染色质水平并导致DNA损伤.

2.2 组织学分析HDAC3△小鼠的肝脏结构和代谢 已报道肝脏中特异性敲除HDAC3会严重改变肝脏糖脂代谢平衡[17], 我们进一步分析了可诱导敲除小鼠肝脏中的糖脂代谢水平. HE染色显示, HDAC3△小鼠具有正常的肝小叶结构; 同时, 谷氨酰氨合成酶(glutamine synthetase, GS)免疫组织化学显示, GS在HDAC3△小鼠肝中央静脉周围表达无区域性差异(图1C). PAS染色和油红O染色显示, HDAC3△小鼠肝脏内



应用要点

ALB-CRE; HDAC3$^{flox/flox}$小鼠肝脏会出现严重糖脂代谢失衡, DNA断裂损伤以及自发形成肝癌. 由于该小鼠本身存在严重而复杂的肝细胞病变, 不适于进行肝再生研究. 本研究通过TAM可诱导条件性敲除小鼠肝脏中的HDAC3, 不影响肝脏的正常结构和糖脂代谢, 从而能更精确地研究HDAC3在肝再生中的作用.

图 2　小鼠PH后BrdU和Ki67免疫组织化学染色. A: PH后小鼠的肝质量/体质量比的恢复情况; B: BrdU免疫组织化学染色(×400)检测小鼠肝切后DNA合成高峰期; C: Ki67免疫组织化学染色(×400)检测小鼠肝切后增殖高峰期; D: BrdU阳性细胞计数分析; E: Ki67阳性细胞计数分析. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. PH: 部分肝切除.

的糖脂代谢和对照小鼠相比并无明显改变(图1D).

2.3 检测HDAC3$^{△}$小鼠的肝再生情况　肝质量/体质量比测量显示, 在PH后48-120 h, HDAC3$^{△}$小鼠肝质量/体质量比恢复水平较对照小鼠低25%左右(图2A); 在肝切后第168 h, 对照小鼠的肝脏质量已完全恢复, 而HDAC3$^{△}$小鼠的肝脏质量只恢复到原来水平的80%(图2A).

PH后36 h和48 h, 即小鼠肝细胞增殖的第一个高峰期[18], BrdU和Ki67免疫组织化学染色显示HDAC3$^{△}$小鼠阳性肝细胞仅分别为5%和10%, 显著低于对照小鼠, 说明HDAC3$^{△}$小鼠肝再生被明显抑制(图2B-E).

2.4 检测周期相关蛋白的表达水平　肝细胞周期相关蛋白的Western blot检测结果显示在PH后36 h和48 h, HDAC3$^{△}$小鼠的G_1期标志物cyclinD和G_2/M期的标志物cyclinB表达水平明显下调(图3A-C), 而CDK2和CDK4的表达水平无明显差异(图3A).

名词解释

肝再生: 肝细胞是终末分化的细胞, 绝大多数的肝细胞处于G_0期, 同时, 肝脏又保持着强大的再生能力, 人以及啮齿类动物在部分肝切除后, 残留肝细胞会快速进入细胞周期, 肝实质能在短时间内完全恢复到原来的细胞数量和功能.

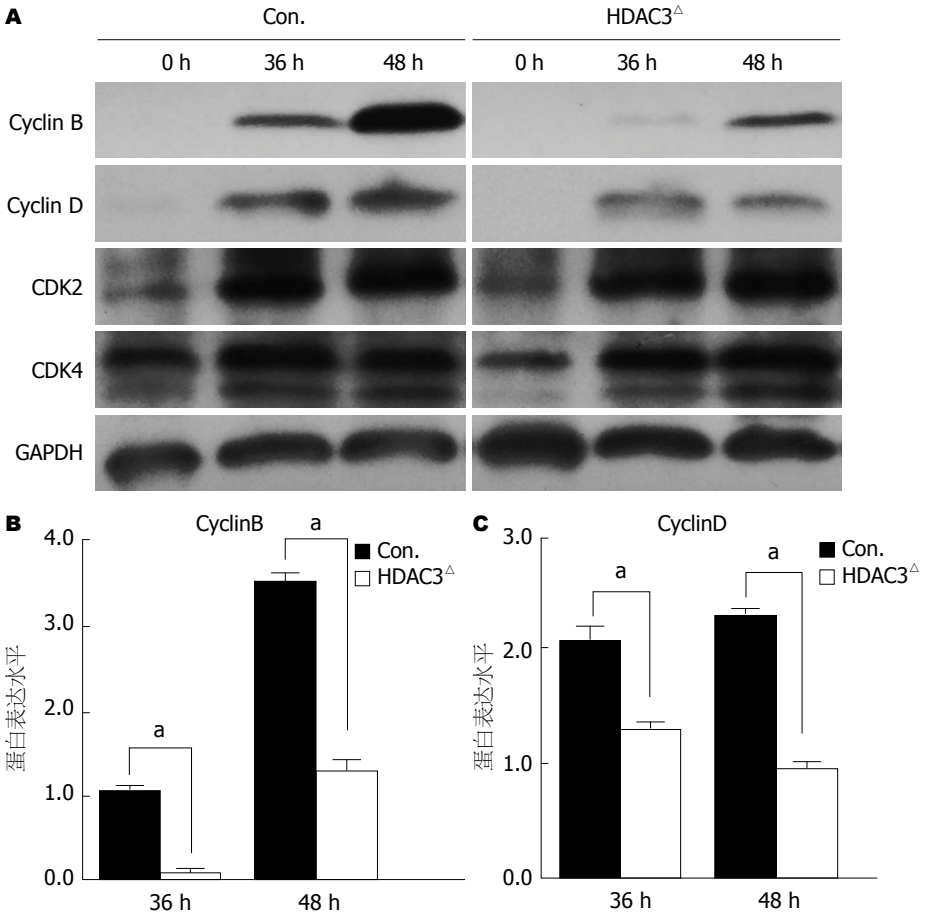


图 3 PH后小鼠cyclins和CDKs的Western blot检测. A: Western blot检测PH后小鼠肝脏cyclinB、cyclinD、CDK2及CDK4的表达; B: PH后cyclinB在小鼠肝脏中表达灰度值; C: PH后cyclinD在小鼠肝脏中表达的灰度值. $^aP<0.05$ *vs* 对照组. PH: 部分肝切除.

2.5 肝细胞凋亡的检测 对PH 48 h后肝脏组织进行TUNEL染色, 并对阳性细胞数进行统计, 结果显示, 在对照小鼠肝脏中, 几乎看不到凋亡的肝细胞; 而HDAC3$^{\triangle}$小鼠肝脏中, 约1%的肝细胞呈TUNEL阳性(图4A, B). Western blot检测显示, HDAC3$^{\triangle}$小鼠PH 48 h后肝脏中凋亡相关蛋白Cleaved Caspase3的表达水平增加了3倍左右(图4C, D).

3 讨论

HDAC3在小鼠的个体发育过程中必不可少, HDAC3全身性敲除的小鼠在胚胎期9.5 d将由于原肠胚发育缺陷而死亡[7,19]. 在肝脏和心脏中, *HDAC3*基因的敲除引起脂类代谢水平的显著变化[10,17]. HDAC3还参与了肝脏巨噬细胞的两极化及小鼠纤维母细胞的细胞周期进程[16]. 最新的研究[9,20,21]报道显示, HDAC3可能通过调节染色体组蛋白的乙酰化水平, 参与肝细胞肝癌的形成. HDAC3低水平表达还与人肝癌恶性程度及预后密切相关[20,22,23]. 但HDAC3在肝再生中的作用还未见报道. 本研究首次构建了可诱导条件性敲除肝脏中*HDAC3*基因的小鼠, 在正常发育至成熟阶段的小鼠实施肝细胞特异性*HDAC3*基因敲除, 探讨了HDAC3缺失对肝细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响.

此前研究中发现, 采用常规ALB-CRE小鼠与HDAC3$^{flox/flox}$小鼠杂交, 其子代鼠肝细胞的*HDAC3*基因在出生前即被敲除, 出生后将逐渐出现严重的脂质和糖类代谢失衡[7]. 同时, 肝细胞出现DNA断裂损伤, 细胞中异染色质明显减少, 基因组稳定性减弱; 在10月龄时小鼠往往自发形成肝细胞肝癌[9,16]. 因此, 该小鼠本身存在严重而复杂的肝细胞病变, 不适于进行肝再生研究. 本研究通过TAM可诱导条件性敲除小鼠肝脏中的HDAC3, HDAC3的敲除效率高达80%, 而且该过程并不引起H3K9ac和p53表达水平的改变. 同时, 组织学检测结果显示,

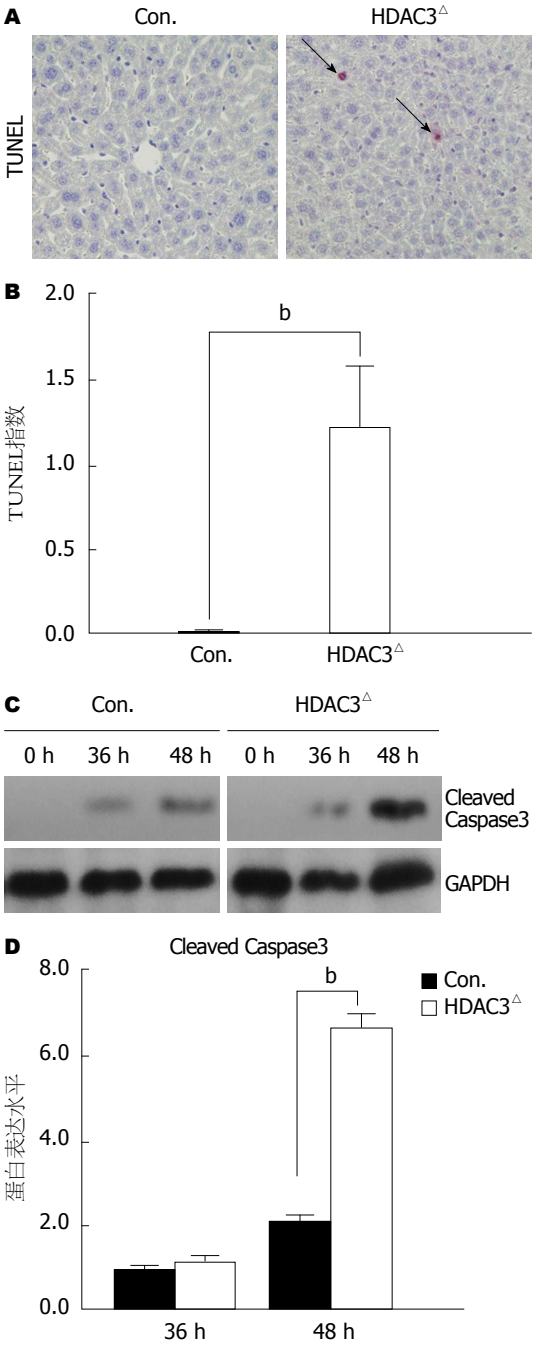


图 4　PH后小鼠细胞凋亡的检测. A: TUNEL染色(×400)检测PH后48 h肝细胞的凋亡(箭头所示为凋亡肝细胞); B: 凋亡细胞计数分析; C: Western blot检测凋亡蛋白Cleaved Caspase3的表达情况; D: Cleaved Caspase3在PH后小鼠肝脏中表达的灰度值. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组. PH: 部分肝切除.

HDAC3可诱导性敲除也不显著影响HDAC3$^{\triangle}$小鼠肝脏的正常结构和糖脂代谢, 能更精确地研究HDAC3对肝再生的调控作用.

在多种细胞中已明确HDAC3参与了细胞周期的调控. 在小鼠胚胎纤维母细胞中, HDAC3缺失引起G_0期DNA损伤, 进而抑制S期的进程[16]. 在HeLa细胞中, HDAC3的沉默会导致G_1/S期转换障碍[24]. HDAC3缺失在造血干细胞中造成S期的阻断[25]. HDAC3在人类的结肠癌细胞中表达水平异常, 会导致细胞S期和G_2/M期停滞[21]. 肝再生模型是研究体内细胞增殖再生的理想模型[26], 但HDAC3对肝再生的影响还未见报道. 我们的研究结果显示, PH后HDAC3$^{\triangle}$小鼠肝质量/体质量比的恢复水平显著低于对照小鼠. 在肝细胞增殖的高峰期, 进入分裂期的HDAC3$^{\triangle}$小鼠肝细胞远低于对照小鼠. 而细胞凋亡的检测结果表明再生肝脏中出现一些凋亡细胞. Ki67作为增殖标志物, 在细胞进入G_1中后期开始微量表达, S期后半期表达显著增高, 持续至有丝分裂结束[27]. 而BrdU作为核苷类似物, 在S期被掺入到新合成的DNA链中[28], 因此只有进入S期的细胞才会呈现BrdU免疫组织化学染色阳性[29]. 本研究结果提示, HDAC3的缺失很可能是通过强烈抑制肝细胞S期DNA的合成, 进而减少肝细胞的增殖以及阻碍肝再生进程. 最近研究[24,30]发现, HDAC3可通过调控S/G_2期转换的关键周期蛋白cyclinA乙酰化水平以及G_2/M期CDK1的稳定性进而调控细胞周期转换. 在HDAC3$^{\triangle}$小鼠肝脏中, PH 36 h和48 h后, G_1期中后期的cyclinD和G_2/M期的cyclinB表达水平较对照小鼠明显下调, 也提示肝细胞发生S期的周期阻滞. 而CDK2和CDK4的表达水平并无显著改变, 因此HDAC3在肝再生过程中如何调控肝细胞的S期, 是否还存在新的作用位点, 还有待深入研究. 我们还观察到HDAC3$^{\triangle}$小鼠再生肝脏中出现较多的凋亡细胞. 我们此前在肝再生研究[29]中发现, 与HDAC3同家族的成员HDAC1和HDAC2缺失后, 通过抑制Ki67的表达, 导致肝细胞有丝分裂M期缺陷, 进而肝细胞发生凋亡. HDAC3敲除后发生的再生肝细胞凋亡可能也与此类似, 尚有待证实.

总之, HDAC3在小鼠的肝再生中起至关重要的作用, HDAC3缺失抑制肝再生并引起肝细胞凋亡, 而HDAC3对肝再生细胞周期的调控机制还有待于进一步的研究.

同行评价

本文探讨了HDAC3对肝脏再生的影响, 具有一定的临床意义, 同时首次构建了可诱导条件性敲除肝脏中*HDAC3*基因的动物模型, 模型较为新颖, 能够为后续研究HDAC3影响肝脏再生奠定基础, 从增殖、凋亡、细胞周期等方面探讨HDAC3对肝细胞的影响.

4　参考文献

1　de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID:

12429021 DOI: 10.1042/bj20021321]
2 Moser MA, Hagelkruys A, Seiser C. Transcription and beyond: the role of mammalian class I lysine deacetylases. *Chromosoma* 2014; 123: 67-78 [PMID: 24170248 DOI: 10.1007/s00412-013-0441-x]
3 Fischle W, Dequiedt F, Hendzel MJ, Guenther MG, Lazar MA, Voelter W, Verdin E. Enzymatic activity associated with class II HDACs is dependent on a multiprotein complex containing HDAC3 and SMRT/N-CoR. *Mol Cell* 2002; 9: 45-57 [PMID: 11804585 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00429-4]
4 Watson PJ, Fairall L, Santos GM, Schwabe JW. Structure of HDAC3 bound to co-repressor and inositol tetraphosphate. *Nature* 2012; 481: 335-340 [PMID: 22230954 DOI: 10.1038/nature10728]
5 Zhang J, Kalkum M, Chait BT, Roeder RG. The N-CoR-HDAC3 nuclear receptor corepressor complex inhibits the JNK pathway through the integral subunit GPS2. *Mol Cell* 2002; 9: 611-623 [PMID: 11931768 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00468-9]
6 Boyce S, Harrison D. A detailed methodology of partial hepatectomy in the mouse. *Lab Anim* (NY) 2008; 37: 529-532 [PMID: 18948993 DOI: 10.1038/laban1108-529]
7 Knutson SK, Chyla BJ, Amann JM, Bhaskara S, Huppert SS, Hiebert SW. Liver-specific deletion of histone deacetylase 3 disrupts metabolic transcriptional networks. *EMBO J* 2008; 27: 1017-1028 [PMID: 18354499 DOI: 10.1038/emboj.2008.51]
8 Montgomery RL, Potthoff MJ, Haberland M, Qi X, Matsuzaki S, Humphries KM, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. Maintenance of cardiac energy metabolism by histone deacetylase 3 in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 3588-3597 [PMID: 18830415 DOI: 10.1172/jci35847]
9 Bhaskara S, Knutson SK, Jiang G, Chandrasekharan MB, Wilson AJ, Zheng S, Yenamandra A, Locke K, Yuan JL, Bonine-Summers AR, Wells CE, Kaiser JF, Washington MK, Zhao Z, Wagner FF, Sun ZW, Xia F, Holson EB, Khabele D, Hiebert SW. Hdac3 is essential for the maintenance of chromatin structure and genome stability. *Cancer Cell* 2010; 18: 436-447 [PMID: 21075309 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.022]
10 Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS, Lazar MA. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* 2011; 331: 1315-1319 [PMID: 21393543 DOI: 10.1126/science.1198125]
11 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol* 2012; 57: 692-694 [PMID: 22613006 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.016]
12 Hashemi Goradel N, Darabi M, Shamsasenjan K, Ejtehadifar M, Zahedi S. Methods of Liver Stem Cell Therapy in Rodents as Models of Human Liver Regeneration in Hepatic Failure. *Adv Pharm Bull* 2015; 5: 293-298 [PMID: 26504749 DOI: 10.5681/apb.2015.041]
13 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43: S45-S53 [PMID: 16447274 DOI: 10.1002/hep.20969]
14 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847 [PMID: 15459664 DOI: 10.1038/nrm1489]
15 Michalopoulos GK, Khan Z. Liver regeneration, growth factors, and amphiregulin. *Gastroenterology* 2005; 128: 503-506 [PMID: 15685562 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.039]
16 Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, Knutson SK, Cortez D, Sun ZW, Hiebert SW. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell* 2008; 30: 61-72 [PMID: 18406327 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.02.030]
17 Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, Zhang D, Graham MJ, Unterman TG, Shulman GI, Sztalryd C, Bennett MJ, Ahima RS, Birnbaum MJ, Lazar MA. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med* 2012; 18: 934-942 [PMID: 22561686 DOI: 10.1038/nm.2744]
18 Behrens A, Sibilia M, David JP, Möhle-Steinlein U, Tronche F, Schütz G, Wagner EF. Impaired postnatal hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice lacking c-jun in the liver. *EMBO J* 2002; 21: 1782-1790 [PMID: 11927562 DOI: 10.1093/emboj/21.7.1782]
19 Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 32-42 [PMID: 19065135 DOI: 10.1038/nrg2485]
20 Wu LM, Yang Z, Zhou L, Zhang F, Xie HY, Feng XW, Wu J, Zheng SS. Identification of histone deacetylase 3 as a biomarker for tumor recurrence following liver transplantation in HBV-associated hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2010; 5: e14460 [PMID: 21206745 DOI: 10.1371/journal.pone.0014460]
21 Wilson AJ, Byun DS, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, Arango D, Velcich A, Augenlicht LH, Mariadason JM. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J Biol Chem* 2006; 281: 13548-13558 [PMID: 16533812 DOI: 10.1074/jbc.M510023200]
22 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Combination of polymorphisms within the HDAC1 and HDAC3 gene predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients that have undergone transplant therapy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1785-1791 [PMID: 20731616 DOI: 10.1515/cclm.2010.353]
23 Quint K, Agaimy A, Di Fazio P, Montalbano R, Steindorf C, Jung R, Hellerbrand C, Hartmann A, Sitter H, Neureiter D, Ocker M. Clinical significance of histone deacetylases 1, 2, 3, and 7: HDAC2 is an independent predictor of survival in HCC. *Virchows Arch* 2011; 459: 129-139 [PMID: 21713366 DOI: 10.1007/s00428-011-1103-0]
24 Vidal-Laliena M, Gallastegui E, Mateo F,

Martínez-Balbás M, Pujol MJ, Bachs O. Histone deacetylase 3 regulates cyclin A stability. *J Biol Chem* 2013; 288: 21096-21104 [PMID: 23760262 DOI: 10.1074/jbc.M113.458323]

25 Summers AR, Fischer MA, Stengel KR, Zhao Y, Kaiser JF, Wells CE, Hunt A, Bhaskara S, Luzwick JW, Sampathi S, Chen X, Thompson MA, Cortez D, Hiebert SW. HDAC3 is essential for DNA replication in hematopoietic progenitor cells. *J Clin Invest* 2013; 123: 3112-3123 [PMID: 23921131 DOI: 10.1172/jci60806]

26 Kang LI, Mars WM, Michalopoulos GK. Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells* 2012; 1: 1261-1292 [PMID: 24710554 DOI: 10.3390/cells1041261]

27 Gerlach C, Sakkab DY, Scholzen T, Dassler R, Alison MR, Gerdes J. Ki-67 expression during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology* 1997; 26: 573-578 [PMID: 9303485 DOI: 10.1002/hep.510260307]

28 Muskhelishvili L, Latendresse JR, Kodell RL, Henderson EB. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1681-1688 [PMID: 14623936 DOI: 10.1177/002215540305101212]

29 Xia J, Zhou Y, Ji H, Wang Y, Wu Q, Bao J, Ye F, Shi Y, Bu H. Loss of histone deacetylases 1 and 2 in hepatocytes impairs murine liver regeneration through Ki67 depletion. *Hepatology* 2013; 58: 2089-2098 [PMID: 23744762 DOI: 10.1002/hep.26542]

30 Jiang Y, Hsieh J. HDAC3 controls gap 2/mitosis progression in adult neural stem/progenitor cells by regulating CDK1 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 13541-13546 [PMID: 25161285 DOI: 10.1073/pnas.1411939111]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5606

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5606-5612
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

气体信号分子硫化氢在肝硬化心肌病大鼠心肌组织中的变化

雷 旭, 殷 华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

背景资料
肝硬化患者中约有1/3存在心功能的异常, 但由于患者通常情况下不出现心衰症状, 没有引起临床重视. 近年来, 随着基础研究的进展、肝脏移植等手术的开展, 肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)的病理生理和临床重要性日益受到重视.

雷旭, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所 湖北省十堰市 442000

雷旭, 谭华炳, 湖北中医药大学临床学院 湖北省武汉市 430065

殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

雷旭, 硕士研究生, 主要从事中西医结合肝胆病研究.

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2011CDB130
十堰市科学技术研究与开发资助项目, No. 2011068
2014年湖北医药学院校级大学生创新创业训练计划资助项目, No. 2014XS09

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿与审校工作主要由谭华炳完成; 雷旭在谭华炳的指导下开展动物实验、分析实验数据、查阅参考文献、论文撰写; 殷华、柏杏丽、严文婷、杨光敏及桂兰兰参与文献的收集整理.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2015-09-16
修回日期: 2015-11-04
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Changes of endogenous hydrogen sulfide in myocardial tissue of rats with cirrhotic cardiomyopathy

Xu Lei, Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan

Xu Lei, Hua-Bing Tan, Department of Infections Diseases, and Lab of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xu Lei, Hua-Bing Tan, Clinical Medical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan, Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB130; Science Technology Research and Development Program of Shiyan City, No. 2011068; Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates of Hubei University of Medicine, No. 2014XS09

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infections Diseases, and Lab of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2015-09-16
Revised: 2015-11-04
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To observe the changes of endogenous hydrogen sulfide (H_2S) in myocardial tissue of rats with cirrhotic cardiomyopathy (CCM) of different severities, in order to investigate the role of H_2S in the pathogenesis of CCM.

METHODS: Forty SPF-grade male SD rats, weighing 220-250 g, were randomly divided into a blank control group (group N, n = 9) and a CCM model group (group M, n = 31). Group N was fed an ordinary diet and given tap water. Group M was subcutaneously injected with CCl_4 (3 mL/kg, given double

同行评议者
颜学兵, 教授, 主任医师, 徐州医学院附属医院感染病科

dose for the first time) twice a week and given 100 mL/L ethanol in drinking water in the first two weeks, and 200 mL/L ethanol was given for the next two weeks. From the fifth week, rats with CCM started to drink 300 mL/L ethanol. At the end of the twelfth week, 9 rats (group M1) were randomly selected from group M and killed, while the rest (group M2) were killed at the fourteen week. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and total protein (TP) were detected. The concentration of H_2S in the myocardium was measured. Myocardial and liver pathology was assessed.

RESULTS: The levels of ALT and AST significantly increased and TP significantly decreased in the M1 and M2 groups compared with group N ($P < 0.01$). ALT and AST levels were also significantly higher in group M2 than in group M1. Compared with group N, the concentration of H_2S in groups M1 and M2 declined by up to 18% ($P < 0.05$) and 38% ($P < 0.01$), respectively, and the decrease was more significant in group M2 than in group M1 ($P < 0.05$). Group N had normal liver tissue, and groups M1 and M2 had hepatic cirrhosis, which was more severe in group M2. Group N had normal myocardial tissue. Myocardial cells were grossly normal but myocardial edema was seen in group M1. Myocardial edema and necrosis were observed in group M2.

CONCLUSION: In the process of liver cirrhosis, the protection on the myocardium becomes weak with the decreased level of endogenous hydrogen sulfide, which may play a crucial role in the pathogenesis of CCM.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhotic cardiomyopathy; Myocardium; Hydrogen sulfide; Liver cirrhosis; Rat

Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB. Changes of endogenous hydrogen sulfide in myocardial tissue of rats with cirrhotic cardiomyopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5606-5612
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5606.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5606

摘要

目的: 观察内源性硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)在不同程度肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)大鼠心肌组织中的变化, 探讨其在CCM发病中的价值.

方法: 40只SPF级♂SD大鼠, 体质量220-250 g, 随机分为空白对照组(9只, N组), 余31只为模型组. N组给予标准颗粒饲料喂养, 饮自来水. 模型组大鼠给予60%四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)橄榄油溶液皮下注射, 以3 mL/kg, 2次/wk, 首剂加倍, 同时第1、2周以100 mL/L乙醇为唯一饮用水, 第3、4周改200 mL/L乙醇为唯一饮用水, 第5周开始用300 mL/L乙醇为唯一饮用水. 造模至12 wk时, 取9只模型大鼠(模型组1, M1组)处死取材. 其余动物继续注射60%CCl_4橄榄油溶液, 饮用300 mL/L乙醇造模2 wk, 实验结束剩余模型大鼠为模型组2(M2组). N组、M2组大鼠于14 wk末处死取材. 常规检测各组动物肝功能血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总蛋白(total protein, TP). 检测心肌组织H_2S含量. 检测心肌及肝脏组织病理学.

结果: (1)肝功能: M1组、M2组ALT、AST上升, TP下降, 与N组比较有显著差异($P<0.01$); M2组ALT、AST上升较M1组明显, 差异具有显著性($P<0.01$); (2)心肌组织H_2S: 与N组比较, M1组心肌组织H_2S下降达18%, 差异具有显著性($P<0.05$), M2组下降达38%, 差异具有显著性($P<0.01$), M2组较M1组明显, 差异具有显著性($P<0.05$); (3)肝脏病理学: N组为正常肝组织, M1组、M2组为肝硬化, M2组肝硬化程度较M1组严重; (4)心肌病理学: N组为正常心肌组织, 排列整齐; M1组心肌细胞大致正常, 但心肌水肿; M2组心肌水肿坏死.

结论: 肝硬化发生发展中, 内源性H_2S浓度的下降使其对心肌保护作用逐渐减弱, 这可能是CCM产生的原因之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化性心肌病; 心肌; 硫化氢; 肝硬化; 大鼠

核心提示: 本研究通过四氯化碳皮下注射联合饮用乙醇建立肝硬化后肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)动物模型, 观察心脏组织硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)变化, 发现内源性

研发前沿
CCM对肝硬化预后的影响越来越引起临床的重视, CCM对肝硬化治疗效果的影响越来越受到医患双方的重视. 探索CCM发病的病理生理过程, 通过干预CCM发病的病理生理过程抑制CCM的发展, 提高生活质量, 成为CCM研究的热点.

应用要点

中国是病毒性肝炎大国, 存在大量的终末期肝病患者, 防止腹水、曲张静脉破裂出血、肝脏移植手术过程中因CCM导致的死亡是一个不容忽视社会和医学问题.

H_2S浓度的下降使其对心肌保护作用逐渐减弱, 这可能是CCM产生的原因之一.

雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳. 气体信号分子硫化氢在肝硬化心肌病大鼠心肌组织中的变化. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5606-5612 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5606.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5606

0 引言

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是一个即年老又年青的疾病. 早在1953年Kowalshi等就发现肝硬化患者中约有1/3存在心功能的异常, 但由于患者通常情况下不出现心衰症状, 没有引起临床重视. 近年来, 随着基础研究的进展、肝脏移植等手术的开展, 其病理生理和临床重要性日益受到重视. 大多数肝硬化患者心肌收缩力呈现标准基线, 但基础心输出量在不同程度上有所增加, 血管压力反应下降, 导致基础心输出量增加、外周血管阻力下降和动脉压下降、心室的舒张性和/或收缩性减弱等一系列改变, 此时被称为CCM[1]. 一旦对此类患者行肝移植、外科门体分流术、经颈静脉肝内门体分流术等, 即可诱导心力衰竭的出现[2], 肝移植术中观察到异常心脏反应, 也可能是CCM的一个隐匿性表现[3]. 既往临床上发现, CCM患者存在心脏功能(以左室舒张功能)下降和心电图异常[4-8]. 近来有关专家认为, CCM可能是腹水、曲张静脉破裂出血、大手术或肝移植术后死亡率增加的重要原因[9]. 中国是病毒性肝炎大国, 存在大量的终末期肝病患者, 防止腹水、曲张静脉破裂出血、肝脏移植手术过程中因CCM导致的死亡率增加是一个不容忽视的社会和医学问题.

神经-内分泌-气体信号分子在心血管疾病发病中的作用已经得到公认. 硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是新近发现的气体信号分子, 在几乎所有的组织中都能产生, 产生率较高的是脑、心血管、肝和肾[10]. 肝硬化大鼠和人肝组织和血浆H_2S浓度下降, 与疾病程度相关[11,12]. 既往研究发现在心血管病发生发展过程中有H_2S浓度的改变, 但H_2S在CCM发病过程中的变化及其意义, 国内外未见报道. 本研究通过四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)皮下注射联合饮用乙醇建立肝硬化后CCM动物模型, 观察心肌组织H_2S变化.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SPF级SD大鼠40只, 体质量220-250 g, 湖北医药学院实验动物中心提供[许可证号: SCXK(鄂)2011-0008, No. 00018275], 实验场地湖北省十堰市东风总医院动物实验中心[许可证号: SYXK(鄂)2009-0026, No. 00023725], 标准颗粒饲料由湖北医药学院动物实验中心提供, 动物自由进食、饮自来水, 给予标准颗粒饲料喂养, 室温18 ℃-22 ℃, 相对湿度40%-60%, 自然光照环境中适应性饲养1 wk后进行实验. 分析纯CCl_4购自北京瑞尔欣德科技有限公司, 橄榄油为市售食用高级橄榄油, 使用时用橄榄油配制成60%CCl_4溶液. 乙醇(分析纯)购自上海中试化工总公司, 临用前用蒸馏水配制成实验所需的浓度. 血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总蛋白(total protein, TP)含量采用Hitch7600全自动生化分析仪检测, 由十堰市人民医院检验科提供设备及其专用试剂, 并实施检测. 心肌H_2S检测设备、试剂由北京大学生理与病理学系提供全套专用设备, 并实施检测. 冷冻低温离心机(上海中科生物医学高科技开发有限公司, DL-45R-L); 紫外光分光光度计(北京, 北方华粤贸易有限公司); 德国产组织匀浆机. Olympus DP-70显微摄影系统(日本奥林巴斯公司产品).

1.2 方法

1.2.1 实验动物的分组: SD大鼠购入后, 普通饲料饲养观察1 wk, 动物无死亡及不良反应. 按照实验设计将40只SD大鼠随机抽出9只为空白组(N组), 余31只为模型组.

1.2.2 CCM大鼠造模: 参照文献[13,14]给予大鼠皮下注射60%CCl_4橄榄油溶液, 以3 mL/kg, 2次/wk, 首剂加倍, 同时第1、2周以100 mL/L乙醇为唯一饮用水, 第3、4周改200 mL/L乙醇, 第5周开始用300 mL/L乙醇, 第12周末即可制成肝硬化大鼠模型. 造模至12 wk期间, 大鼠死亡6只, 实有大鼠25只, 取9只模型大鼠(模型组1, M1)处死, 按标本采集处理方式采集肝组织、心脏组织, 采集血浆. 其余动物继续注射60%CCl_4橄榄油溶液, 饮用300 mL/L乙醇造模2 wk, 期间大

表 1　3组动物ALT、AST、TP变化 (mean ± SD)

分组	*n*	TP(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
M1组	9	54.14 ± 5.16[a]	162.95 ± 16.13[a]	134.46 ± 15.46[a]
M2组	10	50.84 ± 6.24[bc]	226.98 ± 21.66[bc]	189.18 ± 16.24[bc]
空白组(N组)	9	60.22 ± 7.56	84.26 ± 8.22	61.09 ± 7.86

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* N组; [c]*P*<0.05 *vs* M1组. ALT: 丙氨酸转移酶; AST: 谷草转氨酶; TP: 总蛋白.

鼠死亡6只, 实验结束实有模型大鼠(模型组2, M2)10只.

1.2.3 动物状况与数量: N组9只毛发光亮, 食欲好, 活动良好, 对外界反应灵敏. 模型组(M1, M2)大鼠毛发凌乱, 无光泽, 食欲差, 精神萎靡, 活动少, 对外界反应迟钝.

1.2.4 标本采集与处理: N组、M2组标本采集时间为第14周末. M1组标本采集时间为第12周末. 末次给药后禁食12 h. 用35 g/L的戊巴比妥钠(35 g/kg)腹腔注射麻醉动物. 开腹, 腹主动脉取血, 低温离心, 取血浆, -70 ℃保存待检. 按照实验设计在肝脏最大叶内1 cm取0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm的组织各3份, 在心尖处取0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm组织各3份, 1份用40 g/L甲醛固定, 按照常规制成石蜡切片; 另2份参照文献方法, 制备肝脏、心肌组织匀浆液, -70 ℃冷存待检. 所有标本均同步检测.

1.2.5 标本的检测: (1)肝功能检测: 采用Hitch7600生化分析仪检测各组血清中ALT、AST、TP的含量, 由十堰市人民医院检验科提供设备及其专用试剂; (2)心肌组织H_2S检测: 参照文献[15-17]方法制备心肌组织匀浆液. 将标准品、组织匀浆液在酶标包被板上准确加样50 μL; 37 ℃温育30 min后洗涤; 加入酶标试剂50 μL, 37 ℃温育30 min后洗涤; 加入显色剂, 37 ℃避光显色10 min; 加终止液50 μL; 于酶标仪测定各孔450 nm波长的吸光度(*A*)值. 以标准品浓度作横坐标, 对应*A*值作纵坐标, 绘制出标准品线性回归曲线, 按曲线方程计算各样本浓度值. 由北京大学医学部生理学系检测; (3)肝组织病理学变化: 在肝脏最大叶, 取肝组织0.5 cm, 多聚甲醛常规固定制作切片, 约4 μm厚, 60 ℃恒温烤片后, 脱腊, 苏木素-伊红染色, 脱水, 中性树胶封片后在镜下观察肝组织病理改变等; (4)心肌组织病理学变化, 具体操作方法与肝组织病理学切片方法一致.

统计学处理 本文结果部分的数据, 计量资料统计描述用mean±SD表示, 两组间数据处理采用*t*检验; 并应用SPSS17.0软件对实验数据进行统计学分析, 检验水准α = 0.01, 或α = 0.05, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肝功能变化 与N组相比, M1组、M2组ALT、AST上升, TP下降, 与N组比较有显著差异(*P*<0.01); M2组ALT、AST上升较M1组明显, 差异具有显著性(*P*<0.01)(表1).

2.2 心肌组织H_2S变化 与N组比较, M1组心肌组织H_2S下降达18%, M2组下降达38%, M2组较M1组明显, 差异均具有显著性(*P*<0.05)(图1).

2.3 肝脏病理学 肝脏大体观显示, N组为正常肝组织, M1组、M2组为肝硬化, M2组肝硬化程度较M1组严重.

2.4 心肌病理学 心脏大体观显示, N组为正常心肌组织, 心肌细胞排列整齐; M1组心肌细胞大致正常, 但心肌水肿; M2组心肌细胞水肿坏死(图2).

3 讨论

当前, CCM对肝硬化预后的影响越来越引起临床的重视, CCM对肝硬化治疗效果的影响越来越受到医患双方的重视. 探索CCM发病的病理生理过程, 通过干预CCM发病的病理生理过程抑制CCM的发展, 提高生活质量, 成为CCM研究的热点.

要研究CCM的发病机制, 就必须制备稳定的CCM模型, 制备CCM的基础就是制备肝硬化动物模型. 目前制备肝硬化动物模型的方法较多, 有CCl_4诱导的肝硬化模型(单纯CCl_4, CCl_4联合苯巴比妥, 或联合乙醇、或复

名词解释

CCM: 大多数肝硬化患者心肌收缩力呈现标准基线, 但基础心输出量在不同程度上有所增加, 血管压力反应下降, 导致基础心输出量增加、外周血管阻力下降和动脉压下降、心室的舒张性和/或收缩性减弱等一系列改变.

同行评价
本文设计尚合理, 有一定研究价值.

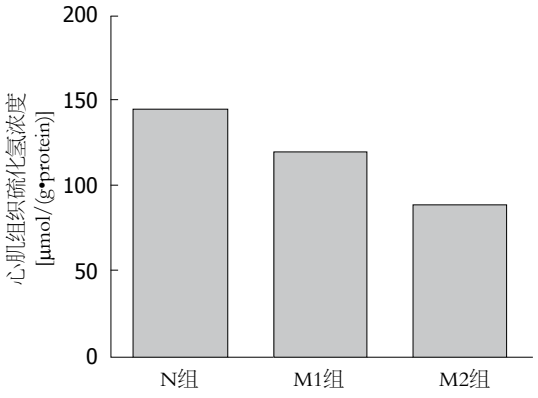


图 1　实验动物硫化氢浓度变化.

合法)、DMNA诱导的肝硬化模型、DEN诱导的肝硬化模型, 但以CCl_4联合乙醇最为常用. 该方法制成的肝硬化模型与人类酒精性肝硬化病理特点相似, 并且比单纯应用乙醇制造肝硬化造模时间缩短[18], 而CCM最早就是在酒精性肝硬化患者中发现的. 因此, 本研究选择该模型. CCl_4经皮下注射后, 迅速被机体吸收, 可直接溶解肝细胞膜, 经肝细胞细胞色素P450依赖性混合功能氧化酶的代谢生成三氯化碳(CCl_3), 启动脂质过氧化反应, 引起肝细胞损伤[19]. 乙醇能诱导P450活性从而增加CCl_4肝毒性[20], 加剧肝细胞的损伤、坏死, 形成肝硬化模型, 随着肝硬化程度的加重, CCM逐渐形成.

本研究的肝脏病理学检测发现空白组为正常肝组织, M1组为肝硬化模型, M2组为严重肝硬化, 通过延长造模时间的方法, 建立类似于临床Child-Pugh B级、Child-Pugh C级的肝硬化模型. 心脏病理学大体观发现与正常动物相比, M1组心脏稍苍白, M2组明显苍白. HE染色发现空白组为正常心肌组织, 排列整齐; M1组心肌细胞大致正常, 但心肌水肿; M2组心肌水肿坏死; 说明CCM造模成功. 课题组认为实验大鼠心肌病理学改变主要与大鼠肝硬化的形成有关, 而与CCl_4和酒精的直接作用无关. 张云巍等[21]研究认为本方法制备的肝硬化大鼠模型主要引起肝脏的病理学改变, 对其他重要脏器的影响较小, 发生的改变与人类发生肝硬化时重要脏器的病理学改变基本一致.

肝功能检测发现ALT、AST上升, M2组较M1组差异具有显著性, 也说明不同程度肝硬化模型形成. 在此基础上, 课题组对心肌组织

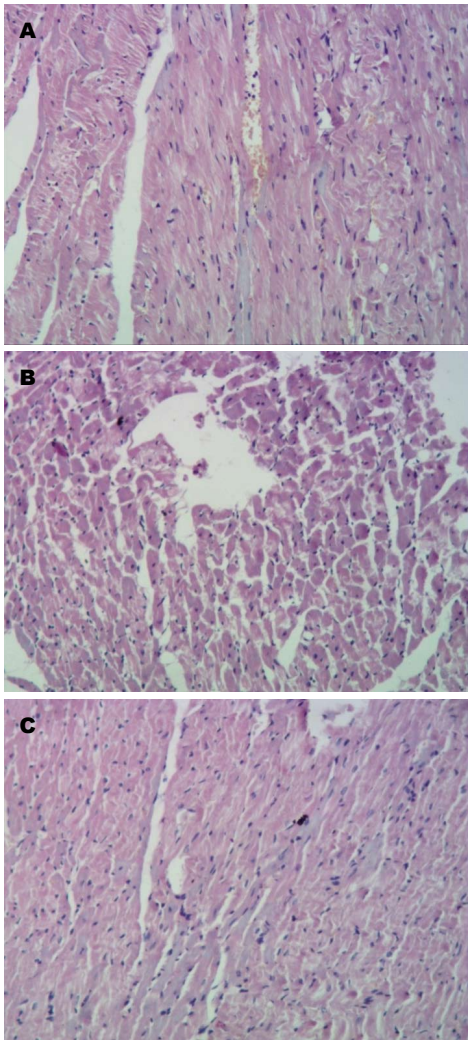


图 2　CCM心肌病理变化(HE × 40). A: 重度CCM, 心肌水肿坏死; B: 中度CCM, 心肌水肿; C: 正常心肌组织. CCM: 肝硬化心肌病.

H_2S浓度进行了检测, 结果发现, M1组、M2组心肌组织H_2S显著下降, M2组下降较M1组更明显, 具有显著差异.

H_2S在心血管系统具有多种生理和病理调节作用, 被认为是心血管功能调节的新型气体信号分子[22], 参与诸多心血管疾病的发病与转归. 血管内H_2S主要有由平滑肌细胞产生, 发挥舒血管效应, 其机制可能有: (1)兴奋ATP敏感性钾通道, 增加该通道的电流, 使细胞膜出现超极化[23]; (2)激活cAMP/PKA信号通路, 提高胞内钙离子浓度[24]; (3)抑制细胞色素C氧化酶[25]; (4)抑制平滑肌细胞增殖, 下调凋亡抑制因子, 诱导血管平滑肌的凋亡[26,27]. 大量动物实验研究[28-31]发现H_2S可通过抗氧化损伤、舒张血管、抑制细胞凋亡、抗炎等作用对体外或体内的多种心肌损伤模型起到保护作用. 本研究发现的心肌组

织H_2S的变化, 说明CCM大鼠抗氧化损伤、舒张血管、抑制细胞凋亡、抗炎等作用下降, 对抗心肌损伤作用下降.

既往研究[32]发现, 给予外源性H_2S供体NaHS升高肝硬化大鼠门静脉血浆中H_2S的含量, 可以抑制门静脉高压的形成, 而予以外源性H_2S合成酶CSE抑制剂PPG, 明显加重肝硬化大鼠门脉高压, 说明H_2S/CSE体系对于肝硬化门静脉高压有抑制作用, 而这种作用可能与其对心血管功能及结构的调节有关. 随着肝硬化病程的进展, 为降低门脉压力, 减轻血管阻力, 内源性H_2S首先被消耗, 由于内源性H_2S含量的减少, 其心肌保护作用减弱. 肝硬化患者体内高水平内毒素作用于心肌细胞, 引起心肌的损伤, 且随着肝脏病变程度加重, 心脏损伤亦加重, 逐渐出现心功能的异常. 由于H_2S在心肌的生成酶与肝组织的生成酶不一致, 给予外源性供体NaHS对CCM的影响有待进一步观察.

在CCM的进展过程中, 内源性H_2S浓度的下降使其对心肌保护作用逐渐减弱, 本研究只是发现了H_2S含量在心肌减少这种现象, 至于发生原因以及能否通过干预H_2S的变化影响CCM的进展和疗效, 有待进一步研究.

4 参考文献

1 Mandell MS, Tsou MY. Cardiovascular dysfunction in patients with end-stage liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 331-335 [PMID: 18653394 DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70134-5]

2 Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 15 [PMID: 17389039 DOI: 10.1186/1750-1172-2-15]

3 Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008; 85: 1766-1772 [PMID: 18580469 DOI: 10.1097/TP.0b013e318172c936]

4 王风雷, 李金科, 李刚, 杜卫星, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者Tei指数与Child-Pugh分级的相关性研究. 西南国防医药 2013; 23: 129-131

5 王风雷, 雷飞飞, 杜卫星, 李刚, 李儒贵, 李芳, 李金科, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者心电图改变与Child-Pugh分级及预后的相关性. 中国药物与临床 2013; 13: 196-197

6 胡俊华, 李儒贵, 谭华炳. 慢性丙型肝炎后肝硬化患者心电图改变与Child-Pugh分级相关性. 中国肝脏病杂志 2015; 7: 45-48

7 雷旭, 谭华炳. 肝硬化性心肌病诊治研究进展. 中西医结合心脑血管病杂 2014; 12: 1394-1396

8 李小鹏, 余珊珊, 李路, 韩东刚, 戴社教, 高亚. 肝硬化患者左心功能变化与终末期肝病模型评分的相关性研究. 南方医科大学学报 2015; 35: 557-561

9 Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 837-842 [PMID: 16521209 DOI: 10.3748/wjg.v12.i6.837]

10 Doeller JE, Isbell TS, Benavides G, Koenitzer J, Patel H, Patel RP, Lancaster JR, Darley-Usmar VM, Kraus DW. Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues. *Anal Biochem* 2005; 341: 40-51 [PMID: 15866526 DOI: 10.1016/j.ab.2005.03.024]

11 谭华炳, 李金科. 气体信号分子硫化氢与肝硬化关系研究进展. 西南国防医药 2011; 21: 109-110

12 李芳, 雷飞飞, 谭华炳, 李云静, 李儒贵, 李金科, 占国清. 肝康Ⅱ号对乙型肝炎肝硬化患者血浆硫化氢和一氧化氮水平的影响. 实用肝脏病 2012; 15: 23-25

13 王庐荆, 贺德, 胡翔, 顾元博, 邓明武. 生态免疫营养对缺血再灌注的肝硬化大鼠肝脏保护的作用. 广东医学 2013; 34: 359-361

14 朱建忠, 刘冀, 王国明, 隋月林, 刘建辉, 王娟, 刘志金, 石葛明. 经皮下注射CCl4结合饮用乙醇致大鼠肝硬化模型的研究. 现代中西医结合 2014; 23: 1046-1048

15 闵怀臻, 贺琴, 李金科, 任永生, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织TNF-α mRNA表达和血硫化氢的影响. 湖北医药学院学报 2013; 32: 317-324

16 贺琴, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质过氧化的影响. 医药导报 2014; 33: 1549-1553

17 赵世印, 邱华, 贺琴, 李德梅, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病模型大鼠肝纤维化影响. 医药导报 2014; 33: 156-159

18 崔承虎, 韩明子, 金世柱, 王新红, 李瑞妮. 肝硬化动物模型造模方法的研究进展. 现代生物医学进展 2015; 15: 2393- 2396

19 Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E3297-E3305 [PMID: 25074909 DOI: 10.1073/pnas.1400062111]

20 Roman S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7972-7982 [PMID: 24307790 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7972]

21 张云巍, 胡亚卓, 徐丽娟, 潘美妍, 阎丽. 四氯化碳法制备肝硬化大鼠模型中重要脏器的病理改变. 世界华人消化杂志 2014; 22: 74-79

22 王新宝, 金红芳, 杜军保. 新型气体信号分子硫化氢在心血管疾病中的意义. 中国当代儿科杂志 2009; 11: 790-793

23 Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001; 20: 6008-6016 [PMID: 11689441 DOI: 10.1093/emboj/20.21.6008]

24 Lee SW, Hu YS, Hu LF, Lu Q, Dawe GS, Moore

PK, Wong PT, Bian JS. Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. *Glia* 2006; 54: 116-124 [PMID: 16718684 DOI: 10.1002/glia.20362]

25 Kiss L, Deitch EA, Szabó C. Hydrogen sulfide decreases adenosine triphosphate levels in aortic rings and leads to vasorelaxation via metabolic inhibition. *Life Sci* 2008; 83: 589-594 [PMID: 18790700 DOI: 10.1016/j.lfs.2008.08.006]

26 Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels* 2004; 19: 75-80 [PMID: 15042391 DOI: 10.1007/s00380-003-0743-7]

27 Oh GS, Pae HO, Lee BS, Kim BN, Kim JM, Kim HR, Jeon SB, Jeon WK, Chae HJ, Chung HT. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-kappaB via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 106-119 [PMID: 16781459 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.03.021]

28 潘璐璐, 张园海, 岳亚延, 周爱华, 张营营, 王丹, 钱燕, 褚茂平. 硫化氢对柯萨奇病毒感染的病毒性心肌炎小鼠的保护作用. 中华微生物学和免疫学杂志 2013; 33: 692-699

29 邓生琼, 周显琎, 王珺, 龚坚, 徐增光. 硫化氢对氧化损伤心肌细胞凋亡的影响. 武汉大学学报(医学版) 2009; 30: 61-65

30 贾强, 杨锐, 马善峰, 刘小粉, 吴继锋. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌损伤保护作用及其抗凋亡机制. 安徽医科大学学报 2014; 49: 172-175

31 Geng B, Chang L, Pan C, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, Tang C. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 756-763 [PMID: 15144903 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.04.094]

32 李文娟, 郑勇. 内源性硫化氢对实验性肝硬化门静脉高压的影响及其与一氧化氮的相互作用. 解剖与临床 2013; 18: 390-393

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5613

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5613-5619
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

JAK/STAT3信号系统通过瘦素调控hTERT在肝癌细胞中的作用

高培亮, 李海洋, 杨晓峰, 王方园, 曹 坤, 向 华, 徐 媛

高培亮, 杨晓峰, 王方园, 曹坤, 向华, 徐媛, 山东省临沂市人民医院急诊外科 山东省临沂市 276400

李海洋, 贵阳医学院附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

高培亮, 住院医师, 主要从事急诊普外的工作.

作者贡献分布: 高培亮负责课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作; 李海洋负责指导课题设计、提供试剂、对实验进行指导纠正错误; 王方园、曹坤、向华、徐媛及杨晓峰对实验进展都有所帮助.

通讯作者: 李海洋, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵阳医学院附属医院肝胆外科. haiyang_li@sina.com
电话: 0851-8518551

收稿日期: 2015-07-30
修回日期: 2015-10-14
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

JAK/STAT3 signaling regulates human telomerase reverse transcriptase *via* Leptin in hepatoma cells

Pei-Liang Gao, Hai-Yang Li, Xiao-Feng Yang, Fang-Yuan Wang, Kun Cao, Hua Xiang, Yuan Xu

Pei-Liang Gao, Xiao-Feng Yang, Fang-Yuan Wang, Kun Cao, Hua Xiang, Yuan Xu, Department of Emergency Surgery, Linyi People's Hospital, Linyi 276400, Shandong Province, China

Hai-Yang Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital Affiliated to Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hai-Yang Li, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital Affiliated to Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. haiyang_li@sina.com

Received: 2015-07-30
Revised: 2015-10-14
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To explore the influence of Leptin mediated JAK/STAT3 signaling on human telomerase reverse transcriptase (hTERT) in human liver cancer cells (HepG2) and elucidate the molecular mechanisms by which Leptin induces hTERT expression in hepatocellular carcinoma cells.

METHODS: The expression of ob-R in HepG2 cells was determined by Western blot. The expression of hTERT protein in cells after treatment with AG490 inhibitor was also detected by Western blot. Cell proliferation was detected by MTT method. The expression of hTERT mRNA was tested by RT-PCR, and the expression of hTERT protein was tested by Western blot.

RESULTS: HepG2 cells expressed ob-R. Western blot analysis showed that the hTERT protein expression in AG490 treatment group and AG490 plus Leptin treatment group was lower than that of Leptin treatment group. HepG2 cell proliferation was reduced after STAT3-siRNA transfection. The expression of hTERT protein and hTERT mRNA was reduced in STAT3-siRNA transfected HepG2 cells after treatment with STAT3 inhibitor.

背景资料
原发性肝癌是一发病率高、治疗困难、死亡率高的恶性肿瘤. 瘦素(Leptin)表达与肝癌呈相关性, 而相关实验证实在乳腺癌(MCF7)Leptin通过信号系统Janus激酶/信号传导及转录激活因子3(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3)可以调节人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)表达, 所以我们试图采用干扰STAT3的方法, 探讨在肝癌细胞中Leptin介导JAK/STAT3对hTERT表达的影响机制.

同行评议者
黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

研发前沿
研究证实在人肝癌细胞HepG2中存在Leptin受体表达; 在肝癌HepG2细胞中, 应用Leptin诱导JAK-STATS信号通路是上调hTERT表达的可能机制, 亟待研究的问题是明确Leptin还通过哪些途径影响hTERT的表达及对肝癌的影响.

CONCLUSION: HepG2 cells express ob-R. Leptin induced JAK-STAT3 signaling downregulates the hTERT mRNA and protein expression in hepatocellular carcinoma cells.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; ob-R; Hepatocellular carcinoma; HepG2; AG490; Human telomerase reverse transcriptase

Gao PL, Li HY, Yang XF, Wang FY, Cao K, Xiang H, Xu Y. JAK/STAT3 signaling regulates human telomerase reverse transcriptase *via* Leptin in hepatoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5613-5619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5613.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5613

摘要

目的: 探讨人肝癌细胞(HepG2)中瘦素(Leptin)介导JAK/STAT3信号系统对人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)的影响, 解析在肝癌细胞中Leptin诱导hTERT表达的分子机制.

方法: 采用Western blot测定HepG2细胞中Leptin受体的表达情况及检测Tyrphostin AG490(JAK抑制剂)处理HepG2细胞后hTERT蛋白的表达情况; 应用STAT3-siRNA转染HepG2细胞, 用MTT法检测细胞增殖情况、RT-PCR检测hTERT mRNA的表达、Western blot测hTERT蛋白的表达变化.

结果: 在HepG2细胞中存在Leptin受体的表达; Western blot结果显示在AG490处理组及AG490联合Leptin处理组的蛋白表达较Leptin诱导hTERT蛋白表达量减少; 而STAT3-siRNA转染HepG2细胞后, 细胞增殖能力降低; 在HepG2细胞中干扰STAT3片段, Leptin诱导的hTERT mRNA和蛋白的表达量减少.

结论: 在人肝癌细胞HepG2中存在Leptin受体表达; 在肝癌HepG2细胞中, 应用Leptin诱导JAK-STATS信号通路是上调hTERT表达的可能机制.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: **瘦素**; **瘦素受体**; **原发性肝癌**; HepG2; AG490; **人端粒酶逆转录酶**

核心提示: 本文探讨人肝癌细胞(HepG2)中Leptin介导JAK/STAT3信号系统对人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)的影响, 采用Western blot测定HepG2细胞中瘦素受体的表达情况、瘦素处理后检测细胞增殖情况、hTERT mRNA及hTERT蛋白的表达变化, 证实在HepG2细胞中存在瘦素受体的表达; 在HepG2细胞中干扰STAT3片段, 瘦素诱导的hTERT mRNA和蛋白的表达量减少, 在肝癌HepG2细胞中, 应用瘦素诱导JAK-STATS信号通路是上调hTERT表达的可能机制.

高培亮, 李海洋, 杨晓峰, 王方园, 曹坤, 向华, 徐媛. JAK/STAT3信号系统通过瘦素调控hTERT在肝癌细胞中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5613-5619 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5613.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5613

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一发病率高、治疗困难、死亡率高的恶性肿瘤[1]. 在我国肝癌为常见恶性肿瘤之一, 占全国肿瘤相关死亡的第3位[2]. 现已证实肥胖与瘦素(Leptin)的过表达密切相关. 而且Leptin及其受体也参与肿瘤的形成和发展[3]. 同样在人正常肝细胞和肝癌细胞中都可检测到Leptin受体(Leptin receptor, ob-R)表达, 且其表达差异有统计学意义[4]. 而Leptin的信号传导主要依靠Janus激酶/信号传导及转录激活因子3(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3)通路. 研究[5]证实STAT3为人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)的一个关键性调节因子. 就肝病而言, 国内外相关研究[6,7]已表明, Leptin与肝脏疾病关系密切. 对正常肝、肝硬化、慢性病毒性肝炎及HCC患者的组织进行Leptin与hTERT表达的相关性研究, 结果证实Leptin与hTERT表达有明显差异性, 且这种表达只存在于HCC组织中[8]. 本课题组之前研究显示, Leptin可以促进HepG2细胞hTERT mRNA及蛋白水平的表达, 且与剂量呈相关性. 本课题组拟采用干扰STAT3, 探讨在肝癌细胞中Leptin介导JAK/STAT3信号系统对hTERT表达的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 重组人Leptin购自美国PeproTech

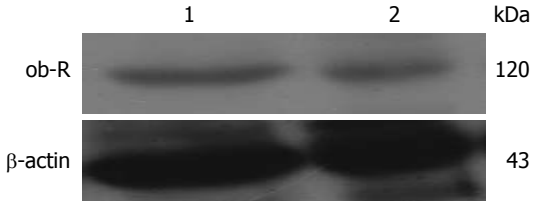


图 1　HepG2、MCF7细胞中ob-R蛋白的表达. 1: HepG2细胞; 2: MCF7细胞. ob-R: 瘦素受体.

公司, hTERT引物、AG490(P-STAT3抑制剂)购自北京鼎国生物技术有限公司, Anti-TERT Antibody购自美国ABZOOM公司, STAT3-siRNA购自广州仪涛科技有限公司, Lipofectamine 2000购自Life technologies. 人肝癌细胞株(HepG2)由贵阳医学院禹文峰教授课题组提供, 人乳腺癌细胞株(MCF7)由贵阳医学院生理教研室提供.

1.2 方法

1.2.1 细胞分组及培养: 对照组: HepG2细胞组; 实验组: 加Leptin孵育的HepG2细胞组和加Leptin孵育后再将STAT3-siRNA转染到HepG2细胞组; 采用10%胎牛血清, 置于37 ℃, 50 mL/L CO_2恒温孵育箱中培养. 取对数生长细胞用于试验.

1.2.2 瞬时转染: 将STAT3-siRNA转染到HepG2细胞内, 加Leptin(120 ng/mL)孵育2 h, 然后采用MTT法检测细胞的增殖能力.

1.2.3 Western blot检测: 用MCF7细胞作为阳性对照组, 然后孵育ob-R和β-actin抗体, 用辣根过氧化物酶的二抗标记, 洗脱后加电化学发光荧光增强剂在暗室曝光显影. HepG2细胞分别经AG490(100 μmol/L)和STAT3-siRNA转染后, 加Leptin(120 ng/mL)孵育2 h, 提取蛋白, 按每孔25 μg加样, 电泳后转至PVDF膜上, 然后孵育hTERT和β-actin抗体, 用辣根过氧化物酶的二抗标记, 洗脱后加电化学发光荧光增强剂在暗室曝光显影.

1.2.4 用逆转录聚合酶链反应(PCR)检测hTERT mRNA的表达: HepG2细胞经STAT3-siRNA和Leptin处理后, 提取细胞总RNA, 然后将其逆转录成cDNA用于PCR扩增, hTERT的上游引物为5'-CGGAAGAGTGTCTGGAGCAA-3', 下游引物为5'-GGATGAAGCGGAGTCTGGA-3', β-肌动蛋白(β-actin)为内参引物[9], 其上游引物为5'-ACCCCCACTGAAAAAGATGA-3', 下游引物为5'-ATCTTCAAACCTCCATGATG-3'.

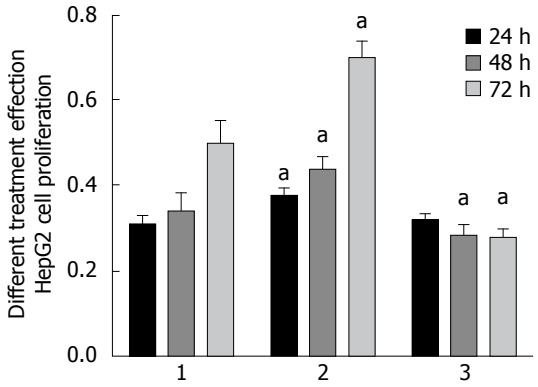


图 2　瘦素浓度为120 ng/mL STAT3-siRNA处理后对HepG2细胞增殖的影响. 1: 空白对照组; 2: 瘦素处理组; 3: STAT3-siRNA处理组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组. STAT3: 信号传导及转录激活因子3.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件进行分析, 采用One-way ANOVA进行方差分析, 方差齐采用LDS分析进行两两比较, 方差不齐采用Dunnett's T3进行两两比较分析, 计量资料采用mean±SD表示, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HepG2细胞中ob-R的表达情况 我们以乳腺癌细胞(MCF7)为阳性对照, 试验结果显示肝癌HepG2细胞中存在ob-R的表达(图1).

2.2 检测经STAT3-siRNA转染后的HepG2细胞增殖情况 结果显示经Leptin孵育的HepG2细胞增殖率为0.71±0.08, 而经STAT3-siRNA转染后的HepG2细胞增殖为0.28±0.04($P<0.05$)(图2).

2.3 验证AG490(P-STAT3抑制剂)及STAT3 siRNA在HepG2细胞中对hTERT蛋白表达水平的影响 AG490处理组、Leptin和AG490共同处理组中与阴性对照组和Leptin处理组对比, hTERT蛋白的表达量减少; 经STAT3-siRNA转染HepG2细胞48 h后再用Leptin处理结果与对照组比较显示hTERT蛋白表达量下降(图3, 4).

2.4 干扰STAT3后对Leptin诱导HepG2细胞中hTERT mRNA活性的影响 Leptin处理组较对照组发现hTERT mRNA活性明显增加, 而转染STAT3-siRNA后Leptin诱导的hTERT mRNA转录活性有所降低, 差异具有统计学意义(图5).

3 讨论

目前研究发现, 肥胖已成为某些恶性肿瘤的独

创新盘点

在HepG2细胞中通过干扰STAT3片段, Leptin诱导的hTERT mRNA和蛋白的表达量减少, 初步验证在肝癌HepG2细胞中, 应用Leptin诱导JAK-STATS信号通路是上调hTERT表达的可能机制.

同行评价

本文分析了肝癌细胞(HepG2)中Leptin介导JAK/STAT3信号系统对hTERT的影响, 存在一定的实验基础, 具有研究价值.

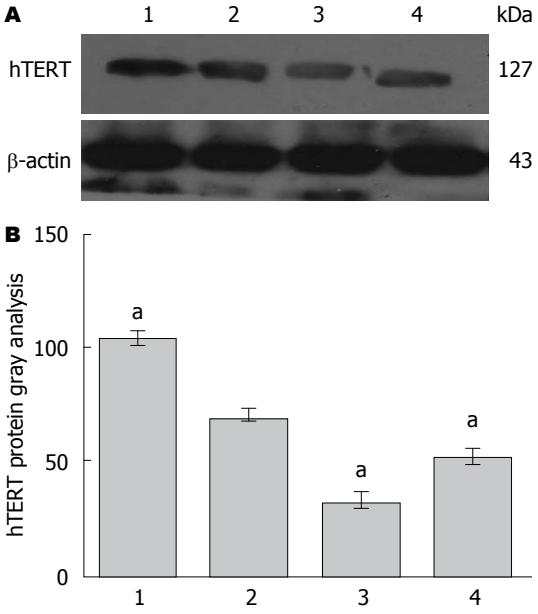


图 3 AG490在HepG2细胞中对hTERT蛋白表达水平影响. A: Western blot结果; B: hTERT蛋白相对表达量. 1: 瘦素处理组; 2: 空白对照组; 3: AG490处理组; 4: 瘦素和AG490共同处理组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组. hTERT: 人端粒酶逆转录酶.

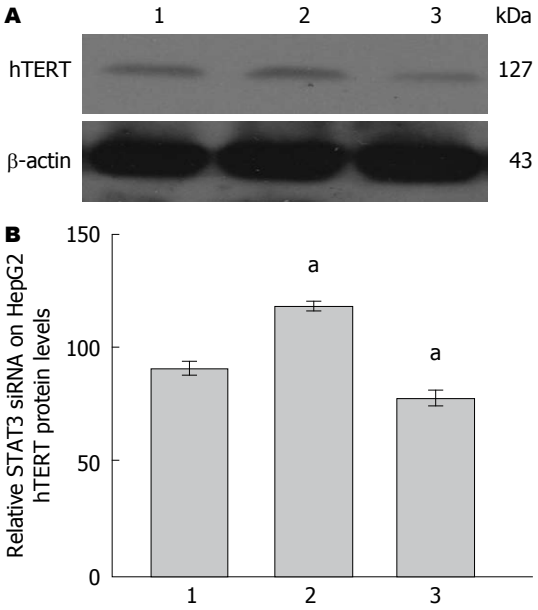


图 4 STAT3-siRNA在HepG2细胞中对hTERT蛋白表达水平的影响. A: Western blot结果; B: hTERT蛋白相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 瘦素处理组; 3: 经STAT3-siRNA转染HepG2细胞组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组. STAT3: 信号传导及转录激活因子3; hTERT: 人端粒酶逆转录酶.

立危险因素[10], 如结肠癌、乳腺癌、肾细胞癌等. 正常情况下, 肝脏并不产生Leptin, 只有在肝纤维化时, 活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)可产生Leptin. 由于HSC存在大量的ob-R, Leptin通过ob-R直接作用于HSC, 进一步激活和促进肝纤维化的发生[11]. 临床研究显示肝脏纤维化损伤过程中, Bolukbas等[12]检测了乙型肝炎和丙型肝炎后肝硬化与正常对照组的血清Leptin水平, 发现肝硬化患者Leptin水平明显升高. 石国辉等[13]研究发现, 肝炎后肝硬化患者血清Leptin水平及肝纤维化指标HA、PⅢP较健康对照组显著升高, 肝炎后肝硬化患者的血清Leptin水平与血HA、PⅢP呈正相关, 说明Leptin是肝纤维化形成的重要促进因子. Campillo等[14]研究发现酒精性肝硬化患者血清Leptin水平高于正常组. Floreani等[15]研究发现原发性胆汁性肝硬化与血清Leptin水平的升高有关.

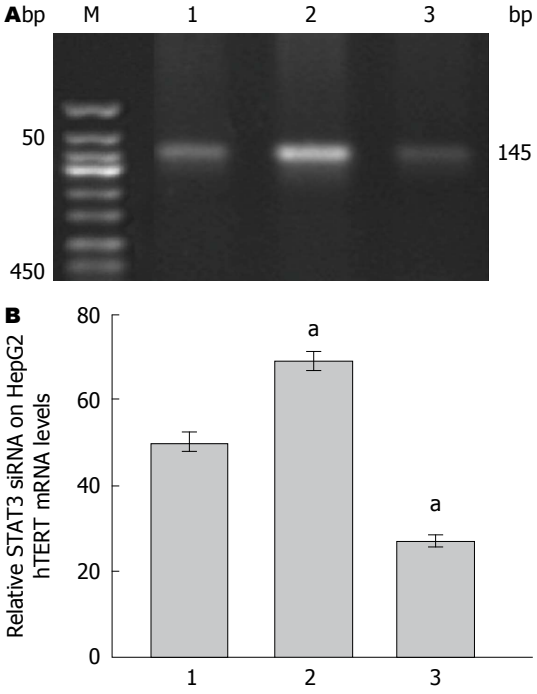


图 5 干扰STAT3后对瘦素诱导HepG2细胞中hTERT mRNA活性的影响. A: 逆转录PCR结果; B: hTERT mRNA表达量. M: DNA marker; 1: 空白对照组; 2: 瘦素处理组; 3: 经STAT3-siRNA转染HepG2细胞组. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组. STAT3: 信号传导及转录激活因子3; hTERT: 人端粒酶逆转录酶.

近期研究[16]发现, 肥胖还可能与原发性肝癌的发病率和病死率关系密切. 肥胖(*ob*)基因中的蛋白产物Leptin是一种脂肪组织源性激素, 在张宪真等[17]研究报告中发现, Leptin与肿瘤的发生密切相关, 同时肿瘤的发生、发展和转归在肿瘤疾病患者的血清中Leptin与脂肪百分比、体质量指数呈显著正相关性. 因此可根据Leptin的表达情况来调整肿瘤性疾病患者的营养状况, 对预防肿瘤性恶病质的发生

和发展有一定价值, 同时可通过降低血清中Leptin的浓度来阻止HCC的发生、发展, 为改善肿瘤性疾病患者的生活质量和预后开辟新途径[18].

在临床工作中, 早期对肝癌的诊断缺少明显的依据, 而甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)是目前临床上诊断HCC最常用的肿瘤标志物之一, 但敏感性较低(70%左右), 特异性也较低(64%)[19], 因此单独应用AFP诊断HCC容易造成漏诊和误诊. 有研究[20]证实, Leptin可对肿瘤细胞发生发展有一定相关性, 根据Wang等[21,22]分别对68例和66例肝癌患者的研究发现, 60.3%和53%的患者肝癌细胞内出现ob-R高表达. 据Wang等[23]对36例肝癌样本的研究发现, Leptin及其受体在邻近非肿瘤肝组织中呈高表达, 而在肝癌细胞中呈低表达. Ribatti等[24]通过免疫组织化学法检测Leptin及其受体的表达与肝癌的血管生成程度高度相关, 进而得出Leptin有一定的促肝癌血管生成作用. 所以, 在今后的研究工作中, ob-R的表达情况能否成为肝癌早期的诊断依据仍需要我们进一步研究.

研究证实Leptin存在多条信号转导途径如Ras途径、JAK/STAT3信号通路、MAPK途径等还有其他脂类代谢的信号途径, 而JAK/STAT3信号通路是Leptin的主要信号传导途径. 而Elinav等[25]研究发现Leptin有抗肿瘤作用, 考虑与其诱导肝癌细胞株中抗增殖的STAT2与细胞因子信号抑制物1的过度表达有关. Thompsom等[26]研究发现Leptin可能依靠丝裂原激活的蛋白激酶系统通路转导信号对肝癌产生作用. Chen等[27]的研究显示, Leptin对肝癌生长的直接作用主要是通过AK2-PI3K/Akt-MEK/ERKl/2之间的串扰联系实现的. 根据Gonzalez等[28]在对乳腺癌的研究中显示, Leptin可以通过JAK2/STAT3、ERKl/2及PI3K等信号传导途径增加VEGF及其受体VEGF-R2和cyclin D1的表达, 从而促进肿瘤细胞增殖及转移.

Saxena等[29]的研究发现Leptin可以促进肝癌细胞的生长、侵袭以及转移, 而JAK/STAT3信号通路是Leptin活动的重要介质. 由此我们推测Leptin在肝癌细胞中也可通过JAK/STAT3通路来调节肝癌细胞的生成过程, 影响肝癌细胞的增殖、侵袭及转移. 因此, 对Leptin信号通路的研究有助于为肝癌治疗靶点的选择提供新的参考. 同时相关实验室通过对正常肝脏、肝硬化、慢性病毒性肝炎及HCC患者的肝组织中进行Leptin与hTERT表达相关性检测, 其结果证实Leptin表达与hTERT表达有差异性存在, 且具有统计学意义, 而这种相关性只存在于HCC组织中[9]. 研究证实STAT3为hTERT的一个关键性调节因子[5]. 在相关肿瘤细胞中激活TA的活性, *hTERT*基因的表达起了非常关键性的作用[30]. Stefanou等[31]证实Leptin与hTERT的表达存在相关性.

总之, 我们实验研究发现干扰STAT3信号通路后Leptin诱导HepG2细胞的增殖活性降低, hTERT mRNA活性及蛋白表达情况受到抑制; 由此我们推断Leptin可能通过JAK/STAT3信号通路调控hTERT来影响肝癌细胞的生物学活性. 这一结果可能为临床上有效地预防和治疗肥胖带来相关肿瘤疾病提供新的思路. 但因 肿瘤的发生、发展是多基因、多因素调控的结果, 所以我们相信随着人们Leptin、端粒酶与肿瘤关系的多方面的深入研究, 不久的将来会产生一系列针对肥胖治疗肿瘤的药物, 从而为肿瘤的治疗提供一种新的途径.

4 参考文献

1 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, Wang L, Zhou J, Qiu SJ, Li Y, Ji XN, Liu H, Xia JL, Wu ZQ, Fan J, Ma ZC, Zhou XD, Lin ZY, Liu KD. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 187-196 [PMID: 14685850 DOI: 10.1007/s00432-003-0511-1]

2 Livraghi T, Mäkisalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today. *Scand J Surg* 2011; 100: 22-29 [PMID: 21482502]

3 Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16 [PMID: 15508102 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.011]

4 Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33: 73-86 [PMID: 12939106]

5 Konnikova L, Simeone MC, Kruger MM, Kotecki M, Cochran BH. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) regulates human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in human cancer and primary cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6516-6520 [PMID: 16061629 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0924]

6 Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Georgiou A, Kafiri G, Tiniakos DG, Manesis EK, Archimandritis AJ. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels

with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1128-1136 [PMID: 18609175]
7 李异玲, 杨淼, 傅宝玉. 非酒精性脂肪性肝病患者血清瘦素水平变化及其相关因素分析. 中国全科医学 2010; 13: 895-897
8 Satra M, Gatselis N, Iliopoulos D, Zacharoulis D, Dalekos GN, Tsezou A. Real-time quantification of human telomerase reverse transcriptase mRNA in liver tissues from patients with hepatocellular cancer and chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 41-47 [PMID: 17212643 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00769.x]
9 Li SS, Sheng J, Yuan ZN, Wang XC, Zhao TS, Ren H, Hao JH. [Leptin promotes the expression of hTERT via STAT3 in breast cancer cells]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 2386-2388 [PMID: 23158658]
10 Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-591 [PMID: 15286738]
11 李瑞炎, 熊金虎. 肝炎患者血清中瘦素测定的临床价值探讨. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 96-98
12 Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, Gumus M, Erdogan M, Zeyrek F, Yayla A, Ovunc O. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 23 [PMID: 15387890]
13 石国辉, 翁卫文, 周智明, 杨益枫, 付小国. 肝炎后肝硬化患者110例血清瘦素与血透明质酸Ⅲ型前胶原肽的相关性研究. 实用医技杂志 2009; 16: 257-258
14 Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 980-988 [PMID: 11641747 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601255]
15 Floreani A, Variola A, Niro G, Premoli A, Baldo V, Gambino R, Musso G, Cassader M, Bo S, Ferrara F, Caroli D, Rizzotto ER, Durazzo M. Plasma adiponectin levels in primary biliary cirrhosis: a novel perspective for link between hypercholesterolemia and protection against atherosclerosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1959-1965 [PMID: 18564121 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01888.x]
16 Qian Y, Fan JG. Obesity, fatty liver and liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 173-177 [PMID: 15908310]
17 张宪真, 陈随芹, 司海运, 刘吉勇. 消化道肿瘤患者血清瘦素的测定及意义. 现代肿瘤医学 2003; 11: 166-167
18 侯振江, 王秀文, 张丽华, 周秀艳, 戴殿禄, 闫金辉. 原发性肝癌患者血清leptin, VEGF和AFP表达的意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3195-3200
19 Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753 [PMID: 12820452]
20 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638 [PMID: 12711737 DOI: 10.1056/NEJMoa021423]
21 Wang SN, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Lee KT. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 930-934 [PMID: 16565221 DOI: 10.1136/jcp.2005.035477]
22 Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, Kuo KK, Chen JS, Lee KT. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1267-1271 [PMID: 16565226 DOI: 10.1136/jcp.2005.033464]
23 Wang XJ, Yuan SL, Lu Q, Lu YR, Zhang J, Liu Y, Wang WD. Potential involvement of leptin in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2478-2481 [PMID: 15300888 DOI: 10.3748/wjg.v10.i17.2478]
24 Ribatti D, Belloni AS, Nico B, Di Comite M, Crivellato E, Vacca A. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides* 2008; 29: 1596-1602 [PMID: 18573568 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.011]
25 Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O, Bernstein I, Klein A, Engelhardt D, Rabbani E, Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006; 44: 529-536 [PMID: 16310278 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.08.013]
26 Thompson KJ, Lau KN, Johnson S, Martinie JB, Iannitti DA, McKillop IH, Sindram D. Leptin inhibits hepatocellular carcinoma proliferation via p38-MAPK-dependent signalling. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 225-233 [PMID: 21418127 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00259.x]
27 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/ERC-06-0027]
28 Gonzalez RR, Cherfils S, Escobar M, Yoo JH, Carino C, Styer AK, Sullivan BT, Sakamoto H, Olawaiye A, Serikawa T, Lynch MP, Rueda BR. Leptin signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2). *J Biol Chem* 2006; 281: 26320-26328 [PMID: 16825198 DOI: 10.1074/jbc.M601991200]
29 Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 2497-2507 [PMID: 17363567 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3075]
30 Schepelmann S, Ogilvie LM, Hedley D, Friedlos F, Martin J, Scanlon I, Chen P, Marais R, Springer CJ. Suicide gene therapy of human colon

carcinoma xenografts using an armed oncolytic adenovirus expressing carboxypeptidase G2. *Cancer Res* 2007; 67: 4949-4955 [PMID: 17510425 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0297]
31 Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer* 2010; 10: 442 [PMID: 20723213]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5620

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5620-5627
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

P38MAPK通路对SAP大鼠模型海马神经元诱导型一氧化氮合酶和前列腺素E2表达的影响

蒙国光, 任大勇, 张宇新

背景资料
急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上比较常见的急腹症之一, 其脑损害的发生率以及病死率较高, 炎症反应是导致其发生的重要因素. 因此探讨SAP脑损害的发病机制、为寻找预防和治疗脑损害的途径提供理论基础.

蒙国光, 任大勇, 河北省唐山市丰润区人民医院普外科 河北省唐山市 063000

张宇新, 华北理工大学基础医学院 河北省唐山市 063000

蒙国光, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究.

河北省唐山市科学技术研究与发展计划资助项目, No. 111302069a

作者贡献分布: 蒙国光与任大勇对此论文的贡献均等; 此课题由蒙国光与任大勇设计; 研究过程有蒙国光与任大勇操作完成; 数据分析和论文撰写由蒙国光完成; 张宇新审阅.

通讯作者: 张宇新, 教授, 063000, 建设南路57号, 河北省唐山市华北理工大学基础医学院. jpzyx@163.com
电话: 0315-3725241

收稿日期: 2015-09-17
修回日期: 2015-11-05
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

P38 pathway regulates iNOS and PGE2 expression in hippocampal neurons in rats with severe acute pancreatitis

Guo-Guang Meng, Da-Yong Ren, Yu-Xin Zhang

Guo-Guang Meng, Da-Yong Ren, Department of General Surgery, the People's Hospital of Fengrun District, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Yu-Xin Zhang, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Supported by: Tangshan City Science Technology Research and Development Program, No. 111302069a

Correspondence to: Yu-Xin Zhang, Professor, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, 57 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. jpzyx@163.com

Received: 2015-09-17
Revised: 2015-11-05
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of P38 mitogen-activated protein kinase (P38MAPK) pathway on the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and prostaglandin E2 (PGE2) in hippocampal neurons of rats with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: a control group, a model group, and an SB203580 (an inhibitor of P38MAPK pathway) group. The pathological changes in brain tissue were observed. By immunohistochemistry and Western blot, expression of iNOS and PGE2 and phosphorylation of P38MAPK were detected to observe the changes of positive cell numbers and the expression levels in the hippocampus.

RESULTS: Compared with the control group, the numbers of p-P38 (20.4 ± 2.2 *vs* 2.1 ± 1.3), iNOS (33.6 ± 4.4 *vs* 3.7 ± 0.4), and PGE2 (34.7 ± 4.0 *vs* 2.4 ± 1.0) immunoreactive cells increased markedly in the hippocampal CA1 region ($P < 0.05$). After treatment with SB203580, the numbers of p-P38 (12.8 ± 0.7), iNOS (14.4 ± 4.9), and PGE2 (18.3 ±

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

0.5) immunoreactive cells were reduced significantly as compared with the model group ($P < 0.05$). The inhibitor group had significantly improved pancreatic cell pathology compared to the SAP group, which had ultrastructural changes such as rough endoplasmic network degranulation and mitochondrial swelling expansion.

CONCLUSION: P38MAPK pathway regulates the expression of iNOS and PGE2 in the hippocampus, and inhibition of the pathway has a neuroprotective effect in rats with SAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Brain damage; P38 mitogen-activated protein kinase pathway; Inducible nitric oxide synthase; Prostaglandin E2; p-P38 mitogen-activated protein kinase

Meng GG, Ren DY, Zhang YX. P38 pathway regulates iNOS and PGE2 expression in hippocampal neurons in rats with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5620-5627 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5620.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5620

摘要

目的: 研究P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路在急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠模型海马神经元中对诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的作用.

方法: 将60只SD大鼠随机分为对照组、SAP模型组(模型组)、抑制剂组(P38MAPK通路抑制剂SB203580). Nissl染色、免疫组织化学显色、免疫印迹法检测大鼠海马CA1区iNOS、PGE2和p-P38表达的变化; 应用透射电镜观察胰腺组织超微结构的变化.

结果: 与对照组相比, SAP模型组海马CA1区p-P38(20.4±2.2 *vs* 2.1±1.3)、iNOS(33.6±4.4 *vs* 3.7±0.4)、PGE2(34.7±4.0 *vs* 2.4±1.0)阳性神经元的数量显著增加($P<0.05$); 给予SB203580后, 抑制剂组海马CA1区p-P38(12.8±0.7)、iNOS(14.4±4.9)、PGE2(18.3±0.5)阳性神经元的数量明显减少($P<0.05$). 模型组胰腺细胞粗面内质网脱颗粒, 线粒体水肿扩张, 抑制剂组上述改变明显减轻.

结论: P38丝裂原活化蛋白激酶通路对SAP大鼠模型海马iNOS和PGE2表达可能起调控作用, 抑制该通路对SAP大鼠具有神经保护作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性重症胰腺炎; 脑损害; P38丝裂原活化蛋白激酶通路; 诱导型一氧化氮合酶; 前列腺素E2; 磷酸化P38丝裂原活化蛋白激酶

核心提示: P38丝裂原活化蛋白激酶通路对急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠模型海马诱导型一氧化氮合酶和前列腺素E2的作用. 表达可能起调控作用, 抑制该通路对SAP大鼠具有神经保护作用.

蒙国光, 任大勇, 张宇新. P38MAPK通路对SAP大鼠模型海马神经元诱导型一氧化氮合酶和前列腺素E2表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5620-5627 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5620.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5620

研发前沿

炎症反应在急性重症胰腺炎脑损害的病理生理中起重要作用, 抑制炎症反应对于脑损害具有重要作用, P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路在炎症反应中起到重要作用, 其在SAP脑损害中神经元变性丢失中是否发挥作用很少见报道.

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可引起多脏器功能损害, 其中中枢神系统功能障碍被称为脑损害[1-3]. 许多脑损害病例被报道, 但很难早期诊断, 致死率高, 并且发病机制不详. 炎症反应参与急性重症胰腺炎的病理生理过程, 许多炎症因子发挥重要作用, 其中包括诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)[4-6]. 研究[7-9]认为在脑损害中, iNOS和PGE2参与并促进大脑神经元的变性丢失. 既往发现P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路调控炎症反应, 那么在SAP中P38MAPK通路与iNOS和PGE2的表达是否相关? 本研究通过观察SAP大鼠模型海马神经元中iNOS和PGE2的表达以及P38MAPK通路是否对其表达产生影响, 从而期望为治疗SAP脑损害提供新的途径.

1 材料和方法

1.1 材料 5%牛磺胆酸钠(美国Sigma)公司; 兔抗人PGE2多克隆抗体(美国Cayman公司); 兔

相关报道 抑制P38MAPK通路对脑外伤中神经元损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞变性丢失中发挥重要的作用. 少见P38MAPK通路在SAP脑损害中神经元的变性丢失的报道.

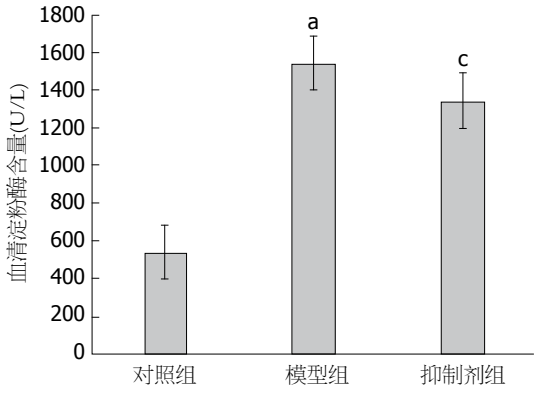


图 1 大鼠血清淀粉酶含量测定. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组.

抗鼠p-P38多克隆抗体、兔抗人iNOS多克隆抗体(北京博奥森); 浓缩型免疫组织化学超敏UltraSensitive™ SP试剂盒(福州迈新); 恒冷箱切片机(Leica公司). 透射电镜(transmission electron microscope, TEM)由日本东芝公司提供.

1.2 方法

1.2.1 动物分组和模型制备: 健康♂SD大鼠60只, 体质量290-320 g(北京维通利华实验动物技术有限公司, [SCXX(京)2007-2008], 自由进食及饮水, 室温25 ℃±2 ℃, 单笼喂养, 自然光照. 将大鼠随机分为对照组、模型组和抑制剂组, 每组20只. SAP模型组、抑制剂组: 参照Lankisch等[10]的方法经胰胆管向胰腺内注入5%牛磺胆酸钠(2 mg/kg)制备SAP大鼠模型, 抑制剂组在建模后10 min于大鼠尾静脉注射SB203580(10 mg/kg), 对照组大鼠在数次触动胰腺后关腹. 3组大鼠分别在建立模型成功后24 h处死大鼠并取材备检.

1.2.2 标本采集: 取材固定切片于造模后24 h, 每组随机选取10只大鼠, 取下腔静脉血测量淀粉酶, 然后经100 mL/L水合氯醛麻醉后, 40 g/L多聚甲醛经心灌流固定10 min后, 断头取脑及胰腺. 脑组织置于40 g/L多聚甲醛中固定24 h(4 ℃)后, 置于300 g/L蔗糖液中脱水至脑组织沉底. 取脑组织标本自视交叉后用恒冷箱切片机连续冠状切片(片厚10 μm), 贴附于载玻片上-20 ℃保存备用. 胰腺使用40 g/L多聚甲醛固定备用. 另随机选取5只大鼠, 脱颈法处死, 断头后于冰上快速分离海马低温匀浆, 离心后取上清, -80 ℃保存备用.

1.2.3 胰腺组织的病理学观察: 取胰腺组织1 mm^3以25 g/L戊二醛4 ℃固定8 h, 梯度酒精脱水, 环氧树脂Epon812浸透, LKB-V型超薄切片机进行超薄切片(50-70 nm), 电镜下观察胰腺组织的超微结构的改变. 取脑组织切片, Nissl染色, 光镜下观察胰腺组织的病理学改变.

1.2.4 免疫组织化学染色: 取脑组织切片室温放置30 min后, 用PBS(pH 7.4±0.2)缓冲液洗涤后加入正常非免疫兔血清室温孵育10 min; 然后同一组织相邻切片分别加入兔抗鼠p-P38多克隆抗体(1∶100)、兔抗人PGE2多克隆抗体(1∶200)、兔抗人iNOS多克隆抗体(1∶100), 4 ℃过夜; PBS洗涤后, 滴加生物素标记第二抗体室温孵育20 min; PBS洗涤, 加入生物素标记室温孵育20 min, DAB显色, 常规封片, 光镜下观察照相. 结果判定: 以神经元胞质中出现棕黄色颗粒或着色为棕黄判定为阳性结果, 免疫组织学阴性对照, 以PBS代替一抗.

1.2.5 免疫印迹: 每组提取30 μg样品, SDS-PAGE电泳, 电转膜, 加入封闭液室温下震荡2 h后, 然后分别加入兔抗人iNOS(1∶400)、兔抗人PGE2(1∶500)和兔抗鼠p-P38多克隆抗(1∶100), 4 ℃孵育过夜. 室温孵育1 h; PBS冲洗后, 再加入生物素标记的羊抗兔/小鼠IgG抗血清(1∶200), 室温震荡孵育2 h, 然后与辣根过氧化物酶复合物室温下孵育0.5 h, DAB显色. 以β-actin作为内参, 将特异性蛋白条带扫描后,在同一条件下应用CMIAS真彩医学图像分析系统取测定条带平均光密度值.

统计学处理 选定海马CA1区所在区域, 采用CMIAS真彩色医学图像免疫组织化学自动分析系统进行阳性细胞计数. 各组每只动物的3张脑片数值相加后取平均值. 实验结果使用SPSS13.0统计软件进行统计处理. 分别采用单因素方差分析, q检验; 免疫印迹法统计分析同上. 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组存活率比较 模型组3只死亡, 存活率85%, 其余组均无死亡, 存活率100%. 对照组+抑制剂组存活率与模型组比较差异无统计学意义($P=0.231$).

2.2 血清淀粉酶检测结果 模型组及抑制剂组大鼠血清淀粉酶含量增高, 证明急性重症胰腺炎的诊断. 图1显示: 各组大鼠血清淀粉酶含量比较, 模型组血清淀粉酶含量明显高于其他两组.

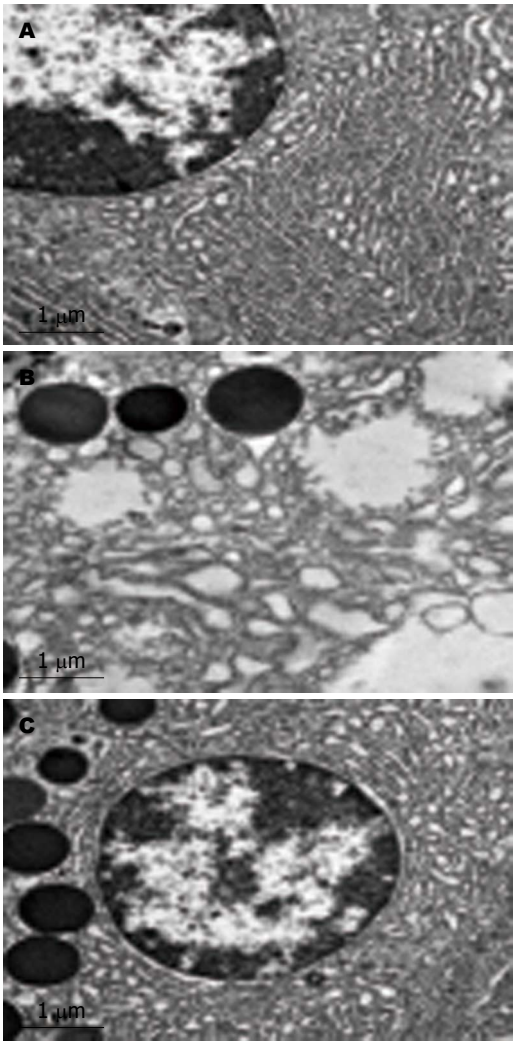


图 2　大鼠胰腺组织超微结构的变化(TEM × 8000). A: 对照组; B: 模型组; C: 抑制剂组.

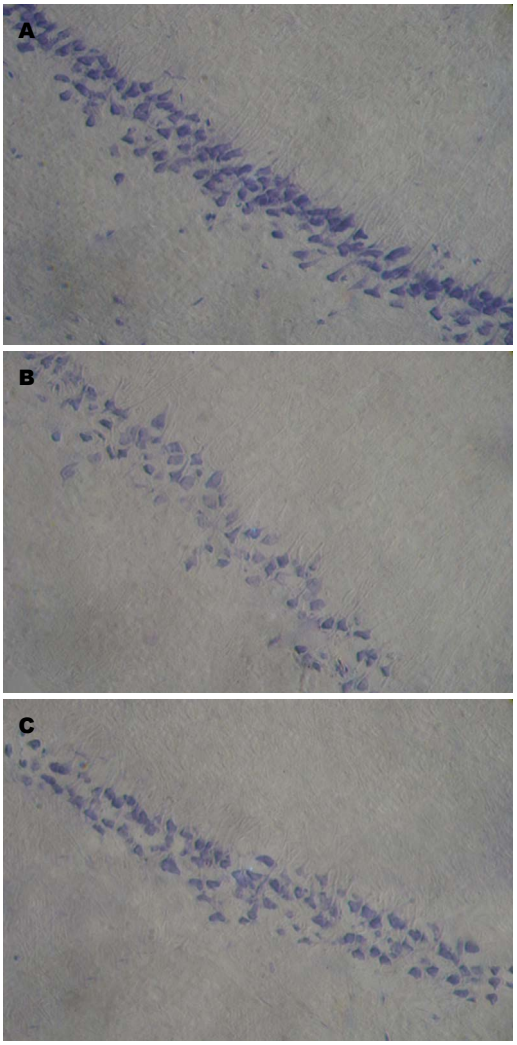


图 3　大鼠海马CA1区病理学观察(Nissl × 400). A: 对照组; B: 模型组; C: 抑制剂组.

创新盘点

本文观察了P38MAPK通路对SAP脑损害神经元变性丢失及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎症因子表达的影响, 探讨了P38MAPK通路对大脑神经元损害中的作用, 抑制P38MAPK通路对神经元的保护作用及其机制, 为SAP脑损害预防和治疗提供了实验依据.

表 1　各组大鼠海马CA1区p-P38、iNOS和PGE2阳性细胞数量的变化 (n = 10, mean ± SD)

分组	p-P38	iNOS	PGE2
对照组	2.1 ± 1.3	3.7 ± 0.4	2.4 ± 1.0
模型组	20.4 ± 2.2[a]	33.6 ± 4.4[a]	34.7 ± 4.0[a]
抑制剂组	12.8 ± 0.7[c]	14.4 ± 4.9[c]	18.3 ± 0.5[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 模型组. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; PGE2: 前列腺素E2.

与对照比较, 模型组血清淀粉酶含量明显增高(P<0.05). 与模型组比较, 抑制剂组血清淀粉酶含量显著降低(P<0.05).

2.3 脑和胰腺组织病理学的改变 Nissl染色检测海马CA1区神经元的变性丢失: 与对照组比较, 模型组局部神经元缺失, 部分神经元出现核固缩, 核仁欠清晰, Nissl体减少或消失; 与模型组比较, 抑制剂组神经元胞核形态饱满, 核仁比较清晰, 仅发现散在神经元缺失或胞核固缩. 模型组透射电镜观察到粗面内质网脱颗粒, 线粒体水肿扩张、瘠断裂或消失等病理改变. 抑制剂组上述变化明显减轻(图2, 3).

2.4 免疫组织化学检测 与对照组比较, 模型组海马CA1区可见p-P38、iNOS、PGE2阳性神经元明显增多, 胞质内颗粒状聚集物增多, 成棕黑色; 与模型比较, 抑制剂组阳性神经元较模型组有显著减少, 胞质内颗粒状聚集物减少, 染色较淡. 图像分析结果显示, 差异均有统计学意义(P<0.05, 表1, 图4).

2.5 Western blot结果 在预染蛋白标准约38、130和20 kDa处, 分别可见p-P38、iNOS和PGE2特异性蛋白条带. 图像分析结果显示: 与

应用要点

本研究发现P38MAPK通路可通过上调iNOS和PGE2的表达，加重神经元变性丢失，抑制P38MAPK通路可减轻神经元的变性丢失，这一发现为SAP脑损害防治提供新的靶点.

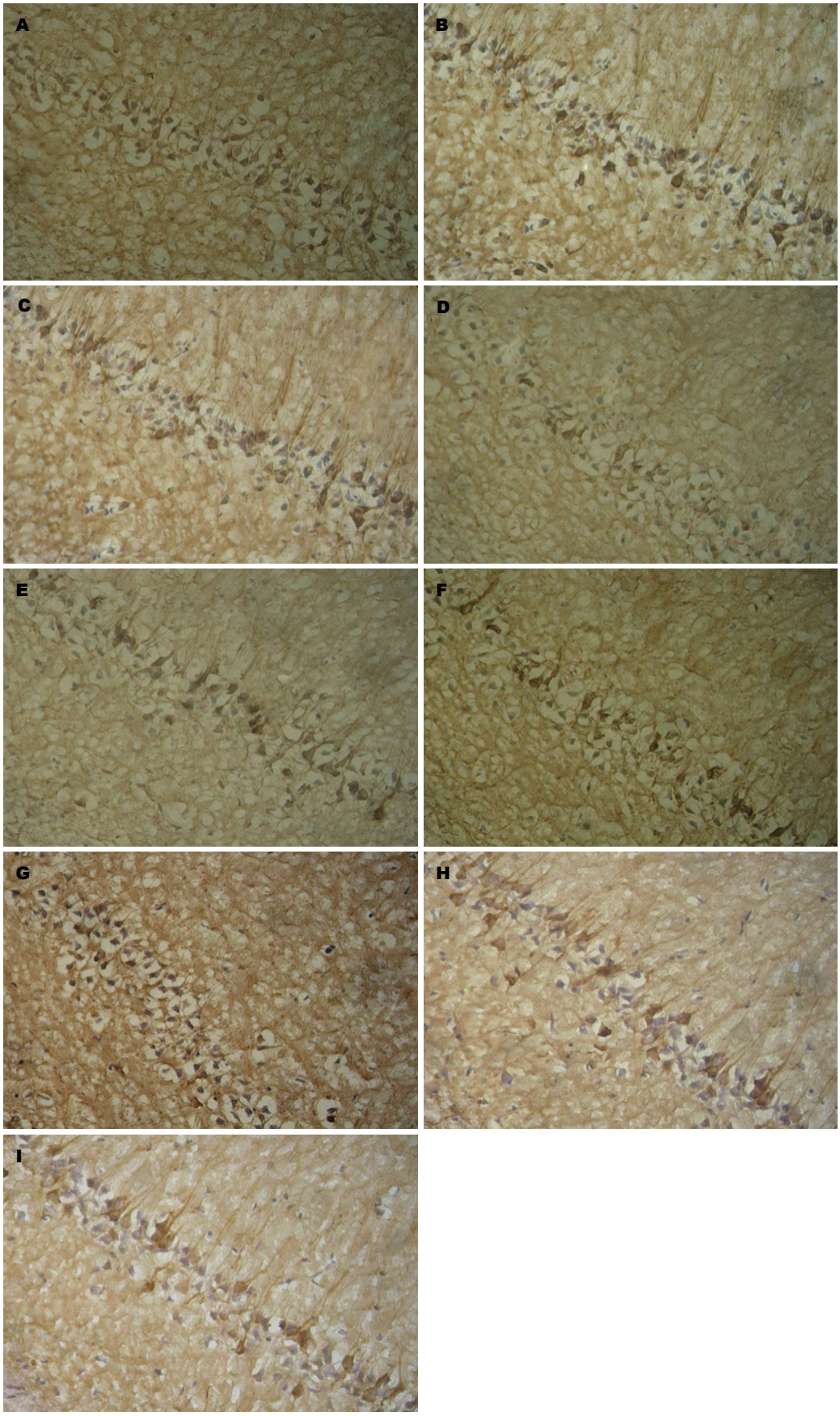


图 4　大鼠海马CA1区p-P38、iNOS和PGE2免疫组织化学染色(×400). A-C: p-P38; D-F: iNOS; G-I: PGE2. A, D, G: 对照组; B, E, H: 模型组; C, F, I: 抑制剂组. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; PGE2: 前列腺素E2.

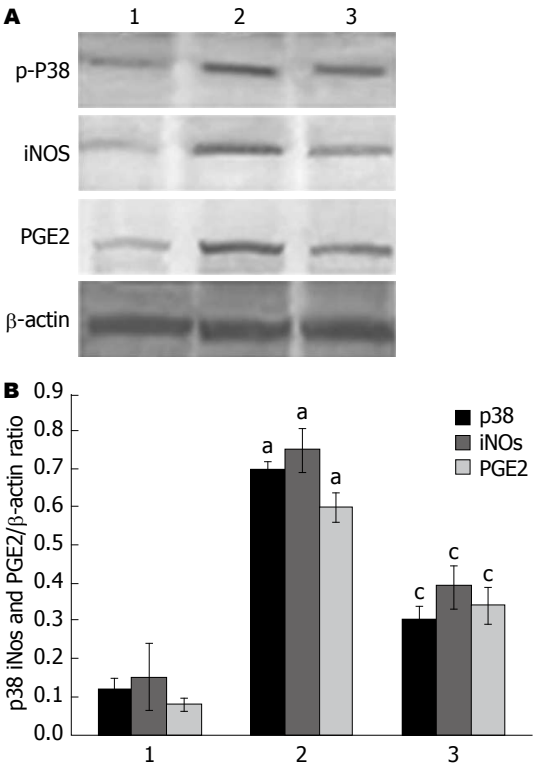


图 5　大鼠海马CA1区p-P38、iNOS和PGE2免疫印迹结果. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组. A: 免疫印迹结果; B: 蛋白相对表达量. 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 抑制剂组. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; PGE2: 前列腺素E2.

对照组相比, 模型组条带略宽, 着色最深, 蛋白水平明显上调, 与模型组比较, 抑制剂组条带着色变浅, 蛋白水平下调. 结果分析显示, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 图5).

3 讨论

SAP临床表现主要包括胰腺自身及胰周组织的坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症[11-13], 也可伴发胰外多脏器功能障碍[14,15], 其中脑损害是SAP病理生理过程中严重的并发症之一[16], 主要表现为神经精神症状, 但其致病机制不明确[16,17]. 本实验复制的SAP动物模型血清淀粉酶明显升高, 胰腺组织超微结构改变, 海马CA1区神经元缺失明显, 尼氏小体减少或消失, 以上结果说明动物模型符合实验要求[18].

研究发现在SAP脑损害发病机制中, 炎症因子能够引起脑细胞水肿、大脑间质的炎性损伤及神经髓鞘的破坏等[19-21], 说明炎症反应是SAP导致大脑神经元的变性丢失的重要诱发因素[20]. 为明确神经元丢失的原因, 我们通过实验观察炎症因子iNOS和PGE2的表达, 结果显示: 模型组海马CA1区神经元胞浆、轴突中iNOS、PGE2呈阳性反应, 且阳性神经元的数量明显高于对照组; 免疫印迹结果也证实模型组iNOS、PGE2蛋白的表达较对照组明显增高, 这表明SAP可引起大脑神经元的炎症反应, 而iNOS、PGE2的活化可能参与神经元的变性丢失. 文献报道[22-24], 在脑外伤动物模型中, 大脑内神经变性丢失的同时存在iNOS、PGE2的活化, 但是抑制iNOS、PGE2的表达, 能够减轻脑损害的作用.

神经系统疾病中炎症反应持续存在, 在其发展过程中P38MAPK通路发挥促炎作用, 磷酸化的P38能够介导炎症因子或炎性产物的表达和释放, 导致神经元的变性丢失[25,26]. Liu等[27]在胰腺炎动物模型的脊髓中发现磷酸化P38(p-P38MAPK)表达水平明显升高. 为了进一步研究p-P38在SPA脑损害中的作用, 我们观察发现: 与对照组相比, 海马CA1区局部神经元明显丢失, 剩余神经元胞质内p-P38呈阳性表达, 阳性神经元的数量增多, 并且免疫印迹结果也显示模型组p-P38蛋白的表达明显增高. 为研究p-P38与iNOS、PGE2在SAP脑损害中的相互作用关系, 我们观察了三者在海马CA1区的表达, 发现造模成功后24 h, 模型组p-P38、iNOS和PGE2表达明显升高. SB203580干预后, 我们通过对于Nissl染色的观察发现海马CA1区也出现神经元变性丢失的现象, 但较模型组比较程度有所减轻. 免疫组织化学结果显示p-P38表达明显被抑制, 同时iNOS和PGE2的表达也相应明显减少. 免疫印迹结果也支持这一现象. 实验结果提示: 在SAP大鼠中, P38MAPK通路受到激活, iNOS和PGE2的表达明显上调, 神经元丢失明显, 抑制该通路的过度激活, 可以下调iNOS和PGE2的过表达, 减轻神经元的损害程度. 有理由认为, P38MAPK通路对大脑神经元发挥毒性作用, 可能与激活iNOS和PGE2有关.

因此, 我们推断P38MAPK通路在SAP大鼠模型中对海马神经元的炎症反应起重要调控作用, 抑制P38MAPK通路的激活对于SAP大鼠脑损害可能起到一定的治疗作用.

名词解释

SAP脑损害: 是指SAP发病和治疗过程中出现的严重并发症之一, 主要表现为定向力障碍、意识模糊、烦躁、幻觉等精神、神经障碍.

4 参考文献

1　Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory

同行评价

本文通过研究iNOS和PGE2的表达, 观察大鼠海马神经元的变性丢失, 探讨P38MAPK通路对SAP大鼠模型海马神经元损害的影响, 以期为SAP的治疗提供新的思路, 具有一定的新颖性.

mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38]

2 Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426-436 [PMID: 15710995 DOI: 10.1136/gut.2003.035907]

3 Zerem E, Imamović G, Sušić A, Haračić B. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 478-483 [PMID: 21478061 DOI: 10.1016/j.dld.2011.02]

4 Hartman H, Wetterholm E, Thorlacius H, Regnér S. Histone deacetylase regulates trypsin activation, inflammation, and tissue damage in acute pancreatitis in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1284-1289 [PMID: 25492506 DOI: 10.1007/s10620-014-3474-y]

5 Chen GY, Dai RW, Luo H, Liu WH, Chen T, Lin N, Wang T, Luo GD, Tang LJ. Effect of percutaneous catheter drainage on pancreatic injury in rats with severe acute pancreatitis induced by sodium taurocholate. *Pancreatology* 2015; 15: 71-77 [PMID: 25455348 DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.005]

6 Lee JH, An CS, Yun BS, Kang KS, Lee YA, Won SM, Gwag BJ, Cho SI, Hahm KB. Prevention effects of ND-07, a novel drug candidate with a potent antioxidative action and anti-inflammatory action, in animal models of severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2012; 687: 28-38 [PMID: 22575522 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.04.048]

7 Lei B, Mace B, Dawson HN, Warner DS, Laskowitz DT, James ML. Anti-inflammatory effects of progesterone in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglia. *PLoS One* 2014; 9: e103969 [PMID: 25080336 DOI: 10.1371/Journal.pone.0103969]

8 Günther M, Davidsson J, Plantman S, Norgren S, Mathiesen T, Risling M. Neuroprotective effects of N-acetylcysteine amide on experimental focal penetrating brain injury in rats. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1477-1483 [PMID: 26100161 DOI: 10.1016/j.jocn.2015.03.025]

9 Armstead WM, Riley J, Cines DB, Higazi AA. Combination therapy with glucagon and a novel plasminogen activator inhibitor-1-derived peptide enhances protection against impaired cerebrovasodilation during hypotension after traumatic brain injury through inhibition of ERK and JNK MAPK. *Neurol Res* 2012; 34: 530-537 [PMID: 22642975 DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000039]

10 Lankisch PG, Ihse I. Bile-induced acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 257-260 [PMID: 3589495]

11 Takeuchi H. [Pancreatic encephalopathy]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2000; (30 Pt 5): 533-536 [PMID: 11057304]

12 Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut* 2013; 62: 1475-1480 [PMID: 22773550 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302870]

13 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

14 McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302-1305 [PMID: 10540138 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01246.x]

15 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400 [PMID: 17032204]

16 Jiang H, Li F, Liu S, Sun H, Cui Y, Wu Y. Acute pancreatitis affects the metabolism of catecholamine neurotransmitters in rats. *Neuroscience* 2014; 268: 112-117 [PMID: 24657461 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.022]

17 Ding X, Liu CA, Gong JP, Li SW. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 608-611 [PMID: 15567756]

18 Oz HS, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Ge P, Silos-Santiago A, Westlund KN. Gene expression profiling and endothelin in acute experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4257-4269 [PMID: 22969188 DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4257]

19 Farkas G, Márton J, Nagy Z, Mándi Y, Takács T, Deli MA, Abrahám CS. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci Lett* 1998; 242: 147-150 [PMID: 9530927]

20 Baek HS, Lee SJ. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with acute pancreatitis and chronic alcoholism. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 192.e3-192.e5 [PMID: 25578790 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.12.004]

21 Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, Lui CC, Tai WC, Chuang YC. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2008; 17: 177-183 [PMID: 18975524]

22 Stoica BA, Loane DJ, Zhao Z, Kabadi SV, Hanscom M, Byrnes KR, Faden AI. PARP-1 inhibition attenuates neuronal loss, microglia activation and neurological deficits after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2014; 31: 758-772 [PMID: 24476502 DOI: 10.1089/neu.2013.3194]

23 Cui QJ, Wang LY, Wei ZX, Qu WS. Continual naringin treatment benefits the recovery of traumatic brain injury in rats through reducing oxidative and inflammatory alterations. *Neurochem Res* 2014; 39: 1254-1262 [PMID: 24728904 DOI: 10.1007/s11064-014-1306-2]

24 Fiebich BL, Akter S, Akundi RS. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous ATP in modulating inflammation in the brain. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 260 [PMID: 25225473 DOI: 10.3389/fncel.2014.00260]
25 Lee JY, Kang SR, Yune TY. Fluoxetine prevents oligodendrocyte cell death by inhibiting microglia activation after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2015; 32: 633-644 [PMID: 25366938 DOI: 10.1089/neu.2014.3527]
26 Vázquez de la Torre A, Junyent F, Folch J, Pelegrí C, Vilaplana J, Auladell C, Beas-Zarate C, Pallàs M, Verdaguer E, Camins A. PI3 k/akt inhibition induces apoptosis through p38 activation in neurons. *Pharmacol Res* 2013; 70: 116-125 [PMID: 23376356 DOI: 10.1016/j.phrs.2013.01.007]
27 Liu PY, Lu CL, Wang CC, Lee IH, Hsieh JC, Chen CC, Lee HF, Lin HC, Chang FY, Lee SD. Spinal microglia initiate and maintain hyperalgesia in a rat model of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 165-173.e2 [PMID: 21963786 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.041]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5628

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5628-5635
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

胃肠道间质瘤中环氧合酶2基因的表达

李小红, 成元华, 郭立新

背景资料
胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs), 消化系最常见的间叶源性肿瘤, 在遗传学上绝大多数存在原癌基因*c-kit*或血小板衍生生长因子受体α基因的激活突变. 因其多发生于消化系的肌层, 曾被误诊为平滑肌瘤、平滑肌肉瘤等. 近年来, 随着报道病例的不断增加, GISTs的发生发展及靶向治疗渐渐引起众多研究者的兴趣.

李小红, 成元华, 贵州医科大学病理学教研室 贵州省贵阳市 550004

郭立新, 四川大学华西医院病理科 四川省成都市 610041

李小红, 主要从事软组织肿瘤病理研究.

贵州省科学技术基金资助项目, Nos. 黔科合J字[2009]2187号, 黔科合J字LKG[2013]27号
贵州省科技计划基金资助项目, No. 黔科合SY字[2011]3062号

作者贡献分布: 李小红与成元华对本文有同等贡献; 本课题由李小红与成元华共同设计; 研究过程由李小红、成元华及郭立新共同完成; 研究所用试剂由成元华提供; 数据分析由李小红完成; 本论文写作由李小红、成元华及郭立新共同完成.

通讯作者: 成元华, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学病理学教研室. chengyuanhua@gmc.edu.cn
电话: 0851-86752735

收稿日期: 2015-09-30
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-24
在线出版日期: 2015-12-18

Expression of cyclooxygenase 2 in gastrointestinal stromal tumors

Xiao-Hong Li, Yuan-Hua Cheng, Li-Xin Guo

Xiao-Hong Li, Yuan-Hua Cheng, Department of Pathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Li-Xin Guo, Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Guizhou Province Science and Technology Foundation, Nos. J[2009]2187 and JLKG[2013]27; Guizhou Province Science and Technology Plan, No. SY[2011]3062

Correspondence to: Yuan-Hua Cheng, Associate Professor, Department of Pathology, Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. chengyuanhua@gmc.edu.cn

Received: 2015-09-30
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-24
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation of cyclooxygenase 2 (COX2) protein and mRNA expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

METHODS: EnVision technique was used to detect COX2 protein expression in GISTs and in situ hybridization method was used to detect COX2 mRNA expression. The patients were followed for prognosis evaluation.

RESULTS: Of 74 cases of GISTs, positive expression of COX2 protein was observed in 62 (83.8%) cases and positive expression of COX2 mRNA was observed in 58 (78.4%). COX2 protein and mRNA expression between different risk groups was statistically significant ($P < 0.05$), with the highest positive expression in the high risk group. COX2 protein and mRNA expression had no significant correlation with gender, age, lesion location, histological type, or metastasis ($P > 0.05$). A total of 38 (51.4%) patients were followed; of 24 patients with strongly positive expression of COX2 protein, 5 had metastases and 2 died. No recurrence, metastasis or death was observed in cases with negative, weakly positive or moderately

同行评议者
喻春钊, 教授, 主任医师, 南京医科大学第二附属医院普通外科九区; 白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

positive expression. Of 17 cases showing strongly positive expression of COX2 mRNA, 3 had metastases and 2 died. No recurrence, metastasis or death was found in all 6 cases with negative expression of COX2 mRNA. Metastasis was observed in a case with weekly positive expression and a case with moderately positive expression, with no recurrence or death.

CONCLUSION: Upregulation of COX2 protein and mRNA expression in GISTs suggests that COX2 is a possible indicator for GISTs risk stratification and might affect prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Cyclooxygenase 2; Immunohistochemistry; In situ hybridization; Prognosis

Li XH, Cheng YH, Guo LX. Expression of cyclooxygenase 2 in gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5628-5635 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5628.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5628

摘要

目的: 探讨胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)中环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX2)基因的蛋白及mRNA表达与临床病理特征及预后之间的关系.

方法: 采用免疫组织化学EnVision两步法检测GISTs病例肿瘤组织中COX2蛋白的表达情况; 采用原位杂交方法检测GISTs中COX2 mRNA的表达情况; 并对患者进行随访.

结果: 74例GISTs中, COX2蛋白阳性表达62例, 阳性表达率为83.8%; COX2 mRNA阳性表达58例, 阳性表达率为78.4%. COX2蛋白及mRNA表达情况在GISTs不同危险度分组间比较差异有统计学意义(P<0.05), 在高危险度组中阳性表达率最高, 而在不同性别、年龄、发生部位、组织学类型及是否转移组间比较差异均无统计学意义(P>0.05). 38例患者获访, 随访率51.4%; COX2蛋白强阳性表达(+++)24例, 其中5例转移, 2例死亡; 其余阴性(-)、弱阳性(+)及中度阳性(++)表达病例均未发现复发、转移或死亡. COX2 mRNA强阳性表达(+++)17例, 其中3例转移, 2例死亡; 阴性表达(-)6例, 未发现复发、转移或死亡; 而弱阳性(+)及中度阳性(++)表达病例中均有1例发生转移, 未发现复发及死亡.

结论: GISTs中COX2蛋白及mRNA的表达上调提示COX2可作为评估GISTs危险度分级的另一潜在指标, 并且可能影响患者预后.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠道间质瘤; 环氧合酶2; 免疫组织化学; 原位杂交; 预后

核心提示: 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs), 可发生于不同部位, 形态多样, 生物学行为具有恶性潜能, 预后难以准确评估. 特征性免疫组织化学表现及基因改变能明确诊断, 并指导手术后进一步的靶向治疗.

李小红, 成元华, 郭立新. 胃肠道间质瘤中环氧合酶2基因的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5628-5635 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5628.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5628

研发前沿
本文研究热点及重点为GISTs中COX2蛋白及mRNA的表达与临床病理特征(性别、年龄、部位、组织学类型及危险度分级)及预后之间的关系.

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化系统最常见的间叶源性肿瘤. 可发生于不同部位, 主要发生于胃和小肠[1,2], 部分病例位于直肠及食道[3-5]. 除胃肠道外肿瘤还发生于腹腔内、盆腔、肠系膜或腹膜后[6-9], 也称胃肠道外间质瘤. GISTs形态多样, 生物学行为具有恶性潜能, 预后难以准确评估[10]. 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)在前列腺素合成过程中发挥着重要作用, 目前将其分为COX1、COX2和COX3三个亚型[11]. COX1存在于大多数正常细胞, 在维持内环境稳定中起重要作用; COX3是COX1的同工酶, 其作用还有待进一步研究. *COX2*基因是一种诱生型基因, 在正常组织中检测不出, 只有接受相应刺激后细胞内才开始合成, 其表达上调常提示炎症或肿瘤的存在. 近年来研究[12,13]发现, 在多种肿瘤组织中COX2呈高表达, 表明COX2参与了多种肿瘤的发生发展, 但COX2在GISTs中的表达情况却鲜见报道. 本研究应用免疫组织化学方法及原位杂交方法分别检测了GISTs病例肿瘤组织中*COX2*基因的蛋白及mRNA表达情况, 以期了解*COX2*基

相关报道
在CD117呈弱阳性、局灶阳性或组织学以上皮样成分为主时COX2可作为诊断GISTs及鉴别诊断的有用指标; COX2可通过调节血管内皮生长因子的表达而促进GISTs的浸润与转移.

因表达与GISTs病例临床病理特征及预后之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2015-03贵州医科大学附属医院病理科及2008-01/2009-12四川大学华西医院病理科保存的发生在胃肠道及腹腔并经组织形态学、免疫组织化学和/或分子生物学检测确诊的74例GISTs病例的蜡块及临床资料作为研究对象, 由两位高年资病理医师复查切片. 根据中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)胃肠道间质瘤专家委员会推荐的GISTs危险度分级标准[14], 分为四个组: 极低危险度组14例、低危险度组24例、中危险度组11例及高危险度组25例.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学: 采用免疫组织化学EnVision两步法进行染色, 多克隆COX2抗体购自美国CST公司, 稀释度1∶500, 染色步骤按试剂盒说明书进行. 每次实验均设立相应的阳性对照, PBS液代替一抗作为空白对照.

1.2.2 原位杂交: 采用经地高辛标记的COX2寡核苷酸探针检测GISTs中mRNA的表达情况, 原位杂交试剂盒购自天津灏洋生物技术有限公司, 探针序列: (1)5'-GTCAAATCCCACACTCATACATACACCTCGG; (2)5'-CAGAAGGGGATGCCAGTGATAGAGGGTGTTA. 实验步骤严格按试剂盒说明书进行.

1.2.3 结果判定: COX2蛋白及mRNA阳性信号均定位于肿瘤细胞细胞质, 根据以下两方面的总分综合判定: A: 选10个高倍视野, 按阳性细胞所占百分比计分(0-3分): 无阳性细胞, 记0分; <25%, 记1分; 25%-50% , 记2分; >50%, 记3分. B: 按染色强度计分(0-3分): 不着色, 0分; 黄色, 1分; 棕黄色, 2分; 黄褐色, 3分. 将A和B两项评分相加, 0-1分为阴性(-), 2分为弱阳性(+), 3-4分为中度阳性(++), 5-6分为强阳性(+++).

1.2.4 随访: 对所有病例进行电话随访, 随访截止时间: 2015-04-30.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件, 分类资料进行χ^2检验; 相关性采用Spearson相关性检验. P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病理资料 74例原发性GISTs中: 女性38例, 男性36例, 女∶男 = 1.06∶1; 年龄19-80岁, 中位年龄55岁. 肿瘤位于胃48例、肠17例和胃肠外9例; 发生于胃者最多见, 占64.9%, 其次为肠(23.0%). 梭形细胞为主型61例(82.4%)、上皮样细胞为主型7例(9.5%)和混合细胞型6例(8.1%). 极低危险度、低危险度及中危险度组中未见转移病例; 高危险度组中5例发生转移(转移至肝2例、淋巴结2例及肺1例), 2例死亡.

2.2 COX2蛋白表达与临床病理特征的关系 74例GISTs中COX2蛋白阳性表达62例(图1A, B), 阳性表达率为83.8%. COX2蛋白表达情况在GISTs危险度分组中比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1), 随着危险度增加, COX2蛋白表达阳性率增加, 且COX2蛋白表达与危险度分级呈正相关(表2), 但在不同性别、年龄、发生部位及组织学类型组间比较差异均无统计学意义(P>0.05).

2.3 COX2 mRNA表达与临床病理特征的关系 74例GISTs中COX2 mRNA阳性表达58例(图1C, D), 阳性表达率为78.4%. COX2 mRNA表达情况在GISTs危险度分组中比较差异有统计学意义(P<0.05), 在高危险度组中其阳性表达率最高(表3), 且与危险度分级呈正相关(表4), 但在不同性别、年龄、发生部位及组织学类型之间比较差异均无统计学意义(P>0.05).

2.4 COX2蛋白表达与mRNA表达的关系 74例GISTs中53例均检测到COX2蛋白和mRNA阳性表达, 5例只检测到mRNA表达, 9例只检测到蛋白表达, 7例两者均不表达. 在GISTs中COX2蛋白与mRNA的表达具有相关性且呈正相关(表5).

2.5 COX2蛋白及mRNA表达与预后的关系 74例GISTs中38例患者获访, 随访率为51.4%. 这38例中17例为高危险度患者, 其中2例死亡; 2例肝转移, 2例淋巴结转移; 1例肺转移. 极低危险度、低危险度及中危险度3组患者均未发生转移、复发或死亡. 结果显示, COX2蛋白及mRNA表达均与患者的预后具有相关性(P<0.05), 且呈正相关(表6).

3 讨论

COX作为前列腺素合成过程中的限速酶, 目前将其分为COX1、COX2和COX3三个亚型. 其中COX2具有过氧化物酶和环氧化酶双重功

表 1　GISTs中COX2蛋白表达与临床病理特征的关系

分组	*n*	COX2蛋白表达情况		阳性率(%)	χ^2值	*P*值
		−	+			
性别					0.010	0.919
男	36	6	30	83.3		
女	38	6	32	84.2		
年龄(岁)					3.273	0.070
<55	33	2	31	93.9		
≥55	41	10	31	75.6		
发生部位					3.089	0.143
胃	48	11	37	77.1		
肠	17	1	16	94.1		
胃肠外	9	0	9	100.0		
组织学类型					0.695	0.826
梭形细胞为主型	61	10	51	80.9		
上皮样细胞为主型	7	1	6	85.7		
混合细胞型	6	0	6	100.0		
危险度分级					7.340	0.033
极低危险度	14	6	8	57.1		
低危险度	24	3	21	87.5		
中危险度	11	1	10	90.9		
高危险度	25	2	23	92.0		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

表 2　GISTs中COX2蛋白表达与危险度分级的关系

危险度分级	COX2蛋白表达情况				合计	*r*值	*P*值
	−	+	++	+++			
极低危险度	6	2	2	4	14	0.338	0.000
低危险度	3	5	3	13	24		
中危险度	1	2	4	4	11		
高危险度	2	2	2	19	25		
合计	12	11	11	40	74		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

能. 生理状态下, 在绝大多数组织中检测不到COX2的存在, 只有细胞在接受相应刺激后才开始合成, 并参与肿瘤的发生发展[15]. 目前普遍认为COX2参与肿瘤的发生发展可能是通过促进细胞增殖并抑制细胞凋亡来完成, 也可能是通过促进血管形成和抑制免疫功能的形式来实现的[16,17]. COX2的过度表达可使花生四烯酸增加, 而花生四烯酸代谢可产生诱变剂[18], 与前列腺素合成过程中的毒性产物(如自由基等)共同作用可促进肿瘤细胞的恶变. Yao等[19]已经证实COX2可以独立诱导肿瘤发生.

GISTs作为胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 在遗传学上绝大多数存在原癌基因*c-kit*或血小板衍生生长因子受体α基因的激活突变, 免疫表型上CD117蛋白阳性是其主要表现. 目前临床主要采用CD117作为诊断GISTs的主要标志物. 但CD117在其他肿瘤组织中也表达, 如尤文氏肉瘤、精原细胞瘤、恶性黑色素瘤、肥大细胞肿瘤、滑膜肉瘤、肺小细胞癌及髓系白血病等, 在去分化脂肪肉瘤及平滑肌肉瘤中也偶有表达[20-22]. 已有研究[23]认为, 当CD117呈弱阳性、局灶阳性或组织学以上皮样细胞

创新盘点

GISTs是消化系统最常见的间叶源性肿瘤, 目前的报道多为COX2蛋白在GISTs中的表达. 本文进一步研究了COX2 mRNA在GISTs中的表达及其与GISTs病理特征及预后的关系.

应用要点

伊马替尼是GISTs的靶向治疗药物, 但近年来对伊马替尼耐药的报道逐渐增加, 对GISTs的治疗迫切需要找到新的靶点. 本文通过检测GISTs中COX2蛋白及mRNA表达情况, 可能为GISTs中伊马替尼的耐药问题提供了新的研究方向.

表 3 GISTs中COX2 mRNA表达与临床病理特征的关系

类别	*n*	COX2 mRNA表达情况		阳性率 (%)	χ^2值	*P*值
		–	+			
性别					0.196	0.658
男	36	7	29	80.6		
女	38	9	29	6.3		
年龄(岁)					0.416	0.519
<55	33	6	27	81.8		
≥55	41	10	31	75.6		
发生部位					4.537	0.082
胃	48	14	34	70.8		
肠	17	2	15	88.2		
胃肠外	9	0	9	100.0		
组织学类型					3.333	0.138
梭形细胞为主型	61	16	45	73.8		
上皮样细胞为主型	7	0	7	100.0		
混合细胞型	6	0	6	100.0		
危险度分级					9.466	0.016
极低危险度	14	7	7	50.0		
低危险度	24	6	18	75.0		
中危险度	11	1	10	90.9		
高危险度	25	2	23	92.0		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

表 4 GISTs中COX2 mRNA表达与危险度分级的关系

危险度分级	COX2 mRNA表达情况				合计	*r*值	*P*值
	–	+	++	+++			
极低危险度	7	4	1	2	14	0.398	0.000
低危险度	6	6	6	6	24		
中危险度	1	4	4	2	11		
高危险度	2	4	7	12	25		
合计	16	18	18	22	74		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

表 5 GISTs中COX2蛋白与mRNA表达的相关性

COX2蛋白表达情况	COX2 mRNA表达情况		合计	*r*值	*P*值
	–	+			
–	7	5	12		
+	9	53	62	0.392	0.000
合计	16	58	74		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

成分为主时, COX2可作为GISTs诊断及鉴别诊断的有用标志物.

本研究检测了GISTs中COX2蛋白及mRNA的表达情况, 结果显示: 随着GISTs危险

表 6　GISTs中COX2蛋白及mRNA表达与预后的相关性

预后	COX2蛋白表达情况				*r*值	*P*值	COX2 mRNA表达情况				*r*值	*P*值
	−	+	++	+++			−	+	++	+++		
健在	6	5	3	17			6	6	11	8		
转移	0	0	0	5	0.351	0.015	0	1	1	3	0.352	0.015
死亡	0	0	0	2			0	0	0	2		

GISTs: 胃肠道间质瘤; COX2: 环氧合酶2.

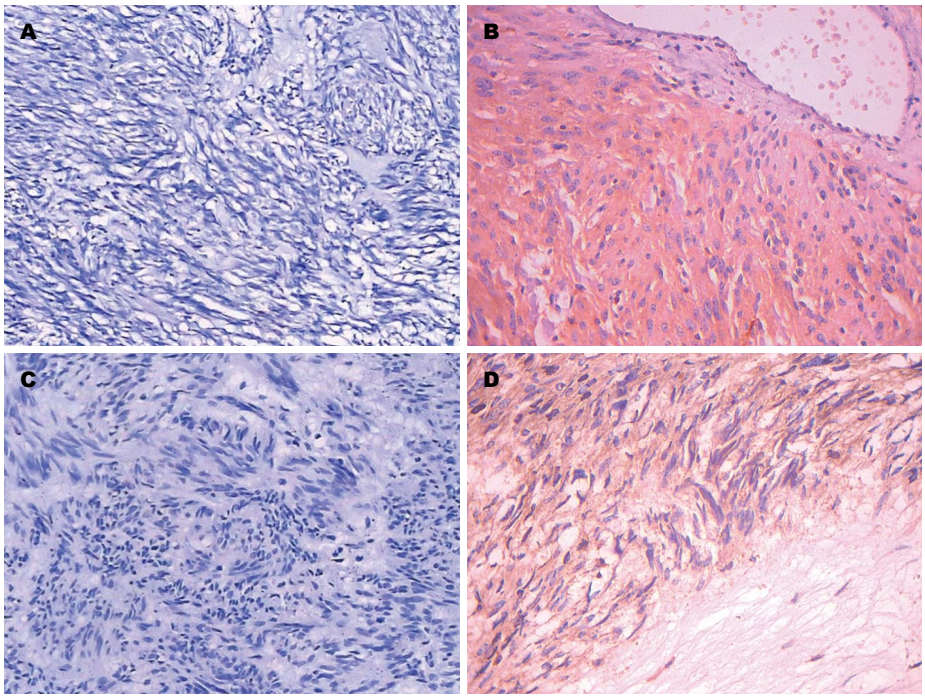


图 1　GISTs中COX2蛋白和mRNA的表达. A: 蛋白的阴性表达; B: 蛋白的强阳性表达; C: mRNA的阴性表达; D: mRNA的强阳性表达.

名词解释

原位杂交: 将带有标记的(有放射性同位素、荧光素生物素、地高辛等)核酸探针与细胞或组织中的核酸杂交, 然后在光镜或电镜下观察目的mRNA或DNA的存在并定位. 该技术有很高的敏感性和特异性, 可进一步从分子水平来探讨细胞的功能表达及其调节机制.

级别的增加, COX2蛋白及mRNA的阳性表达率增加, 这与以往的报道一致, 提示COX2可作为判断GISTs恶性潜能的指标之一. 但COX2蛋白的表达略高于mRNA的表达, 可能与组织固定剂的种类、固定时间长短及mRNA更容易降解有关. 我们还发现GISTs中COX2蛋白及mRNA的表达在GISTs不同的发生部位及不同组织学类型组间比较差异均无统计学意义, 这与以往报道的COX2在发生于胃的GISTs中的表达强于发生于肠者及当组织学以上皮样形态为主时COX2表达阳性率增加不符[23,24], 这可能与本研究中上皮样细胞为主型及混合细胞型GISTs所占比例过少有关. 游猛等[25]检测了COX2及VEGF在GISTs中的表达, 结果显示COX2可能通过调节VEGF的表达从而促进GISTs的浸润及转移. 由于本研究病例数及随访例数过少, *COX2*基因的表达与预后之间的关系尚需进一步研究.

已有研究[26]证明, 使用COX2抑制剂celecoxib和鱼油处理小鼠乳腺癌可对乳腺癌形成的初期起到防治作用. COX2抑制剂可抑制肿瘤的发生发展并且降低肿瘤的复发已在以往的研究中得到了证实[27-29]. 闫竞一等[30]研究发现COX2抑制剂可诱导GISTs肿瘤细胞的凋亡, 为GISTs中伊马替尼的耐药问题提供了新的研究方向.

总之, COX2可能在GISTs的发生发展中发挥着重要作用, 可作为GISTs危险度分级评估的另一参考指标, 并为解决GISTs中伊马替尼耐药问题提供了一个新的探索方向. 但目前对

同行评价

本研究在胃肠道间质瘤中对COX2蛋白和mRNA的表达进行了相关探讨.

COX2的研究多集中于上皮源性肿瘤中, 其在间叶源性肿瘤中的研究有待进一步深入.

4 参考文献

1 Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477-489 [PMID: 16625094 DOI: 10.1097/00000478-200604000-00008]

2 Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 625-641 [PMID: 12717247 DOI: 10.1097/00000478-200305000-00006]

3 Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121-1133 [PMID: 11688571 DOI: 10.1097/00000478-200109000-00002]

4 侯英勇, 王坚, 朱雄增, 陶琨, 陆孝禹, 杜祥, 孙孟红, 郑爱华. 食管间质瘤与平滑肌瘤对照性研究. 中华病理学杂志 2002; 31: 116-119

5 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 211-222 [PMID: 10680889 DOI: 10.1097/00000478-200002000-00007]

6 李组云, 浣孝强, 梁秀就, 李志尚, 谭爱周. 网膜和肠系膜胃肠道间质瘤的临床病理学研究. 中华病理学杂志 2005; 34: 11-14

7 侯英勇, 孙孟红, 魏永昆, 谭云山, 陆孝禹, 王坚, 朱雄增, 郑爱华. 腹内胃肠道外间质瘤临床病理、免疫组化学及分子遗传学研究. 中华病理学杂志 2003; 32: 422-426

8 Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1109-1118 [PMID: 10478672 DOI: 10.1097/00000478-199909000-00015]

9 Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13: 577-585 [PMID: 10824931 DOI: 10.1038/modpathol.3880099]

10 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]

11 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13926-13931 [PMID: 12242329 DOI: 10.1073/pnas.162468699]

12 Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U, Brabender J, Neiss S, Metzger R, Ling FC, Dienes HP, Bollschweiler E, Moenig S, Mueller RP, Hoelscher AH, Schneider PM. High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8341-8347 [PMID: 16322294 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2373]

13 Da MX, Wu XT, Wang J, Guo TK, Zhao ZG, Luo T, Zhang MM, Qian K. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C correlates with lymphangiogenesis and lymphatic invasion in human gastric cancer. *Arch Med Res* 2008; 39: 92-99 [PMID: 18068001]

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

15 高婷花, 钱晓萍, 刘宝瑞. 环氧化酶-2基因多态性与肿瘤遗传易感性研究进展. 现代肿瘤医学 2011; 19: 364-367

16 Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286 [PMID: 11857443 DOI: 10.1002/jcp.10068]

17 Krysan K, Dalwadi H, Sharma S, Põld M, Dubinett S. Cyclooxygenase 2-dependent expression of survivin is critical for apoptosis resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 6359-6362 [PMID: 15374938 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1681]

18 Pai R, Nakamura T, Moon WS, Tarnawski AS. Prostaglandins promote colon cancer cell invasion; signaling by cross-talk between two distinct growth factor receptors. *FASEB J* 2003; 17: 1640-1647 [PMID: 12958170]

19 Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, Wolfe MM. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1618-1628 [PMID: 15746067 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1696]

20 侯英勇, 朱雄增. CD117在胃肠道间质瘤和其他肿瘤中的表达. 中华病理学杂志 2006; 35: 747-749

21 Riddle ND, Gonzalez RJ, Bridge JA, Antonia S, Bui MM. A CD117 and CD34 immunoreactive sarcoma masquerading as a gastrointestinal stromal tumor: diagnostic pitfalls of ancillary studies in sarcoma. *Cancer Control* 2011; 18: 152-159 [PMID: 21666577]

22 Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and

mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 205-220 [PMID: 16082245 DOI: 10.1097/01.pai.0000173054.83414.22]

23 Stewart AE, Heslin MH, Arch J, Jhala N, Ragland B, Gomez F, Bland KI, Arnoletti JP. Cyclooxygenase-2 expression and clinical outcome in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 315-319 [PMID: 16455468 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.05.012]

24 Sheehan KM, Sabah M, Cummins RJ, O'Grady A, Murray FE, Leader MB, Kay EW. Cyclooxygenase-2 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol* 2003; 34: 1242-1246 [PMID: 14691908 DOI: 10.1016/j.humpath.2003.01.001]

25 游猛, 胡志强, 周建平. Cox-2和VEGF在胃肠道间质瘤中的表达及其相关性研究. 外科理论与实践 2009; 14: 198-201

26 Kansal S, Negi AK, Kaur R, Sarotra P, Sharma G, Aggarwal R, Agnihotri N. Evaluation of the role of oxidative stress in chemopreventive action of fish oil and celecoxib in the initiation phase of 7,12-dimethyl benz(α)anthracene-induced mammary carcinogenesis. *Tumour Biol* 2011; 32: 167-177 [PMID: 20842472 DOI: 10.1007/s13277-010-0110-0]

27 Mukherjee P, Basu GD, Tinder TL, Subramani DB, Bradley JM, Arefayene M, Skaar T, De Petris G. Progression of pancreatic adenocarcinoma is significantly impeded with a combination of vaccine and COX-2 inhibition. *J Immunol* 2009; 182: 216-224 [PMID: 19109152 DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.216]

28 Glasner A, Avraham R, Rosenne E, Benish M, Zmora O, Shemer S, Meiboom H, Ben-Eliyahu S. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Immunol* 2010; 184: 2449-2457 [PMID: 20124103 DOI: 10.4049/jimmunol.0903301]

29 Benjamin B, Hazut O, Shaashua L, Benish M, Zmora N, Barshack I, Hoffman A, Ben-Eliyahu S, Zmora O. Effect of beta blocker combined with COX-2 inhibitor on colonic anastomosis in rats. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1459-1464 [PMID: 20556396 DOI: 10.1007/s00384-010-0992-8]

30 闫竞一, 陈笑雷, 陈周浔, 黄颖鹏, 沈贤, 陈必成, 刘乐平. 环氧合酶-2抑制剂Ns-398对胃肠道间质瘤细胞株增殖的影响. 中华实验外科杂志 2009; 27: 1031-1033

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5636

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5636-5641
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

急性食管胃静脉曲张破裂出血的诊治进展

胡培欣, 张淑红

背景资料
急性食管胃静脉曲张破裂出血是临床常见的急危重症, 是肝硬化患者死亡的主要原因. 如何有效地控制出血是一个重要的临床课题, 本文就此对国内外的有关急性静脉曲张出血药物治疗、内镜和介入治疗报道作综述.

胡培欣, 张淑红, 山东大学附属济南市中心医院消化内科 山东省济南市 250013

胡培欣, 医师, 主要从事消化内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文由胡培欣撰写完成; 张淑红审校.

通讯作者: 胡培欣, 医师, 250013, 山东省济南市解放路105号, 山东大学附属济南市中心医院消化内科. hpx.0418@163.com
电话: 0531-68623305

收稿日期: 2015-08-30
修回日期: 2015-10-21
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-18

Advances in treatment of acute esophagogastric variceal bleeding

Pei-Xin Hu, Shu-Hong Zhang

Pei-Xin Hu, Shu-Hong Zhang, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250013, Shandong Province, China

Correspondence to: Pei-Xin Hu, Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital Affiliated to Shandong University, 105 Jiefang Road, Ji'nan 250013, Shandong Province, China. hpx.0418@163.com

Received: 2015-08-30
Revised: 2015-10-21
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-18

同行评议者
吕宾, 教授, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院); 陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院

Abstract

Acute esophagogastric variceal bleeding is one of life-threatening complications of portal hypertension and the leading cause of death in patients with cirrhosis. How to effectively control bleeding is an important clinical subject, and specific measures include drug therapy, endoscopic therapy, and radiological interventional therapy. This review summarizes the current advances in the treatment of acute esophagogastric variceal bleeding.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Portal hypertension; Upper gastrointestinal bleeding; Esophagogastric varices

Hu PX, Zhang SH. Advances in treatment of acute esophagogastric variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5636-5641 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5636.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5636

摘要

急性食管胃静脉曲张破裂出血是临床常见的急危重症之一, 是肝硬化患者死亡的主要原因. 如何有效地控制出血是一个重要的临床课题, 内科治疗具体措施包括药物治疗、内镜治疗、放射介入治疗. 现就此对国内外的有关急性静脉曲张出血药物治疗、内镜和介入治疗报道作综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 上消化道出血; 食管胃底静脉曲张

核心提示: 急性食管胃静脉曲张出血治疗应注重维持血液循环和保证呼吸道通畅, 注意预防和治疗并发症. 目前药物联合内镜治疗是急性

静脉曲张出血的一线治疗. 随着放射介入技术进步, 经颈静脉肝内门体分流术应用更加广泛; 经皮经肝曲张静脉栓塞能显示全部的曲张静脉及门体分流的程度, 能闭塞某些内镜下无法套扎的曲张静脉, 止血效果明显, 再出血率低. 对于难治性胃静脉曲张出血, 尤其是存在门腔侧枝循环, 如胃肾静脉, 胃膈静脉分流及胃心包静脉分流的患者, 逆行性经静脉球囊栓塞术成功率、安全性高.

胡培欣, 张淑红. 急性食管胃静脉曲张破裂出血的诊治进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5636-5641 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5636.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5636

研发前沿
本文回顾急性静脉曲张出血诊治最新文献, 综述药物治疗、内镜治疗及放射介入治疗最新进展.

0 引言

急性静脉曲张出血是肝硬化门脉高压危及生命的严重并发症[1]. 每年有7%左右的无静脉曲张肝硬化门脉高压患者进展出现食管静脉曲张[2,3]. 急性食管胃静脉曲张破裂出血发生于25%-40%的肝硬化门脉高压患者[4]. 若不经治疗, 约40%的患者于6 wk内死亡, 1/3的患者于6 wk内再发出血, 仅有1/3患者生存期超过1年[5]. 过去的20年中, 随着药物治疗、内镜及介入技术的发展, 肝硬化门脉高压出血的诊治取得了显著进步. 本文对急性食管胃静脉曲张出血诊治进展作一综述.

1 维持循环和呼吸

1.1 纠正低血容量 首先要评估失血量的多少, 输注晶体液和悬浮红细胞以维持收缩压在90-100 mmHg, 心率<100次/min, 使血红蛋白在7-8 g/dL[6-9]. 切忌补液过量造成门脉压力升高过快导致早期再出血[10,11]. 新鲜冰冻血浆和血小板输注可纠正凝血障碍, 但有应用过量造成容量超负荷导致再出血的风险[12].

1.2 防止误吸 急性静脉曲张大出血患者发生误吸风险极高, 一旦出现吸入性肺炎, 常进展为多脏器功能衰竭, 死亡率高. 因此有意识障碍者, 应保持呼吸道通畅, 有条件者可预防性气管插管[13].

2 预防和治疗并发症

2.1 预防性应用抗生素 约30%-40%的肝硬化患者入院时或急性出血1 wk内会出现细菌感染, 造成院内死亡率升高[14]. 最常见的是自发性细菌性腹膜炎, 尿路及肺部细菌感染, 多为肠杆菌感染. 预防性应用抗生素显著降低感染发生率、再出血及死亡率[8,15]. 根据患者耐药性及抗生素地区敏感性, 喹诺酮类和头孢曲松是常用药物[16-18].

2.2 肝性脑病 急性出血后氨的生成增加, 肝硬化患者门体分流及电解质失衡等均可导致肝性脑病. 可给予乳果糖口服或鼻饲以预防. 有研究表明, 乳果糖与利福昔明合用优于乳果糖单药治疗[19].

2.3 急性肾功能衰竭 急性肾功能衰竭是肝硬化患者的严重并发症, 一旦发生死亡率极高. 因此不应只专注于出血本身, 更应采取措施预防肾功能衰竭[9,20,21]. 要注意尿量多少, 最好维持尿量在50 mL/h以上. 液体复苏, 预防感染及避免应用肾毒性药物可减少肾衰发生[13].

3 药物治疗

3.1 降门脉压药物

3.1.1 血管加压素: 血管加压素又称抗利尿激素, 主要机制是: 通过对内脏血管的收缩作用, 减少门静脉血流量, 降低门脉及其侧支循环的压力, 从而控制食管、胃底静脉曲张出血[22]. 但该药的不良反应较多, 有腹痛、腹泻、诱发心绞痛、血压升高等. 有实验表明, 应用血管加压素后, 32%-64%患者出现不同程度不良反应, 25%患者不能耐受而停药, 尽管部分研究认为血管加压素与硝酸酯类合用, 可以提高两者的降门静脉压作用, 降低两者的不良反应[23], 目前该药较少应用.

3.1.2 特利加压素: 特利加压素是血管加压素合成类似物. 其本身不具生物活性, 但其氨基乙酰基断裂后缓慢持续释放血管加压素引起内脏血管收缩, 较垂体后叶素不良反应明显减少, 但价格贵[24].

3.1.3 生长抑素及其类似物: 可明显减少门脉及其侧支循环血流量, 止血效果肯定, 因不伴全身血流动学改变, 故短期使用几乎没有严重不良反应[24]. 生长抑素半衰期短, 用法为首剂250 μg静脉缓注, 继以250 μg/h持续静脉滴注, 因半衰期极短, 应注意滴注过程中不能中断, 若中断超过5 min, 应重新注射首剂. 可连续应用2-5 d. 奥曲肽(octreotide)是8肽的生长抑素拟似物, 该药半衰期较长, 常用量为首剂100 μg静脉缓注, 继以25-50 μg/h持续静脉滴注. 多数报道控

创新盘点

本文强调门脉高压静脉曲张出血并发症的预防及治疗, 综述了药物、内镜及放射介入治疗的最新进展.

制急性出血优于垂体后叶素[25,26]. 生长抑素及其类似物不良反应极少, 偶见轻度血糖升高和腹部绞痛.

3.2 一般止血药物 维生素K1、酚磺乙胺、氨甲苯酸、氨基己酸等可以通过促进凝血因子合成, 抑制纤维蛋白的溶解, 降低毛细血管渗透性的作用达到止血的目的[27].

3.3 抑酸剂 H2受体拮抗剂(西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁等); H^+-K^+-ATP酶抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑、潘托拉唑钠、雷贝拉唑钠、埃索美拉唑)等可通过抑制胃酸分泌, 提高胃内pH值, 促进血小板聚集和纤维蛋白凝块形成, 避免血凝块过早溶解, 有利于止血和预防再出血, 是控制急性出血的基础用药[28,29].

4 三腔二囊管和食管支架

三腔二囊管压迫止血主要用于药物治疗无效的食管、胃底静脉曲张出血. 止血率50%-80%. 但患者常因痛苦很难接受或坚持, 放气后再出血率高, 且有窒息、食管破裂等严重并发症. 国内外学者提倡用于紧急暂时止血, 作为内镜或介入治疗前的过渡治疗. 近年国外学者报道自膨式食管支架用于急性食管静脉曲张出血, 较三腔二囊管止血率高, 严重并发症少, 但与三腔二囊管类似, 食管支架移除后再出血率高, 目前仅是内镜或介入治疗前的临时选择[30-32].

5 内镜下治疗

对考虑静脉曲张出血患者, 应及早行内镜检查, 原则上不应晚于出血后的12 h. 如镜下证实静脉曲张出血, 应立即进行内镜下治疗. 目前推荐血管活性药物联合内镜治疗作为急性食管静脉曲张出血的标准治疗[33]. 荟萃分析表明, 内镜下食管静脉曲张套扎(endoscopic variceal ligation, EVL)优于内镜下硬化剂注射[34]. EVL是控制急性食管静脉曲张出血的首选内镜治疗方法, 当EVL治疗失败, 可进行内镜下硬化剂注射治疗[35]. 对于急性胃静脉曲张出血, 食管胃静脉曲张(GOV)1型的治疗与食管静脉曲张一致. GOV2型和孤立的胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)1型, 内镜下组织黏合剂注射被推荐作为首选的内镜下止血治疗措施[28,30,31].

6 放射介入治疗

6.1 经颈静脉肝内门体分流术 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)应用于临床已20余年, 在经历了一系列观念、技术、器材和联合药物治疗的探索后, 其有效性和安全性日渐成熟. TIPS通过在肝静脉和门静脉之间的肝实质内建立分流道, 以微创的方式, 从结构上显著减低门静脉阻力. 对急性门脉高压大出血的患者, 在维护气道通畅, 血循环稳定的基础上, 根据各医院的条件, 考虑: (1)补救性TIPS, 是药物联合内镜治疗失败的二线方案; (2)早期TIPS, 即在大出血后72 h内, 将TIPS作为抢救的一线方案. 早期TIPS止血成功率≥95%, 较药物联合内镜治疗能更加有效控制致命性大出血及减少再出血, 提高患者生存率[36,37]. 对于入院24 h内测肝静脉压力梯度>20 mmHg, 或Child-Pugh B级, 或Child-Pugh C级但评分<13分的患者者, 从早期TIPS中获益更多, 推荐TIPS作为一线治疗[13,36].

6.2 经皮经肝曲张静脉栓塞 经皮经肝曲张静脉栓塞(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)较内镜治疗的优势在于能显示全部的曲张静脉及门体分流的程度, 通过超选插管栓塞胃冠状静脉主干及其分支, 特别是能闭塞某些内镜下无法套扎的曲张静脉, 基本达到手术断流的效果[38-40]. 大量临床研究[41,42]已证实PTVE术的短期止血效果优于内镜治疗. 而在保护肝功能及减少肝性脑病发生率方面, 与TIPS相比也具有不可忽视的优势, 特别是对于Child-Pugh C级患者能有效提高患者生存率.

6.3 逆行性经静脉球囊栓塞术 在门脉高压症所引起的食管胃静脉曲张中, 孤立性胃静脉曲张约占5%-12%, 其特点是静脉曲张局限在胃底或贲门区, 胃镜下呈结节样或瘤样, 不伴有明显的食管静脉曲张[43]. IGV出血凶险、死亡率高. 因IGV患者常存在特殊的、广泛的门腔侧枝循环, 包括胃肾静脉分流, 胃膈静脉分流及胃心包静脉分流等, 内镜下IGV患者曲张静脉内注射组织黏合剂及碘油, 可能通过胃肾等静脉分流道进入下腔静脉并引起致命性的脏器栓塞, 内镜下治疗难度大、效果差及风险高[44-46]. 逆行性经静脉球囊栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration,

BRTO)通过门脉高压患者的胃肾分流静脉逆行栓塞治疗胃底曲张静脉, 适用于存在胃肾静脉分流的胃底静脉曲张患者[47-49]. 与TIPS相比, BRTO对肝功能储备、血氨水平要求较低, 但有增加门脉压力, 加剧食管静脉曲张、腹水等潜在风险[13].

7 结论

急性食管胃静脉曲张出血是肝硬化门脉高压危及生命的严重并发症, 除紧急止血外, 还应注重维持血液循环和保证呼吸道通畅, 注意预防和治疗并发症. 目前药物联合内镜治疗是急性静脉曲张出血的一线治疗. 对药物联合内镜治疗失败者可行补救性TIPS术挽救生命. 随着放射介入技术日渐成熟及覆膜支架的出现, TIPS应用更加广泛, 对入院24 h内测肝静脉压力梯度>20 mmHg, 或Child-Pugh B级, 或Child-Pugh C级但评分<13分的患者者, 推荐TIPS作为一线治疗. 三腔二囊管压迫止血和自膨式食管支架是TIPS术前的临时过渡选择. PTVE能显示全部的曲张静脉及门体分流的程度, 通过超选插管栓塞胃冠状静脉主干及其分支, 特别是能闭塞某些内镜下无法套扎的曲张静脉, 止血效果明显, 且再出血率低. 对于难治性胃静脉曲张出血, 尤其是存在门腔侧枝循环, 如胃肾静脉, 胃膈静脉分流及胃心包静脉分流的患者, BRTO成功率、安全性高. 药物、内镜技术及放射介入技术的发展, 急性静脉曲张出血的诊治取得了长足进步, 医生可根据当地医疗条件选择相应方法.

8 参考文献

1 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-681 [PMID: 11547722]
2 Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424 [PMID: 3873388 DOI: 10.1002/hep.1840050313]
3 Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261 [PMID: 16306522 DOI: 10.1056/NEJMoa044456]
4 Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2008; 9: 992-1005 [DOI: 10.1056/j.gassur.2004.09.028]
5 Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809 [PMID: 6970703]
6 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586]
7 Augustin S, Altamirano J, González A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, Azpiroz F, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1787-1795 [PMID: 21625271 DOI: 10.1038/ajg.2011.173]
8 Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834 [PMID: 7768389 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90146-9]
9 Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-676 [PMID: 11584362 DOI: 10.1053/jhep.2001.27830]
10 Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pilar Pizcueta M, Rodés J. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: influence of the extent of portal-systemic shunting. *Hepatology* 1989; 9: 808-814 [PMID: 2714733 DOI: 10.1002/hep.1840090603]
11 Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986; 90: 1232-1240 [PMID: 3956942]
12 Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1391-1394 [PMID: 12818286 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07467.x]
13 Satapathy SK, Sanyal AJ. Nonendoscopic management strategies for acute esophagogastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 819-833 [PMID: 25440928]
14 Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2193-2197 [PMID: 10445549]
15 Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 193-200 [PMID: 12678337 DOI: 10.1080/00365520310000690]
16 Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153 [PMID: 10673079 DOI: 10.1016/

应用要点

本文复习往期经典文献及近期发表文献, 对食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗技术及治疗进展系统的综述, 有较重要的临床意义.

名词解释

球囊导管逆行经静脉栓塞: 该技术是通过门脉高压患者的胃肾分流静脉逆行栓塞治疗胃底曲张静脉, 适用于存在胃肾静脉分流的胃底静脉曲张患者;
经皮经肝食管胃曲张静脉栓塞术: 是经皮肤、肝脏穿刺至肝内门静脉分支, 选择性地进行胃冠状静脉(胃左静脉)、胃短静脉插管, 用栓塞材料闭塞血管, 达到治疗与预防食管静脉曲张出血的一种介入性治疗方法, 亦是控制食管胃底静脉曲张大出血的一种有效的非手术止血方法;
经颈静脉肝内门体分流术: 是一种采用放射介入技术, 在肝静脉和门静脉右支之间建立一个通道, 该通道通过一个可扩张的金属支架保持通畅. 将门静脉系统的血液分流到体循环, 从而降低门静脉压力的非外科手术. 经颈静脉肝内门体分流术具有创伤小、成功率高、并发症低、适应症广、降低门静脉压力显著及控制食管静脉曲张出血疗效可靠等特点.

S0168-8278(00)80201-9]

17 Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-1056; quiz 1285 [PMID: 17030175 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.010]

18 Agarwal A, Kumar SS, Sadasivan J, Kate V. Antibiotic prophylaxis in the prevention of rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6: 24-29 [PMID: 25709348 DOI: 10.4103/0976-500X.149139]

19 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463 [PMID: 23877348 DOI: 10.1038/ajg.2013.219]

20 Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, Wiesner RH. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004; 39: 764-769 [PMID: 14999695]

21 van Bogaert A, Wellens D, van Bogaert PP, Martin JJ, De Wilde A. Characteristics of hypotension elicited by electrical stimulation of the lateralhypothalamusin anaesthetized dogs. *Arch Int Physiol Biochim* 1976; 84: 35-46 [PMID: 060972 DOI: 10.4254/wjh.v4.i9.628]

22 Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology* 1990; 11: 1066-1078 [PMID: 2194921 DOI: 10.1002/hep.1840625]

23 Bosch J, Groszmann RJ, García-Pagán JC, Terés J, García-Tsao G, Navasa M, Mas A, Rodés J. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 1989; 10: 962-968 [PMID: 2511136]

24 Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, Chang SJ, Lee SS. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 631-635 [PMID: 15743362 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41381.x]

25 Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology* 2002; 35: 1305-1312 [PMID: 12029614 DOI: 10.1053/jhep.2002.33469]

26 Agostini C, Sessa A. [The secretion of hepatic triglycerides in adrenalectomized rats]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1968; 44: 523-525 [PMID: 5674868 DOI: 10.1002/14651858.CD000193.pub2]

27 盖保东, 王正峰, 刘东. 门脉高压性胃病. 中国普外基础与临床杂志 2008; 15: 880-882

28 田相国, 张春清. 门静脉高压并食管胃底静脉曲张出血的治疗策略. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 354-356

29 Hosokawa Y. Mucosal lesions of the stomach in liver cirrhosis with a special reference to phospholipid metabolism. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 329-335 [PMID: 1889690]

30 Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 35-42 [PMID: 24955303 DOI: 10.1007/s11901-014-0221-y]

31 Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5035-5050 [PMID: 23964137]

32 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659 [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339]

33 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356]

34 Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzó J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560-567 [PMID: 16904224]

35 D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-1291 [PMID: 12730868]

36 中华医学会消化病学分会. 消化介入学组经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化门静脉高压共识意见. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 210-213

37 D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-1624 [PMID: 17101332]

38 Zhang CQ, Liu FL, Liang B, Xu HW, Xu L, Feng K, Liu ZC. A modified percutaneous transhepatic varices embolization with 2-octyl cyanoacrylate in the treatment of bleeding esophageal varices. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 463-469 [PMID: 19142166 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31817ff90f]

39 Zhang CQ, Liu FL, Liang B, Sun ZQ, Xu HW, Xu L, Feng K, Liu ZC. A modified percutaneous transhepatic variceal embolization with 2-octyl cyanoacrylate versus endoscopic ligation in esophageal variceal bleeding management: randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2258-2267 [PMID: 18038208]

40 Tian X, Wang Q, Zhang C, Liu F, Cui Y, Liu F, Liu J. Modified percutaneous transhepatic variceal embolization with 2-octylcyanoacrylate for bleeding gastric varices: long-term follow-up outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 502-509 [PMID: 21785101 DOI: 10.2214/AJR.10.6005]

41 杨卷红, 吴博云, 李金保, 薛克. 急诊PTVE治疗肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 548-549

42 王广川, 胡锦华, 冯华, 吴蕾, 崔屹, 权启镇, 张春清. 改良经皮经肝食管胃曲张静脉栓塞术与经颈静脉肝内门体支架分流术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血近期疗效比较. 中华消化病与影像杂志 2012; 2: 364-370

43 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.058]

44 Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1-17 [PMID: 16803599 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02965.x]

45 Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, Takase Y. Correlation between endoscopic and angiographic findings in patients with esophageal and isolated gastric varices. *Dig Surg* 2001; 18: 176-181 [PMID: 11464006 DOI: 10.1159/000050126]

46 Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Kadouchi K, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Nakamura K, Arakawa T. Management of gastric fundal varices without gastro-renal shunt in 15 patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 448-453 [PMID: 18200669 DOI: 10.3748/wjg.14.448]

47 赵东强, 姜慧卿, 马俊骥, 王晓经, 刘增品, 赵琳, 张楠. 应用聚桂醇经BRTO治疗孤立性胃底静脉曲张23例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1412-1416

48 Saad WE, Sabri SS. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO): Technical Results and Outcomes. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 333-338 [PMID: 22942551 DOI: 10.1055/s-0031-1284460]

49 Sonomura T, Ono W, Sato M, Sahara S, Nakata K, Sanda H, Kawai N, Minamiguchi H, Nakai M, Kishi K. Three benefits of microcatheters for retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1373-1378 [PMID: 22493551 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1373]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

食管胃底静脉曲张破裂出血依然是肝硬化患者晚期常见且死亡率较高的消化内科危急重症之一, 今年来随着影像介入及内镜技术的进步, 新药物的不断出现, 该症的处理水平及抢救成功率不断提升. 本文作者详细复习了往期经典文献及近期发表文献, 对食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗进行了详细的复习, 对其技术及治疗进展系统的综述, 对同道参考意义较大.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5642

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5642-5648
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的研究进展

王从容, 陈莉萍, 谭 超

背景资料
肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 对这一途径的干预将为肝损伤疾病的治疗提供新的策略.

王从容, 陈莉萍, 谭超, 三峡大学第一临床医学院 湖北省宜昌市 443000

王从容, 副研究员, 主要从事预防保健研究.

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB307
宜昌市自然科学基金资助项目, No. A13301-14

作者贡献分布: 本文综述由王从容与陈莉萍完成; 谭超审校.

通讯作者: 谭超, 主管技师, 硕士, 443000, 湖北省宜昌市夷陵大道183号, 三峡大学第一临床医学院.
yczxyytanchao@sina.com
电话: 0717-6487147

收稿日期: 2015-07-02
修回日期: 2015-11-02
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Liver cell injury caused by bad habits

Cong-Rong Wang, Li-Ping Chen, Chao Tan

Cong-Rong Wang, Li-Ping Chen, Chao Tan, the First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China

Supported by: the Nature Science Foundation of Hubei Province, No. 2014CFB307; the Nature Science Foundation of Yichang, No. A13301-14

Correspondence to: Chao Tan, Technologist-in-charge, the First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China. yczxyytanchao@sina.com

Received: 2015-07-02
Revised: 2015-11-02
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Apoptosis and necrosis of liver cells induced by environmental or genetic factors are the main features of liver injury. Liver injury is usually caused by apoptosis of liver cells, which is controlled by a complex regulatory system involved in liver damage and secondary inflammation. This article aims to review liver injury caused by bad habits and the underlying molecular mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bad habits; Liver cell apoptosis; Liver injury; Molecular mechanisms

Wang CR, Chen LP, Tan C. Liver cell injury caused by bad habits. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5642-5648 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5642.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5642

摘要

肝损伤是由遗传变异及环境因素引起的一类以肝细胞凋亡与坏死为主要特征的肝脏疾病, 而肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 其各种信号通路的相互作用形成一个网络参与了肝损伤、继发炎症等反应的发生, 凋亡已被公认为肝损伤疾病的重要发病机制之一. 近年来针对肝细胞凋亡的研究取得了一些新的突破, 本文主要从现代人们不良生活习惯诱发肝脏疾病的角度阐述了其引起肝细胞凋亡的分子机制, 为预防肝损伤相关疾病提供一些新的理论依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 不良生活习惯; 肝细胞凋亡; 肝损伤; 分

同行评议者
俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 沈东炎, 副教授, 厦门大学附属第一医院中心实验室

子机制

核心提示: 本文主要从不良生活习惯诱导肝损伤的角度阐述肝细胞凋亡介导肝损伤的机制, 凋亡已经成为公认的肝损伤疾病重要发病机制之一, 对不同因素诱导肝细胞凋亡机制的研究、探索凋亡/抗凋亡调节靶点以及临床上对这些靶点的应用将为治疗肝损伤类疾病提供的新的策略.

王从容, 陈莉萍, 谭超. 不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5642-5648
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5642.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5642

0 引言

肝损伤是由遗传变异及环境因素, 包括酒精摄取、病毒感染、胆汁淤积、脂肪变性、药物滥用及自身免疫等多种刺激引起的一类以肝细胞凋亡、坏死、坏死性凋亡或自噬为特征的肝脏疾病. 其中, 以坏死和凋亡为主, 坏死是肝损伤的急性反应而凋亡则是慢性亚急性反应. 肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 对这一途径的干预将为肝损伤疾病的治疗提供新的策略. 随着生活水平和生活方式的改变, 很多不良个人习惯及社会因素导致的肝炎、酗酒、不良膳食、缺乏锻炼成为了肝损伤的主要因素. 除此之外, 药物滥用与胆汁淤积也是肝损伤的诱发因素, 据调查, 国内每年肝炎携带者死亡人数大约有30万[1], 而酗酒、缺乏锻炼、不良膳食等因素导致的死亡人数高达200多万[2]. 本文将从酗酒、高脂饮食等多种不良生活习惯的角度出发, 阐述其引起肝细胞凋亡的分子机制及潜在干预靶点的最新研究进展.

1 肝炎携带者与肝细胞凋亡性损伤的研究

一些肝炎携带者不能正视疾病导致治疗不当, 使病毒长期在肝细胞内复制并产生新病毒, 在这一过程中可引起一系列如炎性细胞因子和趋化因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、干扰素-γ(interferon-γ, INF-γ)、白介素(interleukin, IL)-10/12/22、趋化因子配体(chemokine ligand, CCL)3/4、趋化性细胞因子受体(chemotaxis cytokines receptor, CXCR)3的配体、干扰素诱导蛋白10(interferon induced protein, IP-10)、趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)5的配体及活性调节蛋白(regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES)的释放[3-6], 而这些炎性细胞因子及趋化因子又可通过各种通路引起肝细胞凋亡, 如细胞因子TNF-α可与肝细胞膜上的TNF-α受体结合, 依次活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase)8启动肝细胞的凋亡途径[7], 目前主要集中在乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒患者的研究上.

1.1 乙型肝炎病毒 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的典型特征就是一定水平的肝细胞坏死, 且肝脏以及血浆中TNF-α、TNFR1和Fas表达增加与肝损伤的级别有关[8]. 除了T淋巴细胞Fas表达增加外, 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞TRAIL表达也增加且与血清丙氨酸转移酶水平具有时间相关性, 同时临床上也发现慢性乙型肝炎患者肝脏中的TRAIL受体2表达是上调. 而在暴发性肝衰竭患者体内肝细胞凋亡区域有表达Fas的淋巴细胞渗透就是由HBV引起的, 同时HBV患者的中Fas介导的凋亡与血清中丙氨酸转氨酶的水平和组织学级别有关[9]. 研究[10]发现乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)可以上调TRAIL受体的表达, 增强肝细胞对TRAIL毒性的敏感性, 导致TRAIL介导的凋亡增加, 除此之外, 肝细胞Bax的表达与凋亡细胞核的数量是正相关继而可以反应肝细胞的凋亡情况. 因此, 病毒感染肝细胞后在细胞内复制并产生病毒蛋白, 会造成肝细胞损伤, 并在此基础上通过调节凋亡机制继而建立持久的感染和免疫逃逸, 进一步诱发慢性肝损伤、纤维化、肝硬化甚至肝癌等一系列继发性肝脏疾病, 而诱导靶细胞凋亡是这些病毒性肝病的一个共同特点[11].

1.2 丙型肝炎病毒 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)患者的基因组编码的结构蛋白core、E1、E2和P7以及非结构蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B也可以引起肝细胞的凋亡, 其中HCV核心蛋白一方面使TNF相关的TRAIL致敏继而引起肝细

相关报道
Booth等认为, 现代人们的不良生活习惯如长期缺乏锻炼、久坐、节食, 使身体机能减弱, 极易引发胆汁淤积等疾病, 而胆汁淤积是引起肝脏功能障碍、肝硬化和肝脏功能衰竭的一个重要因素.

同行评价
本文主要讲述各种不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的机制, 阐述内容有一定的总结参考价值.

胞凋亡[12,13], 另一方面与肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)结合通过增加有死亡结构域的Fas相关蛋白的表达启动TNF-α诱导的凋亡、并通过形成死亡诱导作用信号复合体启动Fas诱导的凋亡[14,15], NS3蛋白可以增加对Fas诱导的凋亡的敏感性[16]. 此外, Core、NS3、NS4B和NS5A是慢性HCV感染中的主要免疫原性蛋白, 而细胞角质蛋白18(M30)是可以反映进行性肝细胞凋亡的新抗原, 其在慢性丙型肝炎患者体内是升高的, M30或许可以代替反复的肝组织活检[17].

2 胆汁淤积与肝细胞凋亡性损伤的研究

Booth等[18]研究认为, 现代人们长期缺乏锻炼, 习惯长时间久坐、节食, 使身体机能减弱, 极易引发胆汁淤积等疾病, 而胆汁淤积是引起肝脏功能障碍、肝硬化和肝脏功能衰竭的一个重要因素. 胆汁淤积诱导肝损伤的典型凋亡机制是通过Fas依赖、Fas受体配体非依赖聚集的复合体招募凋亡TRAIL受体和TNF-α的级联反应诱导的[19]. 正常情况下, 胆汁酸被肝细胞快速分泌, 并被位于微管膜的转运蛋白转运, 而胆汁淤积时胆汁分泌受损导致肝细胞内胆汁酸(bile acid, TBAs)浓度升高, 当TBA浓度达到一定的阈值时靶向作用于胆汁酸调节囊泡, 同时Fas受体发生寡聚化, 并在没有配体时自我聚集. 激活的Fas受体复合物在质膜上引起Caspase8激活并启动凋亡的级联反应, 通过半光天冬酶介导的Fas依赖和非依赖机制诱导肝细胞凋亡[20]. 因此, 适当及有规律的锻炼可对肝损伤起到预防作用.

3 酒精的滥用与肝细胞凋亡性损伤的研究

马冠生等[21]研究认为: 受传统文化影响, 我国15岁以上居民男性饮酒比例为39.6%, 女性为4.5%, 随着经济的发展、物质供应的丰富以及对外交流的增加, 我国酒类消费人数呈逐渐上升. 而长期过量酒精的摄入将会导致酒精性肝病的发生. 急、慢性饮酒可诱发活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的产生, 降低细胞的抗氧化水平, 增强肝脏组织的氧化应激, 在人体代谢反应中, 自然情况下高活性ROS的产生是少量的, 然而暴露于酒精下之后, 大量ROS和细胞内复杂损伤分子如脂质、蛋白质和核酸反应活跃, 酒精诱导的氧化应激是酒精引起肝损伤过程中的重要机制, 很多信号分子参与其中[22]. 如细胞色素P4502E1(cytochrome P4502E1, CYP2E1)是ROS激发者, 在铁催化剂的存在下可产生超氧化物阴离子自由基、过氧化氢和强大的氧化剂如羟基自由基. 尽管在多种病理生理条件下CYP2E1的水平是升高的, 但酒精诱导的CYP2E1是其诱导肝细胞损伤过程中的重要因素. 除了氧化应激外, 酒精对肝细胞的影响还包括引起线粒体功能障碍、甲基化能力降低、内质网应激、囊泡运输受阻、蛋白酶体功能改变[23]. 在给动物喂食酒精后发现, 酒精处理后KCs对内毒素的敏感性增强, 促使了TNF-α和ROS的表达, 这些炎症介质引起肝细胞功能障碍、凋亡、坏死及导致特征性纤维化的细胞外基质蛋白的产生[24]. 酒精也可改变内毒素受体的表达和细胞内信号分子, 这些信号分子可引起KCs耐受, 导致先天性免疫损伤, 酒精性肝损伤也会使肝脏的实质和非实质细胞损伤, 如肝细胞、Kupffer细胞(Kupffer cell, KCs)均有凋亡体的发生[25]. 除此之外, 酒精还可改变肝窦内皮细胞的结构完整性、激活肝星状细胞, 活化的肝星状细胞转变成胶原产生细胞, 激发肝脏反复的损伤愈合反应继而导致细胞外基质蛋白的大量累积(主要是Ⅰ型胶原), 当胶原合成活跃而分解受阻时, 纤维化发生, 相反, 如果刺激因素、炎症被控制, 纤维化则被逆转. 而肝细胞凋亡、炎症反应和纤维化是大部分肝脏疾病尤其是酒精性肝损伤的显著特点, 因此, 适当限制酒精的摄入可有效减少肝损伤的发生[26].

4 不良膳食与肝细胞凋亡性损伤的研究

随着生活消费水平的提高, 高脂饮食等一些不良膳食的习惯较为普遍, 这使得高脂饮食引起的相关疾病也呈现出上升趋势[2], 非酒精性脂肪肝疾病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)就是一类由肝脏脂质代谢异常引起的包括单纯的脂肪变性及一系列复杂的包括脂肪性肝炎病变和不同程度的脂肪变性、炎症、气球样变和纤维化病理改变的疾病, 高脂饮食引起的肥胖就是NAFLD的主要危险因素[27,28]. 肥胖时, 储脂细胞和脂肪细胞对胰岛素产生抵抗作用, 导致高血糖、高血脂及非脂肪组织如肌肉和肝脏内的脂肪堆积, 肝

内脂肪的增加会损害肝脏内胰岛素通路并加快肝脏的糖异生. 在体外传代细胞中发现C-jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)可干扰胰岛素的作用, 且其可被一些炎性细胞因子、游离脂肪(free fatty acids, FFA)等因素激活继而与Ⅱ型糖尿病的发展有关, JNK可成为潜在的治疗靶点[29,30]. 在饮食性肥胖模型中, 死亡配体增敏可在体内独立激活JNK, 激活的JNK介导胰岛素抵抗和肝损伤, 同时, 单核巨噬细胞和脂肪细胞产生的炎性细胞因子如IL-6和TNF-α协同游离脂肪酸通过改变胰岛素受体基质的磷酸化水平调节胰岛素的敏感性, 由lipotoxic fat、线粒体、过氧化物酶或者微粒体CYP2E1、CYP4A酶介导的脂质氧化反应也增加[31,32]. 过量的ROS和脂质过氧化反应产物可被自由基中和反应清除, 而线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein-2, UCP-2)保护反应则可通过限制线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成来减少ROS的产生[33]. 抗氧化反应降低时细胞易发生线粒体损伤和凋亡损伤, 非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)最显著的一个特征就是FFA可引起肝细胞的脂毒性凋亡[34]. FFAs可激活细胞死亡的溶酶体途径、增加细胞对毒性细胞因子的敏感性, 在肝组织活检中可发现Fas、TNF受体和TRAIL受体2表达升高, 另外, FFAs可通过JNK刺激内在凋亡通路, 由细胞内Bim和Bax激活介导, 最终导致线粒体透化、细胞色素C释放和半胱天冬酶激活, 由此可见JNK依赖的脂性凋亡是受到促凋亡蛋白Bim/Bax激活调节的[35]. 饱和FFAs诱导Bim表达及细胞应激、导致持续的JNK活化并使得肝细胞对死亡受体(Fas和TRAIL)介导的凋亡敏感[36]. 肝细胞凋亡与肝脏炎症和纤维化密切相关, 内脏脂肪组织或者肠来源的炎性细胞因子进一步使肝脏发生氧化应激和细胞损伤, 尤其是TNF-α可通过诱导线粒体ROS、激活应激相关激酶继而抑制胰岛素途径促进糖异生、抑制脂联素的作用、降低脂联素水平(脂联素水平降低可增强对脂毒性的易感性并促使肝脏由单纯的脂肪变性向脂肪性肝炎甚至肝硬化发展)并减弱受体PPAR-γ的抗炎效应导致NAFLD加剧, NAFLD的第2次炎症反应和纤维化也随之而来[37-39]. 由此可见, 控制高脂饮食对肝细胞的损伤起到关键性的作用.

5 药物的滥用与肝细胞凋亡性损伤的研究

随着生活节骤的加快及生存压力的加大等因素, 人们普通对一些保健性药物及非处方性药物产生了依赖作用, 长期及过度服药,而肝脏是新陈代谢和消除外来物质的重要场所, 是药物毒性的首选靶器官[40]. 药物诱导的肝损伤(drug induced liver injury, DILI)可模拟多种急慢性肝脏疾病, DILI的发病机制主要包括细胞应激、线粒体障碍及特异性的免疫反应[41,42]. 目前认为线粒体是导致细胞凋亡、坏死及保护和损伤之间平衡的核心角色, 肝脏作为解毒中心不断处于细胞应激状态下, 细胞应激会打破炎性细胞因子的平衡继而促进(如IL-12)或抑制[如IL-4/10/13和单核细胞趋化活性蛋白1(activity of monocyte chemotactic protein 1, MCP1)]损伤, 因此肝细胞更容易受到TNF-α、Fas配体和INF-γ的致命影响[43-45]. TNF-α和Fas配体结合到细胞内死亡受体后受体相关死亡结构域蛋白随后激活启动Caspase8途径, Caspase8途径可通过激活效应器Caspase3/6/7启动凋亡程序. 在细胞器线粒体中, 药物及其代谢反应主要作用于线粒体呼吸链引起一系列有害反应如ATP耗竭、ROS产生、β氧化受抑、线粒体DNA损伤及线粒体膜通透性增加[46]. 当胞质内ROS和JNK激活物超过临界阈值后, 线粒体损伤引起线粒体膜通透性增加、释放细胞色素C并激活pro-Caspase9, 活化的pro-Caspase9随后激活可切割特定的靶蛋白的Caspase3, 最终导致凋亡性死亡, 若损伤足够严重将导致所有线粒体膜通透性增强、ATP迅速消耗随后发生坏死[47,48], 值得注意的是, 虽然本文一直围绕着肝细胞凋亡介导的肝损伤机制进行阐述, 但凋亡和坏死之间没有明显的界限, 同一种肝毒性可能引起多种死亡模式相伴发生, 这取决于剂量以及肝细胞的状态等情况. 毒性刺激引起的细胞死亡模式通常有浓度依赖性, 通常低剂量引起凋亡而高剂量引起坏死. 在多种机制中, 线粒体是细胞坏死、凋亡等连锁反应的中心角色, 线粒体途径同样可放大肝脏内相对较弱的死亡受体引起的凋亡信号[49,50]. 由此可见, 严格控制药物的滥用, 将有效的降低肝损伤等疾病的风险性.

6 结论

本文主要从不良生活习惯诱导肝损伤的角度阐述肝细胞凋亡介导肝损伤的机制, 凋亡已经成为公认的肝损伤疾病重要发病机制之一, 对不同因素诱导肝细胞凋亡机制的研究、探索凋亡/抗凋亡调节靶点以及临床上对这些靶点的应用将为治疗肝损伤类疾病提供的新的策略, 而不良生活习惯如大量酒精、脂肪的摄入是导致肝细胞损伤的重要诱因, 因此对这一类因素的控制将对肝细胞的保护起到至关重要的作用.

7 参考文献

1 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185]

2 Thomas GN, Wang MP, Ho SY, Mak KH, Cheng KK, Lam TH. Adverse lifestyle leads to an annual excess of 2 million deaths in China. *PLoS One* 2014; 9: e89650 [PMID: 24586936 DOI: 10.1371/journal.pone.0089650]

3 Giannitrapani L, Soresi M, Balasus D, Licata A, Montalto G. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2449-2455 [PMID: 23674845 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2449]

4 Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e996 [PMID: 24434519 DOI: 10.1038/cddis.2013.499]

5 Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6226-6235 [PMID: 24876743 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6226]

6 Brass A, Brenndörfer ED. The role of chemokines in hepatitis C virus-mediated liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4747-4779 [PMID: 24646914 DOI: 10.3390/ijms15034747]

7 Kim H, Ray R. Evasion of TNF-α-mediated apoptosis by hepatitis C virus. *Methods Mol Biol* 2014; 1155: 125-132 [PMID: 24788178 DOI: 10.1007/978-1-4939-0669-7_11]

8 Borges M, Rosa GT, Appelberg R. The death-promoting molecule tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) is not required for the development of peripheral lymphopenia or granuloma necrosis during infection with virulent Mycobacterium avium. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 407-416 [PMID: 21470210 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04385.x]

9 Arababadi MK, Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Kennedy D. Polymorphisms within Fas gene are not associated with occult hepatitis B virus infection: Polymorphisms within Fas gene in occult HBV infection. *Hepat Mon* 2011; 11: 23-26 [PMID: 22087112]

10 Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]

11 Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Miquel J, Sanz-de-Villalobos E. Hepatitis C virus-specific cytotoxic T cell response restoration after treatment-induced hepatitis C virus control. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3480-3491 [PMID: 25834312 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3418]

12 Lee S, Kim do Y. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 445-459 [PMID: 24574713 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.445]

13 Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014; 5: 52-58 [PMID: 24567801 DOI: 10.4239/wjd.v5.i1.52]

14 Sabri S, Idrees M, Rafique S, Ali A, Iqbal M. Studies on the role of NS3 and NS5A non-structural genes of hepatitis C virus genotype 3a local isolates in apoptosis. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 38-44 [PMID: 24845365 DOI: 10.1016/j.ijid.2014.01.010]

15 Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho-Filho RJ, Sampaio JP, El Batah PN, Silva GA, Carvente CT, Silva AE, Ferraz ML. Evidence of a significant role for Fas-mediated apoptosis in HCV clearance during pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2011; 16: 291-298 [PMID: 21555811 DOI: 10.3851/IMP1768]

16 Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, García-Garzón S, Lázaro A, Miquel J, Perna C, Sanz-de-Villalobos E. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3418-3430 [PMID: 24707125]

17 Sumer S, Aktug Demir N, Kölgelier S, Cagkan Inkaya A, Arpaci A, Saltuk Demir L, Ural O. The Clinical Significance of Serum Apoptotic Cytokeratin 18 Neoepitope M30 (CK-18 M30) and Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) Levels in Chronic Hepatitis B Patients with Cirrhosis. *Hepat Mon* 2013; 13: e10106 [PMID: 24032040 DOI: 10.5812/hepatmon.10106]

18 Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012; 2: 1143-1211 [PMID: 23798298 DOI: 10.1002/cphy.c110025]

19 Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 977-1010 [PMID: 23720337 DOI: 10.1002/cphy.c120020]

20 Goldberg AA, Titorenko VI, Beach A, Sanderson JT. Bile acids induce apoptosis selectively in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. *PeerJ* 2013; 1: e122 [PMID: 23940835 DOI: 10.7717/peerj.122]

21 马冠生, 杜松明, 郝利楠, 李艳平, 胡小琪, 孔灵芝. 中国成年居民过量饮酒现况的分析. 营养学报 2009; 31: 213-217

22 Qin L, Crews FT. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 5 [PMID: 22240163

DOI: 10.1186/1742-2094-9-5]
23 Park BJ, Lee YJ, Lee HR. Chronic liver inflammation: clinical implications beyond alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2168-2175 [PMID: 24605015 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2168]
24 Dai LL, Gong JP, Zuo GQ, Wu CX, Shi YJ, Li XH, Peng Y, Deng W, Li SW, Liu CA. Synthesis of endotoxin receptor CD14 protein in Kupffer cells and its role in alcohol-induced liver disease. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 622-626 [PMID: 12632533]
25 Casey CA, Lee SM, Aziz-Seible R, McVicker BL. Impaired receptor-mediated endocytosis: its role in alcohol-induced apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1: S46-S49 [PMID: 18336663 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05275.x]
26 Law BA, Carver WE. Activation of cardiac fibroblasts by ethanol is blocked by TGF-β inhibition. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 1286-1294 [PMID: 23528014 DOI: 10.1111/acer.12111]
27 Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5169-5176 [PMID: 23394091]
28 Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12956-12980 [PMID: 25278691 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12956]
29 Vallerie SN, Furuhashi M, Fucho R, Hotamisligil GS. A predominant role for parenchymal c-Jun amino terminal kinase (JNK) in the regulation of systemic insulin sensitivity. *PLoS One* 2008; 3: e3151 [PMID: 18773087 DOI: 10.1371/journal.pone.0003151]
30 Zhang X, Xu A, Chung SK, Cresser JH, Sweeney G, Wong RL, Lin A, Lam KS. Selective inactivation of c-Jun NH2-terminal kinase in adipose tissue protects against diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes* 2011; 60: 486-495 [PMID: 21270260 DOI: 10.2337/db10-0650]
31 Szalowska E, van der Burg B, Man HY, Hendriksen PJ, Peijnenburg AA. Model steatogenic compounds (amiodarone, valproic acid, and tetracycline) alter lipid metabolism by different mechanisms in mouse liver slices. *PLoS One* 2014; 9: e86795 [PMID: 24489787 DOI: 10.1371/journal.pone.0086795]
32 Rogue A, Anthérieu S, Vluggens A, Umbdenstock T, Claude N, de la Moureyre-Spire C, Weaver RJ, Guillouzo A. PPAR agonists reduce steatosis in oleic acid-overloaded HepaRG cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 276: 73-81 [PMID: 24534255 DOI: 10.1016/j.taap.2014.02.001]
33 Park JW, Jeong G, Kim SJ, Kim MK, Park SM. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 491-497 [PMID: 17376039]
34 Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2011; 83: 124-133 [PMID: 21042023 DOI: 10.1159/000318741]
35 Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, Beilfuss A, Schmitt J, Hannivoort RA, Kilicarslan A, Rust C, Berr F, Tschopp O, Gerken G, Friedman SL, Geier A, Canbay A. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406 [PMID: 23299969 DOI: 10.1002/hep.26225]
36 Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, Bellentani S. Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9038-9049 [PMID: 25083077 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9038]
37 Zheng H, Li S, Ma L, Cheng L, Deng C, Chen Z, Xie C, Xiang M, Jiang W, Chen L. A novel agonist of PPAR-γ based on barbituric acid alleviates the development of non-alcoholic fatty liver disease by regulating adipocytokine expression and preventing insulin resistance. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 244-251 [PMID: 21463618 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.033]
38 Ma L, Xie C, Ran Y, Liang X, Huang L, Pei H, Chen J, Liu J, Sang Y, Lai H, Peng A, Xiang M, Wei Y, Chen L. Synthesis and biological evaluation of 5-benzylidenepyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione derivatives for the treatment of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Med Chem* 2012; 55: 9958-9972 [PMID: 23025244 DOI: 10.1021/jm301164y]
39 Yang SY, Zhao NJ, Li XJ, Zhang HJ, Chen KJ, Li CD. Ping-tang Recipe () improves insulin resistance and attenuates hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese rats. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 262-268 [PMID: 22457136 DOI: 10.1007/s11655-012-1023-0]
40 Thyagarajan B, Alagusundaramoorthy SS, Agrawal A. Atrial Fibrillation Due to Over The Counter Stimulant Drugs in A Young Adult. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD05-OD07 [PMID: 26435989 DOI: 10.7860/JCDR/2015/13483.6330]
41 von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 219-223 [PMID: 23391366 DOI: 10.5414/CP201835]
42 Cerda C, Bruguera M, Parés A. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5381-5384 [PMID: 23983444 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5381]
43 Badmann A, Langsch S, Keogh A, Brunner T, Kaufmann T, Corazza N. TRAIL enhances paracetamol-induced liver sinusoidal endothelial cell death in a Bim- and Bid-dependent manner.

Cell Death Dis 2012; 3: e447 [PMID: 23254290 DOI: 10.1038/cddis.2012.185]
44 Badmann A, Keough A, Kaufmann T, Bouillet P, Brunner T, Corazza N. Role of TRAIL and the pro-apoptotic Bcl-2 homolog Bim in acetaminophen-induced liver damage. *Cell Death Dis* 2011; 2: e171 [PMID: 21654829 DOI: 10.1038/cddis.2011.55]
45 Schneider-Jakob S, Corazza N, Badmann A, Sidler D, Stuber-Roos R, Keogh A, Frese S, Tschan M, Brunner T. Synergistic induction of cell death in liver tumor cells by TRAIL and chemotherapeutic drugs via the BH3-only proteins Bim and Bid. *Cell Death Dis* 2010; 1: e86 [PMID: 21368859 DOI: 10.1038/cddis.2010.66]
46 Lucena MI, García-Martín E, Andrade RJ, Martínez C, Stephens C, Ruiz JD, Ulzurrun E, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Durán JA, De Dios AM, Guarner C, Soriano G, Borraz Y, Agundez JA. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 52: 303-312 [PMID: 20578157 DOI: 10.1002/hep.23668]
47 Buness A, Roth A, Herrmann A, Schmitz O, Kamp H, Busch K, Suter L. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity. *PLoS One* 2014; 9: e97249 [PMID: 24836604 DOI: 10.1371/journal.pone.0097249]
48 Mattes W, Davis K, Fabian E, Greenhaw J, Herold M, Looser R, Mellert W, Groeters S, Marxfeld H, Moeller N, Montoya-Parra G, Prokoudine A, van Ravenzwaay B, Strauss V, Walk T, Kamp H. Detection of hepatotoxicity potential with metabolite profiling (metabolomics) of rat plasma. *Toxicol Lett* 2014; 230: 467-478 [PMID: 25086301 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.07.021]
49 Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6990-7003 [PMID: 24758937 DOI: 10.3390/ijms15046990]
50 Feng S, He X. Mechanism-based inhibition of CYP450: an indicator of drug-induced hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 921-945 [PMID: 24016115]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5649

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5649-5654
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

脑源性神经营养因子在肠道中作用的研究进展

梁 超, 徐 斌

梁超, 徐斌, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合实验室 江苏省南京市 210023

梁超, 在读博士, 主要从事针刺效应规律及机制研究.

国家重点基础研究发展计划("973")基金资助项目, No. 2011CB505206
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202744, 81373749
江苏省高校自然科学研究面上基金资助项目, No. 11KJB360008
江苏省高校青蓝工程优秀科技创新团队基金资助项目, No. CXLX13_586

作者贡献分布: 本文由梁超综述; 徐斌选题和审校.

通讯作者: 徐斌, 研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第二临床医学院针药结合实验室. xuuuux@sina.com
电话: 025-86798095

收稿日期: 2015-09-10
修回日期: 2015-11-16
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-18

Advances in understanding role of brain-derived neurotrophic factor in physiological and pathological processes in the intestinal tract

Chao Liang, Bin Xu

Chao Liang, Bin Xu, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Second Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program ("973" Program), No. 2011CB505206; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81202744 and 8137349; Natural Science Research Project of Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. 11KJB360008; Outstanding Scientific and Technological Innovation Team Projects of Cyanine Engineering in Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. CXLX13_586

Correspondence to: Bin Xu, Researcher, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, the Second Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xuuuux@sina.com

Received: 2015-09-10
Revised: 2015-11-16
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-18

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor is a kind of neurotrophic substance. In recent years, besides the central nervous system, brain-derived neurotrophic factor was also found to be expressed abundantly in the gastrointestinal tract, and it plays an important role in the development of the enteric nervous system and in regulating intestinal motility and visceral sensitivity. In this article, we review the role of brain-derived neurotrophic factor in the intestinal tract, and discuss its possible role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome, with an aim to provide new ideas for clinical treatment of gastrointestinal diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Brain-derived neurotrophic factor; Intestinal motility; Visceral sensitivity; Irritable bowel syndrome

背景资料
脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族成员之一, 广泛作用于中枢和周围神经元, 近些年发现在肠道中亦有大量表达, 与肠道动力和内脏高敏感有关. 而越来越多证据表明内脏高敏感和肠动力异常在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制起重要作用, 因此本文针对肠道内BDNF并联系在IBS中作用进行深入的探讨.

同行评议者
姜宏, 教授, 青岛大学

研发前沿
BDNF可以调节肠道动力, 同时影响内脏感觉. 其表达异常升高, 不仅引起肠动力加快, 还可引起内脏高敏, 引发内脏痛. 恢复BDNF水平, 有望成为缓解胃肠相关症状的新途径.

Liang C, Xu B. Advances in understanding role of brain-derived neurotrophic factor in physiological and pathological processes in the intestinal tract. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5649-5654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5649.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5649

摘要
脑源性神经营养因子是神经营养物质的一种, 近些年发现除了在中枢系统外, 在胃肠也有大量的表达, 对肠神经系统发育有着重要的作用, 参与肠道动力调节和维持内脏敏感性. 本文综述了近年来关于脑源性神经营养因子影响肠道的研究进展, 联系肠易激综合征临床表现和相关发病机制, 讨论其在肠易激综合征中的相关作用, 为临床治疗胃肠道相关疾病提供新思路.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键字: 脑源性神经营养因子; 肠动力; 内脏高敏; 肠易激综合征

核心提示: 胃肠道内的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)参与调节肠动力及内脏敏感性, 在肠易激综合征(irritable bowel syndrome)中, "肠动力-BDNF-内脏高敏致痛"三者密切相关, 恢复BDNF表达水平有望成为临床治疗胃肠道相关疾病的新途径.

梁超, 徐斌. 脑源性神经营养因子在肠道中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5649-5654 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5649.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5649

0 引言
脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族成员之一, 广泛作用于中枢和周围神经元, 在神经元分化、发育存活中发挥重要作用[1-3]. 近些年发现BDNF不仅存在于神经系统, 在胃肠道亦有大量表达, 已有研究表明, BDNF能与P物质、降钙素基因相关肽等调节肠道感觉和动力的因子相互作用[4,5], 增强肠道蠕动, 并与肠道感觉异常、内脏高敏感有关[6,7], 在肠动力及神经元可塑性调节中发挥重要作用. 而越来越多证据表明内脏高敏感和肠动力异常在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制起重要作用[8,9]. 本文针对BDNF在肠道中作用并联系IBS, 探讨BDNF在IBS发病机制中的作用.

1 BDNF概述
BDNF最先由Brade等[10]从猪脑中提取的, 是一种含量较低的碱性蛋白, 随后的研究不断发现BDNF还在外周组织中表达, 如肠道、胰腺、肝等[11-13]. 人的BDNF基因定位于第11号染色体, 编码由247个氨基酸组成. 与BDNF相结合的受体主要分为两类[14,15]: 一类是高亲和性受体(the receptor tyrosine kinase B, TrkB), 另一类是低亲和性受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR). 在中枢神经系统内, BDNF与TrkB受体结合后, 受体分子二聚化, 其多个酪氨酸残基快速自动磷酸化, 这些活化的蛋白质可以通过激活3种信号通路来发挥其生物学功能[16-19], 其中TrkB-PI3K/Akt及TrkB-MEK/MAPK信号通路主要在神经元的分化、发育存活和突触可塑性调节方面发挥作用. TrkB-PLC/IP3信号传导途径激活后, 可使胞内的Ca^{2+}浓度升高, 升高的Ca^{2+}与其相应的受体结合, 进而引起下游的一系列反应, 包括突触囊泡的释放和离子通道的开放等, 发挥其生物学效应. p75NTR能与NTs结合, 主要介导细胞凋亡信号[20].

2 BDNF及受体在肠道中的表达
早期有学者通过原位杂交来检测肠道BDNF来源[21], 发现肠上皮、环形肌和肌间神经丛有大量BDNF mRNA表达, 但肠上皮细胞并不表达TrkB和P75NTR受体, 故而提示肠上皮可能是BDNF的重要来源, 但不是BDNF的靶器官. 在豚鼠回肠组织, 肌间神经丛和黏膜下神经丛发现大量BDNF及TrkB受体, 在向培养的鼠肠肌间神经丛加入外源性BDNF后, 发现其可以增强突触囊泡簇的密度并且易化突触囊泡内兴奋性神经递质的释放[22]. 在大鼠结肠组织中, 也发现了BDNF及相应的受体[23]. 此外, 在蛙和鱼等其他物种胃肠道内陆续证实了BDNF及受体的存在[24,25]. 在成人肠神经系统内, 通过对P75NTR和Trk族受体免疫组织化学双重标记[26], 结果显示Trk受体阳性表达高于P75NTR, 并与肥大细胞、淋巴结细胞等存在

免疫阳性, 且在炎性状态较正常表达更强烈, 说明神经营养因子通过相应受体相互作用, 在维持ENS完整性中发挥重要作用. 因此, 不同物种的肠道内及人的肠系统内都大量存在表达的BDNF及其相应受体, 且可能通过肠道内神经发挥作用.

3 BDNF与内脏感觉

肠道感觉属于内脏感觉,其传入神经主要分布于黏膜下神经丛和肌间神经丛, 在各级中枢内逐级传递, 最后在大脑中整合. 迷走神经主要传导肠道的非伤害性刺激信息, 而脊神经肠感觉纤维则主要传导伤害性刺激信息. 迷走神经感觉神经元发育、存活都需要多种神经营养因子, 小鼠在*BNDF*基因敲除后, 出生不久就表现出迷走神经发育异常[27], BDNF的不足可以影响胃肠迷走神经神经节内板末梢(intraganglionic laminar endings, IGLEs)的发育[28], 继而影响迷走神经传入功能. 早期有学者曾提出[29], 肠道某一特定部位BDNF选择性敲除可以用于研究迷走神经感觉神经元在肠道功能调节作用.

在正常健康大鼠背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)内, <10%的DRG表达BDNF, 而炎症状态下表达会出现增多[30]. 脊髓后角及DRG是感觉传导的重要站点, BDNF可以通过NGF-EPK和PI3K/Akt信号通路调节感觉神经元的表达, 适量的内源性BDNF可以维持感觉神经通路的正常功能, 但异常升高与慢性疼痛及高敏感密切相关[31]. 在调节内脏感觉上, BDNF可能并非完全单独发挥作用, 可与其他感觉相关因子相互作用. 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)被认为是介导内脏感觉中重要因子, 在DRG中, CGRP与TrkB受体存在共表达, BNDF可增强CGRP的表达[32]. 因此, BDNF可以协同CGRP共同参与介导内脏感觉.

4 BDNF在肠道中作用

4.1 BDNF对肠道影响 肠神经(enteric nervous system, ENS)是存在于胃肠壁内一个独立于大脑之外的完整神经网络, 含有大量的感觉、中间和运动神经元[33,34]. 其中感觉神经元感觉肠壁的张力和肠内容物等, 中间神经元形成了各肠神经元之间的信息链, 运动神经元则改变肠的活动性, 包括黏膜下丛、深肌丛及肌间神经丛, 可局部支配调节胃肠感觉、分泌、运动等多种功能[35]. 早期研究证实外源性BDNF可作用于胚胎干细胞诱导细胞分化为具有神经纤维束的肠神经节, 在ENS生长发育过程中发挥重要作用[36], 维持着ENS的正常发育, 而ENS的异常可直接导致胃肠道功能紊乱. 在小鼠*BNDF*基因敲除模型中发现[37], BDNF$^{(+/-)}$小鼠肠动力出现了明显下降. 外源性的BDNF可以改善肠道功能, 且肠动力提高与外源性BDNF呈剂量依赖关系, BDNF在肠道主要通过与TrkB受体相结合, 激活受体后引起PLC磷酸化, 最终引起平滑肌收缩, 其机制可能与调节P物质水平密切相关[38]. 相反, 通过使用TrkB-PLC/IP3通道拮抗剂可以阻断BDNF兴奋肠道作用[39]. 由此可知, BDNF可能具有神经递质的性质, 可增强兴奋性传导运动, 如BDNF显著增强兴奋性神经递质如P物质, 使突触囊泡释放易化增加, 对肠道动力发挥作用.

BDNF作为一种神经递质样或调控其他神经递质的角色, 还可参与调控内脏感觉. 有研究发现, 活化后的TrkB, 可以促进5-HT、CGRP等感觉因子的释放, 影响感觉信号的传导[40], 与内脏敏感性密切相关. 内脏高敏感是指内脏组织对刺激的感受性增强, 表现为引起各种感觉的容量或压力阈值降低, 对一定强度刺激的反应增强. 通过对小鼠结直肠扩张(CRD)发现, 对于伤害性刺激BDNF$^{(+/-)}$小鼠内脏敏感性较BDNF$^{(+/+)}$小鼠显著降低, 且在肠炎状态下, BDNF$^{(+/-)}$小鼠同样表现出低敏感状态[41], 说明一定水平的BDNF与内脏感觉关系密切, BDNF过度的缺失可引起内脏敏感性下降. 另有研究[42]通过在大鼠远端结肠注入三硝基苯磺酸(TNBS)引起肠道高敏, 使结肠感觉阈值显著降低, 但若提前给予BDNF抗体可提高感觉阈值, 相反若提前给予外源性BDNF感觉阈值则呈剂量依赖性下降, BDNF的异常增高还引起肠道敏感性的升高. 因此, 正常状态下BDNF维持内脏感觉的敏感性, 而BDNF水平的异常会改变肠道的敏感性.

4.2 BDNF和IBS IBS是临床常见的功能性胃肠疾病之一, 其发病机制目前尚不完全明确. 许多假说已提出解释IBS发病机制, 包括改变在肠道动力改变、内脏高敏感性、脑-肠调节途径、消化神经免疫功能感染后或炎症后的

相关报道 诸多研究发现BDNF不仅存在于中枢神经系统, 在胃肠道亦有大量表达, 并能与调节肠道感觉和动力的因子相互作用, 如P物质、降钙素基因相关肽等, 增强肠道蠕动, 同时还影响肠道感觉, 异常升高与内脏高敏感密切相关.

创新盘点

本文通过针对BDNF对肠道动力及内脏感觉等大量文献研究, 并联系IBS, 进一步展开肠道内的BDNF在IBS中变化情况, 为研究IBS发病机制及治疗提供新思路.

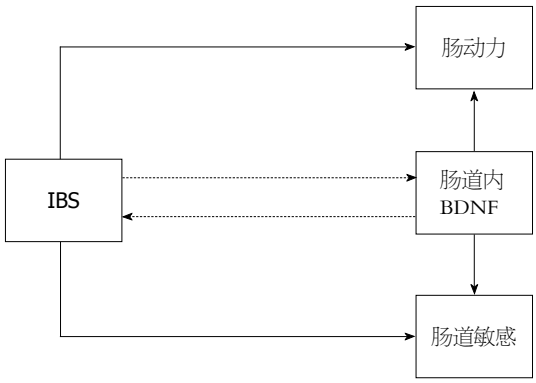


图 1 肠道内BDNF与IBS密切相关. BDNF: 脑源性神经营养因子; IBS: 肠易激综合征.

改变、肠道微生物群落和心理因素等[43-46]. 肠道动力的改变可直接导致胃肠道功能的紊乱, 从而出现便秘或腹泻等常见的临床症状. 此外, 内脏敏感性增高被认为是IBS主要的病理生理基础之一, 也是引起腹痛的重要原因, 因此有学者认为内脏高敏感是IBS的生物学标志[47,48].

有研究通过对大鼠反复避水应激(water avoidance stress, WAS)诱导的IBS模型中发现[49], 反复的WAS可导致肠动力加强, 粪便排除量增加, 此时结肠黏膜BDNF和TrkB受体都出现了表达增多, 若结肠经过BDNF预处理后可通过影响P物质加强环形肌收缩, 使用TrkB抗体处理后则可抑制此过程, 说明反复WAS引起结肠动力增强与内源性BDNF和TrkB受体升高有关. 而通过急慢性联合应激刺激(chronic acute combining stress, CAS)诱导IBS模型中也发现[50], 持续的应激刺激后, 结肠中BDNF表达显著增多, 而海马区BDNF表达下降, 且通过药物治疗恢复后, 海马区BDNF表达升高, 相应结肠部位的表达下降. 因此, IBS中肠动力的异常和内源性BDNF的表达水平密切相关, 另有最新的研究[51]指出IBS尤其是腹泻型(IBS-D)的患者结肠黏膜BDNF表达显著增高, 电镜下黏膜神经纤维超微结构损伤, 且与患者腹部不适的严重成都和频率相关, 此外, $BDNF^{(+/-)}$小鼠同$BDNF^{(+/+)}$小鼠相比, 内脏感知降低, 电镜下黏膜神经纤维出现退行性改变, 给予外源性BDNF后, 脊髓背根神经节内TrkB受体呈依赖性表达增加, 结肠感觉阈值呈剂量依赖性下降. 故而得知, IBS-D存在结肠BDNF表达增加, 连同黏膜神经支配的结构改变, 同时与腹部疼痛程度相关, 而BDNF维持内脏的敏感性, 因此, 除肠动力改变与BDNF相关外, 内源性的BDNF异常表达还可导致IBS患者的内脏痛[52]. 相反, 若阻断结肠中BDNF的信号传导, 则可减弱对CRD的反应, 其机制主要通过抑制/减弱BDNF表达继而降低内脏敏感性[40,41]. 因此, 在IBS中, 恢复BDNF表达水平可能是缓解IBS症状的重要因素.

5 结论

BDNF由神经营养因子家族成员延伸至神经递质样的角色, 在肠道动力和内脏敏感性中有重要调节作用, 因此研究BDNF在肠道相关疾病如IBS等发病机制的作用, 将有利于寻找更有效的治疗方法. 在IBS特别是IBS-D中, “肠动力-BDNF-内脏高敏致痛”三者紧密相关(图1), 恢复BDNF表达水平有望成为临床治疗胃肠道相关疾病的新思路.

6 参考文献

1 Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol* 2010; 70: 271-288 [PMID: 20186709 DOI: 10.1002/dneu.20774]
2 Chang DJ, Lee N, Choi C, Jeon I, Oh SH, Shin DA, Hwang TS, Lee HJ, Kim SU, Moon H, Hong KS, Kang KS, Song J. Therapeutic effect of BDNF-overexpressing human neural stem cells (HB1.F3.BDNF) in a rodent model of middle cerebral artery occlusion. *Cell Transplant* 2013; 22: 1441-1452 [PMID: 23044072 DOI: 10.3727/096368912X657323]
3 Yang Z, Qiao H, Sun Z, Li X. Effect of BDNF-plasma-collagen matrix controlled delivery system on the behavior of adult rats neural stem cells. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101: 599-606 [PMID: 23090850 DOI: 10.1002/jbm.a.34331]
4 He XP, Pan E, Sciarretta C, Minichiello L, McNamara JO. Disruption of TrkB-mediated phospholipase Cgamma signaling inhibits limbic epileptogenesis. *J Neurosci* 2010; 30: 6188-6196 [PMID: 20445044 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5821-09.2010]
5 Chen FX, Yu YB, Yuan XM, Zuo XL, Li YQ. Brain-derived neurotrophic factor enhances the contraction of intestinal muscle strips induced by SP and CGRP in mice. *Regul Pept* 2012; 178: 86-94 [PMID: 22800960 DOI: 10.1016/j.regpep.2012.07.001]
6 Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Strain-dependent variations in visceral sensitivity: relationship to stress, anxiety and spinal glutamate transporter expression. *Genes Brain*

Behav 2015; 14: 319-329 [PMID: 25851919 DOI: 10.1111/gbb.12216]
7 Johansson M, Norrgård O, Forsgren S. Study of expression patterns and levels of neurotrophins and neurotrophin receptors in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 398-409 [PMID: 17206664]
8 Lowén MB, Mayer E, Tillisch K, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Thorell LH, Ström M, Engström M, Walter S. Deficient habituation to repeated rectal distensions in irritable bowel syndrome patients with visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 646-655 [PMID: 25777251 DOI: 10.1111/nmo.12537]
9 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777 [PMID: 12055583]
10 Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982; 1: 549-553 [PMID: 7188352]
11 Cruz CD. Neurotrophins in bladder function: what do we know and where do we go from here? *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 39-45 [PMID: 23775873 DOI: 10.1002/nau.22438]
12 Steinkamp M, Schulte N, Spaniol U, Pflüger C, Hartmann C, Kirsch J, von Boyen GB. Brain derived neurotrophic factor inhibits apoptosis in enteric glia during gut inflammation. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR117-BR122 [PMID: 22460084]
13 Lucini C, Maruccio L, De Girolamo P, Castaldo L. Brain-derived neurotrophic factor in higher vertebrate pancreas: immunolocalization in glucagon cells. *Anat Embryol* (Berl) 2003; 206: 311-318 [PMID: 12649729]
14 Luikart BW, Parada LF. Receptor tyrosine kinase B-mediated excitatory synaptogenesis. *Prog Brain Res* 2006; 157: 15-24 [PMID: 17167900]
15 Xu R, Duan SR, Zhao JW, Wang CY. Changes in expression of BDNF and its receptors TrkB and p75NTR in the hippocampus of a dog model of chronic alcoholism and abstinence. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 703-710 [PMID: 26108098 DOI: 10.1590/1414-431X20154412]
16 Andero R, Choi DC, Ressler KJ. BDNF-TrkB receptor regulation of distributed adult neural plasticity, memory formation, and psychiatric disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 122: 169-192 [PMID: 24484701 DOI: 10.1016/B978-0-12-420170-5.00006-4]
17 Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 609-642 [PMID: 12676795]
18 Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-225 [PMID: 11057895]
19 Minichiello L, Calella AM, Medina DL, Bonhoeffer T, Klein R, Korte M. Mechanism of TrkB-mediated hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 2002; 36: 121-137 [PMID: 12367511]
20 Skeldal S, Sykes AM, Glerup S, Matusica D, Palstra N, Autio H, Boskovic Z, Madsen P, Castrén E, Nykjaer A, Coulson EJ. Mapping of the interaction site between sortilin and the p75 neurotrophin receptor reveals a regulatory role for the sortilin intracellular domain in p75 neurotrophin receptor shedding and apoptosis. *J Biol Chem* 2012; 287: 43798-43809 [PMID: 23105113 DOI: 10.1074/jbc.M112.374710]
21 Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol* 1999; 155: 1183-1193 [PMID: 10514401]
22 Boesmans W, Gomes P, Janssens J, Tack J, Vanden Berghe P. Brain-derived neurotrophic factor amplifies neurotransmitter responses and promotes synaptic communication in the enteric nervous system. *Gut* 2008; 57: 314-322 [PMID: 17965066]
23 Jardí F, Martínez V, Vergara P. NGF is involved in oral ovalbumin-induced altered colonic contractility in rats: evidence from the blockade of TrkA receptors with K252a. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e580-e590 [PMID: 23072452 DOI: 10.1111/nmo.12027]
24 Maruccio L, Castaldo L, de Girolamo P, Lucini C. Neurotrophin and Trk receptor-like immunoreactivity in the frog gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2004; 19: 349-356 [PMID: 15024696]
25 Radaelli G, Domeneghini C, Arrighi S, Castaldo L, Lucini C, Mascarello F. Neurotransmitters, neuromodulators, and neurotrophin receptors in the gut of pantex, a hybrid sparid fish (Pagrus major x Dentex dentex). Localizations in the enteric nervous and endocrine systems. *Histol Histopathol* 2001; 16: 845-853 [PMID: 11510976]
26 Kondyli M, Varakis J, Assimakopoulou M. Expression of p75NTR and Trk neurotrophin receptors in the enteric nervous system of human adults. *Anat Sci Int* 2005; 80: 223-228 [PMID: 16333918]
27 Murphy MC, Fox EA. Mice deficient in brain-derived neurotrophic factor have altered development of gastric vagal sensory innervation. *J Comp Neurol* 2010; 518: 2934-2951 [PMID: 20533354 DOI: 10.1002/cne.22372]
28 Biddinger JE, Fox EA. Reduced intestinal brain-derived neurotrophic factor increases vagal sensory innervation of the intestine and enhances satiation. *J Neurosci* 2014; 34: 10379-10393 [PMID: 25080597 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1042-14.2014]
29 Fox EA. A genetic approach for investigating vagal sensory roles in regulation of gastrointestinal function and food intake. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 9-29 [PMID: 16677865]
30 Lin YT, Ro LS, Wang HL, Chen JC. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 126 [PMID: 21958434 DOI: 10.1186/1742-2094-8-126]
31 Qiao LY. Neurotrophin signaling and visceral hypersensitivity. *Front Biol* (Beijing) 2014; 9: 216-224 [PMID: 25484893]
32 Qiao LY, Grider JR. Up-regulation of calcitonin

应用要点

本文对肠道内BDNF最新发现进行了相关研究, 为治疗及预防胃肠道疾病相关症状提供理论依据.

同行评价

本文综述了BDNF对肠道动力、内脏感觉和内脏敏感性调节作用的研究进展, 并以BDNF在肠易激综合征中的调节肠动力和肠敏感作用为例, 总结得出“肠动力-BDNF-内脏高敏致痛”三者紧密相关, 为研究BDNF在肠道相关疾病如IBS等发病机制的作用提供了新的信息.

gene-related peptide and receptor tyrosine kinase TrkB in rat bladder afferent neurons following TNBS colitis. *Exp Neurol* 2007; 204: 667-679 [PMID: 17303123]

33 Mazzuoli-Weber G, Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 408 [PMID: 26528136 DOI: 10.3389/fncel.2015.00408]

34 Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. Neuronal Differentiation in Schwann Cell Lineage Underlies Postnatal Neurogenesis in the Enteric Nervous System. *J Neurosci* 2015; 35: 9879-9888 [PMID: 26156989 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1239-15.2015]

35 Burns AJ, Roberts RR, Bornstein JC, Young HM. Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18: 196-205 [PMID: 19782301 DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.07.001]

36 Takaki M, Nakayama S, Misawa H, Nakagawa T, Kuniyasu H. In vitro formation of enteric neural network structure in a gut-like organ differentiated from mouse embryonic stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 1414-1422 [PMID: 16527901]

37 Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-derived neurotrophic factor augments peristalsis by augmenting 5-HT and calcitonin gene-related peptide release. *Gastroenterology* 2006; 130: 771-780 [PMID: 16530518]

38 Al-Qudah M, Anderson CD, Mahavadi S, Bradley ZL, Akbarali HI, Murthy KS, Grider JR. Brain-derived neurotrophic factor enhances cholinergic contraction of longitudinal muscle of rabbit intestine via activation of phospholipase C. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G328-G337 [PMID: 24356881 DOI: 10.1152/ajpgi.00203.2013]

39 Chen F, Yu Y, Wang P, Dong Y, Wang T, Zuo X, Li Y. Brain-derived neurotrophic factor accelerates gut motility in slow-transit constipation. *Acta Physiol* (Oxf) 2014; 212: 226-238 [PMID: 25164090 DOI: 10.1111/apha.12374]

40 Wang P, Chen FX, Du C, Li CQ, Yu YB, Zuo XL, Li YQ. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients. *Sci Rep* 2015; 5: 10121 [PMID: 25998025 DOI: 10.1038/srep10121]

41 Yang J, Yu Y, Yu H, Zuo X, Liu C, Gao L, Chen ZY, Li Y. The role of brain-derived neurotrophic factor in experimental inflammation of mouse gut. *Eur J Pain* 2010; 14: 574-579 [PMID: 19932037 DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.10.007]

42 Delafoy L, Gelot A, Ardid D, Eschalier A, Bertrand C, Doherty AM, Diop L. Interactive involvement of brain derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and calcitonin gene related peptide in colonic hypersensitivity in the rat. *Gut* 2006; 55: 940-945 [PMID: 16401692]

43 Brown H, Cartwright R. Re: The Relationship Between Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia, Chronic Fatigue and Overactive Bladder Syndrome: A Controlled Study 6 Years After Acute Gastrointestinal Infection. *Eur Urol* 2015; 68: 1099-1100 [PMID: 26545571 DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.048]

44 Wernersson R, Carlsson J. [Posttraumatic stress disorder is correlated to irritable bowel syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2015; 177: 1248-1252 [PMID: 26550632]

45 Fukudo S. Gut microbiota in irritable bowel syndrome. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2015; 112: 1956-1965 [PMID: 26537322 DOI: 10.11405/nisshoshi.112.1956]

46 Le Nevé B, Brazeilles R, Derrien M, Tap J, Guyonnet D, Ohman L, Törnblom H, Simrén M. Lactulose Challenge Determines Visceral Sensitivity and Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Oct 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26492847 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.039]

47 van Diest SA, Stanisor OI, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM. Visceral hypersensitivity in IBS: from bench to bedside. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 Suppl 2: S34-S35 [PMID: 22235465]

48 Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 2014; 5: 430-436 [PMID: 25184834 DOI: 10.4161/gmic.29796]

49 Quan X, Luo H, Fan H, Tang Q, Chen W, Cui N, Yu G, Xia H. Brain-Derived Neurotrophic Factor Contributes to Colonic Hypermotility in a Chronic Stress Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2316-2326 [PMID: 25963324 DOI: 10.1007/s10620-015-3695-8]

50 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 47-55 [PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]

51 Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, Chen FX, Yang J, Dong YY, Wang P, Li YQ. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gut* 2012; 61: 685-694 [PMID: 21997550 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300265]

52 Joo YE. Increased Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor in Irritable Bowel Syndrome and Its Correlation With Abdominal Pain (Gut 2012; 61: 685-694). *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 109-111 [PMID: 23350058 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.109]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5655

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5655-5661
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

维生素D在炎症性肠病中的作用机制

王 宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 王硕硕, 赵继梦, 黄 艳, 林晓映, 吴璐一

王宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 赵继梦, 黄艳, 林晓映, 吴璐一, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

王硕硕, 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院针灸科 上海市 200082

王宽, 在读硕士, 主要从事针灸治疗肠道疾病临床与基础研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81303033
上海市卫生系统优秀学科带头人计划资助项目, No. XBR2013106
新世纪优秀人才支持计划资助项目, No. NCET-13-0907
国家973计划项目资助项目, No. 2015CB554500

作者贡献分布: 论文写作由王宽完成; 文献检索由王宽与黄任佳完成; 资料筛选与整理分析由王硕硕、赵继梦、黄艳及林晓映共同完成; 刘慧荣指导; 吴焕淦与吴璐一审校.

通讯作者: 吴璐一, 助理研究员, 医学博士, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. luyitcm@163.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2015-10-15
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Mechanisms of action of vitamin D in inflammatory bowel disease

Kuan Wang, Ren-Jia Huang, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Shuo-Shuo Wang, Ji-Meng Zhao, Yan Huang, Xiao-Ying Lin, Lu-Yi Wu

Kuan Wang, Ren-Jia Huang, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Ji-Meng Zhao, Yan Huang, Xiao-Ying Lin, Lu-Yi Wu, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Shuo-Shuo Wang, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200082, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303033; Shanghai Health System Subject Chief Scientist Program, No. XBR2013106; Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET-13-0907; National Program on Key Basic Research Project (973 Program), No. 2015CB554500

Correspondence to: Lu-Yi Wu, Assistant Researcher, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. luyitcm@163.com

Received: 2015-10-15
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex chronic inflammatory disorder caused by the interaction of environmental, hereditary and immune factors. The etiology and pathogenesis of IBD remain unveiled. In recent years, growing attention has been paid to the role of vitamin D in immune-related diseases like IBD from traditional bone metabolism. Vitamin D not only participates in calcium and phosphorus metabolism but also alleviates IBD *via* regulating the immune cell factors, inducing antimicrobial peptide expression and maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier. In view of anti-inflammatory and immunomodulatory activities of vitamin D, this article discusses its role in IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Vitamin D; Immune regulation; Anti-inflammatory; Mucosal barrier

Wang K, Huang RJ, Wu HG, Liu HR, Wang SS, Zhao

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其病因和发病机制至今仍未明确. 近年来, 维生素D在调节机体免疫功能方面的作用备受关注, 相关研究热点也由传统的骨代谢疾病转向免疫系统疾病(如IBD), 鉴于维生素D具有广泛的抗感染和免疫调节作用, 深入研究维生素D在IBD中的作用机制显得尤为重要.

同行评议者
郅敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

研发前沿
维生素D除参与钙、磷代谢作用外, 还具有抗感染和免疫调节作用. 在IBD中, 肠道感染和免疫异常被认为是其发病的关键, 越来越多的国内外研究学者也在关注维生素D与IBD的关系. 因此, 仍需不断开展维生素D相关免疫学机制的研究.

JM, Huang Y, Lin XY, Wu LY. Mechanisms of action of vitamin D in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5655-5661 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5655.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5655

摘要
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由环境、遗传和免疫因素共同参与所导致的复杂的慢性炎性疾病, 炎症性肠病的病因和发病机制至今仍未明确. 近年来, 有越来越多致力于研究维生素D的学者逐渐将目光由传统骨代谢疾病转向免疫系统相关疾病(如IBD), 维生素D除参与钙、磷代谢外, 还可通过调节机体免疫细胞因子, 诱导表达抗菌肽以及维持肠黏膜屏障的完整性, 缓解炎症性肠病的疾病程度. 鉴于维生素D的抗感染和免疫调节作用, 本文就维生素D在炎症性肠病中的相关作用机制做一初步探讨.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 维生素D; 免疫调节; 抗感染; 黏膜屏障

核心提示: 维生素D可通过调节机体免疫细胞因子, 诱导表达抗菌肽以及维持肠黏膜屏障的完整性, 参与纠正机体免疫紊乱, 改善肠道菌群失衡, 从而缓解炎症性肠病的疾病程度. 本文就维生素D在炎症性肠病中的相关作用机制做重点阐述.

王宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 王硕硕, 赵继梦, 黄艳, 林晓映, 吴璐一. 维生素D在炎症性肠病中的作用机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5655-5661 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5655.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5655

0 引言
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD流行病学调查显示[1-4], IBD在北美、欧洲北部以及其他一些西方国家中的发生率和患病率较亚洲、欧洲南部及非洲国家高出很多, 然而近些年, 随着亚洲国家IBD患者病例报道数量的增加, IBD在亚洲国家的发病率已经呈现出了逐年上升的趋势. 众所周知, IBD的发病机制是以遗传易感性为基础, 环境因素参与, 黏膜免疫系统对肠腔内抗原物质的异常免疫应答造成肠道损伤, 其中肠道感染和免疫异常被认为是IBD发病的关键. 维生素D除了参与经典的钙、磷代谢外, 对调节机体免疫系统紊乱、改善肠道菌群失衡以及维持肠黏膜屏障完整也具有十分重要的作用. 正因为维生素D广泛的抗感染和免疫调节作用, 其在炎症性肠病中的作用机制被越来越多的国内外学者所关注并投入研究.

1 维生素D与维生素D受体
维生素D是人体所必需的营养物质, 主要通过摄取食物以及皮肤合成两大途径获得. 维生素D家族成员中最重要的主要是维生素D2和维生素D3. 人体经肠道系统消化吸收从食物中获取的维生素D2、维生素D3以及皮肤中7-脱氢胆固醇经紫外线照射生成的维生素D3进入人体血液循环, 所获得的维生素D3通过与血浆中维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)结合, 被转运至肝脏, 经肝细胞内25-羟化酶的羟基化作用形成25-(OH)D_3, 此为维生素D在人体内主要的存在形式, 25-(OH)D_3后又与α球蛋白结合并转移至肾脏被1-α羟化酶(CYP27B1)再次羟基化, 最终转化为具有生物活性的1,25-$(OH)_2D_3$, 发挥生物学功能[5-9]. 而1,25-$(OH)_2D_3$的生物效应的发挥需依赖于细胞内特异的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)介导调节靶基因转录来实现[10,11]. VDR是核内生物大分子, 广泛存在于体内各组织细胞中, VDR在维生素D发挥生物效应过程中扮演了重要的角色[12]. VDR分为细胞核受体(nVDR)和细胞膜受体(mVDR), 其中nVDR属于核受体超家族成员, 由甾体类激素核受体、甲状腺激素核受体和类视黄醇X受体组成. 1,25-$(OH)_2D_3$与nVDR结合后激活nVDR, 与视黄醇X受体(RXR)结合形成VDR/RXR异二聚体, 该二聚体复合物进而与维生素D效应元件(VDRE)特异性结合, 来调控靶基因转录与表达[6,13], 促进细胞的增殖分化, 从而最终起到免疫调节作用, VDR主要介导的是维生素D对靶细胞的生物效应. *VDR*和*CYP27B1*基因敲除小鼠的CD4 T细胞较野生型小鼠具有更多的活化表型和高表达的干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)及白介

素(interleukin, IL)-17[14]. *VDR*基因敲除小鼠较野生型小鼠有正常数量的FoxP3$^+$Treg细胞, 而1,25-$(OH)_2D_3$治疗可诱导FoxP3$^+$Treg细胞的分化[14,15].

2 维生素D的抗感染作用

固有免疫是机体的一种天然免疫防御功能, 固有免疫细胞能够吞噬、杀灭病原微生物, 对侵入人体的病原体迅速做出应答, 产生非特异免疫作用, 构成了机体抵御病原微生物入侵的第一道防线. 维生素D可调节机体的固有免疫应答, 释放相关细胞激素和趋化因子, 以抵抗病原微生物的侵害[16]. 目前已经证实, 维生素D对多种细菌感染具有明显的抗炎作用[17], 早在20世纪80年代, Rook等[18]就已经证明维生素D可以增强机体巨噬细胞的杀菌活性, 以对抗结核分枝杆菌. 有研究[19]表明, 维生素D可改善实验性结肠炎小鼠肠道的微生物异常. 机体内一些模式识别受体的表达可诱导抗菌肽产生并消灭细菌. 识别受体NOD2可识别细菌的肽聚糖, 并通过细胞内细菌的自我吞噬以及促进抗菌肽产生来消灭侵入机体的细菌[20], 而1,25-$(OH)_2D_3$可作用于机体的单核细胞, 诱发表达NOD2[21,22]. 病原识别受体Toll-like受体(Toll-like receptors, TLRs)识别细菌衍生出的配体, 通过细胞内一系列的信号转到途径, 诱导VDR及1-α羟化酶表达增加, 进而体内的25-$(OH)D_3$在1-α羟化酶羟基化作用下转化为1,25-$(OH)_2D_3$, 1,25-$(OH)_2D_3$与VDR结合后激活VDR, 从而诱导表达抗菌肽[23-25], 参与机体的固有免疫应答[26]. 在抗菌肽基因敲除的实验性结肠炎小鼠中, 疾病的发展程度要比野生型小鼠更加严重[27]. 抗菌肽具有广谱抗菌活性, 对细菌有很强的杀伤作用, 能促进机体的固有免疫应答作用. 在体循环中足量的1,25-$(OH)_2D_3$是诱导抗菌肽产生的必要条件[28]. 抗菌肽可通过与黏膜表面细菌相互作用, 使内皮细胞等免受细菌侵害, 对维持肠道菌群的平衡具有十分重要的作用[29].

3 维生素D与免疫细胞因子表达

在与IBD发生发展相关的众多因素中, 感染和免疫异常是其发病的关键. 维生素D除参与经典钙、磷代谢和抗感染的作用外, 还具有调节机体免疫系统紊乱的功能. 近些年来, 维生素D与免疫系统间的关系越来越受到国内外研究学者的关注[30,31]. 适应性免疫是经后天感染或人工预防接种而使机体获得的抵抗感染的能力. 机体内具有抗原特异性的T/B淋巴细胞在接受抗原刺激后, 经自身增殖分化为效应细胞, 从而产生一系列的免疫应答反应. 维生素D除对机体固有免疫系统具有调节作用, 对机体适应性免疫系统也具有重要作用[22]. 目前普遍认为, 维生素D对机体免疫系统相关疾病(如IBD)的发生发展起到非常重要的调节作用[32]. 已有研究证实[33,34], 体内的维生素D水平与一些免疫紊乱性疾病和炎症性疾病之间有着较高的易感性[35], 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 且维生素D的缺乏与病情的活动程度存在相关性. 1,25-$(OH)_2D_3$可分别通过影响活化的T、B淋巴细胞以及巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)来调节机体的固有免疫应答和适应性免疫应答. 1,25-$(OH)_2D_3$可以直接作用于Th1和Th17细胞等, 抑制T细胞增殖分泌IL-2、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子-α及IFN-γ等促炎细胞因子的能力[36-40], 同时可促进Th2和Treg免疫调控反应[12], 诱导Th2/Treg细胞分化, 上调相关免疫细胞因子IL-4、IL-10等[41-43], 并能促使T细胞由Th1向Th2转化, 抑制Th1功能, 并且限制因Th1引起的免疫反应而造成的潜在的组织损害, 从而抑制体内的炎症反应. DC是维生素D调节适应性免疫应答反应重要的靶细胞, 是目前所知最强的抗原提呈细胞[44], DC通过表达不同类型的细胞因子和趋化因子对T细胞增殖分化产生作用. 1,25-$(OH)_2D_3$可抑制单核细胞增殖分化为DC, 从而生成不成熟的DC, 这样就降低了DC刺激T细胞增殖分化的能力[45]. 维生素D可诱导DC表达和分泌IL-10, 而IL-10可抑制多种炎症因子的合成和生物活性, 是一种重要的炎症与免疫抑制因子. 维生素D可以调节免疫系统发育和功能, 其活性形式通过直接或间接抑制IBD致病T细胞的功能, 诱导抑制IBD发展的Treg细胞, 对维持机体内由Th1/Th17细胞介导的炎性反应以及由Th2/Treg细胞介导的免疫抑制反应之间的平衡具有重要作用[12,35,46]. 有研究[47]发现, 在T细胞、单核细胞和巨噬细胞中存在1,25-$(OH)_2D_3$对核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路的抑制作用. 体外实验表明[48,49], CD4$^+$T细胞在缺乏维生素D时, 分泌

相关报道
维生素D在IBD中主要通过调节机体免疫细胞因子、改善肠道微生物以及维持肠黏膜屏障完整来发挥其生物学作用. 已证实, 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 而且维生素D的缺乏与IBD的疾病程度呈相关性.

创新盘点

本文从维生素D与IBD之间的密切联系出发, 以维生素D参与抗感染和免疫调节作用为主要依据, 分别从肠道微生物、机体免疫细胞因子以及肠黏膜屏障3个方面详细阐述了维生素D在IBD中的作用机制.

IL-17细胞因子的量会增多, 而1,25-$(OH)_2D_3$的介入可以抑制Th17细胞, 下调IL-17mRNA水平, 改善Th1细胞介导的炎症反应.

4 维生素D与肠道黏膜屏障的完整

肠黏膜屏障是机体屏障系统的一个重要组成部分, 他由机械屏障、化学屏障、微生物屏障和免疫屏障组成, 构成了机体和周围环境之间的一道屏障, 他们各自具有不同的结构和调控机制, 从而发挥不同的生物学功能, 肠黏膜屏障能够有效地阻止致病微生物和毒素侵入机体的组织和器官, 以保证机体处于健康状态[50,51]. 肠黏膜屏障功能异常是IBD发病的重要环节[52], 因此, 维持肠黏膜屏障功能的完整性在IBD的防治过程中具有重要地位. 肠上皮细胞间的紧密连接(tight junction, TJ)是肠道机械屏障的重要组成部分, 是肠黏膜上皮细胞之间的主要连接方式, 对维持肠黏膜屏障结构的完整和正常功能的发挥起着决定性的作用, 而细胞间的紧密与否和微环境中的钙离子关系密切, 上皮细胞中存在维生素D依赖性的钙通道, 对维持肠上皮屏障的功能具有重要作用. 致病菌及其抗原成分入侵机体, 进而破坏肠道黏膜屏障, 发生细菌移位, 导致肠道疾病的发生. 维生素D可通过调控抗菌肽表达来消灭细菌, 钙离子也可作用于细胞间的紧密连接, 既能维持肠道黏膜表层屏障的完整, 又可修复改善肠黏膜通透性. VDR敲除的实验性结肠炎小鼠在维持肠黏膜屏障完整方面的能力明显减弱[53], 主要表现为TJ蛋白(occludin、claudin、E-cadherin、ZO-1)表达较野生型小鼠明显降低[19,54], 1,25-$(OH)_2D_3$还可诱导肠上皮细胞表达E-cadherin[55]. 维生素D缺乏可使肠黏膜屏障受到损害, 而补充维生素D则可通过调节肠上皮细胞间的紧密连接蛋白促进肠上皮完整, 从而修复受损的肠黏膜屏障[54,56]. 维生素D可通过刺激上皮细胞迁移, 提高上皮细胞紧密连接蛋白的表达和单层细胞电阻, 调控上皮细胞内抗菌肽的表达, 修复受损的肠黏膜, 维持肠黏膜屏障结构的完整性.

5 结论

维生素D在炎症性肠病中通过多种方式发挥其生物学作用, 目前的研究方向主要集中于维生素D对机体相关免疫细胞因子、肠道微生物以及肠黏膜屏障的调节作用. 目前已证实, 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 而且维生素D的缺乏与炎症性肠病的疾病程度呈相关性. 近年来, 随着国内外学者对IBD发病机制研究的不断深入, 有关维生素D抗感染和免疫调节作用在IBD发病中的作用机制研究也取得了长足的进展, 说明维生素D在IBD的预防和治疗方面具有一定的应用价值, 也正是由于IBD的病因和发病机制尚不明确, 维生素D介入IBD的相关研究就显得尤为重要, 这可作为IBD发病机制研究的新方向和新路标, 为今后IBD的防治开辟一条新的路径. 机体的免疫系统极其复杂, 维生素D参与IBD的免疫调节作用机制难以完全阐明, 因此, 仍需不断地深入开展维生素D相关免疫学机制的研究, 以期能进一步揭示IBD的发病机制. 对于维生素D疗效和补充标准的规范及其安全性仍需更多大样本、多中心的随机对照临床试验研究加以补充和完善.

6 参考文献

1 Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 2-15 [PMID: 11218235 DOI: 10.1080/00365520150218002]

2 Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1-20 [PMID: 12122726 DOI: 10.1016/S0889-8553(01)00002-4]

3 Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]

4 Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]

5 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281 [PMID: 17634462 DOI: 10.1056/NEJMra070553]

6 Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49-62 [PMID: 21317994 DOI: 10.1177/1756283X10377820]

7 Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243-253, table of contents [PMID: 20511049 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.002]

8 Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8 [PMID: 16563471 DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016]

9 Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 605-610 [PMID: 23239393 DOI: 10.1007/s00467-012-2377-4]
10 Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28 [PMID: 15951480 DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004]
11 Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 13-27 [PMID: 22525840 DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.004]
12 Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4934-4947 [PMID: 24803805 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4934]
13 Carlberg C, Polly P. Gene regulation by vitamin D3. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 19-42 [PMID: 9673449 DOI: 10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v8.i1.20]
14 Yu S, Bruce D, Froicu M, Weaver V, Cantorna MT. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20834-20839 [PMID: 19095793 DOI: 10.1073/pnas.0808700106]
15 Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 23-33 [PMID: 17911375 DOI: 10.1124/jpet.107.127209]
16 Chen Y, Liu W, Sun T, Huang Y, Wang Y, Deb DK, Yoon D, Kong J, Thadhani R, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. *J Immunol* 2013; 190: 3687-3695 [PMID: 23436936 DOI: 10.4049/jimmunol.1203273]
17 von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 344-349 [PMID: 20208539 DOI: 10.1038/ni.1851]
18 Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-163 [PMID: 3002968]
19 Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* 2013; 143: 1679-1686 [PMID: 23966330 DOI: 10.3945/jn.113.180794]
20 Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1630-1641, 1630-1641 [PMID: 20637199]
21 Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, Dionne S, Servant MJ, Bitton A, Seidman EG, Mader S, Behr MA, White JH. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 2227-2231 [PMID: 19948723 DOI: 10.1074/jbc.C109.071225]
22 Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 50-61 [PMID: 21849106 DOI: 10.1017/S0029665111001650]
23 Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; 182: 4289-4295 [PMID: 19299728 DOI: 10.4049/jimmunol.0803736]
24 White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843 [PMID: 18505808 DOI: 10.1128/IAI.00353-08]
25 Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology* (Oxford) 2008; 47: 840-848 [PMID: 18411217 DOI: 10.1093/rheumatology/ken109]
26 Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773 [PMID: 16497887 DOI: 10.1126/science.1123933]
27 Koon HW, Shih DQ, Chen J, Bakirtzi K, Hing TC, Law I, Ho S, Ichikawa R, Zhao D, Xu H, Gallo R, Dempsey P, Cheng G, Targan SR, Pothoulakis C. Cathelicidin signaling via the Toll-like receptor protects against colitis in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 1852-1863.e1-3 [PMID: 21762664]
28 Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 96-108 [PMID: 20824663 DOI: 10.1002/mnfr.201000174]
29 Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, Lee ZW, Lee SH, Kim JM, Jo EK. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231-243 [PMID: 19748465 DOI: 10.1016/j.chom.2009.08.004]
30 Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585 [PMID: 11726533 DOI: 10.1096/fj.01-0433rev]
31 Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379, table of contents [PMID: 20511058 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.010]
32 Raftery T, O'Morain CA, O'Sullivan M. Vitamin D: new roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 1294-1302 [PMID: 22493989 DOI: 10.2174/

■应用要点

近年来, 随着对IBD发病机制认识的不断深入, 有关维生素D在IBD发病中的作用机制研究也取得了长足的进展. 维生素D介入IBD的相关研究可作为IBD发病机制研究的新方向和新路标, 为今后IBD的防治开辟一条新的路径.

同行评价

本文对维生素D在IBD发病机制中的作用机制进行了综述, 文章内容较系统, 观点明确, 条理清晰, 文献复习较为全面, 可对维生素D在IBD中的防治提供一定的理论支持.

138920012803341294]

33 Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1451-1459 [PMID: 18422819 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x]

34 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308-316 [PMID: 21527593 DOI: 10.1177/0148607110381267]

35 Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 103-106 [PMID: 22085500 DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.001]

36 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224 [PMID: 15593122 DOI: 10.1002/eji.200425491]

37 Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012; 188: 2127-2135 [PMID: 22301548 DOI: 10.4049/jimmunol.1102412]

38 Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 369-375 [PMID: 18561994 DOI: 10.1016/j.mam.2008.04.004]

39 Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-698 [PMID: 19172691 DOI: 10.1038/nri2378]

40 Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-4980 [PMID: 11673504 DOI: 10.4049/jimmunol.167.9.4974]

41 Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009; 183: 5458-5467 [PMID: 19843932 DOI: 10.4049/jimmunol.0803217]

42 Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, van Leeuwen JP, Lubberts E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 132-142 [PMID: 20039421 DOI: 10.1002/art.25043]

43 Froicu M, Zhu Y, Cantorna MT. Vitamin D receptor is required to control gastrointestinal immunity in IL-10 knockout mice. *Immunology* 2006; 117: 310-318 [PMID: 16476050 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02290.x]

44 Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-2411 [PMID: 10679076 DOI: 10.4049/jimmunol.164.5.2405]

45 Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruwhof C, Drexhage HA. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 351-357 [PMID: 11517017 DOI: 10.1530/eje.0.1450351]

46 Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood) 2014; 239: 1524-1530 [PMID: 24668555 DOI: 10.1177/1535370214523890]

47 Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, Yasmin-Karim S, Messing E, Lee YF. Down-regulation of NF-kappaB signals is involved in loss of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 responsiveness. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 11-21 [PMID: 20206692 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.030]

48 Bruce D, Yu S, Ooi JH, Cantorna MT. Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling. *Int Immunol* 2011; 23: 519-528 [PMID: 21697289 DOI: 10.1093/intimm/dxr045]

49 Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, Nishimura T. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett* 2010; 134: 7-16 [PMID: 20655952 DOI: 10.1016/j.imlet.2010.07.002]

50 Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520 [PMID: 16966705 DOI: 10.1136/gut.2005.085373]

51 Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-497 [PMID: 12702039 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x]

52 Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut* 2004; 53: 1724-1725 [PMID: 15542502 DOI: 10.1136/gut.2004.047092]

53 Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007; 8: 5 [PMID: 17397543 DOI: 10.1186/1471-2172-8-5]

54 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]

55 Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Muñoz A. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon

carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-387 [PMID: 11470825 DOI: 10.1083/jcb.200102028]
56 Zhao H, Zhang H, Wu H, Li H, Liu L, Guo J, Li C, Shih DQ, Zhang X. Protective role of 1,25(OH)2 vitamin D3 in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 57 [PMID: 22647055 DOI: 10.1186/1471-230X-12-57]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5662

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5662-5669
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

结肠癌干细胞表面标志物、特性及致病机制的研究概况

高 莹, 安啸海, 杨晓玲, 杨柏霖

背景资料
从1994年Lapidot等发现人急性粒细胞白血病干细胞开始, 人类进入了肿瘤干细胞时代. 越来越多的研究证实, 结直肠癌中的肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展、侵袭和转移的终极原因.

高莹, 安啸海, 杨晓玲, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

杨柏霖, 南京中医药大学附属医院肛肠科 江苏省中医临床研究院结直肠癌研究室 江苏省南京市 210029

高莹, 主要从事中西医结合肛肠病学的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 30873272, 81473679
江苏省中医消化病临床医学中心基金资助项目, No. BL2014100
江苏省高校优势学科工程建设基金资助项目, No. 012062003010

作者贡献分布: 本综述由杨柏霖设计; 文献搜集由高莹、安啸海及杨晓玲完成; 论文写作由高莹完成; 杨柏霖审校.

通讯作者: 杨柏霖, 主任医师, 210029, 江苏省南京市秦淮区汉中路155号, 南京中医药大学附属医院肛肠科, 江苏省中医临床研究院结直肠癌研究室. blyang1971@163.com

收稿日期: 2015-08-22
修回日期: 2015-11-02
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Colon cancer stem cells: Markers, characteristics and pathogenic roles

Ying Gao, Xiao-Hai An, Xiao-Ling Yang, Bo-Lin Yang

Ying Gao, Xiao-Hai An, Xiao-Ling Yang, the First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Bo-Lin Yang, Department of Anorectal Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; Department of Colorectal Cancer, Clinical Research Institute of Chinese Medicine in Jiangsu Province, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

同行评议者
邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30873272 and 81473679; Jiangsu Provincial Clinical Medicine Science and Technology Project, No. BL2014100; The Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions, No. 012062003010

Correspondence to: Bo-Lin Yang, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; Department of Colorectal Cancer, Clinical Research Institute of Chinese Medicine in Jiangsu Province, 155 Hanzhong Road, Qinhuai District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. blyang1971@163.com

Received: 2015-08-22
Revised: 2015-11-02
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third leading cause of cancer death worldwide. With the development of molecular biology, it is found that there is a small group of special cells, named cancer stem cells (CSCs), in tumor cells. CSCs are capable of continuous self-renewal and differentiation and are closely related to tumor growth, distant metastasis and recurrence. Specific recognition of CSCs from the tumor mass and normal healthy cells could be achieved by targeting specific cell surface markers, thus providing a foundation for CSC targeted therapies. CSCs are also responsible for tumor relapse, because conventional drugs fail to eliminate the CSC reservoir. Therefore, the design of CSC-targeted interventions is a rational strategy, which will enhance responsiveness to traditional therapeutic strategies and reduce local recurrence and metastasis. Understanding the mechanism of self-renewal and differentiation of CSCs and blocking their homeostasis will provide a new opportunity for the targeted treatment of colon cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer stem cells; Homeostatic control; Markers; Targeted therapy

Gao Y, An XH, Yang XL, Yang BL. Colon cancer stem cells: Markers, characteristics and pathogenic roles. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5662-5669 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5662.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5662

摘要

全球范围内结肠癌肿瘤发病位列第3位. 随着分子生物学研究不断进步, 人们发现肿瘤细胞中存在着一小部分特殊的细胞亚群, 即肿瘤干细胞. 肿瘤干细胞通过不断自我更新和分化使肿瘤具有持续生长、远处转移和复发的能力. 研究表明, 传统的放化疗无法彻底消除肿瘤干细胞, 通过特异性细胞表面标志精确地将肿瘤干细胞从大量肿瘤细胞和正常健康细胞中分离, 为精确靶向治疗提供了基础. 充分认识和利用结肠癌干细胞的自我更新和分化机制, 应用分子生物技术阻断其稳态调控, 将成为靶向治疗结肠癌的新契机.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠癌干细胞; 稳态调控; 表面标志; 靶向治疗

核心提示: 充分了解和认识结肠癌干细胞表面标志物、特性及致病机制, 深入研究结肠癌干细胞生物学特性, 形成有效摧毁肿瘤干细胞的治疗方法, 是临床提高结肠癌治疗的迫切需要.

高莹, 安啸海, 杨晓玲, 杨柏霖. 结肠癌干细胞表面标志物、特性及致病机制的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5662-5669 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5662.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5662

0 引言

结直肠癌居全球癌症死亡率的第3位, 尽管近来诊断及治疗水平有所提高, 但其五年生存率仍仅为65%[1]. 肿瘤复发和转移是影响结直肠肿瘤的两个重要生存因素. 肿瘤是由多种不同等级细胞组成的类器官样组织, 其中存在一部分被称为“肿瘤干细胞”的细胞亚群. 他们拥有致瘤潜能, 同时具有自我更新和分化的特性, 对传统抗肿瘤治疗具有更强的耐受性. 肿瘤干细胞理论的提出为进一步治疗结肠癌开拓了新方向.

1 结肠癌干细胞生物标志物

1994年, Lapidot等[2]应用特异性细胞表面标志, 第一次成功分离出了人急性粒细胞白血病干细胞, 从而证明了肿瘤干细胞的存在. 2007年, Ricci-Vitiani等[3]和O'Brien等[4]同时报道发现了CD133$^+$表型的结肠癌干细胞亚群, 并将其种植到NOD/SCID小鼠后成功鉴定了CD133$^+$干细胞亚群的致瘤能力, 从而开启了结肠癌干细胞研究的序幕. 截至目前, 人们已经发现了许多结肠癌干细胞表面标志物, 如CD133、CD44、CD166、富含亮氨酸重复单位的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, Lgr5)和乙酸脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)等, 根据这些表面标志物可以把结肠癌干细胞分成不同的亚组, 但就哪种标志物最能标记结肠癌干细胞目前仍没有定论.

1.1 CD133 CD133$^+$亚群在许多实体瘤的癌细胞中都存在, 其中包括眼癌[5,6]、畸胎瘤[6]、脑癌[7,8]、肾癌[9]、前列腺肿瘤[10]、肝癌[11]和结肠癌[3,4]. CD133是最早发现的结肠癌干细胞表面标志物. 2007年, O'Brien等[4]应用流式细胞术分选原发性结肠癌和转移性结肠癌的肿瘤细胞, 结果发现在肿瘤细胞中CD133$^+$细胞占3.2%-24.5%, 而正常组织中CD133$^+$细胞仅占0.4%-2.1%. 体外悬浮球实验结果显示CD133$^+$肿瘤球中包含了CD133$^+$和CD133$^-$的亚细胞组, 但仅有CD133$^+$具有致瘤性. 其后, 人们开始运用CD133作为鉴定和分选结肠癌干细胞的标志. 但随着研究深入, 人们发现CD133作为结肠癌干细胞的标志有其局限和不足. Shmelkov等[12]证明, 在转移性结肠癌中CD133$^+$和CD133$^-$两组细胞皆可以使NOD/SCID小鼠成瘤, 且CD133阴性的肿瘤细胞更具有侵袭性, 形成肿瘤速度更快. 由此说明, 转移性结肠癌细胞无论是否表达CD133都具有成瘤能力. 因此, 对于CD133而言, 其作为结肠癌干细胞表面标志尚有争议.

1.2 CD44 CD44同样是多点结构层次和多功能的细胞表面黏附分子, 通过β-蛋白和Wnt信号通路激活CD44基因转录, 进而参与细胞与细胞、细胞与基质间的联系, 促进干细胞分化和

研发前沿

目前对结肠癌干细胞的研究主要集中在表面标志物和发病机制. 通过研究分离并纯化结肠癌干细胞表面标志物, 深入了解其诱导肿瘤耐药的机制, 探寻靶向杀灭肿瘤干细胞的手段是彻底治愈结肠癌的研究热点.

相关报道 Ong等总结了目前为止有关结肠癌干细胞表面标志、信号通路、致瘤理论的研究情况, 同时对比了结肠癌干细胞与正常消化道干细胞不同之处, 为进一步细化研究提供理论基础; Chen等通过实验发现BEZ235通过阻碍P13K/Akt/mTOR信号通路, 减少结肠癌干细胞的增殖, 为药物作用结肠癌干细胞的信号通路研究开拓了新方向.

肿瘤的进展[13,14]. Dalerba等[15]应用流式细胞技术以上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)和CD44作为标志物从结肠癌组织中分离出$CD44^+/EpCAM^{HIGH}$和$CD44^-/EpCAM^{LOW}$两组细胞, 分别注射到NOD/SCID小鼠皮下, 发现仅200-500个$CD44^+/EpCAM^{HIGH}$肿瘤细胞即可长出与原代肿瘤具有相同的表型、异质性和形态学特征的肿瘤, 而10^4个$CD44^-/EpCAM^{LOW}$细胞仍无法形成肿瘤. 同时, 有研究[16]表明, 在大鼠移植结肠癌肿瘤模型中, 仅极低的CD44, 而非CD133, 即可表现出极强的抑制肿瘤增殖和致癌性作用. 因此认为CD44是一个更易筛选的肿瘤干细胞特异性标志物.

1.3 Lgr5 近来, $Lgr5^+$被认为是结肠癌干细胞的特异性标记[17-21]. Lgr5是Wnt途径的一个转录因子, 是第一个被定义为正常肠道干细胞的标志物[22]. Lgr5是在筛检T细胞因子4(T-cell factor 4, TCF4)下游蛋白过程中被发现的. 有报道显示$Lgr5^+$细胞通过删除腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)形成腺瘤, 同时Lgr5也在结肠癌细胞轴中表达[17]. $Lgr5^+$细胞具有强烈的Wnt信号通路活动性, 因此被认为功能上等同结肠癌干细胞. 但尚需进一步的研究来明确Lgr5作为特殊的干细胞标志物能否反映结肠癌干细胞的异质性.

1.4 ALDH ALDH负责将乙醛氧化为羧酸, 从而保护细胞避免氧化损伤而促进其生长. 乙酸脱氢酶活性的增长已经在多种实体瘤干细胞中观察到, 如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、头颈部肿瘤[23-27]. 同时, $ALDH^{HIGH}$肿瘤细胞经对比试验后发现具有较强的药物抵抗特性[27]. Dylla等[28]发现使用段肽RNA对抗ALDH可以增加环磷酰胺对人类结直肠癌的敏感性. Raha等[29]证实ALDH可以使结肠癌干细胞维持药物耐受, 保护肿瘤干细胞远离细胞中活性氧的潜在毒性作用.

2 结肠癌干细胞特性

肿瘤干细胞具有无限自我更新和分化成肿瘤细胞并最终形成肿瘤的能力. 了解结肠癌干细胞特性有助于了解其致癌机制, 并为进一步治疗提供新的方向.

2.1 自我更新 干细胞具有形成一个完全相同的新干细胞能力, 新生的干细胞具有完全相同的增殖、扩散及分化能力, 并维持干细胞池. 自我更新机制使肿瘤干细胞始终维持原始致癌途径, 经典的信号通路包括Wnt/β蛋白和Notch信号通路等. 另有一个在胚胎形成时就存在的自我更新调节机制即Hh(sonic hedgehog)信号通路, 但目前对于这种信号通路在成熟干细胞和肿瘤干细胞中的作用知之甚少[30]. 2007年Li等[31]首次报道了在胰腺癌的异种移植模型中肿瘤干细胞的Hh信号通路优先表达, 有证据显示Hh信号通路在实体肿瘤中异常活跃, 包括结肠癌[32]. 最后, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)被认为可以维持结肠癌干细胞处于干细胞状态, 阻碍分化[33].

2.2 分化与稳态调控 干细胞具有发育成为各种形态及功能细胞的能力, 依照分级程序逐步多样化、专业化, 不断地将组织中短暂的、成熟的要素细胞填满[34]. 近来有报道将结肠癌作为独立的肿瘤, 因为对比其他分化较高的肿瘤, 结肠癌在组织病理学中是相对未分化的, 包含了更高的肿瘤干细胞比例, 这就意味着更差的临床预后[35,36].

研究证明存在于肠隐窝中的肠上皮分化细胞分别是富含亮氨酸重复序列的Lgr5和B细胞淋巴瘤Mo-MLV插入同源区1(B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog, Bmi-1)两种类型的干细胞, 他们具有维持组织稳态环境下的再生能力[37]. Lgr5表达的细胞是更活跃干细胞类型, 维持组织稳态环境下的再生能力更强. 此外, Lgr5表达的细胞增殖活跃, 他对Rspol调节下的Wnt激活和Dkk1调节下的Wnt抑制高度敏感. 相反, Bmi-1表达的细胞通常是不活跃的, 较少受环境压力的影响(即对Wnt调控不敏感), 只有在特殊的时机下, 他们通过无性繁殖子细胞重新注入多个相邻的隐窝绒毛轴, 维持肠再生过程[38]. 与其他肿瘤干细胞相似, Wnt蛋白和Notch信号通路对于维持结肠癌干细胞的稳态调控非常重要, 具有维持肿瘤干细胞显型的作用[39].

2.3 耐药性 肿瘤干细胞的更新、分化提示了其对肿瘤形成的作用. 肿瘤干细胞的耐药性则提示其对肿瘤侵袭和转移的影响. 目前研究[40]发现, ATP-blinding cassette家族在人类中至少存在7个家族(从A到G)49个基因群, 这些基因所表达的蛋白具有各种各样的功能, 其中至少有16种与肿瘤耐药相关. 许多研究已

证实ABC转运蛋白对肿瘤干细胞有抵抗作用. 他们结合三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 借助其能量来驱动跨膜运输的各种分子, 使抗癌药物从细胞排出, 从而形成机体对化疗药物的耐药性[41]. 在结肠癌干细胞研究中, Cisternino等[42]证实姜黄素通过下调乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP或ABCG2)的敏感性增加$CD44^+CD166^+$结肠癌干细胞对5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的耐药性. Chen等[43]经实验发现BEZ235通过阻碍P13K/Akt/mTOR信号通路, 减少结肠癌干细胞的增殖, 同时能够抑制CD133和Lgr5表达减少细胞干性. 由此认为P13K/Akt/mTOR信号通路与维持结肠癌干细胞干性及耐药性相关.

3 结肠癌干细胞致病机制

结肠癌起源于胃肠道上皮细胞, 其特定的基因序列中发生突变, 从而破坏正常的增殖和自我更新机制[44]. 目前许多机制研究都围绕结肠癌干细胞自身基因突变及其微环境变化展开.

3.1 APC突变 通过研究具有遗传特性的结肠癌, 如家族性腺瘤样息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、幼年性息肉样综合征(juvenile polyposis syndrome, JPS)以及遗传性非息肉病性结肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 可以帮助理解基因突变导致“腺瘤-癌”序列的结直肠癌发展过程[45]. Fearon等[45]首先提出通过一系列可识别的形态变化可发现结肠癌的发展: 局部扩散的结肠上皮细胞形成小腺瘤, 并逐步不典型增生, 最终进展为浸润性癌. 大多数结肠癌以Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)通路失调为特征[46]. 大约80%的FAP患者存在参与调节β-连环蛋白稳定性的腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, *APC*)基因编码的缺失或突变. 由于Wnt配体的缺乏, β-catenin易被蛋白酶体磷酸化和降解. 当APC发生突变, 胞浆内的β-catenin水平达到稳定后, 蛋白开始在核内聚集, 作为Tcf家族转录因子的激活因子使得特定的目标基因过表达, 包括一些金属蛋白酶、黏连蛋白和原癌基因*c-myc*和*D1*[47]. 在这过程中, 少数未分化的肿瘤干细胞通过分泌可溶性因子调控细胞增生, 维护和传播肿瘤独特的生物学特性[48].

3.2 微环境与致癌作用 结肠癌的发生发展与微环境的复杂变化密切相关[49,50]. 肿瘤微环境被认为是肿瘤发生、发展的温床, 他包括很多成分, 如基质细胞、稳定基质的细胞因子, 以及各种类型的免疫细胞, 与肿瘤的侵袭和转移密切相关[51]. 炎症反应和肿瘤进程中微环境的协同作用被认为是癌症发生的重要特征[50]. 来源于肠隐窝的结肠癌干细胞团表现出同生理性干细胞相似的特性, 对肿瘤的进程有很大的影响[52,53]. 研究[51,54]认为肿瘤干细胞是一种特别的细胞类型, 通过维持微环境的稳定, 进一步增加肿瘤转移和侵袭的能力. 结肠癌干细胞可以直接或间接地与肿瘤微环境中的某些免疫细胞相互作用, 进而显著影响肿瘤进程. Buhrmann等[55]实验证明结肠癌肿瘤干细胞同单层肿瘤微环境共培养可以增强肿瘤细胞和纤维原细胞交联, 导致转移性活性黏附分子(β1-integrin, ICAM-1)、转化生长因子信号分子(TGF-β3, p-Smad2)、增殖相关蛋白(cyclin D1, Ki-67)和上皮间质转化因子(Vimentin)表达增高, 这些分子都与肿瘤侵袭和转移密切相关. Vermeulen等[56]通过实验发现微环境中的成纤维细胞因子、肝细胞生长因子可以激活β-catenin的转录, 进而形成结肠癌干细胞集合, 成纤维细胞因子将已分化的肿瘤细胞恢复为肿瘤干细胞, 进一步证实微环境可以影响结肠癌细胞干性特征.

3.3 其他 Boman等[57]认为, APC突变导致结肠隐窝干细胞分化障碍, 干细胞细胞数目明显增多, 癌变几率增加. 同时, 隐窝基底部的干细胞过度增生, 产生过多增殖的细胞群向隐窝顶部迁移, 导致结肠癌的发生. 此外, Di Stefano等[58]研究发现, 结肠癌干细胞能分泌较多白介素-4. 通过其抗凋亡作用可使肿瘤细胞长期存活并不断生长. 这些都为结肠癌干细胞致癌机制研究提供了新思路.

4 结肠癌干细胞治疗进展

肿瘤干细胞处于相对静止状态, 使他们容易逃避针对活跃循环细胞的传统化疗方案; 同时, 多药耐药家族基因在肿瘤干细胞内高表达, 使他们能更高效地代谢化疗药物和/或具有先天性多药耐药能力. 尽管化疗能够导致大部分肿瘤细胞死亡, 缩小肿瘤体积, 但由于肿瘤干细胞未能消除, 残余肿瘤中的肿瘤

创新盘点

本文将目前结肠癌干细胞研究内容集中归纳, 从特异性标志物、干细胞特性及其相关的致病机制逐层深入, 系统阐述了目前结肠癌干细胞基础与临床研究内容.

应用要点
本文总结概括了目前关于结肠癌干细胞的相关研究进展, 特别是其机制研究, 为基础和临床研究靶向治疗结肠癌提供了新思路.

干细胞富集, 从而保留了肿瘤迅速再生的能力, 复发或转移不可避免. 研究证实奥沙利铂能够缩小结肠癌异种移植瘤体积, 但增加$CD133^+$的百分比[59]. 应用吉西他滨治疗胰腺癌时也证实了上述结果[60,61]. 随着肿瘤干细胞分离鉴定技术的成熟, 针对肿瘤干细胞耐药的特性, 开发靶向消灭肿瘤干细胞的药物, 从根本上清除恶性肿瘤已成为肿瘤治疗的新思路[62]. 利用小分子物质阻止Wnt通路、γ-分泌酶抑制Notch通路目前被认为可能是治疗结肠癌的新方法. 通过抗IL-4抗体或IL-4感受器α拮抗剂抑制结直肠肿瘤IL-4信号通路传递, 下调抗凋亡蛋白, 如cFLIP、Bcl-xL和PED从而抑制肿瘤干细胞, 进而达到化学治疗的目的[59]. Todaro等[63]发现, 唑来膦酸酯可以激活引起γδT细胞对结肠癌干细胞应答, 进而增加机体抗癌活动. 随着研究的不断深入, 靶向抑制结肠癌干细胞的药物不断涌现, 针对性抑制结肠癌干细胞的治疗方案或将成为治疗主流.

5 结论

深入了解结肠癌干细胞生物学特性、形成有效摧毁肿瘤干细胞的治疗策略, 是临床提高结肠癌治疗的迫切需要. 临床前的体外结肠癌干细胞靶向治疗实验已经显示了很大的希望. 然而, 尽管通过特异性表面标记靶向治疗肿瘤干细胞是相对合理的途径, 但是在实际操作中仍有诸多阻碍, 寻求多靶向治疗策略, 如肿瘤干细胞特异性信号通路, 转录因子或肿瘤干细胞微环境相互作用可能是结肠癌治疗的发展方向.

6 参考文献

1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
2 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044 DOI: 10.1038/367645a0]
3 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
4 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110 [PMID: 17122772 DOI: 10.1038/nature05372]
5 Maw MA, Corbeil D, Koch J, Hellwig A, Wilson-Wheeler JC, Bridges RJ, Kumaramanickavel G, John S, Nancarrow D, Röper K, Weigmann A, Huttner WB, Denton MJ. A frameshift mutation in prominin (mouse)-like 1 causes human retinal degeneration. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 27-34 [PMID: 10587575]
6 Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, Atkins K, Warnke R, Holden JT, Bray RA, Waller EK, Buck DW. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997; 90: 5013-5021 [PMID: 9389721]
7 Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 5821-5828 [PMID: 14522905]
8 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]
9 Bussolati B, Bruno S, Grange C, Buttiglieri S, Deregibus MC, Cantino D, Camussi G. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005; 166: 545-555 [PMID: 15681837 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)62276-6]
10 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951 [PMID: 16322242 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-2018]
11 Yin S, Li J, Hu C, Chen X, Yao M, Yan M, Jiang G, Ge C, Xie H, Wan D, Yang S, Zheng S, Gu J. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *Int J Cancer* 2007; 120: 1444-1450 [PMID: 17205516 DOI: 10.1002/ijc.22476]
12 Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120 [PMID: 18497886 DOI: 10.1172/jci34401]
13 Marhaba R, Klingbeil P, Nuebel T, Nazarenko I, Buechler MW, Zoeller M. CD44 and EpCAM: cancer-initiating cell markers. *Curr Mol Med* 2008; 8: 784-804 [PMID: 19075676]
14 Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 33-45 [PMID: 12511867 DOI: 10.1038/nrm1004]
15 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10158-10163 [PMID: 17548814 DOI: 10.1073/pnas.0703478104]

16 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-1034]
17 Barker N, Ridgway RA, van Es JH, van de Wetering M, Begthel H, van den Born M, Danenberg E, Clarke AR, Sansom OJ, Clevers H. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009; 457: 608-611 [PMID: 19092804 DOI: 10.1038/nature07602]
18 Takahashi H, Ishii H, Nishida N, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yokobori T, Mimori K, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1166-1174 [PMID: 21125339 DOI: 10.1245/s10434-010-1373-9]
19 Takeda K, Kinoshita I, Shimizu Y, Matsuno Y, Shichinohe T, Dosaka-Akita H. Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis. *Anticancer Res* 2011; 31: 263-270 [PMID: 21273608]
20 Vermeulen L, Todaro M, de Sousa Mello F, Sprick MR, Kemper K, Perez Alea M, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13427-13432 [PMID: 18765800 DOI: 10.1073/pnas.0805706105]
21 Walker F, Zhang HH, Odorizzi A, Burgess AW. LGR5 is a negative regulator of tumourigenicity, antagonizes Wnt signalling and regulates cell adhesion in colorectal cancer cell lines. *PLoS One* 2011; 6: e22733 [PMID: 21829496 DOI: 10.1371/journal.pone.0022733]
22 Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-1007 [PMID: 17934449 DOI: 10.1038/nature06196]
23 Duarte S, Loubat A, Momier D, Topi M, Faneca H, Pedroso de Lima MC, Carle GF, Pierrefite-Carle V. Isolation of head and neck squamous carcinoma cancer stem-like cells in a syngeneic mouse model and analysis of hypoxia effect. *Oncol Rep* 2012; 28: 1057-1062 [PMID: 22825753 DOI: 10.3892/or.2012.1904]
24 Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H, Fields JZ, Wicha MS, Boman BM. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 3382-3389 [PMID: 19336570 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4418]
25 Katsuno Y, Ehata S, Yashiro M, Yanagihara K, Hirakawa K, Miyazono K. Coordinated expression of REG4 and aldehyde dehydrogenase 1 regulating tumourigenic capacity of diffuse-type gastric carcinoma-initiating cells is inhibited by TGF-β. *J Pathol* 2012; 228: 391-404 [PMID: 22430847 DOI: 10.1002/path.4020]
26 Su Y, Qiu Q, Zhang X, Jiang Z, Leng Q, Liu Z, Stass SA, Jiang F. Aldehyde dehydrogenase 1 A1-positive cell population is enriched in tumor-initiating cells and associated with progression of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 327-337 [PMID: 20142235 DOI: 10.1158/1055-9965.epi-09-0865]
27 Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4234-4241 [PMID: 19509181 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-1479]
28 Dylla SJ, Beviglia L, Park IK, Chartier C, Raval J, Ngan L, Pickell K, Aguilar J, Lazetic S, Smith-Berdan S, Clarke MF, Hoey T, Lewicki J, Gurney AL. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy. *PLoS One* 2008; 3: e2428 [PMID: 18560594 DOI: 10.1371/journal.pone.0002428]
29 Raha D, Wilson TR, Peng J, Peterson D, Yue P, Evangelista M, Wilson C, Merchant M, Settleman J. The cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase is required to maintain a drug-tolerant tumor cell subpopulation. *Cancer Res* 2014; 74: 3579-3590 [PMID: 24812274 DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-3456]
30 Agarwal JR, Matsui W. Multiple myeloma: a paradigm for translation of the cancer stem cell hypothesis. *Anticancer Agents Med Chem* 2010; 10: 116-120 [PMID: 20184542]
31 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2030]
32 Varnat F, Duquet A, Malerba M, Zbinden M, Mas C, Gervaz P, Ruiz i Altaba A. Human colon cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG-GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 338-351 [PMID: 20049737 DOI: 10.1002/emmm.200900039]
33 Ong BA, Vega KJ, Houchen CW. Intestinal stem cells and the colorectal cancer microenvironment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1898-1909 [PMID: 24587669 DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.1898]
34 Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med* 2007; 58: 267-284 [PMID: 17002552 DOI: 10.1146/annurev.med.58.062105.204854]
35 Ashley N, Yeung TM, Bodmer WF. Stem cell differentiation and lumen formation in colorectal cancer cell lines and primary tumors. *Cancer Res* 2013; 73: 5798-5809 [PMID: 23867471 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0454]
36 Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D, Sevillano M, Hernando-Momblona X, da Silva-Diz V, Muñoz P, Clevers H, Sancho E, Mangues R, Batlle E. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 511-524 [PMID: 21419747 DOI:

同行评价
结直肠干细胞的研究目前存在很多争议, 本文综述了结直肠癌干细胞研究的现状, 具有一定的基础和临床意义.

10.1016/j.stem.2011.02.020]
37 Tian H, Biehs B, Warming S, Leong KG, Rangell L, Klein OD, de Sauvage FJ. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature* 2011; 478: 255-259 [PMID: 21927002 DOI: 10.1038/nature10408]
38 Yan KS, Chia LA, Li X, Ootani A, Su J, Lee JY, Su N, Luo Y, Heilshorn SC, Amieva MR, Sangiorgi E, Capecchi MR, Kuo CJ. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 466-471 [PMID: 22190486 DOI: 10.1073/pnas.1118857109]
39 Hollande F, Pannequin J, Joubert D. The long road to colorectal cancer therapy: searching for the right signals. *Drug Resist Updat* 2010; 13: 44-56 [PMID: 20176501 DOI: 10.1016/j.drup.2009.01.002]
40 Fletcher JI, Haber M, Henderson MJ, Norris MD. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 147-156 [PMID: 20075923 DOI: 10.1038/nrc2789]
41 Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002; 53: 615-627 [PMID: 11818492 DOI: 10.1146/annurev.med.53.082901.103929]
42 Cisternino S, Mercier C, Bourasset F, Roux F, Scherrmann JM. Expression, up-regulation, and transport activity of the multidrug-resistance protein Abcg2 at the mouse blood-brain barrier. *Cancer Res* 2004; 64: 3296-3301 [PMID: 15126373]
43 Chen J, Shao R, Li F, Monteiro M, Liu JP, Xu ZP, Gu W. PI3K/Akt/mTOR Pathway Dual Inhibitor BEZ235 Suppresses the Stemness of Colon Cancer Stem Cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015 Sep 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26399781 DOI: 10.1111/1440-1681.12493]
44 McDonald SA, Preston SL, Lovell MJ, Wright NA, Jankowski JA. Mechanisms of disease: from stem cells to colorectal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 267-274 [PMID: 16673006 DOI: 10.1038/ncpgasthep0473]
45 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735]
46 Pinto D, Gregorieff A, Begthel H, Clevers H. Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium. *Genes Dev* 2003; 17: 1709-1713 [PMID: 12865297 DOI: 10.1101/gad.267103]
47 Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstein B, Clevers H. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-1787 [PMID: 9065401]
48 Gangemi R, Paleari L, Orengo AM, Cesario A, Chessa L, Ferrini S, Russo P. Cancer stem cells: a new paradigm for understanding tumor growth and progression and drug resistance. *Curr Med Chem* 2009; 16: 1688-1703 [PMID: 19442140]
49 Gout S, Huot J. Role of cancer microenvironment in metastasis: focus on colon cancer. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 69-83 [PMID: 19308686 DOI: 10.1007/s12307-008-0007-2]
50 Pin AL, Houle F, Huot J. Recent advances in colorectal cancer research: the microenvironment impact. *Cancer Microenviron* 2011; 4: 127-131 [PMID: 21710272 DOI: 10.1007/s12307-011-0070-y]
51 Schiavoni G, Gabriele L, Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players. *Front Oncol* 2013; 3: 90 [PMID: 23616948 DOI: 10.3389/fonc.2013.00090]
52 Abdul Khalek FJ, Gallicano GI, Mishra L. Colon cancer stem cells. *Gastrointest Cancer Res* 2010; (Suppl 1): S16-S23 [PMID: 21472043]
53 Boman BM, Huang E. Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2828-2838 [PMID: 18539961 DOI: 10.1200/jco.2008.17.6941]
54 Boral D, Nie D. Cancer stem cells and niche mircoenvironments. *Front Biosci* (Elite Ed) 2012; 4: 2502-2514 [PMID: 22652656]
55 Buhrmann C, Kraehe P, Lueders C, Shayan P, Goel A, Shakibaei M. Curcumin suppresses crosstalk between colon cancer stem cells and stromal fibroblasts in the tumor microenvironment: potential role of EMT. *PLoS One* 2014; 9: e107514 [PMID: 25238234 DOI: 10.1371/journal.pone.0107514]
56 Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]
57 Boman BM, Fields JZ, Cavanaugh KL, Guetter A, Runquist OA. How dysregulated colonic crypt dynamics cause stem cell overpopulation and initiate colon cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 3304-3313 [PMID: 18451157 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-2061]
58 Di Stefano AB, Iovino F, Lombardo Y, Eterno V, Höger T, Dieli F, Stassi G, Todaro M. Survivin is regulated by interleukin-4 in colon cancer stem cells. *J Cell Physiol* 2010; 225: 555-561 [PMID: 20506498 DOI: 10.1002/jcp.22238]
59 Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 389-402 [PMID: 18371377 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.001]
60 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]
61 Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, Rubio-Viqueira B, Leicht SF, Huber S, Ellwart JW, Mustafa M, Bartenstein P, D'Haese JG, Schoenberg MH, Berger F, Jauch KW, Hidalgo M, Heeschen C. Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in

human pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 1102-1113 [PMID: 19501590 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.053]

62 van Es JH, Clevers H. Notch and Wnt inhibitors as potential new drugs for intestinal neoplastic disease. *Trends Mol Med* 2005; 11: 496-502 [PMID: 16214417 DOI: 10.1016/j.molmed.2005.09.008]

63 Todaro M, D'Asaro M, Caccamo N, Iovino F, Francipane MG, Meraviglia S, Orlando V, La Mendola C, Gulotta G, Salerno A, Dieli F, Stassi G. Efficient killing of human colon cancer stem cells by gammadelta T lymphocytes. *J Immunol* 2009; 182: 7287-7296 [PMID: 19454726 DOI: 10.4049/jimmunol.0804288]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5670

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5670-5676
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

环状RNA与肿瘤的研究进展

闫宁宁, 徐迎春, 张凤春

背景资料
环状RNA是一种新型RNA, 具有闭合环状结构, 广泛存在于真核转录组中. 特有的环状结构赋予其对核酸酶不敏感的特性, 结构较线性RNA稳定, 且具有组织表达特异性, 这些特点使其成为RNA领域研究的新热点, 其在多种疾病中发挥重要作用.

闫宁宁, 张凤春, 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院肿瘤科 江苏省苏州市 215021

闫宁宁, 张凤春, 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科 上海市 200025

徐迎春, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科 上海市 200127

闫宁宁, 肿瘤学博士, 主要从事乳腺癌干细胞方面研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81172522, 81301858
苏州市科技局科研基金资助项目, No. SYS201404

作者贡献分布: 本文由闫宁宁完成; 张凤春与徐迎春审校.

通讯作者: 张凤春, 教授, 主任医师, 215021, 江苏省苏州市万盛街118号, 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院肿瘤科.
fczhang2004@163.com
电话: 0512-62629133

收稿日期: 2015-10-03
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Circular RNAs and tumors

Ning-Ning Yan, Ying-Chun Xu, Feng-Chun Zhang

Ning-Ning Yan, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China

Ning-Ning Yan, Feng-Chun Zhang, Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Ying-Chun Xu, Department of Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81172522 and 81301858; Research Fund of Suzhou Science and Technology Bureau, No. SYS201404

Correspondence to: Feng-Chun Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 118 Wansheng Street, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China. fczhang2004@163.com

Received: 2015-10-03
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Circular RNAs (circRNAs) are a novel type of RNA that differ from linear RNAs; they have the ability to regulate gene expression and are found to be diverse in various cell types. circRNAs mostly originate from exons or introns, are generated by back splicing or lariat introns, and are evolutionally conserved, stable and tissue specific. These properties confer them different functions, such as microRNA sponge, regulating splicing and expression, and modifying the expression of parental genes. In this paper, we will review the diversities and properties of circRNAs, their roles in cancer, and their effects in cancer targeted therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circular RNAs; Back splicing; MicroRNA sponge; Circular RNA-microRNA axis; Anti-tumor effects

Yan NN, Xu YC, Zhang FC. Circular RNAs and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5670-5676
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5670.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5670

摘要

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一种

同行评议者
江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

不同于线性RNA的新型RNA, 广泛存在于各种细胞中, 且具有基因表达调控作用的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). circRNA主要来源于内含子或外显子, 通过反向拼接或套索内含子的方式产生, 具有进化上保守、结构稳定以及组织表达特异性等特征, 这些特征赋予circRNA不同的功能, 例如, 作为microRNA(miRNA)海绵, 调节转录拼接, 调控亲代基因转录等等. 在此, 本文将对circRNA的种类、特征, 功能、circRNA在肿瘤中的作用及其对肿瘤靶向治疗的影响作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 环状RNA; 反向拼接; MicroRNA海绵; 环状RNA-miRNA轴; 抗肿瘤效应

核心提示: 环状RNA是一种新型RNA, 其生物学特性赋予其独特的功能. 本文阐述了其与肿瘤的关系, 解释了其在肿瘤相关microRNA、信号传导通路以及肿瘤治疗的关系, 为肿瘤的治疗提供了一个新的方向.

闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5670-5676 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5670.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5670

0 引言

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一类新近发现的内源性非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 是最近RNA领域的最新的研究热点. 与含有5'帽状结构与3'腺苷酸尾的线性RNA不同, circRNA形成特殊的共价闭合环状结构, 既没有5'-3'极性, 亦无多聚腺苷酸尾[1]. 早在20世纪70年代, circRNA即在RNA病毒中被发现[2], 但在过去30年间, 仅有少部分circRNA被确认[3-9]. 而且由于表达水平低, 他们一度被认为是异常RNA拼接的副产品, 并未引起科学界的关注. 然而随着生物信息技术及测序技术的迅速发展, circRNA这种古老且具有保守特征分子的面纱正在被逐渐揭开[10]. Salzman等[11]发现了大量与人类基因表达密切相关的circRNA. Jeck等[12]也在人类成纤维细胞中成功检测出多达25000余种circRNA. 此外, Memczak等[13]亦从测序数据中成功鉴定了1980余种circRNA. 随着circRNA的不断发现, 他们的功能被重新认识, 研究[13]发现circRNA在人体中发挥着巨大的基因调节功能. 除此之外, circRNA可能在肿瘤诊断与靶向治疗中亦发挥重要作用, 本文将对circRNA的种类、产生、特点、功能以及与肿瘤的关系做一简要综述.

研发前沿
环状NRA研究尚处于探索阶段, 尤其是其在肿瘤中作用, 在不同的肿瘤细胞系其作用不同, 而且机制尚不明确, 需要大量的研究来解释其在肿瘤中的具体作用及其机制.

1 circRNA简介

1.1 circRNA种类 circRNA表达水平低, 最初被认为是剪接体介导的拼接错误产生的副产品[14]或逃逸内含子套索的中间产物[15,16]. 因此, 科学家们并未广泛关注circRNA, 且认为circRNA在生理过程中并不起主要作用. 直到2010年, 关于circRNA的研究仍然少之又少, circRNA也鲜有发现. 然而, 随着高通量测序技术的发展和计算分析技术的发展, 从原核生物到真核生物以及人类, 成千上万的circRNA被发现[11-13,17-19]. 某些circRNA的表达水平甚至高于其同基因的线性RNA转录水平[12].

1.2 circRNA的形成 circRNA的形成方式可主要归结为两大类: (1)外显子环化(exon circularization); (2)内含子环化(intron circularization). Jeck等[12]提出, 外显子环化circRNA有两种不同的形成模型: (1)套索驱动环化(lariat-driven circularization); 套索驱动环化与外显子跳读(exon-skipping)有关, 供体外显子的3'剪接体与受体外显子的5'剪接体共价结合, 即套索驱动环化是通过外显子剪接供体与受体共价结合, 然后剪除内含子形成circRNA; (2)内含子配对驱动环化(intron-pairing-driven circularization). 通过两个内含子碱基配对环化, 接着切除内含子, 然后形成circRNA. Jeck等[12]发现这两种环化模型有一个共同特点, 即均包含互补性的ALU重复序列的长侧翼内含子. Zhang等[17]利用特异性核酶富集circRNA, 采用全新计算方法, 首次证明内含子RNA互补序列介导的外显子环化, 外显子环化须借助于两侧的互补内含子序列, 为内含子配对环化模型提供了有力支撑; 而且还发现不同区域的内含子竞争性互补配对, 可以产生线性RNA或circRNA. 此外, 人类基因组内含子区域存在着大量互补序列, 这些互补序列的配对也可以产生多个circRNA, 这种现象称为可变环化. Zhang等[17]提出的内含子自身环化产生ciRNA(circular intron RNA)模型, 也提示circRNA可来源于内含子. 另外, 有研究[20]发现, RNA结合蛋白(RNA binding

相关报道
Li等表明环状RNA ITCH可通过Wnt/βcatenin通路抑制食管鳞状细胞癌, 该团队通过分析684例肿瘤组织及相关正常组织中环状ITCH与食管鳞癌的关系, 进一步研究其发挥作用的机制, 得出环状ITCH可通过Wnt/βcatenin通路发挥抑制食管鳞癌的效应.

protein, RBP)通过相互作用在侧翼内含子间形成RBP桥, 从而使拼接供体与受体接近形成circRNA.

1.3 circRNA的特征 根据已有文献报道, circRNA具有以下显著特点: (1)与线性RNA不同, circRNA形成共价环状结构, 因此不易于被核酸外切酶降解, 比线性RNA更稳定[21]; (2)种类繁多[20], 而且有些circRNA高于其相应的线性RNA 10倍之多; (3)circRNA主要由外显子构成, 少部分由内含子环化形成; (4)一些circRNA富含microRNA(miRNA)反应元件(microRNA response element, MRE), 可扮演竞争性内源RNA(competing endogenous RNA)角色, 可与miRNA结合, 在细胞内发挥miRNA海绵的作用, 抑制miRNA发挥功能从而调节基因表达水平[22]; (5)显示出一定的组织、时序特异性[11,13,19]; (6)大多数circRNA为内源性ncRNA, 仅有部分外源性circRNA是可以翻译表达的, 例如丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)与含有内部核糖体进入位点序列(internal ribosome entry site, IRES)的工程circRNA[23,24]; (7)不同物质间进化上保守[12,25]. 这些特点显示circRNA在转录水平与转录后水平可能发挥着重要作用, 可作为疾病诊断的理想标志物.

1.4 circRNA的功能

1.4.1 circRNA作为ceRNA或miRNA海绵: ceRNA含有miRNA应答元件(microRNA response element, MRE), 可通过MRE竞争性结合miRNA[26]. 因此, ceRNA可以影响miRNA调节基因表达的功能. 近来, 越来越多的研究[22,27,28]表明circRNA可发挥miRNA海绵或ceRNA的作用. 例如, 研究[29]显示, 外显子来源的circRNA ciRS-7/CDR1as(miR-7或CDR1的环状RNA海绵)与性别决定域Y(sex determination region Y, SRY)可以结合miRNA, 而且可逃脱降解, 使得他们成为很好的ceRNA替代者. Hansen等[22]发现脑降解相关蛋白1(cerebellar degeneration-related protein 1, CDR1)可翻译产生一个名为反义脑降解相关蛋白1的自然环化转录子(cerebellar degeneration-related protein 1 transcript, CDR1as). CDR1as可与miRNA结合, 并且可由miR-671(microRNA-671)降解[30]. 研究证实miR-671可与CDR1as完全互补并引起其降解. 随后研究证实CDR1as包含有70多个miR-7结合位点, 并与大量阿格蛋白(argonaute, AGO)结合. 值得注意的是, 这些结合位点间的互补性可使CDR1as免于降解以及与miR-7结合, 而且CDR1as沉默或者miR671过表达都可引起miR-7靶基因表达降低[22]. 此外, CDR1as在神经组织中高表达, Memczak等[13]研究斑马鱼发现, 使斑马鱼胚胎高表达CDR1as, 沉默CDR1, 结果发现斑马鱼中脑体积减小, 同时模拟miR-7功能缺失, 进而引起了中脑形态缺陷, 充分证明CDR1as对miR-7的海绵作用. 鼠*SRY*基因为哺乳动物性别决定基因, 并可自身环化产生睾丸特异性环状转录子[7]. 产生的环状转录子为单外显子circRNA, 含有16个miR-138结合位点, 可在共转染circRNA SRY表达载体与pJEBB-138的HEK293细胞中与AGO2蛋白共沉淀. 这些数据充分表明circRNA可作为miR-138海绵[22].

然而, 一些研究显示, 哺乳动物细胞中很少circRNA含有超过10个的miRNA结合位点, 且许多外显子来源circRNA仅含有少量miRNA结合位点[29]. Guo等[18]也发现, 极少circRNA显示出miRNA海绵作用. 不过, Li等[27]研究发现circ-ITCH可作为miR-7、miR-17和miR-30海绵. 因此circRNA海绵是否是一种普遍现象以及circRNA、miRNA与ceRNA三者之间的平衡仍有待阐明.

1.4.2 调控选择性拼接与基因转录: 先前研究已经表明, circRNA与旁路拼接和基因转录的调节有关. 例如, Ashwal-Fluss等[31]发现环状Mbl是由拼接因子MBL的第二个外显子通过与典型前体mRNA竞争形成. 环状Mbl侧翼内含子与其本身都含有保守的MBL结合位点, 可与MBL特异性结合. 而且MBL的修饰水平显著的影响环状Mbl的形成, 并且该效应依赖于侧翼内含子序列的MBL结合位点. 这些发现表明一般拼接因子(例如MBL)可能会影响选择性拼接, 而选择性拼接正是调节circRNA生成与典型RNA生成平衡的主要方式. 而且, Chao等[32]注意到, 鼠甲酸精基因(formin, Fmn)可通过反向拼接产生circRNA. 值得注意的是, 该circRNA含有mRNA捕获作用的翻译起始位点, 并留下一个非编码转录子从而降低Fmn蛋白的表达. 此外, Jeck等[29]发现, 在人类成纤维细胞中, 许多外显子来源circRNA都含有翻译起始位点. 这些发现表明circRNA可通过隔离翻译起始位点的方式发挥mRNA捕获作用从而

调节蛋白表达.

1.4.3 调节亲代基因表达: 最近的研究显示circRNA可以调节亲代基因表达. 例如, Zhang等[33]发现circRNA的形成依赖于关键的侧翼RNA元件, 这些RNA元件对于内含子套索环化逃逸脱支酶分离至关重要. 这些circRNA几乎没有miRNA靶点富集, 表明他们的功能具有独特性. 研究[17]表明, 一些circRNA细胞核内含量丰富, 通过与聚合酶Ⅱ相互作用以顺势反应方式调控宿主转录活性. 接着, 科学家们又陆续在人类细胞中发现了另外一种可与聚合酶Ⅱ相互作用的circRNA, 这种环状RNA叫做EIciRNAs. EIciRNAs(例如circEIF3J, circPIAP2)主要定位于核内, 可与小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoproteins, snRNPs)相互作用以顺势反应方式调控亲代基因的转录[19]. 与之类似, Li等[27]发现cir-ITCH及ITCH 3'端未翻译器共有miRNA结合位点; 进一步研究发现, cir-ITCH与miR-7、miR-17和miR-214相互作用可上调ITCH表达水平. 总之, 可以推测外显子来源的circRNA在细胞质内发挥调节作用, 而内含子来源的circRNA(如ciRNA、EIciRNA)则在细胞核内发挥转录调节作用.

1.4.4 其他可能的功能: 一般情况下, 很少有circRNA可翻译成蛋白质. 然而, 研究者报道, 一些人工合成的在蛋白起始密码子上游插入了IRES(内部核糖体插入位点序列)的circRNA可在体外[34]或体内[35]翻译. 与之类似, Perriman等[24]发现含有GFP开放阅读框的工程circRNA可在大肠杆菌内指导GFP表达. 有趣的是, 截至目前, 仅有一个天然形成的circRNA可以在真核细胞内编码蛋白质, 即HDV, HDV是HBV的一种卫星病毒[5]. HDV与HBV病毒颗粒共同包埋产生同一种蛋白, 这在病理学是一种独特现象, 然而翻译规律却不典型, 这很可能与特殊的病毒媒介有关[36,37]. 然而, 至今没有证据表明天然形成的circRNA可以翻译蛋白质[11,12]. 此外, 科学家也报道了circRNA可能的其他功能[38,39]. 例如, circRNA可作为RBP海绵, 即MBL与cirMbl的直接相互作用[31], 或作为RBP工厂的装配或变构调节. 另外, circRNA亦可直接通过局部碱基配对靶向mRNA. 一些circRNA甚至可以作为翻译模板, 研究发现, 合成circRNA可以高效的翻译蛋白质. 这些发现表明仍需要深入的研究来进一步阐释circRNA的新功能.

创新盘点

本文对环状RNA的种类、特征、功能等进行综述, 重点阐述其在肿瘤中的作用, 对其与肿瘤的关系及新的肿瘤治疗方法提供一些启示.

2 circRNA与肿瘤

2.1 circRNA与癌症相关miRNA circRNA是以miRNA为靶点的观点起初是由Hansen提出[22]. 近来发现circRNA在微调miRNA介导的基因表达调控方面发挥着重要作用, circRNA通过隔离miRNA发挥基因表达调控作用. 紧接着, Ghosal等[40]进行了基因聚类分析(GO), 分析了miRNA-circRNA相互作用相关疾病的蛋白编码基因位点来检测与特殊生理过程相关的基因富集. 结果在90余种疾病中发现了mRNA基因富集, 其中有22个基因与光刺激有关, 43个与乳腺癌细胞周期相关的基因, 另有194个基因与宫颈癌相关, 68个与胃癌相关. 此外, 还有12个与口腔癌DNA损失刺激相关基因. 这是第1篇关于circRNA与癌症的综合数据分析, 然而, circRNA-miRNA的关系仍需要更多的生物学证据.

2.2 circRNA-miRNA轴调控癌症信号通路 如前述, CDR1as可通过与miR-7结合间接调控miR-7靶基因的表达, CDR1as/miR-7可通过多种信号通路影响肿瘤的发生发展[41]. 研究[42]表明, miR-7直接参与并引起肿瘤相关通路致癌因子表达下调的蛋白有: 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)[42]、IRS-2[42]、癌基因*Raf1*[43]、活化的P21蛋白激酶1(P21-activated kinase-1, Pak1)[44]、激活态CDC42激酶1(activated CDC42 kinase 1, Ack1)[45]、蛋白酶体激活因子PA28γ[46]、核转录因子1YY1[47]、胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-l receptor, IGF1R)[48]、磷脂酰肌醇-3激酶催化亚基δ(phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit δ, PIK3CD)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)[49], 表明miR-7起抑制肿瘤生长的作用. 此外, miR-7可通过靶向抑制IGFR1[48,50]和黏附灶激酶(focal adhesion kinase, FAK)[51,52]上调钙黏素(E-Cadherin)表达水平, 从而降低上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 减少锚定依赖性生长, 抑制肿瘤转移.

虽然大量研究证实miR-7在肿瘤中发挥

应用要点
本文可对研究环状RNA与肿瘤相关信号通路以及肿瘤治疗提供一定的借鉴.

抑癌作用, 但是也有研究报道miR-7发挥相反效应. 例如, Chou等[53]发现肺癌的不良预后与miR-7过表达有关, 该研究团队用小鼠实验证实, 将表达miR-7的CL1-5细胞注入裸鼠体内, 裸鼠肿瘤体积明显增加, 且生存时间明显降低, 进一步研究[54]表明, 抑制miR-7表达可导致人癌细胞增殖降低, 凋亡增加, 表明miR-7高表达并不一定抑制肿瘤发生的有利因素. 总之, miR-7在肿瘤发生中的功能仍须进一步研究证实.

人ciRS-7在细胞中高表达, 其以miR-7依赖方式与AGO蛋白相互作用. 尽管circRNA可耐受miRNA降解, 但circRNA可明显抑制miR-7活性, 从而上调miR-7靶基因的表达[22]. 考虑到ciRS-7与miR-7在脑组织中高表达, miR-7引起的大量的RNA诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complexes, RISC)将与circRNA结合. 而频繁ciRS-7/miR-7相互作用将影响RISC在细胞内的含量, 因此, miR-7/ciRS-7高表达组织中miRNA与miRNA调节活动将不活跃[41]. 总之, miR-7与ciRS-7密切相关, 而且miR-7/miR-671/ciRS-7微调节轴可能在肿瘤生理过程中发挥重要作用.

2.3 circRNA与肿瘤治疗 circRNA有望成为抗肿瘤靶向治疗的潜在靶点. 与传统的仅含有一个microRNA应答元件(miRNA response element, MRE)的线性miRNA海绵相比, circRNA海绵多含有数个MREs. 在恶性黑色素瘤细胞系中, circRNA海绵表现出了优于线性海绵的抗癌效果. 作为一种替代表达线性海绵的选择, 表达circRNA海绵提供了一种产生持久海绵效应的方法[55]. 环状海绵或许是细胞内最佳的抑制miRNA活性的方式. 由于circRNA含有更多的miRNA结合位点, 因此其比典型miRNA抑制剂更有效. 随着天然环化circRNA对miRNA管理的发现, RNA环或许是更合适的miRNA抑制剂载体, 这或许可成为第二代miRNA抑制剂[56]. 这些合成circRNA抑制剂或许将成为未来的治疗靶点, 并可能成为治疗癌症的新方法.

3 结论

随着越来越多的circRNA被发现, 其功能也越来越被科学家关注. circRNA的功能及其机制是多样化的, circRNA可以影响生命过程, 可作为疾病诊断标志, 其在肿瘤方面的作用也倍受关注. 然而与RNA家族其他成员相比, circRNA仍需深入研究来解读其功能及其作用机制. 目前的研究多侧重于其形成机制, 而对其在疾病发生发展过程中的分子机制的认识还很有限. 然而相信随着生物技术的发展, 会有越来越多的circRNA被发现和阐释, 其在肿瘤等疾病中的作用的神秘面纱也会逐渐揭开.

4 参考文献

1 Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis. *RNA Biol* 2015; 12: 381-388 [PMID: 25746834 DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271]
2 Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 3852-3856 [PMID: 1069269]
3 Hsu MT, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. *Nature* 1979; 280: 339-340 [PMID: 460409]
4 Arnberg AC, Van Ommen GJ, Grivell LA, Van Bruggen EF, Borst P. Some yeast mitochondrial RNAs are circular. *Cell* 1980; 19: 313-319 [PMID: 6986989]
5 Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA. *Nature* 1986; 323: 558-560 [PMID: 2429192 DOI: 10.1038/323558a0]
6 Nigro JM, Cho KR, Fearon ER, Kern SE, Ruppert JM, Oliner JD, Kinzler KW, Vogelstein B. Scrambled exons. *Cell* 1991; 64: 607-613 [PMID: 1991322]
7 Capel B, Swain A, Nicolis S, Hacker A, Walter M, Koopman P, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. *Cell* 1993; 73: 1019-1030 [PMID: 7684656]
8 Zaphiropoulos PG. Circular RNAs from transcripts of the rat cytochrome P450 2C24 gene: correlation with exon skipping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 6536-6541 [PMID: 8692851]
9 Pasman Z, Been MD, Garcia-Blanco MA. Exon circularization in mammalian nuclear extracts. *RNA* 1996; 2: 603-610 [PMID: 8718689]
10 Wang PL, Bao Y, Yee MC, Barrett SP, Hogan GJ, Olsen MN, Dinneny JR, Brown PO, Salzman J. Circular RNA is expressed across the eukaryotic tree of life. *PLoS One* 2014; 9: e90859 [PMID: 24609083 DOI: 10.1371/journal.pone.0090859]
11 Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One* 2012; 7: e30733 [PMID: 22319583 DOI: 10.1371/journal.pone.0030733]
12 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, Marzluff WF, Sharpless NE. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19: 141-157 [PMID:

23249747 DOI: 10.1261/rna.035667.112]
13 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, Maier L, Mackowiak SD, Gregersen LH, Munschauer M, Loewer A, Ziebold U, Landthaler M, Kocks C, le Noble F, Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495: 333-338 [PMID: 23446348 DOI: 10.1038/nature11928]
14 Cocquerelle C, Mascrez B, Hétuin D, Bailleul B. Mis-splicing yields circular RNA molecules. *FASEB J* 1993; 7: 155-160 [PMID: 7678559]
15 Kopczynski CC, Muskavitch MA. Introns excised from the Delta primary transcript are localized near sites of Delta transcription. *J Cell Biol* 1992; 119: 503-512 [PMID: 1383233]
16 Qian L, Vu MN, Carter M, Wilkinson MF. A spliced intron accumulates as a lariat in the nucleus of T cells. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 5345-5350 [PMID: 1437551]
17 Zhang Y, Zhang XO, Chen T, Xiang JF, Yin QF, Xing YH, Zhu S, Yang L, Chen LL. Circular intronic long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2013; 51: 792-806 [PMID: 24035497 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.017]
18 Guo JU, Agarwal V, Guo H, Bartel DP. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. *Genome Biol* 2014; 15: 409 [PMID: 25070500 DOI: 10.1186/s13059-014-0409-z]
19 Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, Zhong G, Yu B, Hu W, Dai L, Zhu P, Chang Z, Wu Q, Zhao Y, Jia Y, Xu P, Liu H, Shan G. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 256-264 [PMID: 25664725 DOI: 10.1038/nsmb.2959]
20 Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function. *RNA* 2014; 20: 1829-1842 [PMID: 25404635 DOI: 10.1261/rna.047126.114]
21 Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 9331-9342 [PMID: 24865493 DOI: 10.3390/ijms15069331]
22 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
23 Chen CY, Sarnow P. Initiation of protein synthesis by the eukaryotic translational apparatus on circular RNAs. *Science* 1995; 268: 415-417 [PMID: 7536344]
24 Perriman R, Ares M. Circular mRNA can direct translation of extremely long repeating-sequence proteins in vivo. *RNA* 1998; 4: 1047-1054 [PMID: 9740124]
25 Salzman J, Chen RE, Olsen MN, Wang PL, Brown PO. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003777 [PMID: 24039610 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003777]
26 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]
27 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/β-catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389]
28 Taulli R, Loretelli C, Pandolfi PP. From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 541-543 [PMID: 23649362 DOI: 10.1038/nsmb.2580]
29 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 453-461 [PMID: 24811520 DOI: 10.1038/nbt.2890]
30 Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, Kjems J. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J* 2011; 30: 4414-4422 [PMID: 21964070 DOI: 10.1038/emboj.2011.359]
31 Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2014; 56: 55-66 [PMID: 25242144 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019]
32 Chao CW, Chan DC, Kuo A, Leder P. The mouse formin (Fmn) gene: abundant circular RNA transcripts and gene-targeted deletion analysis. *Mol Med* 1998; 4: 614-628 [PMID: 9848078]
33 Zhang Y, Yang L, Chen LL. Life without A tail: new formats of long noncoding RNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 338-349 [PMID: 24513732 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.10.009]
34 Thomas LF, Sætrom P. Circular RNAs are depleted of polymorphisms at microRNA binding sites. *Bioinformatics* 2014; 30: 2243-2246 [PMID: 24764460 DOI: 10.1093/bioinformatics/btu257]
35 Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs. *RNA* 2015; 21: 172-179 [PMID: 25449546 DOI: 10.1261/rna.048272.114]
36 Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013; 5: 666-675 [PMID: 24409335 DOI: 10.4254/wjh.v5.i12.666]
37 Alves C, Branco C, Cunha C. Hepatitis delta virus: a peculiar virus. *Adv Virol* 2013; 2013: 560105 [PMID: 24198831 DOI: 10.1155/2013/560105]
38 Hentze MW, Preiss T. Circular RNAs: splicing's enigma variations. *EMBO J* 2013; 32: 923-925 [PMID: 23463100 DOI: 10.1038/emboj.2013.53]
39 Wilusz JE, Sharp PA. Molecular biology. A circuitous route to noncoding RNA. *Science* 2013; 340: 440-441 [PMID: 23620042 DOI: 10.1126/science.1238522]
40 Ghosal S, Das S, Sen R, Basak P, Chakrabarti J. Circ2Traits: a comprehensive database for circular RNA potentially associated with disease and traits. *Front Genet* 2013; 4: 283 [PMID: 24339831 DOI: 10.3389/fgene.2013.00283]
41 Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 5609-5612 [PMID: 24014594 DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1568]
42 Kefas B, Godlewski J, Comeau L, Li Y, Abounader R, Hawkinson M, Lee J, Fine H, Chiocca EA, Lawler S, Purow B. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt

名词解释
非编码RNA: 指不编码蛋白质的RNA. 特点是从基因组上转录而来, 但不翻译蛋白, 在RNA水平上发挥生物学功能.

同行评价

本文综述了circRNA与肿瘤发病机制的研究进展, 有望成为肿瘤治疗的新靶点, 对下一步研究的方向具有指导作用.

pathway and is down-regulated in glioblastoma. *Cancer Res* 2008; 68: 3566-3572 [PMID: 18483236 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-6639]

43 Webster RJ, Giles KM, Price KJ, Zhang PM, Mattick JS, Leedman PJ. Regulation of epidermal growth factor receptor signaling in human cancer cells by microRNA-7. *J Biol Chem* 2009; 284: 5731-5741 [PMID: 19073608 DOI: 10.1074/jbc.M804280200]

44 Reddy SD, Ohshiro K, Rayala SK, Kumar R. MicroRNA-7, a homeobox D10 target, inhibits p21-activated kinase 1 and regulates its functions. *Cancer Res* 2008; 68: 8195-8200 [PMID: 18922890 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-2103]

45 Saydam O, Senol O, Würdinger T, Mizrak A, Ozdener GB, Stemmer-Rachamimov AO, Yi M, Stephens RM, Krichevsky AM, Saydam N, Brenner GJ, Breakefield XO. miRNA-7 attenuation in Schwannoma tumors stimulates growth by upregulating three oncogenic signaling pathways. *Cancer Res* 2011; 71: 852-861 [PMID: 21156648 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1219]

46 Xiong S, Zheng Y, Jiang P, Liu R, Liu X, Qian J, Gu J, Chang L, Ge D, Chu Y. PA28gamma emerges as a novel functional target of tumour suppressor microRNA-7 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 353-362 [PMID: 24281003 DOI: 10.1038/bjc.2013.728]

47 Zhang N, Li X, Wu CW, Dong Y, Cai M, Mok MT, Wang H, Chen J, Ng SS, Chen M, Sung JJ, Yu J. microRNA-7 is a novel inhibitor of YY1 contributing to colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 5078-5088 [PMID: 23208495 DOI: 10.1038/onc.2012.526]

48 Zhao X, Dou W, He L, Liang S, Tie J, Liu C, Li T, Lu Y, Mo P, Shi Y, Wu K, Nie Y, Fan D. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. *Oncogene* 2013; 32: 1363-1372 [PMID: 22614005 DOI: 10.1038/onc.2012.156]

49 Fang Y, Xue JL, Shen Q, Chen J, Tian L. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852-1862 [PMID: 22234835 DOI: 10.1002/hep.25576]

50 Jiang L, Liu X, Chen Z, Jin Y, Heidbreder CE, Kolokythas A, Wang A, Dai Y, Zhou X. MicroRNA-7 targets IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) in tongue squamous cell carcinoma cells. *Biochem J* 2010; 432: 199-205 [PMID: 20819078 DOI: 10.1042/bj20100859]

51 Kong X, Li G, Yuan Y, He Y, Wu X, Zhang W, Wu Z, Chen T, Wu W, Lobie PE, Zhu T. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression. *PLoS One* 2012; 7: e41523 [PMID: 22876288 DOI: 10.1371/journal.pone.0041523]

52 Wu DG, Wang YY, Fan LG, Luo H, Han B, Sun LH, Wang XF, Zhang JX, Cao L, Wang XR, You YP, Liu N. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 2616-2621 [PMID: 22040413]

53 Chou YT, Lin HH, Lien YC, Wang YH, Hong CF, Kao YR, Lin SC, Chang YC, Lin SY, Chen SJ, Chen HC, Yeh SD, Wu CW. EGFR promotes lung tumorigenesis by activating miR-7 through a Ras/ERK/Myc pathway that targets the Ets2 transcriptional repressor ERF. *Cancer Res* 2010; 70: 8822-8831 [PMID: 20978205 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-0638]

54 Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 1290-1297 [PMID: 15741182 DOI: 10.1093/nar/gki200]

55 Tay FC, Lim JK, Zhu H, Hin LC, Wang S. Using artificial microRNA sponges to achieve microRNA loss-of-function in cancer cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 117-127 [PMID: 24859534 DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.010]

56 Bak RO, Hollensen AK, Mikkelsen JG. Managing microRNAs with vector-encoded decoy-type inhibitors. *Mol Ther* 2013; 21: 1478-1485 [PMID: 23752312 DOI: 10.1038/mt.2013.113]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5677

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5677-5682
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

大鼠急性胰腺炎水肿型向坏死型转变过程中Toll样受体9 mRNA及蛋白的表达特征

孙 亮, 曾玉剑, 罗华友, 王昆华, 李 立

孙亮, 曾玉剑, 罗华友, 王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省昆明市 650032

李立, 昆明医科大学附属甘美医院肝胆胰科 云南省昆明市 650011

孙亮, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤、疝与腹壁外科疾病、急性胰腺炎的临床治疗研究.

云南省科技厅基金资助项目, No. 2015FB024

作者贡献分布: 模型的制作、ELISA由孙亮与曾玉剑完成; HE染色由罗华友完成; 数据分析并总结成文由孙亮与王昆华完成; 经费支持和课题指导由李立完成.

通讯作者: 李立, 主任医师, 650011, 云南省昆明市西山区巡津街122号, 昆明医科大学附属甘美医院肝胆胰科.
ynkmlili2014@163.com
电话: 0871-63188200
传真: 0871-63188200

收稿日期: 2015-10-23
修回日期: 2015-11-11
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Expression characteristic of Toll-like receptor 9 mRNA and protein in conversion of acute edematous to necrotizing pancreatitis in rats

Liang Sun, Yu-Jian Zeng, Hua-You Luo, Kun-Hua Wang, Li Li

Liang Sun, Yu-Jian Zeng, Hua-You Luo, Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Li Li, Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the Affiliated Ganmei Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Supported by: the Yunnan Provincial Science and Technology Department Foundation of China, No. 2015FB024

Correspondence to: Li Li, Chief Physician, Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the Affiliated Ganmei Hospital of Kunming Medical University, 122 Xunjing Street, Xishan District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. ynkmlili2014@163.com

Received: 2015-10-23
Revised: 2015-11-11
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To observe the changes in mRNA and protein expression of Toll-like receptor (TLR) 9 in the conversion of acute edematous to necrotizing pancreatitis in rats.

METHODS: A SD rat model of acute pancreatitis was established by injecting 5% sodium taurocholate (0.1 mL/100 g, 3 mL/h) into the pancreaticobiliary duct (0 h, 3 h, 6 h and 12 h). The pathological changes in the pancreas were observed by HE staining, and TLR9 mRNA and protein expression was detected by Q-PCR and ELISA, respectively.

RESULTS: Mild pancreatic edema was noted at 3 h, and there was a small number of red blood cells. Edema further aggravated at 6 h and some pancreatic cells showed hemorrhage and necrosis. Pancreatic cell degeneration, edema and necrosis continued to aggrvate at 12 h. TLR9 mRNA and protein expression was

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是比较常见的一种急腹症, 其发病率占急腹症的第3-5位. 其中80%以上的患者病情较轻, 即急性水肿性胰腺炎, 可经非手术治愈, 基本上是一种内科病. 10%左右的患者属于重症胰腺炎, 即急性出血性坏死性胰腺炎(acute hemorrhagic necrotic pancreatitis, AHNP), 胰腺的炎症已非可逆性或自限性, 常需手术治疗, 应视为外科病. 因此如何延缓水肿型AP向出血坏死型AP发展至关重要.

同行评议者
王长森, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科

研发前沿

研究发现AP主要机制是由于提前激活的胰酶进入并损伤胰腺和胰周组织, 激活促炎细胞因子和血小板活化因子等炎症介质, 进而介导局部和全身的细胞因子瀑式反应. Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)家族是天然免疫的门户, 在炎症、自身免疫、肿瘤发生发展等方面发挥重要作用. TLR9与TLR2、TLR4一样, 是与AP发病机制有密切关系的TLR家族成员之一, 但其具体的作用机制尚不清楚.

significantly increased in acute pancreatitis rats compared with control rats ($P < 0.01$), and the mRNA levels at 6 h and 12 h were up-regulated compared with that at 3 h ($P < 0.01$). However, there was no significant difference between 6 h and 12 h in TLR9 mRNA expression ($P > 0.05$). TLR9 protein reached a peak at 6 h, which was significantly higher than those at 3 h ($P < 0.01$) and 12 h ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Expression of TLR9 protein is later than the mRNA expression. Pancreatic edema along with TLR9 protein increases to the peak at 6 h, followed by pancreatic tissue necrosis and decreased expression of TLR9 protein. TLR9 may play an important role in the conversion of acute edematous to necrotizing acute pancreatitis .

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Edematous; Necrotizing; Toll-like receptor 9

Sun L, Zeng YJ, Luo HY, Wang KH, Li L. Expression characteristic of Toll-like receptor 9 mRNA and protein in conversion of acute edematous to necrotizing pancreatitis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5677-5682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5677.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5677

摘要

目的: 观察水肿型急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)向坏死型AP转变过程中Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)9 mRNA和蛋白质动态表达变化.

方法: 以3 mL/h的速度在胆胰管注射5%牛黄胆酸钠(0.1 mL/100 g)的方法制备AP SD大鼠模型(0、3、6和12 h), HE染色观察不同时间点胰腺的病理变化, Q-PCR和ELISA分别检测TLR9 mRNA和蛋白质动态表达变化情况.

结果: AP后3 h胰腺组织出现轻微水肿, 出现少量红细胞, 6 h后水肿进一步增加, 部分胰腺细胞出现出血坏死, 12 h胰腺细胞变性明显, 出血坏死进一步加重. AP后TLR9 mRNA和蛋白的表达水平明显高于对照组(P<0.01), 且AP 6 h和12 h均高于3 h(P<0.01), 但6 h和12 h比较没有显著性差异(P>0.05). AP 6 h, TLR9的蛋白表达水平达到高峰明显高于3 h和12 h(P<0.01).

结论: TLR9蛋白表达迟于中TLR9 mRNA表达. 与此同时, TLR9蛋白在胰腺水肿高峰达到峰值, 并伴随着胰腺组织的坏死表达有所下降. TLR9在AP由水肿型到坏死型转变过程中发挥了重要作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; 水肿; 坏死; Toll样受体9

核心提示: 本文对水肿型急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)向坏死型AP转变过程中Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)9 mRNA和蛋白质动态表达进行研究, 显示TLR9 mRNA在AP后显著升高, 且AP 6 h达到平台期. 此外, AP 6 h, 即胰腺细胞水肿最为严重时TLR9蛋白表达最高; 当AP 12 h, 即大量胰腺组织坏死时, TLR9蛋白表达有所下降, 但仍高于对照组. 提示TLR9与水肿型AP向坏死型AP进展关系密切.

孙亮, 曾玉剑, 罗华友, 王昆华, 李立. 大鼠急性胰腺炎水肿型向坏死型转变过程中Toll样受体9 mRNA及蛋白的表达特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5677-5682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5677.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5677

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种由于胰管阻塞、胰管内压突然增高以及胰腺血液供应不足等原因引起的胰腺急性炎症[1], 是临床最常见的急腹症之一, 发病率位居急腹症第3-5位, 且有逐年上升趋势[2]. 按病因主要可以分为胆源性AP和酒精性AP. 胆源性AP占我国胰腺炎年发病人数半数以上, 其发病机制一般认为系由于胆总管内结石、蛔虫、肿瘤及憩室等造成十二指肠壶腹部Oddi括约肌炎症、水肿、梗阻及狭窄等, 使胆汁反流入胰腺, 或由于胆道感染、炎性渗出液经胆胰间淋巴管交通入胰腺[3]. 酒精性AP的发病率已明显增加, 其以男性为主, 病死率高, 重症存活者生活质量低下, 研究显示酒精及其代谢产物、细菌内毒素、病毒感染、饮酒方式、吸烟、肥胖及宿主的基因突变及基因多态性在酒精性AP发生中具有重要作用[4]. 按组织病理可将AP分为水肿型及(出血)坏死型, 前者为轻型, 很常见, 预后良好, 后者为重型,

较少见, 病死率高[5]. 尽管目前对AP的病理生理变化及发病机制有了更深的认知[6-8], 但其并发症的发生率仍很高, 其发病机制尚未完全清楚, 需要进一步研究.

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)家族是天然免疫的门户, 在炎症、自身免疫、肿瘤发生发展等方面发挥重要作用[9,10]. Hemmi等[11]2000年首次在小鼠中发现TLR9并发现他可识别自身DNA. 他与TLR2、TLR4一样, 是与AP发病机制有密切关系的TLR家族成员之一[12], 但其具体的作用机制尚未清楚. 本研究制备不同时间点AP SD大鼠模型(0、3、6和12 h), HE染色观察时间与坏死的关系, Q-PCR和ELISA分别检测TLR9 mRNA和蛋白质表达变化情况. 一方面, 观察AP由水肿向坏死型转化过程中TLR9的表达特征; 另一方面, 结合AP病理变化, 观察AP病理与TLR9表达变化的关系. 希望能为进一步的找到AP由水肿型向坏死型转化过程中TLR9发挥的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 成年SD健康♂大鼠32只(体质量: 200 g±20 g)由昆明医科大学动物中心提供. 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准[13]. 随机分为对照组、AP 3 h组、AP 6 h组和AP 12 h组, 每组8只. 牛黄胆酸钠: Sigma, 美国; 苏木精、伊红: 江苏宝莱生物科技有限公司; TRIzol试剂盒: Invitrogen; MMLV逆转录酶: Promega, Madison, WI; 引物: Western Biotechnology DEPC: Sigma; TLR9 ELISA试剂盒: 武汉上海双赢生物科技有限公司. 恒温烤箱: 上海跃进医疗器械厂; 高速台式离心机(BACKMAN CS-15R): 美国Beckman公司; 移液器: 德国Eppendorf; 荧光定量PCR仪FTC2000: Canada; 酶联免疫检测仪: 美国宝特Bio-Tek.

1.2 方法

1.2.1 AP模型制备: 大鼠腹腔注射7%水合氯醛(0.5 mL/100 g)将动物麻醉, 用注射器从腹部一侧进针, 穿过腹中线后在腹部的另一侧进入腹腔, 药物注射完毕后, 缓缓拔出针头, 并轻微旋转针头, 防止漏液, 待动物麻醉成功后仰卧位固定于操作台, 腹部酒精棉球消毒, 根据Yu等[14]的方法制备AP模型: 腹壁正中切口入腹, 寻找胰胆管, 动脉夹夹闭肝门部胆管, 在胆胰管十二指肠开口处对侧肠壁以4号儿科头皮针穿刺进入胆胰管, 以3 mL/h的速度注射5%牛黄胆酸钠(0.1 mL/100 g), 注射完成过后, 用PBS溶液润湿胰腺并放回, 逐层缝合伤口, 酒精棉球消毒, 放回笼子.

1.2.2 组织的准备: 各组动物于实验开始后, 分别于AP后0(对照组, $n = 8$) 、3($n = 8$)、6($n = 7$)和12 h($n = 6$) 进行以下操作: 腹腔注射7%水合氯醛(0.5 mL/100 g)麻醉所有大鼠, 以0.1 mol/L的PBS灌注后, 用生理盐水冲洗血液, 用于HE染色的置于4%的多聚甲醛中固定30 min, 用于Q-PCR和ELISA的组织冻入-80 ℃冰箱备用.

1.2.3 HE染色: 将以备标本进行梯度乙醇脱水后透明15 min, 60 ℃浸蜡, 并制备成5 μm的石蜡切片, 接着放入二甲苯中脱蜡, 梯度酒精复水, 蒸馏水洗涤后移入Harris苏木精液中10 min, 使细胞核着色, 自来水洗去残余染液, 1%的盐酸乙醇分色, 镜检控制时间. 自来水浸洗约2 h, 显微镜下观察, 直到胞核蓝化为止, 伊红溶液中染色2 min, 使细胞质着色. 蒸馏水略洗, 盐酸乙醇分色, 镜检控制时间. 酒精脱水, 二甲苯透明后中性树胶封片.

1.2.4 Q-PCR检测: 总RNA用TRIzol试剂盒进行提取, cDNA用Oligo(dT)18和MMLV逆转录酶进行合成. β-actin用作内对照. 取2 μL总RNA样品在ND-1000分光光度计中测其浓度. PCR反应条件设置如下: 94 ℃ 4 min; 94 ℃ 20 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s循环35次. 引物序列如表1.

1.2.5 ELISA检测: 所有步骤按照TLR9 ELISA试剂盒说明书进行. 收集各组胰腺提取上清液, 加入预先包被有TLR9多克隆抗体的8孔板内, 4 ℃孵育24 h, 洗去多余抗体, 加入生物素标记的IgG二抗室温孵育2 h, 用终止液终止反应后37 ℃孵育25 min, 在酶联免疫检测仪(Bio-Rad)450 nm处测量各孔的吸光度值. 每组样品重复实验3次.

统计学处理 实验所得数据用One way分析, SPSS17.0统计分析软件处理数据, 所得实验数据均用mean±SD表示, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 AP不同时间点的病理变化HE 染色后, 光镜下观察发现: 对照组胰腺组织结构正常无

相关报道
Hoque等报道重度AP患者血清中的TLR9明显升高, 结果与研究报道一致. 此外还有学者发现TLR9蛋白的高表达可以进一步的促进细胞凋亡.

应用要点

本文一方面观察AP由水肿向坏死型转化过程中TLR9的表达特征; 另一方面, 结合AP病理变化, 观察AP病理与TLR9表达变化的关系. 研究结果为进一步的找到AP由水肿型向坏死型转化过程中TLR9发挥的作用奠定基础.

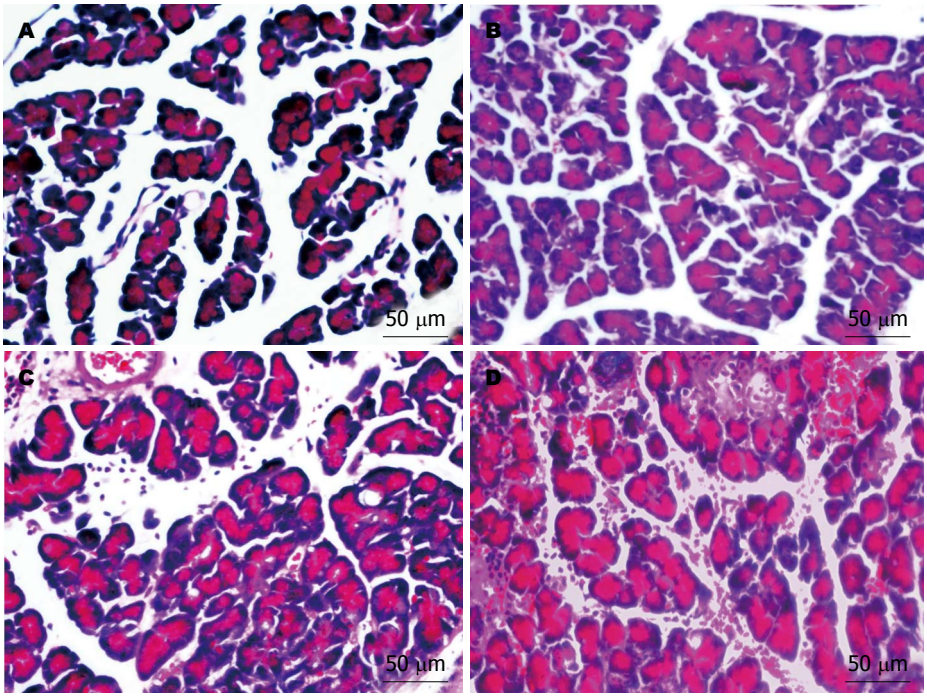


图 1 AP不同时间点的病理变化(HE × 400). A: 对照组; B: AP 3 h; C: AP 6 h; D: AP 12 h. AP: 急性胰腺炎.

表 1 TLR9和β-actin引物情况

引物名称	引物序列(5'-3')	大小(bp)
rat TLR9	F: GCACCCTCAGACTTTCCGTC	158
	R: TGGTTTTGTTGATGCTCTCGTAG	
rat actin	F: CCCATCTATGAGGGTTACGC	150
	R: TTTAATGTCACGCACGATTTC	

TLR9: Toll样受体9.

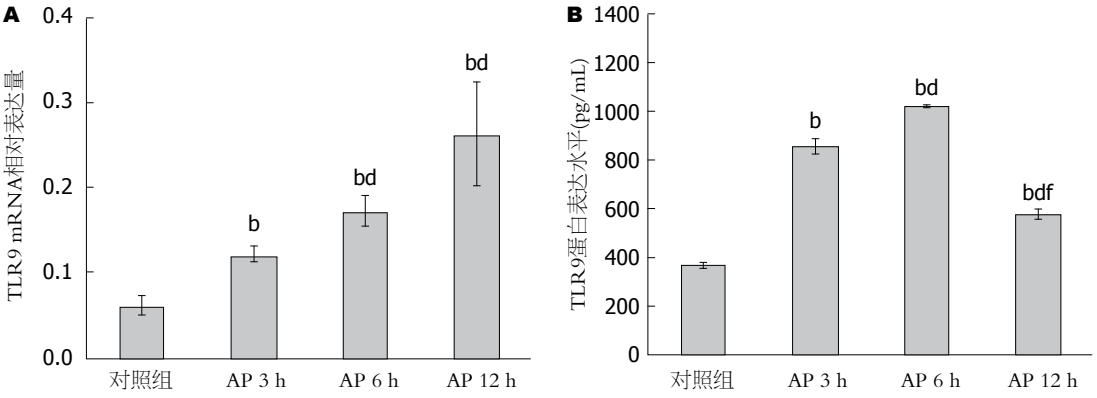
水肿和腺泡空泡形成, 无出血坏死现象(图1A); AP 3 h后胰腺间质有略微水肿, 细胞肿胀, 血管内出现少量红细胞(图1B); AP 6 h后组织进一步水肿, 部分胰腺细胞出现坏死, 血管内出现大量红细胞, 腺泡空泡形成(图1C); AP 12 h后出血加重, 细胞空泡化, 出现大量的坏死(图1D).

2.2 AP不同时间点TLR9 mRNA表达水平 结果发现: AP 3、6、12 h TLR9的mRNA表达水平与对照组相比都升高, 有显著差异(P<0.01). AP 6、12 h较AP 3 h明显升高(P<0.01), 但AP 6 h与AP 12 h相比较, TLR9的mRNA表达水平无明显变化(P = 0.063>0.05)(图2A).

2.3 AP不同时间点TLR9蛋白表达水平 结果发现: AP 3、6、12 h TLR9的蛋白表达水平与对照组相比都升高, 有明显差异(P<0.01). AP 6 h较AP 3 h明显升高(P<0.01), 但AP 12h与AP 3 h、AP 6 h比较, 蛋白表达水平有所下降(P<0.01)(图2B).

3 讨论

AP时, 炎性细胞释放大量炎性细胞因子, 他们通过凋亡调控途径促进或抑制细胞凋亡, 使胰腺炎表现为水肿型或出血坏死型[15]. 炎性反应的程度也被认为是决定AP严重程度及患者病死率的重要因素[16,17]. TLR9是TLRs家族成员中的重要一员, 通过识别外源性的非甲基化CpG基序从而启动机体炎反应链. 本研究发现AP后TLR9 mRNA及蛋白表达均显著升高. Hoque等[18]报道重度AP患者血清中的TLR9明显升高, 结果与研究报道一致. 有研究[19,20]报道TLR9的上调和一些炎性细胞因子的表达增



同行评价
本文探讨了TLR9在AP由水肿向坏死型转化过程的动态表达特征及病理变化的关系, 立题较新颖.

图 2　AP不同时间点TLR9表达水平. A: TLR9 mRNA表达水平; B: TLR9蛋白表达水平. ^{b}P<0.01 *vs* 对照组; ^{d}P<0.01 *vs* AP 3 h组; ^{f}P<0.01 *vs* AP 6 h组. AP: 急性胰腺炎; TLR: Toll样受体.

加有关, 激活TLR9可促使炎性细胞因子上调, 如白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等的大量释放产生炎症效应进而机体表现为水肿.

此外, 我们还发现AP 6 h TLR9上调最明显, 而AP 12 h表达有所下降, 但仍高于对照组, 即胰腺水肿最明显时TLR9蛋白表达最高. 结果提示AP 6h也许是AP由水肿型转化为坏死型的临界时间点, TLR9可能是AP有水肿型转化为出血坏死型的一个关键分子. Xiang等[21]发现TLR9蛋白的高表达可以进一步的促进细胞凋亡, 从而促使水肿型AP向坏死型AP转变, 当胰管和胰腺微循环的上皮细胞等TLR9蛋白主要表达的细胞[22]坏死时, TLR9蛋白转变为下降. Hoque等[23]证实TLR9在AP炎症反应过程中发挥了重要作用. 基因敲除DNA特异性受体的基因TLR9及加入TLR9拮抗剂都可以明显减轻AP的胰腺水肿、炎症及坏死程度. 虽然此过程中TLR9 mRNA和蛋白存在一定的表达时间差, 但毫无疑问, TLR9与水肿型AP向坏死型AP进展关系密切.

4　参考文献

1 赵波. 急性胆源性胰腺炎与急性酒精性胰腺炎的临床特点及预后分析. 现代诊断与治疗 2013; 24: 3058-3059
2 张和, 孙备. 急性胰腺炎分类标准发展变迁与现状. 中国实用外科杂志 2013; 33: 344-345
3 孙昀, 耿小平. 急性胆源性胰腺炎诊断与治疗进展. 中国实用外科杂志 2010; 30: 707-710
4 余贤恩. 酒精性急性胰腺炎发病机制及临床特征. 世界华人消化杂志 2011; 19: 614-618
5 戴璟瑜, 郑通标, 许燕平, 闫玉矿, 彭海峰. 水肿型胰腺炎向坏死型胰腺炎进展中VEGF的表达及意义. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 11-14
6 陈杏苑, 杨元生, 陈垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王晖. JAK-STAT细胞信号转导通路与急性胰腺炎关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 932-937
7 孙发律, 滕勇生, 尚东. 大黄素与白藜芦醇治疗重症急性胰腺炎的作用机制对比及其展望. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4376-4383
8 王海燕, 贾富永, 陶莹莹. 浅论联用乌司他丁和奥曲肽对重症急性胰腺炎大鼠受损胰腺细胞凋亡和调控基因的影响. 当代医药论丛 2015; 13: 161-162
9 Richez C, Blanco P, Rifkin I, Moreau JF, Schaeverbeke T. Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 124-130 [PMID: 20961794 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.005]
10 Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11: 373-384 [PMID: 20404851 DOI: 10.1038/ni.1863]
11 Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408: 740-745 [PMID: 11130078]
12 Vaz J, Akbarshahi H, Andersson R. Controversial role of toll-like receptors in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 616-630 [PMID: 23431068 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.616]
13 关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知(国科发财字[2006]398号). 畜牧兽医科技信息 2007; (4): 35-36
14 Yu C, Huang L, Li X, Zhu H, Li Z, Yu X. Spatial and temporal differences of HMGB1 expression in the pancreas of rats with acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6928-6935 [PMID: 26261580]
15 郎洁, 张培建. 细胞凋亡在急性胰腺炎发病机制中所起作用的研究进展. 中国普通外科杂志 2008; 17: 914-916
16 Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 60-70 [PMID: 22737590]
17 Kahl S, Mayer JM. Update on experimental acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58:

355-363 [PMID: 23207612]
18 Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 353-357 [PMID: 22415665 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182321500]
19 Krieg AM, Yi AK, Matson S, Waldschmidt TJ, Bishop GA, Teasdale R, Koretzky GA, Klinman DM. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature* 1995; 374: 546-549 [PMID: 7700380]
20 Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14 [PMID: 15585605]
21 Xiang Y, Yan H, Zhou J, Zhang Q, Hanley G, Caudle Y, LeSage G, Zhang X, Yin D. The role of toll-like receptor 9 in chronic stress-induced apoptosis in macrophage. *PLoS One* 2015; 10: e0123447 [PMID: 25885582 DOI: 10.1371/journal.pone.0123447]
22 Zeng YJ, Song JM, Li Y, Wang R, Zhou B, Zhou ZG, Liu HY, Xu B. Toll-like receptor 9 is expressed in rat pancreas and is involved in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 212-214 [PMID: 18376319 DOI: 10.1097/01.MPA.0000311840.58054.35]
23 Hoque R, Sohail M, Malik A, Sarwar S, Luo Y, Shah A, Barrat F, Flavell R, Gorelick F, Husain S, Mehal W. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 358-369 [PMID: 21439959 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.041]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5683

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5683-5687
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

miR-145在胃癌中的表达及其意义

窦 越, 王 薇, 唐 勇

窦越, 王薇, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

窦越, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的研究.

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2013211A067

作者贡献分布: 主要实验、数据分析、文章起草由窦越完成; 病例选择、临床资料整理由王薇完成; 课题设计、文章修改、审阅由唐勇完成.

通讯作者: 唐勇, 副教授, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东路789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科. ae717ty@163.com
电话: 0991-7819113

收稿日期: 2015-10-16
修回日期: 2015-11-08
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Clinical significance of expression of miR-145 in gastric cancer

Yue Dou, Wei Wang, Yong Tang

Yue Dou, Wei Wang, Yong Tang, Department of Gastroenterology, Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2013211A067

Correspondence to: Yong Tang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 East Suzhou Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ae717ty@163.com

Received: 2015-10-16
Revised: 2015-11-08
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of miR-145 in gastric cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis.

METHODS: The expression levels of miR-145 in 62 gastric cancer tissues and matched normal tissues were detected by real-time PCR. The correlations between the expression of miR-145 and pathological characteristics and prognosis were analyzed. The overall survival data were evaluated using the Kaplan-Meier method, Log-rank test, and Cox hazards regression.

RESULTS: The expression level of miR-145 in gastric cancer tissues was significantly lower than that in paired normal tissues ($P < 0.01$). The expression of miR-145 was associated with TNM stage, invasion depth, and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but not with age, gender, tumor diameter, tumor differentiation, or ethnicity ($P > 0.05$). The expression of miR-145 was also correlated with overall survival. No single factor was related to overall survival according to Cox regression.

CONCLUSION: The expression of miR-145 is down-regulated in gastric cancer, which may be correlated with the pathogenesis and development of the disease, and could be a marker for diagnosis and prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; miR-145; Prognosis

Dou Y, Wang W, Tang Y. Clinical significance of

背景资料
胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 我国属于胃癌高发国家, 而其发病机制仍尚未明确, miRNA是一类小的非编码RNA, miRNA的异常表达参与了肿瘤的发生、发展及转移, 并可作为肿瘤治疗的有效靶标, 在临床上有着广阔的应用前景.

同行评议者
李徐奇, 副教授, 副研究员, 西安交通大学第一附属医院普通外科

研发前沿
miRNA广泛存在于真核细胞中, 并在调控基因方面发挥重要作用. 目前关于miRNA在肿瘤中的作用为较多研究者关注.

expression of miR-145 in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5683-5687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5683.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5683

摘要

目的: 探讨微小RNA-145(miR-145)在胃癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系.

方法: 收集62例胃癌患者肿瘤组织和配对癌旁组织标本, 采用实时荧光定量-聚合酶链反应(qRT-PCR)方法检测miR-145的相对表达量, 并分析其与临床病理资料和预后的关系. 生存分析采用Kaplan-Meier法, 并以Log-rank法比较组间差异, 应用Cox模型进行多因素分析.

结果: miR-145在胃癌组织中的表达水平显著低于配对癌旁组织(P<0.01). miR-145的表达水平与临床分期、浸润深度及淋巴结转移呈明显相关(P<0.05), 与患者的年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、民族均无明显相关(P>0.05). miR-145高表达者生存时间明显高于低表达组(P<0.05). 多因素分析未显示单一的因素与患者的生存相关.

结论: miR-145在胃癌组织中呈低表达, 且与预后相关, 可能参与了胃癌的发生、发展过程, 可成为胃癌诊断及预后判断的指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 微小RNA-145; 预后

核心提示: 本文探讨了miR-145在胃癌及癌旁组织内的表达情况及其与临床病理特征, 并进一步分析了其与预后的关系, 得出miR-145可作为一个新的分子标志物为胃癌的诊治和预后判断提供重要的临床价值.

窦越, 王薇, 唐勇. miR-145在胃癌中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5683-5687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5683.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5683

相关报道
Chang等发现miR-145可通过直接靶定E2F3和CDK6来介导维生素D3抑制细胞集落表达形成, 同时影响其生存力, 从而使细胞停滞于S期, 来发挥抑癌基因作用.

0 引言

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 自20世纪30年代以后胃癌的患病率开始下降. 目前东亚和东欧地区胃癌的发病率仍较高, 且男性发病率高于女性. 我国属于胃癌高发国家, 每年新发病例约40万, 据2013年统计, 男性和女性胃癌的发病率分别为全部恶性肿瘤的第2、4位, 新发病患者呈年轻化趋势[1]. 胃癌不易早期发现, 诊断时多已是中晚期, 预后不佳, 因此早期诊断及治疗对提高胃癌患者的生存意义重大. miRNA是一类小的非编码RNA, 几乎存在于所有真核生物中, 并在调控基因方面发挥重要作用. 在人类所有蛋白质编码基因中, 约有60%的基因会受到miRNA调控, 机体几乎每一个生理过程都会受到miRNA的影响[2]. 目前研究表明, miRNA的异常表达参与了肿瘤的发生、发展及转移, 并可作为肿瘤治疗的有效靶标, 在临床上有着广阔的应用前景. 本研究通过qRT-PCR方法检测胃癌组织中miR-145的表达情况探讨其与胃癌临床病理特征及预后的相关性, 为进一步研究胃癌发病机制和诊断治疗提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-04/2012-05新疆医科大学附属肿瘤医院手术切除胃癌标本62例, 每例标本均取肿瘤组织和距肿瘤边缘5 cm以上的正常组织. 手术标本离体后经液氮速冻后-80 ℃冰箱保存, 其中男42例, 女20例, 平均年龄56.90岁±10.86岁; 根据2010年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的TNM分期标准进行临床分期, Ⅰ期13例、Ⅱ期12例、Ⅲ期35例、Ⅳ期2例. 通过复诊和电话方式进行随访, 随访截止时间为2015-08, 中位随访时间37.6 mo±13.7 mo. 所有标本组织性质均经病理专业医师确认, 临床资料完整, 均未接受放化疗. 该实验研究经本院理论委员会批准, 所有患者签署知情同意书. TRIzol试剂, 美国Invitrogen公司; 逆转录试剂盒, 美国Thermo Scientific公司; 荧光定量检测试剂盒(SYRB), 北京TIANGEN公司; miR-145及U6引物, 华大基因科技有限公司合成; qRT-PCR引物序列: 内参U6: (forward) 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'; (reverse) 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; miR-145: (forward) 5'-GGCGGGTCCAGTTTTCCCA-3'. ABI 7500 Fast实时定量PCR检测仪.

1.2 方法

1.2.1 RNA提取: 每份样本取10 mg组织加TRIzol试剂1 mL后, 加液氮2 mL, 在陶瓷研钵

表 1 miR-145与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	miR-145($2^{-\triangle\triangle Ct}$)	P值
性别			0.557
男	42	1.015 ± 1.090	
女	20	1.133 ± 1.618	
年龄(岁)			0.115
<60	38	0.793 ± 0.865	
≥60	24	1.364 ± 1.569	
肿瘤直径(cm)			0.104
<5	27	1.543 ± 1.621	
≥5	35	0.875 ± 0.939	
分化程度			0.746
高分化	5	1.940 ± 1.950	
中分化	26	1.085 ± 1.153	
低分化	31	0.883 ± 1.226	
民族			0.265
汉族	42	1.282 ± 1.477	
维吾尔族	20	0.572 ± 0.334	
淋巴结转移			0.013
阴性(N0)	40	0.822 ± 0.930	
阳性(N1-3)	22	1.472 ± 1.671	
临床分期			0.005
Ⅰ-Ⅱ	25	1.550 ± 1.648	
Ⅲ-Ⅳ	37	0.717 ± 0.797	
浸润深度(T)			0.034
T1	5	1.168 ± 1.205	
T2	11	1.954 ± 1.992	
T3	8	0.745 ± 0.913	
T4	38	0.841 ± 0.981	

中研磨粉碎, 按照TRIzol试剂说明书操作提取总RNA. 用紫外分光光度计测定RNA浓度和纯度, 琼脂糖凝胶电泳鉴定RNA完整性.

1.2.2 反转录和荧光定量PCR: 按照RevertAid First Strand cDNA Synthesis kit试剂盒说明书将RNA逆转录成cDNA, 反应条件: 25 ℃ 5 min; 42 ℃ 60 min; 70 ℃ 5 min. 荧光定量PCR采用SYBR Green法, 按照试剂盒说明书配成20 μL反应体系, 模板cDNA(10倍稀释)2 μL+2×miRcute miRNA premix 10 μL+miR-145/U6引物0.4 μL+Reverse primer 0.4 μL+RNase-Free water 7.2 μL(Reverse primer为试剂盒中提供). 反应条件: 94 ℃ 2 min; 94 ℃ 20 s, 60 ℃ 34 s, 进行40个循环. 所有反应均设立3个复孔, 取平均值确定Ct值. miR-145的相对表达量采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算, $\triangle\triangle Ct = (Ct_{miRNA-145}-Ct_{U6})$胃癌-$(Ct_{miRNA-145}-Ct_{U6})$正常. 将62标例本按$2^{-\triangle\triangle Ct}$由低到高排序, 取中位数作为界点, 低于中位值为低表达, 高于中位值为高表达.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 所获数据以mean±SD表示, 统计数据不符合正态分布, 配对资料采用Wilcoxon符号秩和检验, 非配对资料采用Mann-Whitney *U*检验, 多组比较采用Kruskal-Wallis *H*秩和检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法分析, 组间比较采用Log-rank法, 应用Cox模型进行多因素分析. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 qRT-PCR检测miR-145的表达水平 62例胃癌患者中, 胃癌组织中miR-145的相对表达量为1.053±1.270, 而配对癌旁组织中miR-145表达量为1.780±2.401, 表明miR-145在胃癌组织中的表达水平明显低于配对癌旁组织, 差异有统计学意义($P = 0.009$).

2.2 miR-145表达与胃癌临床病理特征的关系 miR-145在胃癌组织中表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、民族均无明显相关($P>0.05$), 而与临床分期、浸润深度、淋巴结转移明显相关($P<0.05$)(表1).

2.3 miR-145与胃癌术后患者的预后关系 经Kaplan-Meier生存分析显示, miR-145的表达与总生存相关. 62例患者中有10例患者失访, 52例患者中miR-145低表达患者的中位生存时间为32.0 mo, 高表达者的中位生存时间为45.0 mo, miR-145低表达组的生存时间明显低于miR-145高表达组, 差异有显著统计学意义($P = 0.043$)(图1). 单因素分析表明, 年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、民族、临床分期、浸润深度、淋巴结转移均无预后意义. 多因素分析未显示单一的因素与患者的生存相关(表2).

3 讨论

胃癌的发生发展是个多因素、多步骤、多阶段和多基因改变的过程, 目前发现与胃癌相关的癌基因多达400多种[3]. miRNA是一类小分子内源性非编码RNA, 广泛存在于真核细胞中, 他可在转录后水平调控蛋白合成[4], 经近几年研究证实, 约50%的miRNA基因定位于与肿瘤相关的基因组脆性位点[5], 即易发生断裂、移位、缺失或重复的区域, 起着类似癌基因或抑癌基因的作用, 参与肿瘤发生和发展过程.

miR-145是发现与肿瘤关系密切的miRNA

创新盘点

本文通过采用实时定量PCR方法检测胃癌组织及癌旁组织中miR-145的表达, 并分析miR-145的表达与胃癌术后患者预后的关系.

应用要点

本文研究胃癌与miR-145的关系, 并探讨其与临床病理特征及预后的关系, 为胃癌的诊治和预后判断提供一定依据.

表 2 胃癌患者生存时间影响因素的Cox分析

因素	回归系数	标准误	风险率	95%置信区间	*P*值
性别	7.608	17.728	0.184	0.000–2.479	0.668
年龄	0.621	1.215	1.861	0.172–20.151	0.609
民族	20.197	43.660	5.906	0.000–8.609	0.644
临床分期	–6.810	16.532	0.001	0.000–1.810	0.960
分化程度	–0.668	0.766	0.513	0.114–2.301	0.383
淋巴结转移	–6.515	16.525	0.001	0.000–2.400	0.962
浸润深度	1.133	0.984	3.105	0.451–21.365	0.250
miR-145表达	–7.277	17.698	0.001	0.000–8.027	0.681

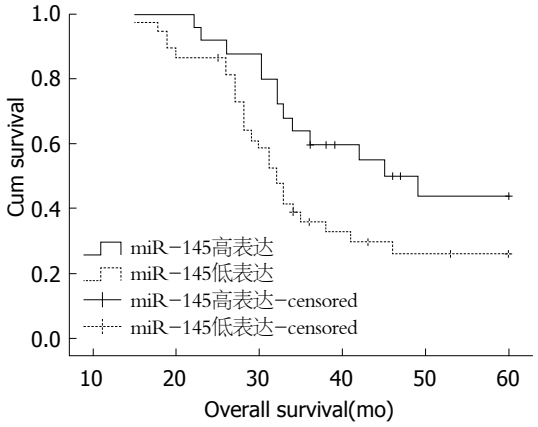


图 1 miR-145表达与胃癌患者的生存关系.

之一. Feng等[6]通过在体内外实验转染大肠癌的细胞系发现, 在初级的大肠癌细胞中可检测到表达下调的miR-145, 同时异位表达的miR-145可抑制肿瘤细胞的增殖及体外侵袭, 而稳定表达的miR-145可抑制肿瘤的生长和体内转移, 进一步研究发现, miR-145可直接作用于Fascin-1 mRNA的3'非翻译区, 从而下调其mRNA和蛋白表达水平, 最终抑制肿瘤的生长和转移. 近期Qin等[7]也发现在大肠癌细胞系中miR-145可下调桩蛋白的表达, 能够抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 影响克隆形成. Han等[8]发现, miR-145在胰腺癌组织和Panc-1细胞系中表达明显下调, 并通过靶定NEDD9来抑制细胞增殖、侵袭和转移. 此外, 在鼻咽癌[9]、非小细胞肺癌[10]、甲状腺癌[11]、乳腺癌[12]中也发现miR-145表达下调, 可以抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭, 来发挥抑癌基因作用. 在胃癌中Chang等[13]发现miR-145可通过直接靶定E2F3和CDK6来介导维生素D3抑制细胞集落表达形成, 同时影响其生存力, 从而使细胞停滞于S期, 发挥抗增殖的作用. Chen等[14]的研究中也发现miR-145与FSCN1之间负向调节, 以影响胃癌的侵袭和转移. 此外, 邢晓芳等[15]通过研究胃癌组织及配对肝转移灶, 发现miR-145在胃癌组织中的表达明显低于癌旁组织, 在转移灶中的表达明显低于原发灶, 进一步在细胞系中转染miR-145进行Transwell检测后, 显示miR-145能显著抑制细胞侵袭和转移.

本研究中采用qRT-PCR检测miR-145在胃癌组织中的表达情况, 结果显示, miR-145在胃癌组织中的表达水平显著低于配对癌旁组织($P<0.01$), 这与多项研究结果相吻合, 提示miR-145在胃癌中可能作为一种抑癌基因参与胃癌的发生、发展. 通过进一步分析miR-145与胃癌的临床病理因素及生存期之间的关系可见, miR-145表达水平与肿瘤分期、淋巴结转移、浸润深度明显相关, 同时, 在单因素分析中可见miR-145低表达组的中位生存时间低于miR-145高表达组, 这可提示高表达的miR-145可能抑制胃癌转移, 从而改善胃癌患者的预后, 但miR-145的表达并不是影响预后的独立因素. 而在褚以忞等[16]的研究中发现miR-145与患者的临床病理因素均无显著性相关, 这可能与胃癌患者的选择有关, 也可能存在qRT-PCR引物的设计、内参的选择、扩增条件等因素的影响. 由于本实验样本数量偏少, 实验结果仍有待扩大样本进一步研究加以验证. 但本实验结果提示miR-145可作为一个新的分子标志物为胃癌的诊治和预后判断提供重要的临床价值. 虽然miR-145在体内外实验中证实有抑癌作用, 但对于miR-145调控胃癌的分子机制及生物学功能仍尚不明确, 还需进一步研究. 因此, 研究miR-145在胃癌中调控的相关靶基因及其信号通路将是我们下一步的研究重点, 了解其在胃癌中的功能作用,

为胃癌的早期诊断、治疗及预后评估提供理论依据.

4 参考文献

1 Gao M, Yin H, Fei ZW. Clinical application of microRNA in gastric cancer in Eastern Asian area. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2019-2027 [PMID: 23599620 DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2019]

2 Halimi M, Asghari SM, Sariri R, Moslemi D, Parsian H. Cellular Response to Ionizing Radiation: A MicroRNA Story. *Int J Mol Cell Med* 2012; 1: 178-184 [PMID: 24551775]

3 郭波, 王文静, 赵凌宇, 常素娥, 童东东, 杨阳, 宋土生, 黄辰. Hsa-miR-106a在胃癌组织中的表达及其临床意义. 山西医科大学学报 2014; 45: 12-15

4 Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013; 774: 1-20 [PMID: 23377965 DOI: 10.1007/978-94-007-5590-1_1]

5 Berindan-Neagoe I, Monroig Pdel C, Pasculli B, Calin GA. MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 311-336 [PMID: 25104502 DOI: 10.3322/caac.21244]

6 Feng Y, Zhu J, Ou C, Deng Z, Chen M, Huang W, Li L. MicroRNA-145 inhibits tumour growth and metastasis in colorectal cancer by targeting fascin-1. *Br J Cancer* 2014; 110: 2300-2309 [PMID: 24642628 DOI: 10.1038/bjc.2014.122]

7 Qin J, Wang F, Jiang H, Xu J, Jiang Y, Wang Z. MicroRNA-145 suppresses cell migration and invasion by targeting paxillin in human colorectal cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1328-1340 [PMID: 25973017]

8 Han T, Yi XP, Liu B, Ke MJ, Li YX. MicroRNA-145 suppresses cell proliferation, invasion and migration in pancreatic cancer cells by targeting NEDD9. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4115-4120 [PMID: 25646678 DOI: 10.3892/mmr.2015.3294]

9 Li YQ, He QM, Ren XY, Tang XR, Xu YF, Wen X, Yang XJ, Ma J, Liu N. MiR-145 inhibits metastasis by targeting fascin actin-bundling protein 1 in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0122228 [PMID: 25816323 DOI: 10.1371/journal.pone.0122228]

10 牟志民, 毛广显, 谢远财, 彭旭兴, 乌达. miR-145对NSCLC细胞增殖和FSCN1蛋白表达的影响研究. 中国生化药物杂志 2015; 35: 25-27

11 Gu Y, Li D, Luo Q, Wei C, Song H, Hua K, Song J, Luo Y, Li X, Fang L. MicroRNA-145 inhibits human papillary cancer TPC1 cell proliferation by targeting DUSP6. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8590-8598 [PMID: 26309510]

12 Hu J, Guo H, Li H, Liu Y, Liu J, Chen L, Zhang J, Zhang N. MiR-145 regulates epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by targeting Oct4. *PLoS One* 2012; 7: e45965 [PMID: 23049906 DOI: 10.1371/journal.pone.0045965]

13 Chang S, Gao L, Yang Y, Tong D, Guo B, Liu L, Li Z, Song T, Huang C. miR-145 mediates the antiproliferative and gene regulatory effects of vitamin D3 by directly targeting E2F3 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 7675-7685 [PMID: 25762621]

14 Chen JJ, Cai WY, Liu XW, Luo QC, Chen G, Huang WF, Li N, Cai JC. Reverse Correlation between MicroRNA-145 and FSCN1 Affecting Gastric Cancer Migration and Invasion. *PLoS One* 2015; 10: e0126890 [PMID: 26010149 DOI: 10.1371/journal.pone.0126890]

15 邢晓芳, 李子禹. miR-143和miR-145在胃癌中的表达及功能研究. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 51-53

16 褚以炁, 彭海霞, 李吉, 荆榕, 杨华. miR-145在胃黏膜癌变中的表达及其意义. 胃肠病学 2013; 18: 45-47

同行评价

本研究探讨miR-145表达与胃癌患者预后的关系, 具有一定的临床价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5688

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5688-5692
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

结肠透析序贯中药灌肠治疗肝癌合并肝硬化患者肝性脑病的疗效及护理

蒋延凤

背景资料
近年来, 我国原发性肝癌的发病率呈逐年上升趋势, 合并肝性脑病的概率亦随之上升, 严重影响患者的生活质量及生存期, 是引起死亡的最主要原因, 常给治疗带来诸多困难.

蒋延凤, 四川省成都市龙泉驿区第一人民医院普外科 四川省成都市 610100

蒋延凤, 副主任护师, 主要从事普外科护理研究.

作者贡献分布: 本文由蒋延凤独立完成.

通讯作者: 蒋延凤, 副主任护师, 610100, 龙泉镇鸥鹏大道417号, 四川省成都市龙泉驿区第一人民医院普外科.
863095714@qq.com
电话: 028-87766041

收稿日期: 2015-09-11
修回日期: 2015-10-05
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-12-18

Effect of colon dialysis combined with Chinese medicine enema on hepatic encephalopathy in patients with liver cancer and cirrhosis

Yan-Feng Jiang

Yan-Feng Jiang, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Longquan District, Chengdu 610100, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan-Feng Jiang, Associate Chief Nurse, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Longquan District, 417 Oupeng Road, Longquan District, Chengdu 610100, Sichuan Province, China. 863095714@qq.com

Received: 2015-09-11
Revised: 2015-10-05
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of colon dialysis in combination with Chinese medicine enema on hepatic encephalopathy in patients with primary hepatic carcinoma and cirrhosis and summarize nursing experience.

METHODS: Sixty patients with primary hepatic carcinoma and cirrhosis were randomly divided into a study group and a control group. Each group contained 30 patients. The control group was treated by comprehensive treatment, while the study group was treated with comprehensive treatment and colon dialysis in combination with Chinese medicine enema.

RESULTS: The total effective rate in the study group was significantly higher than that in the control group (86.7% *vs* 60.0%, $P < 0.05$). The improvement of liver function, the decrease of plasma ammonia, the time to weak up and digital time (NCT) in the treatment group were better than those in the control group.

CONCLUSION: Colon dialysis in combination with Chinese medicine enema and scientific nursing can significantly reduce the level of plasma ammonia, improve the liver function, shorten the time to wake up, and improve the total effective rate in hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部

Key Words: Colon dialysis; Hepatocellular carcinoma; Cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Chinese medicine enema

Jiang YF. Effect of colon dialysis combined with Chinese medicine enema on hepatic encephalopathy in patients with liver cancer and cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5688-5692 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5688.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5688

摘要

目的: 观察结肠透析序贯中药灌肠治疗原发性肝癌合并肝硬化患者肝性脑病的临床疗效及总结护理经验.

方法: 将60例原发性肝癌合并肝硬化并发生肝性脑病患者随机分为治疗组和对照组, 每组各30例. 两组均给予常规内科综合治疗. 治疗组在对照组的基础上给予结肠透析序贯中药灌肠.

结果: 治疗组总有效率为86.7%, 对照组为60.0%, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗组在肝功能改善程度、血浆氨的下降幅度以及患者清醒时间、数字连接时间(number connect test)等方面均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 结肠透析序贯中药灌肠以及联合科学护理可显著降低原发性肝癌合并肝硬化患者发生肝性脑病时血浆氨水平, 改善其肝功能, 缩短其清醒时间, 进而提高总有效率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠透析; 原发性肝癌; 肝硬化; 肝性脑病; 中药灌肠

核心提示: 结肠透析序贯中药灌肠以及联合科学护理可显著降低原发性肝癌合并肝硬化患者发生肝性脑病时血浆氨水平, 改善其肝功能, 缩短其清醒时间, 进而提高总有效率.

蒋延凤. 结肠透析序贯中药灌肠治疗肝癌合并肝硬化患者肝性脑病的疗效及护理. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5688-5692 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5688.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5688

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床常见恶性肿瘤之一, 具有病情恶化快、预后极差等特点, 死亡率高居不下[1,2]. 临床资料显示[3,4], 原发性肝癌患者往往又合并肝硬化, 常发生严重并发症. 其中肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是常见并发症之一[5,6], 严重影响患者的生活质量及生存期, 是引起死亡的最主要原因, 常给治疗带来诸多困难. 而近年来, 我国原发性肝癌的发病率呈逐年上升趋势, 合并肝性脑病的概率亦随之上升, 当引起临床工作者的极大重视. 基于此, 本课题采用随机对照试验, 观察结肠透析序贯中药灌肠治疗原发性肝癌合并肝硬化患者肝性脑病的临床疗效及总结护理经验.

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例均为2009-01/2015-01于四川省成都市龙泉驿区第一人民医院住院患者, 共60例, 其中男40例, 女20例, 均经病理细胞学确诊, 符合原发性肝癌的诊断标准[7], 同时符合肝硬化诊断标准[8,9]和肝性脑病诊断标准[10], 严重程度按West Haven分期法标准拟定. 随机将60例患者分为对照组(A组)和治疗组(B组). A组共30例, 其中男性21例, 女性9例, 年龄35-69岁, 平均年龄51岁±3岁, 肝性脑病Ⅰ期2例, Ⅱ期10例, Ⅲ期16例, Ⅳ期2例. B组共30例, 其中男性19例, 女性11例, 年龄33-70岁, 平均年龄50岁±4岁, 肝性脑病Ⅰ期3例, Ⅱ期11例, Ⅲ期15例, Ⅳ期1例. 两组患者在年龄、性别、病情等方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予常规综合内科治疗方案, 限制蛋白摄入, 复方甘草酸苷注射液、丁二磺酸腺苷蛋氨酸保肝, 前列地尔改善肝脏微循环, 鸦胆子油乳、复方斑蝥酸钠维生素B6抗肿瘤, 门冬氨酸鸟氨酸及支链氨基酸对症处理. 治疗组在对照组基础上给予结肠透析序贯中药高位保留灌肠. 中药组成: 大黄、厚朴、枳实、芒硝按4∶8∶4∶3比例水煎, 大黄后下, 芒硝兑入. 用法: 先用大量温生理盐水进行清洁灌洗(IMS-100A Plus结肠透析机), 再用中药煎剂200 mL进行高位保留灌肠, 保留时间在2 h以上. 1次/d, 5 d为1疗程. 两组患者治疗时间均为5 d.

1.2.2 观察指标: (1)总体疗效: 治疗结束后评价

研发前沿

原发性肝癌合并肝硬化时发生肝性脑病的发病机制相当复杂, 迄今尚未完全清楚, 其中氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中仍处于中心地位. 如何安全、快速、有效地降低血氨水平, 缩短患者清醒时间, 甚至促进肝功能的恢复尚需进一步地研究.

相关报道

赵和平等研究发现结肠透析联合血浆置换治疗肝性脑病可缩短恢复清醒时间、提高患者生存率, 同时可显著改善患者的临床症状及血生化指标.

创新盘点
原发性肝癌合并肝硬化患者发生肝性脑病时的临床疗效报道较少, 结肠透析联合中药灌肠的研究为此类患者的临床治疗开辟了新的途径.

表 1 两组患者有效率比较 (n = 30)

分组	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	18	8	4	86.7%[a]
对照组	8	10	12	60.0%

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

总体疗效; (2)清醒时间: 记录每个患者清醒所用时间(h)[10]; (3)生化指标: 分别于治疗前、后检测血清氨水平和肝功; (4)分别于治疗前后进行数字连接实验(number connect test, NCT): 在纸上随机排列1-25个数字, 测试患者按顺序排列数字所需时间及发生错误时纠正错误所需时间总和: 正常值为10-66 s[11].

1.2.3 *疗效评价*: 根据West Haven分期法及相关标准[10], 疗效评价分为显效、有效及无效. 总有效例数为有效例数加显效例数.

1.2.4 *护理要点*: 结肠透析前: (1)强化对家属的健康教育及心理护理 肝性脑病病情重, 死亡率高, 常给患者家属带来恐惧、焦虑等心理障碍, 亦易诱发医患冲突, 故在行结肠透析前当重点给予患者家属健康教育, 使其了解本病的发病特点、注意事项及相关预后等, 同时给予心理护理, 以争取患者家属的理解与配合, 同时为后期患者心理护理做好准备; (2)动作轻柔不同于普通肝性脑病患者: 原发性肝癌即肝脏有恶性包块占位, 肿瘤破裂出血亦常为其并发症, 而结肠透析必定会增加患者腹腔压力, 有导致肿瘤破裂出血的风险, 故透析前需评估肿瘤数量、大小及全身情况, 避免纳入高风险患者, 同时在操作过程中动作熟练、轻柔, 禁暴力; (3)常规护理: 排查有禁忌的肛门疾病; 给予口腔和皮肤护理; 严格消毒隔离, 减少探视人员, 保持病室整洁, 防止感染; (4)禁食蛋白, 给予清淡流质饮食.

结肠透析中护理要点: 排空患者大小便. 石蜡油要充分润滑肛管且扩肛时间充足; 扩管过程中动作轻柔, 禁暴力, 必须警惕液体压力过大, 如有问题, 及时向医生报告并处理; 灌肠结束后抬高臀部约15 cm左右, 使中药保持在直肠内至少2 h以上.

结肠透析后护理: 观察患者生命体征、意识及大小便情况, 及时向医生汇报并处理.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 计量资料以mean±SD表示, 采用成组t检验. 计数资料采用χ^2检验或Fisher's确切概率法. 所有的统计检验均采用双侧检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

应用要点
结肠透析联合中药灌肠是本研究提出的治疗原发性肝癌合并肝硬化患者发生肝性脑病时的临床方案, 同时总结了本病的科学护理要点, 值得临床推广应用.

2 结果

2.1 *两组患者有效率* 治疗组患者总有效率达86.7%, 而对照组为60.0%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 *两组患者清醒时间(h)* 治疗组平均清醒时间为17.1 h±5.4 h, 对照组为25.3 h±6.7 h, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05).

2.3 *两组患者肝功变化* 治疗结束后, 治疗组血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.4 *两组患者血氨及NCT变化* 治疗结束后, 治疗组在血氨水平及NCT方面均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

原发性肝癌致死率高[12], 全球发病率为每年62.6%, 而中国为高发区, 占全球病例的55%[13]. 既往资料显示[14], 我国84.6%原发性肝癌患者合并肝硬化, 肝性脑病不可避免地会在相当一部分原发性肝癌患者中出现. 而肝性脑病发生机制复杂, 迄今尚未完全清楚, 其中氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中仍处于中心地位[10]. 血氨透过血脑屏障可引起直接或间接神经毒性作用, 导致中枢神经中毒, 出现肝性脑病的神经症状, 而血氨的产生90%来自肠道, 故减少肠道氨及其他有毒物质的产生和吸收尤为重要[15].

结肠透析治疗能清除肠道中的宿便, 减少粪便在肠内停留时间, 同时清除肠道内的大量细菌, 从而显著减少肠道中氨的产生与吸收[10]. 大承气汤是中医学具有泻下作用的经典名方[16,17], 能增加胃肠蠕动, 改善胃肠功能, 促进新陈代谢, 清除肠道内毒素, 还具有免疫调节作用[18]. 故本课题先行结肠透析, 再给以大承气汤保留灌肠, 可加速肠道内有害物质的排泄, 显著减少肠源氨吸收, 进而减轻肝性脑病.

本课题结果表明, 治疗组给予结肠透析联合大承气汤灌肠可使患者总有效率达86.7%,

表 2　两组患者丙氨酸转移酶、总胆红素、数字连接实验、血氨水平比较 (n = 30)

分组	时间	治疗组	对照组
丙氨酸转移酶	治疗前	125.8 ± 35.5	117.1 ± 36.8
	治疗后	75.4 ± 10.2[ac]	92.2 ± 13.2[e]
总胆红素	治疗前	68.4 ± 16.8	63.1 ± 12.8
	治疗后	51.6 ± 10.2[ac]	59.2 ± 13.2
数字连接实验	治疗前	68.4 ± 10.8	71.2 ± 10.9
	治疗后	41.5 ± 9.20[ac]	55.7 ± 11.4[e]
血氨	治疗前	86.8 ± 14.8	81.1 ± 10.8
	治疗后	26.4 ± 6.2[ac]	37.2 ± 7.1[e]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 治疗组治疗前; [e]P<0.05 *vs* 对照组治疗前.

名词解释

结肠透析: 是通过结肠透析仪向人体结肠注入过滤水, 进行清洁洗肠, 清除体内毒素的一种治疗方法;

数字连接实验: 在纸上随机排列1-25个数字, 测试患者按顺序排列数字所需时间及发生错误时纠正错误所需时间总和.

而对照组为60.0%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 与对照组相比, 治疗组可降低ALT及TBIL水平, 在一定程度上改善肝功能, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗组可显著降低血氨水平, 与对照组相比, 差异有统计学意义(P<0.05). 在缩短NCT及清醒时间方面, 治疗组显著优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

针对护理方面, 我们总结分析认为, 应当加强患者家属的健康教育及心理培训, 使患者家属能比较科学地认识本病, 同时减少恐惧感、焦虑感, 不仅可以降低医患矛盾发生率, 而且可取得患者家属的积极配合, 利于患者病情的恢复. 另外, 临床中肝癌晚期患者常合并大量腹水, 会导致负压增高, 但尚未见增加肿瘤破裂出血风险的相关报道.

既往有相关报道显示原发性肝癌患者使用清洁灌肠安全有效[19], 故本课题可行性较高. 但原发性肝癌毕竟不同于其他疾病, 为了患者的安全利益, 结肠透析前必须筛选患者, 即患者包块不可过大, 尽量避免因包块较大而诱发破裂出血, 同时在操作过程中当格外小心, 动作轻柔, 操作规范, 避免暴力. 本课题结束后, 未发现因结肠透析及中药灌肠带来的肿瘤破裂出血、腹泻、肝功能进一步恶化等相关风险. 同时, 在患者治疗中及治疗后未发现因结肠透析和大承气汤灌肠给患者带来的生命体征异常波动. 结果表明, 在护理过程中严格按上述要求进行操作, 结肠透析联合中药灌肠对于原发性肝癌患者亦为安全有效的治疗措施.

总之, 结肠透析序贯中药灌肠以及联合科学护理可显著降低原发性肝癌合并肝硬化患者发生肝性脑病时血浆氨水平, 改善其肝功能, 缩短其清醒时间, 进而提高总有效率.

4　参考文献

1 雷蔓, 何松. 慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化及原发性肝癌患者HBV-X基因突变分析. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 531-536
2 杨海清, 陈冬梅, 李湘, 陈德凤, 陈似霞. 肝癌患者围术期胰岛素抵抗的研究及护理启示. 护理学报 2015; 22: 22-24
3 苏淑慧, 常秀娟, 韦照永, 陆荫英, 王春平, 杨永平. 失代偿期肝硬化合并进展期原发性肝癌自发性破裂出血行经导管肝动脉栓塞的疗效分析. 传染病信息 2014; 27: 86-92
4 余键彬, 李美. 彩色多普勒超声对肝硬化合并原发性肝癌的诊断价值及漏诊分析. 江西医药 2013; 48: 933-935
5 汪照涵, 刘沛. 氨假说和细胞因子在肝性脑病发病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1638-1642
6 段志军, 张春乐. 大鼠肝性脑病模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3204-3209
7 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
8 吴旭, 吴云峰, 毛朝亮, 吴中明. 肝硬化患者肠道微生态的变化. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2491-2495
9 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010版). 实用肝脏病杂志 2011;14: 81-89
10 赵和平, 候田青, 丁保华, 张自然. 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5149-5152
11 孟青芳. 结肠透析后中药灌肠联合醒脑静治疗肝性脑病35例. 四川中医 2013; 8: 53
12 周光花, 郑芹, 卢彩霞, 付立. 持续质量改进在原发性肝癌术后患者疼痛管理中的应用. 当代护士 2015; 3: 124-126
13 王春华, 尹玉华, 刘莉, 刘芳, 崔颖, 杜丽丽, 郑加生. 172例原发性肝癌行射频消融治疗围手术期护理体会. 当代医学 2010; 16:4-6
14 李薇, 吴积垌, 李惠芳, 顾海蔚. 心理智能测验检测肝动化疗脉栓塞对肝癌合并肝硬化患者亚临床肝性脑病的影响. 胃肠病学 2000; 5: 46-48
15 陆伦根. 肝性脑病的发病机制. 中华肝脏病杂志

同行评价

本研究将结肠透析与中药灌肠联合应用于肝性脑病的治疗, 对临床具有一定指导意义, 能够反映我国当前肝病治疗中的护理研究现状.

2004; 12: 304-306
16 冯洪玲, 李谦, 唐克诚, 杨积明, 王邦茂. 序贯结肠透析联合人工肝治疗慢性重型肝炎25例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3657-3660
17 闫韶花, 陈欣燕, 焦拥政, 连凤梅, 仝小林. 大承气汤治疗肠梗阻临床用量研究. 中医杂志 2013; 54: 1953-1956
18 孙学刚, 范钦, 王启瑞, 刘亚伟, 唐靖, 刁建新, 石彩霞, 吕志平. 大承气汤对内毒素血症小鼠肺与大肠TLR4及TNF-α表达的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 244-248
19 游雪梅, 莫新少, 詹爱丁, 钟丽, 陈似霞, 陈德凤. 不同肠道准备方法对肝癌术后血清胆红素值影响的临床研究. 护理研究 2011; 25:1416-1419

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5693

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5693-5698
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值

程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋

程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋, 郑州大学第五附属医院肝胆胰腺外科 河南省郑州市 450052

程冰冰, 在读硕士, 主要从事肝胆胰腺外科基础与临床研究.

卫生部医药卫生科技发展研究中心基金资助项目, No. W2012FZ065

作者贡献分布: 本课题由程冰冰、李晓勇、陈艳军及崔卫东共同设计; 临床病例资料收集由程冰冰、陈升阳及刘少朋共同完成; 数据分析由程冰冰完成; 论文撰写及修改由程冰冰、李晓勇、陈艳军及崔卫东共同完成.

通讯作者: 李晓勇, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市康复前街3号, 郑州大学第五附属医院肝胆胰腺外科.
lixy64@126.com
电话: 0371-66916560

收稿日期: 2015-09-29
修回日期: 2015-11-02
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Value of detection of molecules associated with drug sensitivity in individualized chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Bing-Bing Cheng, Xiao-Yong Li, Yan-Jun Chen, Wei-Dong Cui, Sheng-Yang Chen, Shao-Peng Liu

Bing-Bing Cheng, Xiao-Yong Li, Yan-Jun Chen, Wei-Dong Cui, Sheng-Yang Chen, Shao-Peng Liu, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: Fund of Development Center for Medical Science and Technology, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, No.W2012FZ065

Correspondence to: Xiao-Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfu Street, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. lixy64@126.com

Received: 2015-09-29
Revised: 2015-11-02
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the value of detection of molecules associated with drug sensitivity in preventive transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy.

METHODS: A total of 92 patients with HCC receiving preventive TACE within three months after hepatectomy were divided into an observation group (n = 50) and a control group (n = 42). In the observation group, chemotheraputic agents were selected based on the detection of molecules associated with drug sensitivity, while chemotheraputic agents were chosen empirically in the control group. The one-year recurrence rate, side effects of TACE and disease-free survival time were compared between the two groups.

RESULTS: The one-year recurrence rate in the observation group was lower than that of the control group (χ^2 = 4.422, P = 0.035). The difference in disease-free survival time between the two groups was of statistical significance (t = 3.081, P = 0.003). The disease-free survival curve of the observation group differed from that of the control group (χ^2 = 5.99, P = 0.014).

背景资料
原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 目前外科手术切除仍是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最重要的治疗方法, 但术后复发转移是影响患者生存期及生活质量的重要因素之一. 肝癌切除后行预防性肝动脉介入化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)有助于延缓肿瘤复发、延长无瘤生存期, 但长期以来TACE中化疗药物的选择以经验为主, 缺乏针对性及实验室依据. 研究显示多数基因位点突变均与抗肿瘤化疗药物敏感性相关, 分子靶标基因检测可识别HCC患者个体差异, 为TACE中化疗药物选择及化疗方案的制定提供直观、科学的依据.

同行评议者
姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科; 崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

研发前沿
近年来, 国外研究提示肿瘤患者多数基因位点突变均与抗肿瘤化疗药物敏感性相关, 每个肿瘤都可通过靶标检测明确其驱动变异基因, 根据不同基因变异情况, 制定针对性个体化治疗. HCC术后预防性TACE的临床价值已被广泛接受, 但依据分子靶标检测筛选化疗药物行预防性TACE国内鲜有报道, 其是否有肯定的临床价值也尚无明确结论.

相关报道
张琨、青云等研究表明HCC外科切除术后行预防性TACE可明显延缓肿瘤近期复发率, 显著提高生存率, Garnett等研究提示肿瘤患者多数基因突变与抗肿瘤化疗药物敏感性密切相关, 杨惠夷研究显示化疗药物疗效相关靶标基因可预测肿瘤患者术后复发及生存获益情况.

The incidence rates of nausea, emesis, diarrhea, and leukopenia in the observation group after TACE were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The difference in the incidence rate of fever after TACE had no statistical difference between the two groups ($\chi^2 = 0.091$, $P = 0.763$).

CONCLUSION: Selection of chemotheraputic agents based on detection of molecules can delay recurrence, prolong disease-free survival time and reduce the incidence of side effects after TACE in patients with HCC after hepatectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecules associated with drug sensitivity; Transcatheter arterial chemoembolization; Individualized chemotherapy; One-year recurrence rate; Disease-free survival time

Cheng BB, Li XY, Chen YJ, Cui WD, Chen SY, Liu SP. Value of detection of molecules associated with drug sensitivity in individualized chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5693-5698 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5693.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5693

摘要

目的: 探讨药物相关分子靶标检测在原发性肝癌切除术后预防性肝动脉介入化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)中的临床价值.

方法: 将原发性肝癌切除并在术后行预防性TACE的92例患者分为分子靶标检测筛选化疗药物组(观察组, $n = 50$)和经验选用化疗药物组(对照组, $n = 42$), 比较两组患者1年复发率、TACE后不良反应发生情况, 应用Kaplan-Meier法比较无瘤生存期, 绘制无瘤生存曲线并进行Log-rank检验.

结果: 观察组1年复发率明显低于对照组($\chi^2 = 4.422$, $P = 0.035$); 观察组平均无瘤生存期明显优于对照组($t = 3.081$, $P = 0.003$). 两组无瘤生存曲线差异有统计学意义($\chi^2 = 5.99$, $P = 0.014$); 观察组TACE后恶心呕吐、腹泻、白细胞计数下降发生率低于对照组($P<0.05$), 两组发热发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.091$, $P = 0.763$).

结论: 原发性肝癌切除术后依据分子靶标检测筛选化疗药物行预防性TACE可明显延缓肿瘤复发、延长无瘤生存期、减少不良反应发生.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性肝癌; 药物相关分子靶标检测; 肝动脉介入化疗栓塞; 个体化化疗; 1年复发率; 无瘤生存期

核心提示: 原发性肝癌手术切除后, 依据分子靶标检测结果筛选高敏感性化疗药物较经验性盲目选用化疗药物行个体化肝动脉化疗栓塞术可明显延缓肿瘤复发、延长无瘤生存期、减少不良反应发生.

程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋. 药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5693-5698 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5693.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5693

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)及肝细胞癌-胆管细胞癌混合型等不同病理类型, 其中HCC最为常见, 约占90%[1]. 目前外科手术切除仍是HCC最重要的治疗方法, 但术后复发转移是影响患者生存期及生活质量的主要因素. 肝癌切除术后5年复发率高达60%左右[2-4], 如何延缓肝癌术后复发转移是长期以来肝癌治疗的重点研究课题. 肝癌切除后行预防性肝动脉介入化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)可巩固手术疗效、降低术后复发率、提高无瘤生存率[5,6]. 但长期以来TACE中化疗药物的选择以经验为主, 缺乏针对性及实验室依据. 随着分子生物学、遗传学等学科的发展, 分子靶向药物的研究、分子诊断技术的逐步成熟, 抗肿瘤药物的敏感性与相关基因突变之间的关系逐渐明确[7], 依据分子靶标检测筛选敏感药物进行化疗已逐渐受到重视. 本课题探讨分子靶标检测在肝癌切除术后个体化化疗栓塞中的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析整理2013-03/2014-03在

郑州大学第五附属医院肝胆胰腺外科行肝癌切除术且术后行预防性TACE的HCC患者. 纳入标准: 术前影像学提示肿瘤为单个, 且直径≤10 cm, 无门静脉癌栓; 术中达到R0切除, 术后病理示无淋巴结及远处转移, TNM分期均为T2N0M0; 术后1-3 mo行TACE, 且肝动脉造影未发现肿瘤着色及肿瘤血管. 符合上述标准的共有92例, 男72例, 女20例, 年龄23-78岁, 平均55.45岁±11.10岁. 按照TACE中化疗药选择方式分为: 分子靶标检测筛选组(观察组, n = 50), 经验筛选组(对照组, n = 42). 两组患者的术前资料如表1.

1.2 方法

1.2.1 肿瘤化疗药物相关性分子靶标检测: 观察组患者均于外科手术切除后1 wk内采集外周静脉血20 mL, 将血标本送至上海赛安-复旦临床病理诊断联合实验室, 依据目前国外文献报道多数基因位点突变均与抗肿瘤化疗药物敏感性相关[7], 采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增和测序的方法测定与铂类药物敏感性相关的ERCC1(C118T)[8]、与氟尿嘧啶敏感性密切相关的MTHFR(C677T)[9,10]、TS(2R/3R)[11,12]、与蒽环类药物敏感性相关的GSTP1(I105V)[13]、MDR(C3435T)[14]、与吉西他滨敏感性相关的CDA(A79C)[15,16]等基因位点突变情况, 根据患者自身具体条件及检测结果筛选高敏感性抗肿瘤化疗药物.

1.2.2 预防性肝动脉介入治疗: 观察组和对照组患者均在外科手术切除术后1-3 mo行预防性TACE. 在郑州大学第五附属医院导管室于DSA辅助下进行. 采用Seldinger技术, 在局部浸润麻醉下经皮股动脉穿刺, 置入5F短鞘, 选用泥鳅导丝、Cobro导管沿右侧(或左侧)股动脉依次进入髂总动脉、腹主动脉、腹腔动脉干, 选入肝总动脉、肝固有动脉常规造影, 确认无肿瘤血管及肿瘤病灶后给予碘化油10 mL, 观察组患者选择分子靶标检测筛选出的高敏感性化疗药, 对照组患者依据传统经验选用化疗药物.

1.2.3 随访及观察指标: 随访截止时间为2015-03, 随访终点为确定出现肝内复发灶或肝外转移灶. 复发诊断标准为: SCT、彩超、核磁共振成像及肝动脉造影等影像学检查方法中的任何一种发现肝内病灶符合原发性肝癌特征. 此外, 影像学检查未发现肝内外病灶, 但术后多次复查甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)再次升高达200 μg/L以上, 排除活动性肝病或妊娠亦可认为是肝癌切除术后复发. 无瘤生存时间是外科手术切除术日与复发日之间的间隔时间, 以月为单位计算. 观察TACE后出现恶心呕吐、发热、腹泻及白细胞计数降低情况.

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据进行分析, 率的比较采用χ^2检验, 计量资料比较采用t检验, Kaplan-Meier法计算无瘤生存期, 应用Log-rank检验比较两组无瘤生存曲线. 检验水准$\alpha = 0.05$, $P<0.05$认为差异有统计学意义.

创新盘点

本研究分析了分子靶标检测筛选高敏感性化疗药物在HCC术后行个体化预防性TACE的肿瘤近期复发率、无瘤生存期及TACE不良反应方面的优势, 首次探讨了分子靶标检测制定个体化治疗方案在HCC领域的临床价值.

2 结果

2.1 外科手术后1年肿瘤复发情况 随访时间为12-24 mo. 随访12 mo时, 92例患者中有14例出现肿瘤复发, 肝内复发10例, 肝内复发并肝外转移4例, 复发率为15.22%(14/92例). 其中, 术后1年观察组4例复发, 复发率为8%(4/50例), 对照组10例复发, 复发率为23.8%(10/42例). 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.422$, $P = 0.035$), 依据分子靶标检测选用化疗药行预防性TACE较经验选用化疗药行预防性TACE使HCC患者外科切除术后1年肿瘤复发率明显降低.

2.2 无瘤生存分析 至随访结束, 观察组肿瘤复发13例(26.0%), 无瘤生存时间22.30 mo±3.92 mo, 对照组肿瘤复发20例(47.6%), 无瘤生存时间19.0 mo±5.94 mo. 两组无瘤生存时间差异有统计学意义(t = 3.081, P = 0.003). 两组患者无瘤生存曲线如图1, 经Log-rank检验, 两组无瘤生存曲线差异有统计学意义(χ^2 = 5.99, P = 0.014). HCC患者外科术后依据分子靶标检测选用化疗药行预防性TACE无瘤生存期明显优于凭经验选用化疗药行预防性TACE.

2.3 外科切除术后行预防性TACE后不良反应情况 观察组中50例患者中有18例出现恶心、呕吐(36%), 27例出现发热(54%), 4例出现腹泻(8%), 11例出现白细胞计数下降低于正常值(22%); 对照组中42例患者中出现恶心呕吐的有24例(57.14%), 出现发热的24例(57.14%), 出现腹泻的10例(23.81%), 白细胞计数下降低于正常值的有18例(42.86%). 经χ^2检验, 两组TACE后发热无差异(χ^2 = 0.091, P = 0.763), 而

应用要点

检测与HCC化疗药物敏感性相关的靶标基因(*ERCC1*、*MTHFR*、*TS*、*GSTP1*、*MDR*、*CDA*)突变情况, 为HCC术后制定个体化预防性TACE中化疗药物方案及治疗策略提供客观、科学依据.

表 1 两组患者肝癌切除术前一般资料比较

分组	观察组	对照组	统计量	*P*值
年龄(岁)	56.34 ± 12.59	54.38 ± 9.05	t = 0.842	0.402
性别(男/女)	37/13	35/7	χ^2 = 1.169	0.280
肝功能Child-Pugh评分	6.08 ± 1.027	6.14 ± 1.095	t = −0.284	0.777
肿瘤直径(cm)	5.20 ± 0.88	5.16 ± 0.86	t = 0.233	0.816
AFP数值(≥200 μg/L)	36/14	30/12	χ^2 = 0.004	0.952

AFP: 甲胎蛋白.

表 2 两组患者TACE后不良反应情况

分组	恶心、呕吐		发热		腹泻		白细胞计数下降	
	有	无	有	无	有	无	有	无
观察组	18	32	27	23	4	46	11	39
对照组	24	18	24	18	10	32	18	24
χ^2值	4.113		0.091		4.422		4.600	
*P*值	0.043		0.763		0.035		0.032	

TACE: 肝动脉介入化疗栓塞术.

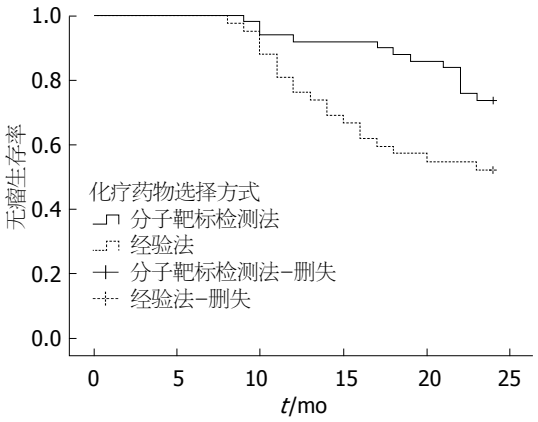


图 1 两组患者预防性TACE后无瘤生存曲线. TACE: 肝动脉介入化疗栓塞术.

在恶心呕吐、腹泻、白细胞计数下降方面差异均有统计学意义(表2).

3 讨论

原发性肝癌是全球最常见的第5大恶性肿瘤, 在肿瘤相关死亡中位居第3位[17]. 我国每年新发患者约占全球的55%, 且发病率呈逐年增长趋势, 在肿瘤相关死亡中排列第2位[18]. HCC治疗方法众多, 手术切除是首选且最有效的方法, 尤其是对于早期肝癌. 但HCC根治性切除术后远期疗效尚不满意, 其中肿瘤复发转移是影响远期生存的最主要因素[19]. TACE是目前公认的无法手术切除的中晚期肝癌的首选治疗方法[20], 能够有效控制肿瘤生长, 明显延长患者生存期[21]. 而对于可切除的原发性肝癌, 外科切除术后行TACE在预防肿瘤复发、延长生存时间方面的意义和价值逐渐受到越来越多临床医生的重视[22].

系统性化疗曾广泛应用于不能手术切除的HCC患者, 但因多耐药基因在肿瘤中过度表达, 其整体有效率不足20%, 且严重的不良反应给患者带来了巨大的痛苦[23]. TACE是HCC化疗的重要方式, 经肝动脉灌注, 化疗药物在肝脏中的浓度是全身浓度的100-400倍, 而在肿瘤区域的浓度是肝组织浓度的5-10倍, 这样不仅增加了抗肿瘤效应[24], 而且减轻了全身的不良反应. TACE中化疗药物的选择、化疗方案的制定长期以来以医生的主观经验、患者的病情及肿瘤的病理分期等为依据, 具有较大的随意性. 相同的化疗药物在不同的肝癌患者中的效果差异明显. 对患者而言, 化疗药物的选择往往存在一个试药-换药-再试药-再换药的不良过程, 造成了病情的延误, 浪费了医疗资源, 增加了患者承受不良反应及经济损失的几率. 肿瘤的发生是多因素影

响、多基因作用、多靶标位点激活的极为复杂的生物学过程. 近年来, 国内外关于肿瘤基因的研究[25-27]发现, 每个肿瘤都可通过靶标检测明确其驱动变异基因, 根据不同的变异基因情况, 施行针对性的个体化治疗. 肿瘤的个体化治疗是目前肿瘤治疗的主要导向, 随着人类基因组学、蛋白组学、转录组学及分子生物学、遗传学等学科的逐渐发展成熟, 一些与抗肿瘤药物疗效相关的靶信号通路、靶点基因、同一基因的多态性表达位点已逐渐明确[28]. 因此, 通过分子靶标基因检测可明确不同患者基因表达差异情况, 进而筛选相对高敏感低毒抗肿瘤药物, 从而用以指导临床化疗方案的选择, 改善HCC患者的预后. 本研究中观察组患者肿瘤1年复发率及无瘤生存期均明显优于对照组患者, 体现了分子靶标检测筛选化疗药物在HCC个体化栓塞化疗中的价值.

在不良反应方面, 观察组患者恶心呕吐、腹泻及白细胞计数下降的发生率均低于对照组, 差异有统计学意义, 而两组发热发生率差异无统计学意义. 原因在于TACE中的栓塞剂可选择性栓塞肿瘤的末梢血管, 阻断肿瘤血供, 造成肿瘤细胞缺血、缺氧, 继而发生坏死, 坏死的肿瘤组织吸收入血后引起机体发热, 而且两组患者TACE治疗中栓塞剂的种类及剂量均相同, 故化疗栓塞后发热的发生无差异.

总之, 以分子靶标基因检测为指导筛选化疗药物, 制定个体化化疗方案行HCC外科术后预防性TACE, 在延缓肿瘤复发、改善患者远期生存及降低化疗药物不良反应方面比凭经验盲目制定化疗方案行术后预防性TACE效果更为明显, 具有一定的临床意义及价值.

4 参考文献

1 康振, 肖恩华. 经导管动脉化疗栓塞术对肝癌转移潜能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3182-3187
2 Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg* 2004; 139: 320-325; discussion 326 [PMID: 15006892 DOI: 10.1001/archsurg.139.3.320]
3 Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 10-24 [PMID: 10862190]
4 吴孟超. 原发性肝癌外科综合治疗的现状和展望. 中华外科杂志 2004; 42: 13-15
5 Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 395-402 [PMID: 23152035 DOI: 10.1007/s00270-012-0505-y]
6 王捷, 徐鋆耀. 肝癌术后复发防治的近期进展. 外科理论与实践 2010; 15: 227-231
7 Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, Lau KW, Greninger P, Thompson IR, Luo X, Soares J, Liu Q, Iorio F, Surdez D, Chen L, Milano RJ, Bignell GR, Tam AT, Davies H, Stevenson JA, Barthorpe S, Lutz SR, Kogera F, Lawrence K, McLaren-Douglas A, Mitropoulos X, Mironenko T, Thi H, Richardson L, Zhou W, Jewitt F, Zhang T, O'Brien P, Boisvert JL, Price S, Hur W, Yang W, Deng X, Butler A, Choi HG, Chang JW, Baselga J, Stamenkovic I, Engelman JA, Sharma SV, Delattre O, Saez-Rodriguez J, Gray NS, Settleman J, Futreal PA, Haber DA, Stratton MR, Ramaswamy S, McDermott U, Benes CH. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012; 483: 570-575 [PMID: 22460902 DOI: 10.1038/nature11005]
8 Ryu JS, Hong YC, Han HS, Lee JE, Kim S, Park YM, Kim YC, Hwang TS. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44: 311-316 [PMID: 15140544 DOI: 10.1016/j.lungcan.2003.11.019]
9 Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, Lindeberg J. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1365-1369 [PMID: 15735113 DOI: 10.1200/JCO.2005.06.219]
10 Derwinger K, Wettergren Y, Odin E, Carlsson G, Gustavsson B. A study of the MTHFR gene polymorphism C677T in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 43-48 [PMID: 19203896 DOI: 10.3816/CCC.2009.n.007]
11 Marcuello E, Altés A, del Rio E, César A, Menoyo A, Baiget M. Single nucleotide polymorphism in the 5' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 112: 733-737 [PMID: 15386371 DOI: 10.1002/ijc.20487]
12 Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, García-Foncillas J, Azinovic I, Martínez E, Illarramendi JJ, Arias F, Martínez Monge R, Salgado E, Angeletti S, Brugarolas A. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1779-1786 [PMID: 11251009]
13 Yuille M, Condie A, Hudson C, Kote-Jarai Z, Stone E, Eeles R, Matutes E, Catovsky D,

名词解释

分子靶标检测: 是应用聚合酶链式反应扩增和测序等方法测定肿瘤患者与某些化疗药物敏感性相关的基因位点突变情况, 继而筛选出高敏感性抗肿瘤药物以指导临床应用的技术, 是肿瘤个体化治疗的重要组成部分;

TACE: 是在DSA透视引导下, 穿刺股动脉将导管送至肿瘤供血的靶动脉, 注入适量栓塞剂及化疗药物以达预期治疗目的的技术.

同行评价

论文通过化疗药物相关敏感基因检测, 选择敏感的化疗药物, 使HCC术后TACE疗效明显提高, 论文书写基本规范, 有一定的临床参考价值.

Houlston R. Relationship between glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4216-4218 [PMID: 12010828 DOI: 10.1182/blood.V99.11.4216]

14 Ashariati A. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predict response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer with Her2/neu expression. *Acta Med Indones* 2008; 40: 187-191 [PMID: 19151448]

15 Laliberté J, Momparler RL. Human cytidine deaminase: purification of enzyme, cloning, and expression of its complementary DNA. *Cancer Res* 1994; 54: 5401-5407 [PMID: 7923172]

16 Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, Mey V, Laan AC, Nannizzi S, Di Marsico R, Antonuzzo A, Orlandini C, Ricciardi S, Del Tacca M, Peters GJ, Falcone A, Danesi R. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1797-1803 [PMID: 18347182 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1364]

17 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

18 李哲夫, 李杨, 陈孝平. 原发性肝癌的诊治进展与展望. 临床普外科电子杂志 2013; 1: 11-13

19 Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, Varotti G, Cetta F, Cavallari A. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237: 536-543 [PMID: 12677151 DOI: 10.1097/01.SLA.0000059988.22416.F2]

20 青云. 原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞治疗的进展. 重庆医学 2014; 43: 3970-3973

21 Wang Y, Shen Y. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: clinical data from a single teaching hospital. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 367-371 [PMID: 23724156]

22 马淑盟, 孙伟, 赵军, 郭勇, 胡春雷. 原发性肝癌根治性切除术后不同时间段预防性行TACE治疗的疗效比较. 山东医药 2014; 54: 75-77

23 徐长风, 陈思翰, 李凌. 原发性肝癌的化疗与分子靶向治疗进展. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 228-230

24 冯超, 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 王江云, 庞桦进, 李彦豪. 原发性肝癌切除术后预防性经肝动脉介入治疗: 肝动脉化疗栓塞术和化疗灌注术比较. 介入放射学杂志 2014; 23: 679-682

25 Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, Shapiro GI, Costa DB, Ou SH, Butaney M, Salgia R, Maki RG, Varella-Garcia M, Doebele RC, Bang YJ, Kulig K, Selaru P, Tang Y, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Iafrate AJ, Camidge DR. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-1012 [PMID: 21933749 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70232-7]

26 Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Carbone DP, Ji H, Engelman JA, Mino-Kenudson M, Pao W, Iafrate AJ. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 863-870 [PMID: 22215748 DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6345]

27 Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, Luo X, Wang L, Li H, Zhang Y, Li F, Lu Y, Lu Q, Xu J, Garfield D, Shen L, Ji H, Pao W, Sun Y, Chen H. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4352-4359 [PMID: 23150706 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1477]

28 蔡贞, 郑磊. 多靶标基因并行检测技术为肿瘤个体化治疗提供新模式. 分子诊断与治疗杂志 2013; 5: 361-366

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5699

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5699-5704
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜下乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗肝外胆管结石临床疗效及安全性的比较

董国强, 王 庆, 吴 瑜, 王 帅

董国强, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

王庆, 吴瑜, 王帅, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科 天津市 300100

董国强, 在读硕士, 主要从事消化内镜及腹腔镜联合治疗肝胆胰疾病的研究.

天津市中药管理局科研基金资助项目, No.13043

作者贡献分布: 此课题由王庆与董国强设计; 董国强收集数据并进行统计分析; 文章由董国强、王庆、吴瑜及王帅共同撰写.

通讯作者: 王庆, 主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科.
13312129889@163.com
电话: 022-27435828

收稿日期: 2015-10-12
修回日期: 2015-11-01
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Effectiveness and safety of endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilatation in treatment of extrahepatic bile duct stones

Guo-Qiang Dong, Qing Wang, Yu Wu, Shuai Wang

Guo-Qiang Dong, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Qing Wang, Yu Wu, Shuai Wang, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), Tianjin 300100, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Foundation, No.13043

Correspondence to: Qing Wang, Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. 13312129889@163.com

Received: 2015-10-12
Revised: 2015-11-01
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To compare the effectiveness and safety of endoscopic sphincterotomy (EST) and papillary balloon dilatation (EPBD) in the treatment of extrahepatic bile duct stones.

METHODS: Two hundred and seventeen patients with extrahepatic bile duct stones treated by EST or EPBD were included in this study, and the therapeutic effect, X-ray exposure time and complications were compared and analyzed.

RESULTS: The complete clearance rate of stones did not differ between the EST group and EPBD group (93.8% *vs* 94.3%, $P > 0.05$), and the X-ray exposure time was significantly shorter in the EPBD group than in the EST group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of complications between the two groups ($P > 0.05$), but the incidence rate of post-endoscopic pancreatitis was significantly higher in the EPBD group than in the EST group (12.5% *vs* 4.7%, $P < 0.05$). All 17 cases of post-endoscopic pancreatitis were mild. The hemorrhage rate

背景资料
肝外胆管结石是外科常见疾病之一, 随着微创手术的发展和人们对生活质量要求的提高, 应用内镜治疗肝外胆管结石已成为大势所趋, 但如何最大限度的保护Oddi括约肌的功能, 以期避免或降低相关并发症发生, 仍有待探索.

同行评议者
陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所

研发前沿
经内镜下十二指肠乳头扩约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)是治疗肝外胆管结石的两种有效安全的手术方式, 但EPBD能够最大程度的保护Oddi括约肌的功能, 以减少远期并发症的发生. 近年来, EST联合EPBD成为一种创新的内镜治疗方式, 其临床效果有待进一步探讨.

was significantly higher in the EST group than in the EPBD group (11.6% *vs* 3.4%, $P < 0.05$); all the 18 cases of hemorrhage were controllable. The rate of recurrent bile duct stones with acute cholangitis of severe type (ACST) was significantly higher in the EST group than in the EPBD group (44.1% *vs* 18.2%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Both EST and EPBD are mature and safe methods to treat extrahepatic bile duct stones, but EPBD can better protect the function of Oddi sphincter and reduce the incidence of long-term complications.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic sphincterotomy; Endoscopic papillary balloon dilatation; X-ray exposure time; Postoperative complications

Dong GQ, Wang Q, Wu Y, Wang S. Effectiveness and safety of endoscopic sphincterotomy and papillary balloon dilatation in treatment of extrahepatic bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5699-5704 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5699.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5699

摘要

目的: 比较内镜下十二指肠乳头扩约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)治疗肝外胆管结石的有效性及安全性.

方法: 217例经内镜下EST或EPBD治疗肝外胆管结石的患者纳入该研究, 并对其取石效果、术中X线暴露时间及近远期并发症进行比较分析.

结果: EST组与EPBD组的结石完全清除率为93.8%和94.3%(P>0.05), EST组与EPBD组的术中X线暴露时间具有显著差异(P<0.05), EPBD组具有更短的X线暴露时间. EST组与EPBD组近期并发症发生率分别为16.3%和15.9%(P>0.05); 内镜后胰腺炎发生率EPBD组明显高于EST组(12.5% *vs* 4.7%, P<0.05), 所有17内镜后胰腺炎均为轻型胰腺炎; 出血发生率EST组明显高于EPBD组(11.6% *vs* 3.4%, P<0.05), 所有18例出血均为可控制出血; 远期复发胆管结石合并急性胆管炎的发生率EST组明显高于EPBD组(44.1% *vs* 18.2%, P<0.05).

结论: 内镜下EST与EPBD是两种相对成熟、安全的治疗肝外胆管结石的方法, 但EPBD能最大程度地保护Oddi括约肌的功能, 降低远期并发症的发生.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 十二指肠乳头括约肌切开术; 十二指肠乳头括约肌球囊扩张术; X线暴露时间; 术后并发症

核心提示: 本文回顾性统计分析了217例经内镜下十二指肠乳头扩约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)治疗肝外胆管结石患者的临床资料, 比较内镜下EST与EPBD治疗肝外胆管结石的有效性及安全性, 以寻求最佳的治疗方案.

董国强, 王庆, 吴瑜, 王帅. 内镜下乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗肝外胆管结石临床疗效及安全性的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5699-5704 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5699.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5699

0 引言

肝外胆管结石是外科常见疾病之一, 早期可无明显的症状, 仅偶有上腹不适, 当结石梗阻胆管后可表现出腹痛、高热寒战、黄疸等典型的Charcot三联征表现. 随着微创手术的发展和人们对生活质量要求的提高, 应用内镜治疗肝外胆管结石已成为大势所趋, 但治疗的近远期疗效仍有待探索. 本文选择随访2006-05/2011-03于天津市南开医院行内镜治疗的肝外胆管结石患者217例, 通过对其采取的不同十二指肠乳头处理方法, 即内镜下十二指肠乳头扩约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)与十二指肠乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD), 对近远期并发症进行统计学分析, 总结其并发症的特点及影响因素, 探索如何最大限度地保护Oddi括约肌的功能, 以期避免或降低相关并发症发生.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2006-05/2011-03就诊于天津市南开医院微创外科中心成功进行内镜治疗肝外胆管结石患者217例, 并进行随访, 随

相关报道
Dumonceau等在2012年欧洲消化内镜防辐射指南中提出X线暴露时间是内镜治疗肝外胆管结石安全性的一项指标. Kachaamy等提出取石的难易程度及术中并发症的发生是影响内镜操作过程中X线暴露时间的主要因素.

表 1　研究对象一般资料

分组	性别(女/男)	年龄(岁)	结石直径(mm)	胆管直径(mm)
EST组	71/58	63.7 ± 14.8	10.4 ± 5.2	14.2 ± 4.6
EPBD组	52/36	64.1 ± 13.7	9.8 ± 5.2	13.1 ± 4.3

EST: 十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头括约肌球囊扩张术.

表 2　结石清除率及X线暴露时间

项目	EST组	EPBD组
完全清除	121(93.8%)	83(94.3%)
一次净石	118	80
未完全清除	8	5
机械碎石	21	18
X线暴露时间(min)	4.2 ± 1.6	3.7 ± 1.5[a]

[a]*P*<0.05 *vs* EST组. EST: 十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头括约肌球囊扩张术.

创新盘点
本文比较了EST组与EPBD组的术中X线暴露时间, EPBD具有更短的X线暴露时间, 说明其能够有效控制术中并发症的发生, 使得取石过程更加顺利.

访日期截止至2011-03-31, 随访时间为2-81 mo(中位数为23 mo). 其中EST组145例, 获得完整随访资料129例(随访率88.97%), EPBD组103例, 获得完整随访资料88例(随访率85.44%). 两组具体一般资料如表1, 两组一般资料无明显差异, 其中胆管直径及结石直径均由磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)确定. 入选标准: (1)首次以腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、MRCP等影像学检查证实结石部位位于肝外胆管, 即肝总管结石、胆总管结石, 以上两种单独存在或者同时存在; (2)既往无肝胆系统手术史; (3)排除胆道恶性肿瘤及癌前病变; (4)获得完整随访资料(包括首次及以后各次胆道手术临床资料、一般状况、生活质量等等); (5)排除各种原因造成的失访者及资料不完整者; (6)排除憩室旁乳头情况.

1.2 方法

1.2.1 操作: 所有患者采用术前基础麻醉, 经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)选择性插管胆管插管后造影, 根据术中造影结果进行内镜治疗. EST是根据标准原则采用牵拉式切开刀进行十二指肠乳头切开, 然后应用取石网篮或球囊进行取石. EPBD是根据结石的大小及胆管扩张程度, 循导丝进入不同直径的CRE气囊扩张导管, 向球囊内缓慢一次注射造影剂, 并达至预定压力, 不可分次逐级扩张, 扩张标准以狭窄环消失、对进一步取石操作满意为止, 维持扩张30 s-2 min, 通过取石网篮或球囊取石. 术后常规放置鼻胆管引流. 结石较大情况可行机械碎石, 如无法取出, 可暂时放置鼻胆管引流, 以期再次取石, 术后有无残余结石可通过鼻胆管造影明确.

1.2.2 近远期术后并发症评价指标: 近期并发症主要观察指标为内镜后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)、出血、穿孔[1]. 监测患者术后生命体征、术后6 h及24 h尿淀粉酶、血常规等数值以评价近期并发症. 持续腹痛或腰背部疼痛超过24 h并伴有淀粉酶升高3倍以上诊断为内镜术后胰腺炎; 术后呕血、黑便或鼻胆管引流为血性液并伴有血红蛋白降低>20 g/L考虑为出血. 远期并发症主要为结石复发[2]. B超、上腹CT及MRCP显示再次出现胆总管结石者可判定为结石复发.

统计学处理 应用SPSS17.0软件处理数据, 计量资料采用mean±SD表达, 两组数据的比较采用*t*检验; 两组并发症的发生率比较采用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 结石清除及X线暴露时间 EST与EPBD治疗肝外胆管结石有效性如表2. EST组与EPBD组的结石清除率无显著差异(93.8% *vs* 94.3%, *P*>0.05), 需要机械碎石的频率也无显著差异. 而EST组与EPBD组的X线暴露时间存在显著差异(*P*<0.05).

2.2 近远期并发症 EST组与EPBD组总体近期并发症发生率无统计学意义(16.3% *vs* 15.9%, *P*>0.05), EST组出现胰腺炎6例, EPBD组出现胰腺炎11例, 均为轻型胰腺炎, 早期经过中西

应用要点
本文为肝外胆管结石的治疗提供了临床经验, 对于凝血功能障碍、胆管远端狭窄、胆管解剖变异且结石取出困难的患者, EPBD是更加有效安全的手术方式.

表 3 术后近远期并发症情况 *n*(%)

分组	近期并发症			远期并发症		
	PEP	出血	穿孔	复发胆管结石	急性胆管炎	胆源性胰腺炎
EST组(*n* = 129)	6(4.7)	15(11.6)	0	34(26.4)	15(44.1)	10(29.4)
EPBD组(*n* = 88)	11(12.5)[a]	3(3.4)[a]	0	22(25.0)	4(18.2)[a]	5(22.7)

[a]*P*<0.05 *vs* EST组. EST: 十二指肠乳头括约肌切开术; EPBD: 十二指肠乳头括约肌球囊扩张术.

医结合联合抑酸、抑酶、抗感染等治疗后均治愈, PEP发生率EPBD组明显高于EST组, 差异存在统计学意义(12.5% *vs* 4.7%, *P*<0.05); EST组15例出现出血, 12例经再次内镜诊断为乳头切口上缘活动性出血, 并于内镜下止血成功, 3例应用药物治疗止血成功. EPBD组3例出现出血, 均行再次内镜诊断为乳头撕裂渗血, 并内镜下止血成功. 出血发生率EST组明显高于EPBD组, 差异同样存在统计学意义(11.6% *vs* 3.4%, *P*<0.05)(表3).

两组整体结石复发率无明显差异(26.3% *vs* 25.0%, *P*>0.05), 两组复发胆管结石合并胆源性胰腺炎无明显差异(*P*>0.05). 但两组中复发胆管结石合并急性胆管炎的发生率存在统计学差异(*P*<0.05).

3 讨论

胆道系统结石是普通外科常见疾病, 随着医疗技术的发展, 其治疗方式也从早期的开放手术转变为内镜微创治疗, 由于对十二指肠乳头的处理方式不同, 可分为内镜下EST与EPBD两种术式, 我们分析比较了EST与EPBD治疗胆系结石的两种手术方式的安全性及有效性.

在本研究中, EST组与EPBD组的结石清除率是相似的, 并且具有相同机械碎石率, 这与以往于涛等[3]的研究结果是相同的. 在以往的对比研究中, 报道的多是总体的操作时间, 而忽略了术中X线暴露时间, 对于从事ERCP的内镜医师及患者来说, X线暴露时间同样是手术安全的指标[4], 其受诸多因素影响, 如透视设备、内镜操作的过程及内镜医师的熟练程度[5], 取石的难易程度及术中并发症的发生是影响内镜操作过程中X线暴露时间的主要因素[6]. 本研究中, EPBD组具有更少的X线暴露时间, 我们认为, 相对于EST, EPBD对于内镜的操作过程更有优势, 随着EPBD技术的改进, 术中出现并发症的几率降低, 这使得取石过程更加顺利, 其更适合初学者, 安全系数更高.

相对EPBD来说, EST会损伤Oddi括约肌的正常解剖结构而损伤部分括约肌的生理功能, 并且切开过大会导致出血及穿孔, 十二指肠内容物反流进入胆胰管, 日久可致复发胆管结石、反流性胆管炎、胰腺炎等并发症[7-9]. 与EST相比, EPBD治疗胆总管结石同样是安全有效的[10], 其能最大程度地保护Oddi括约肌的功能, 降低出血的风险, 但同时增加了术后胰腺炎的发生率[11].

在本研究中, 内镜术后胰腺炎的发生率EPBD组明显高于EST组(12.5% *vs* 4.7%), 这与Chung等[12]的研究结果是相同的, Liu等[13]的一项Meta分析表明其发生可能与反复胰管插管、造影剂进入胰管、快速球囊充气及压力不均压迫胰管、长时间高压力球囊压迫导致乳头水肿有关, 所以在操作过程中应避免以上因素. 对内镜后出血而言, Lu等[14]的一项研究表明, 1.57%患者可能会出现EST后出血, 远较EPBD后出血的发生率高, 在早期应用EPBD代替EST的目的就是为了预防出血[15]. Lai等[10]研究表明, EPBD可降低术后出血发生率, 在凝血功能障碍、胆管远端狭窄、胆管解剖变异且结石取出困难时, 选择EPBD更加安全, 因此, 我们认为在存在出血风险的患者, 如长期口服抗凝血药物, 重度感染者, 肝硬化者, 血液病者等应优先考虑EPBD治疗.

复发胆总管结石是ERCP术后常见的远期并发症, 同时可伴有急性胆管炎发生. 虽然EST是治疗胆管结石行之有效的方法, 但随后的胆道逆流及细菌定植是复发胆管结石及胆道感染的主要因素[16], 有关报道[17,18]证实, EST后患者最常检出的细菌是大肠杆菌、肠球菌以及

肺炎克雷伯杆菌, 细菌的定植更利于结石的形成, 而相对EST来说, EPBD保留了Oddi括约肌的功能, 减少了肠液反流及肠道细菌定植的机会[2], 从而减少了复发胆管结石及急性胆管炎的发生率.

总之, 对于肝外胆管结石的治疗, EST与EPBD是相对安全有效的, EPBD会最大限度的保护Oddi括约肌的功能, 相对EST操作更易掌握, 远期并发症相对低[19,20], 我们认为对于胆道动力学的研究, 尤其是Oddi括约肌的保护, EPBD更具优势, 对于内镜后胰腺炎的发生, 可以寻求更好的方法以求避免, 或是EST联合EPBD, 或是延长EPBD时间[15,21], 这都需要进一步的临床研究及临床资料证实.

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜分会ERCP学组. ERCP诊治指南(2010版). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 113-118

2 Mu H, Gao J, Kong Q, Jiang K, Wang C, Wang A, Zeng X, Li Y. Prognostic Factors and Postoperative Recurrence of Calculus Following Small-Incision Sphincterotomy with Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Intractable Choledocholithiasis: A 72-Month Follow-Up Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2144-2149 [PMID: 25875753 DOI: 10.1007/s10620-015-3559-2]

3 于涛, 刘亮, 陈建, 李延青. 内镜下乳头球囊扩张术和乳头括约肌切开术治疗胆总管结石的比较. 中华内科杂志 2011; 50: 116-119

4 Dumonceau JM, Garcia-Fernandez FJ, Verdun FR, Carinou E, Donadille L, Damilakis J, Mouzas I, Paraskeva K, Ruiz-Lopez N, Struelens L, Tsapaki V, Vanhavere F, Valatas V, Sans-Merce M. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 408-421 [PMID: 22438152 DOI: 10.1055/s-0031-1291791]

5 Boix J, Lorenzo-Zúñiga V. Radiation dose to patients during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 140-144 [PMID: 21860683 DOI: 10.4253/wjge.v3.i7.140]

6 Kachaamy T, Harrison E, Pannala R, Pavlicek W, Crowell MD, Faigel DO. Measures of patient radiation exposure during endoscopic retrograde cholangiography: beyond fluoroscopy time. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1900-1906 [PMID: 25684958 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1900]

7 Yasuda I, Fujita N, Maguchi H, Hasebe O, Igarashi Y, Murakami A, Mukai H, Fujii T, Yamao K, Maeshiro K, Tada T, Tsujino T, Komatsu Y. Long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1185-1191 [PMID: 20869711 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.006]

8 何芳, 张光全, 李静. 两种胆总管结石手术的临床疗效比较. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 8: 934-936

9 傅骏, 曹超, 邢岩, 黄春兰, 陆颖影, 曾悦. 不同术式的经内镜下行乳头括约肌切开术(EST)对肠胆反流的影响. 现代生物医学进展 2013; 13: 7048-7051

10 Lai KH, Chan HH, Tsai TJ, Cheng JS, Hsu PI. Reappraisal of endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 77-86 [PMID: 25685263 DOI: 10.4253/wjge.v7.i2.77]

11 姜海行, 唐国都, 黄杰安, 覃山羽, 刘诗权, 陆秀萍, 雷荣娥. 内镜下乳头括约肌切开术与球囊扩张术治疗胆总管结石的临床对照研究. 中国内镜杂志 2014; 20: 919-923

12 Chung JW, Chung JB. Endoscopic papillary balloon dilation for removal of choledocholithiasis: indications, advantages, complications, and long-term follow-up results. *Gut Liver* 2011; 5: 1-14 [PMID: 21461066 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.1]

13 Liu Y, Su P, Lin S, Xiao K, Chen P, An S, Zhi F, Bai Y. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 464-471 [PMID: 21913984 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06912.x]

14 Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1367-1373 [PMID: 25264985 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000218]

15 Ding J, Li F, Zhu HY, Zhang XW. Endoscopic treatment of difficult extrahepatic bile duct stones, EPBD or EST: An anatomic view. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 274-277 [PMID: 25789099 DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.274]

16 Natsui M, Honma T, Genda T, Nakadaira H. Effects of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy on bacterial contamination of the biliary tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 818-824 [PMID: 21730870 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328348c0bf]

17 Mandryka Y, Klimczak J, Duszewski M, Kondras M, Modzelewski B. [Bile duct infections as a late complication after endoscopic sphincterotomy]. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21: 525-527 [PMID: 17405290]

18 Sand J, Airo I, Hiltunen KM, Mattila J, Nordback I. Changes in biliary bacteria after endoscopic cholangiography and sphincterotomy. *Am Surg* 1992; 58: 324-328 [PMID: 1622015]

19 Kojima Y, Nakagawa H, Miyata A, Hirai T, Ohyama I, Okada A, Hiramatsu T, Ohhara Y, Kuwahara T. Long-term prognosis of bile duct stones: endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy. *Dig Endosc* 2010; 22: 21-24 [PMID: 20078660 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00913.x]

名词解释

X线暴露时间: 是指在内镜操作过程中, 内镜医师及患者暴露在X线下的总时间.

同行评价

本文探讨比较EST与EPBD治疗肝外胆管结石的有效性及安全性, 并得出了EST与EPBD是两种相对成熟、安全的治疗肝外胆管结石的方法, 但EPBD能最大程度的保护Oddi括约肌的功能, 降低远期并发症的发生. 同时文中提到两者X射线暴露时间差异具有一定的创新性.

20 郝立校, 王坚, 焦成文. 内镜下乳头气囊扩张术后并发胰腺损伤的高危因素分析. 中国内镜杂志 2012; 18: 233-236

21 Liao WC, Lee CT, Chang CY, Leung JW, Chen JH, Tsai MC, Lin JT, Wu MS, Wang HP. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1154-1162 [PMID: 20869710 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.009]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5705

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5705-5710
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

中性粒细胞/淋巴细胞比值在胆囊癌根治术预后评估中的应用

高恒毅, 张 航, 徐晓东, 邹文彬, 林凯临, 邓永春, 刘清泉, 江建新, 王 敏, 朱 峰, 秦仁义

高恒毅, 张航, 徐晓东, 邹文彬, 林凯临, 邓永春, 刘清泉, 江建新, 王敏, 朱峰, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

江建新, 湖北省肿瘤医院肝胆外科 湖北省武汉市 430079

高恒毅, 主要从事胆道胰腺肿瘤的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81071775, 81101621

作者贡献分布: 实验设计由高恒毅与秦仁义完成; 数据获取由邹文彬、邓永春、林凯临、王敏及朱峰完成; 数据统计由徐晓东、刘清泉及张航完成; 论文撰写由高恒毅与江建新完成; 实验监督由秦仁义完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83662610

收稿日期: 2015-08-26
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for gallbladder carcinoma after radical resection

Heng-Yi Gao, Hang Zhang, Xiao-Dong Xu, Wen-Bin Zou, Kai-Lin Lin, Yong-Chun Deng, Qing-Quan Liu, Jian-Xin Jiang, Min Wang, Feng Zhu, Ren-Yi Qin

Heng-Yi Gao, Hang Zhang, Xiao-Dong Xu, Wen-Bin Zou, Kai-Lin Lin, Yong-Chun Deng, Qing-Quan Liu, Jian-Xin Jiang, Min Wang, Feng Zhu, Ren-Yi Qin, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Jian-Xin Jiang, Department of Biliary-Hepatic Surgery, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81071775 and 81101621

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

Received: 2015-08-26
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To explore whether neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) can be used as a prognostic indicator of gallbladder carcinoma (GBC) after radical resection.

METHODS: We retrospectively collected the data of GBC patients who underwent radical resection at Tongji Hospital from January 2007 to June 2010. According to the preoperative NLR value, the patients were divided into a low NLR group (NLR < 5.0) and a high NLR group (NLR ≥ 5.0). We compared the demographic, clinical and pathological variables of the two groups. Univariate analysis was used to identify the factors affecting the prognosis of GBC, and the significant factors entered into a COX regression model to identify independent prognostic factors for GBC after radical surgery.

背景资料
有研究证明炎症反应与恶性肿瘤预后相关. 因为由炎症细胞释放的炎性介质能促进肿瘤细胞的转移和血管生成. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是反映炎症的指标之一, 并且有研究表明术前增高的NLR与一些恶性肿瘤的恶性程度相关.

同行评议者
张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科

研发前沿

Halazun等报道了术前增高的NLR结直肠癌肝转移患者在接受肝脏部分切除术后的预后较正常NLR患者预后差. 同时, 一些研究报道在肝细胞癌患者中, 术前增高的NLR与肿瘤的预后呈负相关.

RESULTS: A total of 90 patients were included in this study. The 5-year survival rates of the low NLR group and high NLR group were 70.9% and 27.6% ($P < 0.05$), respectively. Univariate analysis showed that tumor differentiation, lymph node metastasis, liver invasion, T stage, TNM stage and NLR were factors affecting prognosis of GBC. COX regression analysis indicated that NLR was an independent predictive factor for prognosis of GBC after operation ($P < 0.05$).

CONCLUSION: NLR can serve as a prognostic indicator in GBC patients who underwent radical therapy. GBC patients with elevated NLR have a worse prognosis after operation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gallbladder carcinoma; Neutrophil/lymphocyte ratio; Survival rate

Gao HY, Zhang H, Xu XD, Zou WB, Lin KL, Deng YC, Liu QQ, Jiang JX, Wang M, Zhu F, Qin RY. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for gallbladder carcinoma after radical resection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5705-5710 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5705.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5705

摘要

目的: 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是否可以作为胆囊癌患者接受根治术后的预后指标.

方法: 回顾性分析2007-01/2010-06华中科技大学同济医院胆胰外科接受胆囊癌根治术治疗的胆囊癌患者的资料. 根据患者术前外周静脉血NLR值分为低NLR组(NLR<5.0)和高NLR组(NLR≥5.0). 比较两组患者的人口学、临床资料及病理学的差异. 用单因素回归方法分析影响患者长期生存的变量, 并将有统计学意义的变量导入COX多因素回归模型得到影响胆囊癌预后的独立危险因素.

结果: 本研究纳入了90例患者(低NLR组74例, 高NLR组16例). 低NLR组和高NLR组胆囊癌患者5年生存率分别为70.9%和27.6%(P<0.05). 单因素分析显示肿瘤分化程度、淋巴结转移情况、侵犯肝脏、T分期、TNM分期、NRL(P<0.05)为影响胆囊癌预后的因素. COX多因素分析表明NLR是影响胆囊癌预后的独立危险因素(P<0.05).

结论: NLR可以作为胆囊癌根治术后的预后因素, 术前NLR≥5提示胆囊癌患者预后不良.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆囊癌; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 生存期

核心提示: 新近的研究认为炎症反应与肿瘤学的生物学特性相关, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是反映炎症反应的指标之一. 一些研究表明, 术前外周血中增高的NLR与恶性肿瘤(如直肠癌, 肝细胞癌等)根治性治疗后的预后负相关. 本研究证实了术前NLR增高的胆囊癌患者在接受根治性治疗后的预后相比正常NLR患者的预后差.

高恒毅, 张航, 徐晓东, 邹文彬, 林凯临, 邓永春, 刘清泉, 江建新, 王敏, 朱峰, 秦仁义. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在胆囊癌根治术预后评估中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5705-5710 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5705.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5705

0 引言

影响胆囊癌癌预后的因素很多, 包括TNM分期、淋巴结转移、浸润深度、侵犯肝脏、有无转移等. 有研究显示, 多种肿瘤存在淋巴细胞减少的现象[1,2]. 而炎性细胞在防御肿瘤的发展的初始阶段起重要作用, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是影响结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌等多种肿瘤的预后因素之一[3-7]. 本研究旨在探讨NLR是否可以作为胆囊癌患者接受根治性切除术后的预后指标.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-01/2010-06华中科技大学同济医院胆胰外科收治经手术治疗的胆囊癌资料. 病例纳入标准: (1)在华中科技大学同济医院住院, 由胆胰外科专科医生实施手术并经术后病理诊断证实为胆囊癌; (2)术前无感染或其他相关可影响血常规计数结果的异常情况; (3)随访满5年或术后5年内因胆囊癌进展死亡. 其中剔除早期失访、非肿瘤原因死亡的患者. 收

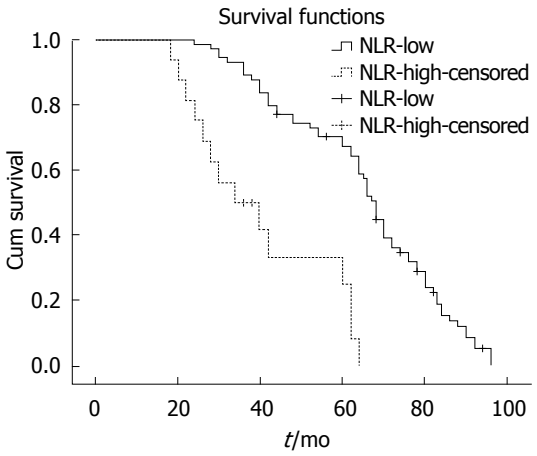


图 1　高NLR组与低NLR组的5年生存率比较. NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

集患者术前3 d内的血常规指标.

1.2 方法

1.2.1 手术和随访: 所有患者均行肿瘤根治性手术. 肿瘤切除后被立即送往华中科技大学附属同济医院病理科进行病理评估. 病理评估与血常规检测时间间隔<1 wk. 术后病理资料包括肿瘤大小、肿瘤侵犯深度、肿瘤的分化程度、淋巴结转移情况侵犯肝脏及合并结石的情况由华中科技大学同济医院胆胰专科医生联合病理医生及放射科进行评估. 本研究纳入胆囊癌病理评估均采用2010年美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)胆囊癌TNM分期标准(第7版)[8]. 患者术后第1年每3 mo随访1次, 第2年起每半年随访1次. 随访截止日期为2015-06.

1.2.2 研究分组: 纳入本研究的病例外周血白细胞总数均未超过正常值上限, 外周血中性粒细胞百分比与淋巴细胞百分比均在正常范围之内. 根据Walsh等[9]所发表的文章, 我们以NLR为5作为临界点. 所有病例被分为低NLR组(NLR<5)和高NLR组(NLR≥5).

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析. χ^2检验或Fisher精确概率法检验被用来比较低NLR组与高NLR组患者人口学、临床资料和病理学变量之间是否存在差异. 采用单因素方法分析影响胆囊癌预后的因素. 有统计学差异的变量被选入COX多因素回归分析从而得到影响胆囊癌根治术预后的独立危险因素. 应用Kaplan-meier法计算患者长期生存率, 并绘制了患者的生存曲线. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病理因素比较 本研究共纳入90例具有完整随访资料的胆囊癌接受根治术治疗的患者. 其中男性47例(52.2%), 女性43例(47.8%). 患者的平均年龄为53.6岁(35-87岁). 表1显示高NLR组与低NLR组患者的肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、肝脏侵犯、TNM分期均有统计学差异(P<0.05), 两组患者的年龄、性别、肿瘤大小及合并结石情况均无统计学差异(P>0.05).

2.2 影响预后的因素 表2为单因素分析结果. 结果显示肿瘤分化程度、淋巴结转移、侵犯肝脏、侵犯深度、肿瘤分期及术前NLR均为影响胆囊癌患者接受根治术后的预后影响因素; 而患者性别、年龄、肿瘤大小不是影响胆囊癌预后的因素. 表3列出了多因素分析的结果, 分析表明术前NLR、淋巴结转移、T分期、TNM分期是影响胆囊癌预后的独立危险因素(均P<0.05).

2.3 高NLR组与低NLR组的5年生存率比较 本研究纳入的90例胆囊癌患者的5年生存率为63.2%, 其中低NLR组的5年生存率27.6%, 高NLR组的5年生存率为70.9%. 图1显示两组患者的生存率有显著统计学差异(χ^2 = 30.252, P<0.005).

3 讨论

我国胆囊癌位列于消化系肿瘤的第6位, 预后较差[10]. 但目前对于胆囊癌的研究多集中在手术方式及病理资料. 而近年来的研究表明全身炎症性反应与肿瘤的发生、发展存在一定关系. Coussens等[1]报道, 肿瘤侵袭转移能力依赖于肿瘤细胞的特性及肿瘤的微环境. 随着近年的研究发现, 中性粒细胞在肿瘤演变过程中的起着重要的作用[11]. 首先中性粒细胞所生成的多种炎症介质均可促进肿瘤微环境的形成; 而中性粒细胞的增多又将对淋巴细胞因子激活的NK细胞功能下调, 从而有利于肿瘤细胞向远处侵犯及转移. 而在淋巴细胞方面研究发现[12], 由于淋巴细胞是抗肿瘤免疫的主要成分, 淋巴细胞数目的下降提示机体免疫功能异常, 并且由其介导的抗肿瘤免疫反应强度降低, 从而更加形成利于肿

相关报道
研究表明, 在直肠癌, 肝细胞癌等恶性肿瘤患者中, 术前外周血中增高的中性粒细胞/淋巴细胞预示在患者接受根治性治疗后预后较差. 本研究通过分析接受根治性治疗胆囊癌患者的资料证实了术前NLR增高的胆囊癌患者在接受根治性治疗后的预后相比正常NLR患者的预后差.

创新盘点

术前NLR增高的胆囊癌患者在接受根治性治疗后的预后相比正常NLR患者的预后明显差. 这一无创指标能够帮助作者判断胆囊癌患者根治性治疗的预后.

表 1 高中性粒细胞/淋巴细胞比值组和低中性粒细胞/淋巴细胞比值组胆囊癌患者临床病理特征的比较 *n*(%)

临床病理因素	低中性粒细胞/淋巴细胞比值组(%)	高中性粒细胞/淋巴细胞比值组(%)	*P*值
年龄(岁)			>0.05
<60	57(77.02)	11(68.75)	
≥60	17(22.98)	5(31.25)	
性别			>0.05
男	40(54.05)	7(43.75)	
女	34(45.95)	9(56.25)	
肿瘤大小(cm)			>0.05
<2	52(70.27)	5(31.25)	
≥2	22(29.73)	11(68.75)	
合并结石			>0.05
有	23(31.08)	4(25.00)	
无	51(68.92)	12(75.00)	
侵犯肝脏			<0.05
有	19(25.68)	13(81.25)	
无	55(74.32)	3(18.75)	
肿瘤分化程度			<0.05
高分化	60(81.08)	1(6.25)	
中低分化	14(18.92)	15(93.75)	
肿瘤浸润深度			<0.05
T1	41(55.41)	2(12.50)	
T2	25(33.78)	3(18.75)	
T3	8(10.81)	10(62.50)	
T4	0	1(6.25)	
淋巴结转移			<0.05
有	3(4.05)	10(62.50)	
无	71(95.95)	6(37.50)	
TNM分期			<0.05
ⅠA期	32(43.24)	0	
ⅠB期	22(29.73)	0	
Ⅱ期	10(13.51)	1(6.25)	
ⅢA期	7(9.47)	3(18.75)	
ⅢB期	3(4.05)	10(62.50)	
ⅣA期	0	1(6.25)	
ⅣB期	0	1(6.25)	

瘤细胞克隆增殖及远处转移[13]. 科学研究与临床观察基本达成一致[14]: 全身性的炎症与肿瘤患者本身进行性的器官功能衰竭和全身营养状态相关, 从而导致预后变差. 淋巴细胞计数的减少表明患者抗肿瘤能力降低、机体免疫功能异常. 目前临床常用的检测炎症反应的指标有C反应蛋白、NLR和血小板/淋巴细胞比值等[15]. 其中NLR最能够反应中性粒细胞和淋巴细胞的相对变化, 因为NLR是绝对值计数、具有一定的稳定性, 从而能够在一定程度上显示机体肿瘤炎性反应和肿瘤免疫反应之间的状态[16].

本研究以Walsh等[9]提出的以5作为NLR的临界点. 我们通过回顾分析发现: NLR≥5的胆囊癌患者5年生存率低于NLR<5的胆囊癌患者5年生存率, 提示NLR具有评估胆囊癌预后的临床价值. 研究中对胆囊癌患者进行单因素分析结果显示: 肿瘤分化程度、T分期、淋巴结转移情况、侵犯肝脏情况、TNM分期等均是胆囊癌预后不良的危险因素. 而将危险因素导入COX回归模型分析发现: 术前NLR是影响胆囊癌患者生存的独立危险因素. 由于外周血中

表 2　胆囊癌术后5年生存率影响因素的单因素分析

变量	*n*	5年生存(%)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			0.156	>0.05
<60	68	49.7		
≥60	22	56.8		
性别			0.035	>0.05
男	47	65.4		
女	43	60.3		
肿瘤大小(cm)			0.321	>0.05
<2	57	77.5		
≥2	33	70.8		
肿瘤分化程度			5.869	<0.05
高分化	61	74..3		
中低分化	29	33.6		
肿瘤浸润深度			6.316	<0.05
T1	56	80.0		
T2	22	38.3		
T3	11	35.4		
T4	1	6.2		
淋巴结转移			4.658	<0.05
有	13	31.2		
无	77	76.4		
侵犯肝脏			6.569	<0.05
有	32	30.1		
无	58	73.4		
TNM分期			4.258	<0.05
ⅠA期	32	86.0		
ⅠB期	22	75.4		
Ⅱ期	11	50.2		
ⅢA期	10	36.3		
ⅢB期	13	26.4		
ⅣA期	1	12.5		
ⅣB期	1	6.2		
术前NLR			5.361	<0.05
NLR<5	74	70.9		
NLR≥5	16	27.6		

NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

表 3　胆囊癌术后5年生存率影响因素的多因素分析

变量	*P*值	OR值	95%CI
肿瘤分化	0.285	0.566	0.322–1.238
淋巴结转移	0.033	0.485	0.261–0.869
NLR	0.027	0.412	0.237–0.936
侵犯肝脏	0.531	0.734	0.135–1.366
T分期	0.042	0.519	0.242–0.923
TNM分期	0.038	0.493	0.257–0.839

NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值.

应用要点

术前NLR可以更便捷的反应胆囊癌的预后, 其获得途径更便利.

的NLR是一个易获得的、低成本的检测指标, 作为胆囊癌患者病情评估的一个有益补充, 是值得推广的. 本研究样本较少, 我们期待多中心大样本临床随机对照研究和基础研究进一步证实我们的研究结果.

4　参考文献

1 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]

2 Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* 2013; 58: 58-64 [PMID: 22925812 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.017]

3 Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, Miyazaki A, Gunji H, Yamamoto H, Nagata M. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 170-176 [PMID: 20820986 DOI: 10.1007/s10120-010-0554-3]

4 Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1288-1295 [PMID: 21448173 DOI: 10.1038/bjc.2011.100]

5 Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23 [PMID: 18414853 DOI: 10.1007/s00262-008-0516-3]

6 Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010; 200: 197-203 [PMID: 20122680 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041]

7 Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, Altorki NK, Abrams JA. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3362-3369 [PMID: 21547702 DOI: 10.1245/s10434-011-1754-8]

8 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]

9 Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a

同行评价

本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床研究的先进水平.

prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-184 [PMID: 16118772 DOI: 10.1002/jso.20329]

10 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告. 中国实用外科杂志 2000; 20: 43-46

11 Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Muto J, Ikeda T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013; 43: 709-716 [PMID: 23190306 DOI: 10.1111/hepr.12016]

12 Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, Alitalo K. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med* 2011; 17: 347-362 [PMID: 21481637 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.01.015]

13 Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun* 2007; 7: 4 [PMID: 17311363]

14 McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 223-226 [PMID: 19318937 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902]

15 Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003; 6: 283-287 [PMID: 15166496 DOI: 10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba]

16 Chew V, Chen J, Lee D, Loh E, Lee J, Lim KH, Weber A, Slankamenac K, Poon RT, Yang H, Ooi LL, Toh HC, Heikenwalder M, Ng IO, Nardin A, Abastado JP. Chemokine-driven lymphocyte infiltration: an early intratumoural event determining long-term survival in resectable hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012; 61: 427-438 [PMID: 21930732 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300509]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5711

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5711-5714
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

复方聚乙二醇电解质散清肠对轻、中度溃疡性结肠炎活动期患者血清中IL-6、CRP水平的影响

李冠华, 郭长青, 刘青青

李冠华, 郭长青, 刘青青, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

李冠华, 硕士, 主要从事炎症性肠病、食管癌研究.

作者贡献分布: 本课题由李冠华与郭长青共同设计; 研究过程由李冠华与郭长青完成; 统计数据由李冠华与刘青青提供; 本论文写作由李冠华与郭长青完成.

通讯作者: 郭长青, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化科.
1807872771@qq.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2015-08-20
修回日期: 2015-11-11
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte powder lowers serum levels of IL-6 and CRP in patients with mild to moderate active ulcerative colitis

Guan-Hua Li, Chang-Qing Guo, Qing-Qing Liu

Guan-Hua Li, Chang-Qing Guo, Qing-Qing Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Chang-Qing Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. 1807872771@qq.com

Received: 2015-08-20
Revised: 2015-11-11
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To explore whether bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte powder lowers serum levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in patients with mild to moderate active ulcerative colitis.

METHODS: Twenty-three patients diagnosed with mild to moderate ulcerative colitis at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were included. All patients took polyethylene glycol electrolyte powder for bowel preparation before colonoscopy. Peripheral blood samples were collected to detect serum levels of IL-6 and CRP by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: The levels of serum IL-6 and CRP were significantly lower in patients with bowel preparation than in patients without (19.25 pg/mL ± 2.24 pg/mL *vs* 12.38 pg/mL ± 1.25 pg/mL, 16.16 pg/mL ± 7.25 pg/mL *vs* 9.45 pg/mL ± 6.21 pg/mL, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte powder lowers serum levels of IL-6 and CRP in patients with mild to moderate active ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Interleukin-6; C-reactive protein

Li GH, Guo CQ, Liu QQ. Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte powder lowers serum

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是消化系常见疾病, 与遗传易感性、饮食因素、感染、自身免疫功能紊乱等多种因素有关, 目前病因尚不明确, 难以根治.

同行评议者
江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

研发前沿
现有多种药物治疗UC, 如氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等为主要治疗药物, 本文结合临床观察, 研究了使用清肠药物可能降低血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 能提供新的辅助治疗方法.

levels of IL-6 and CRP in patients with mild to moderate active ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5711-5714 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5711.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5711

摘要

目的: 探讨服用复方聚乙二醇电解质散清肠对轻、中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)活动期患者血清中白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的影响.

方法: 收集郑州大学第附属医院经确诊为轻、中度UC活动期患者23例(UC组), 在肠镜检查前服用复方复方聚乙二醇电解质散清肠, 服药前1 d及服药后1 d取患者外周血, 使用酶联免疫吸附法观察患者血清中IL-6、CRP水平的变化.

结果: 清肠UC组患者IL-6、CRP水平分别为19.25 pg/mL±2.24 pg/mL、16.16 pg/mL±7.25 pg/mL, 清肠后分别为12.38 pg/mL±1.25 pg/mL、9.45 pg/mL±6.21 pg/mL, 清肠前后UC组患者血清IL-6、CRP差异具有统计学意义(P<0.05); 表明肠道准备可下调UC患者血清中IL-6、CRP水平.

结论: 使用复方聚乙二醇电解质散清肠可降低轻、中度UC活动期患者血清中IL-6、CRP的水平.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 白介素-6; C反应蛋白

核心提示: 本文根据临床工作中的经验总结, 发现新的问题, 并进一步查证相关文献以解释使用复方聚乙二醇电解质散清肠可改善患者临床症状的原因, 为溃疡性结肠炎的诊治提供新的诊治方法.

李冠华, 郭长青, 刘青青. 复方聚乙二醇电解质散清肠对轻、中度溃疡性结肠炎活动期患者血清中IL-6、CRP水平的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5711-5714 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5711.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5711

相关报道
本文对使用复方聚乙二醇电解质散清肠可能降低轻、中度UC活动期患者血清中IL-6、CRP的水平进行了临床试验研究, 目前该方面的研究主要集中在中药及动物模型的研究.

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病的一种, 是一种多病因引起的、和异常免疫介导有关的慢性炎症, 与多种炎症因子的变化有关, 病变主要局限于大肠黏膜与黏膜下层, 其重要辅助检查为结肠镜检查[1,2], 而我们于临床观察中发现, 大部分患者诉行结肠镜检查清肠后腹痛、腹胀、大便量明显缓解, 睡眠质量明显提高. 因此我们考虑使用复方聚乙二醇电解质散清洁肠道是否对UC有其他作用, 为了进一步阐明该现象, 我们检测轻、中度UC活动期患者使用复方聚乙二醇电解质散清肠前后血清细胞因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的变化, 了解复方聚乙二醇电解质散清洁肠道对UC的抗炎作用, 并期望为UC的治疗提供新的辅助治疗方法.

1 材料和方法

1.1 材料 美沙拉秦肠溶片(Losan Pharma GmbH)、复方谷氨酰胺肠溶胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司)、复方复方聚乙二醇电解质散电解质散(舒泰神, 北京生物制药股份有限公司). 试验相关器材: IL-6定量测定试剂盒(上转发光法)、CRP定量测定试剂盒(北京热景生物技术有限公司)及与北京热景生物技术有限公司生产的UPT-3A上转发光免疫分析仪配套使用. 选择2013-09/2015-03在郑州大学第一附属医院消化内科诊断为轻、中度UC患者23例(UC组), 均为活动期患者, 其中男15例, 女8例, 年龄24-68岁, 平均36.7岁±8.2岁; 病程2 mo-10年, 平均5.2年±1.0年. 均符合炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州)[3], 试验方案经郑州大学第一附属医院伦理委员会通过, 与参与试验者沟通, 并签署同意书, 获得参与试验者的知情同意. 试验对象纳入标准: (1)经告知试验方法及目的, 同意参与本试验, 并签署同书; (2)根据改良的Mayo评分标准, UC疾病活动指数为3-12分(轻度活动期UC为3-5分, 中度活动期UC为6-10分, 重度活动期为11-12分); (3)均为接受美沙拉秦肠溶片1.0 g 4次/d, 复方谷氨酰胺肠溶胶囊每次2粒, 4次/d, 口服作为基础治疗; (4)排除标准: 曾使用过糖皮质激素(包括口服药物、栓剂、静脉注射药物等任何给药方式)、生物抑制剂治疗者; 有严重心脏、肝脏、呼吸系统疾病者, 合并妊娠, 肿瘤、处于哺乳期者.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 所有试验者于使用复方聚乙二醇电解质散(A包、B包各6包)清肠的前1 d进食(无渣饮食, 禁奶制品), 肠道准备当天禁食. 肠道准备6:00 am开始, 取一盒复方聚乙二醇电解质散(6A+6B)共溶于750 mL温水中(1杯), 肠道清洁准备需使用4盒电解质散. 每30 min服用1杯, 共服用3000 mL, 2 h内服完. 来回走动, 轻揉腹部, 加快排泄速度.

1.2.2 肠道准备效果评价: 根据中华消化内镜肠道诊疗相关指南[4]及波士顿肠道准备评分量表[5], 肠道清洁效果有两名具有丰富临床经验的内镜医师进行评价, 根据肠道残留粪便量、胆汁、气泡、肠道黏膜清晰度分为四级: Ⅰ级: 全结肠无残留大便, 少量淡黄色液体及气泡, 肠道黏膜清晰; Ⅱ级: 全结残留少量半固体大便, 伴或不伴少量淡黄色液体及气泡, 肠道黏膜经冲洗后清晰可见; Ⅲ级: 全结肠可见固体及伴固体残留大便, 伴黄色液体及气泡, 肠道黏膜经冲洗后仍显示不清; Ⅳ级: 全结肠见固体及伴固体残留粪块, 伴大量黄色液体及气泡, 无法行肠镜检查.

1.2.3 IL-6、CRP的检测: 分别于每个肠道准备患者清肠前1 d和清肠后1 d 7:00 am采集2 mL桡动脉血, 取血清, 使用酶连免疫吸附法测定血清中IL-6、CRP的水平, 严格按照IL-6及CRP试剂盒说明书执行检测步骤: 将检测卡、稀释液、待测样本平衡至室温(20 ℃-25 ℃), 取样本100 μL, 加入150 μL样本稀释液中混匀, 室温下放置15 min, 在上转免疫分析仪上对检测卡进行校参, 然后进行测量.

统计学处理 数据用mean±SD表示, 采用SPSS16.0软件行样本配对t检验, 以P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肠道准备清洁度评价 肠道准备评价Ⅰ级19例(82.61%), Ⅱ级4例(17.39%), Ⅲ级、Ⅳ级0例(0%).

2.2 UC组血清中IL-6、CRP的变化水平 清肠UC组患者IL-6、CRP水平分别为19.25 pg/mL±2.24 pg/mL、16.16 pg/mL±7.25 pg/mL, 清肠后分别为12.38 pg/mL±1.25 pg/mL、9.45 pg/mL±6.21 pg/mL, 清肠前后UC组患者血清IL-6、CRP差异具有统计学意义(P<0.05), 提示使用复方聚乙二醇电解质散清肠可能降低轻、中度溃疡性结肠炎活动期患者血清中IL-6、CRP的水平.

3 讨论

UC是消化系常见疾病, 男女发病率无明显差异, 与遗传易感性, 饮食因素, 感染, 自身免疫功能紊乱等多种因素有关, 目前病因尚不明确[6], 无有效根治方法, 虽然生物治疗制剂的出现给UC带来了希望, 但是因其昂贵的价格、严重的并发症仍限制了其使用范围[7]. 另外, UC容易复发, 只能寄希望于长期服用药物将病情控制于缓解期, 造成患者长期血便、腹痛、黏膜脓血便, 幸福指数低, 生活质量差, 经济负担重等[8]. 因此如何改善患者临床症状, 提高患者幸福指数, 是临床医师思考的一个问题. 由于大部分住院治疗的UC患者, 无论初发型还是复发型, 在治疗的过程中, 都会行结肠镜检查进一步明确诊断指导治疗, 而我们在临床中发现, 部分患者诉结肠镜检查清肠后的数天内, 腹痛症状明显改善, 大便次数缓解, 幸福指数提高(部分患者诉: 我从来没睡这么好过; 现在感觉自己浑身轻松), 因此, 我们思考口服清肠药进行肠道准备是如何改善UC患者症状.

目前关于UC发病机制研究主要集中于具有免疫调节作用的细胞因子, 如促炎因子IL-6、IL-8、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等[9], 抑炎因子: IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)等, 而机体内促炎因子及抑炎因子的失衡是导致UC发病的一个主要原因, 多种细胞因子与UC疾病相关性已有报道, 如IL-6、TNF-α、CRP血清水平在活动期高于缓解期患者, 并且水平能反映活动期UC患者临床病情严重程度, 而IL-10血清水平在活动期低于缓解期患者, 并且与活动期UC患者病情程度成负相关[10]. 同时, 关于UC的中医研究的相关文献报道, 使用清肠湿化法处理模型小鼠后, 促炎因子水平降低, 抑炎因子水平升高, 表明清肠可改善UC模型小鼠细胞因子水平. 而炎症因子降低的具体机制, 考虑清肠药直接作用于全结肠, 可有效清除胃肠道内细菌, 促进毒素的排出, 同时增强血管通透性改善肠道血液循环, 促进肠道细胞再生, 进一步加快损伤细胞的修

创新盘点
文章从临床工作中发现问题进而设计了试验, 通过临床试验解释了相关问题, 将临床和科研紧密结合, 合理运用两者.

应用要点
复方聚乙二醇电解质散清肠清肠改善患者临床症状, 提高幸福指数, 可能是降低了活动期轻、中度UC患者血清中IL-6、CRP的水平, 可以为UC的治疗提供新的辅助治疗方法, 但其引起变化的机制有待进一步明确.

名词解释

IL-6: 是一种细胞因子, 属于白细胞介素的一种, 由纤维母细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞以及多种瘤细胞产生, 能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能.

复[11,12]. 也有关于清肠药复方聚乙二醇电解质散用于感染性休克大鼠液体复苏、治疗感染性休克引起的早期肠道损伤, 可能与一直肠道ICMA-1和TNF-α的表达, 减少炎症反应过程的细胞因子, 清除氧自由基、抵抗脂质过氧化有关[13].

CRP是由巨噬细胞释放的炎症递质, 在正常情况下在血清水平较低, 是一种非特异性炎症反应标志物[14], UC患者, 由于免疫失衡, 释放多种细胞因子, 从而诱导机体肝脏合成CRP[15], 其主要反应机体中早期的炎症反应, 炎症反应消失后即可恢复正常, 其对UC和克罗恩病临床分期的评价有重要意义[16].

在本临床研究中, 我们运用ELISA法测定活动期轻-中度UC患者清肠前后血清中IL-6、CRP变化水平, 结果显示, 清肠后患者血清中IL-6、CRP水平低于清肠前水平(P<0.05), 差异具有统计学意义, 也初步证实清肠可能降低了活动期轻、中度UC患者血清中IL-6、CRP的水平.

总之, 使用复方聚乙二醇电解质散清肠清肠可降低活动期轻、中度UC患者血清中IL-6、CRP的水平, 改善UC患者临床症状, 提高幸福指数, 但其引起变化的机制有待进一步明确, 从而为UC的治疗提供新的辅助治疗方法.

同行评价

本研究探讨了服用复方聚乙二醇电解质散清肠对轻、中度UC活动期患者血清中IL-6、CRP水平的影响, 其结果可能为UC的治疗提供新的辅助治疗方法和思路.

4 参考文献

1 李晓东, 张学彦, 郑磊, 李小林. 白细胞介素在溃疡性结肠炎中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 1: 4-7

2 Günaltay S, Nyhlin N, Kumawat AK, Tysk C, Bohr J, Hultgren O, Hultgren Hörnquist E. Differential expression of interleukin-1/Toll-like receptor signaling regulators in microscopic and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12249-12259 [PMID: 25232259 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12249]

3 吴小平. 2012中国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见解读(溃疡性结肠炎部分). 临床内科杂志 2015; 32: 70-71

4 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(草案). 2014; 19: 354-356

5 Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 269-276 [PMID: 24629422 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.031]

6 Zemljic M, Pejkovic B, Krajnc I, Lipovsek S. Biological pathways involved in the development of inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 626-633 [PMID: 25256178 DOI: 10.1007/s00508-014-0592-7]

7 Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 203-213 [PMID: 26114181 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.242.bezz]

8 Niewiadomski O, Studd C, Hair C, Wilson J, McNeill J, Knight R, Prewett E, Dabkowski P, Dowling D, Alexander S, Allen B, Tacey M, Connell W, Desmond P, Bell S. Health Care Cost Analysis in a Population-based Inception Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients in the First Year of Diagnosis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 988-996 [PMID: 26129692]

9 周勇. 检测血清IL-1β、IL-6、IL-8水平对于评估溃疡性结肠炎患者病情的应用价值分析. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 286-290

10 刘华龙, 周嘉嘉, 吴仙蓉. 细胞因子对溃疡性结肠炎活动性的评价. 中华临床医师杂志 2015; 9: 929-931

11 陆珥琳, 沈洪, 姚宏凤, 杨旭. 清肠化湿方对小鼠溃疡性结肠炎Thl7/Treg平衡的调节作用. 南京中医药大学学报 2014; 30: 130-133

12 马靓, 张晓丽. 肠道准备抑制老年溃疡性结肠炎患者血清促炎症细胞因子的蛋白表达. 老年医学与保健 2011; 17: 191-193

13 邓哲, 曾红科, 冯永文, 赵中江, 梁实, 刘德红, 姚彬, 孙冀武, 彭刚刚. 复方聚乙二醇电解质散4000对大鼠创伤性休克早期继发肠损伤的治疗作用. 中国急救医学 2015; 35: 157-160

14 Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1275-1285.e2 [PMID: 26166315 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003]

15 摆斌, 袁岸龙, 寇继光. 粪便钙卫蛋白及血清CRP检测在溃疡性结肠炎活动性判定中的应用. 使用临床医药杂志 2015; 19: 56-58

16 Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5715

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5715-5721
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效

刘军楼, 沈 洪, 顾培青, 郑 凯, 刘亚军, 沈天华

刘军楼, 沈洪, 顾培青, 郑凯, 刘亚军, 沈天华, 南京中医药大学附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

刘军楼, 副教授, 博士, 主要研究领域为中西医结合治疗消化系疾病.

国家青年自然科学基金资助项目, No. H2708

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由刘军楼完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理由顾培青、郑凯及刘亚军完成; 课题设计、文章修改和审阅由沈洪与沈天华完成.

通讯作者: 沈洪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院消化内科.
shenhong999@163.com
电话: 025-86617141

收稿日期: 2015-10-13
修回日期: 2015-11-02
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Therapeutic effects of Qingchang Huashi Recipe combined with mesalazine in patients with distal ulcerative colitis

Jun-Lou Liu, Hong Shen, Pei-Qing Gu, Kai Zheng, Ya-Jun Liu, Tian-Hua Shen

Jun-Lou Liu, Hong Shen, Pei-Qing Gu, Kai Zheng, Ya-Jun Liu, Tian-Hua Shen, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. H2708

Correspondence to: Hong Shen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shenhong999@163.com

Received: 2015-10-13
Revised: 2015-11-02
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of Qingchang Huashi Recipe combined with mesalazine in patients with mild to moderate distal ulcerative colitis.

METHODS: Forty-eight patients with mild to moderate distal ulcerative colitis were randomly divided into two groups: a treatment group and a control group. The treatment group was treated with Qingchang Huashi Recipe (traditional Chinese Medicine enema) combined with mesalazine, and the control group was treated with mesalazine only. The period of treatment was 12 weeks. The effective rate, the rates of disappearance of main symptoms, Sutherland disease activity index (DAI), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and blood platelet (PLT) count were compared between the two groups before and after treatment. Adverse reactions were also recorded.

RESULTS: After 12 weeks of treatment, the total effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The rates of disappearance of

背景资料
远段溃疡性结肠炎, 由于病变范围局限, 局部联合口服用药可达到更好的疗效. 西医治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)过程中由于药物的不良反应, 导致部分患者不能耐受而放弃治疗. 中医药治疗UC由于不良反应低且疗效显著, 在防治UC方面有较大的潜力与优势, 日益受到关注. 本研究以此为出发点, 探讨中西医结合方法治疗UC疗效.

同行评议者
杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

研发前沿

目前美沙拉嗪已成为UC治疗的常用药物, 但在治疗过程中, 由于其诱导缓解或维持缓解失败的患者不断增加, 导致UC长期疗效欠佳, 迫使医务工作者进一步寻找新的高效治疗方式. 中医药由于其不良反应低且疗效显著而成为治疗UC的研究热点.

diarrhea and hematochezia were significantly higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). DAI was significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). ESR and PLT count were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). In two groups there was one patient each complaining with abdominal discomfort, dizziness, nausea or other symptoms, which relieved spontaneously. One patient of the control group had moderately increased alanine aminotransferase and aspartate transaminase, which returned to normal after symptomatic treatment.

CONCLUSION: Qingchang Huashi Recipe combined with mesalazine can significantly improve symptoms and reduce DAI, ESR and PLT in patients with mild to moderate distal ulcerative colitis. The combination therapy is effective and safe and its short-term clinical efficacy is superior to that of mesalazine alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Traditional Chinese Medicine enema; Mesalazine

Liu JL, Shen H, Gu PQ, Zheng K, Liu YJ, Shen TH. Therapeutic effects of Qingchang Huashi Recipe combined with mesalazine in patients with distal ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5715-5721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5715.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5715

摘要

目的: 观察清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪口服治疗轻中度远段溃疡性结肠炎的疗效.

方法: 48例轻、中度活动期远段溃疡性结肠炎患者, 随机分成两组: 治疗组25例, 清肠化湿灌肠方保留灌肠, 同时给予美沙拉嗪口服; 对照组23例, 仅给予美沙拉嗪口服, 两组共治疗12 wk. 治疗结束后比较两组患者治疗前后的疗效、主要症状消失率、疾病活动指数(sutherland, DAI)及对血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血小板(blood platelet, PLT)指标的影响; 观察不良反应的发生情况.

结果: 治疗12 wk后, 治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$); 主要症状腹泻、便血的消失率均优于对照组($P<0.05$); 两组患者治疗后DAI均下降, 对照组下降程度低于治疗组, 有统计学差异($P<0.01$); 两组患者治疗后ESR、PLT均下降, 对照组下降程度低于治疗组, 有统计学差异($P<0.05$). 两组用药后各出现1例上腹不适, 头晕、恶心等症状, 均自行缓解; 对照组发生谷丙转氨酶、谷草转氨酶轻度升高1例, 予保肝治疗后恢复正常.

结论: 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪口服, 可明显改善轻中度远段溃疡性结肠炎患者症状, 降低疾病活动指数, 降低ESR、PLT数值, 有效安全, 且近期临床疗效优于单用美沙拉嗪.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 中药灌肠; 美沙拉嗪

核心提示: 远段溃疡性结肠炎由于病变范围局限, 局部联合口服用药可达到更好的疗效. 清肠化湿灌肠方是国医大师徐景藩教授经验方, 本研究探讨其联合治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)疗效, 发现疗效佳且无不良反应, 体现了中西医结合治疗UC的优越性.

刘军楼, 沈洪, 顾培青, 郑凯, 刘亚军, 沈天华. 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5715-5721 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5715.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5715

0 引言

远段溃疡性结肠炎(distal ulcerative colitis, DUC), 在我国占溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的41.2%[1], 是病变部位位于降结肠-乙状结肠连接部以下的UC[2]. 我国炎症性肠病诊治共识意见(2012, 广州)中指出, UC治疗方案的确定, 是在全面评估病情后, 依据个体的病情轻重及病变累及的部位, 采取个体化治疗; 由于DUC病变范围局限, 可采取经肛门的直肠栓剂治疗或药液保留灌肠治疗, 局部联合口服用药方法可达到更好的疗效[3].

目前治疗UC的药物以5-氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等为主, 由于药物治疗过程中的不良反应, 导致临床治疗时部分患者不能耐受而放弃治疗. 中医药治

疗UC不良反应低且疗效显著, 在防治UC方面有较大潜力与优势, 日益受到医学界的关注[4-6]. 对比单纯西医和中西医结合治疗, 中西医结合治疗UC疗效明显优于单纯西医治疗, 并且安全可靠, 可推荐广泛应用于临床治疗中[7,8].

中药清肠化湿灌肠方是江苏省中医院脾胃病科已故国医大师徐景藩教授临床经验总结方, 后经南京中医药大学附属医院消化内科多年临床实践和完善, 现为南京中医药大学附属医院消化内科灌肠治疗UC的协定方, 与中药口服联合运用于UC的治疗, 前期临床研究证实安全有效[9-12]. 本研究在前期研究基础上, 探讨清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗DUC疗效, 观察其不良反应, 为临床中西医结合治疗UC提供理论支持.

1 材料和方法

1.1 材料 疾病诊断标准: 参照2012年《我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中的诊断标准[3], 确诊为活动期轻、中度DUC. 疾病排除标准: (1)5-氨基水杨酸过敏; (2)发生严重并发症, 如肠梗阻、肠局部狭窄、肠穿孔、中毒性巨结肠等; (3)重度UC患者; (4)有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液病者; (5)患者依从性差, 影响疗效判断者; (6)正在参加其他药物临床研究的患者. 一般资料: 2013-01/2015-01在南京中医药大学附属江苏省中医药消化内科门诊及住院患者48例患者, 随机分成治疗组25例, 其中男性13例, 女性12例, 平均年龄为38.3岁±11.7岁, 平均病程为47.2 mo, 病情程度中轻度12例、中度13例, 病变累及直肠乙状结肠16例, 累及直肠9例; 对照组23例, 男性10例, 女性13例, 平均年龄为39.0岁±9.8岁, 平均病程为37.2 mo, 轻度11例、中度12例, 病变累及直肠乙状结肠15例, 累及直肠8例. 比较两组患者年龄、性别、病程、病情程度, 无统计学差异(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 美沙拉嗪肠溶片(5-ASA), 0.25 g/片, 佳木斯鹿灵制药有限责任公司生产. 清肠化湿灌肠方组成: 黄柏30 g、石菖蒲20 g、苦参10 g、地榆30 g、白及9 g、三七粉3 g、诃子10 g、锡类散1.5 g, 其中锡类散由南通精华制药股份有限公司生产, 中药饮片由江苏省中医院药房提供. 对照组单用美沙拉嗪口服, 每次4片(1 g), 4次/d. 治疗组在对照组治疗基础上, 联合清肠化湿灌肠方保留灌肠, 每晚睡前灌肠1次, 连续灌肠12 d后停灌2 d. 各组治疗前后均行结肠镜检查, 取病变处肠黏膜组织常规病理送检. 两组共治疗12 wk.

1.2.2 疗效观察指标: (1)疗效判定: 按照2012年我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见中的疗效判断标准[3]. 完全缓解: 临床症状(腹泻、脓血便和腹痛)消失; 结肠镜检查黏膜大致正常. 有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查黏膜轻度炎症或假息肉形成; 无效: 经治疗后临床症状、内镜及病理检查无改善. 总有效率 = (完全缓解例数+有效例数)/总例数×100%; (2)主要症状消失率: 治疗前后分别记录患者主要症状(腹泻、血便、腹痛), 并按评分标准[13]进行评分: 腹泻: 无, 0分; 每日<4次, 3分; 每日4-6次, 6分; 每日>6次, 9分; 腹痛: 无, 0分; 腹痛轻微, 隐痛, 偶发, 3分; 腹痛或胀痛, 每日发作数次, 6分; 腹部剧痛或绞痛, 反复发作, 9分; 血便: 无, 0分; 少量脓血, 3分; 脓血便为主, 6分; 全部脓血便或便新鲜血, 9分; (3)黏膜愈合情况: 运用Sutherland疾病活动指数(sutherland, DAI)判断, 也称Mayo指数. Sutherland DAI计分标准[3,14]: 腹泻: 正常, 0分; 超过正常1-2次/d, 1分; 超过正常3-4次/d, 2分; 超过正常≥5次/d, 3分; 便血: 无, 0分; 少许, 1分; 明显, 2分; 以血为主3分; 黏膜表现: 正常, 0分; 轻度易脆, 1分; 中度易脆, 2分; 重度易脆伴渗出3分; 医师评估病情: 正常, 0分; 轻, 1分; 中, 2分; 重3分. DAI总分为上述各项指标分数之和; (4)检查治疗前后血液的血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血小板(blood platelet, PLT)改变情况; (5)不良反应及随访治疗后记录患者出现的不良反应. 于治疗第4周后复查血常规、肝肾功, 以评价用药安全性. 12 wk后随访患者的临床症状(腹泻、便血、腹痛)、肠镜情况.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件. 计量资料以mean±SD表示, 正态分布组间比较采用t检验, 不符合正态分布组间比较采用秩和检验. 计数资料用例数(%)表示, 采用χ^2检验. P<0.05或P<0.01为差异有统计学意义.

相关报道
张都全、陈红梅等认为中医药制剂可以在患者证型基础上辨证论治, 明显改善UC患者的腹泻、便血等消化道症状, 且不增加药物的不良反应. 丁医峰、张维等研究表明, 对于病变部位局限的轻中度远段溃疡性结肠炎(distal ulcerative colitis, DUC)患者, 采取西医药物口服基础上, 联用中药灌肠治疗方式, 可取得良好的临床疗效.

创新盘点

中药清肠化湿灌肠方是国医大师徐景藩教授临床经验方, 经作者科室多年临床实践和完善而成. 方以清肠化湿、养血生肌为主要治法, 已成为作者科室灌肠治疗溃疡性结肠炎的协定方, 与中药口服联合运用于溃疡性结肠炎的治疗. 该方灌肠联合西药口服治疗DUC有待进一步探讨.

表 1 两组临床疗效比较

分组	*n*	完全缓解	有效	无效	总有效率(%)
对照组	23	8	8	7	69.6
治疗组	25	13	10	2	92.0[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

表 2 治疗后两组症状消失率比较

症状	分组	原有(*n*)	消失(*n*)	未消失(*n*)	症状消失率(%)
腹泻	对照组	23	13	10	56.5
	治疗组	23	20	3	87.0[a]
便血	对照组	22	13	9	59.1
	治疗组	24	21	3	87.5[a]
腹痛	对照组	19	13	6	68.4
	治疗组	20	17	3	85.0

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

2 结果

2.1 治疗组和对照组临床疗效比较 治疗12 wk后, 治疗组总有效率明显高于对照组(92.0% *vs* 69.6%, *P*<0.05), 差异有统计学意义(表1).

2.2 主要症状消失率 疗程结束时, 统计治疗组和对照组3个主要症状腹泻、便血、腹痛的消失率, 治疗组主要症状腹泻、便血的消失率均优于对照组(腹泻: 87.0% *vs* 56.5%, 便血: 87.5% *vs* 59.1%, *P*<0.05), 差异有统计学意义. 腹痛的消失率比较, 差异无统计学意义(表2).

2.3 DAI、ESR及PLT变化 治疗12 wk后, 治疗组和对照组患者DAI均较治疗前明显下降(*P*<0.05), 且治疗组DAI下降程度明显大于对照组(*P*<0.01), 差异有统计学意义. 治疗组和对照组ESR和PLT值均较治疗前明显下降(*P*<0.01, *P*<0.05)且治疗组ESR和PLT值下降程度优于对照组(*P*<0.05), 差异具有统计学意义(表3).

2.4 两组患者不良反应评价 治疗组1例出现上腹不适, 头晕、恶心, 自行缓解; 对照组1例出现乏力、轻度恶心. 对照组1例出现谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)轻度升高, 继续原治疗, 并予保肝治疗, 2 wk后肝功能复查未见异常. 其他患者未出现明显的不良反应, 两组患者治疗4 wk后复查血常规、肾功能均未见明显异常(*P*>0.05).

3 讨论

UC是一种慢性非特异性炎症, 属炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)范畴, 病变主要累及直肠、结肠黏膜, 临床上主要表现为腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重, 病程具有慢性迁延性, 病情反复易变, 部分患者迁延不愈可发生癌变. 近年来UC在我国的发病呈逐年上升趋势, 严重危害患者的身心健康和影响患者生活质量[15,16].

临床治疗UC主要有以下4类药物: 氨基水杨酸类制剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、生物制剂. 氨基水杨酸类制剂主要有柳氮磺吡啶(SASP)、巴柳氮、奥沙拉嗪、美沙拉嗪, 为轻中度UC治疗的首选药物[17], 其中SASP临床应用过程中不良反应较多导致患者不能耐受, 现已经逐步被5-ASA制剂替代. 目前美沙拉嗪已成为UC治疗的常用药物, 但在治疗过程中, 由于其诱导缓解或维持缓解失败的患者不断增加, 导致UC长期治疗疗效欠佳; 为了进一步提高DUC疗效, 迫使医务工作者进一步寻找新的高效治疗方式[18].

临床研究[19,20]表明, 中医药制剂联合西医治疗UC有效. 中医药制剂可以在患者证型基础上辨证论治, 明显改善UC患者的腹泻、

表 3　治疗前后DAI、ESR及PLT变化比较

分组	*n*	治疗前	治疗后
DAI变化			
对照组	23	6.13 ± 1.36	3.47 ± 2.06[a]
治疗组	25	6.12 ± 1.66	2.36 ± 1.22[ad]
ESR变化			
对照组	21	19.52 ± 10.79	13.52 ± 7.45[a]
治疗组	23	21.13 ± 10.20	8.26 ± 4.65[ad]
PLT变化			
对照组	21	233.70 ± 66.69	198.76 ± 49.08[a]
治疗组	23	237.83 ± 52.17	161.78 ± 58.66[ad]

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组. DAI: 疾病活动指数; ESR: 血沉; PLT: 血小板.

应用要点

本研究探讨清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗DUC疗效, 观察其不良反应, 为中医药灌肠治疗UC应用于临床提供理论支持.

便血等消化系症状, 且不增加药物的不良反应, 在治疗上逐渐显示其优越性. 进一步的临床研究[21-23]表明, 对于病变部位局限的轻中度DUC患者, 采取西医药物口服基础上, 联用中药灌肠治疗方式, 可取得良好的临床疗效. 中药灌肠局部治疗, 避开了肝脏的首过效应, 可将药物直接作用于肠道的炎症部位, 充分发挥药效且无明显不良反应; 通过局部用药, 提高病所血药浓度的同时, 又可起到保护肠道溃疡面、促进溃疡愈合, 提高了疗效, 充分发挥了中医药治疗UC的优越性[24]. 因此, 中西医结合治疗DUC可以作为进一步探讨的治疗方式.

在祖国医学文献中, UC属于中医学“肠澼”、“久痢”、“便血”等范畴, 本病的基本病机是脾胃虚弱、湿热蕴结; 疾病过程中可产生湿、热、痰、瘀、毒等病理产物, 使病情缠绵难愈; 活动期多属实证, 以湿热蕴肠, 气血不调为主[10]. 针对UC患者活动期这一病机证候特点, 结合国医大师徐景藩的多年临床实践经验, 以清肠化湿、养血生肌为主要治法, 制定出清肠化湿灌肠方. 方中以黄柏、苦参清肠祛湿, 地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌, 同时给予美沙拉嗪口服, 内外合治, 可快速缓解病情. 临床应用时可在此基础上灵活加减, 应用于UC活动期.

本研究初步结果显示, 治疗12 wk后治疗组总有效率明显高于对照组; 疗程结束时, 统计两组3个主要症状腹泻、便血腹痛的消失率, 治疗组腹泻、便血的消失率均优于对照组; 治疗12 wk后, 治疗组和对照组患者DAI均较治疗前明显下降, 且治疗组DAI下降程度明显大于对照组. 以上说明清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪口服, 可明显改善轻中度DUC患者症状, 降低DAI, 体现了中医药治疗UC的优越性. 安全性方面, 两组用药后各出现1例上腹不适, 头晕、恶心等症状, 均自行缓解; 对照组发生ALT、AST轻度升高1例, 予保肝治疗后恢复正常. 两组患者治疗后复查血常规、肾功能均未见明显异常, 因此UC患者应用美沙拉嗪口服联合灌肠治疗是相对安全的.

我们的前期动物实验研究[25]显示, 黄柏、地榆、白及对UC模型大鼠有治疗作用, 其作用是药物抑制了大鼠结肠核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)及白介素(interleukin, IL)-1β等细胞因子的表达. 进一步的实验研究显示, 清肠化湿方参与结肠组织NF-κB/环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)、过氧化物酶体增殖活化受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)/COX-2及Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)/NF-κB等信号通路的调控, 抑制TNF-α、IL-1β、IL-8等促炎因子表达, 可能是其诱导UC缓解的作用途径之一[25,26], 其深入的作用机制则有待于进一步探讨.

本试验研究采用与凝血相关的ESR, PLT指标. Poliński等[27]研究证实UC患者PLT高于健康人群, 活化血小板参与了炎症过程. 还有研究[28,29]表明, 活动期UC患者血小板计数比缓解期显著增高; CRP浓度增加, ESR增快, PLT

名词解释

远段溃疡性结肠炎: 是病变部位位于降结肠-乙状结肠连接部以下的UC;

UC: 在祖国医学文献中, UC属于中医学“肠澼”、“久痢”、“便血”等范畴, 主要证型为大肠湿热证, 表现为腹痛, 腹泻, 便下黏液脓血, 肛门灼热, 里急后重, 身热, 小便短赤, 口干口苦, 口臭, 舌质红, 苔黄腻, 脉滑数.

增多均提示炎症活动[30,31]. 因此ESR, PLT可以作为UC活动程度的指标和疾病发展变化的判断指标[32-35]. 通过本研究可以发现, 治疗组和对照组ESR、PLT值均较治疗前明显下降, 且治疗组ESR、PLT值下降程度优于对照组, 说明清肠化湿灌肠方与美沙拉嗪联用对改善患者凝血状态有协同作用, 从而降低UC患者炎症活动, 起到更好的治疗作用.

总之, 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪口服, 可明显改善轻中度DUC患者症状, 降低DAI, 降低ESR、PLT数值, 而且不会增加不良反应的发生, 有效安全. 本研究提示其近期临床疗效优于单用美沙拉嗪, 体现了中西医结合治疗UC的优越性. 虽然DUC患者应用中药灌肠联合美沙拉嗪口服治疗近期疗效显著, 但对于其远期疗效和机制还有待于进一步临床观察和探讨.

4 参考文献

1 中国炎症性肠病协作组. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. 中华消化杂志 2006; 26: 368-372
2 英国胃肠病学会炎症性肠病组. 成人炎症性肠病处理指南. 国外医学(消化系疾病分册) 2005; 25: 123-126
3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-781
4 欧阳钦, 胡品津, 钱家鸣, 郑家驹, 胡仁伟. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学 2007; 12: 488-495
5 张声生, 李乾构, 沈洪. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). 中国中西医结合杂志 2010; 30: 527-532
6 陈治水, 王新月. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识(2010, 苏州). 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 66-70
7 杨彬. 美沙拉嗪肠溶片口服联合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. 中国现代药物应用 2012; 6: 78-80
8 陈曦, 田耀州, 夏军权. 溃疡性结肠炎治疗研究进展. 南京中医药大学学报 2013; 29: 293-296
9 贺海辉, 沈洪, 郑凯, 顾培青, 朱磊, 刘亚军, 刘增巍. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证的疗效观察. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1598-1601
10 沈洪, 张声生, 王垂杰, 赵文霞, 叶柏, 周滔, 李玉锋, 韩捷, 郑凯, 顾培青, 崔超. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察. 中华中医药杂志 2012; 27: 1788-1791
11 陆玥琳, 沈洪, 朱庆平, 张露. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR, PLT, D-二聚体的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 199-202
12 陆玥琳, 沈洪, 姚宏凤, 杨旭. 清肠化湿方联合美沙拉嗪颗粒对溃疡性结肠炎患者血浆及肠黏膜组织IL-17的影响. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 1160-1163
13 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134
14 Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, Chiaramonte M, Caprilli R. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 92-96 [PMID: 15733520 DOI: 10.1016/j.dld.2004.09.017]
15 Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349]
16 APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1009-1015 [PMID: 16724987]
17 丁辉, 钱家鸣. 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 中国医院用药评价与分析 2008; 8: 714-716
18 李鹃, 汪玉兰. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗轻中度远段溃疡性结肠炎的近期临床疗效分析. 中国临床药理学与治疗学 2014; 19: 907-911
19 张都全. 健脾固涩汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. 实用中西医结合临床 2014; 14: 85-86
20 陈红梅. 疏肝健脾止泄方联合5-氨基水杨酸肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎40例. 陕西中医 2014; 35: 58-59
21 丁医峰. 美沙拉嗪联合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. 中国药物与临床 2014; 14: 254-255
22 何显, 张清泉, 王真, 王文智, 王丽华. 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2834-2838
23 张维, 李红. 中药灌肠联合美沙拉嗪治疗80例溃疡性结肠炎临床观察. 中国现代药物应用 2015; 9: 174-176
24 刘洋, 王建民. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 中医药临床杂志 2015; 27: 287-289
25 郑子春, 沈洪, 朱萱萱, 刘云. 黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠炎大鼠组织中NF-κB和细胞因子表达的影响. 中国中医急症 2010; 19: 685-688
26 顾培青, 沈洪, 刘丽, 朱磊, 叶柏, 朱萱萱. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠TLR-4、NF-κBp65蛋白表达的影响. 中国中医急症 2010; 19: 99-101
27 Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 119-124 [PMID: 21526498]
28 刘春燕, 戎兰, 蒋晓芸. 60例炎症性肠病患者血小板检测的临床意义. 临床内科杂志 2007; 24: 713-714
29 Kume K, Yamasaki M, Tashiro M, Yoshikawa I, Otsuki M. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med* 2007; 46: 1323-1329 [PMID: 17827828 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0237]
30 Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 842-847 [PMID: 18716874 DOI: 10.1007/s10620-008-0436-2]
31 Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner

S, Helvaci N, Abayli E, Altiparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-281 [PMID: 19459134 DOI: 10.1080/09537100902856781]
32 张星星, 叶柏, 沈洪. 溃疡性结肠炎严重程度与血小板计数的相关性分析. 中国现代医药杂志 2009; 11: 16-18
33 刘维新, 张绅, 戴聪, 任益. 血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3654-3660
34 程华, 李雪梅, 杨爱萍, 黎兆艳, 何孝燕, 陈健. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR,PLT,D-二聚体影响的多中心研究. 中国生化药物杂志 2014; 34: 134-136, 139
35 刘丹, 周磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C反应蛋白、血沉的临床意义. 中国现代药物应用 2015; 9: 13-15

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文探讨中药清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗治疗远段溃疡性结肠炎疗效, 设计合理, 方法得当, 结果有说服力, 体现了中医药治疗UC的优越性, 为中西医结合治疗UC模式提供了理论依据.

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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5722

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5722-5727
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的临床应用

乐志标, 揭志刚, 刘 逸, 李正荣, 曹 毅, 李道江, 谭升星

背景资料
目前, 腹腔镜结直肠癌手术已成为胃肠外科最成熟手术方式之一, 但腹腔镜横结肠切除术因操作复杂而限制了其临床应用, 相关文献报道较少.

乐志标, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 曹毅, 李道江, 谭升星, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

乐志标, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤外科综合治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题由刘逸与乐志标设计; 手术操作由揭志刚、刘逸、李正荣及曹毅完成; 数据收集、整理及分析由刘逸、乐志标、李道江及谭升星完成; 本论文写作由乐志标与刘逸完成.

通讯作者: 刘逸, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科.
liuyi2522@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2015-08-26
修回日期: 2015-11-09
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-18

Clinical application of hand-assisted laparoscopy in transverse colectomy for middle transverse colon cancer

Zhi-Biao Le, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Dao-Jiang Li, Sheng-Xing Tan

Zhi-Biao Le, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Yi Cao, Dao-Jiang Li, Sheng-Xing Tan, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi2522@sina.com

Received: 2015-08-26
Revised: 2015-11-09
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-18

Abstract

AIM: To assess the safety, feasibility and clinical application value of hand-assisted laparoscopy in transverse colectomy for middle transverse colon cancer.

METHODS: From April 2012 to April 2015, a total of 20 patients with middle transverse colon cancer underwent radical transverse colon resection at Department of Gastrointestinal Surgery of the First Affiliated Hospital of Nanchang University, of whom 11 underwent hand assisted laparoscopic surgery (HALS), and 9 underwent laparoscopic-assisted surgery (LAS). The clinical data of all the patients were retrospectively analyzed and compared between the two groups.

RESULTS: All the 20 patients had successful surgery. There was no conversion to open surgery or no operative death. Operative time was significantly shorter in the HALS group than in the LAS group (153.6 min ± 28.1 min *vs* 190.6 min ± 35.0 min, $P = 0.017$). There were no significant differences between the two groups in blood loss (121.8 mL ± 79.4 mL *vs* 116.1 mL ± 78.1 mL), number of lymph nodes harvested (15.4 ± 5.4 *vs* 17.6 ± 11.7), rate of postoperative complications (9.1% *vs* 11.1%), postoperative exhaust time (3.1 d ± 0.7 d *vs* 2.9 d ± 0.6 d), or postoperative hospital stay (7.4 d ± 0.7 d *vs* 7.8 d ± 1.1 d) ($P > 0.05$). The patients were followed for 2-38 months. In the HALS group, one patient developed intestinal obstruction at 1 mo and one patient developed liver metastases at 8 mo. In the LAS group, one patient died of extensive abdominal metastasis.

同行评议者
谢敏, 主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科; 智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科

CONCLUSION: The hand-assisted laparoscopic technique is feasible and safe in the radical resection of middle transverse colon cancer. Due to a small number of patients included and short follow-up time in this study, further studies are required.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transverse colon carcinoma; Middle; Hand-assisted laparoscopy; Transverse colectomy

Le ZB, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Cao Y, Li DJ, Tan SX. Clinical application of hand-assisted laparoscopy in transverse colectomy for middle transverse colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5722-5727 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5722.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5722

摘要

目的: 探讨手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的安全性及可行性, 评估其临床应用价值.

方法: 回顾性分析2012-04/2015-04南昌大学第一附属医院胃肠外科确诊为横结肠中部癌并实施根治性横结肠切除术的20例患者临床资料, 其中手辅助腹腔镜手术11例, 腹腔镜辅助手术9例. 对两组患者临床数据及结果进行比较分析.

结果: 20例患者手术均获成功, 无中转开腹, 无手术死亡病例. 手辅助组手术时间明显短于腹腔镜组(153.6 min±28.1 min *vs* 190.6 min±35.0 min, $P = 0.017$); 两组患者在术中出血量(121.8 mL±79.4 mL *vs* 116.1 mL±78.1 mL)、淋巴结清扫数目(15.4枚±5.4枚 *vs* 17.6枚±11.7枚)、术后并发症发生率(9.1% *vs* 11.1%)、术后首次排气时间(3.1 d±0.7 d *vs* 2.9 d±0.6 d)及术后住院时间(7.4 d±0.7 d *vs* 7.8 d±1.1 d)差异均无统计学意义($P>0.05$). 所有患者均门诊及电话随访2-38 mo, 手辅助组患者均成功随访, 术后1 mo发生黏连性肠梗阻1例, 术后8 mo发生肝转移1例; 腹腔镜组患者成功随访8例, 其中1例术后2年因腹腔广泛转移死亡.

结论: 手辅助腹腔镜技术在横结肠中部癌根治性切除术中安全可行, 可达到肿瘤根治要求和腹腔镜微创效果, 但因病例数较少且随访时间较短, 远期疗效有待进一步观察.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 横结肠癌; 中部; 手辅助腹腔镜; 横结肠切除术

核心提示: 通过对比分析11例手辅助腹腔镜(hand assisted laparoscopic surgery, HALS)与9例腹腔镜辅助(laparoscopic-assisted surgery, LAS)根治性横结肠切除术的横结肠中部癌患者临床资料, 结果显示运用HALS根治性横结肠切除术安全可行, 可达到肿瘤根治要求及腹腔镜微创效果, 是临床上治疗横结肠中部癌的可选择微创手术之一.

乐志标, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 曹毅, 李道江, 谭升星. 手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5722-5727 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5722.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5722

0 引言

目前, 腹腔镜结直肠癌手术(laparoscopic-assisted colectomy, LAC)在国内外已得到广泛开展, 成为胃肠外科最成熟手术方式之一[1]. 但因横结肠中部癌发病率低, 且腹腔镜辅助根治性横结肠切除术涉及结肠肝曲、脾曲游离, 操作跨度大而限制了其临床应用及推广, 相关文献报道较少. 手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)结合传统开腹手术手的优势与腹腔镜微创效果, 尤其适合应用于操作复杂的结直肠癌手术中, 是对腹腔镜技术的有益补充[2,3]. 本研究回顾性分析2012-04/2015-04南昌大学第一附属医院胃肠外科确诊为横结肠中部癌并实施了根治性横结肠切除术的20例患者临床资料, 其中手辅助腹腔镜组11例, 腹腔镜辅助组9例, 并对两组患者临床数据及结果进行比较分析, 旨在探讨手辅助腹腔镜横结肠癌根治性横结肠切除术手术安全性及可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 20例患者术前均经电子肠镜及病理活检诊断为结肠癌, 在完善相关检查并签署腹腔镜手术知情同意书后行手术治疗, 经手术与病理最后确诊为横结肠中部癌. 入选研究对象满足以下条件: (1)手术方式为手辅助腹腔镜或腹腔镜辅助根治性横结肠切除术; (2)术前辅助检

研发前沿
手辅助腹腔镜(hand assisted laparoscopic surgery, HALS)在根治性横结肠切除术中优势明显, 尤其是分离结肠肝曲、脾曲时其非优势手的存在使手术暴露更充分, 有利于减少术中意外出血的发生; 手术过程更加安全、流畅, 有助于缩短手术时间.

相关报道
文献报道HALS结合传统开腹手术手的优势与腹腔镜微创效果, 尤其适合应用于操作复杂的结直肠癌手术中, 是对腹腔镜技术的有益补充.

创新盘点

(1)本手术选择绕脐切口放置手助装置, 有利于探查整个腹腔及方便术中操作; (2)术中Trocar位置分布在分离结肠脾区、肝曲及离断胃网膜血管弓时, 辅助操作孔可作为主操作孔, 这样方便主刀操作, 减少疲劳; (3)观察孔选在横坐标区域可避免主刀非优势手遮挡镜头, 影响手术操作视野.

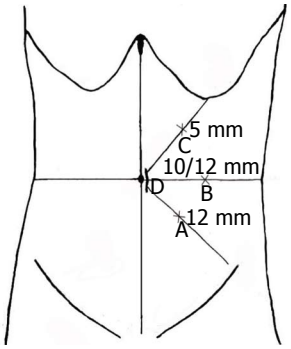


图 1 Trocar位置示意图. A点: 12 mm主操作孔; B点: 10 mm或12 mm观察孔; C点: 5 mm辅助操作孔; D点: 5-6 cm绕脐左侧手术切口.

查及术中探查确诊肿瘤位于横结肠中部区域; (3)术前胸部X线片、全腹部64层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查未见肝、肺、腹腔种植等远处转移; (4)既往无腹部手术史; (5)术前未行放化疗; (6)无严重基础疾病影响术后恢复; (7)无结肠同时性多发原发癌; (8)无其他部位恶性肿瘤. 2组患者临床资料如表1.

1.2 方法

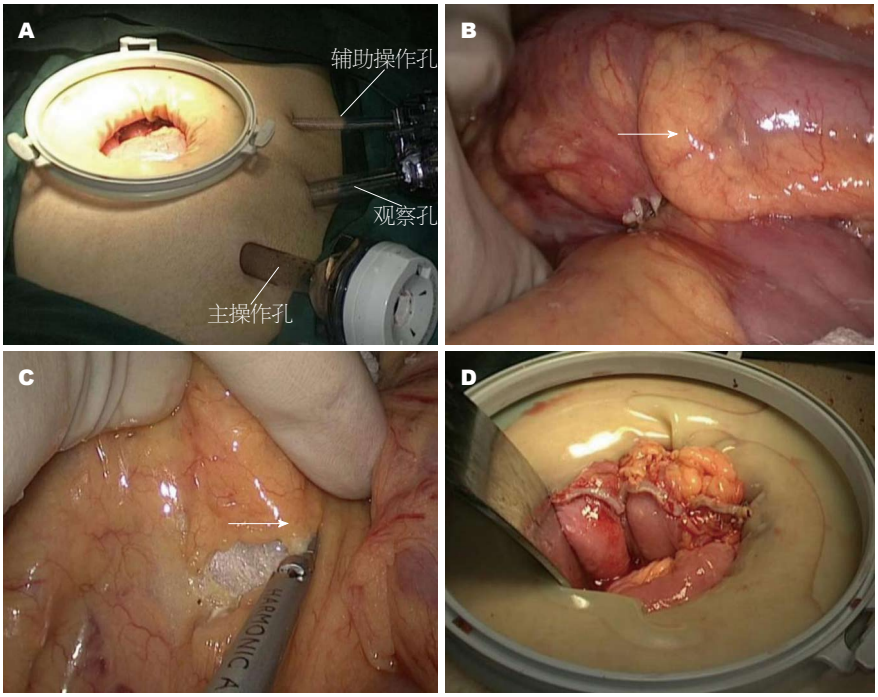
1.2.1 治疗: 所有患者均采用气管插管全身麻醉, 仰卧位, 大腿分开. 手辅助腹腔镜组: 术者站于患者两腿中间, 扶镜手站于患者左侧, 取绕脐左侧切口, 长约5 cm, 依次切开腹壁各层进腹, 置入手辅助装置(lapdisc)“蓝碟底座”(美国强生公司产品), 直视下明确肿块位于横结肠中部区域. 以脐部为原点建立坐标, 在平脐左侧横坐标区腹直肌外侧缘置入10 mm或者12 mm Trocar作为观察孔, 连接蓝碟腹外部分, 术者将左手伸入腹腔, 连接气腹装置建立气腹, 压力维持在12-15 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa). 分别于第四象限和第一象限对角线上置入12 mm和5 mm Trocar作为主操作孔和辅助操作孔(图1). 腹腔镜组: 采用5孔法, 扶镜手站于患者两腿中间, 术者站于患者左侧, 助手站于患者右侧, 手术路径亦为中间入路, 手术操作顺序与手辅助腹腔镜组相同. 顺序探查腹腔脏器, 明确病变位置及有无转移, 20例患者肿块均位于横结肠中部区域. 手辅助腹腔镜组具体手术步骤如下(图2): (1)将大网膜翻向头侧, 主刀医师左手提起横结肠, 用超声刀自中结肠血管左侧无血管区切开横结肠系膜, 向左上及左侧分离横结肠左后侧间隙及左半结肠后间隙, 然后向右侧分离, 清扫中结肠血管根部淋巴组织, 在根部上pw夹后切断中结肠动静脉, 选择性的在根部上pw夹后切断胃网膜右动静脉(沿胃大弯血管弓内侧游离). 向右上及右侧分离横结肠右后侧间隙及右半结肠后间隙; (2)自降结肠外侧切开侧腹壁腹膜, 游离结肠脾曲, 离断脾结肠韧带显露胰腺尾部, 并与左半结肠后间隙相通; (3)游离大网膜, 根据肿瘤的分期, 选择性作胃大弯血管弓内或弓外游离; (4)游离结肠肝曲, 用超声刀切断肝结肠韧带, 沿右Toldt线从上到下切开右结肠旁沟侧腹膜并与横结肠右后侧间隙及右半结肠后间隙相通, 使结肠肝曲部分能顺利拖出至切口处; (5)去除蓝碟腹壁外部分, 于距离肿块边缘约10 cm处, 用直线切割闭合器行升结肠、降结肠侧侧吻合, 去除标本, 吻合口及结肠残端用4-0微乔线全层加固缝合, 用温蒸馏水冲洗术野, 左结肠旁沟放置引流管一根, 自左侧腹壁Trocar孔引出.

1.2.2 观察指标: (1)手术相关指标: 手术操作时间(手辅助腹腔镜组从切开皮肤至缝合皮肤所用时间, 腹腔镜组从观察孔置入至缝合皮肤所用时间)、术中出血量; (2)术后恢复情况: 肛门首次排气时间、术后住院时间; (3)手术效果: 清扫淋巴结总数、并发症发生率、在随访时间内的转移复发情况.

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0软件进行分析, 近似服从正态分布的计量资料以mean±SD表示. 计量资料比较采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, 率的比较采用χ^2检验. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术结果 本组20例患者手术均获成功, 无中转开腹. 2组手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目、术后首次排气时间、术后住院时间、术后并发症发生率等的比较如表2. 手助腹腔镜组平均手术时间明显短于腹腔镜组($P<0.05$). 术中出血量、淋巴结清扫数目、术后首次排气时间、术后住院时间2组比较差异无统计学意义($P>0.05$). 术后并发症: 2组术后无切口感染、无吻合口瘘、无腹腔内出血,腹腔镜组术后1例出现肺部感染, 并发症发生率9.1%(1/11), 手辅助组术后1 mo发生黏连性肠



应用要点

HALS运用于横结肠根治性切除术中安全可行，可达到肿瘤根治要求及腹腔镜微创效果，是临床上治疗横结肠中部癌的可选择微创手术之一.

图 2　手术相关图片. A: 手辅助腹腔镜根治性横结肠切除术Trocar位置图像; B: 肿瘤位置图像(箭头所示为肿瘤); C: 中结肠血管左侧无血管区域−手术切入点(箭头所示为手术切入点); D: 升结肠−降结肠侧侧吻合图像.

表 1　20例横结肠中部癌患者一般临床资料

分组	手辅助腹腔镜组(n = 11)	腹腔镜辅助组(n = 9)	P值
性别			1.000
男	6	5	
女	5	4	
年龄(岁)	56.5 ± 13.4	61.7 ± 20.6	0.511
TNM分期			0.877
Ⅰ	0	1	
ⅡB	8	5	
ⅢB	2	2	
ⅢC	1	1	
组织分化程度			0.693
高	1	0	
高−中	1	0	
中	7	9	
中−低	1	0	
低	1	0	

梗阻1例, 并发症发生率11.1%(1/9), 差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 随访　所有患者均门诊及电话随访2-38 mo. 手辅助组11例均成功随访, 术后1 mo发生黏连性肠梗阻1例, 急诊来南昌大学第一附属医院行肠黏连松解术并治愈出院; 术后8 mo发生肝转移1例, 现于南昌大学第一附属医院肿瘤科行化学治疗. 腹腔镜组成功随访8例, 其中1例术后25 mo因腹腔广泛转移死亡, 1例失访.

3 讨论

自1991年Jocobs等[4]首次报道腹腔镜辅助右半结肠切除以来, 腹腔镜技术在国内外已得到了迅速发展及推广应用. 腹腔镜应用于横结肠癌根治术亦被反复证明是安全可行的, 与开腹手

名词解释
HALS: 是腹腔镜微创外科的一种. 指在保持腹部密闭的情况下, 术者经手助装置将非优势手伸入腹腔协助进行腹腔镜手术, HALS同时具备开放手术的优势和腹腔镜手术创伤小和术后恢复快的优点.

表 2　20例横结肠中部癌患者术中与术后情况 (mean ± SD)

分组	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	清扫淋巴结数目(枚)	术后首次排气时间(d)	术后住院时间 (d)	术后并发症发生率(%)
手辅助腹腔镜组	153.6 ± 28.1	121.8 ± 79.4	15.4 ± 5.4	3.1 ± 0.7	7.4 ± 0.7	9.1(1/11)
腹腔镜辅助组	190.6 ± 35.0	116.1 ± 78.1	17.6 ± 11.7	2.9 ± 0.6	7.8 ± 1.1	11.1(1/9)
*P*值	0.017	0.874	0.763	0.503	0.312	1.000

术相比, 短期疗效确切, 远期随访结果无明显差异[5-7]. HALS于20世纪90年代被提出, 起初并不被外科医师所接受, 但经过20多年的发展, HALS技术在结直肠良恶性肿瘤切除术中已被证明是安全可行的, 近年来在结直肠癌根治性手术中的应用也越来越多, 已成为腹腔镜手术的重要组成部分[8,9]. HALS技术由于腹腔内手的存在, 恢复了手术医师的触觉, 术中不仅能够帮助牵拉暴露, 探查全腹腔镜手术时难以察觉的微小病变, 准确定位血管位置并离断血管, 还能迅速有效控制意外出血, 对肿大淋巴结的触摸可以协助淋巴结清扫, 从而降低手术难度、缩短手术时间[10-13].

本研究20例患者手术均获成功, 手辅助组手术时间较腹腔镜辅助组手术时间明显缩短, 与文献报道[14,15]相符. 术中出血量, 术后肛门首次排气时间, 术后住院时间, 术后并发症发生率两组差异无统计学意义. 淋巴结清扫数目手辅助组与腹腔镜辅助组均达到肿瘤根治要求, 差异无统计学意义. 可见横结肠中部癌患者行手辅助腹腔镜根治性横结肠切除术可以达到与腹腔镜辅助根治性横结肠切除术同等的微创及手术根治效果, 是临床上治疗横结肠中部癌的可选择微创手术之一.

我们结合自身手辅助腹腔镜横结肠中部癌根治术的手术经验, 认为该术式的优点在于: (1)在达到与腹腔镜手术同等微创效果的同时, 手术时间明显缩短; (2)手术切口位置: 我们选择一绕脐左侧的手术切口, 长约5-6 cm, 可根据术者非优势手的大小及气腹密闭效果进行适当的调整, 经此切口进腹有利于探查整个腹腔及方便术中操作; (3)Trocar位置: 我们选择以脐为原点建立坐标, 在平脐左侧横坐标区腹直肌外侧缘置入10 mm或12 mm Trocar为观察孔, 第四象限对角线与锁骨中线交点偏内侧置入12 mm Trocar为主操作孔, 第一象限对角线与锁骨中线交点偏内置入5 mm Trocar为辅助操作孔, 此种Trocar分布在分离结肠脾区、肝曲及离断胃网膜血管弓时, 辅助操作孔可作为主操作孔, 这样方便主刀操作, 减少疲劳. 另外, 观察孔选在横坐标区域可避免主刀非优势手遮挡镜头, 影响手术操作视野; (4)手术切入点: 我们选择中结肠血管左侧无血管区为切入点的中间入路法, 术者腹腔内手方便牵拉暴露, 使游离肠管保持一定张力, 较易牵拉出所需的解剖平面, 减少术中并发症的发生, 而且有利于做到完整结肠系膜切除(complete mesocolic excision, CME).

尽管HLAS在横结肠中部癌根治性切除术中优势明显, 但尚存在一定不足: (1)因为主刀非优势手的加入及手在腹腔内移动使得气腹严密性减低, 我们的经验是用两块湿纱布环绕蓝碟底座一圈, 这样可以增加气腹密闭性; (2)手术操作空间因主刀非优势手的加入而变得更小, 镜头容易污染, 保护好镜头使手术野清晰尤为重要, 对扶镜手的要求较高, 这就需要术者和扶镜手熟练配合; (3)主刀非优势手置入蓝蝶之内, 因为蓝碟的收缩作用, 时间长了容易产生疲劳.

总之, 本研究表明HALS在横结肠中部癌根治性切除术中安全可行, 可达到肿瘤根治要求及腹腔镜微创效果, 但由于病例数量少, 随访时间较短, 远期效果有待进一步观察.

4　参考文献

1 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组与中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜外科学组, 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版). 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 310-312
2 Yang I, Boushey RP, Marcello PW. Hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2013; 17 Suppl 1: S23-S27 [PMID: 23337969 DOI: 10.1007/s10151-012-0933-3]
3 Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Hand-Assisted Laparoscopic Approach in Colon Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2045-2053 [PMID: 26302878 DOI: 10.1007/s11605015-

2924-y]
4 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289]
5 Kim WR, Baek SJ, Kim CW, Jang HA, Cho MS, Bae SU, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK, Sohn SK. Comparative study of oncologic outcomes for laparoscopic vs. open surgery in transverse colon cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 28-34 [PMID: 24761404 DOI: 10.4174/astr.2014.86.1.28]
6 Zhao L, Wang Y, Liu H, Chen H, Deng H, Yu J, Xue Q, Li G. Long-term outcomes of laparoscopic surgery for advanced transverse colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1003-1009 [PMID: 24449001 DOI: 10.1007/s11605-014-2462-z]
7 Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, Hou HR, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ. Outcome of Laparoscopic Versus Open Resection for Transverse Colon Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1869-1874 [PMID: 26197767 DOI: 10.1007/s11605-015-2891-3]
8 Meshikhes AW. Controversy of hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5662-5668 [PMID: 21128315]
9 翟志伟, 李明, 顾晋. 手辅助腹腔镜外科技术在腹部外科手术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 862-863
10 Orcutt ST, Marshall CL, Balentine CJ, Robinson CN, Anaya DA, Artinyan A, Berger DH, Albo D. Hand-assisted laparoscopy leads to efficient colorectal cancer surgery. *J Surg Res* 2012; 177: e53-e58 [PMID: 22841382 DOI: 10.1016/j.jss.2012.02.051]
11 曹毅, 刘逸, 李正荣, 揭志刚. 手辅助腹腔镜扩大右半结肠切除术应用体会. 中华结直肠疾病电子杂志 2013; 2: 20-24
12 鞠海星, 黄新, 朱玉萍, 冯海洋, 李德川. 手辅助腹腔镜和腹腔镜及开腹直肠癌根治术的近期疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2014: 17: 574-577
13 王贵玉. 手辅助腹腔镜结直肠癌根治术的发展、优势与应用. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 26-31
14 Aalbers AG, Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA. Hand-assisted or laparoscopic-assisted approach in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 1769-1780 [PMID: 18437486 DOI: 10.1007/s00464-008-9857-4]
15 宋武, 韩方海, 何裕隆, 彭建军, 蔡世荣, 李洪明. 手辅助腹腔镜与腹腔镜外科治疗结直肠癌的临床疗效观察. 中华医学杂志 2011; 91: 2485-2487

同行评价

本文主旨鲜明, 内容客观, 研究结果及结论可信, 具有一定临床应用价值.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5728

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5728-5733
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

改良营养膳食对住院重症监护室患者消化系统的影响

赵磊

背景资料
营养状况一直是临床上危重患者的关注重点, 随着临床应用支持的发展, 营养支持方式已经由肠外营养为主的转变肠内营养为主, 与肠外营养相比, 肠内营养有助于保护胃肠道的结构和功能, 能增强免疫力.

赵磊, 天津医科大学第二医院重症医学科 天津市 300222

赵磊, 护师, 主要从事临床护理的研究.

作者贡献分布: 本文数据统计、写作均由赵磊完成.

通讯作者: 赵磊, 护师, 300222, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院重症医学科. zlzhaoleisd@yeah.net
电话: 022-88328260

收稿日期: 2015-09-22
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-18

Effect of nutritional diet improvement on the digestive system of intensive care unit patients

Lei Zhao

Lei Zhao, Intensive Care Unit, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjing 300222, China

Correspondence to: Lei Zhao, Nurse, Intensive Care Unit, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300222, China. zlzhaoleisd@yeah.net

Received: 2015-09-22
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-18

同行评议者
宋艳燕, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

Abstract

AIM: To investigate the effect of improvement of nutritional diet on the digestive system of intensive care unit (ICU) patients.

METHODS: One hundred and twenty-six ICU patients treated from January and December 2014 at our hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 63 cases in each group. All cases received early enteral nutrition through a nasogastric tube. Nutrition was used in the control group, while an improved nutritional diet, which mixed Sanku compound nutrition and protein nutrition at 2∶1, was used in the observation group. The incidences of gastrointestinal complications such as diarrhea, constipation, and gastric retention, score of gastrointestinal function and patient's satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The incidences of diarrhea, constipation, and gastric retention after nasal feeding in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of gastrointestinal function on 3 and 7 d after nasal feeding in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The patients' satisfaction and total satisfaction rate in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Nutritional diet improvement in ICU patients could significantly reduce the risk of gastrointestinal dysfunction, promote the recovery of digestive system function, and improve the patients' satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nutritional diet; Digestive system; Intensive care unit; Enteral nutrition

Zhao L. Effect of nutritional diet improvement on the digestive system of intensive care unit patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5728-5733 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5728.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5728

摘要

目的: 探讨改良营养膳食对住院重症监护室(intensive care unit, ICU)患者消化系统的影响.

方法: 选取2014-01/12于天津市医科大学第二医院ICU收治的126例患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组63例. 全部患者均通过鼻胃管给予早期肠内营养, 对照组采用能全素, 观察组采用改良营养膳, 其由三九复合膳及三九蛋白膳以2∶1混合而成, 比较两组鼻饲后腹泻、便秘、胃潴留等并发症的发生率, 以及胃肠功能评分及患者满意度.

结果: 观察组鼻饲后腹泻、便秘、胃潴留等并发症的发生率均显著低于对照组(P<0.05). 观察组给予肠内营养后3、7 d的胃肠道评分均显著低于组内肠内营养前(P<0.05). 出院时, 观察组患者的满意度状况及总满意率均显著优于对照组(P<0.05).

结论: 改良营养膳可显著降低ICU患者胃肠功能障碍的发生风险, 促进消化系统功能的恢复, 提高了患者满意度, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 营养膳; 消化系统; 重症监护室; 肠内营养

核心提示: 本文使用改良营养膳食对住院重症监护室(intensive care unit)患者进行肠内营养治疗, 发现改良营养膳食后, 患者术后腹胀、腹泻、胃潴留等胃肠道并发症发生率显著降低, 鼻饲后的胃肠功能评分也更低, 患者出院时满意度也大大提高, 故在肠内营养膳里添加膳食纤维和谷氨酰胺能帮助.

赵磊. 改良营养膳食对住院重症监护室患者消化系统的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5728-5733 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5728.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5728

0 引言

近年来虽然重症医学有了较大进步, 但危重患者的营养问题仍十分棘手, 患者的营养状况多不令人满意, 胃肠功能障碍及营养不良的发生率较高, 容易影响消化系统, 而胃肠道常作为始发器官, 诱发多个器官的功能障碍, 甚至导致死亡. 现代重症医学认为早期给予肠内营养可有效保护危重患者的胃肠道的结构及功能, 促进组织细胞的复苏, 维持肠道的免疫功能, 有助于降低胃肠功能障碍的发生风险, 对改善危重患者的预后有重要意义[1]. 但目前临床上肠内营养制剂多种多样, 常用的有能全素、瑞素、百普素等肠内营养液, 为了更好地改善患者的消化系统功能, 天津医科大学第二医院重症医学科三九复合膳和蛋白膳混合制作了改良营养膳, 在患者入住重症监护室(intensive care unit, ICU)的早期即进行鼻饲应用, 临床效果显著, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/12于天津医科大学第二医院ICU收治的126例患者患者为研究对象, 纳入标准: (1)既往无反流性过食管炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃肠息肉等消化系统疾病或糖尿病等代谢性疾病; (2)临床资料完整可靠. 排除标准: (1)住院期间发现消化道出血, 不适宜行肠内营养者; (2)入院时已有腹胀、腹泻、便秘等胃肠道不适. 根据随机数字表分为观察组和对照组, 两组各63例. 观察组中男39例, 女24例, 年龄23-77岁, 平均52.8岁±9.5岁, 疾病类型: 颅脑外伤23例, 脑卒中13例, 重症脓毒血症9例, 全身多发伤例7例, 急性心肌梗死6例, 其他5例. 对照组中男37例, 女26例, 年龄25-73岁, 平均51.0岁±10.1岁, 疾病类型: 颅脑外伤21例, 脑卒中15例, 重症脓毒血症10例, 急性心肌梗死7例, 全身多发伤例6例, 其他4例. 两组的性别、年龄、疾病类型、病情等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 本研究中所有患者均签署知情同意书, 符合医学伦理学原则, 已通过天津医科大学第二医院伦理委员会批准.

研发前沿
对于危重患者而言, 早期肠内营养除了能促进机体的营养状况恢复外, 还有助于病情预后的改善, 但目前肠内营养制剂多种多样, 给药方法也不太相同, 各有优劣点.

相关报道
闵小彦等将219例ICU的患者分为三组, 分别给予瑞素、能全力、瑞素与能全力交替使用, 其鼻饲5 d后腹泻的发生率分别为36%、38%、19%, 瑞素和能全力两者有互补性, 联合应用不仅能加强营养支持的均衡性, 还能降低危重患者肠内营养并发腹泻的发生风险.

创新盘点

天津医科大学第二医院重症医学科将三九复合膳及蛋白膳以2：1的比例混合成新的改良营养膳，这主要是考虑了这两种营养膳各自的优劣点，三九复合膳的配方中糖类含量很高，蛋白质含量较低，且其含有一部分的膳食纤维，而三九蛋白膳主要是为了补充患者的蛋白质，糖类和脂肪含量很低，且其含有一部分的谷氨酰胺.

本研究中对照组采用的是荷兰纽迪希亚公司生产的能全素，其100 g中含有57.4 g的糖类、21.6 g的蛋白质、18.2 g的脂肪、2.6g矿物质以及0.2g维生素，无膳食纤维及谷氨酰胺；研究组采用的是天津医科大学第二医院重症医学科自行配制的改良营养膳，其由广西远东制药厂生产的三九复合膳和蛋白膳以2：1的比例混合而成，其100 g中含有47.2 g的糖类、37.5 g的蛋白质、9.5 g的脂肪、2.5 g谷氨酰胺、2.2 g膳食纤维、1.0 g矿物质以及0.1 g维生素.

1.2 方法

1.2.1 肠内营养治疗：所有患者入住ICU 24 h内留置胃管，常规抽提胃液1次，用以观察有无出现胃出血，如果未发现胃出血则在入院24-48 h内通过鼻胃管给予肠内营养，对照组：采用能全素，全日总量430 g，溶解在300 mL温水中，每次鼻饲50 mL，隔4 h鼻饲1次. 观察组采用改良营养膳，全日总量500 g，溶解在300 mL温水中，每次鼻饲50 mL，隔4 h鼻饲1次. 全部患者的单日总热量均为4800 kJ，均采用微泵进行输入，输入的速度、浓度均逐渐增加，循序渐进，肠内营养液的温度控制在36 ℃-42 ℃.

1.2.2 观察指标：胃肠道并发症：观察患者鼻饲后有无出现与胃肠道并发症，包括：(1)腹泻：指24 h内排便量>150-200 g或粪便含水量>150-200 mL，肠内营养并发的腹泻多发生在鼻饲48 h后，经调节营养液的温度、浓度、输注速度及输注量或给予止泻药物后可缓解，并排除应用机械通气引起的腹泻、感染性腹泻、促胃肠动力药引起的腹泻、抗生素相关性腹泻等；(2)便秘：指大便每周次数<3次，伴有排便困难、大便干结；(3)胃潴留：在每次将肠内营养液微泵之前，均进行抽提胃残留液，若超过上次输入量的一半即视为胃潴留.

胃肠道功能评分：采用庐山会议制定的评分标准对鼻饲后的胃肠功能进行评分：0分代表肠鸣音和排便均正常，能自主排便；1分代表肠鸣音减弱或消失，无自主排便，口服泻药可自主排便；2分代表肠鸣音减弱或消失，口服泻药后仍无自主排便，在灌肠后可自主排便；3分代表肠鸣音减弱或消失，口服泻药及灌肠后仍无自主排便；4分代表肠鸣音减弱或消失，尝试各种方法均无自主排便.

患者满意度调查：所有患者出院时采用天津医科大学第二医院自制的调查表进行满意度调查，分为非常满意、满意、不满意、非常不满意四个级别，比较两组的总满意率 = (非常满意例数+满意例数)/总例数.

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析，计数资料若呈无序分布则采用χ^2检验，若为等级资料则采用秩和检验. 计量资料以mean±SD表示，两组比较用t检验，P<0.05视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组给予肠内营养后不同时间的胃肠道评分比较 两组肠内营养前的胃肠道评分比较，差异无统计学意义(P>0.05)，具有可比性. 组内比较，两组的胃肠道评分均显著低于组内肠内营养前(P<0.05). 组间比较，观察组给予肠内营养后3、7 d的胃肠道评分均显著低于组内肠内营养前(P<0.05)(表1).

2.2 两组胃肠道并发症发生率比较 观察组鼻饲后腹泻、便秘、胃潴留等并发症的发生率均显著低于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者满意度比较 出院时，观察组患者的满意度状况显著优于对照组(P<0.05). 观察组患者的总满意率为90.5%(57/63)，显著高于对照组的76.2%(48/63)(χ^2 = 4.629，P = 0.031<0.05)(表3).

3 讨论

营养状况一直是临床上危重患者的关注重点，随着临床应用支持的发展，营养支持方式已经由肠外营养为主的转变为通过鼻胃管或空肠管为主的肠内营养，与肠外营养相比，肠内营养不仅能促进胃泌素、生长激素等的分泌，保护胃肠道的结构和功能，还在提高患者的人体内蛋白含量、增强免疫力等方面具有优势. 王自勤等[2]将122例脑卒中患者随机分为两组，分别给予早期肠内营养和完全肠外营养，结果表明1 wk后，早期肠内营养组的前白蛋白、淋巴细胞总数显著高于完全肠外营养组，日均费用也更低，营养支持效果显著. 对于危重患者而言，早期肠内营养除了能促进机体的营养状况恢复外，还有助于病情预后的改善，此时机体多出现强烈的应激反应，容

表 1　两组给予肠内营养后不同时间的胃肠道评分比较 (n = 63, mean ± SD, 分)

分组	肠内营养前	肠内营养后3 d	肠内营养后7 d
观察组	2.77 ± 0.53	2.21 ± 0.23[b]	1.95 ± 0.25[b]
对照组	2.73 ± 0.50	2.33 ± 0.32[b]	2.08 ± 0.20[b]
t值	0.436	2.417	3.223
P值	0.664	0.017	0.002

[b]P<0.01 *vs* 组内给予肠内营养前.

表 2　两组胃肠道并发症发生率比较 [n = 63, n(%)]

分组	腹泻	便秘	胃潴留
观察组	11(17.5)	9(14.3)	7(11.1)
对照组	23(36.5)	20(31.7)	18(28.6)
χ^2值	5.801	5.420	4.308
P值	0.016	0.020	0.038

易影响消化系统的正常运行, 交感神经兴奋性增高, 可引起消化系的血管收缩或痉挛, 导致胃肠黏膜的缺血, 降低了其屏障功能, 长期以往可引起内毒素和菌群易位, 甚至出现全身感染, 故对于危重患者而言, 除了有上消化道出血、穿孔等禁忌症外, 目前临床上多主张在入院24-48 h内即给予肠内营养, 不仅能在早期即提供足够的能量, 还有助于改善胃肠道黏膜的屏障完整性, 预防细菌迁徙[3]. 但目前肠内营养制剂多种多样, 给药方法也有不太相同, 各有优劣点. 闵小彦等[4]根据入院顺序将219例入住ICU的患者分为3组, 分别给予瑞素、能全力、瑞素与能全力交替使用, 其鼻饲5 d后腹泻的发生率分别为36%、38%、19%, 瑞素和能全力两者有互补性, 联合应用不仅能加强营养支持的均衡性, 还能降低危重患者肠内营养并发腹泻的发生风险. 口服是最安全的肠内营养途径, 但多数情况口服难以达到总需要量的一半, 故需要给予鼻饲途径进行肠内营养[5]. 孟海艳[6]研究结果表明鼻胃管持续输注、间断输注以及鼻空肠管持续输注、间断输注这4种肠内营养输注方式对ICU患者胃潴留、腹泻、便秘等并发症发生率比较无显著差异, 营养状况及病情好转程度也未发现显著性差异.

为了更好地改善危重患者的营养状况, 天津医科大学第二医院重症医学科将临床上常用的三九复合膳及蛋白膳以2∶1的比例混合成新的改良营养膳, 这主要是考虑了这两种营养膳各自的优劣点, 三九复合膳的配方中糖类含量很高, 蛋白质含量较低, 且其含有一部分的膳食纤维, 而三九蛋白膳主要是为了补充患者的蛋白质, 糖类和脂肪含量很低, 且其含有一部分的谷氨酰胺. 两个营养膳各有侧重点, 混合而成后的改良营养膳的糖类和蛋白质的比重相近, 营养结构更加均衡, 不仅能补充足够的糖类, 还能补充更多的蛋白质, 有助于改善ICU患者的营养状况. 更为重要的是与常见的能全素不同, 改良应用膳含有膳食纤维及谷氨酰胺这两种特殊的免疫营养素, 组合成免疫调节饮食, 通过独特的药理作用来刺激体内的免疫细胞, 提高机体的免疫力, 减轻过度的炎症反应, 并有助于保护肠道屏障功能的完整性.

膳食纤维是一种多糖, 他既不能被人体的胃肠道消化吸收, 也不能产生能量, 曾一度不受重视, 近年来人们发现膳食纤维有重要的生理作用, 越来越受到重视, 被称为是“第七类营养素”, 其包括不溶性和可溶性膳食纤维两种, 前者不容易被肠内细菌酵解, 由于其很容易吸收水分, 故能增加粪便体积, 刺激肠道蠕动, 帮助排除肠道内的毒素, 而后者呈溶液状态, 被结肠内的厌氧菌迅速酵解成短链脂肪酸和维生素, 然后被肠黏膜吸收, 是结肠黏膜上皮的主要能量来源, 其可作为主要的氧化燃料促进结肠细胞的增殖, 有效保护结肠黏膜, 防治菌群易位. 如果膳食纤维摄入不足, 则可能引起结肠黏膜上皮的能量供应不足, 发生黏膜萎缩和功能障碍, 故是结肠保持结构和发挥正常功能的基础[7]. 谷氨酰胺是人体内一个重要的免疫营养素, 其不仅能为蛋白质、氨基酸、核酸的合成提供氮源, 还能氧化供能, 是肠道黏膜、肝、肾等组织细

应用要点

改良营养膳含有膳食纤维及谷氨酰胺这两种特殊的免疫营养素, 组合成免疫调节饮食, 通过独特的药理作用来刺激体内的免疫细胞, 提高机体的免疫力, 减轻过度的炎症反应.

名词解释

膳食纤维: 是一种多糖, 他既不能被人体的胃肠道消化吸收, 也不能产生能量, 被称为是“第七类营养素”. 谷氨酰胺不仅能为蛋白质、氨基酸、核酸的合成提供氮源, 还能氧化供能, 是肠道黏膜、肝、肾等组织细胞及免疫细胞的能量来源及核酸合成的前体物质.

表 3 两组患者满意度比较 [n = 63, n(%)]

分组	非常满意	满意	不满意	非常不满意
观察组	33(52.4)	24(38.1)	5(7.9)	1(1.6)
对照组	23(36.5)	25(39.7)	10(15.9)	5(7.9)
Z值		2.260		
P值		0.024		

胞及免疫细胞的能量来源及核酸合成的前体物质, 正常情况下谷氨酰胺在体内能大量合成, 但对危重患者而言, 机体对其的需求很高, 属于条件必须氨基酸, 不仅是小肠黏膜的重要能量来源, 而且能减轻肠道的炎症反应, 对肠道屏障功能的维护有重要意义, 是肠道修复的必需营养物质, 若不能得到足够的补充, 将可能引起肠道黏膜结构和功能受损, 出现免疫力低下、蛋白质代谢紊乱等, 甚至引起肠道毒素入血及细菌移位[8-10], 临床上现主要应用于危重患者、肿瘤及血液系统疾病等[11-13]. 已有多个动物研究[14,15]证实膳食纤维、谷氨酰胺等免疫营养素可显著改善重度损伤大鼠的营养状况、肠道屏障功能及免疫功能, 但临床研究不多见, 且较少联用两者. 本研究结果表明, 与缺乏膳食纤维和谷氨酰胺的能全素相比, 给予改良营养膳的观察组患者术后腹胀、腹泻、胃潴留等胃肠道并发症发生率显著降低, 鼻饲后3、7 d的胃肠功能评分也更低, 患者出院时满意度也大大提高, 故在肠内营养膳里添加膳食纤维和谷氨酰胺能帮助消化系统功能恢复, 在保护胃肠道方面有重要作用. 但本研究属于单中心研究, 纳入的病例数较少, 这两种免疫营养素在肠内营养剂的最佳比重及输注方式有待进一步的大样本多中心研究所探讨.

4 参考文献

1 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1525-1530
2 王自勤, 刘艳荣, 陈永春, 杨盛. 早期肠内营养支持对脑卒中病人疗效影响的研究. 肠外与肠内营养 2011; 18: 335-337
3 Poels BJ, Brinkman-Zijlker HG, Dijkstra PU, Postema K. Malnutrition, eating difficulties and feeding dependence in a stroke rehabilitation centre. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 637-643 [PMID: 16690577 DOI: 10.1080/09638280500276612]
4 闵小彦, 吴碎秋, 陈玉桃, 林喜爱, 徐林影, 泮璇璇. ICU患者交替使用能全力与瑞素行肠内营养并发腹泻的临床观察. 护理学报 2009; 16: 67-68
5 Ukleja A, Freeman KL, Gilbert K, Kochevar M, Kraft MD, Russell MK, Shuster MH. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 403-414 [PMID: 20702847 DOI: 10.1177/0884533610374200]
6 孟海艳. 不同肠内营养输注方式对ICU重症病人营养耐受情况的影响. 长春: 吉林大学, 2014
7 王莉. 谷氨酰胺、膳食纤维强化的肠内营养对创伤危重患者的支持作用. 太原: 山西医科大学, 2012
8 Larson SD, Li J, Chung DH, Evers BM. Molecular mechanisms contributing to glutamine-mediated intestinal cell survival. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1262-G1271 [PMID: 17916648 DOI: 10.1152/ajpgi.00254.2007]
9 Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 58-64 [PMID: 19841583 DOI: 10.1097/MCO.0b013e328332f946]
10 Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, Jo YH, Lee JH, Kim K, Jung SK. Glutamine attenuates acute lung injury by inhibition of high mobility group box protein-1 expression during sepsis. *Br J Nutr* 2010; 103: 890-898 [PMID: 19825222 DOI: 10.1017/S0007114509992509]
11 Schneider A, Markowski A, Momma M, Seipt C, Luettig B, Hadem J, Wilhelmi M, Manns MP, Wedemeyer J. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. *Clin Nutr* 2011; 30: 599-603 [PMID: 21621886 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.04.003]
12 Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, Guttormsen AB, Hendrikx S, Pettilä V, Rossi P, Sjöberg F, Winsö O. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 812-818 [PMID: 21658010 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02453.x]
13 Limburg PJ, Mahoney MR, Ziegler KL, Sontag SJ, Schoen RE, Benya R, Lawson MJ, Weinberg DS, Stoffel E, Chiorean M, Heigh R, Levine J, Della'Zanna G, Rodriguez L, Richmond E, Gostout C, Mandrekar SJ, Smyrk TC. Randomized phase II trial of sulindac, atorvastatin, and prebiotic dietary fiber for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res* (Phila) 2011; 4: 259-269 [PMID: 21209397 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0215]
14 Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr* 2008; 138: 2040S-2044S [PMID: 18806121]

15 Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Možina B, Zadnik V, Anderluh F, Velenik V. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011; 30: 567-570 [PMID: 21733605 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.003]

同行评价
本文具有较好的科学性、创新性和可读性.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5734

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5734-5738
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

上消化道蜂窝组织炎1例报道并文献复习

朱 键, 李 兰, 王学建, 李小维

背景资料
波及到胃、食道及十二指肠整个上消化道的蜂窝组织炎临床所见甚少. 通过内镜下黏膜切除术所取大块组织进行病理学检查, 结合影像学及内镜检查可确诊该病.

朱键, 李小维, 贵航贵阳医院消化内科 贵州省贵阳市 550006

李兰, 贵航贵阳医院病理科 贵州省贵阳市 550006

王学建, 贵航贵阳医院放射科 贵州省贵阳市 550006

朱键, 副主任医师, 主要从事消化系疾病诊治及研究工作.

作者贡献分布: 本文写作由朱键与李小维完成; 病历资料收集由朱键、李兰及王学建提供; 内镜操作由朱键完成; 李小维负责校审.

通讯作者: 李小维, 主任医师, 550006, 贵州省贵阳市花溪区黄河路420号, 贵航贵阳医院消化内科. 2960994207@qq.com
电话: 0851-83831283-3158
传真: 0851-83808938

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-11-03
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Phlegmon of the upper gastrointestinal tract: A case report and literature review

Jian Zhu, Lan Li, Xue-Jian Wang, Xiao-Wei Li

Jian Zhu, Xiao-Wei Li, Department of Gastroenterology, Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group, Guiyang 550006, Guizhou Province, China

Lan Li, Department of Pathology, Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group, Guiyang 550006, Guizhou Province, China

Xue-Jian Wang, Department of Radiology, Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group, Guiyang 550006, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xiao-Wei Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group, 420 Huanghe Road, Huaxi District, Guiyang 550006, Guizhou Province, China. 2960994207@qq.com

同行评议者
田德安, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-11-03
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Phlegmonous gastritis is a rare disease, especially phlegmon of the upper gastrointestinal tract. Here we report a case of phlegmon of the upper gastrointestinal tract in a male patient. The patient was cured successfully by endoscopic mucosal resection and drainage and conservative management. Clinicians should raise their awareness of this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal tract; Phlegmon; Report

Zhu J, Li L, Wang XJ, Li XW. Phlegmon of the upper gastrointestinal tract: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5734-5738
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5734.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5734

摘要

胃蜂窝织炎是少见疾病, 尤其是上消化道蜂窝织炎更为少见. 我们报道1例上消化道蜂窝织炎, 通过内镜下黏膜切除引流联合内科保守治疗后痊愈. 临床医生应提高对该病的认识.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道; 蜂窝组织炎; 报道

核心提示: 上消化道蜂窝组织炎由于症状无特异性, 在临床上极易漏诊或误诊. 本例通过内镜下黏膜切除术所取大块组织进行病理学检查而确诊, 并经引流联合抗生素治疗而痊愈, 避免手术治疗的风险.

朱键, 李兰, 王学建, 李小维. 上消化道蜂窝组织炎1例报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5734-5738
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5734.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5734

0 引言

Cruveilhier[1]在1862年首次提到胃蜂窝组织炎, 在抗生素广泛应用于临床前, 该病的死亡率极高, 确诊基本是通过手术. 抗生素用于临床后, 该病已属少见. 近年来, 由于艾滋病及肿瘤等导致免疫功能下降等疾病增加, 消化内镜及内镜下活检的广泛开展, 该病的确诊也有所增加. 贵航贵阳医院消化内科于2012-07确诊1例波及上消化道的蜂窝织炎, 报道如下.

1 病例报告

患者男, 60岁, 因上腹胀痛伴纳差7 d于2012-07-10入院. 患者入院前7 d无明显诱因出现上腹部胀痛, 呈持续性, 可耐受, 无放射痛; 伴有纳差, 偶有反酸, 嗳气; 无恶心, 呕吐, 腹泻, 无呕血, 黑便. 有长期饮酒史, 近期曾有大量饮酒. 体查, 剑突下轻压痛, 无肌卫及反跳痛. 入院后当天下午出现发热, 体温为38.2 ℃, 无畏寒. 血常规检查示: 白细胞计数(white blood cell count, WBC): 10.33×10^9/L, N%: 77.41%, 核左移现象; 血沉94 mm/L; 大便潜血弱阳性, 血培养未培养出病原菌. 胸部及全腹计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 食道下段、胃底、胃体、胃窦部及十二指肠球部管壁弥漫性增厚, 黏膜面尚光滑、完整, 食道下段管壁最厚约9 mm; 胃壁以胃窦部管壁增厚为著, 最厚处约18 mm; 胃周脂肪间隙模糊(图1A, B). 胃镜检查可见食管黏膜充血, 局部见少量渗血, 可见片状脓苔附着于黏膜上; 胃蠕动减弱, 胃体胃窦黏膜肿胀, 尤以胃窦小弯黏膜肿胀最为明显, 胃体近胃窦处可见一粗大隆起的皱襞; 十二指肠球腔狭窄, 黏膜肿胀(图2A-D). 胃窦体交界处病变活检结果显示中度慢性炎症. 对该患者应用头孢曲松钠2 g, *bid*, 静脉滴注治疗,

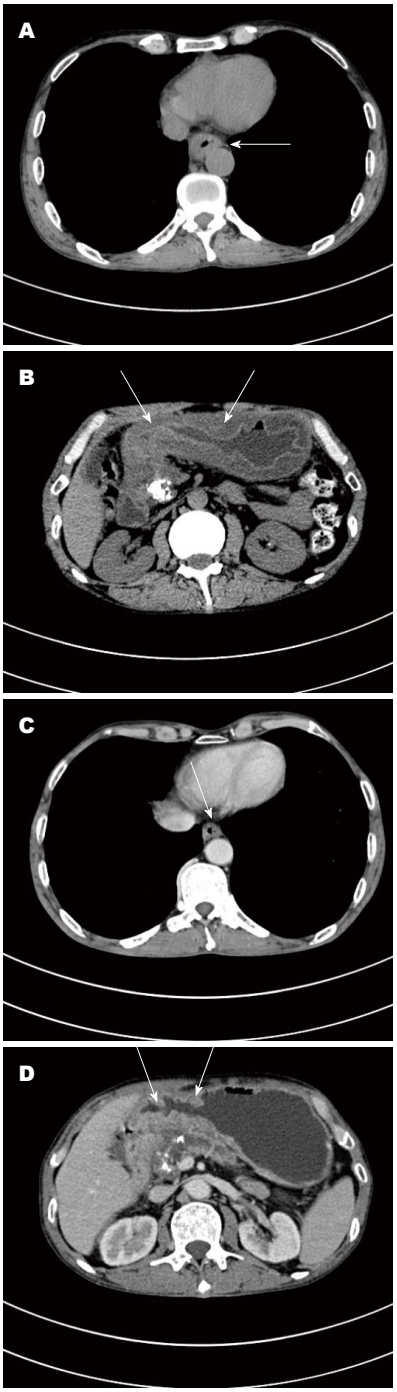


图 1 治疗前后CT图. A: 治疗前胸部CT显示食管下段壁明显增厚; B: 治疗前腹部CT显示胃壁及十二指肠球壁明显增厚; C: 治疗后胸部增强CT显示食管壁厚度基本恢复正常; D: 治疗后腹部增强CT显示胃壁及十二指肠球壁厚度明显改善. 箭头所示为病变部位. CT: 计算机断层扫描.

3 d后体温恢复正常, 但上腹胀痛情况未见明显缓解. 为进一步明确病因, 再次行胃镜检查. 胃镜下见原食管病变已恢复正常, 胃窦近幽门出见一球形隆起病灶, 应用硬化注射针刺入病变处, 见有乳白色脓性液体流出(图2E, F); 应用圈套器行部分黏膜切除(图2G), 大块组织活检,

研发前沿
上消化道蜂窝组织炎的早发现、早诊断及早治疗对于患者预后至关重要, 可以降低该病的死亡率. 早期诊断可以减少对患者进行手术, 避免更大的创伤.

相关报道
上消化道蜂窝组织炎以胃蜂窝组织炎报道较多见, 而波及到胃、食道及十二指肠整个上消化道的蜂窝组织炎就目前文献报道极少.

创新盘点
本文从影像学, 内镜及病理结果阐述了上消化道蜂窝组织炎特点, 并运用内镜下黏膜剥离术进行脓肿引流联合抗生素治愈该病.

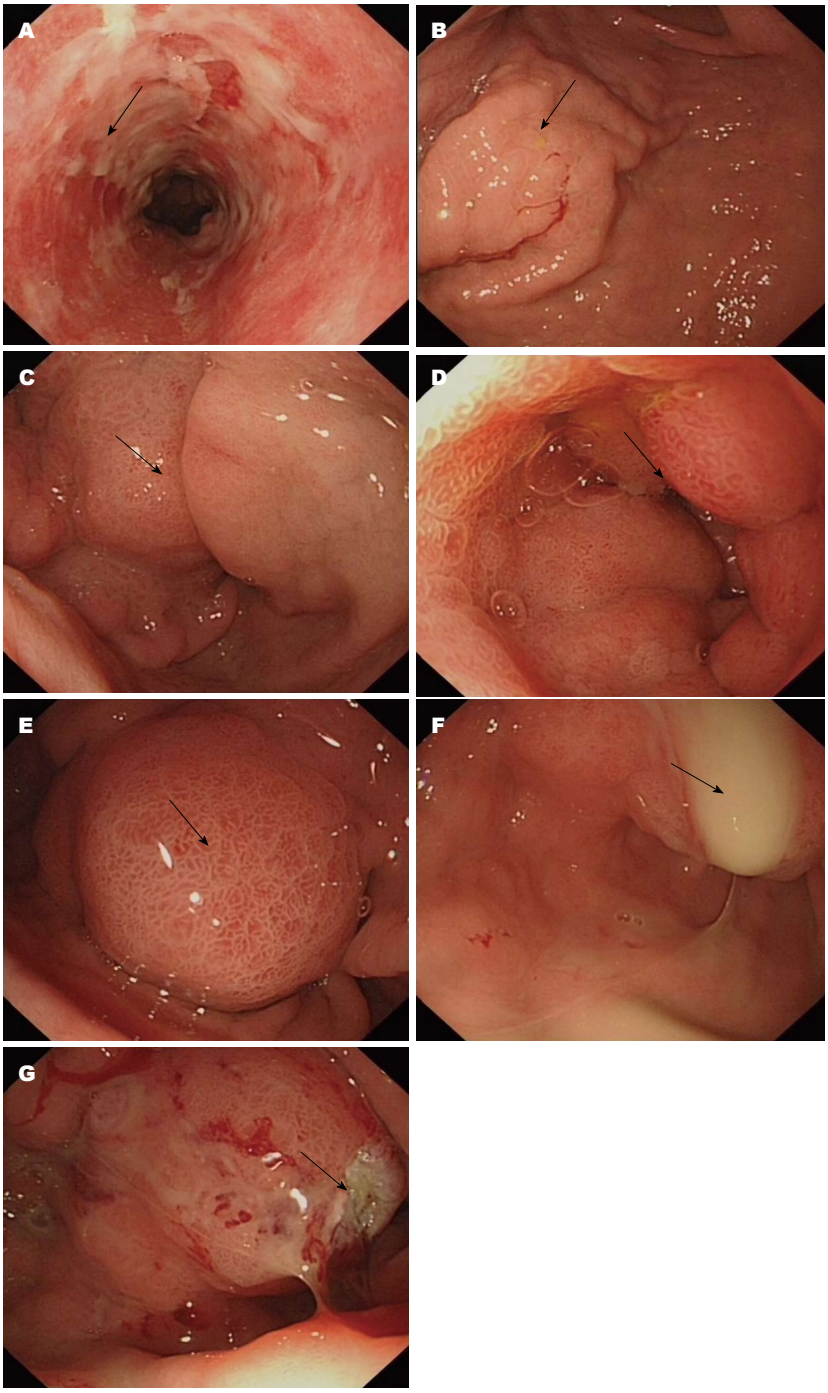


图 2 胃镜检查. A: 食管下段见食管黏膜充血破损并有片状脓苔附着; B: 胃窦体交界见一粗大皱襞; C: 胃窦小弯侧黏膜明显肿胀; D: 十二指肠球部腔狭窄, 黏膜肿胀; E: 胃窦小弯侧近幽门口处见一球形隆起灶; F: 胃窦小弯侧隆起灶穿刺后见脓液流出; G: 胃窦小弯侧隆起灶行部分黏膜切除术后. 箭头所示为病变部位.

同时对脓液进行引流并行细菌培养. 病理结果显示: 黏膜下层及肌层见大量中性粒细胞浸润, 并可见小脓肿形成(图3). 细菌培养结果为甲型溶血性链球菌. 诊断考虑为上消化道蜂窝组织炎. 为排除因免疫缺陷综合症而导致该病可能行人类免疫缺陷病毒检查, 结果示为阴性. 该患者在脓液充分引流的基础上, 继续使用头孢曲松钠2 g, *bid*, 静脉滴注7 d后, 复查胸腹部增强CT显示食道下段、胃及十二指肠球部管壁增厚明显好转, 胃窦部管壁厚约12 mm, 余各管壁正常, 胃周脂肪间隙较前明显清晰(图1C, D). 患者症状明显好转, 拒绝复查胃镜出院. 随访2年, 症状无复发, 欲对该患者行胃镜复查, 但患者拒绝.

应用要点
本例报道对临床医生发现和认识该疾病提供了参考, 以及为进一步研究这类疾病提供临床资料, 具有一定的意义.

2 讨论

化脓性胃炎又称蜂窝组织性胃炎, 是病原菌侵犯胃壁而致的急性感染性疾病. 该病具有临床上罕见, 死亡率高的特点. 目前认为甲型溶血性链球菌是该病主要病原菌, 金黄色葡萄球菌及大肠埃希杆菌菌也较为常见[2]. 近年来有海尔曼螺杆菌, 苏云金芽孢杆菌感染所致的化脓

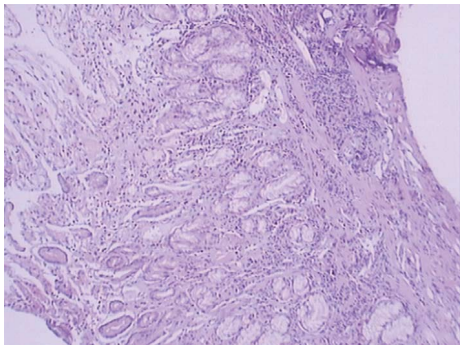


图 3　胃窦隆起灶大块组织活检病理检查见黏下层及肌层膜大量中性粒细胞及小脓肿形成(×100).

性胃炎相关报道[3,4]. 真菌感染也可引起本病, 例如: 曲霉菌及毛霉菌[5,6]. 大量酗酒、长期服用免疫抑制剂、胃内低酸、放化疗、恶性肿瘤、免疫缺陷及手术等都是化脓性胃炎发生的危险因素. 随着经内镜黏膜剥离术、黏膜切除术、氩离子电凝术及超声内镜引导下细针穿刺吸引术等有创诊疗技术的开展, 由此而导致的化脓性胃炎也有零星报道[7-10]. 虽然目前化脓性胃炎的发病机制尚不明确, 但可能与病原菌直接侵犯受损胃壁, 病原菌经血液循环或淋巴循环播散至胃壁有关. 正常情况下, 由于胃内的酸性环境及机体防御机制, 病原菌是难以在胃内生存. 但当上述危险因素存在的基础上, 合并有病原菌的侵入就极有可能发生化脓性胃炎. 本例患者有长期酗酒史, 近期大量饮酒可诱发胃黏膜损伤, 在此基础上病原菌感染导致该病. 患者血培养为阴性结果, 影像学资料也未提示其他部位感染, 因此可排除病原菌由血液循环或淋巴循环播散而致, 考虑该患者发病为病原菌直接侵犯受损胃壁有关.

病理上化脓性胃炎感染最易发生部位在黏膜下层, 黏膜层很少波及. 随着病情发展, 化脓性炎症可在黏膜下层水平播散或垂直播散累及肌层, 甚至浆膜层, 发生穿孔. 病变可以波及整个胃形成弥漫性化脓性炎症病变属弥漫型, 也可以在胃的局部形成脓肿属局限性[11], 该患者既有胃壁的弥漫性增厚, 同时局部又有脓肿的形成, 考虑为混合型. 化脓性胃炎病变多局限于胃部, 很少超出贲门或幽门累及十二指肠球部及食道[12]. 据我们所知, 化脓性炎症累及整个上消化道的报道仅有2例[4,13].

本病常见症状为急性腹痛, 纳差, 恶心, 呕吐, 发热; 部分患者可有消化道出血的表现, 严重的患者发生穿孔, 危及生命. 由于症状无特异性, 易延误诊断, 使患者未能获得早期的合理治疗是化脓性胃炎死亡率高的原因之一[14]. 胃镜, 腹部CT及超声内镜检查对于该病的诊断是非常有用的. 化脓性胃炎在胃镜下的表现是胃壁肿胀发红, 可有溃疡, 糜烂, 出血, 甚至可见脓性分泌物. 由于病变以黏膜下层为主, 一般活检无法钳取到病变部位, 多采取圈套器大块组织活检. 病理表现为: 黏膜下层大量中性粒细胞浸润, 并可见脓肿形成. 腹部CT可见胃壁明显增厚. 超声内镜表现为胃壁增厚伴有局限性低回声区, 为不均质混合回声, 液性为主, 主要分布于黏膜下层或固有肌层, 同时还可对病变通过超声内镜引导下行细针穿刺活检[15]. 该患者症状无特异性. 实验室检查仅能表明有感染的存在. 进一步胸腹CT检查显示患者食道、胃、十二指肠球部腔狭窄, 壁明显增厚. 虽然第1次胃镜发现整个上消化道都有明显的炎症改变, 但对明显病变部位进行普通活检, 病理结果提示慢性炎症. 第2次胃镜示病变局限, 在胃窦小弯侧近幽门口见一球形隆起灶, 穿刺病变部位见脓液流出, 考虑化脓性胃炎, 并对其行大块组织活检得以证实. 细菌培养病因明确为甲型溶血性链球菌感染. 结合整个病史, 胸腹部CT, 胃镜表现及病理和细菌培养结果, 本病诊断为甲型溶血性链球菌上消化道蜂窝组织炎.

本病应与胃黏膜相关组织淋巴瘤, 胃癌, 胃类癌和间质瘤等恶性肿瘤相鉴别. 大块组织活检是非常必要的, 如未能排除间质瘤的情况下, 还需行活检组织的CD117及CD34免疫组织化学检查. 该患者因第1次胃镜镜下表现与活检结果不符, 不能排除有恶性病变可能, 因此行第2次胃镜检查并大块组织活检, 从而得以确诊.

由于本病发病急且进行性发展, 死亡率达27%[2]. 早期诊断和及早的治疗是避免患者死亡的关键. 主要的治疗方法包括内科保守治疗及外科手术治疗. Kim等[14]对以往的化脓性胃炎系统性回顾的研究表明, 外科手术治疗化脓性胃炎效果优于抗生素的效果. 然而, 近期的系统回顾表明, 外科手术治疗效果等同于抗生素保守治疗[2]. 另外, 经内镜下黏膜切除及经超声内镜引导下吸引也可作为其治疗手段[16]. 该例患者虽然在早期应用了抗生素治疗, 病情得到一定程度的缓解, 但未完全缓解. 在第2次胃

名词解释

上消化道蜂窝组织炎: 是病原菌侵犯上消化道而致的急性感染性疾病. 该病具有临床上罕见, 死亡率高的特点.

同行评价

该病例报告了临床上罕见的、特殊的病例-上消化道蜂窝组织炎, 为临床医生发现和认识该疾病提供了参考以及为进一步研究这类疾病提供临床资料, 具有一定的意义.

镜检查中, 对病变明显部位进行了黏膜切除术, 将脓液引流, 同时继续运用抗生素治疗, 最终治愈.

总之, 化脓性胃炎是临床上少见的急性疾病, 病变波及至食管和十二指肠更为罕见. 该病以起病急, 呈进行性发展, 病死率高, 症状无特异性为特点. 胸腹部CT, 胃镜及超声内镜检查是该病的主要诊断手段, 大块组织活检如见黏膜下层有大量中性粒细胞浸润及脓肿形成即可确诊或在病变处见到脓液流出也可确诊. 对于病因诊断则需要引流物的培养鉴定. 对于该病的治疗, 需要在早期诊断的基础上, 可采取抗生素保守治疗, 如效果不佳或有并发症出现可考虑外科手术治疗. 在内镜下通过圈套器黏膜切除, 穿刺针, 针状刀等方法对脓肿进行切开引流, 同时合并使用抗生素治疗该病也是行之有效的方法.

3 参考文献

1 Cruveilhier J. Traite d'anatomie pathologique generale, vol. 4. Paris: Masson et Cie, 1862: 485

2 Rada-Palomino A, Muñoz-Duyos A, Pérez-Romero N, Vargas-Pierola H, Puértolas-Rico N, Ruiz-Campos L, Espinós-Pérez J, Veloso-Veloso E. Phlegmonous gastritis: A rare entity as a differential diagnostic of an acute abdomen. Description of a case and a bibliographic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 418-424 [PMID: 25361454]

3 Orel R, Mlinaric V, Stepec S, Luzar B, Brencic E, Cerar A. Acute phlegmonous gastritis associated with Helicobacter heilmannii infection in a child. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2322-2325 [PMID: 17103036 DOI:10.1007/s10620-006-9193-2]

4 Matsumoto H, Ogura H, Seki M, Ohnishi M, Shimazu T. Fulminant phlegmonitis of the esophagus, stomach, and duodenum due to Bacillus thuringiensis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3741-3745 [PMID: 25834344 DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3741]

5 Park JP, Bae SS, Baek IY, Kim HS, Kim BS, Seo HE, Son KR, Kwon SH. A Case of Acute Emphysematous Gastritis Associated with Invasive Aspergillosis. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2013; 13: 50-54 [DOI: 10.7704/kjhugr. 2013.13.1.50]

6 Jung JH, Choi HJ, Yoo J, Kang SJ, Lee KY. Emphysematous gastritis associated with invasive gastric mucormycosis: a case report. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 923-927 [PMID: 17982248 DOI: 10.3346/jkms.2007.22.5.923]

7 Ajibe H, Osawa H, Yoshizawa M, Yamamoto H, Satoh K, Koinuma K, Morishima K, Hosoya Y, Yasuda Y, Sugano K. Phlegmonous gastritis after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2008; 1: 91-95 [PMID: 21180517 DOI: 10.1177/1756283X08095746]

8 Paik DC, Larson JD, Johnson SA, Sahm K, Shweiki E, Fulda GJ. Phlegmonous gastritis and group A streptococcal toxic shock syndrome in a patient following functional endoscopic sinus surgery. *Surg Infect* (Larchmt) 2010; 11: 545-549 [PMID: 20575666 DOI: 10.1089/sur.2009.064]

9 Sahnan K, Davis BJ, Bagenal J, Cullen S, Appleton S. Acute gastric necrosis after routine oesophagogastroduodenoscopy with therapeutic argon plasma coagulation. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95: e99-101 [PMID: 24025279 DOI: 10.1308/003588413X13629960047515]

10 Itonaga M, Ueda K, Ichinose M. Phlegmonous gastritis caused by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA). *Dig Endosc* 2012; 24: 488 [PMID: 23078457 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01362.x]

11 Alonso JV, de la Fuente Carillo JJ, Gutierrez Solis MA, Vara Morate FJ, López Ruiz DJ. Gastric wall abscess presenting as thoracic pain: rare presentation of an old disease. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 360-362 [PMID: 24714315]

12 于皆平, 沈志祥, 罗和生. 实用消化病学(第1版). 北京: 科学出版社, 2007: 230

13 Tsukadaira T, Sekiguchi Y, Nakamura K. Emphysematous esophago-gastro- duodenitis successfully treated by conservative therapy. *Dig Endosc* 2005; 17: A19

14 Kim GY, Ward J, Henessey B, Peji J, Godell C, Desta H, Arlin S, Tzagournis J, Thomas F. Phlegmonous gastritis: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 168-174 [PMID: 15672083]

15 Yang CW, Yen HH. Endoscopic sonography in the diagnosis and treatment of a gastric wall abscess: a case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 105-108 [PMID: 22228085 DOI: 10.1002/jcu.20780]

16 Munroe CA, Chen A. Suppurative (phlegmonous) gastritis presenting as a gastric mass. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 11-13 [PMID: 19757050 DOI: 10.1007/s10620-009-0961-7]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i35.5739

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): 5739-5742
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

系统性硬化病患者高分辨率胃肠动力分析1例

宿 慧, 姜国俊, 刘揆亮, 孟明明, 刘 红, 吴 静

宿慧, 姜国俊, 刘揆亮, 孟明明, 刘红, 吴静, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

宿慧, 主治医师, 主要从事胃肠动力学临床研究.

作者贡献分布: 胃肠动力检查由宿慧、姜国俊及刘揆亮完成; 患者管理由孟明明与刘红完成; 吴静指导论文写作; 论文写作由宿慧完成.

通讯作者: 吴静, 教授, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科.
wujing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2015-09-27
修回日期: 2015-10-28
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-18

High resolution gastrointestinal monitoring in a systemic sclerosis patient with gastrointestinal dysfunction

Hui Su, Guo-Jun Jiang, Kui-Liang Liu, Ming-Ming Meng, Hong Liu, Jing Wu

Hui Su, Guo-Jun Jiang, Kui-Liang Liu, Ming-Ming Meng, Hong Liu, Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2015-09-27
Revised: 2015-10-28
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-18

Abstract

Gastrointestinal dysfunction is common in systemic sclerosis patients, but the characteristic findings of high resolution gastrointestinal monitoring and 24-h pH-Z monitoring in these patients are rarely reported. We performed high resolution esophageal pressure monitoring, 24-hour esophageal pH-Z monitoring, and high resolution anorectal pressure monitoring (3D) in a systemic sclerosis patient with gastrointestinal dysfunction. Esophageal pressure monitoring showed that the distal peristaltic pressure wave was absent, the lower esophageal sphincter (LES) relaxed, and the bolus could not be cleared from the esophagus. 24-h esophageal pH-Z monitoring showed severe gastroesophageal reflux, obvious weak acid reflux, and symptoms associated with acid reflux. Anorectal pressure monitoring showed that the pressure band of resting anal sphincter was narrow, and the initial feeling of defecation and maximum tolerance amount were significantly weaken. Thus, high resolution gastrointestinal monitoring allows to monitor gastrointestinal dysfunction in systemic sclerosis patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Systemic sclerosis; Gastrointestinal dynamics; High resolution manometry

Su H, Jiang GJ, Liu KL, Meng MM, Liu H, Wu J. High resolution gastrointestinal monitoring in a systemic sclerosis patient with gastrointestinal dysfunction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(35): 5739-5742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5739.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5739

背景资料
系统性硬化病常有胃肠道受累症状. 高分辨率胃肠动力检查较传统的水灌注测压检查有简便、直观、精确的优点, 提高对系统性硬化病胃肠道受累表现的认识. 但目前尚无相关报道.

同行评议者
邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

相关报道
关于系统性硬化病患者胃肠动力受累的临床检测, 之前主要运用电子胃镜、肠镜、钡餐、水灌注食管测压、水灌注肛门直肠测压等方法.

摘要

系统性硬化病患者胃肠道受累很常见. 本文对1例有胃肠道受累表现的系统性硬化病患者进行高分辨率胃肠动力检查. 食管测显示食管体部无蠕动, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力减低; 24 h pH值-阻抗监测符合重度胃食管反流; 肛门直肠测压显示肛门括约肌压力带偏短且不能持续收缩, 直肠感知功能减退. 高分辨率胃肠动力检查能直观的显示系统性硬化病患者食管及肛门直肠功能受累.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 系统性硬化; 胃肠动力; 高分辨率测压

核心提示: 高分辨率胃肠动力检查较传统的水灌注测压检查有简便、直观、精确的优点, 帮助我们提高对系统性硬化病胃肠道受累表现的认识.

宿慧, 姜国俊, 刘揆亮, 孟明明, 刘红, 吴静. 系统性硬化病患者高分辨率胃肠动力分析1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5739-5742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5739.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5739

0 引言

系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)是一种以小血管功能和结构异常, 皮肤、内脏纤维化, 免疫系统活化等为特征的全身性疾病, 属于系统性自身免疫性疾病, 是硬皮病的一个亚类. 本病的发病率为0.01%-0.03%, 女性多见, 多数发病年龄在30-50岁. 消化系统受累为SSc的常见表现, 仅次于皮肤受累和雷诺现象. 消化系的任何部位均可受累[1]. 高分辨率胃肠动力检查较传统的水灌注测压检查有简便、直观、精确的优点, 但目前尚无关于SSc患者高分辨率胃肠动力检查结果的报道. 现就首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的1例系统性硬化有胃肠道受累症状的患者所进行的高分辨率胃肠动力检查及24 h食管pH值阻抗监测结果进行分析.

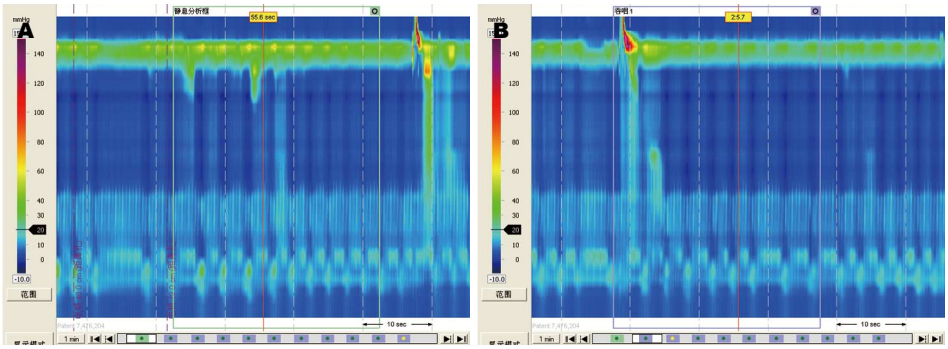
创新盘点
本文对1例有胃肠道同时受累的系统性硬化病患者运用固态高分辨率食管测压、肛门直肠测压、24 h-pH值-阻抗监测进行检查, 清晰、直观的显示系统性硬化病患者食管及肛门直肠功能受累的表现.

1 病例报告

患者陈某, 女, 71岁, 汉族. 主因烧心、进食哽噎感3年余, 加重2 mo于2011-09-25收入院. 患者3年余前无明显诱因出现烧心, 常于餐后2 h及夜间发作, 卧位时加重, 进食可缓解, 有夜间胸骨后疼痛, 间断伴有进食团块状及干硬食物时哽噎感, 胃镜检查提示: 反流性食管炎, 给予抑酸保护胃黏膜促进胃肠动力等对症治疗, 症状有所缓解. 近2 mo上述症状较前加重, 发作频繁, 服用抑酸药物后症状无明显缓解, 同时排大便次数增多, 8-10次/d, 初为羊粪球样, 后为黄色成形便, 每次排便量少, 有排便不尽感, 有时排便不能自制. 既往20余年前诊断为系统性硬化病、雷诺氏病、干燥综合征, 由于个人原因未系统诊疗. 查体: 脉搏76次/min, 血压120/65 mmHg, 后颈部散在斑片状红斑, 前胸部可见蜘蛛痣, 面部皮纹消失, 嘴唇变薄、内收, 口周有皱褶, 牙齿脱落, 心肺(-), 肠鸣音弱. 四肢末端皮温低, 色苍白, 手指肿胀呈腊肠样, 手背肿胀光亮, 双下肢有针刺感, 轻度肿胀, 右足有袜套感. 该患者诊断系统性硬化病明确, 本次因出现了胃肠道相关症状住院, 入院后结合临床考虑系统性硬化病胃肠道受累可能性大, 为进一步明确, 行高分辨率胃肠动力检查及24 h pH值-阻抗监测. 结果如下: 高分辨率食管测压: 共进行10次标准吞咽(湿咽, 每次10 mL), 均为无效吞咽, 食管体部无蠕动, 食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力减低(图1). 24 h食管pH-阻抗监测: 符合重度胃食管反流(DeMeester评分128.4分), 可见明显弱酸反流, 45次, 相关性分析考虑症状主要与酸反流相关. 高分辨率肛门直肠(3D)测压结果: 肛门括约肌压力带偏短, 1.8 cm, 肛门括约肌静息压及最大收缩压基本正常, 肛门直肠抑制反射存在, 模拟排便正常, 排便初始感觉及最大耐受量明显减低(图2). 予以质子泵抑制剂、促进胃动力药物治疗, 并嘱其少食多餐, 易消化食物为主, 减少卧位, 避免反流, 并嘱其每日按时进行提肛动作锻炼. 患者胃食管反流症状得到一定改善.

2 讨论

系统性硬化病患者消化系的任何部位均可受累, 其中食管受累最为常见. LES功能受损可导致胸骨后灼热感, 反酸. 长期可引起糜烂性食管炎、出血、食管下段狭窄等并发症. 下2/3食管蠕动减弱可引起吞咽困难、吞咽痛. 组织病理示食管平滑肌萎缩, 黏膜下层和固有层纤



应用要点

高分辨率胃肠动力检查可以清晰、直观的显示系统性硬化病患者胃肠动力受累的特点，解释临床表现，推断病理生理基础.

图 1　高分辨率食管测压. A: 静息分析框, LES压力减低, 呼吸平均值11.5 mmHg; B: 吞咽分析框, 无效吞咽, 食管体部无蠕动. LES: 食管下括约肌.

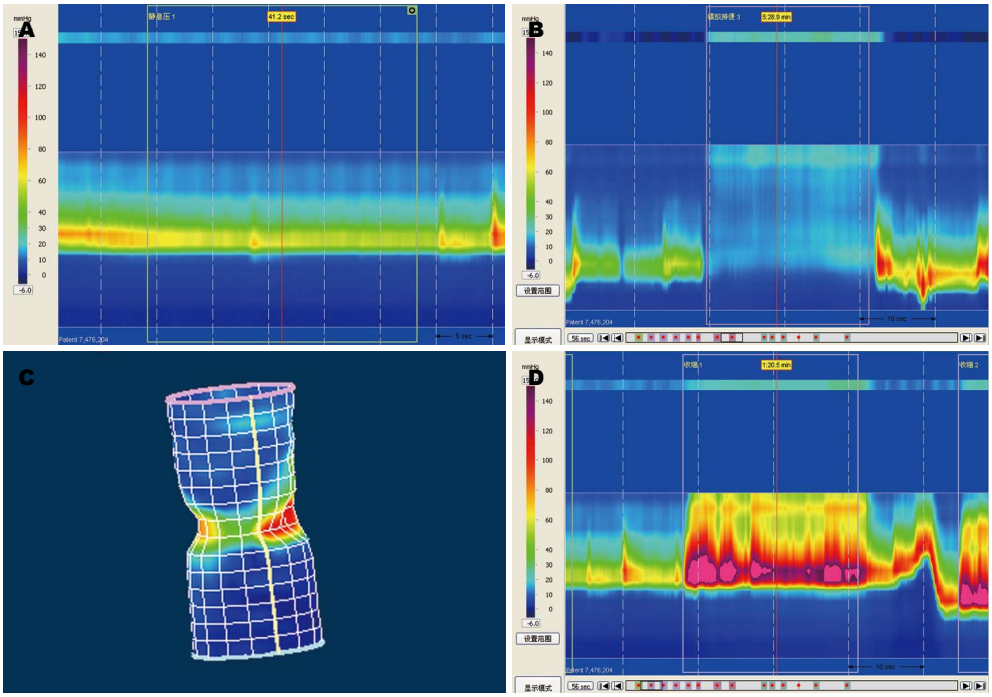


图 2　高分辨肛门直肠(3D)测压. A: 静息压, 肛门括约肌压力带偏短, 1.8 cm; B: 模拟排便; C: 肛门括约肌收缩时3D图像, 示肛门括约肌压力带不完整; D: 肛门括约肌收缩不能持续.

维化, 黏膜呈不同程度变薄和糜烂. 食管的营养血管呈纤维化改变. 食管功能可用食管测压、卧位稀钡餐造影、电子胃镜、超声内镜等方法检查[2,3]. 该患者有典型胃食管反流病的症状, 食管高分辨率测压结果显示患者LES压力减低, 共进行10次标准吞咽(湿咽, 每次10 mL), 均为无效吞咽, 表明食管体部无蠕动, 与Savarino等[4]结果一致, 符合SSc累及食管的表现. 24 h食管pH-阻抗监测: 符合重度胃食管反流(DeMeester评分128.4分), 可见明显弱酸反流, 与Arif等[5]的研究结果类似, 进一步证明SSc患者食管受累后由于LES压力减低, 食管蠕动减弱导致廓清功能低下, 引起胃食管反流的表现.

对SSc患者行钡灌肠可发现10%-50%的患者有大肠受累. 由于肠壁肌肉萎缩, 在横结肠、降结肠可有较大开口的特征性肠炎(憩室), 如肛门括约肌受累, 可出现直肠脱垂和大便失禁[6]. 该患者排便次数增多, 每次排便量少, 有排便不尽感, 有时排便不能自制, 3D肛门直肠测压结果表明: 患者肛门括约肌压力带偏短, 排便初始感觉及最大耐受量明显减低, 提示肛门内括约肌受累明显, 由于括约肌纤维化, 弹性差所致, 结果与Sallam等[7]的研究结果相似, 除此之外我们发现肛门括约肌最大收缩力尚可, 但不能保持持续收缩, 提示外括约肌也

同行评价

高分辨率胃肠动力检查能简便、直观、精确的显示系统性硬化病胃肠道受累的特点. 本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床研究的先进水平.

有不同程度受累.

总之, 该患者SSc诊断明确, 临床上出现了胃肠道受累的症状, 与文献报道的临床表现基本一致, 本文是首次报道SSc患者胃肠受累后高分辨率胃肠测压及食管24 h pH值阻抗监测结果, 从检查结果中我们能直观地看到LES及食管整体蠕动功能、肛门直肠的排便功能受累的表现, 我们将继续对SSc患者进行高分辨率胃肠动力的检查, 为临床积累相关资料.

3 参考文献

1 Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1120-1124 [PMID: 16770615]

2 胡建康, 戴森华. 系统性硬化病. 江西医药 2012; 47: 832-836

3 Carlson DA, Hinchcliff M, Pandolfino JE. Advances in the evaluation and management of esophageal disease of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 475 [PMID: 25475597 DOI: 10.1007/s11926-014-0475-y]

4 Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, Berdini M, Di Sario A, Bendia E, Bonazzi P, Scarpellini E, Laterza L, Savarino V, Gasbarrini A. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford) 2013; 52: 1095-1100 [PMID: 23382360 DOI: 10.1093/rheumatology/kes429]

5 Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 24 [PMID: 25888470 DOI: 10.1186/s12876-015-0241-2]

6 Franck-Larsson K, Graf W, Rönnblom A. Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 176-182 [PMID: 19212206 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32831dac75]

7 Sallam HS, McNearney TA, Chen JZ. Anorectal motility and sensation abnormalities and its correlation with anorectal symptoms in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *ISRN Gastroenterol* 2011; 2011: 402583 [PMID: 21991506 DOI: 10.5402/2011/402583]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月18日; 23(35): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-03-18/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 23(35): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

刘德良 教授 主任医生
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

谢春娥 主任医师
北京中医药大学东方医院

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

张安平 副教授 副主任医师
第三军医大学大坪医院胃肠外科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张倜 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

诸葛宇征 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 12 月 28 日　第 23 卷　第 36 期　(Volume 23 Number 36)



36/2015

ISSN 1009-3079
36>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一五年十二月二十八日　第二十三卷　第三十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邳敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蕻教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主管药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年12月28日 第23卷 第36期 (总第512期)

述评

5743 肝纤维化诊治机遇与挑战

张国, 胡烨, 陆伦根

5750 胰腺癌多学科综合治疗的现状及困境

毛永欢, 喻春钊

基础研究

5760 扩散加权成像单指数模型和双指数模型对兔VX2小肝癌的诊断价值

周悦, 高剑波, 曲金荣, 王明月, 董军强, 侯平, 许瀚, 王立峰

临床研究

5768 PTPRN2和Ki-67在肝细胞肝癌中的表达及临床意义

万家晗, 马秀现, 乔振涛, 李健

5775 FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌患者血浆中的表达及诊断价值

张思宇, 曹娜, 陈明凯, 张立达, 白阳秋, 杨玉秀

文献综述

5784 长链非编码RNA与肝脏相关疾病及损伤的关系

刘江, 苏松

5790 白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展

赵钰鑫, 琚坚, 王伟, 叶江锋

5797 肠道微生态与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究现状及临床意义

关月, 曹伟军, 张振玉

5803 HBV相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究进展

黄亚雄, 谢元林

5809 MSCT对主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤良恶性鉴别的进展

盛彧, 边云, 王莉

5815 短链脂肪酸介导的菌群-宿主互动与肠易激综合征的研究进展

徐万里, 陆高, 梁世杰, 吴晓亮, 裴丽霞, 耿昊, 宁厚旭, 孙建华

研究快报

5823 荜茇宁对急性胰腺炎大鼠干扰素-γ及硫氧还蛋白过氧化物酶-4基因的表达影响
陈杏苑, 杨元生, 陈垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王晖

临床经验

5829 P53状态与食管鳞癌预后及临床病理特征关系的系统评价
马怀幸, 刘伟巍, 李世伟, 李苏宜

5843 分级监控管理对老年食管癌患者术后吻合口瘘的预防效果
吕芳, 曹影婕, 杨丽琴, 黄海涛

5848 CDC25C抗体在肝病患者中的血清学检测
张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 赵飞兰, 莫发荣

5854 异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害效果
邱阚, 甄萍, 姜玉荣, 张希军, 王文娟, 尹长恒

5859 术前碘油栓塞对原发性肝癌消融率的影响
孙兴伟, 靳勇, 白旭明, 程龙, 顾星石, 原强, 荆剑

5864 腹腔镜胆总管切开取石术中夹闭T管对结石梗阻性黄疸患者肝功能的影响
鲁蓓, 石玉宝, 王梦钦, 刘斌, 罗冰清, 席江伟, 郭为佳

5869 经皮肾镜治疗复杂性胆管结石的应用体会
罗俊峰, 李绍员, 李旭, 冷向北, 胡群, 胡军

5875 早期联合应用肠内营养及益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效
刘宁, 郭伟强, 潘美云

5882 盐酸吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床价值
季洪兵, 陈忠华

5889 莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效比较
王玉芬, 刘冀, 李容

5894 改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效
曾丽妮, 练海燕, 王文卿

5898 幽门螺杆菌感染对心理状态的影响
胡斌, 孔德润, 王笑

病例报告

5903 肝脏原发恶性黑色素瘤1例
谢阳云, 陈梅福, 李国光

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

5767 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5774 《世界华人消化杂志》栏目设置
5783 《世界华人消化杂志》正文要求
5828 《世界华人消化杂志》外文字符标准
5863 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5874 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
5881 《世界华人消化杂志》参考文献要求
5902 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 薛东波, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 医学博士, 博士后, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科. 现任哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科副主任. 重点开展肝胆胰疾病的基础研究与临床诊治. 开展了单孔腹腔镜, 腹腔镜保胆取石、保胆取息肉, 经胆囊管胆总管探查取石, 自脱落内支架置入免T管手术等新技术, 获黑龙江省医药卫生新技术应用二等奖1项, 主持国家自然科学基金3项, 第一或通讯作者发表SCI论文19篇, 获得黑龙江省科技进步二等奖1项.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-12-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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

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

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 36 December 28, 2015

EDITORIAL

5743 Opportunity and challenge for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis

Zhang G, Hu Y, Lu LG

5750 Current situation and predicament of multidisciplinary treatment of pancreatic cancer

Mao YH, Yu CZ

BASIC RESEARCH

5760 Comparison of mono-exponential and bi-exponential models of diffusion-weighted MRI in diagnosis of small VX2 hepatic tumors in rabbits

Zhou Y, Gao JB, Qu JR, Wang MY, Dong JQ, Hou P, Xu H, Wang LF

CLINICAL RESEARCH

5768 Clinical significance of expression of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 and proliferation cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma

Wan JH, Ma XX, Qiao ZT, Li J

5775 Diagnostic value of plasma HLA-F adjacent transcript 10 mRNA expression in patients with hepatocellular carcinoma or colon cancer

Zhang SY, Cao N, Chen MK, Zhang LD, Bai YQ, Yang YX

REVIEW

5784 Relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries

Liu J, Su S

5790 Role of interleukin 17 in fatty liver disease and other liver diseases

Zhao YX, Ju J, Wang W, Ye JF

5797 Relationship between gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

Guan Y, Cao WJ, Zhang ZY

5803 HBV-related chronic liver disease and insulin resistance

Huang YX, Xie YL

5809 Distinguishing benign from malignant main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas by multislice helical computed tomography

Sheng Y, Bian Y, Wang L

5815 Short chain fatty acids mediated flora-host interaction and irritable bowel syndrome

Xu WL, Lu G, Liang SJ, Wu XL, Pei LX, Geng H, Ning HX, Sun JH

RAPID COMMUNICATION

5823 Effect of piperlonguminine on expression of peroxiredoxin-4 gene in rats with acute pancreatitis

Chen XY, Yang YS, Chen K, Chen LS, Xie WR, Wang H

CLINICAL PRACTICE

5829 Relationship between P53 status and prognosis and clinicopathologic characteristics in esophagus squamous cell carcinoma: A systematic review

Ma HX, Liu WW, Li SW, Li SY

5843 Preventive effect of graded nursing on anastomotic fistula in elderly patients with esophageal cancer

Lv F, Cao YJ, Yang LQ, Huang HT

5848 Serological analysis of anti-CDC25C antibody in human liver diseases

Zhang QH, Li CM, Huang TM, Chen F, Luo B, Zhao FL, Mo FR

5854 Efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma

Qiu K, Zhen P, Jiang YR, Zhang XJ, Wang WJ, Yin CH

5859 Effect of iodized oil embolization on ablation rates in primary hepatic carcinoma

Sun XW, Jin Y, Bai XM, Cheng L, Gu XS, Yuan Q, Jing J

5864 Impact of early clamping of T tube during laparoscopic choledocholithotomy on liver function in patients with calculous obstructive jaundice

Lu B, Shi YB, Wang MQ, Liu B, Luo BQ, Xi JW, Guo WJ

5869 Treatment of complicated biliary stones by percutaneous nephroscopy

Luo JF, Li SY, Li X, Leng XB, Hu Q, Hu J

5875 Efficacy of early application of enteral nutrition combined with probiotics in treatment of severe acute pancreatitis

Liu N, Guo WQ, Pan MY

5882 Clinical effects of stereotactic radiotherapy combined with gemcitabine in treatment of locally advanced pancreatic carcinoma

Ji HB, Chen ZH

5889 Curative effect of mosapride *vs* prucalopride in treatment of chronic constipation in elderly patients

Wang YF, Liu J, Li R

5894 Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection

Zeng LN, Lian HY, Wang WQ

5898 Effect of *Helicobacter pylori* infection on mental status

Hu B, Kong DR, Wang X

CASE REPORT

5903 Primary malignant melanoma of the liver: A case report

Xie YY, Chen MF, Li GG

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 36 December 28, 2015

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Bo Xue, Professor, Chief Physician, Department of Minimally Invasive Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 28, 2015

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5743

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5743-5749
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

肝纤维化诊治机遇与挑战

张 国, 胡 烨, 陆伦根

张国, 胡烨, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陆伦根, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市 200080

张国, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事慢性肝病, 包括病毒性肝炎、肝纤维化、肝癌的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360077, 30960145, 81172260

作者贡献分布: 本文由张国与胡烨完成; 陆伦根审校.

通讯作者: 张国, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科.
zhangguogx@hotmail.com
电话: 0771-2186545

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-12-28

Opportunity and challenge for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis

Guo Zhang, Ye Hu, Lun-Gen Lu

Guo Zhang, Ye Hu, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Lun-Gen Lu, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360077, 30960145 and 81172260

Correspondence to: Guo Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhangguogx@hotmail.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-12-28

Abstract

Hepatic fibrosis is a wound-healing response to all kinds of chronic liver injuries, which is characterized by extracellular matrix remodeling. Hepatic fibrosis ultimately leads to cirrhosis and even hepatic cell carcinoma. Thus, diagnosis and treatment of hepatic fibrosis are important for the management of chronic liver diseases. Recently, the study of hepatic fibrogenesis has witnessed tremendous progress, with many new diagnostic and therapeutic options emerging. This article mainly discusses the opportunity and challenge for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Diagnosis; Treatment; Opportunity

Zhang G, Hu Y, Lu LG. Opportunity and challenge for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5743-5749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5743.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5743

摘要

肝纤维化是一种以细胞外基质重塑为特征的慢性肝损害, 随着病程进展可发展为肝硬化甚至肝癌. 因此, 肝纤维化的诊治是慢性肝病管理的关键步骤. 随着肝纤维化发生发

背景资料
肝穿刺组织学检查因创伤性、患者依从性差及难以多次重复检查应用受限, 如何发展可靠的无创肝纤维化诊断技术, 如何满足临床肝纤维化的精准诊断目标和争取特异性治疗手段的突破, 是未来肝纤维化诊治研究的重点方向.

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

同行评价

肝纤维化是一种以细胞外基质重塑为特征的慢性肝损害, 其诊断和治疗是一项临床难题. 本文综述了肝纤维化研究的新进展, 并评价了其诊治新机遇和面临的挑战, 资料收集较全面, 论述周密, 具有重要的临床意义.

展的病理机制不断阐明, 新的诊治策略陆续涌现. 本文针对近年来肝纤维化研究的新进展及其诊治新机遇和面临的挑战进行阐述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; 诊断; 治疗; 机遇

核心提示: 近年来涌现出不少肝纤维化诊治的新方法和新手段. 然而, 面对复杂临床的需求, 这些无创诊断方法的诊断效力有亟待提高的空间. 治疗方面, 现有抗肝纤维化方法普遍缺乏特异性, 新的治疗药物也有待更多研究数据来评价.

张国, 胡烨, 陆伦根. 肝纤维化诊治机遇与挑战. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5743-5749 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5743.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5743

0 引言

肝纤维化是多种病因引起的慢性肝损害, 表现为肝内细胞外基质异常沉积, 并影响肝脏的功能, 是肝脏疾病晚期并发症的基础. 随着基础和临床研究的不断开展, 我们对肝纤维化的认识也在不断完善, 从最初的“基质生物学时代”[1], 到“肝星状细胞生物学时代”[2], 再到目前的“创伤愈合整合反应新时代”[3], 见证了近年来在这一领域取得的巨大进展. 这些研究不仅为进一步阐明肝纤维化发生发展机制奠定基础, 更为其临床诊断和治疗新方法提供重要依据.

1 肝纤维化的病因及转归

肝纤维化的病因是多样复杂的, 任何长期持续损害肝脏的刺激, 都可导致肝纤维化的形成. 常见的原因有乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染、酗酒、肥胖、寄生虫感染、药物或毒物、自身免疫性肝炎、胆汁淤积、代谢性疾病、静脉阻塞及特发性肝纤维化等.

对于绝大多数慢性肝损伤患者而言, 早期肝纤维化是可逆的. 然而, 持续的刺激终可导致肝纤维化演变为肝硬化, 临床呈低蛋白血症、腹水、静脉曲张、呕血、便血、感染、电解质紊乱、肝性脑病、肝肾综合征等表现, 甚至出现癌变.

2 肝纤维化诊断机遇与挑战

肝纤维化病理改变多数发展较为缓慢, 同时, 肝脏是一个有强大代偿能力的静默器官. 大部分慢性肝炎乃至早期肝硬化患者, 并无典型临床表现, 一旦出现明显症状、体征, 多数已是失代偿期肝硬化甚至出现肝衰竭. 因此, 早期诊断肝纤维化、及时评估并发现进展期肝纤维化对慢性肝病预后评估及治疗决策有重要价值, 是慢性肝病管理的关键步骤之一.

肝穿刺组织学检查作为肝纤维化诊断的“金标准”, 因其有创性而致患者依从性差及难以重复检查, 且易因肝组织标本取样误差而导致诊断的准确性不足, 故应用受限. 因而, 发展无创肝纤维化诊断技术具有广阔的临床需求.

2.1 无创影像诊断技术 瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)、声脉冲辐射力成像技术(acoustic radiation force impulse, ARFI)、核磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是3种最热门的肝纤维化无创影像诊断技术. Fibroscan是其中最早推出的一种TE, 应用该技术检测慢性肝炎患者肝脏硬度、评估肝纤维化进展的有效性得到临床实践证实, 已获EASL、AASLD、APASL及中国肝病学会指南推荐. Afdhal等[4]通过对2005-2008年在6家医疗中心的748例慢性乙型肝炎/丙型肝炎患者进行Fibroscan和肝活检, 对比两者在肝纤维化诊断分析中的准确性. 结果表明, Fibroscan能为慢性病毒性肝炎患者提供准确的肝纤维化评估. 这在Seo等[5]对韩国慢性病毒性肝炎患者的研究中亦得到证实. Shen等[6]研究显示, Fibroscan可用于评估胆道闭锁儿童的肝纤维化程度, 并可区分是否进展为肝硬化. 无创、快速、实时检测、操作简便、安全、重复性好是该技术的显著优点. 当然, Fibroscan也存在缺陷. 他的结果往往受操作者的主观感受影响. 因此需要经验丰富的工作人员进行操作, 且测量结果的阐释需结合患者的临床资料和其他影像学、内镜、生化结果来分析. 另一方面, Fibroscan的测定成功率受肥胖、肋间隙大小等因素的影响, 其测定值受肝脏脂肪变、炎性坏死及胆汁淤积的影响, 且不易准确区分相邻的两期肝纤维化[7]. 然而, Wong等[8]对246例非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者进行肝脏硬度值测定(liver stiffness measurement, LSM)和肝活检以评估TE对于NAFLD患者肝纤维化/肝硬化诊断的准确性. 他们认为, TE适用于绝大部

分NAFLD患者, TE和肝活检结果出现差异的原因主要在于肝活检标本不满意, LSM不受肝脂肪变、炎症坏死或肥胖等的影响, 并提出对于LSM>7.9 kPa的NAFLD患者才考虑肝活检. 争议提示, 影响TE测定结果准确性的因素复杂, 其是否完全适用于NAFLD患者还需进一步验证. 此外, Fibroscan采用一维超声, 操作者只能根据想象中的位置盲目取样, 增加了对局灶性病变的漏诊几率. 肝硬度值在受试者进餐后会发生改变, 这可能是由于门静脉血流增加引发肝脏微循环发生改变所致, 因此, 应注意检查前禁食. 近期国内有相类似的技术FibroTouch也已应用于临床, 并获得较满意的效果. Yuan等[9]研究显示, 与Fibroscan相比, FibroTouch对肝纤维化检测具有更好的准确性, 且与肝脏的组织学分期有良好的一致性.

不同于TE, ARFI采用二维超声成像, 该技术可嵌入到常规的超声扫描仪中, 实现对肝实质的检测, 可任意选点多点、多次取样, 适用于弥漫性、不均匀性、局灶性病变, 且有多普勒、声学造影和穿刺功能. Bota等[10]通过META分析研究接受了同一部位ARFI检测和肝活检的132例慢性丙型肝炎患者情况, 结果显示ARFI诊断进展期肝纤维化的阳性预测值为93.2%, 用于排除代偿期肝硬化的阴性预测值为97.8%. Liu等[11]对ARFI用于检测NAFLD患者肝纤维化诊断价值的系统评价显示, ARFI在NAFLD患者肝纤维化检测准确性好. 近期, Park等[12]报道105例慢性乙型肝炎患者的ARFI检测和肝活检结果的符合率, 指出对高级别的肝纤维化(F3-4)两者的诊断符合率最好, 其中体质量指数(body mass index, BMI)乃影响ARFI检测准确性的重要负性因素.

另一热门技术MRE可以定量测定和直观显示通过肝组织的剪切声波, 因可用于检测评估整个肝脏, 避免了取样误差而有望成为新的“金标准”. Batheja等[13]的研究表明, MRE对于检测和评估肝纤维化是可行和有效的, 特别是用于鉴别F0-2级和F3-4级.

尽管已有这些可喜的进展, 但仍然有许多问题需要解决, 如上述无创诊断方法的诊断效力、肝纤维化程度分级的界点和阈值、诊断成本以及广泛推广的可行性等.

2.2 血清生物学标志物

2.2.1 血清生物学标志物数学模型: 以往诊断肝纤维化常用的血清生物学标志物组合有APRI、TPRI等. 目前已上市或临床验证有效用于评价细胞外基质更新的数学模型, 包括: FibroMeter、FibroTest-ActiTest、HCV FibroSure、HepaScore、Fibrosis-4指数、增强肝纤维化试验、Hui index、上海肝纤维化模型[S指数: 1000×GGT/(PLT×ALB^2)]等[14-17]. 这些模型均由一系列能够预测肝纤维化进展或程度的指标组成, 他们有较好的临床适用性和可重复性, 反复检测这些标志物可以评价肝纤维化生成的病理生理过程, 进而预测临床结局, 有助于病情监测和预后判断, 因此正逐渐被大家所接受. Wong等[14]的前瞻性队列研究显示Hui index可用于预测慢性乙型肝炎患者病情变化, 高指数等级预示着发生肝硬化各种并发症、肝癌及相关死亡事件的可能性增加. 通过对386例慢性乙型肝炎病毒携带者进行肝活检和常规实验室检测以评估其肝纤维化程度, 我们的研究结果显示, S指数用于预测慢性乙型肝炎病毒感染者的显著肝纤维化和肝硬化程度有较高的准确性[17]. 而Boursier等[18]研究表明这些模型用于判断慢性丙型肝炎患者的预后比肝活检更准确, 他们之间的组合可以优化其预后评估. 尽管如此, 这些血清学标志物的特异性和敏感性还有待进一步提高, 且这些数学模型大多来源于慢性乙型/丙型肝炎研究, 对于其他病因所致的肝纤维化诊断价值如何以及其确切的临床意义还有待更大样本的验证, 才能在临床推广应用.

2.2.2 新生表位生化标志物: 近年来, 检测血清或血浆中新生表位生化标志物受到越来越多的关注. 新生表位标志物指的是在蛋白质水解剪切过程中产生的一种特定蛋白印记片段, 这种标志物可以反映纤维组织自身的转化过程, 且与诊断、预后及疗效评价相关[19]. 以Ⅰ型胶原纤维为例, 在不同的蛋白酶作用下可产生PINP、CTX1、ICTP、C1M等不同的新生表位, 他们提供着不同的诊断信息[19]. Leeming等[20]对大鼠的研究结果表明, 这些新生表位标志物可以为临床评估肝纤维化提供有价值的诊断信息. 目前可用于评估细胞外基质变化的标志物有: P1NP、P4NP 7S、PⅢNP、HA等[21]. 这些标志物能定量分析细胞外基质的转化过程, 可用于监测肝纤维化的动态发展, 甚至早期无症状患者亦适用, 价格实惠, 操作简

易省时, 易于被患者接受. Leeming等[22]研究结果显示, P4NP 7S与肝纤维化及其程度高度相关, 检测P4NP 7S可提高肝纤维化定量分析. 但同样, 这种检测也存在特异性低的缺点. 近期我们对40例慢性乙型肝炎患者肝纤维化病灶血清标本采用多肽组学检测技术(PF2D/ICAT LC-MS)检测, 质谱数据经过Profile Analysis软件分析得出差异多肽. 应用该软件的MS-T-Test模型分析LC-MS/MS数据, 共筛检出重度纤维化组血清和轻度纤维化组血清之间存在显著差异多肽峰21个. 选取86例乙型肝炎患者和20例健康体检血清标本行验证MS-MRM研究, 仅显著差异多肽m/z 520.3的离子对存在统计学差异(P<0.05). 我们建立了6个m/z 520.3离子对诊断模型: 176.1、353.7、459.8、503.3、351.3、593.1, 以差异多肽m/z 520.3离子对的SPAR值建模, AUROC诊断显著肝纤维化(≥S2期)在0.871-0.915; 诊断严重肝纤维化(≥S3期)在0.804-0.924. 该多肽鉴定结果是二羟基丙酮酸激酶, 下一步我们将开发其用于临床诊断[23].

如果说上述影像学诊断技术是静态捕捉疾病的某一现状, 那么血清生物学标志物的不断创新就为动态检测疾病进展、评估疗效、预测临床结局提供了更优的条件. 因此, 影像诊断技术和血清学标志物联合检测将为肝纤维化诊断提供更好的依据, 这不仅解决了动态监测疾病的困境, 更提高了疾病诊断的特异性和准确性, 并有助于明确临床试验的终点指标. Crisan等[24]对446例慢丙型肝炎患者进行APRI、Forns、Fib-4、Hepascore、FibroTest和Fibrometer检测, 联合TE评估肝纤维化进展, 并与肝活检对比, 研究结果显示, 血清学联合影像学同步检测可提高无创诊断技术对肝纤维化进展评估的准确性.

3 肝纤维化治疗的进展与挑战

当今肝纤维化药物治疗发展的最大障碍在于缺乏理想的药物临床试验动态评价指标. 总体上, 特异性抗纤维化治疗的药物研发还处于初始阶段. 病因治疗、减轻炎症刺激、下调肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化、促进HSC凋亡、增加细胞外基质降解等仍是目前抗纤维化治疗的主要策略.

病因治疗方面, 抗病毒治疗、酒精性肝病患者戒酒、清除Wilson病患者体内过量沉积的铜、抗寄生虫治疗、解除胆道梗阻、帮助非酒精性脂肪系肝炎患者体质量控制等对于延缓肝纤维化发展的意义毋庸置疑. 4006试验随访10年数据证实: 拉米夫定长期治疗组织学明显改善[25]. 抗炎保肝方面, 磷脂酰胆碱、马洛替酯、熊去氧胆酸、水飞蓟宾、γ-干扰素、转化生长因子β拮抗剂、皮质类固醇激素等, 均可用于抗纤维化治疗, 但都缺乏特异性. 中医中药治疗方面值得一提的是, 作为中药制剂的扶正化瘀片/胶囊治疗肝纤维化有较好的临床疗效[26]. 近期美国II期临床试验报告表明, 扶正化瘀片治疗难治性慢性丙型肝纤维化患者有良好的安全性和药物耐受性, 显示减轻肝组织纤维化程度的可喜作用. 这为推广中药制剂治疗肝纤维化, 尤其是通过优化组方, 考虑联合应用抗病毒治疗措施以提高疗效提供了参考和机遇.

针对HSC为靶标的治疗策略中, 新近的研究表明, 肝纤维化的发生发展与细胞自噬密切相关, 这为肝纤维化治疗提供了新思路. Hernández-Gea等[27]研究显示, 细胞自噬通过自噬相关脂质代谢方式参与肝HSC激活. Hidvegi等[28]研究表明, 卡马西平通过细胞自噬方式促进α1胰蛋白酶变异体降解, 减少肝纤维化发生.

阻碍以上各种治疗策略实施的主要屏障是, 激活HSC的病因复杂, 无论是病毒感染、免疫损伤, 还是毒物作用、淤胆刺激, 往往难以彻底或快速消除; 通过针对转化生长因子TGF-β1/Smad等关键性信号靶点以控制HSC纤维化激活仍无实质性突破, 而体内HSC一旦激活常通过自分泌途径持续活化, 很难被逆转; 降解细胞外基质的治疗也因不良反应过大受到制约.

近期有一些肝纤维化治疗新药及小分子物质已获批准开展临床试验. 首先, 既往报道氯沙坦[29]、罗格列酮[30]、吡格列酮[31,32]、奥贝胆酸[33,34]、腺苷蛋氨酸[35-37]、维生素E[38,39]等对于非酒精性脂肪性肝炎治疗有效, 他们进一步用到了改善肝纤维化的临床试验观察; 其次, PPARγ激动剂ZYH-1[40]、细胞凋亡信号Caspase广谱抑制物IDN-6556[41,42]、组织蛋白酶B抑制剂VBY-376[43]、线粒体抗氧化剂MitoQ[44,45]及FXR激动剂PX20606[43]等新型化合物用于治疗非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化的临床试验也在开展当中. 此外, F-351是

一种非甾体类小分子抗纤维化药物, 动物实验显示其能显著减少肝纤维化, 目前正在进行Ⅰb/Ⅱ期临床试验[43]. 还有以CCR5[46,47]、CCR2[48,49]、RHO激酶[50-52]等肝纤维化通路中分子为靶点的小分子物质用于与改善肝纤维化的研究. 迄今为止, 部分这些在研新药对改善肝功能, 预防纤维化进展甚至逆转肝脏组织疤痕结构, 以及受试者良好耐受性等方面展示良好表现, 非常值得期待. 当然, 其治疗效果的特异性也有待更多数据和研究澄清.

4 结论

目前肝纤维化的诊断与治疗取得了令人鼓舞的进展, 但距离肝纤维化的精准诊断目标和特异性治疗手段的突破, 仍有很长的路要走.

5 参考文献

1 Bissell DM, Friedman SL, Maher JJ, Roll FJ. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: report of a conference. *Hepatology* 1990; 11: 488-498 [PMID: 2179098 DOI: 10.1002/hep.1840110322]

2 Friedman SL, Maher JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. *Hepatology* 2000; 32: 1403-1408 [PMID: 11093750 DOI: 10.1053/jhep.2000.20243]

3 刘成海, 吕靖. 美国肝病学会肝纤维化专题会议报道. 肝脏 2007; 2: 138

4 Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, Challies TL, Nasser I, Garg J, Wei LJ, McHutchison JG. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 772-779.e1-e3 [PMID: 25528010]

5 Seo YS, Kim MY, Kim SU, Hyun BS, Jang JY, Lee JW, Lee JI, Suh SJ, Park SY, Park H, Jung EU, Kim BS, Kim IH, Lee TH, Um SH, Han KH, Kim SG, Paik SK, Choi JY, Jeong SW, Jin YJ, Lee KS, Yim HJ, Tak WY, Hwang SG, Lee YJ, Lee CH, Kim DG, Kang YW, Kim YS. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: A multicentre, retrospective study. *Liver Int* 2015; 35: 2246-2255 [PMID: 25682719]

6 Shen QL, Chen YJ, Wang ZM, Zhang TC, Pang WB, Shu J, Peng CH. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6931-6936 [PMID: 26078570]

7 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 胃肠病学和肝脏病学杂志 2011; 2: 421-431

8 Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kowo M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Lédinghen V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462 [PMID: 20101745 DOI: 10.1002/hep.23312]

9 Yuan L, Shao J, Hao M, Li C, Wang G, Wang T, Luo J, Bai J, Ma A. [Correlation between liver hardness testing results obtained by FibroTouch and FibroScan and liver pathological stage]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 425-429 [PMID: 25203705]

10 Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Gradinaru-Tascau O. How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by meta-analysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis? *Med Ultrason* 2015; 17: 200-205 [PMID: 26052571]

11 Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127782 [PMID: 26131717 DOI: 10.1371/journal.pone.0127782]

12 Park MS, Kim SW, Yoon KT, Kim SU, Park SY, Tak WY, Kweon YO, Cho M, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Factors Influencing the Diagnostic Accuracy of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gut Liver* 2015 Jun 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26087790 DOI: 10.5009/gnl14391]

13 Batheja M, Vargas H, Silva AM, Walker F, Chang YH, De Petris G, Silva AC. Magnetic resonance elastography (MRE) in assessing hepatic fibrosis: performance in a cohort of patients with histological data. *Abdom Imaging* 2015; 40: 760-765 [PMID: 25542217 DOI: 10.1007/s00261-014-0321-8]

14 Wong GL, Chan HL, Yu Z, Wong CK, Leung C, Ho PP, Chan CY, Chung VC, Chan ZC, Tse YK, Chim AM, Lau TK, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Noninvasive assessments of liver fibrosis with transient elastography and Hui index predict survival in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 582-590 [PMID: 25252074 DOI: 10.1111/jgh.12779]

15 Zhou K, Lu LG. Assessment of fibrosis in chronic liver diseases. *J Dig Dis* 2009; 10: 7-14 [PMID: 19236541 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00356.x]

16 Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB, Chen CW, Wang JY, Cai X, Gao CF, Zhou XQ. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005; 42: 1437-1445 [PMID: 16317674 DOI: 10.1002/hep.20960]

17 Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1569-1577 [PMID: 20796157 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x]

18 Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Rousselet MC, Calès P. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 178-188 [PMID: 24889599 DOI: 10.1111/apt.12813]

19 Karsdal MA, Krarup H, Sand JM, Christensen PB, Gerstoft J, Leeming DJ, Weis N, Schaffalitzky de Muckadell OB, Krag A. Review article: the efficacy of biomarkers in chronic fibroproliferative diseases - early diagnosis and prognosis, with liver fibrosis

as an exemplar. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 233-249 [PMID: 24909260 DOI: 10.1111/apt.12820]
20 Leeming DJ, Byrjalsen I, Jiménez W, Christiansen C, Karsdal MA. Protein fingerprinting of the extracellular matrix remodelling in a rat model of liver fibrosis--a serological evaluation. *Liver Int* 2013; 33: 439-447 [PMID: 23279004 DOI: 10.1111/liv.12044]
21 Karsdal MA, Nielsen MJ, Sand JM, Henriksen K, Genovese F, Bay-Jensen AC, Smith V, Adamkewicz JI, Christiansen C, Leeming DJ. Extracellular matrix remodeling: the common denominator in connective tissue diseases. Possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay Drug Dev Technol* 2013; 11: 70-92 [PMID: 23046407 DOI: 10.1089/adt.2012.474]
22 Leeming DJ, Nielsen MJ, Dai Y, Veidal SS, Vassiliadis E, Zhang C, He Y, Vainer B, Zheng Q, Karsdal MA. Enzyme-linked immunosorbent serum assay specific for the 7S domain of Collagen Type IV (P4NP 7S): A marker related to the extracellular matrix remodeling during liver fibrogenesis. *Hepatol Res* 2012; 42: 482-493 [PMID: 22221767 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00946.x]
23 Xu MY, Jia XF, Qu Y, Zheng RD, Yuan ZH, Weng HL, Dooley S, Wang XP, Zhang LJ, Lu LG. Serum dihydroxyacetone kinase peptide m/z 520.3 as predictor of disease severity in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Transl Med* 2013; 11: 234 [PMID: 24289155 DOI: 10.1186/1479-5876-11-234]
24 Crisan D, Radu C, Lupsor M, Sparchez Z, Grigorescu MD, Grigorescu M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assessement in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. *Hepat Mon* 2012; 12: 177-184 [PMID: 22550525 DOI: 10.5812/hepatmon.5106]
25 许蓓, 徐国光, 郭清, 庄焱, 刘芸野, 王晖, 周霞秋, 巫善明, 谢青. 拉米夫定在重度肝纤维化慢乙型肝炎患者中的长期应用疗效-NUCB4006十年随访研究. 中国传染病杂志 2010; 11: 656-661
26 王寿明, 何长伦, 于乐成, 李鑫, 郝坤艳, 汪茂荣. 两种常用抗肝纤维化中成药临床疗效的比较. 肝脏 2014; 5: 332-334
27 Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, Czaja MJ, Friedman SL. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. *Gastroenterology* 2012; 142: 938-946 [PMID: 22240484 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044]
28 Hidvegi T, Ewing M, Hale P, Dippold C, Beckett C, Kemp C, Maurice N, Mukherjee A, Goldbach C, Watkins S, Michalopoulos G, Perlmutter DH. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science* 2010; 329: 229-232 [PMID: 20522742 DOI: 10.1126/science.1190354]
29 Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V, Anic K, Jelic I, Racki S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 355-362 [PMID: 25412597 DOI: 10.1007/s00508-014-0661-y]
30 Samah M, El-Aidy Ael-R, Tawfik MK, Ewais MM. Evaluation of the antifibrotic effect of fenofibrate and rosiglitazone on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol* 2012; 689: 186-193 [PMID: 22659583 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.05.026]
31 Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 66-75 [PMID: 22050199 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x]
32 Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia JP, Poniachik J, Soza A, Fuster F, Brahm J, Sanhueza E, Contreras J, Cuellar MC, Arrese M, Riquelme A. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12182-12201 [PMID: 25232252 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12182]
33 Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castelloe E, Dillon P, Pruzanski M, Shapiro D. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582.e1 [PMID: 23727264 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042]
34 Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in adults: present and future. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 732870 [PMID: 25866507 DOI: 10.1155/2015/732870]
35 Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1158-1165 [PMID: 23483818 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1158]
36 Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Mak KM, Ren C, Ponomarenko A, Wang X, Decarli LM. The Combination of S-adenosylmethionine and Dilinoleoylphosphatidylcholine Attenuates Non-alcoholic Steatohepatitis Produced in Rats by a High-Fat Diet. *Nutr Res* 2007; 27: 565-573 [PMID: 18769506 DOI: 10.1016/j.nutres.2007.07.005]
37 Ramani K, Yang H, Kuhlenkamp J, Tomasi L, Tsukamoto H, Mato JM, Lu SC. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 51: 986-995 [PMID: 20043323]
38 Marquardt D, Williams JA, Kučerka N, Atkinson J, Wassall SR, Katsaras J, Harroun TA. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E. *J Am Chem Soc* 2013; 135: 7523-7533 [PMID: 23581571 DOI: 10.1021/ja312665r]
39 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929]
40 Jani RH, Kansagra K, Jain MR, Patel H. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of saroglitazar (ZYH1), a predominantly PPARα

agonist with moderate PPARγ agonist activity in healthy human subjects. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 809-816 [PMID: 24062180 DOI: 10.1007/s40261-013-0128-3]
41 Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7260-7276 [PMID: 24966597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260]
42 Linton SD, Aja T, Armstrong RA, Bai X, Chen LS, Chen N, Ching B, Contreras P, Diaz JL, Fisher CD, Fritz LC, Gladstone P, Groessl T, Gu X, Herrmann J, Hirakawa BP, Hoglen NC, Jahangiri KG, Kalish VJ, Karanewsky DS, Kodandapani L, Krebs J, McQuiston J, Meduna SP, Nalley K, Robinson ED, Sayers RO, Sebring K, Spada AP, Ternansky RJ, Tomaselli KJ, Ullman BR, Valentino KL, Weeks S, Winn D, Wu JC, Yeo P, Zhang CZ. First-in-class pan caspase inhibitor developed for the treatment of liver disease. *J Med Chem* 2005; 48: 6779-6782 [PMID: 16250635 DOI: 10.1021/jm050307e]
43 Nanthakumar CB, Hatley RJ, Lemma S, Gauldie J, Marshall RP, Macdonald SJ. Dissecting fibrosis: therapeutic insights from the small-molecule toolbox. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 693-720 [PMID: 26338155 DOI: 10.1038/nrd4592]
44 Chacko BK, Reily C, Srivastava A, Johnson MS, Ye Y, Ulasova E, Agarwal A, Zinn KR, Murphy MP, Kalyanaraman B, Darley-Usmar V. Prevention of diabetic nephropathy in Ins2(+/-)(AkitaJ) mice by the mitochondria-targeted therapy MitoQ. *Biochem J* 2010; 432: 9-19 [PMID: 20825366 DOI: 10.1042/BJ20100308]
45 Chacko BK, Srivastava A, Johnson MS, Benavides GA, Chang MJ, Ye Y, Jhala N, Murphy MP, Kalyanaraman B, Darley-Usmar VM. Mitochondria-targeted ubiquinone (MitoQ) decreases ethanol-dependent micro and macro hepatosteatosis. *Hepatology* 2011; 54: 153-163 [PMID: 21520201 DOI: 10.1002/hep.24377]
46 Ochoa-Callejero L, Pérez-Martínez L, Rubio-Mediavilla S, Oteo JA, Martínez A, Blanco JR. Maraviroc, a CCR5 antagonist, prevents development of hepatocellular carcinoma in a mouse model. *PLoS One* 2013; 8: e53992 [PMID: 23326556 DOI: 10.1371/journal.pone.0053992]
47 Pérez-Martínez L, Pérez-Matute P, Aguilera-Lizarraga J, Rubio-Mediavilla S, Narro J, Recio E, Ochoa-Callejero L, Oteo JA, Blanco JR. Maraviroc, a CCR5 antagonist, ameliorates the development of hepatic steatosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1903-1910 [PMID: 24651825 DOI: 10.1093/jac/dku071]
48 Seki E, de Minicis S, Inokuchi S, Taura K, Miyai K, van Rooijen N, Schwabe RF, Brenner DA. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009; 50: 185-197 [PMID: 19441102 DOI: 10.1002/hep.22952]
49 Miura K, Yang L, van Rooijen N, Ohnishi H, Seki E. Hepatic recruitment of macrophages promotes nonalcoholic steatohepatitis through CCR2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1310-G1321 [PMID: 22442158 DOI: 10.1152/ajpgi.00365.2011]
50 Chou HC, Huang LT, Yeh TF, Chen CM. Rho-kinase inhibitor Y-27632 attenuates pulmonary hypertension in hyperoxia-exposed newborn rats. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 1310-1316 [PMID: 23974518 DOI: 10.1038/aps.2013.93]
51 Pigati PA, Righetti RF, Possa SS, Romanholo BS, Rodrigues AP, dos Santos AS, Xisto DG, Antunes MA, Prado CM, Leick EA, Martins Mde A, Rocco PR, Tibério Ide F. Y-27632 is associated with corticosteroid-potentiated control of pulmonary remodeling and inflammation in guinea pigs with chronic allergic inflammation. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 85 [PMID: 26264367 DOI: 10.1186/s12890-015-0073-4]
52 Tada S, Iwamoto H, Nakamuta M, Sugimoto R, Enjoji M, Nakashima Y, Nawata H. A selective ROCK inhibitor, Y27632, prevents dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 2001; 34: 529-536 [PMID: 11394652 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00059-3]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5750

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5750-5759
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胰腺癌多学科综合治疗的现状及困境

毛永欢, 喻春钊

背景资料
胰腺癌的治疗相较于消化系其他肿瘤治疗进展缓慢, 这包括胰腺位置的特殊性、手术切除的难度、早期发现困难、中晚期化疗效果相对较差、易复发等. 本文罗列了目前的相关治疗方案, 就目前的治疗方案作一综述.

毛永欢, 喻春钊, 南京医科大学第二临床医学院普外科 南京医科大学第二附属医院普外科 江苏省南京市 210029

喻春钊, 教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠疾病与消化系肿瘤的综合治疗.

作者贡献分布: 本论文写作主要由毛永欢完成; 喻春钊审校.

通讯作者: 喻春钊, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区姜家园121号, 南京医科大学第二临床医学院普外科.
ycz05218@163.com
电话: 025-58509832

收稿日期: 2015-09-13
修回日期: 2015-10-07
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-12-28

Current situation and predicament of multidisciplinary treatment of pancreatic cancer

Yong-Huan Mao, Chun-Zhao Yu

Yong-Huan Mao, Chun-Zhao Yu, Department of General Surgery, the Second Clinical Medical School of Nanjing Medical University; the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chun-Zhao Yu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Clinical Medical School of Nanjing Medical University, 121 Jiangjiayuan Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ycz05218@163.com

Received: 2015-09-13
Revised: 2015-10-07
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-12-28

Abstract
Pancreatic adenocarcinoma is one of the deadliest solid malignancies. As the anatomy position of the pancreas is deep, most patients are difficult to diagnose in the early stage. Approximately 40% of patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis, which severely limits the number of patients who can undergo surgical resection. There is an urgent need to explore new treatments or comprehensive treatment for pancreatic cancer, in order to improve the long-term survival rate and quality of life. Recent therapeutic advances for advanced pancreatic cancer have improved overall survival, but the prognosis remains grim. This article reviews both the major therapeutic strategies and their predicaments for pancreatic adenocarcinoma, including currently ongoing clinical trials about use of the new agents and technologies.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Multidisciplinary treatment; Current situation; Predicament

Mao YH, Yu CZ. Current situation and predicament of multidisciplinary treatment of pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5750-5759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5750.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5750

摘要
胰腺癌是致死率最高的恶性实体瘤之一. 一方面, 由于胰腺的解剖位置较深, 多数患者早期难以发现; 另一方面, 40%患者在初诊时, 因出现局部侵袭或远处转移而丧失手术切除的机会, 而手术是治疗胰腺癌的首选方

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

法. 这就要求我们探索胰腺癌治疗的新方法或多学科综合治疗, 从而提高患者远期生存率和生存质量. 近年来的治疗手段虽已相对延长了晚期胰腺癌患者的生存期, 但胰腺癌的预后仍形势严峻. 本文将对胰腺癌的主要治疗策略、困境和正在进行的新药、新技术的临床试验作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺癌; 多学科治疗; 现状; 困境

核心提示: 本文主要对胰腺癌的治疗进展进行一综述, 包括外科手术、化疗、放疗、靶向治疗、治疗的最新进展及几者之间的联合治疗等.

毛永欢, 喻春钊. 胰腺癌多学科综合治疗的现状及困境. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5750-5759 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5750.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5750

0 引言

胰腺癌的发病率和死亡率呈平行升高趋势, 可能在2030年成为恶性肿瘤致死率第2位[1]. 在过去30年的努力中, 其他胃肠道恶性肿瘤的生存率已得到显著提高, 但胰腺癌的预后并未得到明显改善. 2012年, 全球因胰腺癌死亡的人数达33万例, 成为恶性肿瘤致死率的第4位[1,2]. 根据美国癌症协会的调查, 2014年全美胰腺癌新发病例4.6万例, 死亡病例4万例[3]. 多数胰腺癌患者初诊时便已进入晚期阶段, 因此治疗手段主要是姑息缓解治疗; 约40%患者初诊时便已出现转移, 他们的中位生存期(median overall survival, mOS)仅约6 mo[4]. 近几年的研究和治疗方案的提出, 使得晚期胰腺癌患者的总体生存期限(overall survival, OS)也延长了1年[5,6]. 在此, 本文对胰腺癌现有的治疗策略及难点作一综述.

1 外科手术

1.1 胰十二指肠切除术 胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是Whipple于1935年提出的, 这也是胰腺癌的经典手术方式, 主要用于胰头、颈部、钩状部的切除. 国外统计表明, 这种手术最常见的并发症包括胃排空延迟、胰腺瘘和伤口感染, 发病率为42%-47%[7,8]. Bassi等[9]研究表明, 胰肠吻合和胰胃吻合相比在并发症比例、死亡率、住院时间上均无统计学意义, 但胰肠吻合组胆瘘和腹腔积液发生率高于胰胃组, 这可能与胰胃组胆肠吻合不会被胰瘘侵及所致. 胰胃吻合主要并发症是消化系出血, 这可能与吻合口溃疡出血有关. 当然, 术后行胰肠吻合还是胰胃吻合仍存在争议.

1.2 保留胃幽门的胰十二指肠切除术 保留胃幽门的胰十二指肠切除术(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD)是Watson在1944年第一次提出. 此类手术被认为可以减少倾倒综合征的发生率、减少术中出血和缩短手术时间. 但是, 也有学者提出质疑, 认为这类手术可能增加胃排空延迟的比例, 较PD手术未明显改变患者的死亡率或存活率, 且不符合肿瘤切除的相关程序. 所以PD或PPPD的手术选择目前还存在争议.

1.3 胰体尾切除术 胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP)是Bilroth于1884年第一次提出的手术方法, 这种方法主要用于胰腺体部、尾部的切除.

1.4 扩大切除术 20世纪70年代第一次提出扩大切除的PD手术, 包括全胰腺切除; 扩大淋巴结切除; 门静脉、动脉切除; 结肠、胃切除和重建, 但是这种术式会导致患者的术后发病率和死亡率增加.

1.5 门静脉切除术 患者肿瘤已经侵袭门静脉或肠系膜上静脉而失去全身手术切除的机会, 可采取这种手术方式.

1.6 动脉切除重建术 肿瘤侵及或包绕肝动脉、腹腔干、肠系膜上动脉等动脉血管, 失去切除肿块的机会, 可以采取这类手术. 但关于此类手术的开展和运用还很谨慎.

1.7 扩大的淋巴结切除术 Yeo等[10]报道, 他们随机选取146例患者接受标准的PD手术, 148例患者接受PD手术、扩大的淋巴结切除术(从门静脉到十二指肠腹膜后淋巴结)和远端胃切除术. 结果表明, 两组之间1、3和5年的生存率无统计学差异; 另一方面, 淋巴结阴性和淋巴结阳性患者之间的生存率也没有明显差异. 因此, 现阶段的研究并不提倡PD手术合并扩大淋巴结切除术.

1.8 胰腺肿瘤的微创治疗 由于胰腺的解剖位置较深, 周围组织结构复杂, 使得胰腺的微创外科的发展较其他消化系肿瘤明显落后. 而随着胰腺肿瘤微创治疗的研究深入, 目前也取得了

研发前沿
胰腺癌的治疗目前虽然方法很多, 但效果有限, 本文罗列目前相关的治疗手段, 一方面总结前人的成果, 另一方面也为今后胰腺癌的治疗提供参考.

相关报道
美国癌症调查协会近年来报道的胰腺癌发病率、死亡率、治疗方案等, 都证实了胰腺癌的治疗任务艰巨.

一定进展. Pryor等[11]研究表明, 开腹和腹腔镜患者相比, 患者并发症发生率43% *vs* 7%, 死亡率29% *vs* 0%, 这体现了腹腔镜较传统开腹手术的明显优势. 当然, 腹腔镜目前在胰腺手术中的适应证相对较少, 这与胰腺的解剖位置和生理毗邻密切相关. 随着医疗技术的发展, 外科机器人也逐渐进入人们的视野, 机器人手术提高了手术效率和精准性, 当然, 也存在一定的弊端, 如机器人没有传统术者的触感, 在触觉的判断上存在误差, 这就要求操作者本人对疾病了解透彻, 有丰富的临床经验. 目前外科的发展方向也逐渐偏向精准和微创, 这就要求我们更好地运用腔镜技术和外科机器人, 以及两者联合使用.

外科手术切除是治愈胰腺癌的唯一方法, 但这仅限于早期胰腺癌患者[12]. 胰腺位置特殊, 早期胰腺癌几乎无症状, 使得胰腺癌的早期诊断十分困难. 80%患者初诊时已发展至晚期, 甚至出现转移灶, 因而丧失了手术切除的机会[3]; 在过去25年中经过手术切除病灶的胰腺癌患者预后依旧不乐观, 超过80%的患者在术后复发[3,13]. 因此, 外科手术虽从理论上可以治愈胰腺癌, 但是掌握手术时机和防止复发都是目前急需解决的难点.

2 化学疗法

几乎所有胰腺癌患者都需要化疗, 早期患者为防止复发需要术后化疗, 中晚期患者为缓解症状和延长生存期也需要化疗. 因此, 在胰腺癌治疗方面, 化疗方案一直是研究的热点.

2.1 氟尿嘧啶单一疗法 自20世纪50年代以来, 以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为基础的化疗一直是胰腺癌化疗的主要方案[14]. 虽然联合阿霉素、丝裂霉素C、环磷酰胺、甲氨蝶呤、长春新碱和顺铂等可以提高5-Fu的效果, 但都没有延长患者的OS[15,16].

2.2 吉西他滨单一疗法 吉西他滨(GEMCAP)是第一个可以延长胰腺癌患者生存期的化疗药. 一项随机对照实验[4], 126个晚期胰腺癌患者分为两组, 一组接受GEMCAP治疗, 另一组接受5-Fu治疗. 通过疼痛指数、卡氏评分(Karnofsky, KPS)和体质量来评价两组的临床效益, 结果表明GEMCAP组患者有更好的临床效益(23.8% *vs* 4.2%, $P = 0.0022$); 同时还发现GEMCAP组患者的mOS较5-Fu组延长(5.65 mo *vs* 4.41 mo, $P = 0.0025$)、一年生存率高于5-Fu组(18% *vs* 2%, $P = 0.0025$). 因此, GEMCAP被列为晚期胰腺癌的一线化疗药.

2.3 以GEMCAP为基础的联合化疗 GEMCAP的单一疗效被验证后, 20世纪90年代到21世纪初, 一系列以GEMCAP为基础的联合化疗得以迅速发展[17,18]. GEMCAP联合卡培他滨的疗效在两个临床III期试验中得到验证. Cunningham等[18]选取533例晚期胰腺癌患者随机分成两组, 一组接受GEMCAP联合卡培他滨(GEMCAP组)的化疗方案, 另一组使用GEMCAP单一化疗方案(GEM组). 结果表明, GEMCAP组患者的OS稍有延长, 但差异无统计学意义; 而GEMCAP组的1年总体无进展生存率(progression-free survival, PFS)较GEM组明显提高(13.9% *vs* 8.4%, $P = 0.004$). Herrmann等[19]的试验表明, GEMCAP组和GEM组mOS和1年存活率无显著差异, 但功效分析表明, KPS高的患者mOS更长, 且使用GEMCAP方案可以显著提高PFS($P = 0.022$)[19,20]. 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将GEMCAP方案列为晚期胰腺癌治疗备选方案, 并说明了选择这个方案的前提条件是患者要较好的身体素质及行为状态(KPS: 90-100分).

日本提出GEMCAP加S-1作为晚期胰腺癌化疗方案. Okabayashi等[21]研究提示, 单独使用S-1和GEMCAP对患者的OS无明显差异, 但S-1可以联合GEMCAP辅助治疗术后的胰腺癌患者. Li等[22]Meta分析表明, 对于不可切除的胰腺癌患者, GEMCAP联合S-1明显提高了患者的OS和PFS. Wada等[23]提出2次/wk的GEMCAP联合S-1化疗方案, 他们认为这可减少不良反应、降低经济负担而又不会降低治疗功效.

Heinemann等[24]和Colucci等[25]III期临床试验证实, GEMCAP联合铂类化疗药与GEMCAP单药化疗相比, 并不能提高患者的生存期. Heinemann等[24]将400例晚期胰腺癌患者随机分组, 接受GEMCAP联合顺铂治疗或GEMCAP单药治疗, 结果表明, 两组在mOS和无进展生存期并无显著差异. 然而, 一项大型Meta分析结果表明, 与GEMCAP单药组相比, GEMCAP联合顺铂方案可以有效提高患者的生存质量($P = 0.010$)[26]. 因此, NCCN将GEMCAP联合铂类化疗药列为晚期胰腺癌治疗方案之一, 但仅限

于可能是家族遗传的胰腺癌患者.

一系列Ⅲ期临床试验证实, GEMCAP联合奥沙利铂、伊立替康或培美曲塞都不能显著提高胰腺癌患者的OS[27-29]. GERCOR和GISCAD试验表明, 联合使用GEMCAP和奥沙利铂虽能提高患者的PFS, 但对OS无意义[27].

2.4 *BRCA*基因突变胰腺癌患者的化疗 尽管GEMCAP联合顺铂在早前的胰腺癌临床治疗中不作为普遍推荐方案, 但有研究证实家族性胰腺癌或有*BRCA*基因突变的胰腺癌患者对以铂类化疗药为基础的化疗方案更加敏感[30].

BRCA1、*BRCA2*突变会导致同源重组中损伤DNA的无效修复, 增加恶性肿瘤发生的风险[31], 顺铂作为一种烷基化药物, 可以结合DNA形成链内交链, 改变DNA的结构, 影响DNA复制. 正常情况下, 这些交链可以通过同源重组的方式得到修复, 但*BRCA*基因突变患者无法形成有效修复. 因此, BRCA缺陷的细胞对以铂类为主的化疗方案更加敏感. 2010年约翰•霍普金斯大学开展的一项回顾性调查研究评估了468例以顺铂为基础的化疗的转移性胰腺癌患者, 结果发现, 有乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌家族史的患者与那些没有这类家族史的患者相比, mOS明显更长(22.9 mo *vs* 6.3 mo, P<0.01). 同时, Lowery等[30]的研究结果也显示, *BRCA1*或*BRCA2*突变的胰腺癌患者使用PARP抑制剂或铂类化疗药mOS可达到27.6 mo. PARP家族蛋白可与DNA结合并参与DNA的损伤修复, 因此抑制PARP可以阻碍DNA的损伤修复并最终引起细胞凋亡[32]. 上述两项研究均提示使用铂类化疗药可能对提高*BRCA*基因突变或家族性胰腺癌患者的mOS有效.

2.5 奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶(OFF)方案 CONKO-003试验关于胰腺癌的二线化疗方案表明, 对于GEMCAP耐药患者, OFF方案较亚叶酸+氟尿嘧啶(FF)方案, PFS相对提高(2.9 mo *vs* 2.0 mo, P = 0.019), OS也明显延长(5.9 mo *vs* 3.3 mo, P = 0.01), 但OFF方案的神经毒性较FF方案也显著增加(38.2% *vs* 7.1%, P<0.01)[33]. NCCN指南推荐OFF方案为晚期胰腺癌GEMCAP耐药后的二线化疗方案之一.

2.6 5-Fu+亚叶酸+伊立替康+奥沙利铂(FOLFIRINOX)方案 ACCORDⅡ/Ⅲ期试验中, 342例未接受任何治疗的转移性胰腺癌患者被随机分组, 接受FOLFIRINOX化疗方案或GEMCAP单药方案, 结果表明, 前者的mOS(11.1 mo *vs* 6.8 mo, P<0.001)或PFS(6.4 mo *vs* 3.3 mo, P<0.001)都显著高于后者, 且肿瘤对前者的敏感性更高(31.6% *vs* 9.4%, P<0.001), 这提示联合化疗相比于GEMCAP单药治疗能有效提高转移性胰腺癌患者的生存率[5]. 与GEMCAP单药治疗相比, FOLFIRINOX方案的3、4级不良反应发生率更高, 但6 mo的健康状态和生活质量评分显示, FOLFIRINOX组的总体生存质量高于GEMCAP组, 这很有可能与FOLFIRINOX方案可以显著提高患者生存率有关[34]. 目前, FOLFIRINOX方案被认为是一般状态佳的晚期胰腺癌患者的一线化疗方案之一.

2.7 GEMCAP联合纳米紫杉醇方案 胰腺癌组织中含有丰富的基质, 基质可以阻碍化疗药进入癌细胞而增加化疗耐药[35]. 近年来, 国外提出纳米紫杉醇联合GEMCAP治疗转移性胰腺癌的方案. 纳米紫杉醇是利用纳米技术将人白蛋白与紫杉醇结合, 将药物以纳米颗粒形式导入癌细胞, 增加药物的生物利用率. 胰腺基质细胞对纳米紫杉醇的摄取过程, 需要特异性的白蛋白结合蛋白, 如富含半胱氨酸的酸性分泌糖蛋白(secreted protein,acidic and rich in cysteine, SPARC)[36]. 纳米紫杉醇的白蛋白部分与SPARC结合进入细胞, 同时, SPARC是可进行纳米紫杉醇治疗的生物标志物. 在一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验中, 用免疫组织化学的方法检测了36例患者的SPARC表达水平并作为生物标志物, 将患者分为高表达SPARC组和低表达SPARC组, 结果发现, 高表达SPARC组的mOS明显高于低表达SPARC组, 这提示GEMCAP联合纳米紫杉醇表现出了重要的抗肿瘤活性[37]. 然而, 另一项Ⅱ期临床试验使用纳米紫杉醇作为转移性胰腺癌的二线治疗药却发现SPARC的表达与患者预后并无显著相关性[38]. Von Hoff等[6]的Ⅲ期临床试验将861例未治疗的晚期胰腺癌患者随机分组, 分别接受GEMCAP联合纳米紫杉醇化疗或GEMCAP单药化疗, 结果表明, GEMCAP联合纳米紫杉醇组的mOS、PFS和肿瘤敏感性都得到显著提高, 但该组的骨髓抑制和外周神经炎发生率也较高. 2014年在欧洲临床肿瘤学会会议上, MPACT关于SPARC表达和患者生存率的详细分析报告也显示, SPARC与患者的生存率无关.

目前, GEMCAP联合纳米紫杉醇或

创新盘点

本文立题广泛, 概括的方案较全面, 引用的文献较新颖, 叙述的内容客观, 旨在为胰腺癌的治疗手段进行归纳总结.

应用要点
对于初步接触胰腺癌治疗的人, 可以大致了解这一领域; 对于这个领域的人有一定参考作用; 也提示了胰腺癌今后治疗的发展和方向.

FOLFIRINOX是胰腺癌治疗的一线药物. 但胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 近一半的患者对一线治疗无效, 此时, 氟尿嘧啶、卡培他滨、培美曲塞、奥沙利铂等化疗药可发挥一定作用. 然而, 对于同时耐受一线和二线化疗的进展期胰腺癌患者, 当前还没有标准化的治疗方案.

3 放射治疗

一般而言胰腺癌对于单独放疗敏感性较差, 目前的观点是对于中晚期患者可在化疗基础上联合使用放疗, 但效果如何还存在分歧. 一项研究[39]表明, 化放疗与单独化疗相比, 总体生存率提高, 但不良反应也明显增强了. 另一项研究[40]提示, 患者接受化放疗后总体生存率较单独化疗稍降低(15.3 mo *vs* 16.5 mo). 目前放疗技术也明显改进, 如三维适行放疗, 把重点转向改良辐射剂量, 逐步提高原发肿瘤的立体定位放疗技术[41]. 尽管这些技术还存在许多问题, 但最新的放疗技术联合化疗对中晚期胰腺癌患者的治疗还是很让人们期待的.

4 生物靶向治疗

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 在细胞周期调控中发挥重要作用, 90%的胰腺癌样本都高表达EGFR[42,43], 因此靶向EGFR酪氨酸激酶结构域的小分子抑制剂是一类很有前景的肿瘤治疗药物. 在一项大型临床III期试验中, 569例晚期胰腺癌患者随机分组, 分别接受GEMCAP联合埃罗替尼或GEMCAP单药治疗, 结果表明联合用药组的mOS和PFS显著高于单药组[44]. 随后, 这项试验还分析了117例患者的KRAS和EGFR数量, 发现两者都不能预测联合用药方案患者是否有较长的生存期[45]. 此外, 还进行了EGFR单抗(西妥昔单抗)联合GEMCAP的治疗, 免疫组织化学提示92%患者的肿瘤组织EGFR阳性, 但并不能改善患者的mOS、PFS或肿瘤敏感性[46].

5 胰腺癌治疗的最新研究进展

近年来, 临床医生和科研工作者们提出了一系列的治疗方案, 包括改进化疗方案、开发新的靶向药物治疗、免疫疗法、研发肿瘤疫苗等.

5.1 *改善化疗方案* 总体来说, 传统化疗方案对于胰腺癌的治疗难以达到预期效果, 对此, 解决途径之一就是研发更有效的化疗药. 近期许多II/III期临床研究都在致力于寻找一个具有强抗癌作用但毒性更低、可以取代FOLFIRINOX的化疗方案, 如低剂量FOLFIRINOX方案和GEMCAP联合依托泊苷方案.

PEP02是一种应用纳米技术将伊立替康包裹进脂质体中形成纳米颗粒的新型药物, 他不仅可以延长伊立替康在人体循环系统中的时间, 还能在不增加不良反应的基础上增强药物的功效[47]. 欧洲医学肿瘤学会第16届胃肠癌会议上提示, 417例进行了GEMCAP为基础的化疗后仍恶化的胰腺癌患者随机分组, 行PEP02联合5-Fu和亚叶酸的治疗或单独5-Fu和亚叶酸的治疗, 前者的OS、mOS、PFS都得到了显著提高. 而单独使用PEP02并没有明显作用, 因此, 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将PEP02列为胰腺癌联合用药治疗的药物之一.

5.2 *靶向治疗研发* 激活EGFR的酪氨酸激酶结构域从而激活下游的RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT和JAK/STAT信号通路, 对细胞增殖和存活至关重要[48], 这使得研发EGFR的小分子抑制剂成为肿瘤治疗领域的热点. 目前, EGFR抑制剂如尼妥珠单抗、阿法替尼等正在进行II期临床试验. 另外, 胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)也能通过激活如PI3K/AKT等信号通路调节细胞增殖[49], 但目前为止, IGFR的单克隆抗体AMG-479、MK-0646都未能对胰腺癌有效.

另一方面, 90%的胰腺癌存在*kras*基因突变, 从而激活RAF/MEK/ERK和PI3K/AKT通道导致不可控的细胞生长, 这使得KRAS也成为一个潜在的胰腺癌治疗靶点. 但他的抑制剂无论是单独还是联合使用, 都未能有效治疗胰腺癌[50,51]. 因此, 针对其下游信号通路的抑制剂尝试应用于胰腺癌治疗, 如司美替尼就是一种口服MEK1/2抑制剂, 但与GEMCAP相比, 司美替尼并未延长胰腺癌患者的mOS[52]. 曲美替尼是一种可逆的MEK1/2抑制剂, 尽管他也未能显著提高患者的mOS, 但已被FDA用于晚期胰腺癌的治疗. 目前, 更多阻滞KRAS致癌信号通路的药物正在研发中, 其中PI3K抑制剂和AKT抑制剂已进入临床试验阶段.

5.3 *细胞外基质微环境调节* 肿瘤细胞的生长与其细胞外基质关系密切, 胰腺癌作为恶性程度极高的实体瘤, 具有极强的促纤维结缔组织

生成能力[53], 其致密的细胞外基质、成纤维细胞、炎症细胞和畸形血管生成都十分有利于癌细胞的快速增殖、局部侵袭和远处转移, 同时还阻碍了化疗药物进入癌细胞. 因此, 减少透明质酸可能有助于增加胰腺癌化疗敏感性, 相关试验已进入临床II期阶段. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以刺激肿瘤新生血管形成, 然而, VEGF抑制剂联合GEMCAP也未能改善晚期胰腺癌患者的mOS和PFS[26,54,55]. 目前, 对具有抗血管生成能力的新药物如TL-118的研究正在进行.

另一些能调节细胞微环境的物质也能影响肿瘤细胞的生长, 如硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs), 他是一种可以通过共价结合方式结合细胞膜上蛋白质的多糖分子[56], 认为可结合促进癌细胞生长的因子而影响肿瘤细胞微环境. 研究这类物质的类似物用于肿瘤治疗理论上是可行的, 具体的临床试验结果还有待进一步探究.

此外, 一些影响细胞代谢的酶类也是肿瘤治疗的研究靶点之一, 如脂氧合酶5-LOX, 发现在多种肿瘤中高表达[57]. Tong等[58]研究也发现5-LOX抑制剂可抑制细胞增殖并诱导凋亡, 但目前的临床试验提示, 联合使用5-LOX抑制剂和GEMCAP与GEMCAP单药治疗相比并无明显优势[59].

5.4 *免疫治疗* 胰腺癌细胞可通过多种机制逃避人体免疫系统的监测, 如负向调节T细胞应答、分泌抑制免疫系统的细胞因子、下调I型MHC表达等[60]. 这为肿瘤特异性抗原的发现、肿瘤疫苗和抗体的研发提供了依据.

伊匹单抗是细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的特异性单克隆抗体, 他与CTLA-4结合可增强T细胞的活性和功能[61], 已被FDA确认用于黑色素瘤的治疗[62], 目前临床试验已将他与FOLFIRINOX方案、同种异体肿瘤疫苗联合使用治疗胰腺癌. 肿瘤疫苗在肿瘤的免疫治疗领域前景较好, 同种异体胰腺癌疫苗是将产自一个患者癌细胞的疫苗注入到另一个患者体内, 希望可以表达特异性肿瘤抗原, 并被宿主免疫系统识别, 从而激发对宿主自身肿瘤的免疫应答. 目前, 唯一被FDA允许使用的肿瘤疫苗是用于治疗激素抵抗型前列腺癌的Sipuleucel-T[63]. 胰腺癌疫苗CRS-207还在研究中, 他是一个可以表达间皮素(间皮素是胰腺癌细胞表面过表达的一种糖蛋白)的李斯特菌的减活疫苗, 其作用机制是细菌侵入巨噬细胞产生间皮素, 继而激活针对间皮素的细胞毒性T细胞, 最终引起表达间皮素的肿瘤细胞的凋亡. 目前, CRS-207和GVAX(一种可以表达人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的全细胞疫苗)联合使用治疗胰腺癌的II期临床试验正在进行.

其他免疫治疗, 如肿瘤抗体研发、改造淋巴细胞等都是有望于治疗胰腺癌的新技术, 但临床价值还需要更多的试验数据来证实.

5.5 *个体化治疗* 随着治疗手段增加、胰腺癌的发病机制了解深入、精准医疗的提出等, 要求我们根据每个患者对这些治疗方案的敏感性和耐受程度不同, 予以最优的个体化治疗方案, 从而提高患者的生存期和生活质量.

6 结论

近年来, 随着新药研发、新的治疗手段的提出和传统治疗方案的改进, 胰腺癌患者的生存期有了一定程度的提高. 过去30年对胰腺癌形成的分子机制研究, 使得化疗以外的治疗手段有很大发展, 包括生物靶向治疗、改善体内药物运输和调节免疫系统等. 随着测序结果相继出现, 人类对这一致死性肿瘤的基因组将有一个全新的认识. 目前, 对99例胰腺癌患者的外显子测序结果分析表明, 每个患者平均有26个基因突变, 其中, 最常突变的4个基因为*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*和*SMAD4*, 这提示我们突变在胰腺癌病理生理学机制中的重要性[64]. 然而, 针对KRAS的研究并未取得显著成果, 而修复缺失的抑癌基因如*TP53*目前也难以达到. 外显子测序还证实了胰腺癌的异质性, 即有大量的低频率新突变存在, 这使得仅靶向某一个单独的基因治疗胰腺癌成功的可能性极低. 因此, 我们仍需对这些基因的功能进行深入研究. 同时, 许多被证实对其他类型肿瘤有效的药物却对胰腺癌无效, 也说明了胰腺癌治疗对人类而言是一个极大的挑战. 因此, 最有可能找到有效甚至治愈胰腺癌的方法就是从各种不同角度研究胰腺癌, 寻找最佳方案.

名词解释
总体生存期限: 随机分组至患者死亡的时间间隔; 无进展生存率: 开始对肿瘤进行治疗到肿瘤出现继发性生长的时间跨度.

7 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
2 Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of

同行评价

本文选题有一定意义, 胰腺癌治疗研究进展部分引用了主要的最新的文献, 并进行了归纳总结, 有一定学术参考价值.

mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB* (Oxford) 2008; 10: 58-62 [PMID: 18695761 DOI: 10.1080/13651820701883148]

3 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]

4 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]

5 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]

6 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]

7 Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ, Brennan MF, Jaques DP. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 356-364 [PMID: 17324768 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.017]

8 Kazanjian KK, Hines OJ, Duffy JP, Yoon DY, Cortina G, Reber HA. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. *Arch Surg* 2008; 143: 1166-1171 [PMID: 19075167 DOI: 10.1001/archsurg.143.12.1166]

9 Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, Mantovani W, Pederzoli P. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242: 767-771, discussion 771-773 [PMID: 16327486]

10 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-366; discussion 366-368 [PMID: 12192322 DOI: 10.1097/01.Sla.0000027272.08464.0b]

11 Pryor A, Means JR, Pappas TN. Laparoscopic distal pancreatectomy with splenic preservation. *Surg Endosc* 2007; 21: 2326-2330 [PMID: 17593458 DOI: 10.1007/s00464-007-9403-9]

12 Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. [Multimodal treatment of pancreatic cancer]. *Internist* (Berl) 2014; 55: 31-36 [PMID: 24399472 DOI: 10.1007/s00108-013-3316-6]

13 Thota R, Pauff JM, Berlin JD. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncology* (Williston Park) 2014; 28: 70-74 [PMID: 24683721]

14 Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 1049-1052 [PMID: 360064 DOI: 10.1056/NEJM197811092991906]

15 Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253: 2061-2067 [PMID: 2579257]

16 Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, Schutt AJ, Krook JE, Foley JF, Norris BD, Kardinal CG, Tschetter LK, Barlow JF. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2207-2212 [PMID: 2189551]

17 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275 [PMID: 12149301]

18 Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5513-5518 [PMID: 19858379 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446]

19 Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tàmas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212-2217 [PMID: 17538165 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886]

20 Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi BC, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tàmas K, Kornek GV, Koeberle D, Herrmann R. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3695-3701 [PMID: 18669454 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6240]

21 Okabayashi T, Shima Y, Iwata J, Morita S,

Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, Kosaki T, Kobayashi M, Hanazaki K. S-1 vs. gemcitabine as an adjuvant therapy after surgical resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg* 2014; 38: 2986-2993 [PMID: 25104544 DOI: 10.1007/s00268-014-2703-z]

22 Li D, Chen C, Zhou Y, Chen R, Fan X, Bi Z, Li Z, Liu Y. Gemcitabine Compared With Gemcitabine and S-1 Combination Therapy in Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1345 [PMID: 26334891 DOI: 10.1097/MD.0000000000001345]

23 Wada K, Sano K, Amano H, Miura F, Toyota N, Ito H, Shibuya M, Ikeda Y, Kainuma M, Takada T. Biweekly gemcitabine plus S-1 for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a preliminary feasibility study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 692-698 [PMID: 26136371 DOI: 10.1002/jhbp.274]

24 Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekäs H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946-3952 [PMID: 16921047 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1490]

25 Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-910 [PMID: 11920457]

26 Rougier P, Riess H, Manges R, Karasek P, Humblet Y, Barone C, Santoro A, Assadourian S, Hatteville L, Philip PA. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2633-2642 [PMID: 23642329 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.04.002]

27 Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-3516 [PMID: 15908661 DOI: 10.1200/JCO.2005.06.023]

28 Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3778-3785 [PMID: 19581537 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9007]

29 Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilas G, Potamianou A, Ziras N, Boukovinas J, Varthalitis J, Androulakis N, Kotsakis A, Samonis G, Georgoulias V. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 587-592 [PMID: 16909140 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603301]

30 Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E, D'Adamo DR, Salo-Mullen E, Robson ME, Allen PJ, Kurtz RC, O'Reilly EM. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16: 1397-1402 [PMID: 21934105 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0185]

31 Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell* 1999; 4: 511-518 [PMID: 10549283]

32 Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, Ji J, Takeda S, Pommier Y. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72: 5588-5599 [PMID: 23118055 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753]

33 Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423-2429 [PMID: 24982456 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6995]

34 Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 23-29 [PMID: 23213101 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4869]

35 Li X, Ma Q, Xu Q, Duan W, Lei J, Wu E. Targeting the cancer-stroma interaction: a potential approach for pancreatic cancer treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2404-2415 [PMID: 22372501]

36 Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, Yeo C, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319-325 [PMID: 17235047 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8824]

37 Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554 [PMID: 21969517 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5742]

38 Hosein PJ, de Lima Lopes G, Pastorini VH, Gomez C, Macintyre J, Zayas G, Reis I, Montero AJ, Merchan JR, Rocha Lima CM. A phase II trial of nab-Paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 151-156 [PMID: 22307213 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182436e8c]

39 Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-755 [PMID: 2898536]

40 Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592-1599 [PMID: 18467316 DOI: 10.1093/annonc/mdn281]

41 Wei Q, Yu W, Rosati LM, Herman JM. Advances of stereotactic body radiotherapy in pancreatic cancer. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 349-357 [PMID: 26361404 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.12]

42 Tobita K, Kijima H, Dowaki S, Kashiwagi H, Ohtani Y, Oida Y, Yamazaki H, Nakamura M, Ueyama Y, Tanaka M, Inokuchi S, Makuuchi H. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: Significance for liver metastasis. *Int J Mol Med* 2003; 11: 305-309 [PMID: 12579331]

43 Fjällskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, Eriksson BK, Janson ET. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1469-1473 [PMID: 12684421]

44 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]

45 da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, Chin K, Ludkovski O, Kamel-Reid S, Squire J, Parulekar W, Moore MJ, Tsao MS. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer* 2010; 116: 5599-5607 [PMID: 20824720 DOI: 10.1002/cncr.25393]

46 Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, Rowland KM, Atkins JN, Mirtsching BC, Rivkin SE, Khorana AA, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Abbruzzese JL, Blanke CD. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605-3610 [PMID: 20606093 DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7550]

47 Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res* 2006; 66: 3271-3277 [PMID: 16540680 DOI: 10.1158/0008-5472]

48 Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 817-822 [PMID: 24755884 DOI: 10.1038/bjc.2014.215]

49 Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1-12 [PMID: 17237261 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0080]

50 Macdonald JS, McCoy S, Whitehead RP, Iqbal S, Wade JL, Giguere JK, Abbruzzese JL. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a Southwest oncology group (SWOG 9924) study. *Invest New Drugs* 2005; 23: 485-487 [PMID: 16133800 DOI: 10.1007/s10637-005-2908-y]

51 Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-1438 [PMID: 15084616 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.112]

52 Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, La Stella PJ, Ciuleanu TE, Pover G, Tebbutt NC. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1216-1223 [PMID: 21594619 DOI: 10.1007/s10637-011-9687-4]

53 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D, Frese KK, Denicola G, Feig C, Combs C, Winter SP, Ireland-Zecchini H, Reichelt S, Howat WJ, Chang A, Dhara M, Wang L, Rückert F, Grützmann R, Pilarsky C, Izeradjene K, Hingorani SR, Huang P, Davies SE, Plunkett W, Egorin M, Hruban RH, Whitebread N, McGovern K, Adams J, Iacobuzio-Donahue C, Griffiths J, Tuveson DA. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457-1461 [PMID: 19460966 DOI: 10.1126/science.1171362]

54 Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 256-262 [PMID: 21306953 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3]

55 Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, Innocenti F, Mulcahy MF, O'Reilly E, Wozniak TF, Picus J, Bhargava P, Mayer RJ, Schilsky RL, Goldberg RM. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617-3622 [PMID: 20606091 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1386]

56 Zhou H, Roy S, Cochran E, Zouaoui R, Chu CL, Duffner J, Zhao G, Smith S, Galcheva-Gargova Z, Karlgren J, Dussault N, Kwan RY, Moy E, Barnes M, Long A, Honan C, Qi YW, Shriver Z, Ganguly T, Schultes B, Venkataraman G, Kishimoto TK. M402, a novel heparan sulfate mimetic, targets multiple pathways implicated in tumor progression and metastasis. *PLoS One* 2011; 6: e21106 [PMID: 21698156 DOI: 10.1371/journal.pone.0021106]

57 Wasilewicz MP, Kołodziej B, Bojułko T, Kaczmarczyk M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D, Ciepiela K. Overexpression of 5-lipoxygenase in sporadic colonic adenomas and a possible new aspect of colon carcinogenesis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1079-1085 [PMID: 20549218 DOI: 10.1007/s00384-010-0980-z]

58 Tong WG, Ding XZ, Witt RC, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 929-935 [PMID: 12481414]

59 Saif MW, Oettle H, Vervenne WL, Thomas JP, Spitzer G, Visseren-Grul C, Enas N, Richards DA. Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer J* 2009; 15: 339-343 [PMID: 19672152 DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181b36264]

60 Sideras K, Braat H, Kwekkeboom J, van Eijck CH, Peppelenbosch MP, Sleijfer S, Bruno M. Role of the immune system in pancreatic cancer progression and immune modulating treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 513-522 [PMID: 24315741 DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.11.005]

61 Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist* 2008; 13 Suppl 4: 16-25 [PMID: 19001147 DOI: 10.1634/theoncologist.13-S4-16]

62 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]

63 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422 [PMID: 20818862 DOI: 10.1056/NEJMoa1001294]

64 Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, Miller DK, Wilson PJ, Patch AM, Wu J, Chang DK, Cowley MJ, Gardiner BB, Song S, Harliwong I, Idrisoglu S, Nourse C, Nourbakhsh E, Manning S, Wani S, Gongora M, Pajic M, Scarlett CJ, Gill AJ, Pinho AV, Rooman I, Anderson M, Holmes O, Leonard C, Taylor D, Wood S, Xu Q, Nones K, Fink JL, Christ A, Bruxner T, Cloonan N, Kolle G, Newell F, Pinese M, Mead RS, Humphris JL, Kaplan W, Jones MD, Colvin EK, Nagrial AM, Humphrey ES, Chou A, Chin VT, Chantrill LA, Mawson A, Samra JS, Kench JG, Lovell JA, Daly RJ, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Kakkar N, Zhao F, Wu YQ, Wang M, Muzny DM, Fisher WE, Brunicardi FC, Hodges SE, Reid JG, Drummond J, Chang K, Han Y, Lewis LR, Dinh H, Buhay CJ, Beck T, Timms L, Sam M, Begley K, Brown A, Pai D, Panchal A, Buchner N, De Borja R, Denroche RE, Yung CK, Serra S, Onetto N, Mukhopadhyay D, Tsao MS, Shaw PA, Petersen GM, Gallinger S, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Schulick RD, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Capelli P, Corbo V, Scardoni M, Tortora G, Tempero MA, Mann KM, Jenkins NA, Perez-Mancera PA, Adams DJ, Largaespada DA, Wessels LF, Rust AG, Stein LD, Tuveson DA, Copeland NG, Musgrove EA, Scarpa A, Eshleman JR, Hudson TJ, Sutherland RL, Wheeler DA, Pearson JV, McPherson JD, Gibbs RA, Grimmond SM. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491: 399-405 [PMID: 23103869 DOI: 10.1038/nature11547]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5760

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5760-5767
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

扩散加权成像单指数模型和双指数模型对兔VX2小肝癌的诊断价值

周 悦, 高剑波, 曲金荣, 王明月, 董军强, 侯 平, 许 瀚, 王立峰

背景资料
近年来, 随着核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展和临床需求的增加, MRI功能成像成为研究的热点, 大范围多b值的多指数衰减模型的研究也在不断深入, 其在临床应用上显示出巨大的潜力和广阔的应用前景.

周悦, 高剑波, 王明月, 董军强, 侯平, 郑州大学第一附属医院放射科CT室 河南省郑州市 450052

曲金荣, 王立峰, 郑州大学附属肿瘤医院放射科 河南省郑州市 450008

许瀚, 郑州大学第一附属医院乳腺外科 河南省郑州市 450052

周悦, 在读博士, 主要从事消化系肿瘤的影像学表现及病理、分子生物学特性研究.

国家“十一五”科技支撑计划课题基金资助项目, No. 2007BAI05B05
河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201204008

作者贡献分布: 本课题由周悦、曲金荣及高剑波设计; 研究过程由周悦、王明月、董军强、许瀚、王立峰及侯平操作完成; 数据分析由周悦与王明月完成; 论文写作由周悦与王明月完成.

通讯作者: 高剑波, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科CT室.
cjr_gaojianbo@163.com
电话: 0371-66913681

收稿日期: 2015-10-24
修回日期: 2015-11-13
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

Comparison of mono-exponential and bi-exponential models of diffusion-weighted MRI in diagnosis of small VX2 hepatic tumors in rabbits

Yue Zhou, Jian-Bo Gao, Jin-Rong Qu, Ming-Yue Wang, Jun-Qiang Dong, Ping Hou, Han Xu, Li-Feng Wang

Yue Zhou, Jian-Bo Gao, Ming-Yue Wang, Jun-Qiang Dong, Ping Hou, CT Room, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Jin-Rong Qu, Li-Feng Wang, Department of Radiology, the Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, He'nan Province, China

Han Xu, Department of Breast Sugery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: Scientific and Technological Support Plan Projects of China, No. 2007BAI05B05; Medical Science and Technology Project of He'nan Province, No. 201204008

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Professor, CT Room, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr_gaojianbo@163.com

Received: 2015-10-24
Revised: 2015-11-13
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To investigate the value of mono-exponential model with single b-factor and bi-exponential model with extended b-factor range of diffusion-weighted imaging (DWI) in diagnosis of small VX2 hepatic tumors (≤ 3 cm) in rabbits.

METHODS: On the 7th day and 14th day after tumor implantation, 50 New Zealand white rabbits with VX2 hepatic tumors underwent DWI based on single b-factor (b values of 0 and 800 s/mm^2) and multi-b-factor (b values of 0, 20, 50, 100, 200, 400, 600, 800 and 1200 s/mm^2). Apparent diffusion coefficient (ADC), slow ADC, fast ADC and fraction fast ADC (f_{fast}) were measured in the rim of tumor (TR) and

同行评议者
饶圣祥, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院放射科

the normal region (NR) and compared between the two groups. The best thresholds of ADC, slow ADC, fast ADC and f_{fast} were calculated by the receiver operating characteristic curve (ROC).

RESULTS: There were significant differences between TR and NR in ADC values on days 7 and 14 ($P < 0.05$). The values of slow ADC of TR were superior than those of NR on both days 7 and 14. Fast ADC and f_{fast} of NR were higher than those of TR on the 14th day ($P < 0.05$). Expect for slow ADC, no statistical difference was observed in ADC, Fast-ADC or f_{fast} of TR between the 7th day and 14th day. Slow ADC offered the highest sensitivity and specificity compared to ADC, slow-ADC, fast-ADC and f_{fast} for differentiating between TR and NR on both days 7 and 14.

CONCLUSION: The parameter values of mono-exponential model and bi-exponential model, especially slow-ADC, reflect perfusion of microcirculation and diffusion of water molecules, thus having value for the diagnosis of small hepatic tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: VX2 hepatic tumor; Diffusion-weighted imaging; Mono-exponential model; Bi-exponential model

Zhou Y, Gao JB, Qu JR, Wang MY, Dong JQ, Hou P, Xu H, Wang LF. Comparison of mono-exponential and bi-exponential models of diffusion-weighted MRI in diagnosis of small VX2 hepatic tumors in rabbits. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5760-5767 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5760.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5760

摘要

目的: 探讨单b值扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)单指数模型和基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)理论的多b值DWI双指数模型对兔VX2小肝癌(直径≤3 cm)的诊断价值.

方法: 选取种植VX2肝癌的新西兰大白兔50只, 于种植后第7天和第14天分别行单b值(0和800 s/mm^2)和多b值(0、20、50、100、200、400、600、800和1200 s/mm^2)DWI. 测量并比较肿瘤边缘区(the rim of tumor, TR)和正常肝组织(the normal region, NR)的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、Slow-ADC、Fast-ADC和f_{fast}值. 应用受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic, ROC)确定ADC、Slow-ADC、Fast-ADC和f_{fast}的最佳阈值, 并比较DWI单指数模型和双指数模型各参数的诊断效能.

结果: 在第7天和第14天, TR的ADC、Slow-ADC明显高于NR($P<0.05$). 第14天, NR的Fast-ADC和f_{fast}高于TR($P<0.05$). TR在第7天和第14天比较, 除了Slow-ADC降低以外, ADC、Fast-ADC和f_{fast}差异均无统计学意义($P>0.05$). 比较各参数在第7天和第14天的ROC曲线, Slow-ADC对于鉴别TR和NR的敏感性和特异性最高.

结论: 单、双指数模型DWI参数较真实的反映组织微循环灌注及水分子扩散, 对于鉴别兔VX2肝癌与正常肝组织具有一定优势, 其中以Slow-ADC的诊断效能最高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 兔VX2肝癌模型; 扩散加权成像; 单指数模型; 双指数模型

核心提示: 扩散加权成像(diffusion-weighted imaging)双指数模型不仅包括水分子扩散, 还包括微循环灌注, 可同时测量组织内水分子随机运动(扩散效应)和毛细血管网中血液流动(灌注效应)的数学模型, 能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创方法, 在疾病的诊断和鉴别诊断中具有临床应用价值.

周悦, 高剑波, 曲金荣, 王明月, 董军强, 侯平, 许瀚, 王立峰. 扩散加权成像单指数模型和双指数模型对兔VX2小肝癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5760-5767 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5760.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5760

研发前沿

双指数模型能够从病变发生发展过程中不同来源的水分子方面进行分析, 对于小肝癌的诊断及鉴别诊断提供了独特的信息, 特别是双指数衰减表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、Slow-ADC和Fast-ADC在临床中拥有广泛发展空间.

0 引言

1986年, Le Bihan等[1]提出了体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)的概念, 即通过双指数模型获取分别反映组织扩散和微循环毛细血管灌注效应的参数, 分别量化其中的扩散运动成分和血流灌注成分. 近年来, 随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI): 核磁共振(nuclear magnetic resonance, MR)硬件及软件设备的不断更新换代, 多b值的多指数模型的应用在不断的开展. 双指数衰

相关报道 1986年, Le Bihan提出了体素内不相干运动的概念, 通过双指数模型获取分别反映组织扩散和微循环毛细血管灌注效应的参数, 分别量化其中的扩散运动成分和血流灌注成分.

减表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值对活体组织可表现出“快”(Fast-ADC)和“慢”(Slow-ADC)两种, 分别代表细胞外和细胞内水分子的扩散运动状态[2]. 兔VX2肝癌模型是用于肝癌实验研究的大型动物模型. 本实验欲通过单b值及多b值DWI研究, 探讨单、双指数模型在兔VX2肝癌与正常肝实质鉴别诊断方面的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取新西兰大白兔50只, 雌雄不限, 体质量2000-3000 g. 实验兔由河南省医学动物实验中心提供. 速眠新Ⅱ(吉林省圣达动物药品有限公司); 可吸收明胶海绵(上海同舸医疗器械有限公司); 利多卡因(浙江泰康药业集团有限公司); 庆大霉素注射液(山西必康制药有限公司); CT扫描设备: 德国西门子双源Flash CT(Siemens Definition Flash CT); 双筒高压注射器: Stellent双筒高压注射器(美国Medrad公司); CT增强对比剂: 碘佛醇溶液, 规格320 mgI/mL(江苏恒瑞医药股份有限公司); 留置针(24 G)(苏州碧迪医疗器械有限公司); 兔转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-α Elisa试剂盒(上海吉凯基因化学技术有限公司); 酶标仪(450 nm)(美国Molecular Devices公司).

1.2 方法

1.2.1 VX2细胞株制备: VX2肝癌荷瘤兔由广州中山大学医学动物实验中心购置. 3 wk左右, 触摸到荷瘤兔大腿外侧有瘤结节生成. 切开瘤体, 切取肿瘤边缘的鱼肉样瘤组织, 并将瘤组织剪成约直径约2.0 mm的瘤块, 将瘤块浸在4 ℃生理盐水中备用.

1.2.2 VX2兔肝癌模型的制备: 参照前期研究[3], 动物需术前禁食12 h, 禁水4 h. 采用肌注速眠新Ⅱ 0.2 mL/kg麻醉, 仰卧位固定在手术台上. 常规备皮、消毒、铺巾, 使用利多卡因局麻. 于剑突下备皮并常规消毒、铺巾. 取剑突下腹部正中切口, 逐层分离皮肤、皮下组织、肌肉层及腹膜, 暴露肝脏. 寻找肝左内叶, 在距膈面边缘约2 cm处用无齿镊刺破肝实质形成一楔形小切口, 先取约2 mm^3的明胶海绵块塞入楔形切口底部, 以压迫肝组织防止出血, 然后取约2 mm^3的瘤组织块植入该切口中, 最后再塞入约3 mm^3的明胶海绵块, 封闭切口以防止瘤块脱出. 随后将肝脏还纳入腹腔并依次逐层缝合切口. 当日给予庆大霉素4万单位腹腔内注射, 并在术后3 d内连续肌注庆大霉素8万单位.

1.2.3 DWI检查设备及参数: 实验兔分别于种植后第7天和第14天行DWI扫描. 扫描前禁食12 h, 仰卧于自制兔板上, 四肢固定后放置于MR扫描床上. 使用美国GE Flash CT(Siemens Definition Flash CT), 行双能量增强扫描. 采用Discovery MR 750 3.0 T MR扫描仪及膝关节相控阵线圈. 扫描范围包括肝上缘至肝下缘. 包括以下序列: (1)冠状面屏气单次激发FSE T2WI: TE 67.0 ms, 重复时间(repetition time, TR) 1800 ms, 矩阵288×288. 视野(field of view, FOV) 36 cm×36 cm-40 cm×40 cm, 层厚7 mm, 层间距1 mm; (2)横轴面脂肪抑制T2WI: TR 9230.8 ms, 回波时间(echo time, TE) 8.8 ms, 矩阵320×320. FOV、层厚和层间距同序列(1); (3)横轴面单次激发自旋平面回波DWI序列, TE 57.9 ms, TR 6000 ms, 矩阵128×160, FOV 36 cm×36 cm-40 cm×40 cm, 层厚5 mm, 层间距1 mm. 先行2个b值(b = 0、800 s/mm^2)DWI扫描, 然后再行9个b值(b = 0、20、50、100、200、400、600、800、1200 s/mm^2)DWI扫描.

1.2.4 图像后处理: 扫描后得到的DWI图像(b = 0、800 s/mm^2)传送到AW 4.5工作站, 自带的Function-ADC软件处理图像得到ADC图, 选择ROI获得单指数模型参数ADC值; 多b值DWI图像应用Function-MADC软件处理图像得到慢速表观扩散系数(slow apparent diffusion coefficient, Slow-ADC)图、快速表观扩散系数(fast apparent diffusion coefficient, Fast-ADC)图和快速扩散成分所占比例(fraction of fast apparent diffusion coefficient, f_{fast})图. 测量病变的ADC值、Slow-ADC、Fast-ADC和f_{fast}值. ROI的选择结合常规T1WI、T2WI和DWI, 选取病灶显示最大层面, 将ROI置于病灶实质部位, 避开出血、坏死、囊变区, 测量3次取平均值.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件包进行处理. 计数资料用mean±SD表示. 采用配对*t*检验比较肿瘤边缘区、正常肝组织ADC值、Slow-ADC、Fast-ADC和f_{fast}值间的差异. 绘制ROC曲线确定各个参数最佳诊断阈值, 并通过比较曲线下面积(area under curve, AUC)来比较ADC、Slow-ADC、Fast-ADC和f_{fast}值的诊断效能. $P<0.05$为差异有统计学意义.

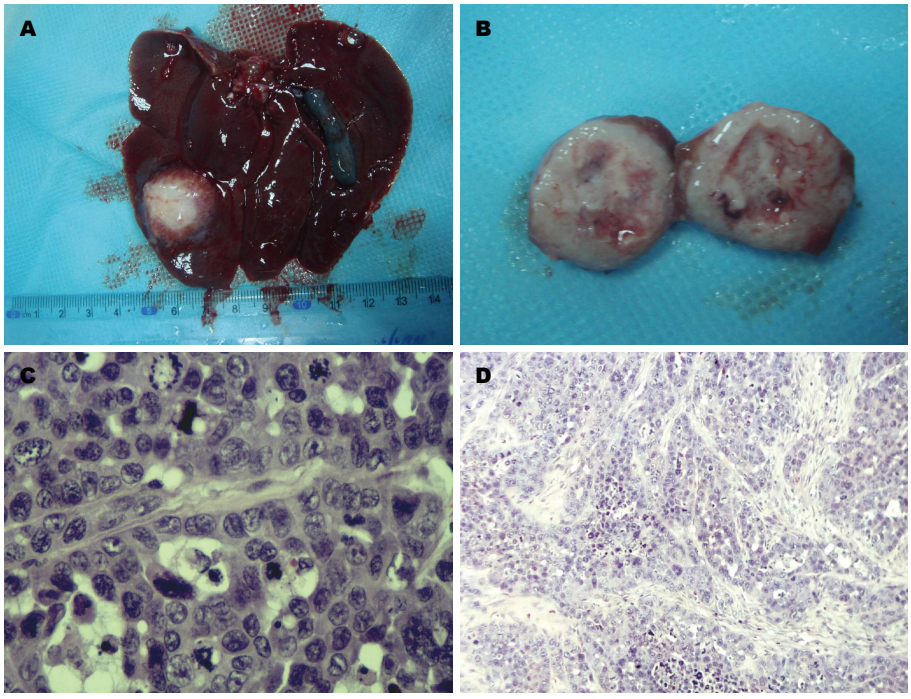


图 1　兔VX2肝癌的病理表现. A: 兔VX2肝癌的大体标本; B: 兔VX2肝癌的大体标本切面; C: 高倍镜下, 兔VX2肝癌细胞形态不规则, 核大浓染(HE × 400); D: 低倍镜下, 兔VX2肝癌细胞呈巢状分布(HE × 100).

表 1　DWI各参数在第7天和第14天的比较

分组	时间	ADC ($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	双指数模型		
			Slow–ADC ($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	Fast–ADC ($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	f_{fast}
TR	第7天	0.31 ± 0.05	0.22 ± 0.50	25.54 ± 12.16	0.30 ± 0.09
	第14天	0.27 ± 0.05	0.17 ± 0.05[b]	27.48 ± 12.16	0.33 ± 0.10
NR	第7天	0.36 ± 0.07[a]	0.31 ± 0.07[b]	19.40 ± 6.55	0.24 ± 0.07
	第14天	0.33 ± 0.07[d]	0.30 ± 0.08[d]	17.42 ± 6.51[d]	0.22 ± 0.07[d]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* TR第7天; [d]P<0.01 *vs* TR第14天. TR: 肿瘤边缘区; NR: 正常肝组织; ADC: 双指数衰减表观扩散系数; DWI: 扩散加权成像.

2 结果

2.1 兔VX2肝癌的病理情况 大体观肿瘤呈类圆形, 灰白色, 有完整的包膜, 切面质地较韧, 部分中心可见液化坏死区. 低倍镜下瘤细胞呈巢状分布, 肿瘤间质内血管丰富, 周边见大量纤维组织增生. 高倍镜下肿瘤细胞体积大, 呈圆形或不规则形, 胞浆较少, 核大浓染, 有明显的异形性, 核分裂像多见(图1).

2.2 兔VX2肝癌的DWI成像比较 兔VX2肝癌在T1WI上表现为低信号, T2WI为高信号. 肿瘤边界清晰, DWI图像显示明显的高信号, 与周围正常肝实质比较, 呈现“灯泡征”. 肿瘤中心的液化坏死区分别显示为T1WI低信号, T2WI高信号(图2).

在第7天和第14天, TR的ADC、Slow-ADC明显高于NR(P<0.05)(表1), 因此, 如图3所示, TR的ADC图及Slow-ADC图表现出以红色和黄色为主的高伪彩, 第14天, NR的Fast-ADC和f_{fast}高于TR(P<0.05), 因此TR的Fast-ADC图和f_{fast}图则表现为以蓝色和绿色为主的低伪彩. TR在第7天和第14天比较, 除了Slow-ADC降低以外, ADC、Fast-ADC和f_{fast}差异均无统计学意义(P>0.05).

ROC曲线显示, 各参数在第7天和第14天比较, Slow-ADC对于鉴别TR和NR的敏感性和特异性最高(表2).

创新盘点
源于活体组织扩散的ADC值反映了生物组织细胞内外的布朗运动, 可以提供肿瘤微环境的信息, 已经逐渐应用于肿瘤的定量分析. 双指数衰减表观扩散系数值对活体组织可分析出“快”(Fast)和“慢”(Slow)两种ADC值, 分别代表细胞外和细胞内水分子不同的扩散状态.

应用要点
多b值双指数衰减模型DWI的Slow-ADC在直径≤3 cm的小肝癌诊断中具有可行性, 其参数的完全量化为临床诊断提供了更客观的方法, 能将扩散和灌注用不同参数进行独立评估, 且无需注入对比剂.

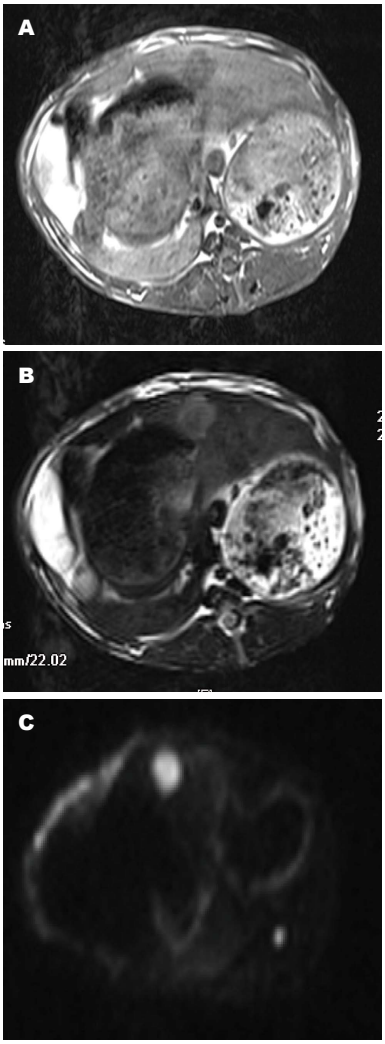


图 2　兔VX2肝癌的MRI图. A: 兔VX2肝癌T1WI图; B: 兔VX2肝癌T2WI图; C: 兔VX2肝癌单b值DWI图. MRI: 磁共振成像; DWI: 扩散加权成像.

3 讨论

兔VX2肝移植瘤影像学模型是由Shope病毒在兔皮肤诱发的鳞状细胞癌经72次传代而建立的转移性瘤细胞株, 以肝动脉供血为主[4-7]. 种植后第1周肿瘤尚处于血管生成前期, 种植后第2-3周左右, 为肿瘤生长旺盛时期, 即肿瘤血管形成期, 可建立早期肝癌动物模型. 在种植3 wk后, 肿瘤体积明显增大, 中心易出现坏死, 此时为肿瘤血管稳定期, 可建立进展期肝癌动物模型. 种植后28-35 d, 肿瘤体积进一步增大, 坏死较多, 转移广泛, 此时为肿瘤血管退化期, 可建立晚期肝癌动物模型[8-10].

活体组织内, DWI通过检测人体组织中水分子扩散运动受限制的方向和程度等信息, 间接反映组织微观结构的变化, 可为肝脏病变的检查提供定性及定量信息, 增加病灶检出率. 但ADC值的测量依赖于b值的选择, 用低b值进行DWI, 在一定程度上反映了局部组织的微循环血流灌注情况, 但是所测得的ADC值稳定性较差, 且易受其他生理活动的影响, 不能有效地反映分子的真实扩散运动. 而用高b值进行DWI, 所测得的ADC值受血流灌注的影响相对减少, 能较好地反映组织内水分子的扩散运动[11-14].

使用双指数模型多个b值计算所得的ADC值可重复性高, 并且更为精确, 可通过不同信号强度来诊断疾病, 也可通过后处理得到定量信息, 反映组织的病理特征及评估组织功能. 1999年, Yamada等[15]首次将IVIM成像应用于腹部, 用于评估腹部脏器和肝脏病变的扩散系数, 结果显示正常腹部脏器和肝脏病变的ADC值明显高于相应的Slow-ADC和Fast-ADC值, 说明灌注效应会影响腹部实性脏器的ADC值. 本研究发现, 第7天NR的ADC值明显高于TR. 第7天和第14天的最佳阈值分别为0.31×10^{-3} mm^2/s和0.29×10^{-3} mm^2/s. 第7天和第14天的敏感性均为80%, 特异性分别为53.3%和73.3%. 这表明TR的血供及灌注均高于NR.

本研究发现, NR的ADC值和Slow-ADC值高于TR, 其原因在于肝癌由形态和结构不同的癌细胞组成, 细胞小而密集, 细胞外间隙明显减少, 胞核大而胞质少, 癌组织内的自由水更少, 水分子扩散受限明显从而使代表扩散效应的Slow-ADC降低. IVIM模型中扩散系数Slow-ADC取决于液体的黏度, 并且反映了由细胞膜、大分子和纤维造成的细胞内外自由水分子扩散受限的情况, 限制扩散的程度主要取决于细胞的密度和大小(增殖、坏死、收缩或膨胀)和增多的物质量(如出血或基质胶原蛋白量)[16-18].

IVIM参数中Fast-ADC值和f_{fast}值描述的是毛细血管微循环灌注的影响. Fast-ADC取决于微血管的平均血流速度和毛细血管段的长度, f_{fast}代表来自灌注的信号部分, 即f_{fast}可以反映毛细血管的容量[19-23]. 肝细胞癌的Fast-ADC值较低, 这是因为有新生血管生成, 新生血管可表现出缓慢血液流动, 血流量很慢的血管是通过扩散效应而非灌注效应被检测到的, 肿瘤新生微血管管径细小、基底膜不完整, 毛细血管血流减慢甚至滞留, 快速流动的血液减少, 导致肝细胞肝癌的f值较低[24-26]. 本研究中, TR的Fast-ADC值低于NR. 这说明肿瘤新生血管结构紊乱、形

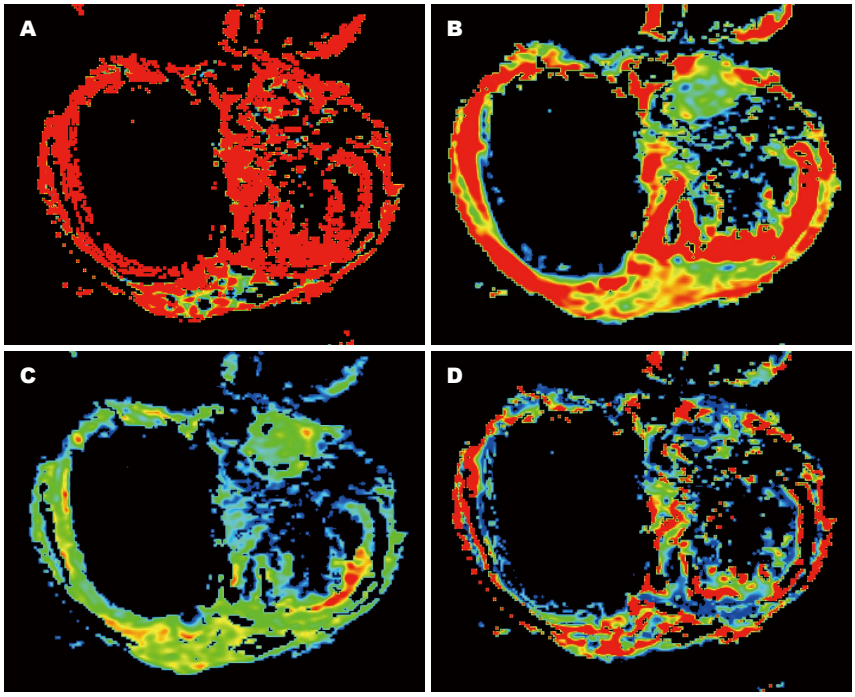


图 3　兔VX2肝癌的多b值DWI参数图. A: 兔VX2肝癌DWI的ADC图; B: 兔VX2肝癌DWI的Slow-ADC图; C: 兔VX2肝癌DWI的Fast-ADC图; D: 兔VX2肝癌DWI的f_{fast}图. DWI: 扩散加权成像; ADC: 双指数衰减表观扩散系数.

表 2　DWI各参数鉴别肿瘤边缘区和正常肝组织的敏感性、特异性和最佳阈值

时间	参数	阈值	AUC	敏感性*n*(%)	特异性*n*(%)
第7天	ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	0.31	0.72	80(40.0)	28(53.3)
	Slow-ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	0.21	0.86	47(93.3)	37(73.3)
	Fast-ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	22.50	0.52	28(53.3)	17(33.3)
	f_{fast}	0.24	0.55	40(80.0)	23(46.7)
第14天	ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	0.29	0.69	40(80.0)	37(73.7)
	Slow-ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	0.18	0.94	50(100.0)	37(73.7)
	Fast-ADC($\times 10^{-3}$ mm^2/s)	26.15	0.56	23(46.7)	40(80.0)
	f_{fast}	0.23	0.56	47(93.3)	33(66.7)

ADC: 双指数衰减表观扩散系数; DWI: 扩散加权成像; AUC: 曲线下面积.

态短小, 导致了其Fast-ADC值的降低. Fast-ADC和f_{fast}体现了毛细血管微循环灌注的影响. Fast-ADC在肿瘤组织中的下降恰恰说明了在肿瘤生长的过程中, 伴随着新生血管的生成.

由于早期肿瘤血管的生长比较缓慢, 第7天Fast-ADC值和f_{fast}值在TR和NR间差异无统计学意义. 在毛细血管形成早期, 即从第7天到第14天期间, 新生血管基底膜的上皮细胞受到多种因素的影响, 所以肿瘤组织的灌注并不稳定且不充足[27-31]. 因此, TR的ADC、Fast-ADC和f_{fast} 在第7天与第14天之间比较, 差异无统计学意义. 运用ROC曲线分析发现, Slow-ADC值在鉴别TR和NR时拥有最高的诊断效能, 在第7天和第14天的曲线下面积分别为0.86和0.94, 敏感性分别为93.3%和100%, 特异性均为73.3%. Fast-ADC和f_{fast}对于鉴别TR和NR的诊断效能最低. 其原因可能与Slow-ADC值为组织中纯水分子扩散系数, 能够反映出生物组织体内真实的水分子扩散运动, 而Fast-ADC和f_{fast}值受不同微血管灌注成分的影响有关.

总之, 单、双指数模型DWI参数较真实的反映组织微循环灌注及水分子扩散, 对于鉴别兔VX2肝癌与正常肝组织具有一定优势, 其中以Slow-ADC的诊断效能最高. 当然, 本研究也存在诸多不足之处, 如兔胃肠道内气体的干扰、动物出现麻醉耐受而使CT检查时呼吸频

名词解释

体素不相干运动磁共振成像(IVIM-MRI): 通过双指数模型获取分别反映组织扩散和微循环毛细血管灌注效应的参数, 可用于分别量化其中的扩散运动成分和血流灌注成分.

同行评价

本文使用先进的DWI成像技术, 结合基础实验研究, 体现了单、双指数模型在肝癌诊断的方面的优势和临床价值. 全文思路清晰, 结构完整, 内容充实, 实用性及可读性强.

率难以控制以及实验的样本量不足也会对检查和结果造成一定影响, 且研究的肝脏疾病的种类较为单一, 需要在今后的实验和研究中加以改进.

4 参考文献

1 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407 [PMID: 3763909 DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909]

2 Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000; 44: 852-859 [PMID: 11108621 DOI: 10.1002/1522-2594(200012)44]

3 周悦, 王明月, 高剑波, 董军强, 许瀚, 侯平. 宝石CT能谱成像及灌注成像评价兔VX2肝癌抗血管生成的治疗疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4726-4733

4 周悦, 高剑波, 郭华, 万娅敏, 张瑞芳, 潘元威. 实时超声造影技术对VX2兔肝癌影像学模型的诊断价值. 世界华人消化杂志 2011; 19: 472-476

5 刘煌, 刘静. 肝癌动物模型的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1275-1278

6 李智, 倪才方, 董凤林, 肖荣, 刘航, 刘一之, 金泳海, 沈健. 兔VX2肝癌模型的建立及其生长转移特性的观察. 介入放射性杂志 2009; 18: 691-694

7 Ma GL, Bai RJ, Jiang HJ, Hao XJ, Dong XP, Li DQ, Liu XD, Wei L. Early changes of hepatic hemodynamics measured by functional CT perfusion in a rabbit model of liver tumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 407-411 [PMID: 22893468 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60199-4]

8 曹成, 刘利平, 张炎晶, 鲁琴, 张敏, 李奕莹, 李廷廷. 超声造影评价兔肝VX2移植瘤血流灌注及其与血管生成的相关性. 中国医学影像技术 2013; 29: 177-180

9 Kuszyk BS, Boitnott JK, Choti MA, Bluemke DA, Sheth S, Magee CA, Horton KM, Eng J, Fishman EK. Local tumor recurrence following hepatic cryoablation: radiologic-histopathologic correlation in a rabbit model. *Radiology* 2000; 217: 477-486 [PMID: 11058649 DOI: 10.1148/radiology.217.2.r00nv41477]

10 Zhao JG, Feng GS, Kong XQ, Li X, Li MH, Cheng YS. Changes of tumor microcirculation after transcatheter arterial chemoembolization: first pass perfusion MR imaging and Chinese ink casting in a rabbit model. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1415-1420 [PMID: 15133845 DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1415]

11 Liang XM, Tang GY, Cheng YS, Zhou B. Evaluation of a rabbit rectal VX2 carcinoma model using computed tomography and magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2139-2144 [PMID: 19418587 DOI: 10.3748/wjg.15.2139]

12 Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *Eur Radiol* 2012; 22: 703-709 [PMID: 21971824 DOI: 10.1007/s00330-011-2298-9]

13 Yili Z, Xiaoyan H, Hongwen D, Yun Z, Xin C, Peng W, Youmin G. The value of diffusion-weighted imaging in assessing the ADC changes of tissues adjacent to breast carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 18 [PMID: 19144163 DOI: 10.1186/1471-2407-9-18]

14 卞读军, 胡冬煦, 肖恩华, 司徒卫军, 袁术文, 白末了, 杜万平, 杨立平. 肝脏磁共振扩散加权成像技术探讨. 实用放射学杂志 2008; 24: 1428-1431

15 Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999; 210: 617-623 [PMID: 10207458 DOI: 10.1148/radiology.210.3.r99fe17617]

16 Baunin C, Schmidt G, Baumstarck K, Bouvier C, Gentet JC, Aschero A, Ruocco A, Bourlière B, Gorincour G, Desvignes C, Colavolpe N, Bollini G, Auqier P, Petit P. Value of diffusion-weighted images in differentiating mid-course responders to chemotherapy for osteosarcoma compared to the histological response: preliminary results. *Skeletal Radiol* 2012; 41: 1141-1149 [PMID: 22318350 DOI: 10.1007/s00256-012-1360-2]

17 Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med* 1992; 27: 171-178 [PMID: 1435202 DOI: 10.1002/mrm.1910270116]

18 Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted echo-planar MR with three values of gradient b-factor. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 637-645 [PMID: 16888790 DOI: 10.1002/jmri.20682]

19 韩瑞, 夏黎明, 孙子燕, 黄璐, 林华, 陆玮. 双指数表观扩散系数鉴别诊断椎体良、恶性病变. 中国医学影像技术 2012; 28: 566-569

20 马玲, 孟悛非, 陈应明, 江波. 表观扩散系数值在原发性恶性骨肿瘤诊断中的价值. 中华放射学杂志 2004; 38: 9-14

21 刘再毅, 陈鑫, 颜丽芬, 潘丹, 黄燕琪, 梁长虹. b值对肝脏磁共振扩散加权成像ADC值及其可重复性的影响. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 370-373

22 张水兴, 贾乾君, 张忠平, 梁长虹, 邱前辉, 陈文波, 郭牟莹. 基于体素内不相干运动的扩散加权成像对鼻咽癌与炎性增生性疾病的鉴别诊断. 中华放射学杂志 2013; 47: 617-621

23 Biffar A, Sourbron S, Dietrich O, Schmidt G, Ingrisch M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging of patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *Eur J Radiol* 2010; 76: 298-303 [PMID: 20580503 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.05.020]

24 徐贤, 马林, 安宁豫, 蔡幼铨, 刘新球. 健康成人骨髓全身磁共振扩散加权成像研究. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 401-405, 410

25 Ginat DT, Mangla R, Yeaney G, Johnson M, Ekholm S. Diffusion-weighted imaging for differentiating benign from malignant skull lesions and correlation with cell density. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W597-W601 [PMID: 22623576 DOI: 10.2214/AJR.11.7424]

26 Liu X, Peng W, Zhou L, Wang H. Biexponential apparent diffusion coefficients values in the prostate: comparison among normal tissue, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Korean J Radiol* 2013; 14: 222-232 [PMID:

23483254 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.222]
27 Dyvorne HA, Galea N, Nevers T, Fiel MI, Carpenter D, Wong E, Orton M, de Oliveira A, Feiweier T, Vachon ML, Babb JS, Taouli B. Diffusion-weighted imaging of the liver with multiple b values: effect of diffusion gradient polarity and breathing acquisition on image quality and intravoxel incoherent motion parameters--a pilot study. *Radiology* 2013; 266: 920-929 [PMID: 23220895 DOI: 10.1148/radiol.12120686]
28 Anderson SW, Barry B, Soto JA, Ozonoff A, O'Brien M, Jara H. Quantifying hepatic fibrosis using a biexponential model of diffusion weighted imaging in ex vivo liver specimens. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1475-1482 [PMID: 22921938 DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.010]
29 李琼, 张泉, 孙浩然, 林珊, 白人驹. 应用扩散加权成像双指数模型评价慢性肾脏病的初步研究. 临床放射学杂志 2012; 31: 970-974
30 Oka K, Yakushiji T, Sato H, Yorimitsu S, Hayashida Y, Yamashita Y, Mizuta H. Ability of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis between chronic expanding hematomas and malignant soft tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 1195-1200 [PMID: 18972359 DOI: 10.1002/jmri.21512]
31 Nilsen LB, Fangberget A, Geier O, Seierstad T. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in malignant breast lesions using different b value combinations. *Eur Radiol* 2013; 23: 1027-1033 [PMID: 23111816 DOI: 10.1007/s00330-012-2687-8]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5768

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5768-5774
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

PTPRN2和Ki-67在肝细胞肝癌中的表达及临床意义

万家晗, 马秀现, 乔振涛, 李 健

背景资料
肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者早期诊断难及术后复发率高是影响患者预后主要障碍; 因此, 研究HCC复发转移中潜在的分子机制, 在改善HCC患者预后中具有重要的意义.

万家晗, 马秀现, 乔振涛, 李健, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

万家晗, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文课题由马秀现设计; 研究过程由万家晗操作完成; 病例收集由乔振涛完成; 研究所用试剂与分析工具由马秀现提供; 临床意义的阐述由马秀现与李健共同完成; 万家晗完成论文写作; 马秀现完成修改.

通讯作者: 马秀现, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科.
maxiuxian2013@163.com
电话: 0371-67967127

收稿日期: 2015-11-05
修回日期: 2015-11-20
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2015-12-28

Clinical significance of expression of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 and proliferation cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma

Jia-Han Wan, Xiu-Xian Ma, Zhen-Tao Qiao, Jian Li

Jia-Han Wan, Xiu-Xian Ma, Zhen-Tao Qiao, Jian Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiu-Xian Ma, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. maxiuxian2013@163.com

同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

Received: 2015-11-05
Revised: 2015-11-20
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To explore the correlation of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 (PTPRN2) and proliferation cell nuclear antigen (Ki-67) expression with clinical parameters in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: We collected 186 HCC specimens from patients treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 180 tumor adjacent normal liver tissues, and 138 non-neoplastic distant tissues. The expression of PTPRN2 and Ki-67 proteins was examined by immunohistochemistry in the above tissues.

RESULTS: The positive expression rates of PTPRN2 and Ki-67 were 55.9% and 49.5%, respectively. The positive expression of PTPRN2 was correlated with serum AFP level, tumor size, TNM stage, and histopathological differentiation ($P < 0.05$). The expression of Ki-67 was correlated with lymph node metastasis, TNM stage, and histopathological differentiation ($P < 0.05$). There was no significant correlation between PTPRN2 and Ki-67 expression ($r = -0.161$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: The high expression of PTPRN2 and Ki-67 is closely associated with HCC development, but there is no significant correlation between them.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; PTPRN2; Ki-67; Immunohistochemistry; Clinicopathological parameters

Wan JH, Ma XX, Qiao ZT, Li J. Clinical significance of expression of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 and proliferation cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5768-5774 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5768.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5768

摘要

目的: 探究受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达与临床参数的相关性及其临床意义.

方法: 收集郑州大学第一附属医院HCC标本186例及其相应的癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)180例、远癌组织138例, 运用免疫组织化学染色的方法检测蛋白PTPRN2和Ki-67在HCC、ANLT、远癌组织的表达情况.

结果: 在186例HCC患者中, 蛋白PTPRN2与Ki-67阳性表达率分别为55.9%、49.5%, PTPRN2的表达与血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关, 有统计学意义(P<0.05); Ki-67的表达与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关, 有统计学意义(P<0.05); PTPRN2和Ki-67的表达无明显相关性(r = - 0.161, P>0.05).

结论: PTPRN2和Ki-67的高表达与HCC发展进程密切相关, 但两者间无明显相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞肝癌; PTPRN2; Ki-67; 免疫组织化学; 临床病理参数

核心提示: 通过研究受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)及远癌组织的表达, 发现二者在HCC中的表达明显高于ANLT及远癌组织, 推测PTPRN2和Ki-67在HCC中的高表达可能与肿瘤发生发展及预后密切相关, 但二者间无明显相关性, 有待进一步研究.

万家睿, 马秀珉, 乔振涛, 李健. PTPRN2和Ki-67在肝细胞肝癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5768-5774 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5768.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5768

0 引言

肝癌是最常见的消化系肿瘤之一, 其发生发展是多基因、多途径、多阶段共同作用的结果, 细胞信号传导通路异常和细胞周期调控失常是其发生发展过程中的两个重要方面[1]. 蛋白质酪氨酸磷酸酶参与细胞的信号转导, 调节细胞生长、分化、代谢、基因转录和免疫应答, 在控制肿瘤生长中起重要作用, 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)可能发挥致瘤功能[2,3]. 增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)与细胞的有丝分裂过程密切相关, 在细胞周期各个阶段都有不同程度表达, 常被用来衡量肿瘤细胞增殖活性及其生物学行为的重要依据[4,5]. 近年有研究[6-10]报道, 多种恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌等的发生发展分别与PTPRN2、Ki-67的异常表达密切相关, 但PTPRN2和Ki-67在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达及其临床意义尚不明确. 本实验通过免疫组织化学染色的方法检测肝癌组织、癌旁组织、远癌组织中PTPRN2和Ki-67的表达, 分析二者的相关性及其临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院肝胆外科2010-06/2012-05入院手术治疗的HCC患者, 将其分为3组: 肝癌组186例、癌旁组180例(距癌灶距离<2 cm)、远癌组织138例(距癌灶距离>5 cm). 入选标准: (1)术前所有患者均未经放化疗及其他抗肿瘤治疗; (2)术后病理结果均为HCC. 将术后切除的组织标本经40 g/L的甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋切片备用. 一抗为兔抗人Ki-67抗原免疫组织化学单克隆抗体(武汉博士德生物技术有限公司); 兔抗人PTPRN2抗原免疫组织化学单克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); 免疫组织化学试剂盒为PV-9000(北京中山生物科技有限公司). 本研究经相关患者知情同意并报医院伦理委员会批准.

1.2 方法 采用免疫组织化学二步法进行免

研发前沿

对HCC患者术后标本进行相关分子机制的研究, 探寻蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)对HCC发生发展及转移生物学机制, 在将来可能会成为基因、分子水平治疗HCC的潜在靶点, 但是由于时间和资源设备等限制, 亟待进一步解决.

相关报道
德克萨斯大学安德森癌症中心的陈俊杰教授发现PTPRN2在肿瘤的发生发展中具有重要作用, 而Ki-67作为一种细胞核增殖抗原, 与细胞的有丝分裂过程密切相关, 在多种恶性肿瘤均有过度表达. 本文将二者结合起来, 探究PTPRN2与Ki-67在HCC患者中的表达情况及其相关性.

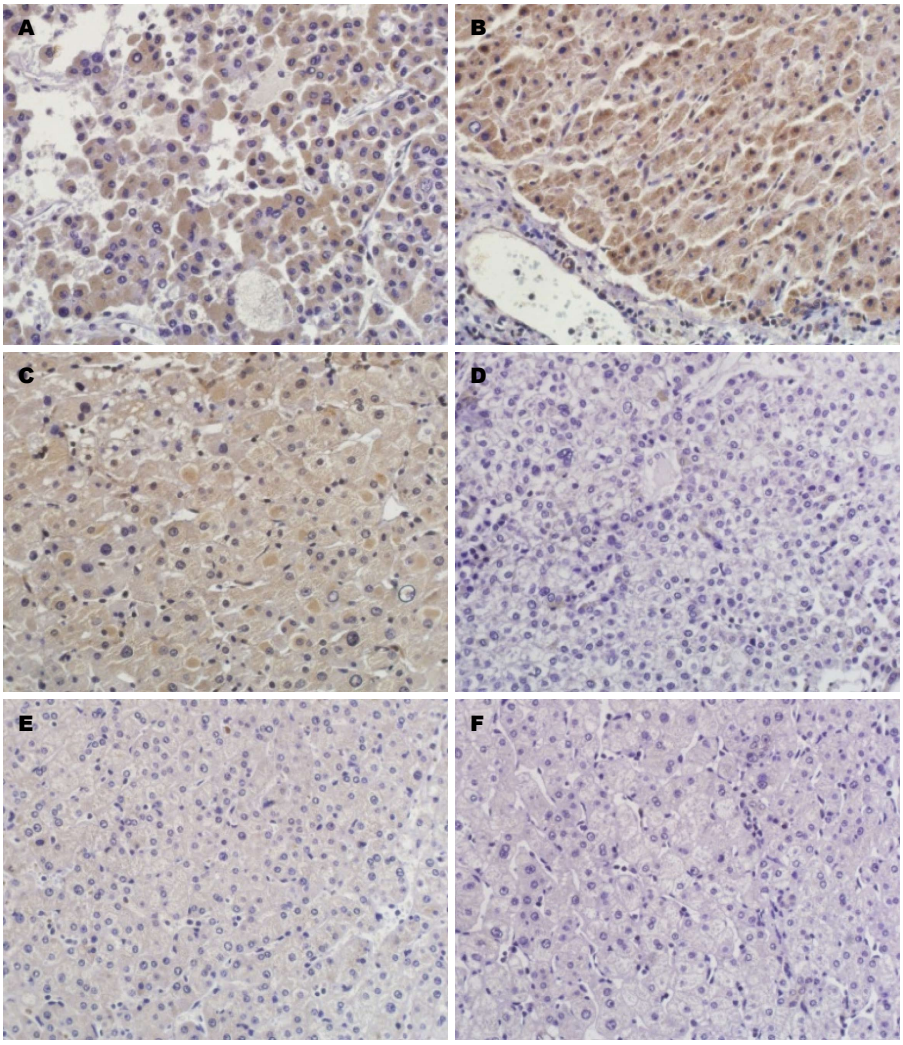


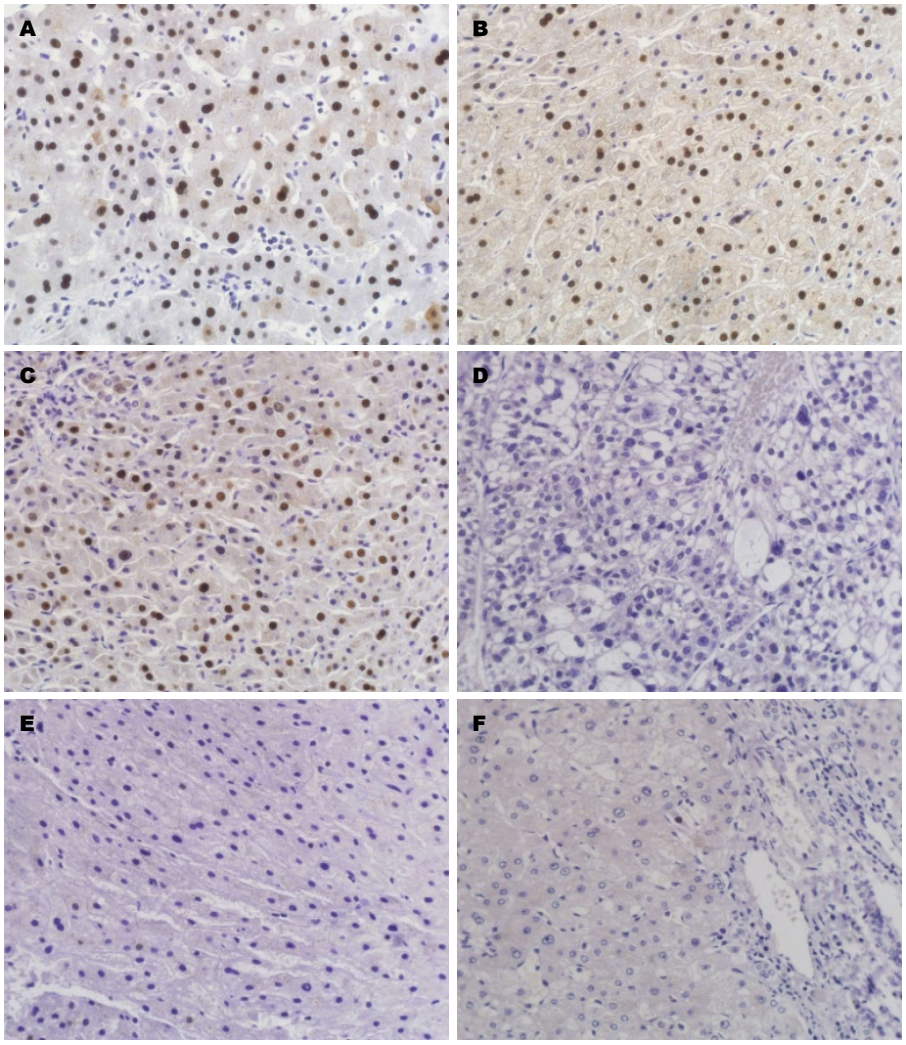
图 1 PTPRN2在HCC、癌旁及远癌组织中的表达情况(PV9000 × 400). A: 癌组织阳性表达; B: 癌旁组织阳性表达; C: 远癌组织阳性表达; D: 癌组织阴性表达; E: 癌旁组织阴性表达; F: 远癌组织阴性表达. PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; HCC: 肝细胞肝癌.

疫组织染色　石蜡包埋的组织块切成4 μm厚度、常规脱蜡至水、3%H_2O_2氧化、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗、室温下孵育、加一抗后孵育过夜、滴加Polymer Helper(试剂1)孵育, PBS冲洗, 滴加polyperoxidase-IgG(试剂2)孵育, PBS冲洗, 二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)染色、自来水冲洗、苏木素复染、中性树胶封固. 结果判定: 在光镜(×400)下随机选取10个视野, 每个视野计数100个细胞, 根据染色强度和阳性细胞比例进行综合评定: 阳性细胞数0-25%记为0分、26%-50%记为1分、51%-75%记为2分、76%-100%记为3分. 染色强度不着色记为0分、浅黄色记为1分、棕黄色记为2分, 深褐色记为3分. 根据两项指标的乘积分数分为阴性(0-1分)和阳性结果(2-9分)[11].

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 率的比较采用χ^2检验, 相关性检验采用非参数Spearman相关处理, 检验水准$\alpha = 0.05$. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PTPRN2和Ki-67蛋白在HCC中的表达　PTPRN2阳性染色呈现棕黄色颗粒, 定位于细胞质, 在HCC的阳性表达率为55.9%, 其明显高于ANLT及远癌组织($\chi^2= 81.812$, $P<0.01$)(表1, 图1). Ki-67阳性染色呈棕黄色颗粒, 定位于细胞核, 其表达呈明显的异质性, 在HCC的阳性表达率为49.5%, ANLT及远癌组织中未见Ki-67过度表达, 可见Ki-67在HCC显著高于ANLT及远癌组织($\chi^2 = 37.318$, $P<0.01$)(表1, 图2).



创新盘点

关于PTPRN2和Ki-67在HCC的研究尚未见报道; 作者研究了二者在HCC、ANLT及远癌组织中的表达情况, 推测PTPRN2和Ki-67在HCC中的高表达可能与肿瘤的发生、发展及预后相关.

图 2　Ki-67在HCC、癌旁及远癌组织中的表达情况(PV9000 × 400). A: 癌组织阳性表达; B: 癌旁组织阳性表达; C: 远癌组织阳性表达; D: 癌组织阴性表达; E: 癌旁组织阴性表达; F: 远癌组织阴性表达. Ki-67: 增殖细胞核抗原; HCC: 肝细胞肝癌.

表 1　肝癌组、癌旁组及远癌组中PTPRN2和Ki-67的表达 (*n*)

分组	*n*	PTPRN2		Ki-67	
		−	+	−	+
肝癌组	186	82	104	94	92
癌旁组	180	142	38	130	50
远癌组	138	120	18	112	26

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原.

2.2 PTPRN2和Ki-67的阳性表达与HCC患者的临床病理学指标的关系及PTPRN2和Ki-67蛋白表达的相关性　在186例HCC患者中, PTPRN2与AFP含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关(P<0.05); Ki-67的表达与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关(P<0.05)(表2). 蛋白PTPRN2和Ki-67的表达无明显相关性(r = -0.161, P>0.05)(表3).

3 讨论

新近研究[12]表明, 肝癌在全球范围所有恶性肿瘤中的死亡率高居第3位, 而HCC是肝癌中主要的病理组织学类型, 占原发性肝癌的90%以上[13]. HCC早期诊断难及术后复发率高是影响

应用要点
研究HCC发生、发展、复发和转移的分子机制, 使PTPRN2和Ki-67在将来可能成为基因、分子水平治疗HCC的潜在靶点.

表 2　186例HCC患者PTPRN2和Ki-67的表达与临床指标的关系

临床病理参数	*n*	PTPRN2				Ki-67			
		阳性(+)	阳性率(%)	χ^2值	*P*值	阳性(+)	阳性率(%)	χ^2值	*P*值
性别				0.097	>0.05			1.281	>0.05
男	156	88	56.4			80	51.3		
女	30	16	53.3			12	40.0		
年龄(岁)				0.115	>0.05			1.057	>0.05
≤50	66	38	57.6			36	54.5		
>50	120	66	55.0			56	46.7		
HBsAg				1.168	>0.05			0.232	>0.05
–	26	12	46.2			14	53.8		
+	160	92	57.5			78	48.8		
AFP(ng/mL)				4.524	<0.05			0.027	>0.05
≤400	104	51	49.0			52	50.0		
>400	82	53	64.6			40	48.8		
肿瘤大小(cm)				9.664	<0.01			1.033	>0.05
≤5	108	50	46.3			50	46.3		
>5	78	54	69.2			42	53.8		
肿瘤个数				0.275	>0.05			0.074	>0.05
单个	144	82	56.9			72	50.0		
多个	42	22	52.4			20	47.6		
淋巴转移				1.384	>0.05			25.457	<0.01
有	64	32	50.0			48	75.0		
无	122	72	59.0			44	36.1		
肿瘤包膜				1.995	>0.05			2.828	>0.05
有	58	28	48.3			34	58.6		
无	128	76	59.4			58	45.3		
TNM分期				14.816	<0.01			17.902	<0.01
Ⅰ期	84	34	40.5			52	61.9		
Ⅱ期	58	40	69.0			30	51.7		
Ⅲ期	44	30	68.2			10	22.7		
分化程度				16.094	<0.01			19.265	<0.01
低	50	40	80.0			38	76.0		
中、高	136	64	47.1			54	39.7		
肝硬化				1.137	>0.05			4.587	<0.05
有	130	76	58.5			71	54.6		
无	56	28	50.0			21	37.5		

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原; HCC: 肝细胞肝癌; AFP: 甲胎蛋白.

表 3　PTPRN2与Ki-67性关性分析 (*n*)

PTPRN2	Ki-67		合计
	–	+	
–	34	48	82
+	60	44	104
合计	94	92	186

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原.

患者预后主要障碍, 有研究[14]表明, HCC患者术后5年内复发转移可能性达80%, 其转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路密切相关[15]. 因此针对基因突变和细胞信号传导通路是解决HCC高复发率的关键所在[16].

蛋白质酪氨酸磷酸化是一项控制细胞增殖、分化、通讯和黏附的基本调节机制, 破坏其关键调控机制能够促成肿瘤、糖尿病和自身免疫性疾病等多种人类疾病[17]. 相关研究已经证实, 蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员—蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)在细胞信号转导和生理调节中起关键

作用, 尤其在HCC、乳腺癌、胃癌等多种肿瘤组织中呈现高表达[18-21]. 近年来有研究结果表明, PTPRN2与细胞凋亡有着密切联系[4], 并在多种癌症中异常表达, 包括肺癌、乳腺癌、神经胶质瘤[22]等, 但具体机制尚不明确. 我们推测PTPRN2在HCC患者中具有相似的分子生物学特性, 参与到HCC发生、发展、复发及转移的过程中.

Ki-67作为一种细胞核增殖抗原, 与细胞的有丝分裂过程密切相关, 处于静止期G_0的细胞抗Ki-67染色为阴性, 在G_1后期开始出现, 在S期和G_2期逐渐升高, M期达到高峰, 以此可以识别正常分裂的细胞和肿瘤细胞, 并可作为判断肿瘤复发和预后的有效指标[23,24]. 研究[25-28]表明, Ki-67在多种恶性肿瘤如HCC、胃癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌中均有过度表达, 并作为间接反映HCC患者生存期及无病生存期的肿瘤标志物[29]. 目前, Ki-67检测已经被广泛用于反映肿瘤细胞增殖速度和预测肿瘤预后[30].

为证实我们的推测, 采用免疫组织化学染色结果显示, PTPRN2在HCC患者中的阳性率明显高于ANLT和远癌组织, 并与AFP含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关; Ki-67在HCC患者中的阳性率亦高于ANLT和远癌组织, 并与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关; 但蛋白PTPRN2与Ki-67间无明显相关性. 总之, 在HCC患者中蛋白PTPRN2和Ki-67的高表达与HCC发展进程密切相关, 但二者无明显相关性; 因此, 进一步对二者分子水平的研究及分析是必要的.

4 参考文献

1 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 259-269

2 Julien SG, Dubé N, Hardy S, Tremblay ML. Inside the human cancer tyrosine phosphatome. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 35-49 [PMID: 21179176 DOI: 10.1038/nrc2980]

3 Sorokin AV, Nair BC, Wei Y, Aziz KE, Evdokimova V, Hung MC, Chen J. Aberrant Expression of proPTPRN2 in Cancer Cells Confers Resistance to Apoptosis. *Cancer Res* 2015; 75: 1846-1858 [PMID: 25877877 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2718]

4 张彦, 陆伟. Ki67在HBV相关肝细胞癌病理组织中的表达及其临床意义. 天津医药 2015; 43: 929-931

5 Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH, Li KB. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol* 2005; 18: 374-381 [PMID: 15578079 DOI: 10.1038/modpathol.3800254]

6 Wielscher M, Vierlinger K, Kegler U, Ziesche R, Gsur A, Weinhäusel A. Diagnostic Performance of Plasma DNA Methylation Profiles in Lung Cancer, Pulmonary Fibrosis and COPD. *EBioMedicine* 2015; 2: 927-934 [PMID: 26425700 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.025]

7 Selamat SA, Galler JS, Joshi AD, Fyfe MN, Campan M, Siegmund KD, Kerr KM, Laird-Offringa IA. DNA methylation changes in atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e21443 [PMID: 21731750 DOI: 10.1371/journal.pone.0021443]

8 冯振卿, 冯蕾, 石永利, 饶秋, 刘标, 樊祥山, 孟凡青. TK1、Ki-67在非小细胞肺癌组织中的表达及预后意义. 南京医科大学学报(自然科学版) 2012; 32: 983-988

9 Nordgard SH, Johansen FE, Alnaes GI, Bucher E, Syvänen AC, Naume B, Børresen-Dale AL, Kristensen VN. Genome-wide analysis identifies 16q deletion associated with survival, molecular subtypes, mRNA expression, and germline haplotypes in breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 680-696 [PMID: 18398821 DOI: 10.1002/gcc.20569]

10 黄平, 莫军扬, 任占平. 乳腺癌组织中MCM-5和Ki-67的表达及临床意义. 中国实用外科杂志 2009; 29: 164-166

11 温红梅, 梁家铭. p53和细胞核增殖抗原在肝癌组织中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1955-1957

12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

13 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]

14 Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 10-24 [PMID: 10862190 DOI: 10.1097/00000658-200007000-00003]

15 薛开先. 肝癌发生的分子遗传学和表遗传学研究. 癌症 2005; 24: 757-768

16 王少平, 亢黎莉, 陈孝平, 周鹤俊, 隋玉军, 司文章. KLF6在肝细胞癌中的表达缺失及其对肝癌细胞增殖的影响. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 132-137

17 Xu Y, Fisher GJ. Receptor type protein tyrosine phosphatases (RPTPs) - roles in signal transduction and human disease. *J Cell Commun Signal* 2012; 6: 125-138 [PMID: 22851429 DOI: 10.1007/s12079-012-0171-5]

18 Shi K, Ugi S, Shimizu S, Sekine O, Ikeda K, Egawa K, Yoshizaki T, Nagai Y, Nishio Y, Takada T, Torii R, Kimura H, Kashiwagi A, Maegawa H. Membrane localization of protein-tyrosine phosphatase 1B is essential for its activation of sterol regulatory element-binding protein-1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 626-632 [PMID: 17897622 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.09.015]

19 Kaminski R, Zagozdzon R, Fu Y, Mroz P, Fu W, Seng S, Avraham S, Avraham HK. Role of SRC kinases in Neu-induced tumorigenesis: challenging

同行评价

作者采用免疫组织化学染色发现PTPRN2和Ki-67在HCC、癌旁组织及远癌组织均有表达, 且在HCC中的表达明显高于癌旁组织及远癌组织, 该研究有一定的新颖性及临床意义, 而且样本量大, 数据真实可靠, 但是相关具体分子机制, 有待进一步探究.

the paradigm using Csk homologous kinase transgenic mice. *Cancer Res* 2006; 66: 5757-5762 [PMID: 16740714 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3536]
20 Wang J, Liu B, Chen X, Su L, Wu P, Wu J, Zhu Z. PTP1B expression contributes to gastric cancer progression. *Med Oncol* 2012; 29: 948-956 [PMID: 21442314 DOI: 10.1007/s12032-011-9911-2]
21 孔德姣, 石琨. 蛋白酪氨酸磷酸酶1B在肿瘤发生和发展中的作用. 肿瘤 2011; 31: 1122-1126
22 Lee EJ, Rath P, Liu J, Ryu D, Pei L, Noonepalle SK, Shull AY, Feng Q, Litofsky NS, Miller DC, Anthony DC, Kirk MD, Laterra J, Deng L, Xin HB, Wang X, Choi JH, Shi H. Identification of Global DNA Methylation Signatures in Glioblastoma-Derived Cancer Stem Cells. *J Genet Genomics* 2015; 42: 355-371 [PMID: 26233891 DOI: 10.1016/j.jgg.2015.06.003]
23 胡志超, 金浩生, 林叶, 简志祥. Ki67和Glut1在肝细胞癌中的表达及预后的意义. 肝脏 2015; 20: 393-396
24 崔刚, 姜浩, 金星林. Ki-67、VEGF、Cyclin D1的表达与肝细胞癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2622-2627
25 易伟, 胡志前, 龚振斌. Ki-67抗原和p53蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 664-667
26 Han B, Lin S, Yu LJ, Wang RZ, Wang YY. Correlation of ^{18}F-FDG PET activity with expressions of survivin, Ki67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 831-837 [PMID: 19734817 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832dcfc4]
27 Ma YL, Peng JY, Zhang P, Liu WJ, Huang L, Qin HL. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 304-309 [PMID: 19340613 DOI: 10.1007/s12032-009-9210-3]
28 徐婷, 何奇, 籍敏, 邵玉国, 吴克瑾, 张慧娟, 王啸. 三阴性乳腺癌中p53和Ki67表达的相关研究. 上海交通大学学报(医学版) 2013; 33: 833-837
29 Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, Pechianu C, Herlea V, Sgarbura O, Popescu A, Popescu I. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17: 411-417 [PMID: 19104702]
30 Potemski P, Pluciennik E, Bednarek AK, Kusinska R, Kubiak R, Jesionek-Kupnicka D, Watala C, Kordek R. Ki-67 expression in operable breast cancer: a comparative study of immunostaining and a real-time RT-PCR assay. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 491-495 [PMID: 16678980 DOI: 10.1016/j.prp.2006.02.005]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5775

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5775-5783
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌患者血浆中的表达及诊断价值

张思宇, 曹 娜, 陈明凯, 张立达, 白阳秋, 杨玉秀

张思宇, 陈明凯, 张立达, 白阳秋, 杨玉秀, 郑州大学人民医院消化内科 河南省郑州市 450003

曹娜, 河南警察学院 河南省郑州市 450000

张思宇, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的研究.

河南省重点科技攻关基金资助项目, No. 132102310444

作者贡献分布: 此课题由杨玉秀、张思宇及白阳秋设计; 病例选取、样本取材和研究过程由张思宇、曹娜、陈明凯及张立达完成; 研究所用试剂与分析工具由杨玉秀提供; 数据分析与文章写作由张思宇完成; 文章修改与审阅由杨玉秀完成.

通讯作者: 杨玉秀, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 郑州大学人民医院消化内科.
yangyuxiu55@126.com
电话: 0317-65580767

收稿日期: 2015-10-14
修回日期: 2015-11-08
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Diagnostic value of plasma HLA-F adjacent transcript 10 mRNA expression in patients with hepatocellular carcinoma or colon cancer

Si-Yu Zhang, Na Cao, Ming-Kai Chen, Li-Da Zhang, Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang

Si-Yu Zhang, Ming-Kai Chen, Li-Da Zhang, Yang-Qiu Bai, Yu-Xiu Yang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Na Cao, He'nan Police College, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: Key Scientific and Technological Research Project of He'nan Province, No. 132102310444

Correspondence to: Yu-Xiu Yang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. yangyuxiu55@126.com

Received: 2015-10-14
Revised: 2015-11-08
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To detect plasma levels of human leukocyte antigen (HLA)-F adjacent transcript 10 (FAT10) mRNA in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) or colon cancer (CC), and to assess its diagnostic value.

METHODS: Blood samples were collected from 70 patients with HCC, 60 patients with cirrhosis, 64 patients with CC, and 64 healthy volunteers. The expression levels of plasma FAT10 mRNA and α-fetoprotein (AFP) protein were measured by RT-PCR and ELISA, respectively.

RESULTS: The positive rates of FAT10 mRNA in plasma of patients with HCC, those with cirrhosis and healthy controls were 72.85%, 28.3% and 12.5%, respectively, and there were significantly differences in the three groups ($P < 0.05$). High expression levels of FAT10 mRNA in HCC were related to TNM stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive rate of FAT10 mRNA was also significantly higher in CC patients than in healthy controls ($P < 0.05$). The up-regulation of FAT10 mRNA in CC was closely related to Duke's stage and distance

背景资料
肝癌和结肠癌均是世界上最常见的恶性肿瘤, 其早期诊断可提高手术预后, 以往研究表明FAT10 mRNA在肝癌组织和结肠癌组织中高表达, 与肿瘤的发生发展、侵袭转移和预后密切相关, 但是其在血浆水平对肝癌和结肠癌的诊断价值并不清楚.

同行评议者
刘云鹏, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科; 李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

研发前沿

人类白细胞抗原FAT10是类泛素(ubiquitin, Ub)蛋白家族成员, 在人体组织中已有证据表明FAT10 mRNA表达水平与肿瘤细胞的发生及侵袭能力相关, *FAT10*基因可以作为肝癌治疗的潜在靶点. 本课题主要检测FAT10在肝癌和结肠癌中的表达情况并初步探讨其表达同临床特点的关系及诊断价值.

metastasis. FAT10 mRNA had a sensitivity of 66.6% for diagnosis of AFP-negative HCC. Furthermore, the FAT10 mRNA had a sensitivity of 68.8% and specificity of 79.8% in distinguishing small HCC patients from non-HCC individuals (cirrhosis patients and healthy controls). Combined AFP and FAT10 mRNA detection could improve the sensitivity to 84.4%.

CONCLUSION: FAT10 mRNA is a promising serological marker for HCC and CC. Plasma FAT10 mRNA and AFP protein could be combined to improve the diagnosis of HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Colon cancer; FAT10 mRNA; α-fetoprotein; Real time fluorescence quantitative PCR

Zhang SY, Cao N, Chen MK, Zhang LD, Bai YQ, Yang YX. Diagnostic value of HLA-F adjacent transcript 10 mRNA expression in patients with hepatic cellular carcinoma or colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5775-5783 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5775.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5775

摘要

目的: 探索血浆中人类白细胞抗原FAT10 (human leukocyte antigen -F adjacent transcript 10, HLA-FAT10) mRNA表达水平, 评估其对肝癌和结肠癌的诊断价值.

方法: 收集70例肝癌、60例肝硬化、64例结肠癌和64例健康对照者的血浆, 应用实时荧光定量PCR(RT-PCR)和酶联吸附试验(ELISA)法检测FAT10 mRNA和甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)蛋白的表达水平. 采用SPSS21.0统计软件进行数据分析.

结果: FAT10 mRNA在肝癌、肝硬化、健康对照组中的阳性表达率分别为72.85%, 28.3%和12.5%, 三者之间差异显著(P<0.05), 其高表达与肝癌TNM分期及淋巴结转移有关(P<0.05). FAT10 mRNA在结肠癌的阳性表达率明显高于健康对照组(P<0.05), 其上调表达与结肠癌Duke's分期和远处转移相关(P<0.05). 在AFP阴性肝癌中FAT10 mRNA的诊断灵敏度为66.6%. 小肝癌与非肝癌组(肝硬化和健康组)比较时, FAT10 mRNA的灵敏度为68.8%, 特异度为79.8%, 联合AFP蛋白后, 诊断灵敏度提高至84.4%.

结论: FAT10 mRNA有可能成为肝癌和结肠癌诊断中的一个新的血清学指标, 且可以应用于AFP阴性肝癌的辅助诊断, 联合FAT10 mRNA和AFP蛋白可以提高肝癌的诊断率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝癌; 结肠癌; FAT10 mRNA; 甲胎蛋白; 实时荧光定量

核心提示: 本文应用RT-PCR方法和ELISA方法分别检测肝癌、结肠癌、肝硬化、健康对照组血浆中FAT10 mRNA和甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的浓度. 结果显示肝癌及结肠癌中FAT10 mRNA高表达. 且FAT10 mRNA在小肝癌、AFP阴性肝癌也具有一定的诊断价值. 因此, FAT10 mRNA的此种表达异常可能参与了肝癌和结肠癌的恶性生物学行为, 对临床肝癌和结肠癌的诊疗具有一定的价值.

张思宇, 曹娜, 陈明凯, 张立达, 白阳秋, 杨玉秀. FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌患者血浆中的表达及诊断价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5775-5783 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5775.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5775

0 引言

肝癌和结肠癌都是目前世界最常见的恶性肿瘤. 在中国, 肝癌和结肠癌的病死率在恶性肿瘤中分别排名第3位和第5位[1,2], 且近年来结肠癌的患病率明显增加. 肝癌起病隐匿, 早期缺乏典型症状, 出现临床症状者大多已进入中晚期, 极易漏诊或误诊. 对肝癌患者进行早期诊断并及时采取有效治疗措施是提高肝癌预后的重要手段[3-5]. 迄今为止, 甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)在肝癌早期诊断中一直是个重要指标, 但他在相当一部分慢性肝炎、肝硬化等患者血清中均可呈现非特异性升高, 在早期肝癌中有40%的AFP为阴性[6-8]. 超声(ultrasonography, US)检查对<10 mm的肝癌诊断有一定的局限性[4], 肝组织活检为有创检查且不为大多数疑似肝癌患者所接受. 因此寻找新的特异性血清学肿瘤标志物, 提高肝癌和结肠癌的早期诊断率具有十分重要的临床意义.

人类白细胞抗原FAT10(human leukocyte

antigen-F adjacent transcript 10, HLA-FAT10) mRNA位于人类6号染色体上, Ⅰ型主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)编码区域的末端, 紧挨HLA的F区, 由此而得名[9,10]. FAT10 mRNA定位于真核生物细胞核, 通过非共轭结合人类纺锤体检查位点MAD2参与细胞循环管理, MAD2的异常调节和染色体不稳定性有关[11,12]. 最近发现, FAT10 mRNA可通过诱导细胞循环和染色体不稳定性参与修饰肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)功能, 而染色体不稳定性可能会导致肿瘤形成[13-15]. 在前期相关试验中我们应用含有19378个已知基因的寡核苷酸芯片筛选出肝癌组织差异基因表达谱, 发现FAT10 mRNA是一个明显高表达的基因[16]. 同时我们还探讨了MCM6和CAP2等作为独立诊断标志物在肝癌诊断中的应用价值[17,18]. 有研究[19,20]证明, *FAT10*基因在炎性环境下的肝癌和结直肠癌组织中高表达. 但是, 血浆中FAT10 mRNA表达水平以及可否作为肝癌和结肠癌的一种血清学诊断标志目前还未有研究. 本实验目的是测定FAT10 mRNA在血浆中的表达水平, 评估其临床诊断价值.

1 材料和方法

1.1 *材料* 70例肝癌、64例结肠癌来自2014-06/2015-02河南省人民医院肝胆外科和消化内科住院患者, 另选同期住院肝硬化患者60例、健康体检者64例为对照. 70例肝癌中男51例、女19例, 年龄54.03岁±8.93岁. 将所有肝癌患者进行TNM分期, 另外使用Child-Pugh方法进行肝脏功能分级. 结肠癌患者男38例, 女26例, 年龄53.55岁±6.56岁, 使用Duke's方法进行分期. 肝癌及结肠癌血样本收集前均未行放疗或化疗, 且经术后病理证实. 所有患者均签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会批准. TRIzol试剂, 美国Invitrogen公司; 紫外分光光度计UV-2450型, 日本岛津公司; RT-PCR试剂盒, 日本TaKaRa公司; 目的基因*FAT10*扩增引物由合成; 内参基因*GAPDH*扩增引物购自日本TaKaRa公司; AFP-ELISA试剂盒, Novatein Biosciences, Cambridge, MA, 02138, USA; 96孔酶标仪BIO-RAD680, 美国Bio-Rad公司.

1.2 *方法*

1.2.1 样本采集: 手术前晨起空腹抽取5 mL外周静脉血置于EDTA-抗凝管内, 立即常温下3500 r/min, 离心15 min, 分装入微型离心管内, -80 ℃冰箱内备用.

1.2.2 实时荧光定量PCR: (1)提取总RNA: 用TRIzol试剂分别提取肝癌、结肠癌、肝硬化和正常对照组血浆中的总RNA; 紫外分光光度计检测总RNA吸光度, 若$A_{260/280}$在1.8-2.0之间说明所提取的RNA纯度良好; (2)逆转录合成cDNA: 按照反转录试剂盒说明操作. 反应体系为10 μL, 反应条件为42 ℃ 2 min; 随后, 在上述反应液基础上进行cDNA反转录合成, 反应体系共20 μL, 反应条件为37 ℃ 15 min, 85 ℃ 5 s; (3)实时荧光定量PCR: 应用扩增仪SYSR Ex.Taq试剂混合染料进行RT-PCR反应, 按照RT-PCR试剂盒说明书操作. PCR反应体系为20 μL, 包括2 μL样本cDNA, 0.8 μL正、反引物(表1), 0.4 μL Rox reference dye (50×), 10 μL SYBR premix Ex Taq he, 6 μL无RNA酶水. PCR扩增条件为95 ℃ 30 s, 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 31 s; 进行40个PCR循环; (4)扩增结果: PCR反应结束后出现熔解曲线. 以内参基因*GAPDH*为标准, 所有样本均设副孔, 并重复试验取平均值去除误差. 计算$2^{-\triangle\triangle Ct}$表示样品中FAT10初始cDNA的相对表达量. △Ct = 样品Ct-内参Ct, △△Ct = △Ct-(随机阴性对照样品Ct均值-该样品的内参Ct均值).

1.2.3 ELISA检测: 实验前规划空白孔、标准品孔、样本孔, 每孔均设置副孔, 严格按照AFP-ELISA试剂盒说明书进行操作. 实验结束后, 利用96孔酶标仪测出每孔相应的*A*值. 根据标准品绘制标准曲线, 通过已知标准品浓度值计算样品浓度值.

统计学处理 应用SPSS21.0统计学软件, 卡方检验方法分析各组之间FAT10 mRNA相对表达频率差异, 并使用平行诊断方法应用灵敏度分析FAT10 mRNA和AFP蛋白联合诊断价值. AFP蛋白计量资料以中位数(四分位数)表示, FAT10 mRNA相对表达量mean±SD表示, 两组间均数比较采用*t*检验、Wilcoxon秩和检验, 多组间比较采用方差分析, Kruskal-Wallis秩和检验, 双侧检验$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实时荧光定量PCR 样本Ct值<32时, FAT10 mRNA扩增曲线均为S型, 可见各样品扩增效率较一致, 样本重复性好, 熔解曲线为单峰, 熔

相关报道

Ren等发现FAT10 mRNA和染色体不稳定性有关, 从而参与肿瘤形成. Liu等发现*FAT10*基因参与细胞循环周期的管理及修饰细胞循环相关蛋白, 并通过Akt/GSK3β途径促进肝癌细胞增殖、凋亡和入侵.

创新盘点

本文拟通过实验提出血浆FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌中呈现高表达，并且可以作为甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的补充，应用于AFP阴性肝癌和小肝癌，联合FAT10 mRNA和AFP提高肝癌诊断灵敏度，因此FAT10 mRNA可能成为肝癌和结肠癌新的分子标志物.

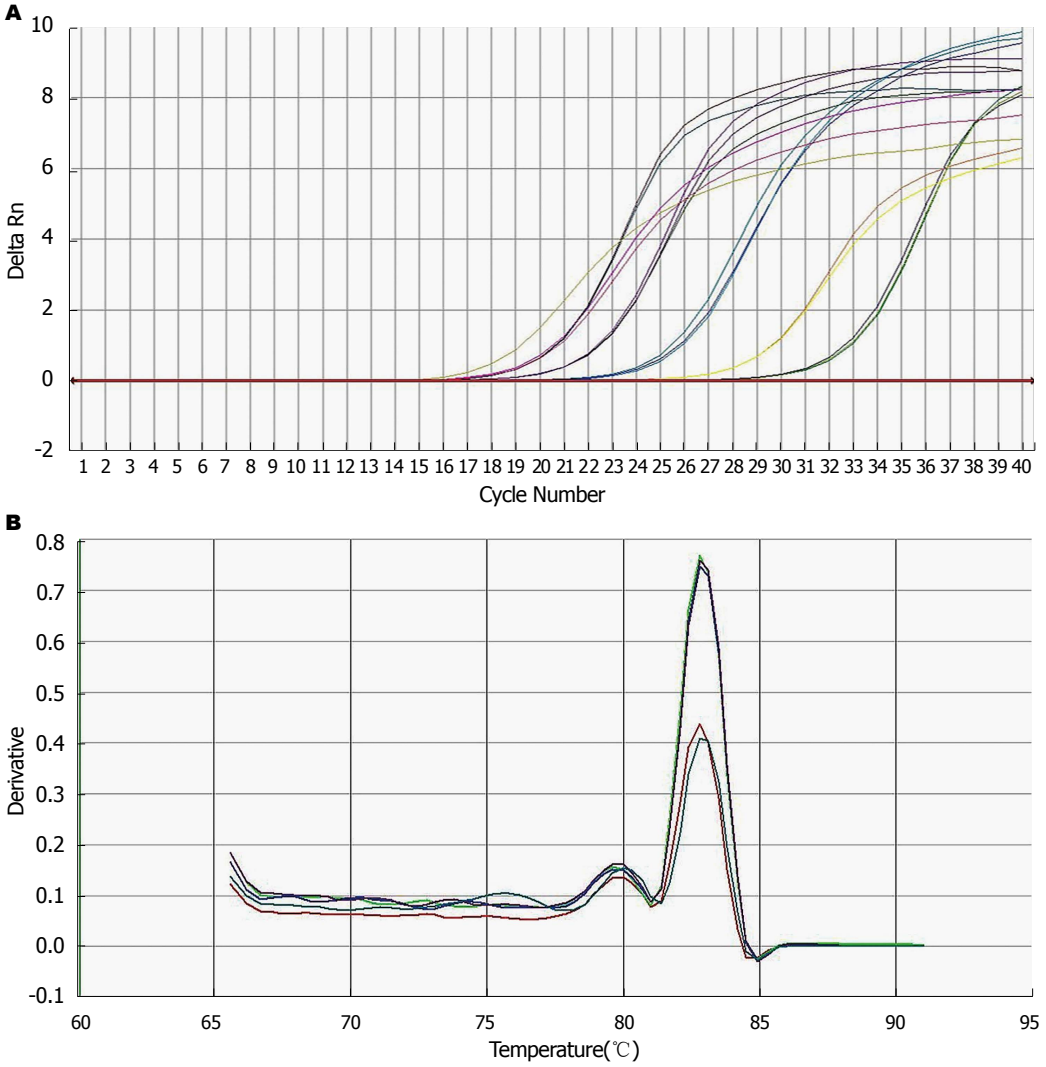


图 1　部分FAT10 mRNA扩增曲线和熔解曲线. A: 扩增曲线; B: 熔解曲线.

表 1　RT-PCR引物序列

基因	序列	产物长度(bp)
FAT10 mRNA	上游引物: 5'-CAATGCTTCCTGCCTCTGTG-3'	297
	下游引物: 5'-TGCCTCTTTGCCTCATCACC-3'	
GAPDH	上游引物: 5'-ACCCAGAAGACTGTG GATGG-3'	138
	下游引物: 5'-TGCTGTAGCCAAATTCGTTG-3'	

GAPDH: 3-磷酸甘油醛脱氢酶.

解温度与目的基因产物相一致, 可排除二聚体及其他产物(图1). Ct>32时, 扩增曲线呈不规则波浪线, 为目的基因阴性表达.

2.2 肝癌患者血浆FAT10 mRNA及AFP蛋白表达水平　肝癌实验组血浆FAT10 mRNA的阳性表达率为72.85%(51/70), 肝硬化、健康组血浆FAT10 mRNA的阳性表达率分别为28.3%(17/60)和12.5%(8/64), 三者之间比较差异具有统计学意义(P<0.01); 肝癌组分别与肝硬化组(χ^2 = 21.29, P<0.01)和正常组(χ^2 = 32.19, P<0.01)比较均具有显著差异, 肝硬化组与健康组比较差异无明显统计学意义(χ^2 = 2.42, P>0.05). 3组中FAT10 mRNA的相对表达量分别为6.83±3.37、2.14±0.70、1.08±0.46, 差异有统计学意义(F = 27.20, P<0.01)(表2, 图2). AFP蛋白在肝癌、肝硬化、健康组的表

表 2　FAT10 mRNA和AFP蛋白在各组表达水平

分组	*n*	FAT10 mRNA		阳性率(%)	$2^{-\Delta\Delta Ct}$值	AFP浓度(ng/mL)
		阳性	阴性			M(QR)
肝癌组	70	51	19	72.8	6.83±3.37	99.15(19.71-270.16)
肝硬化组	60	17	43	28.3	2.14±0.70	29.08(15.57-51.24)
正常人组	64	8	56	12.5	1.08±0.46	11.11(7.01-20.54)
结肠癌组	64	38	26	59.4	4.04±3.33	–

AFP: 甲胎蛋白.

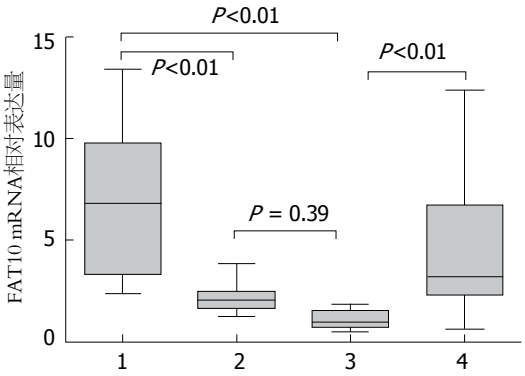


图 2　FAT10 mRNA在各组的相对表达水平. 1: 肝癌组; 2: 肝硬化组; 3: 健康组; 4: 结肠癌组.

达水平(ng/mL)分别是99.15(19.71-270.16)、29.08(15.57-51.24)、11.11(7.01-20.54), 三者之间差异具有统计学意义, 肝癌组明显高表达于肝硬化组和正常组($\chi^2=45.82$, $P<0.001$)(表2).

2.3 肝癌患者血浆FAT10 mRNA表达水平与临床病理因素之间的关系　70例肝癌患者的详细资料及临床病理特点如表2. 资料显示, FAT10 mRNA的高表达与肝癌患者的年龄、性别、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染情况、肿瘤大小、Child-Pugh分级、分化程度、有无血管侵犯无关($P>0.05$), 而与肝癌TNM分期($\chi^2=8.47$, $P<0.05$)、淋巴结转移显著相关($\chi^2=5.44$, $P<0.05$)(表3).

2.4 FAT10 mRNA在结肠癌患者血浆中的表达及与临床病理特征的关系　结肠癌组FAT10 mRNA相对表达量为4.04±3.33, 阳性表达率为59.4%(38/64), 与健康组比较差异具有显著的统计学意义($\chi^2=19.05$, $P<0.01$). 相关因素分析显示, FAT10 mRNA表达水平与结肠癌患者的年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤分化程度无显著相关($P>0.05$), 而与肿瘤Duke's分期($\chi^2=5.63$, $P<0.05$)及远处转移相关($\chi^2=6.05$, $P<0.05$)(表2, 4).

2.5 FAT10 mRNA在AFP阴性肝癌和小肝癌的表达　70例肝癌中AFP阴性肝癌18例, 小肝癌16例, FAT10 mRNA在AFP阴性肝癌中和小肝癌中分别有12例和11例表达阳性. 表明FAT mRNA对AFP阴性肝癌和小肝癌具有明显诊断价值.

2.6 FAT10 mRNA与AFP联合检测对肝癌的诊断价值　鉴于肝癌早期诊断对肝癌预后的重要性, 本研究采取平行诊断试验以期提高灵敏度. 根据国际推荐标准选择25 ng/mL作为AFP临界值时, AFP对肝癌的诊断灵敏度为72.9%, FAT10 mRNA与AFP蛋白两者联合诊断肝癌可使诊断灵敏度提高至85.7%. 在小肝癌中AFP诊断灵敏度仅为37.5%, 联合FAT10 mRNA灵敏度提高至84.4%(表5).

3 讨论

泛素(ubiquitin, Ub)最先由Goldstein在1975年从胸腺中分离出来, 有76个氨基酸残基组成的高度保守的一种蛋白质, 在真核生物中普遍存在[21]. Ub在调节细胞多种生物学过程如细胞周期循环、细胞凋亡、基因转录、DNA修复及免疫应激等过程中起着重要作用, 他的功能异常会导致恶性肿瘤的发生[22,23]. 近年发现真核生物细胞中存在与Ub序列和功能相近的小分子蛋白质, 即类Ub家族, 其主要分为两个亚家族: Ub结构域蛋白家族(ubiquitin domain proteins, UDPs)和类Ub修饰蛋白家族(ubiquitin like modifiers, UBLs)[23-25]. 其中UDPs代表成员RAD23、Dsk2、ElonginB、Bag1等, 可以与Ub及Ub修饰蛋白质发生非共价结合. UBLs代表成员有ISG15、NEDD8、SUMO等, 具有同Ub单体或二聚体同源的结构域, 在特异性E1、E2、E3酶的作用下, 可通过C末端的双甘氨酸基团与底物蛋白共价结合, 进而调控细胞

应用要点
应用分子生物学相关技术检测肝癌和结肠癌血浆FAT10 mRNA的表达情况, 评估其诊断价值. 以后有望成为常规的临床肿瘤筛查手段, 使其成为早期诊断标志物及潜在预后预测因子.

名词解释

Ub: 一种高保守76氨基酸多肽, 在链接靶蛋白中起重要作用, 通过26S蛋白酶体途径标记蛋白使之降解. FAT10是一种18 kDa蛋白, 包含165个氨基酸残基及两个亚胺融合基团, 在正常人成熟B细胞和树突状细胞中表达并参与抗原呈递过程.

表 3 FAT10 mRNA表达与肝癌患者临床病理学特征的关系

临床病理因素	*n*	FAT10 mRNA		χ^2值	*P*值
		阳性	阴性		
年龄(岁)				1.543	0.214[1]
>50	45	35	10		
≤50	25	16	9		
性别				0.489	0.484[1]
男	51	36	15		
女	19	15	4		
肿瘤直径(cm)					
>5	32	25	7	1.432	0.489[2]
>2及≤5	22	14	8		
≤2	16	12	4		
HBsAg				2.185	0.139[1]
+	56	43	13		
–	14	8	6		
HCVAb				1.545	0.241[1]
+	12	7	5		
–	58	44	14		
Child–Pugh分				1.802	0.406[2]
A级	36	26	10		
B级	20	13	7		
C级	14	12	2		
TNM分期				8.470	0.004[1]
III+IV	48	40	8		
I + II	22	11	11		
分化程度				2.944	0.229[2]
高	15	12	3		
中	39	30	9		
低	16	9	7		
肿瘤有无血管侵犯				2.952	0.086[1]
有	51	40	11		
无	19	11	8		
有无淋巴结转移				5.440	0.020[1]
有	22	12	10		
无	48	39	9		

[1]Mann–Whitney *U* test; [2]Kruskal–Wallis test; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HCVAb: 丙型肝炎病毒抗体.

周期及信号, 在肿瘤发生发展过程中起着重要作用[24-26]. FAT10作为类Ub家族的一员, 他在90%的肝癌组织中上调表达[27,28]. 同时, FAT10 mRNA还被发现在胃肠道肿瘤和女性生殖系统肿瘤组织中有不同程度上调表达[27-29]. 最近的研究[30,31]表明, *FAT10*基因可以通过管理细胞循环周期和监控细胞循环相关性蛋白如CDK4、CDK6、PCNA和周期蛋白D1等促进肝癌细胞增殖, 认为*FAT10*基因可能通过Akt/GSK3β途径促进肝癌细胞增殖、凋亡和浸润.

本研究显示, FAT10 mRNA在肝癌患者血浆中具有较高的阳性表达率, 在结肠癌患者血浆中也具有较高的表达水平. 据此, FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌诊断中可能会作为一个新的潜在的血清学诊断指标. 还发现FAT10 mRNA的高表达与肝癌的TNM分期、及淋巴结转移显著相关($P<0.05$), 有淋巴结转移者表达水平明显高于无淋巴结转移者. FAT10 mRNA在结肠癌中的表达水平与肿瘤Duke's分期及远处转移密切相关($P<0.05$), Duke's分期C、D期患者血浆FAT10 mRNA表达水平明显高于A、B期患者. 这些结果提示, FAT10

表 4　FAT10 mRNA表达与结肠癌患者临床病理学特征的关系

临床病理因素	*n*	FAT10 mRNA		χ^2值	*P*值
		阳性	阴性		
年龄(岁)				0.925	0.567[1]
>50	40	24	18		
≤50	24	14	10		
性别				0.656	0.418[1]
男	38	21	17		
女	26	17	9		
肿瘤直径				0.367	0.545[1]
≥5 cm	30	19	11		
<5 cm	34	19	15		
Duke's分级				5.630	0.018[1]
A+B	28	12	16		
C+D	36	26	10		
分化程度				0.246	0.876[2]
高	30	20	10		
中	21	12	9		
低	13	6	7		
有无远处转移				6.050	0.014[1]
有	15	13	2		
无	49	25	24		

[1]Mann–Whitney *U* test; [2]Kruskal–Wallis test.

表 5　FAT10 mRNA和AFP联合诊断肝癌灵敏度和特异度比较

分组	*n*	指标	临界值(ng/mL)	灵敏度(%)	特异度(%)
肝癌组	70	AFP	25.0	72.9	71.0
		FAT10 mRNA		72.8	79.8
		AFP+FAT10 mRNA		85.7	71.0
小肝癌组	16	AFP	25.0	37.5	71.0
		FAT10 mRNA		68.8	79.8
		AFP+FAT10 mRNA		84.4	68.5
AFP阴性肝癌组	18	FAT10 mRNA		66.6	79.8

AFP: 甲胎蛋白.

mRNA可能与肝癌和结肠癌的发生以及肿瘤细胞侵犯周围或远处组织器官有关, 提示FAT10 mRNA可能成为判断肝癌和结肠癌预后的特异性指标, 虽然这一结论尚需进一步研究术后血浆FAT10 mRNA的表达水平, 并进行大量患者预后随访予以证实. 由于AFP与FAT10 mRNA无相关性(Z = -1.136, P = 0.256), FAT10 mRNA为独立于AFP的诊断指标, 可与AFP联合应用于肝癌的诊断. 在AFP阴性肝癌中, FAT10 mRNA有较高的阳性表达率(66.7%), 表明FAT10 mRNA可作AFP阴性肝癌诊断的重要指标. 在肝癌包括小肝癌中联合检测FAT10 mRNA和AFP可使诊断灵敏度增加, 提示了联合应用的前景.

总之, FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌诊断中, 可以作为新的潜在血清学标志物, 并且可应用于AFP阴性肝癌的辅助诊断, 联合检测AFP和FAT10 mRNA有望提高肝癌的早期诊断正确率.

同行评价

本文通过使用RT-PCR和ELISA方法发现, FAT10 mRNA在肝癌和结肠癌诊断中, 可以作为新的潜在血清学标志物. 同时联合AFP和FAT10 mRNA可以提高肝癌的早期诊断率. 该文章思路清晰, 研究内容合理, 文章具有一定创新性, 有一定的科学意义.

4　参考文献

1　Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden

of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675-2686 [PMID: 21471563 DOI: 10.1093/annonc/mdr015]
2 Lagadec P, Griessinger E, Nawrot MP, Fenouille N, Colosetti P, Imbert V, Mari M, Hofman P, Czerucka D, Rousseau D, Berard E, Dreano M, Peyron JF. Pharmacological targeting of NF-kappaB potentiates the effect of the topoisomerase inhibitor CPT-11 on colon cancer cells. *Br J Cancer* 2008; 98: 335-344 [PMID: 18182997 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604082]
3 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
4 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
5 Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63: 844-855 [PMID: 24531850 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306627]
6 Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 23559-23580 [PMID: 24317431 DOI: 10.3390/ijms141223559]
7 Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. *Gastroenterology* 2009; 137: 26-29 [PMID: 19482098 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.014]
8 Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97-104 [PMID: 18069697]
9 Gruen JR, Nalabolu SR, Chu TW, Bowlus C, Fan WF, Goei VL, Wei H, Sivakamasundari R, Liu Y, Xu HX, Parimoo S, Nallur G, Ajioka R, Shukla H, Bray-Ward P, Pan J, Weissman SM. A transcription map of the major histocompatibility complex (MHC) class I region. *Genomics* 1996; 36: 70-85 [PMID: 8812418]
10 Fan W, Cai W, Parimoo S, Schwarz DC, Lennon GG, Weissman SM. Identification of seven new human MHC class I region genes around the HLA-F locus. *Immunogenetics* 1996; 44: 97-103 [PMID: 8662070]
11 Liu YC, Pan J, Zhang C, Fan W, Collinge M, Bender JR, Weissman SM. A MHC-encoded ubiquitin-like protein (FAT10) binds noncovalently to the spindle assembly checkpoint protein MAD2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4313-4318 [PMID: 10200259]
12 Liu H, Li J, Tillman B, French BA, French SW. Ufmylation and FATylation pathways are downregulated in human alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, and mice fed DDC, where Mallory-Denk bodies (MDBs) form. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 81-88 [PMID: 24893112 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.05.010]
13 Lim CB, Zhang D, Lee CG. FAT10, a gene up-regulated in various cancers, is cell-cycle regulated. *Cell Div* 2006; 1: 20 [PMID: 16959044]
14 Ren J, Kan A, Leong SH, Ooi LL, Jeang KT, Chong SS, Kon OL, Lee CG. FAT10 plays a role in the regulation of chromosomal stability. *J Biol Chem* 2006; 281: 11413-11421 [PMID: 16495226]
15 Ren J, Wang Y, Gao Y, Mehta SB, Lee CG. FAT10 mediates the effect of TNF-α in inducing chromosomal instability. *J Cell Sci* 2011; 124: 3665-3675 [PMID: 22025632 DOI: 10.1242/jcs.087403]
16 白阳秋, 丁光伟, 杨玉秀. 肝癌发生过程中的差异基因表达. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2537-2541
17 Chen M, Zheng T, Han S, Zhang L, Bai Y, Fang X, Ding SZ, Yang Y. A preliminary study of plasma cyclase-associated protein 2 as a novel biomarker for early stage and alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 215-221 [PMID: 25312778 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.08.006]
18 Zheng T, Chen M, Han S, Zhang L, Bai Y, Fang X, Ding SZ, Yang Y. Plasma minichromosome maintenance complex component 6 is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma patients. *Hepatol Res* 2014; 44: 1347-1356 [PMID: 24451028 DOI: 10.1111/hepr.12303]
19 Lukasiak S, Schiller C, Oehlschlaeger P, Schmidtke G, Krause P, Legler DF, Autschbach F, Schirmacher P, Breuhahn K, Groettrup M. Proinflammatory cytokines cause FAT10 upregulation in cancers of liver and colon. *Oncogene* 2008; 27: 6068-6074 [PMID: 18574467 DOI: 10.1038/onc.2008.201]
20 Qing X, French BA, Oliva J, French SW. Increased expression of FAT10 in colon benign, premalignant and malignant epithelial neoplasms. *Exp Mol Pathol* 2011; 90: 51-54 [PMID: 20888811 DOI: 10.1016/j.yexmp.2010.09.005]
21 Hoeller D, Hecker CM, Dikic I. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 776-788 [PMID: 16990855]
22 Kirkin V, Dikic I. Role of ubiquitin- and Ubl-binding proteins in cell signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 199-205 [PMID: 17303403]
23 Dikic I, Wakatsuki S, Walters KJ. Ubiquitin-binding domains - from structures to functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 659-671 [PMID: 19773779 DOI: 10.1038/nrm2767]
24 Hochstrasser M. Origin and function of ubiquitin-like proteins. *Nature* 2009; 458: 422-429 [PMID: 19325621 DOI: 10.1038/nature07958]
25 van der Veen AG, Ploegh HL. Ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 323-357 [PMID: 22404627 DOI: 10.1146/annurev-biochem-093010-153308]
26 Bialas J, Groettrup M, Aichem A. Conjugation of the ubiquitin activating enzyme UBE1 with the ubiquitin-like modifier FAT10 targets it for proteasomal degradation. *PLoS One* 2015; 10: e0120329 [PMID: 25768649 DOI: 10.1371/journal.pone.0120329]
27 Lee CG, Ren J, Cheong IS, Ban KH, Ooi LL, Yong Tan S, Kan A, Nuchprayoon I, Jin R, Lee KH, Choti M, Lee LA. Expression of the FAT10 gene is highly upregulated in hepatocellular carcinoma and other gastrointestinal and gynecological cancers. *Oncogene* 2003; 22: 2592-2603 [PMID:

12730673]
28 Ji F, Jin X, Jiao CH, Xu QW, Wang ZW, Chen YL. FAT10 level in human gastric cancer and its relation with mutant p53 level, lymph node metastasis and TNM staging. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2228-2233 [PMID: 19437562 DOI: 10.3748/wjg.15.2228]
29 Yuan R, Jiang C, Hong K, Yu X, Wu L, Liu T, Liu X, Tang X, Cai H, Shao J. Genetic variation in the Fat10 gene is associated with risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2117-2122 [PMID: 22292662]
30 Zhang DW, Jeang KT, Lee CG. p53 negatively regulates the expression of FAT10, a gene upregulated in various cancers. *Oncogene* 2006; 25: 2318-2327 [PMID: 16501612]
31 Liu L, Dong Z, Liang J, Cao C, Sun J, Ding Y, Wu D. As an independent prognostic factor, FAT10 promotes hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma progression via Akt/GSK3β pathway. *Oncogene* 2014; 33: 909-920 [PMID: 23812429 DOI: 10.1038/onc.2013.236]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5784

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5784-5789
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

长链非编码RNA与肝脏相关疾病及损伤的关系

刘 江, 苏 松

背景资料
既往研究普遍认为长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是转录过程的副产物, 不具有生物学功能, 是基因转录的“噪音”, 但近期越来越多的研究证明, lncRNA能够在表观遗传水平、转录及转录后水平影响基因的表达, 广泛参与机体几乎所有的生理病理过程.

刘江, 苏松, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

刘江, 住院医师, 主要从事肝胆外科疾病的研究.

2014年四川省科技厅应用基础项目, No. 2014JY0068

作者贡献分布: 刘江负责文献检索与论文撰写; 苏松负责审阅与修改.

通讯作者: 苏松, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科.
13882778554@163.com
电话: 0830-3165903

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-10-26
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries

Jiang Liu, Song Su

Jiang Liu, Song Su, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: 2014 Applied Basic Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department, No. 2014JY0068

Correspondence to: Su Song, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 13882778554@163.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-10-26
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

同行评议者
李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNAs >200 bp in length. In recent years, it was discovered that lncRNAs play an important role in many physiological processes, such as transcription activation, transcriptional interference, X chromosome silencing, genomic imprinting and chromatin modification, transport and so on. More and more studies show alterations of lncRNA expression in primary liver cancer, hepatitis and other liver diseases. This paper reviews the relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long noncoding RNAs; Liver disease; Liver cancer

Liu J, Su S. Relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5784-5789 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5784.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5784

摘要

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是指长度超过200 bp的非编码RNA, 他是非编码RNA的一种, 一般不编码蛋白质. 起初人们只是认为lncRNA是一种无意义的转录副产物, 在人体的生命过程中没有特殊的意义, 但是随着深入的研究, 人们发现长链非编码 RNA在人体的很多功能中都发挥了重要的作用, 比如转录激活、

转录干扰、X染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、核内运输等生物生理功能中都能见到lncRNA的身影. 越来越多的研究显示原发性肝癌、肝炎等肝脏疾病中有多种lncRNA表达发生了变化, 本文主要就lncRNA与肝癌等常见肝脏疾病的关系作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 长链非编码RNA; 肝脏疾病; 肝癌

核心提示: 本次综述报道了相关长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在肝脏疾病的发病中可能存在的作用及机制, 突破了以往的相较于短链非编码RNA(miRNA), lncRNA不具有生物学功能的这一观点, 为我们进一步明确肝脏疾病以及机体各种疾病的诊断、治疗提供了新的线索和思路.

刘江, 苏松. 长链非编码RNA与肝脏相关疾病及损伤的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5784-5789 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5784.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5784

0 引言

人类基因组中约70%-90%的基因可以转录为RNA. 在这些RNA中只有2%可以翻译为蛋白质, 其他不能翻译为蛋白质的RNA统称为非编码RNA. 根据长度是否大于200核苷酸可将非编码RNA分为短链非编码RNA和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA). lncRNA在许多生物过程中发挥着重要作用, 但目前许多研究还处于起步阶段, 在各种疾病的发生发展中的相关机制还有待进一步深入.

1 lncRNA与肝癌的关系

原发性肝癌90%是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 其他是胆管细胞癌和混合性肝癌等. 在中国, 肝癌患者多经历慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、肝癌3个阶段[1]. 肝癌的治疗包括外科手术治疗、放射治疗和药物化疗. 由于肝癌对放射治疗敏感性差, 而常规化疗药物如阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂等药物不仅不良反应严重, 而且通常也不能明显缓解疾病活着延长生命, 因此目前肝癌的治疗仍以外科手术切除为主. 但由于肝癌发病隐匿, 早期诊断困难, 肿瘤细胞生长迅速, 能进行手术治疗的患者不到30%, 即使手术以后复发率也很高, 使得肝癌患者预后极差[2]. 近年来有研究发现lncRNA与肿瘤的发生有关, 与肝癌相关的lncRNA参与肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、远处转移以及新生血管的形成等各个过程[3], 从而为肝癌的诊断和治疗提供新的研究方向. 目前研究[4]发现与肝癌相关性较强的lncRNA有: HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、肺腺癌转移相关因子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、母系印记基因3(maternal expressed gene 3, *MEG3*)和*H19*等.

*HOTAIR*是一个长度为2.2 kb的基因, 定位于染色体12q.13.13的HOXC家族中HOXC11与HOXC12之间的位点上, 属于基因间lncRNA[5], 作为lncRNA一员, *HOTAIR*被证实在肿瘤发生发展中起重要作用[6,7]. Yang等[8]利用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)对随机抽取的50例肝癌患者肝癌组织和癌旁组织中HOTAIR表达水平进行定量检测, 发现64%的患者肝癌组织中HOTAIR表达水平高于癌旁组织. Geng等[9]对63例肝癌手术切除的患者进行回顾性研究, 发现存在淋巴结转移的患者其肝癌组织相较于无淋巴结转患者的肝癌组织的HOTAIR表达水平升高更明显, 提示HOTAIR可作为肝癌有无淋巴结转移发的潜在生物标志物.

MEG3是定位于人类染色体14q32.3中的印记基因, 其在小鼠中的同源物为母系印记基因Glt2[10]. MEG3可调控抑癌基因*p53*的转录活性及其靶基因的表达. 过表达MEG3可导致 P53蛋白水平增加, 并能促进P53的转录活性. 同时MEG3亦可调控部分*p53*靶基因的表达, 如*EGR1*、*IL8*、*TGFA*和*GADD45A*等[11]. 人lncRNA基因*H19*位于人染色体11p15.5, 全长2.3 kb, 是最先被报道的lncRNA基因之一[12]. 有研究[13]表明H19在正常肝细胞中呈低表达, 肝癌发生时其表达明显升高. 比如Zhang等[14]研究证实H19可以抑制肝癌进展, 在肝癌组织的不同区域, H19的表达水平各不相同. Matouk等[15]发现在肝癌中H19和Slug相互作用促使肿瘤细胞由上皮细胞向间质细胞转移, 从而增加其侵袭力. 在绝大多数原发性肝癌中, H19的表达水平较甲胎蛋白水平高, 可起到癌基因的作用[16], 其与甲胎蛋白联合检测有助于肝癌早期诊断. *MALAT1*定位于染色11q13上, 全长约7 kb[17].

研发前沿
由于目前lncRNA在机体健康与疾病状态下的作用成为研究的热点, 本文较系统地报道了lncRNA与肝脏相关疾病可能存在的关系, 将进一步推动对肝脏疾病发病机制与治疗的认识.

相关报道
lncRNA被认为在生命过程中具有生物学作用以来, 主要的研究多集中在肿瘤方面, 可能参与肿瘤的发生、发展、转归等过程. 在肝脏疾病方面也以与肝癌的关系研究最多, 但与肝脏缺血再灌注、酒精性肝病等疾病报道较少见.

MALAT1已被证明主要通过调节转录或转录后起作用的[18,19]. 在肝癌早期, lncRNA MALAT1表达水平即上升为正常细胞的6倍[20]. Lai等[21]证实MALAT1与许多实体肿瘤和癌症的转移、复发相关. Lin等[17]还发现MALAT1的同源lncRNA基因*hepcarcin*, 其在肝癌组织中的表达量也显著上调.

此外, 有研究[22]发现肝癌高表达的lncRNA (long non-coding RNA high expressed in hepatocellular carcinoma, lncRNA HEIH)在肝癌组织中的表达水平明显升高, 他通过作用于多梳蛋白-zeste同源序列2的增强子(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)调控其靶基因的表达, 进而影响细胞增殖. 下调lncRNA HEIH水平后可使肝癌细胞周期停滞, 增殖能力降低. 肝癌微血管浸润相关的lncRNA(long non-coding RNA associated with microvascular invasion in HCC, lncRNA MVIH)是一个新发现的与肝癌侵袭有关的lncRNA. 有研究[23,24]发现lncRNA MVIH能通过降低抗血管生成蛋白的表达量减弱其抑制血管生成作用, 促进肝癌的侵袭与转移, lncRNA MVIH水平与血清中磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)的水平负相关, 与肝癌组织微血管密度正相关, 可作为判断肝癌转移的独立标志物. 肝癌高表达基因(highly up-regulated in liver cancer, HULC)还可以发挥内源性竞争RNA的作用, 即通过抑制miR-372上调CAMP依赖蛋白激酶β的表达, 保护相应靶标mRNA免受miRNA的抑制与降解, 对肝癌的发生发展有重要的调控作用[25].

2 lncRNA与乙型肝炎相关肝癌的关系

在已知的肝癌的发病因素中, 慢性乙型肝炎病毒感染占据首位. 全球HCC病例的60%, 流行地区病例的70%以上被认为是由于HBV感染引起的[26]. 目前关于HBV HCC的发生发展机制, 有大量研究认为HBcAg蛋白、HBV基因突变、HBV基因多态性(包括端粒酶的多态性)、HBx蛋白表达、HBV免疫反应失调等均参与肝癌的发生发展过程[27-35]. 而通过对HBV结构和功能的深入研究发现, 病毒结构中与肿瘤发生关系最密切的部分就是X基因[36]他编码产生的HBx蛋白, 被认为可以从各种不同的途径影响肝细胞的生物学功能, 进而导致肿瘤的发生. 黄金凤[37]通过转基因动物实验证实HBx蛋白可以下调lncRNA-AK050349的表达, 而过表达lncRNA-AK050349在体内可抑制肿瘤的生长, 促进肿瘤细胞的分化, 对肝脏有一定的保护作用, 且lncRNA-AK050349可与细胞骨架蛋白Vimentin结合, 抑制肿瘤的远处转移. 从而lncRNA-AK050349在HBV相关肝癌肿瘤生长和转移中的作用为我们治疗HBV相关肝癌提供了新的思路和靶向. 为发展使用外源合成的lncRNAs作为表观遗传学药物治疗HBV相关性肝癌提供了有力的理论支持. Huang等[38]还发现HBx可与lncRNA结合抑制肝癌的发生, 即HBx通过结合中间丝波形蛋白下调lncRNA的表达, 从而抑制肝癌肿瘤组织的新陈代谢. 该研究还提示, lncRNAS往往在肿瘤前期异常表达, 他可能与肝癌早期的发生有关.

3 lncRNA与肝硬化的关系

肝硬化是肝脏细胞广泛损伤后, 由纤维组织扰乱正常肝脏组织结构弥漫性伴结节增生而形成. 同时, 肝硬化也是各种慢性肝病发展的终末阶段, 也是慢性肝病导致患者生活质量、劳动力下降或死亡的主要原因[39], 患者多因上消化道出血、肝性脑病、 肝肾综合征、 感染而死亡[40]目前关于揭示lncRNA与病毒性肝炎所致肝硬化关系的文章国内尚未见报道. 此外, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以肝小叶汇管区淋巴细胞浸润、小胆管炎性破坏、血清特征性抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性为特征的自身免疫性肝病[41]. 张蕾等[42]通过实验比较PBC患者和健康个体PBMC中lncRNA-AK053349的相对表达量, 发现PBC患者lncRNA-AK053349较健康个体明显增高, 说明lncRNA-AK053349参与了PBC的发病机制. Mayo危险评分是临床医师用来评价PBC患者肝功能状态的常用指标, 并发现lncRNA-AK053349的表达与PBC患者的组织学分期Mayo评分密切相关. 这一方面进一步印证了lncRNA-AK053349参与PBC发病机制的结论, 另一方面也说明了lncRNA-AK053349是P BC潜在的疾病标志物, 检测PBC中lncRNA-AK053349的表达, 有助于判断PBC患者的病情.

4 lncRNA与药源性肝损伤的关系

药物性肝损伤是一种常见的药物不良反应, 也

是临床上常见的肝损伤类型, 是肝纤维化、肝硬化乃至肝脏肿瘤等终末期肝病发生发展的重要因素, 通常表现为由药物及其代谢产物引起的肝功能检测的异常, 临床上的表现缺乏特异性, 常伴有乏力、纳差、恶心、厌油及右上腹部不适、黄疸, 实验室检查有谷丙转氨酶(alanine amiotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高及凝血酶原时间延长[43,44], 周军等[45]通过利用lncRNA芯片技术检测小鼠正常肝组织和对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤肝组织中的lncRNA表达谱的变化, 从而发现在药物性肝损伤的肝组织中有lncRNA的明显上调及下调(上调的lncRNA有: A130040M12Rik、Loc100861856、Gm19933等, 下调的lncRNA有: C730036E19Rik、Gm19894、13000015D01Rik等), 提示这些lncRNA可能参与药物性肝损伤的发生、发展以及分子调控的过程.

5 lncRNA与肝脏缺血再灌注的关系

目前关于lncRNA与缺血再灌注的研究主要集中于心脏、肾脏等器官, 与肝脏缺血再灌注的研究和报到甚少. Chen等[46]利用芯片技术探究在小鼠肝脏缺血再灌注的lncRNA表达谱的变化, 发现lncRNA AK139328表达量在所有上调lncRNA中最高. 由siRNA介导的肝脏lncRNA AK139328表达下调可降低血浆转氨酶活性, 降低Caspase3的活化而减少肝脏缺血再灌注坏死区. 同时, lncRNA AK139328表达下调可增加信号蛋白包括磷酸化Akt、糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)和内皮型一氧化氮合酶的数量. 此外, lncRNA AK139328表达下调可减少巨噬细胞的释放, 抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性和炎性细胞因子表达. 表明沉默lncRNA AK139328可成为外科诊断、治疗肝脏疾病以及肝脏移植的新途径. Chen等[47]还通过利用RT-PCR、微阵列实验, 比较肝脏缺血再灌注后肝脏和血浆中下调lncRNA的差异, 发现lncRNA AK013346虽然表达量在缺血再灌注肝脏只增加了1.7倍, 但在肝脏缺血再灌注疾病中却是重要的信号标记, 认为lncRNA AK013346可作为评估肝脏缺血再灌注损失严重程度的分子标记.

6 lncRNA与酒精性肝病的关系

酒精代谢产物可与肝细胞内的蛋白质及其他复合分子物质形成加和物, 不仅影响原蛋白质及复合分子物质功能的发挥, 影响正常肝细胞功能, 而且会诱发病理免疫反应, 导致肝细胞炎症、坏死、纤维化及肝硬化等[48]. Oliva等[49]发现在有马洛里小体形成的酒精性肝病及非酒精性肝病的小鼠肝细胞中, 可发现H19表达上调, MEG3下调, 喂养S-腺苷甲硫氨酸能阻止上述lncRNA的改变, 从而为治疗酒精性肝病提供了新的线索.

创新盘点

本文查阅相关文献, 较系统地报道了lncRNA与肝脏疾病的关系, 国内尚未见有关报道lncRNA与肝脏缺血再灌注关系的文章.

7 结论

既往研究普遍认为lncRNA是转录过程的副产物, 不具有生物学功能, 是基因转录的“噪音”[50], 但近期越来越多的研究证明, lncRNA能够在表观遗传水平、转录及转录后水平影响基因的表达, 广泛参与机体几乎所有的生理病理过程[51]. 随着研究的不断深入, lncRNA与机体疾病的关系也慢慢被揭开. 目前有关lncRNA与机体疾病的研究多集中于肿瘤方面, 虽然lncRNA在肝癌、乙型肝炎、药源性肝损伤等肝脏疾病的研究尚处于起步阶段, 具体调控机制有待进一步研究. 然而有关lncRNA分子的研究为揭示肝脏相关疾病的发病机制提供了一个新的研究视点, 必将推动我们对肝脏疾病的发病机制的认识和理解, 也为肝脏相关疾病的治疗带来了希望和突破点.

8 参考文献

1 Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat* 2009; 16: 453-463 [PMID: 19302335 DOI: 10.1111/j.1365-2893]

2 田学禄. 肝癌治疗药物的研究新进展. 中国药业 2009; 18: 64

3 Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]

4 Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 2007; 26: 4877-4881 [PMID: 17297456 DOI: 10.1038/sj.onc.1210266]

5 莫晓聪, 林燕娴, 季珏尧, 刘驰裕, 杨平珊, 杨霞. 长链非编码RNA HOTAIR在肝肿瘤中的研究进展. 中国医学工程 2015; 23: 203-204

6 Wan Y, Chang HY. HOTAIR: Flight of noncoding RNAs in cancer metastasis. *Cell Cycle* 2010; 9: 3391-3392 [PMID: 20864820]

7 Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9: 703-719 [PMID: 22664915 DOI: 10.4161/rna.20481395]

8 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang

应用要点

本文章提示, lncRNA广泛参与机体的各种疾病, 在肝脏疾病中也不例外, 在未来的很长一段时间里, lncRNA无疑将继续是大家研究的热点和重点, 通过更加深入的研究, lncRNA可能成为诊断、治疗相关疾病的新手段.

F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]

9 Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res* 2011; 39: 2119-2128 [PMID: 22289527]

10 Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, Shiroishi T, Nomura M, Aisaka K, Kohda T, Surani MA, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells* 2000; 5: 211-220 [PMID: 10759892]

11 朱娟娟, 付汉江, 朱捷, 张胜权, 郑晓飞. 非编码基因MEG3稳定表达细胞株简历及其对p53转录活性的影响. 军事医学 2011; 35: 424-427

12 Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, Tilghman SM. The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 28-36 [PMID: 1688465]

13 Gabory A, Ripoche MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 188-193 [PMID: 16575179]

14 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]

15 Matouk IJ, Raveh E, Abu-lail R, Mezan S, Gilon M, Gershtain E, Birman T, Gallula J, Schneider T, Barkali M, Richler C, Fellig Y, Sorin V, Hubert A, Hochberg A, Czerniak A. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 1414-1426 [PMID: 24703882 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.03.023]

16 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, Ayesh S, Abu-lail R, Hochberg A, Galun E. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007; 2: e845 [PMID: 17786216]

17 Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 851-858 [PMID: 16878148]

18 Yang F, Yi F, Han X, Du Q, Liang Z. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation. *FEBS Lett* 2013; 587: 3175-3181 [PMID: 23973260 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.048]

19 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]

20 Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, Hearn S, Freier SM, Bennett CF, Zhang MQ, Spector DL. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell* 2005; 123: 249-263 [PMID: 16239143]

21 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]

22 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]

23 Yang F, Huo XS, Yuan SX, Zhang L, Zhou WP, Wang F, Sun SH. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013; 49: 1083-1096 [PMID: 23395002 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.010]

24 Yuan SX, Yang F, Yang Y, Tao QF, Zhang J, Huang G, Yang Y, Wang RY, Yang S, Huo XS, Zhang L, Wang F, Sun SH, Zhou WP. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology* 2012; 56: 2231-2241 [PMID: 22706893 DOI: 10.1002/hep.25895]

25 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, Chen N, Sun F, Fan Q. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5366-5383 [PMID: 20423907 DOI: 10.1093/nar/gkq285]

26 Azuara V, Perry P, Sauer S, Spivakov M, Jørgensen HF, John RM, Gouti M, Casanova M, Warnes G, Merkenschlager M, Fisher AG. Chromatin signatures of pluripotent cell lines. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 532-538 [PMID: 16570078]

27 Alexander CG, Jürgens MC, Shepherd DA, Freund SM, Ashcroft AE, Ferguson N. Thermodynamic origins of protein folding, allostery, and capsid formation in the human hepatitis B virus core protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E2782-E2791 [PMID: 23824290 DOI: 10.1073/pnas.1308846110]

28 Lee SA, Kim K, Kim H, Kim BJ. Nucleotide change of codon 182 in the surface gene of hepatitis B virus genotype C leading to truncated surface protein is associated with progression of liver diseases. *J Hepatol* 2012; 56: 63-69 [PMID: 21827734 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.028]

29 Li S, Qian J, Yang Y, Zhao W, Dai J, Bei JX, Foo JN, McLaren PJ, Li Z, Yang J, Shen F, Liu L, Yang J, Li S, Pan S, Wang Y, Li W, Zhai X, Zhou B, Shi L, Chen X, Chu M, Yan Y, Wang J, Cheng S, Shen J, Jia W, Liu J, Yang J, Wen Z, Li A, Zhang Y, Zhang G, Luo X, Qin H, Chen M, Wang H, Jin L, Lin D, Shen H, He L, de Bakker PI, Wang H, Zeng YX, Wu M, Hu Z, Shi Y, Liu J, Zhou W. GWAS identifies novel susceptibility loci on 6p21.32 and 21q21.3 for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002791 [PMID: 22807686 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002791]

30 Wu X, Wu J, Xin Z, Wang H, Zhu X, Pan L, Li Z, Li H, Liu Y. A 3' UTR SNP in COL18A1 is associated with susceptibility to HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: three independent case-control studies. *PLoS One* 2012;

7: e33855 [PMID: 22461898 DOI: 10.1371/journal.pone.0033855]
31 Jung SW, Park NH, Shin JW, Park BR, Kim CJ, Lee JE, Shin ES, Kim JA, Chung YH. Prognostic impact of telomere maintenance gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014; 59: 1912-1920 [PMID: 23907815 DOI: 10.1002/hep.26655]
32 Zhao J, Wu G, Bu F, Lu B, Liang A, Cao L, Tong X, Lu X, Wu M, Guo Y. Epigenetic silence of ankyrin-repeat-containing, SH3-domain-containing, and proline-rich-region- containing protein 1 (ASPP1) and ASPP2 genes promotes tumor growth in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 142-153 [PMID: 20034025 DOI: 10.1002/hep.23247]
33 Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014; 2: 270-274 [PMID: 24649109]
34 Sajadi SM, Mirzaei V, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, Daredor HY, Hosseini SM, Moogooi M, Ravary A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expressions of Toll-like receptor 9 and its signaling molecules in chronic hepatitis B virus-infected patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1674-1679 [PMID: 24168509 DOI: 10.5858/arpa.2012-0415-OA]
35 Moradzadeh M, Tayebi S, Poustchi H, Sayehmiri K, Shahnazari P, Naderi E, Montazeri G, Mohamadkhani A. The Possible Role of TLR2 in Chronic Hepatitis B Patients with Precore Mutation. *Adv Virol* 2013; 2013: 780319 [PMID: 24187552 DOI: 10.1155/2013/780319]
36 Wen B, Wu H, Shinkai Y, Irizarry RA, Feinberg AP. Large histone H3 lysine 9 dimethylated chromatin blocks distinguish differentiated from embryonic stem cells. *Nat Genet* 2009; 41: 246-250 [PMID: 19151716 DOI: 10.1038/ng.297]
37 黄金凤. 乙型肝炎病毒X蛋白相关原发性肝癌发生中的表观遗传学机制研究. 上海: 第二军医大学, 2012
38 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]
39 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
40 梁志海, 汤惠芳, 唐国都. 657例肝硬化死亡病例分析. 实用肝脏病杂志 2009; 12: 201-203
41 Bhandari BM, Bayat H, Rothstein KD. Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 373-386, viii [PMID: 21601785 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.008]
42 张蕾, 黄元兰, 王慧, 孔伟, 叶辛, 陈燕, 刘挺挺, 秦琴, 邓安梅. 原发性胆汁性肝硬化患者单个核细胞中lncRNA- AK 053349表达增高及意义. 国际检验医学杂志 2013; 34: 2656-2657
43 白平昌. 药物性肝损害的发生机制和预防. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 184-185
44 Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4402-4407 [PMID: 19246379 DOI: 10.1073/pnas.0813371106]
45 周军, 朱灵, 曹海军, 李善高, 吕兵. 长链非编码RNA在药物性肝损伤小鼠肝组织中表达谱的变化. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 350-353
46 Chen Z, Jia S, Li D, Cai J, Tu J, Geng B, Guan Y, Cui Q, Yang J. Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers. *PLoS One* 2013; 8: e80817 [PMID: 24312245 DOI: 10.1371/journal.pone.0080817]
47 Chen Z, Luo Y, Yang W, Ding L, Wang J, Tu J, Geng B, Cui Q, Yang J. Comparison Analysis of Dysregulated LncRNA Profile in Mouse Plasma and Liver after Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *PLoS One* 2015; 10: e0133462 [PMID: 26221732 DOI: 10.1371/journal.pone.0133462]
48 Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown--focus on adducts. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 285-290 [PMID: 15540799]
49 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]
50 Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics* 2013; 193: 651-669 [PMID: 23463798 DOI: 10.1534/genetics.112.146704]
51 Eades G, Zhang YS, Li QL, Xia JX, Yao Y, Zhou Q. Long non-coding RNAs in stem cells and cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 134-141 [PMID: 24829860 DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.134]

同行评价

本文紧扣当前研究热点, 选题角度较新, 立意明确, 针对肝脏疾病, 结合我国多发疾病, 分析了lncRNA与肝脏疾病关系, 有助于推动大家对肝脏疾病的发病机制的认识和理解.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5790

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5790-5796
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展

赵钰鑫, 琚 坚, 王 伟, 叶江锋

背景资料
白介素-17(interleukin17, IL-17)是Th17细胞产生的特征性因子, 他不仅在炎症反应及机体免疫应答中挥重要重要作用, 而且还能通过胰岛素抵抗、肝细胞内相关通路激活等方式参与脂肪性肝病的发病. 本文搜集相关研究阐述了IL-17参与肝相关疾病的发病机制.

赵钰鑫, 琚坚, 叶江锋, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王伟, 昆明医科大学第二附属医院特需病房急诊科 云南省昆明市 650101

赵钰鑫, 主要从事消化系统疾病的研究.

云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2012WS0091

作者贡献分布: 琚坚进行课题设计并负责审校; 赵钰鑫负责查找文献并写文章; 王伟与叶江锋查找部分文献.

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科. jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281-2171

收稿日期: 2015-10-24
修回日期: 2015-11-13
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

Role of interleukin 17 in fatty liver disease and other liver diseases

Yu-Xin Zhao, Jian Ju, Wei Wang, Jiang-Feng Ye

Yu-Xin Zhao, Jian Ju, Jiang-Feng Ye, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunan Province, China

Wei Wang, Department of Gastroenterology for Emergency, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Yunnan Provincial Health Science and Technology Project, No. 2012WS0091

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Road, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2015-10-24
Revised: 2015-11-13
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

Fatty liver disease is a lipid metabolism disorder in the liver, with a variety of etiologies which result in the accumulation of fat in the liver. The pathogenesis of fatty liver disease is still unclear and symptomatic treatment is the main method. In recent years, the incidence of fatty liver disease in China is increasing year by year, and the age of onset becomes younger. Recent studies suggest that interleukin 17 (IL-17) is involved not only in the pathogenesis of various diseases, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, and malignant tumors, but also in fatty liver and other liver diseases through inducing insulin resistance, activating some important pathways in the liver, mediating some inflammatory factors and so on. This paper will review the role of IL-17 in fatty liver disease and other liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin 17; Fatty liver; Pathogenesis

Zhao YX, Ju J, Wang W, Ye JF. Role of interleukin 17 in fatty liver disease and other liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5790-5796 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5790.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5790

同行评议者
张炜, 副教授, 主任医师, 江苏大学附属医院消化科

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是由多种原因引起肝脏的脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化. 近年来我国FLD的检出率逐年升高, 且发病年龄也在提前, 这不得不引起我们高度重视. 而关于FLD的病因目前尚未完全明确, 对于其治疗大多采用对症治疗为主. 在近年研究中发现白介素17(interleukin 17, IL-17)不仅参与多种疾病的发病机制, 如自身免疫性疾病、炎症性疾病、恶性肿瘤, 同时相关研究已证实了IL-17通过胰岛素抵抗、激活肝内某些重要通路、介导某些炎症因等机制参与了FLD及其他相关肝病的发病过程, 本文就IL-17参与FLD及其他肝病发病机制的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素17; 脂肪肝; 发病机制

核心提示: 目前对于脂肪性肝病发病机制尚未完全明确, 对于其治疗多数以对症治疗为主, 本文通过结合国内外相关研究, 综述了白介素17(interleukin 17, IL-17)在酒精性肝病及其他肝病发病中的重要作用, 对于IL-17的靶向治疗可能会成为肝相关疾病治疗的重要突破.

赵钰鑫, 琚坚, 王伟, 叶江锋. 白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5790-5796 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5790.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5790

0 引言

2005年Harrington等[1]与Park等[2]分别在各自研究过程中发现了一种新的效应T细胞亚群, 他是一种独立于Th1、Th2、调节型T细胞(regulatory cell, Treg)的$CD4^+$ T细胞亚群, 可分泌白介素-17A(interleukin17A, IL-17A)即IL-17、IL-17F、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-21、IL-22、IL-17B、IL-17C、IL-17E[2,3], 其中IL-17因子是其特征性细胞因子, Th17细胞因此而得名. 有研究[4]表明IL-6可诱导Th17细胞分化, 初始T细胞在IL-6和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的作用下可以生成$CD4^+IL\text{-}17^+$ T细胞, 其机制可能是IL-6激活转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3), 进而上调孤儿核受体(orphan nuclear hormone receptor, ROR)rt, RORrt是Th17细胞分化的关键转录因子[5,6]. 除此之外, 也有研究称其他细胞因子也能诱导Th17细胞分化产生IL-17, 其中IL-23可促进Th17分化、增殖[7,8], 从而促使Th17分泌IL-17. IL-17是含有155个氨基酸的蛋白, 分子量为35 kDa, 是由二硫键连接的同源二聚体组成的糖蛋白, 与其受体特异性结合, 在炎症反应及机体免疫应答中发挥重要作用[9], 其受体在上皮细胞、成骨细胞、成纤维细胞、肠细胞、T淋巴细胞及肝、脾、肺、肾等多种细胞和组织器官中均有不同表达[10].

研发前沿
对于脂肪性肝病及其他肝病的治疗, 目前主要是通过对症治疗为主, 本文通过综述IL-17在肝相关疾病发病中的重要作用, 希望通过IL-17轴的靶向治疗对肝相关疾病病因治疗有重要突破.

1 IL-17与脂肪性肝病

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是由多种原因引起肝脏脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化. 近年来, 随着饮食结构和生活方式的改变, 我国FLD的检出率逐年升高, 过去酒精是FLD的主要因素, 但现在由非酒精因素导致的FLD的发病率明显上升.

1.1 IL-17与非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一组除外酒精和其他明确的损肝因素所致, 是肝细胞内脂肪过度沉积的临床病理综合征, 根据病因可将非酒精性脂肪肝分为原发性和继发性两大类, 原发性NAFLD主要与 代谢综合征和遗传因素有关, 而继发性NAFLD多与某些疾病或特殊原因有关. 2012年在美国非酒精性肝病诊断与治疗指南中将NAFLD诊断的两个基本条件定为: (1)影像学或组织学表明有肝脂肪变性的证据; (2)除外其他导致肝内继发性脂肪堆积的原因[11]. 目前导致NAFLD因素尚不完全明确, 二次打击学说被广为接受, 初次打击, 即: 过多游离脂肪酸导致肝内脂质沉积, 使肝更易受到如炎症、氧化应激等的二次打击[12].

近期有学者发现, IL-17在非酒精性脂肪肝中发挥了重要作用. 在Tang等[13]研究中, 研究者用高脂肪饮食饲养小鼠8 wk, 成功造出了脂肪肝模型, 用流式细胞学方法检测出饲养8 wk高脂肪的小鼠肝内Th17细胞是正常组的2倍, 但两组小鼠脾内Th17细胞却无明显差异; 同时实

相关报道 Tang等的研究通过较完美的实验设计成功造出标准的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)模型, 并通过ELISA、RT-PCR、蛋白印记等方法证实了IL-17与IL-6之间的正反馈环路以及IL-17参与了肝内胰岛素抵抗, 该研究在病理学、细胞及分子水平上都证实了IL-17与NAFLD的关系.

验组中肝内TH17细胞比例明显高于实验组和对照组中脾内Th17细胞. 这表明高脂肪饮食介导的脂肪肝中TH17细胞可能参与了NAFLD的发病, 且具有器官特异性. 在此实验中, 研究者用抗IL-17抗体中和IL-17, 检测小鼠血清内丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)明显下降, 说明用抗IL-17抗体治疗有效, 这与Xu等[14]的动物实验的结果基本一致, 该研究者在研究中发现: 在肝HE染色图片示肝细胞脂质沉积及空泡变性的小鼠中用抗IL-17抗体治疗后, 这些病理改变得以改善. 他们同时还发现: (1)通过ELISA及RT-PCR方法检测: 用抗IL-17抗体明显抑制了IL-17、IL-6、TNF-α和IFN-γ因子产生; (2)在NAFLD小鼠中IL-17、IL-6 mRNA水平明显增高, 在用抗IL-17抗体治疗后这些基因水平明显降低. 汤艳丽等[15]关于IL-17与NAFLD动物试验中也得出相似结论: IL-17明显增加脂肪变性肝细胞内脂滴形成和三酯酰甘油含量. Harley等[16]同样通过高脂肪饮食在小鼠肝内造出NAFLD模型, 证实了IL-17信号促使了NAFLD进展.

总之, IL-17参与NAFLD机制可能与下相关: (1)IL-17与NAFLD中的胰岛素抵抗相关. 在Tang等[13]实验中同时证实了在HepG2细胞中IL-17与游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)结合有效抑制了胰岛素信号转导通路中的胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate1, IRS-1)和AKT通路的磷酸化过程, 肝细胞内脂肪酸的过量蓄积能够激发肝细胞产生细胞因子(TNF-α和IL-6), 调节胰岛素敏感性, 使胰岛素敏感性下降. 体外肝细胞造脂模型中IL-6较对照组明显增高, 加IL-17干预后更进一步升高. 如此, 可以推测IL-6加重了胰岛素抵抗, 而IL-17又加重了肝内炎症, 促进NAFLD的发生. IL-6与TGF-β能促进Th17细胞的增殖、分化. IL-6不仅作用于IL-17A的上游, 而且是其下游 的一个重要靶点: IL-6促进Th17细胞生成, 进而产生IL-17, 而IL-17能够诱导IL-6产生, 如此, IL-17和IL-6相互促进, 形成正反馈环路[17]. 而在Tang等试验中也证实了IL-17与FFA结合能促进IL-6产生, 这使IL-6与Th17细胞之间形成一个正反馈环, 从而促进非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty hepatitis, NASH)发生; (2)IL-17参与了核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路: 在Xu等[14]试验中通过蛋白印迹方法表明抗IL-17抗体降低IκBα磷酸化且使抑制NF-κB p65转录能力退化, 这表明抗IL-17抗体治疗NAFLD小鼠机制可能与NF-κB通路有关, 而NF-κB是控制炎症分子通路的关键转录因子[18]. 经典的NF-κB激活需要IκBα的磷酸化, IκBα是IκB家族调节NF-κB的关键蛋白, 他能导致蛋白酶体的降解及NF-κB的核转录, 减轻肝抑制反应[19]; (3)IL-17可能会激活肝内肝内巨噬细胞: 有研究[20]表明肝内巨噬细胞的激活在NFALD中起着关键性作用, 肝巨噬细胞是肝内肝脂质沉积后肝内首先反应细胞, 当肝巨噬细胞受到刺激时可促进TNF-α产生, 而TNF-α在肝内通过促进固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol-regulatory element binding proteins1c, SREBP-1c)的表达来促进肝内脂肪酸合成[21]. SREBPs是碱性螺旋环-螺旋亮氨酸(basic helix-loop-helix-leucine zipper, BHLH-ZiP)家族转录因子, 结合到DNA序列TCACNCCAC, 他组成固醇调控元件. 而SREBPs由*SREBP-1*、*SREBP-2*基因编码[22], *SREBP-1*基因产生两种不同的蛋白亚型SREBP-1a和SREBP-1c, 其中SREBP-1c是主要参与脂肪合成相关基因的表达调控, 并受胰岛素、葡萄糖等因素的调控,是代谢综合征中 重要的基因调控连结点[23]. 关于SREBP-1c能促进NAFLD形成, 国内俞泽元等[24]的研究也支持该结论. 而在Xu等[14]研究中, 抗IL-17抗体能抑制由高脂饮食诱发的肝内巨噬细胞的激活和分泌, 由此我们不能否定IL-17参与激活巨噬细胞从而导致TNF-α产生, 致脂肪酸合成增加; (4)IL-17同时还能促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生[25], 大量的研究已证实过量的ROS可超过抗氧化系统的清除能力, 氧化应激及大量过氧化物产生导致脂肪异常氧化加重, 脂肪沉积增多、变性加重, 而近期在Ashraf等[26]的研究中已证实ROS参与氧化应激及内质网应激通路所致的NAFLD.

1.2 IL-17与酒精性脂肪性肝病 IL-17不仅参与NAFLD, 同时也参与了酒精性脂肪性肝病发病. 酒精性脂肪肝是由于长期大量饮酒所导致的肝细胞内脂肪浸润, 是酒精性肝病首先表现的病变形式[27]. 在Shi等[28]的实验中通过用酒精饲养小鼠4、8、12 wk, 分别将各个阶段肝组织切片行HE染色, 观测到用酒精饲养8-12 wk的小鼠中, 肝脂肪变性最典型, 并测出

不同时间段小鼠血清ALT、AST、γ谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)均高于对照组, 且酒精饲养12 wk的小鼠中这3种指标均最高, 实验中用抗IL-17抗体治疗实验组小鼠8 wk后, 实验组小鼠中肝脂肪变性较前得到明显改善. 研究者认为IL-17能增加SREBP-1和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)的表达, 同时能抑制稀脂酰辅酶A水合酶(homo sapiens enoyl coenzyme a hydratase 1, ECHS1)及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)-α. ChREBP属于转录因子Mondo-家族[29], 他作为转录激活因子,调节糖酵解和脂肪酸合成的基因表达[30], Zhang等[31]的研究表明, 葡萄糖通过ChREBP诱导脂肪合成及脂肪合成基因的表达, ECHS1作用于线粒体内脂肪酸β氧化使过多脂质在肝内积聚[32]. PPAR-α是过氧物酶体增殖激活受体超家族, 他在肝细胞内的β氧化、脂肪生成以及肝内碳水化合物代谢中有重要作用[33]. IL-17不仅参与酒精性脂肪性肝病, 同时与酒精性肝炎也密不可分, Lemmers等[34]的研究表明, IL-17通路在酒精性肝炎发病机制中有重要作用. 在该实验中, 酒精性肝炎患者血浆IL-17明显比正常者高. 免疫组织化学分析示酒精性肝炎中IL-17(+)细胞主要浸润纤维膜及炎症区, 且IL-17(+)细胞数目与肝脏损害严重程度呈正相关, 荧光标记抗体双重染色显示浸润肝细胞的IL-17(+)细胞主要是中性粒细胞及T淋巴细胞, 研究进一步表明IL-17能刺激肝星状细胞, 他能表达IL-17受体, 与IL-17结合产生相关趋化因子如IL-8、生长调节致癌基因α(GRO-α), 使中性粒细胞聚集, 介导酒精性肝病性炎症.

2 IL-17与其他肝病

已有研究[35-37]表明IL-17参与了许多自身免疫性疾病如风湿性关节炎、炎症性肠病、银屑病等的发病. 国内外已有研究表明IL-17与自身免疫性肝病密切相关. Zhao等[38]、Yu等[39]研究表明IL-17水平在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)及原发性胆汁性肝硬化患者中明显高于对照组. 国内余海静等[40]实验表明IL-17在AIH中血清水平明显升高, 且采用IL-17中和抗体干预后肝功能及肝损伤好转. 其可能机制与以下有关: (1)Th17能刺激多种类型的肝脏非实质细胞产生前炎性介质及趋化因子, 从而对肝脏造成了损伤[41]; (2)在Zhao等的研究表明: IL-17通过激活MAPK通路介导IL-6分泌, MAPK是肝细胞炎症过程中的重要通路, 而IL-6的产生又促使TH17细胞产生, TH17细胞与IL-6间的正反馈环加重了肝细胞炎症; (3)众所周知, Treg细胞是一类控制体内自身免疫反应性的细胞亚群. 肝细胞内Treg/Th17细胞失衡时自身免疫性肝炎的一个发病因素, 而肝细胞Treg与Th细胞的表达时此消彼长的关系, 当肝细胞内细胞因子环境改变时, TH17细胞生成增加致Treg/Th17细胞失衡导最终导致肝脏自身免疫性反应[42].

近几年关于IL-17与HBV相关性研究逐渐增多, 最早由Ge等[43]的研究中得出结论: 在HBV患者中外周血Th17细胞明显增加, 且与Th1细胞呈负相关, 与ALT呈正相关. 在Ye等[44]、Zhu等[45]的研究中也证明了IL-17与HBV的相关性, 且在Ye等[44]的研究中IL-17(+)细胞与慢性乙型病毒性肝炎炎症程度及IL-8表达及中性粒细胞聚集呈正比. 这说明IL-17可能通过介导IL-8使中性粒细胞聚集, 导致肝细胞炎症. 相关实验研究表明, IL-17参与了原发性肝癌的发病并与其不良预后有关[46,47], 其机制可能为: Hou等[48]认为Th17细胞通常有抗凋亡作用, 所以能促进肝细胞癌中肿瘤组织的生长. 肿瘤细胞浸润的组织中Th17细胞表达高水平的CC趋化因子受体4(CC chemokine receptor 4, CCR4)和CCR6, 而CCR4、CCR6能激活使肿瘤基因激活的CC亚族趋化因子20[49]. 同时有研究[50]表明IL-17能上调促血管内皮生长因子表达从而促进肿瘤血管的发. 在 Lotti等[51]研究认为IL-17可以促进肿瘤干细胞的维持和生长.

3 讨论

IL-17参与了多种肝脏疾病的发病, 并在其中发挥了重要作用, 除上述机制外, 有研究还认为IL-17能驱动肝内氧化应激作用促进NAFLD的发生; 同时有研究还认为当肝脂肪变性时如再次受到氧化应激打击, 会导致肝内Treg细胞凋亡使Treg细胞数量减少[52]. 而Treg/Th17细胞失衡也是NAFLD的一个发病因素[53]. 目前, 对于肝细胞内Th17细胞来源有研究认为脂肪组织中的树突状细胞(fatty tissue dendritic cells, ATDC)

创新盘点

本文从机制方面阐述了IL-17在肝相关疾病中重要作用, 并希望从IL-17靶向治疗方面对肝相关疾病的治疗起到一定作用.

同行评价

IL-17在肝脏疾病发病过程中的作用已经有较多研究, 本文主要着重论说其在脂肪性肝病中的作用, 具有一定价值. 提出的针对IL-17轴的靶向治疗及调节Treg/Th细胞平衡可能是肝相关疾病的重要突破这一观点比较新颖.

通过增加IL-6、TGF-α、IL-23表达也能促进Th17细胞的产生[54]由此推断肝脂肪变性时Th17细胞可来源于脂肪组织中的树突状细胞. 关于肝相关疾病中Th17来源, 相关研究甚少, 对于IL-17所致肝相关疾病的机制目前尚未完全清楚, 如IL-17在基因水平上对肝相关疾病的影响还未知, 对于IL-17是否是通过激活或者改变某个靶基因致肝内相关通路改变从而导致脂肪性肝病的发生有待进一步研究. 同时李瑜元[55]通过相关研究综述了表观遗传在NAFLD的作用, 而对于IL-17是否通过改变表观遗传致NAFLD的发生还有待进一步研究. 大量研究认为NAFLD的发生与脂联素表达下降、肝肠轴紊乱相关, 而IL-17是否与此相关目前也尚不清楚. 且对于IL-17参与脂肪性肝病发病机制的研究大多是对动物实验研究, 临床研究相对较少. 目前对于肝脏相关疾病的治疗大多是以对症治疗为主, 对于IL-17轴的靶向治疗及调节Treg/Th细胞平衡可能是肝相关疾病的重要突破.

4 参考文献

1 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132 [PMID: 16200070]

2 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068]

3 Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34: 149-162 [PMID: 21349428 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.012]

4 Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2009; 15: 199-207 [PMID: 19362058 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.03.002]

5 Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 9358-9363 [PMID: 17277312]

6 Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns KS, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity* 2008; 28: 29-39 [PMID: 18164222 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.016]

7 Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763-776 [PMID: 23023676 DOI: 10.1038/nrd3794]

8 Mus AM, Cornelissen F, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Boon L, Hendriks RW, Lubberts E. Interleukin-23 promotes Th17 differentiation by inhibiting T-bet and FoxP3 and is required for elevation of interleukin-22, but not interleukin-21, in autoimmune experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1043-1050 [PMID: 20131264 DOI: 10.1002/art.27336]

9 Tsai HC, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 267971 [PMID: 23956759 DOI: 10.1155/2013/267971]

10 Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med* 2008; 1: 19 [PMID: 18928529 DOI: 10.1186/1755-7682-1-19]

11 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]

12 Martel C, Esposti DD, Bouchet A, Brenner C, Lemoine A. Non-alcoholic steatohepatitis: new insights from OMICS studies. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 726-735 [PMID: 22122481]

13 Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, Han X, Peng Y, Chen X, Shen L, Qiu D, Li Z, Ma X. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 281-290 [PMID: 21985374 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04471.x]

14 Xu R, Tao A, Zhang S, Zhang M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2013; 45: 726-733 [PMID: 23786840 DOI: 10.1093/abbs/gmt065]

15 汤艳丽, 邱德凯, 马雄. Th17细胞与肝细胞脂肪变性的相互作用初探. 肝脏 2010; 15: 105-108

16 Harley IT, Stankiewicz TE, Giles DA, Softic S, Flick LM, Cappelletti M, Sheridan R, Xanthakos SA, Steinbrecher KA, Sartor RB, Kohli R, Karp CL, Divanovic S. IL-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1830-1839 [PMID: 24115079 DOI: 10.1002/hep.26746]

17 Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, Nishihara M, Iwakura Y, Hirano T. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29: 628-636 [PMID: 18848474]

18 Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 778-788 [PMID: 19855404 DOI: 10.1038/nri2655]

19 Robinson SM, Mann DA. Role of nuclear factor kappaB in liver health and disease. *Clin Sci* (Lond) 2010; 118: 691-705 [PMID: 20350292 DOI: 10.1042/CS20090549]

20 Dixon LJ, Berk M, Thapaliya S, Papouchado BG, Feldstein AE. Caspase-1-mediated regulation of

fibrogenesis in diet-induced steatohepatitis. *Lab Invest* 2012; 92: 713-723 [PMID: 22411067 DOI: 10.1038/labinvest.2012.45]
21 Tosello-Trampont AC, Landes SG, Nguyen V, Novobrantseva TI, Hahn YS. Kuppfer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor-α production. *J Biol Chem* 2012; 287: 40161-40172 [PMID: 23066023 DOI: 10.10747/jbc.M112.417014]
22 Yu-Poth S, Yin D, Kris-Etherton PM, Zhao G, Etherton TD. Long-chain polyunsaturated fatty acids upregulate LDL receptor protein expression in fibroblasts and HepG2 cells. *J Nutr* 2005; 135: 2541-2545 [PMID: 16251608]
23 Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 65-72 [PMID: 22154484 DOI: 10.1016/j.tem.2011.10.004]
24 俞泽元, 赵荣荣, 盖大伟, 罗长江, 焦作义. SREBP-1C、GRP-94在非酒精性脂肪肝中的表达及意义. 中国现代医学杂志 2014; 24: 23-27
25 Pietrowski E, Bender B, Huppert J, White R, Luhmann HJ, Kuhlmann CR. Pro-inflammatory effects of interleukin-17A on vascular smooth muscle cells involve NAD(P)H- oxidase derived reactive oxygen species. *J Vasc Res* 2011; 48: 52-58 [PMID: 20606471 DOI: 10.1159/000317400]
26 Ashraf NU, Sheikh TA. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Res* 2015; 49: 1405-1418 [PMID: 26223319 DOI: 10.3109/10715762]
27 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 中国肝脏病杂志(电子版) 2010; 2: 49-52
28 Shi W, Zhu Q, Gu J, Liu X, Lu L, Qian X, Shen J, Zhang F, Li G. Anti-IL-17 antibody improves hepatic steatosis by suppressing interleukin-17-related fatty acid synthesis and metabolism. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 253046 [PMID: 24396389 DOI: 10.1155/2013/253046]
29 Li MV, Chang B, Imamura M, Poungvarin N, Chan L. Glucose-dependent transcriptional regulation by an evolutionarily conserved glucose-sensing module. *Diabetes* 2006; 55: 1179-1189 [PMID: 16644671]
30 Noordeen NA, Khera TK, Sun G, Longbottom ER, Pullen TJ, da Silva Xavier G, Rutter GA, Leclerc I. Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) is a negative regulator of ARNT/HIF-1beta gene expression in pancreatic islet beta-cells. *Diabetes* 2010; 59: 153-160 [PMID: 19833882 DOI: 10.2337/db08-0868]
31 Zhang GH, Lu JX, Chen Y, Guo PH, Qiao ZL, Feng RF, Chen SE, Bai JL, Huo SD, Ma ZR. ChREBP and LXRα mediate synergistically lipogenesis induced by glucose in porcine adipocytes. *Gene* 2015; 565: 30-38 [PMID: 25827716 DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.057]
32 Zhang D, Liu ZX, Choi CS, Tian L, Kibbey R, Dong J, Cline GW, Wood PA, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17075-17080 [PMID: 17940018]
33 Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1012-1019 [PMID: 26052390 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1012]
34 Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P, de Nadai P, Geerts A, Quertinmont E, Vercruysse V, Le Moine O, Devière J. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 646-657 [PMID: 19177575 DOI: 10.1002/hep.22680]
35 Shen L, Zhang H, Yan T, Zhou G, Liu R. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene* 2015; 566: 18-22 [PMID: 25871515 DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.028]
36 Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5823-5830 [PMID: 26019446 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5823]
37 Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 41-44 [PMID: 24552504 DOI: 10.3109/09546634.2013.879093]
38 Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, Qiu D, Wei J, Liu Y, Shen L, Chen X, Peng Y, Li Z, Ma X. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One* 2011; 6: e18909 [PMID: 21526159 DOI: 10.1371/journal.pone.0018909]
39 Yu H, Huang J, Liu Y, Ai G, Yan W, Wang X, Ning Q. IL-17 contributes to autoimmune hepatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010; 30: 443-446 [PMID: 20714867 DOI: 10.1007/s11596-010-0446-0]
40 余海静, 黄加权, 刘阳, 余世敏, 张建军. 白介素-17在自身免疫性肝炎中的作用及其机制研究. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 47-49
41 段树鹏, 朱利红. IL-17在自身免疫性肝炎中的作用. 中国社区医师 2015; 31: 101-102
42 Abe M, Hiasa Y, Onji M. T helper 17 cells in autoimmune liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 607073 [PMID: 24223606 DOI: 10.1155/2013/607073]
43 Ge J, Wang K, Meng QH, Qi ZX, Meng FL, Fan YC. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 60-67 [PMID: 19756987 DOI: 10.1007/s10875-009-9328-2]
44 Ye Y, Xie X, Yu J, Zhou L, Xie H, Jiang G, Yu X, Zhang W, Wu J, Zheng S. Involvement of Th17 and Th1 effector responses in patients with Hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 546-555 [PMID: 20393789 DOI: 10.1007/s10875-010-9416-3]
45 Zhu S, Zhang H, Dong Y, Xu Z, Chen D, Wang L, Gan Y, Wang F, Wang Y, Xing X, Hu S, Li Z, Long L, Liu L, Zhong Y. The correlation between T helper type 17 cells and clinical characters in Chinese paediatric patients with chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 2013; 171: 307-312 [PMID: 23379437 DOI: 10.1111/cei.12028]

46 王平, 武传星, 吕凌, 张峰. IL-17在原发性肝癌组织中的表达及其临床意义. 中国肿瘤生物治疗杂志 2011; 18: 216-219

47 Liao R, Sun J, Wu H, Yi Y, Wang JX, He HW, Cai XY, Zhou J, Cheng YF, Fan J, Qiu SJ. High expression of IL-17 and IL-17RE associate with poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 3 [PMID: 23305119 DOI: 10.1186/1756-9966-32-3]

48 Hou W, Kang HS, Kim BS. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. *J Exp Med* 2009; 206: 313-328 [PMID: 19204109 DOI: 10.1084/jem.20082030]

49 Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, Li L, Wu C, Li SP, Zheng L. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009; 50: 980-989 [PMID: 19329213 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.033]

50 Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, Lin Z, Zhu B. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 348-354 [PMID: 21396350 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021]

51 Lotti F, Jarrar AM, Pai RK, Hitomi M, Lathia J, Mace A, Gantt GA, Sukhdeo K, DeVecchio J, Vasanji A, Leahy P, Hjelmeland AB, Kalady MF, Rich JN. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J Exp Med* 2013; 210: 2851-2872 [PMID: 24323355 DOI: 10.1084/jem.20131195]

52 Ma X, Hua J, Mohamood AR, Hamad AR, Ravi R, Li Z. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury. *Hepatology* 2007; 46: 1519-1529 [PMID: 17661402]

53 Zhao L, Qiu de K, Ma X. Th17 cells: the emerging reciprocal partner of regulatory T cells in the liver. *J Dig Dis* 2010; 11: 126-133 [PMID: 20579216 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00428.x]

54 Chen Y, Tian J, Tian X, Tang X, Rui K, Tong J, Lu L, Xu H, Wang S. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. *PLoS One* 2014; 9: e92450 [PMID: 24642966 DOI: 10.1371/journal.pone.0092450]

55 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 109-115

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5797

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5797-5802
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠道微生态与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究现状及临床意义

关 月, 曹伟军, 张振玉

关月, 曹伟军, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

关月, 主要从事幽门螺杆菌与胃肠道微生态的研究.

作者贡献分布: 本文综述由关月完成; 曹伟军进行修改; 张振玉审校.

通讯作者: 张振玉, 教授, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科. ahzhangzhenyu@sina.com
电话: 025-87726246

收稿日期: 2015-08-05
修回日期: 2015-10-25
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-28

Relationship between gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

Yue Guan, Wei-Jun Cao, Zhen-Yu Zhang

Yue Guan, Wei-Jun Cao, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. ahzhangzhenyu@sina.com

Received: 2015-08-05
Revised: 2015-10-25
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-28

Abstract

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasing during these years. As we understand more about gut microbiota, the relationship between gut microbiota and NAFLD has been revealed. Both animal experiments and clinical studies show that gut microbiota can not only act on NAFLD *via* the gut-liver axis and two-hit theory, but also play an important role in liver inflammation and hepatic fibrosis. Experiments also indicate that using probiotics, prebiotics, berberine and antibiotics to regulate gut microbiota can relieve inflammation, lower body mass index and improve insulin resistance, which can be a new treatment for NAFLD and other metabolic diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Gut microbiota; Probiotics

Guan Y, Cao WJ, Zhang ZY. Relationship between gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5797-5802 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5797.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5797

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率近年来不断提高, 而随着对肠道微生态认知的加深, 二者的关系逐渐明确. 动物和临床实验均指出肠道菌群可通过肠-肝轴和二次打击机制促使NAFLD的发生, 并在肝炎症反应和纤维化中发挥重要作用. 通过益生菌、益生元和

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率持续居高不下, 随着高通量测序技术的发展, 对肠道微生态的了解较过去有了很大进展, NAFLD与肠道微生态之间的联系逐渐成为研究的热点.

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

研发前沿
肠道微生态具体是通过何种机制作用于NAFLD, 是否存在一种或几种细菌与NAFLD的发生发展密切相关. 益生菌制剂被用于NAFLD是否有确切的效果, 应怎样规范使用.

小檗碱及抗生素等方式调节肠道菌群可减轻患者的肝病程度, 并可调节体质量指数, 减轻胰岛素抵抗, 是治疗NAFLD等代谢性疾病的新思路.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肠道微生态; 益生菌

核心提示: 肠道微生态改变通过二次打击、肠-肝轴、引起内毒素增加、影响肠道转运、通透性等多种作用促进非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生, 并可促进肝炎症和纤维化反应. NAFLD患者肠道微生态可发生相应的改变. 通过调节肠道菌群可减轻肝脏炎症反应, 可成为治疗NAFLD的新思路.

关月, 曹伟军, 张振玉. 肠道微生态与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究现状及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5797-5802 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5797.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5797

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指与肥胖和代谢综合征密切相关的代谢应激性肝病, 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[1]. 近年来, 随着NAFLD发病率的增高和对肠道微生态认识的加深, 二者的关系逐渐明确, 调节肠道微生态也成为了防治NAFLD的新思路.

1 肠道微生态改变引起NAFLD的机制

目前解释肠道微生态与NAFLD关系的主要学说为“肠-肝轴”学说[2]. 门静脉为肝脏提供70%-75%的血流, 同时, 门静脉血液富含肠道产生的细菌产物、环境毒素、食物抗原等, 运送入肝脏由肝脏完成解毒、转运、免疫等多项功能. 同时也有研究[3]表明大量的饱和脂肪酸通过小肠上皮绒毛吸收入门静脉, 使循环中脂质浓度上升, 增加肝脏的代谢负担的同时, 高水平脂质本身通过其“脂毒性”升高氧化应激水平, 损害机体的脂膜系统, 引起细胞损伤和肝脏胰岛素抵抗. 临床中发现, 空肠-回肠旁路术后患者出现NAFLD的风险增加[4], 原因可能为该手术建立了肠道盲袢, 导致患者肠道细菌过度繁殖, 给与抗生素治疗或外科手术去除盲袢可逆转空-回肠旁路相关的肝损害, 由此表明肠道细菌过量繁殖与NAFLD有直接关系.

动物[5]和人体实验[6,7]均显示NAFLD发生时, 可观察到肠通透性增加和小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), 此时肝脏暴露于大量的细菌产物中, 肠道屏障受损后, 细菌易位、内毒素进入门脉系统, 激活肝脏Kupffer细胞等, 进而释放一系列炎症因子, 可导致肝细胞的炎症反应和纤维化过程[8,9]. SIBO除了通过增加肠-肝轴中的细菌代谢产物而导致NAFLD之外, 还可通过改变小肠转运功能而导致NALFD. Volynets等[10]通过测试NAFLD患者的口盲传输时间, 认为NAFLD患者同时存在的SIBO可导致小肠转运功能异常. Wu等[11]在动物实验中也有类似的发现, 即NAFLD组大鼠存在明显SIBO及小肠运动功能抑制, 且予抗生素治疗可降低大鼠谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平, 提示SIBO与小肠转运功能及NAFLD的发展均有一定的关系.

肠道微生态改变可引起内毒素(endotoxin, ET)的增加[12], ET是革兰氏阴性杆菌细胞壁外膜结构即磷脂双分子层结构, 主要由脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)组成, 是介导多种肝脏损伤的重要因素, 可通过激活TLR4等的细胞内传导信号途径、细胞因子及活性氧等, 导致肝脏病变发生发展[13]. 动物实验中, NAFLD模型小鼠可检测出明显的ET、LPS、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和白介素(interleukin, IL)-6水平增高[14]. 同时有临床实验[15,16]表明在已被活检确诊的NAFLD患者中, ET水平较健康人对照明显增高. ET可通过细胞不良反应直接作用于肝细胞, 同时也可激活TNF及炎性因子, 引起肝细胞炎症反应及纤维化过程. 高水平TNF-α与肝损伤直接相关, 且已经脂肪变的肝脏对ET及TNF-α的损伤较正常肝细胞更敏感[17], 同时, LPS也能通过上调TNF-α转录水平, 介导鼠类NAFLD模型肝细胞凋亡的发生[18]. LPS可通过TLR4介导的信号途径活化Kuffer细胞, 引发细胞内炎症反应. 有研究[19]报道TLR4/MyD88信号通道在高脂饮食相关脂肪性肝病发病早期起关键作用.

肠道细菌过度生长可引起肠道通透性改变[20]. 有实验通过对NAFLD患者进行^{51}Cr-EDTA的排泄实验、十二指肠紧密连接蛋白的表达水平等的测定, 发现NAFLD患者肠道通透性明显升高, 且这一改变与肝脂肪变性程度有关, 进而推测肠壁上皮细胞间紧密连接蛋白异常可能导致了肠壁通透性增加, 从而在肝脏脂肪沉积发生中起重要作用[21,22]. Purohit等[23]指出肠道菌群可分解乙醇产生乙醛, 增加紧密连接和黏附连接蛋白酪氨酸磷酸化, 从而损伤肠黏膜, 引起肠壁通透性增加. 此外酒精产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)通过与微管蛋白作用亦可导致肠壁通透性增加.

2 NAFLD发生时肠道微生态的改变

如前所述, NAFLD发生时可观察到SIBO, 同时大肠中微生态也发生改变. Bull-Otterson等[24]发现NAFLD的小鼠中拟杆菌门, 变形菌门, 厚壁菌门均较对照组小鼠有所增加. 同时有临床实验表明患NAFLD患者的粪便中肠道菌群组成与正常人在组成和数目上均有差异[20]; Mouzaki等[25]通过一个前瞻性, 横断性研究发现, NASH患者粪便中拟杆菌含量比例较低, 球形梭菌属含量较高. 同时Zhu等[26]发现NASH患者的粪便中可检测出变形菌门细菌含量的升高及厚壁菌门细菌的下降. Jiang等[27]指出, NAFLD患者的粪便标本中厚壁菌门、厌氧菌、乳杆菌等数量均较健康对照组有显著上升. Quigley等[28]发现NAFLD患者肠道中拟杆菌门下降, 变形杆菌和梭菌属数量上升.

3 通过调节肠道菌群治疗NAFLD

由于肠道菌群的数量及种类变化可参与NAFLD的发生机制, 因此通过恢复NAFLD患者肠道微生态平衡, 可减轻肠源性内毒素血症, 减少对肝细胞形成“二次打击”, 减轻肝脏炎症及纤维化作用[29,30]. 主要的手段包括应用益生菌, 益生元以及抗生素.

3.1 益生菌 益生菌指对宿主健康产生有益作用的活的微生物, 通过调节肠道菌群组成、改善肠黏膜屏障功能、消除内毒素血症以及影响胆固醇、维生素、氨基酸物质代谢、促进肠上皮细胞黏蛋白分泌及潘氏细胞sIgA的分泌等途径, 在预防和改善NAFLD发病中起重要的保护性作用.

欧洲的一项临床试验[31]显示, NAFLD患者口服3 mo益生菌后, 其ALT, AST等均可见显著下降. Vajro等[32]对20例肥胖儿童进行益生菌治疗NAFLD的随机双盲安慰剂对照试验中, 益生菌治疗组8 wk后血清ALT显著下降, 且BMI也有降低. Shavakhi等[33]报道, 在口服二甲双胍同时联用益生菌可显著提高NAFLD患者血清转氨酶的改善程度. 香港的一项临床研究[34]中将20例患者平均分为实验组及对照组, 其中实验组给予双歧杆菌及乳酸菌合剂, 用药6 mo后实验组AST及肝脂肪化程度较对照组下降明显. 杨林辉等[35]报道枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊可降低NAFLD患者肠道通透性以及血清内毒素和转氨酶水平. 赵红燕等[36]将60例门诊和住院NAFLD患者随机分成常规治疗组和联合治疗组. 联合治疗组在常规治疗用药基础上, 给予枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊口服. 联合治疗组患者血清TNF-α、IR水平均下降, NAFLD肝内脂肪沉积状况改善. 赵严等[37]指出, 双歧三联活菌(培菲康)可减少NAFLD患者的TNF-α、内毒素血症, 改善肝功能. 马丽滨等[38]选取患者88例, 随机分为对照组及观察组, 对照组予生活方式调整, 观察组使用双歧杆菌三联活菌胶囊8 wk, 两组治疗后ALT及γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)较观察组下降较明显, 二者差距有统计学意义.

3.2 益生元 益生元是一类能够选择性地促进一种或多种有益菌生长的非消化性低聚糖, 包括乳果糖、乳梨醇、果聚糖、菊糖等制剂. 益生元通过选择性地促进有益菌的生长并提高其定植抗力, 籍以抑制潜在致病菌的生长及其有害代谢物的产生, 从而减少肠源性内毒素血症及其相关损伤. 此外, 乳果糖还可直接灭活内毒素[39], 并通过其酸性代谢产物促进肠蠕动, 从而加快肠道细菌及毒素的排出. Cani等[17]发现给予肥胖小鼠果聚糖灌胃后, 肥胖小鼠盲肠内乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌的数量显著增加, 伴血清内毒素量减少以及肝脏炎性因子和氧化应激标志物的表达下降. 有前瞻性研究指出[40]果糖可显著降低小鼠血清ALT水平, 减轻胰岛素抵抗.

3.3 合生元 合生元是有选择性地将益生菌和益生元组合使用的复合制剂, 旨在起到协同调节肠道微生态平衡的作用. Liu等[41]的实验中, 服用合生元30 d就可显著降低肝硬化并轻度肝性

应用要点

在未来的研究中希望通过进一步加强对肠道微生态的认识, 确定一种或几种微生物与NAFLD明确相关, 从而通过干涉相关的微生物来起到对NAFLD的治疗作用, 并能通过更多的随机对照实验明确益生菌在NAFLD中的规范化应用.

同行评价

本文对肠道微生态环境与非酒精性脂肪性肝病关系进行了系统综述, 包括微生态环境对NAFLD发生的影响、NAFLD患者微生态环境的改变以及调节微生态环境对NAFLD治疗的意义三个方面. 综述选题较为新颖, 选题恰当, 论据较充分.

脑病患者的血氨和内毒素水平, 50%的患者肝性脑病好转.

3.4 小檗碱 小檗碱作用于NAFLD的机制尚不甚清晰, 可能有以下几种: (1)小檗碱通过刺激胰岛细胞分泌胰岛素缓解胰岛素抵抗; (2)作用于腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)级联反应. 肝细胞AMPK通路的激活会导致脂肪酸氧化增加, 减轻胰岛素抵抗[42]; (3)可通过调节肠道菌群改善NAFLD. 有研究[43]表明小檗碱能有效抑制葡萄球菌, 链球菌, 沙门氏菌, 克雷伯菌等多种细菌; (4)小檗碱可通过调节紧密连接蛋白作用降低肠道通透性, 提高肠道的屏障功能, 减轻内毒素引起的肝脏炎症及纤维化反应[44]. 曹毅等[45]研究发现, 黄连素灌胃可降低NAFLD小鼠体质量, 改善肝纤维化和坏死. 李晓翠等[46]给高脂饮食造模的大鼠使用小檗碱灌胃4 wk, 盐酸小檗碱组大鼠的脂肪变性和炎症程度较对照组减轻.

3.5 抗生素 早在20世纪80年代, 曾有学者发现空-回肠旁路术后NAFLD可以应用甲硝唑缓解; Membrez等[47]、Fan等[48]通过诺氟沙星和氨苄青霉素喂养小鼠, 发现可以调节肝脏和肠道中与炎症和代谢相关基因的表达, 肝细胞胰岛素抵抗和脂肪变性均有所改善; Henao-Mejia等[49]在试验中应用环丙沙星和甲硝唑抑制小鼠肠道微生物活性, 明显减轻了NAFLD的严重程度.

4 结论

肠道微生态受遗传、环境、病史等多种因素影响, 个体差异较大, 给研究带来了一定的困难. 目前的多项临床及动物研究表明通过对肠道微生态的干预, 可以减轻患者NAFLD的程度, 改善代谢性疾病情况, 但目前仍缺乏随机、双盲、多中心, 大样本的证据. 同时对于所使用的益生菌的菌种, 剂量及用药时间也缺乏相应的规范. 由此可见, 虽然干预肠道菌群治疗代谢性疾病是目前治疗新思路的一种, 但要付诸临床实践仍有许多亟待解决的问题.

5 参考文献

1 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 483-487

2 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Cartenì M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]

3 Soardo G, Donnini D, Domenis L, Catena C, De Silvestri D, Cappello D, Dibenedetto A, Carnelutti A, Bonasia V, Pagano C, Sechi LA. Oxidative stress is activated by free fatty acids in cultured human hepatocytes. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 397-401 [PMID: 21561340 DOI: 10.1089/met.2010.0140]

4 Corrodi P. Jejunoileal bypass: change in the flora of the small intestine and its clinical impact. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1: S80-S84 [PMID: 6372041]

5 Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 923-929 [PMID: 22408351 DOI: 10.3748/wjg.v18.i9.923]

6 Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O'Mahony L, Shanahan F, Gazareen S, Murphy E, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1524-1534 [PMID: 21046243 DOI: 10.1007/s10620-010-1447-3]

7 Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71 [PMID: 24274865 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.002]

8 Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5314-5324 [PMID: 23432669]

9 Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, Coffin B. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; 18: 371-377 [PMID: 18286348 DOI: 10.1007/s11695-007-9398-2]

10 Volynets V, Küper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1932-1941 [PMID: 22427130 DOI: 10.1007/s10620-012-2112-9]

11 Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 313-317 [PMID: 18186574]

12 Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]

13 Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 291-299 [PMID: 16097995]

14 Zhou X, Han D, Xu R, Li S, Wu H, Qu C, Wang F, Wang X, Zhao Y. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS*

One 2014; 9: e115148 [PMID: 25502558 DOI: 10.1371/journal.pone.0115148]
15 Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Königsrainer A, Maier KP, Bischoff SC, Bergheim I. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008; 138: 1452-1455 [PMID: 18641190]
16 Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, McGee KC, Billyard T, Youssef-Elabd EM, Tripathi G, Ashour E, Abdalla MS, Sharada HM, Amin AI, Burt AD, Kumar S, Day CP, McTernan PG. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm* (Lond) 2010; 7: 15 [PMID: 20353583 DOI: 10.1186/1476-9255-7-15]
17 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
18 Kudo H, Takahara T, Yata Y, Kawai K, Zhang W, Sugiyama T. Lipopolysaccharide triggered TNF-alpha-induced hepatocyte apoptosis in a murine non-alcoholic steatohepatitis model. *J Hepatol* 2009; 51: 168-175 [PMID: 19446916 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.032]
19 Li L, Chen L, Hu L. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1: 123-124 [PMID: 25755327 DOI: 10.1016/S0973-6883(11)60136-9]
20 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-875.e1-e3 [PMID: 23454028]
21 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
22 Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691-701 [PMID: 21045794 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.172]
23 Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton F, Kang YJ, Keshavarzian A, Rao R, Sartor RB, Swanson C, Turner JR. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol* 2008; 42: 349-361 [PMID: 18504085 DOI: 10.1016/j.alcohol.2008.03.131]
24 Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, Gobejishvili L, Joshi-Barve S, Ayvaz T, Petrosino J, Kong M, Barker D, McClain C, Barve S. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53028 [PMID: 23326376 DOI: 10.1371/journal.pone.0053028]
25 Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, McGilvray ID, Allard JP. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58: 120-127 [PMID: 23401313 DOI: 10.1002/hep.26319]
26 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
27 Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 8096 [PMID: 25644696 DOI: 10.1038/srep08096]
28 Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and the liver: implications for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 723-732 [PMID: 24134195 DOI: 10.1586/17474124.2013.848167]
29 Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Transl Res* 2015 Aug 12. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26318867 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.002]
30 van Best N, Jansen PL, Rensen SS. The gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease: current methods and their interpretation. *Hepatol Int* 2015; 9: 406-415 [PMID: 26067771 DOI: 10.1007/s12072-015-9640-2]
31 Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090-1095 [PMID: 22013734]
32 Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743 [PMID: 21505361 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85]
33 Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2013; 4: 531-537 [PMID: 23930163]
34 Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-262 [PMID: 23396737]
35 杨林辉, 郭昭友, 曹明, 向姝, 刘国栋, 谭朝霞. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清内毒素水平的影响. 实用肝脏病杂志 2012;

15: 101-103
36 赵红燕, 金慧琳, 杨效莹, 张凤荣. 微生态制剂在非酒精性脂肪性肝病中的应用. 哈尔滨医药 2013; 33: 190-191
37 赵严, 汤茂春, 程礼, 黄娟娟, 刘近春, 王兴鹏. 培菲康治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 612-614
38 马丽滨, 罗利飞. 双歧杆菌三联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清D-乳酸和二胺氧化酶水平的影响. 中国微生态学杂志 2014; 26: 677-679
39 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350 [PMID: 12540784]
40 Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 723-726 [PMID: 15770222]
41 Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-1449 [PMID: 15122774]
42 Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E148-E156 [PMID: 17971514]
43 Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2015; 10: e0134172 [PMID: 26252777 DOI: 10.1371/journal.pone.0134172]
44 Liu Y, Zhang L, Song H, Ji G. Update on berberine in nonalcoholic Fatty liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 308134 [PMID: 23843872 DOI: 10.1155/2013/308134]
45 曹毅, 徐雷鸣, 潘勤, 王晓颖, 沈峰, 陈光榆, 范建高. 黄连素灌胃对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道菌群的影响. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 137-140
46 李晓翠, 孙丹莉, 张予蜀, 张振玉. 盐酸小檗碱对大鼠非酒精性脂肪性肝病的干预作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 107-112
47 Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008; 22: 2416-2426 [PMID: 18326786 DOI: 10.1096/fj.07-102723]
48 Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053-5056 [PMID: 16124065]
49 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5803

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5803-5808
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

HBV相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究进展

黄亚雄, 谢元林

黄亚雄, 谢元林, 南华大学附属长沙医院感染科 湖南省长沙市 410000

黄亚雄, 医师, 主要从事肝病的研究.

作者贡献分布: 本综述由黄亚雄完成; 谢元林审校.

通讯作者: 谢元林, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市开福区营盘路311号, 南华大学附属长沙医院感染科.
314625717@qq.com

收稿日期: 2015-10-20
修回日期: 2015-11-13
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

HBV-related chronic liver disease and insulin resistance

Ya-Xiong Huang, Yuan-Lin Xie

Ya-Xiong Huang, Yuan-Lin Xie, Department of Infectious Diseases, Changsha Affiliated Hospital of Nanhua University, Changsha 410000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Yuan-Lin Xie, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Changsha Affiliated Hospital of Nanhua University, 311 Yingpan Raod, Kaifu District, Changsha 410000, Hu'nan Province, China. 314625717@qq.com

Received: 2015-10-20
Revised: 2015-11-13
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

The liver is the major organ regulating glucose metabolism. When liver injury occurs, glucose metabolism disturbance and insulin resistance (IR) may develop, which can even cause the development of hepatogenic diabetes. The correlation between viral hepatitis, liver cirrhosis and diabetes has become a hot research topic in recent years. This paper reviews the progress in research of hepatitis B virus (HBV) infection and early predictors of diabetes. We give a brief introduction to the concept of IR and its causes, and discuss the relationship of HBV infection, HBV and HCV coinfection, and hepatitis associated cirrhosis with IR. We also describe the possible mechanisms for IR in HBV infected people. Besides, we discuss the impact of IR on prognosis of HBV related chronic liver diseases, mainly fatty, liver fibrosis, and liver cancer. The clinical treatment of patients with HBV infection and IR is also discussed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Insulin resistance; Non-alcoholic fatty liver disease; Liver cancer

Huang YX, Xie YL. HBV-related chronic liver disease and insulin resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5803-5808 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5803.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5803

摘要

肝脏是调节血糖代谢的重要脏器, 肝细胞受损时可能出现糖代谢紊乱及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 甚至发展为肝源性糖尿病. 目前病毒性肝炎、肝硬化与糖尿病的相关性研究已经成为近年来的热点问题, 本文就乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与糖尿病的早期预测指标的研究新进展作一综述, 简单介绍了IR的概念及出现的原因, 详细阐述了HBV感染、HBV及丙型肝炎

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国引起胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的重要因素, 据统计我们国家现有HBV感染者达9300万, 而HBV感染人群中相当一部分存在着严重的IR现象.

同行评议者
朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

研发前沿

目前大多数学者都致力于研究糖代谢指标与病毒性肝炎、肝硬化之间的相互联系, 研究的重点是肝源性糖尿病的产生机制及诊治方面. 目前对于肝源性糖尿病的发生机制已经有基本的了解, 但还需要进一步完善. 而对于肝炎病毒感染的人群出现IR后的疾病预后以及采取的治疗方案还有待进一步探索.

病毒重叠感染、肝炎肝硬化与IR的相互联系, 并附带介绍了乙型肝炎病毒感染人群出现IR的有关机制. 关于IR对HBV相关的慢性肝病患者预后的影响, 本文主要阐述的是IR对HBV感染人群出现脂肪肝、肝纤维化、肝癌的影响, 该综述还明确讲述了HBV感染并IR人群的临床治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎病毒; 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪肝病; 肝癌

核心提示: 本文主要阐述乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)之间的相互联系, 同时讲述了IR对HBV感染患者预后的影响, 着重分析了IR对HBV感染人群脂肪肝、肝纤维化、肝癌的促进作用, 最后提出了HBV感染人群出现IR后如何采取积极治疗, 改善预后, 提高生存率.

黄亚雄, 谢元林. HBV相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5803-5808 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5803.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5803

0 引言

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指各种因素使胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性降低, 引起机体代偿性分泌较多的胰岛素来维持血糖的稳定[1]. 引起IR的原因有遗传因素、肥胖、长期使用激素及某些特殊疾病等, 其中, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国引起IR的重要因素. 据统计我们国家现有HBV感染者达9300万[2], 而HBV感染人群中相当一部分存在着严重的IR现象[3]. 目前关于HBV感染与IR的相互关系暂不明确, 被大多数学者所认可的是HBV可损害肝细胞, 引起肝脏细胞内的胰岛素受体数目减少, 胰岛素与受体亲和力下降, 胰岛β细胞将通过分泌更多的胰岛素来降血糖, 从而引起IR[4]. 本文将通过阐述HBV感染与IR的相互联系、IR对HBV相关的慢性肝病的预后影响及相关疾病的治疗, 为进一步的研究提供相关依据并指导临床治疗.

1 HBV相关的慢性肝病与IR的联系

1.1 HBV感染与IR的关系 Lee等[5]对韩国7880名成年人进行空腹血糖、空腹胰岛素及稳态模型评估的IR指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)测定, 并通过*t*检验及回归分析发现HBV感染者空腹血糖、空腹胰岛素及HOMA-IR均高于HBV感染后恢复组及健康人群, HBV感染者的IR发生率(IR>3)明显高于HBV感染后恢复组、健康人群. 从而发现HBV感染者较HBV感染后恢复组、健康人群更容易出现IR, 但HBV感染引起IR出现的具体机制不明确, Kim等[6]认为可能与HBV编码HBx蛋白(HBx-associated cellular protein)干扰肝细胞内胰岛素信号转导通路有一定关系, 至于如何干扰胰岛素信号转导, 还有待深入研究. Mahadeb等[7]发现HBV感染还可以诱导机体产生自身抗体即谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)和胰岛细胞抗体(islet cell antibodies, ICA), 并破坏胰岛β细胞功能, 使胰岛素分泌相对减少, 加重IR及β细胞功能障碍. 此外, 也有学者[8]发现胰腺组织中可检测到HBV DNA, 并随着肝脏内HBV DNA载量的增加而增加, 考虑体内HBV病毒可能引起胰腺损害, 有学者进一步指出HBV在胰腺内大量复制可以引起胰腺β细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌大量的“假性胰岛素”, 引起高胰岛素血症, 但这些“假性胰岛素”无法正常发挥降血糖作用, 从而出现IR[9,10].

1.2 HBV、HCV重叠感染与IR的联系 Zampino等[11]采用回归分析法, 分析66例HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)重叠感染, 66例单纯HBV感染及198例单纯HCV感染者, 发现HBV、HCV重叠感染者的HOMA-IR明显低于单纯HCV感染者, 而高于单纯HBV感染者. 有大量的研究表明[12,13], 单纯HBV感染者发生IR的概率、IR指数明显低于单纯HCV感染者, 可能与HCV感染更容易导致肝脏脂肪堆积有关, 引起肝细胞受损, 使肝脏对血糖摄取、肝糖原的合成能力减弱, 同时引起肝脏对胰岛素的摄取、降解能力减弱, 导致IR的出现[14]. 而HBV、HCV重叠感染时IR却显著低于单纯HCV感染的IR指数, 考虑可能与HBV可以直接或间接干扰丙型肝炎病毒的复制, 使丙型肝炎肝病毒的核糖核酸(hepatitis C virus ribonucleic acid, HCV RNA)维持在低水平, 引起肝脏脂肪沉积减少有关[15]. 目前关于HBV、HCV重叠感染与IR的相关性研究较少, 其具体关系及发生

机制目前暂不明确.

1.3 肝硬化与IR 李冰昱等[16]收集302例HBV相关的慢性肝病进行分析, 发现在慢性乙型肝炎组、肝炎肝硬化组及重型乙型肝炎组, 空腹胰岛素及HOMA-IR均逐渐升高, 且IR>3的发生率分别为27.5%、37.8%、53.3%, 对于肝炎肝硬化组进行Child分级, 发现Child A级IR明显低于Child B或C级, 提示肝功能损伤程度与肝源性IR的发生、发展有密切关系, 并随着肝细胞损害加重, IR越明显. 其发病机制目前尚不明确, 大多数专家认为随着肝细胞严重受损, 肝细胞内胰岛素受体数目及亲和力进行性降低, 胰岛素不能与胰岛素受体正常结合发挥降糖作用, 同时高血糖刺激机体分泌大量胰岛素, 恶性循环, 形成IR[17]. 对于发展为肝硬化者, 尤其是失代偿期肝硬化时肝脏对于胰岛素拮抗物质的灭活减少, 同时出现门脉高压门体分流, 大多数胰岛素不能通过肝脏灭活直接循环, 而出现高胰岛素血症, IR就会发生, 并且胰岛素拮抗物质也出现门-腔静脉分流逃逸, 进一步加重IR[18].

2 IR对HBV相关性慢性肝病的预后影响

2.1 IR对肝脏脂肪变性的影响 目前大多数学者认为HBV感染患者出现肝脏脂肪变性主要是代谢因素引起, 而不是病毒感染所致[19], 陈力元[20]进一步在HBV感染的研究中发现基因型、e抗原状态和HBV DNA载量等病毒因素均与脂肪肝无关. 引起HBV感染患者肝脂肪变性的代谢因素主要是糖代谢紊乱及IR的出现, 许多学者认为IR是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生和发展的重要环节, 贯穿于NAFLD发病全过程[21]. IR可以通过引发瘦素、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)及抵抗素分泌增多, 这些脂肪因子的分泌可以诱发和加重肝脏脂肪变[22-25]. 并且Xu等[26]通过实验发现IR还可以使肝脏释放脂联素的能力下降, 并导致脂联素活性降低. 脂联素是一种胰岛素增敏激素, 与抵抗素有相反的作用机制. 脂联素的存在可减少游离脂肪酸和肝脏、肌肉中的甘油三酯, 当脂联素的分泌减少和活性下降时, 容易促进脂肪性肝病的形成.

2.2 IR对肝纤维化的影响 一项关于HBV感染人群的前瞻性研究显示IR在糖尿病发生之前10-20年就已经存在, 且随着IR的逐渐加重, 将出现高血糖, 并发展为糖尿病[27,28]. 国内外关于IR对肝纤维化的促进作用, 已经被大多数人认可, 高血糖使机体的氧化应激增加, 细胞色素P4502E1水平升高, 线粒体氧化活性物质产生增多, 从而导致肝细胞受损, 而肝细胞受损是肝脏纤维化发生的始动因素, 促进肝脏胶原量逐渐增加, 从而引起肝脏纤维的形成[29,30]. Mohammad等[31]通过对40例HBV感染者进行研究, 测定该类人群空腹胰岛素、HOMA-IR, 并进行肝活检确定肝脏纤维化程度, 结果发现HBV感染者IR指数和空腹胰岛素水平显著高于正常人群, 同时研究发现IR指数高的患者肝纤维化程度越重, 表明IR可能促进HBV感染者肝脏纤维化的进展. 但该方面研究较少, 还有待进一步的实验证实. 目前有研究[32]表明IR引起的瘦素水平升高是NAFLD肝纤维化进展的独立危险因素, IR可以通过引起肝脏脂肪变性, 从而诱导肝纤维化的进展.

2.3 IR对肝癌的影响 HBV感染是我国引起原发性肝细胞癌(hepatic celluler cancer, HCC)的主要致病因素, 有研究[33,34]表明IR对于HBV感染相关性肝癌的发生和发展起着协同作用. Rossi等[35]通过对186例HBV感染基础上出现肝癌患者与412例HBV感染非肝癌患者进行3年食物频率问卷评估糖负荷水平, 结果发现糖负荷与HBV相关性肝癌的发生存在正相关, 糖负荷越重肝癌的发生率越高. Longato等[36]通过小鼠实验, 发现胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)与HBx的双重表达对肝脏组织诱发肝癌有协同作用. 认为IR可以通过激活IRS-1, 增强白介素(interleukin, IL)-6、TNF-α等细胞因子的炎性活动, 亦可修饰DNA甲基化改变肿瘤细胞基因型及表观遗传变异, 此外高胰岛素血症能够加速肝星状细胞增生肝纤维化, 从而诱发肝癌[37]. 同时IR可通过多元醇及蛋白糖基化途径产生大量的反应氧体系(reactive oxygen system, ROS), 促进肿瘤细胞的增殖及DNA突变而诱发癌变[38,39]. Huo等[40]研究120例糖尿病肝癌的患者, 在所有肝切除患者中进行生存分析, 发现在长度≤5 cm的肿瘤患者中糖尿病是HCC术后的不良预后因素, 并提出糖尿病可能通过影响术后并发症及肿瘤或肝硬化相关因素造成肝衰竭, 从而影响肝癌术后患者的长期生存[41]. 由此可见, 糖代谢

相关报道
有研究者通过比较肝源性糖尿病与肝硬化合并2型糖尿病的肝功能、糖代谢各项指标及并发症发生情况的差异, 更深层次的了解到糖代谢指标与病毒性肝炎、肝硬化的相互关系, 提出更加合理的治疗.

创新盘点

大多数文章都阐述的肝源性糖尿病的相关知识, 而对于糖尿病早期预测指标IR的文献较少, 且大多数文献讲述HCV感染与糖代谢异常的相互关系, 而关于HBV感染与糖代谢异常的相关文献不多.

异常对于肝癌的发生及肝癌术后的预后都有影响作用, 有研究[42]进一步显示, IR可以通过高胰岛素血症、高血糖及慢性炎症反应途径影响HCC的出现及复发, 同时C肽含量增高与肝癌的复发和转移密切相关, 提示IR可能是影响肝癌的预后的重要因素[43].

3 HBV相关的慢性肝病合并IR的治疗

对于此类患者的治疗, 要兼顾降糖和抗病毒治疗, 一方面, HBV感染患者的治疗关键点在于根据患者的肝脏功能情况, 对符合条件[(1)HBeAg阳性HBV DNA≥10^5拷贝/mL, HBeAg阴性HBV DNA≥10^4拷贝/mL; (2)ALT≥2倍正常上限(ULN); (3)如ALT<2倍正常上限(ULN), 但组织病理学Knodell HAI指数≥4, 或中度(G2-3)及以上炎症坏死和中度以上纤维化病变][44]的患者予以抗病毒治疗, 最大限度提高患者的生存质量, 降低死亡率, 减少并发症的发生. 而抗病毒治疗药物如干扰素应用后可能损害胰岛β细胞, 诱发或者加重糖尿病, 使血糖控制不理想, 甚至诱发糖尿病酮症酸中毒, 故对于出现IR或糖尿病患者慎用干扰素[45], 而核苷类药物对血糖的影响小, 不良反应少, 应用广泛, 但近年来有文献报道[46], 替比夫定可引起横纹肌溶解, 甚至出现乳酸酸中毒, 应谨慎与口服降糖药(特别是二甲双胍)联合应用. 另一方面, 对于符合治疗条件(积极饮食控制及运动锻炼后, 空腹血糖≥7.0 mmol/L或随机血糖≥11.1 mmol/L并出现多饮、多尿及体质量减轻等症状)[47]的患者, 必须进行降糖治疗, 口服降糖药大多数经过肝脏代谢, 有不同程度的肝脏损害, 故尽量避免使用口服降糖药物, 以免加重肝脏的负担[48]. 临床上禁用双胍类及磺脲类制剂对于本病的治疗, 双胍类药物易引起肝功能异常患者出现乳酸酸中毒现象, 而磺脲类药物则会刺激胰岛素的分泌, 引起内源性高胰岛素血症, 进一步加重IR[49,50]. 目前首选胰岛素降糖治疗, 并且可将血糖控制在稍高水平, 以保证肝脏有较多的血糖供应, 以免发生低血糖. 至于胰岛素增敏剂, 因第一代药物曲格列酮有肝功能损害而死亡的病例, 故新一代药物的安全性还有待研究, 注意慎用[51]. 因此, 对于HBV感染合并IR的患者除了要在饮食上严格控制患者的总热量, 嘱低盐、低脂、低糖饮食, 多食用纤维类食物, 注意加强营养, 需补充充足的蛋白质, 加强运动疗法, 并给予积极的护肝、降酶及免疫调节治疗之外, 要积极进行病因及对症治疗, 但治疗过程中要兼顾药物对脏器的损害.

4 结论

HBV感染患者较健康人群更容易出现IR, HBV感染者可通过病毒本身, 也可通过损害肝细胞等作用机制引起IR, 甚至导致肝源性糖尿病的出现. 当该类人群出现IR时将促进脂肪肝、肝脏纤维化及肝癌的发生, 因此对该类人群采取积极降糖治疗至关重要, 同时对于HBV感染的控制仍占着主导地位. 目前关于糖代谢异常与病毒性肝炎的相关性的研究较少, 还有待我们进一步探索.

5 参考文献

1 Keshel TE, Coker RH. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther* 2015; 5: pii S5-003 [PMID: 26523243]

2 Gilley J, Coleman MP. Endogenous Nmnat2 is an essential survival factor for maintenance of healthy axons. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000300 [PMID: 20126265 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000300]

3 Lan J, Chen X, Chen X, Wang S, Zhang X, Wu K, He S, Peng Y, Jiang L, Li L, Wan L. The relationship between visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients, and the effect of antihypertensive drugs on visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 71-76 [PMID: 21742399 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.05.039]

4 陈光瑜, 范建高. 糖尿病合并肝病的机制及其处理对策. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 171-173

5 Lee JG, Lee S, Kim YJ, Cho BM, Park JS, Kim HH, Cheong J, Jeong DW, Lee YH, Cho YH, Bae MJ, Choi EJ. Association of chronic viral hepatitis B with insulin resistance. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6120-6126 [PMID: 23155341 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6120]

6 Kim K, Kim KH, Cheong J. Hepatitis B virus X protein impairs hepatic insulin signaling through degradation of IRS1 and induction of SOCS3. *PLoS One* 2010; 5: e8649 [PMID: 20351777 DOI: 10.1371/journal.pone.0008649]

7 Mahadeb YP, Gruson D, Buysschaert M, Hermans MP. What are the characteristics of phenotypic type 2 diabetic patients with low-titer GAD65 antibodies? *Acta Diabetol* 2014; 51: 103-111 [PMID: 24193809 DOI: 10.1007/s00592-013-0513-7]

8 Li-Ng M, Tropp S, Danoff A, Bini EJ. Association between chronic hepatitis B virus infection and diabetes among Asian Americans and Pacific Islanders. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 549-556 [PMID: 17416560]

9 涂盛, 邵安文, 叶真, 姚国定. 肝源性糖尿病发病机制研究进展. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 78-80

10 时德仁, 陆立, 王建华, 东传凌, 从闻天. 肝硬变患者肝胰组织中HBV DNA的分布. 世界华人消化杂志

2000; 8: 751-754
11 Zampino R, Coppola N, Cirillo G, Boemio A, Minichini C, Marrone A, Stanzione M, Starace M, Durante-Mangoni E, Sagnelli E, Restivo L, Salzillo G, Fascione MC, Nevola R, Del Giudice EM, Adinolfi LE. Insulin resistance and steatosis in HBV-HCV co-infected patients: Role of PNPLA3 polymorphisms and impact on liver fibrosis progression. *World J Hepatol* 2014; 6: 677-684 [PMID: 25276284 DOI: 10.4254/wjh.v6.i9.677]
12 Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1361-1367 [PMID: 21649726 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2]
13 Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S56-S65 [PMID: 22300466 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60007-5]
14 吴涛, 季光. 非酒精性脂肪性肝病的代谢发病机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2908-2914
15 Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current Concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 260-269 [PMID: 21258658]
16 李冰昱. 乙肝病毒相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究. 长沙: 中南大学, 2009
17 García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 2015 Oct 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26462490]
18 黄涛, 秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 653-657
19 Altlparmak E, Koklu S, Yalinkilic M, Yuksel O, Cicek B, Kayacetin E, Sahin T. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3056-3059 [PMID: 15918189]
20 陈力元. 普通人群中HBV感染合并脂肪肝变分析. 中华脂肪肝 2011; 12: 13-15
21 Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 226-232 [PMID: 16469684]
22 陈海平, 张斌, 朱晓骏, 杨将领. 非酒精性脂肪肝病中的胰岛素抵抗的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 41-42
23 Carbone M, Campagnolo L, Angelico M, Tisone G, Almerighi C, Telesca C, Lenci I, Moscatelli I, Massoud R, Baiocchi L. Leptin attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transpl Int* 2012; 25: 1282-1288 [PMID: 22973948 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01555.x]
24 赵荷珺, 李兴. 瘦素和胰岛素抵抗的研究进展. 医学综述 2010; 16: 1684-1687
25 全晓红, 李秀丽, 叶冬梅, 杨艳红, 唐晓光, 蒋晓洁. 非酒精性脂肪肝患者血清抵抗素与胰岛素抵抗关系的研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2015; 29: 372-374
26 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100 [PMID: 12840063]
27 Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf JM. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2015 Nov 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26545916]
28 Manrique-Arija S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen MV, Fernández-Nebro A. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015 Nov 3. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26526677]
29 秦映芬. 糖尿病与乙肝病毒感染合并糖尿病对肝纤维化影响的实验和临床研究. 重庆: 重庆医科大学, 2004
30 Iwasaki A, Sakai K, Moriya K, Sasaki T, Keene DR, Akhtar R, Miyazono T, Yasumura S, Watanabe M, Morishita S, Sakai T. Molecular mechanism responsible for fibronectin-controlled alterations in tissue stiffness in advanced chronic liver fibrogenesis. *J Biol Chem* 2015 Nov 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26553870]
31 Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM, Ranjbar M, Hedayati M, Rahimi F, Khedmat H, Etemadi A, Zali MR, Azizi F. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 286-289 [PMID: 17264427]
32 袁聪, 郑城婷, 许保, 杨丽. 瘦素、脂联素和抵抗素在肝纤维化中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 149-154
33 Setiawan VW, Hernandez BY, Lu SC, Stram DO, Wilkens LR, Le Marchand L, Henderson BE. Diabetes and racial/ethnic differences in hepatocellular carcinoma risk: the multiethnic cohort. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju326 [PMID: 25326644 DOI: 10.1093/jnci/dju326]
34 Hernández-Breijo B, Monserrat J, Román ID, González-Rodríguez Á, Fernández-Moreno MD, Lobo MV, Valverde ÁM, Gisbert JP, Guijarro LG. Azathioprine desensitizes liver cancer cells to insulin-like growth factor 1 and causes apoptosis when it is combined with bafilomycin A1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 568-578 [PMID: 23958494 DOI: 10.1016/j.taap.2013.07.024]
35 Rossi M, Lipworth L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Polesel J, McLaughlin JK, Parpinel M, Franceschi S, Lagiou P, La Vecchia C. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009; 20: 1736-1740 [PMID: 19549710 DOI: 10.1093/annonc/mdp058]
36 Longato L, de la Monte S, Kuzushita N, Horimoto M, Rogers AB, Slagle BL, Wands JR. Overexpression of insulin receptor substrate-1 and hepatitis Bx genes causes premalignant alterations in the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1935-1943 [PMID: 19475691 DOI: 10.1002/hep.22856]
37 张慧, 张庆. 糖尿病参与肝炎病毒相关性肝癌发生的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2655-2660
38 Ma HB, Huang T, Han F, Chen WY. Association between MDM2 promoter SNP309 T/G polymorphism and liver cancer risk - a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2841-2846 [PMID: 22938470]
39 Linhart K, Bartsch H, Seitz HK. The role of reactive

■应用要点

对于出现IR的HBV感染患者, 除了积极抗病毒治疗外, 要注意监测各项糖代谢指标的变化, 必要时予以降糖治疗, 防止进展为糖尿病以及出现各类并发症, 从而提高患者生存质量.

同行评价

本文综述了HBV感染所致慢性肝病与IR的关系, IR对HBV相关性肝病的影响以及治疗中的相关问题, 对临床医生具有一定的参考意义.

oxygen species (ROS) and cytochrome P-450 2E1 in the generation of carcinogenic etheno-DNA adducts. *Redox Biol* 2014; 3: 56-62 [PMID: 25462066 DOI: 10.1016/j.redo-x.2014.08.009]

40 Huo TI, Wu JC, Lui WY, Huang YH, Lee PC, Chiang JH, Chang FY, Lee SD. Differential mechanism and prognostic impact of diabetes mellitus on patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and nonsurgical treatment. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1479-1487 [PMID: 15307864]

41 王言焱, 黄山, 钟鉴宏, 柯阳, 马良, 游雪梅, 黎乐群. 糖尿病对肝细胞癌切除术后患者预后的影响. 中华普通外科杂志 2014; 29: 688-692

42 Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95485 [PMID: 24830459 DOI: 10.1371/journal.pone.0095485]

43 刘向明. 肝癌的发生与胰岛素抵抗的关系. 天津: 天津医科大学, 2010

44 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-33

45 Shiba T, Higashi N, Nishimura Y. Hyperglycaemia due to insulin resistance caused by interferon-gamma. *Diabet Med* 1998; 15: 435-436 [PMID: 9609368]

46 蔡皓东. 替比夫定相关性肌酸激酶升高与肌病及其安全应用. 药物不良反应杂志 2009; 11: 253-256

47 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 733-752

48 Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 75-81 [PMID: 26361859 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.002]

49 Han Y, Shi JP, Ma AL, Xu Y, Ding XD, Fan JG. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 1-7 [PMID: 24081374 DOI: 10.1007/s40261-013-0136-3]

50 于华众, 李章平, 吴朝明, 程俊彦, 陈寿权. 服用二甲双胍的糖尿病患者乳酸酸中毒的特点分析. 实用医学杂志 2006; 22: 804-805

51 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820-825 [PMID: 18443256 DOI: 10.1001/archinte.168.8.820]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5809

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5809-5814
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

MSCT对主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤良恶性鉴别的进展

盛彧, 边 云, 王 莉

盛彧, 边云, 王莉, 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院影像医学科 上海市 200434

盛彧, 在读硕士, 主要从事胰腺导管内乳头状黏液瘤相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由盛彧完成; 对论文进行修改与审阅由边云与王莉完成.

通讯作者: 王莉, 主任医师, 200434, 上海市杨浦区长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院影像医学科. wangli_changhai@163.com
电话: 021-31162148

收稿日期: 2015-11-02
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Distinguishing benign from malignant main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas by multislice helical computed tomography

Yu Sheng, Yun Bian, Li Wang

Yu Sheng, Yun Bian, Li Wang, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200434, China

Correspondence to: Li Wang, Chief Physician, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200434, China. wangli_changhai@163.com

Received: 2015-11-02
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

Main duct intraductal papillary mucinous neoplasms (MD-IPMNs) of the pancreas are located in the dilated main pancreatic duct and associated with mucin overproduction. They may have a high degree of malignancy and lack specific clinical manifestations. With advantages of thin slice thickness, high resolution, multi-phase dynamic scan and multiple post-processing techniques, multislice helical computed tomography (MSCT) can accurately diagnose and differentiate malignant from benign MD-IPMNs. This paper will review the current advances in differentiating malignant from benign MD-IPMNs by MSCT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Intraductal papillary mucinous neoplasms; Cystic neoplasm; Spiral computed tomography

Sheng Y, Bian Y, Wang L. Distinguishing benign from malignant main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas by multislice helical computed tomography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5809-5814 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5809.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5809

摘要

主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤(main duct intraductal papillary mucinous neoplasms, MD-IPMNs)是一种位于扩张的主胰管内、伴大量黏液分泌的肿瘤, 该病恶变程度高

背景资料
胰腺导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs)由日本学者Ohhashi于1982年首次报道, 以胰腺导管内上皮乳头状异常增生并产生大量黏液为特征, 伴有分支胰管的囊状扩张或主胰管局限性或弥漫性扩张. IPMNs有一定的恶变倾向, 主胰管型(main duct, MD)恶变率高达61.6%. 通过影像学检查对其行早期良恶性鉴别有重要意义.

同行评议者
赵礼金, 主任医师, 遵义医学院附属医院肝胆外科

研发前沿
如何诊断MD-IPMNs并鉴别其良恶性仍是研究的热点和重点. 到目前为止通过多种影像学检查方法可较为准确的评估该病的良恶性. 对该病多个影像学特征量化评估以期达到准确的分级诊断是今后面临的挑战.

且缺乏临床特异性. 多层螺旋CT(multisliecs helical computed tomography, MSCT)具有层厚薄、分辨率高、多期动态扫描及多种后处理技术等优势, 可以对该病进行较为准确的诊断和良恶性鉴别, 从而指导临床制定治疗方案、评估患者预后. 本文就国内外近年来关于MSCT对MD-IPMNs的诊断及良恶性鉴别的研究现状作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺; 导管内乳头状瘤; 囊性肿瘤; 螺旋计算机断层扫描

核心提示: 主胰管扩张、壁结节、胰腺实质萎缩、胰腺实质内钙化和肝内外胆管扩张等特征对鉴别主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤良、恶性起着关键的作用, 多层螺旋CT可通过其技术上的优势清晰地显示以上特征有无及病变程度, 从而指导临床制定合理的治疗方案及预后评估.

盛彧, 边云, 王莉. MSCT对主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤良恶性鉴别的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5809-5814
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5809.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5809

0 引言

胰腺导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs)是一种少见的胰腺外分泌肿瘤, 以胰腺导管内上皮乳头状异常增生并产生大量黏液为特征, 伴有分支胰管的囊状扩张或主胰管局限性或弥漫性扩张[1-4]. IPMNs占全部胰腺外分泌肿瘤的1%-3%, 其发病率呈逐年上升趋势[5,6]. IPMNs按累及部位分为主胰管型(main duct, MD)、分支胰管型(branch duct, BD)及混合型(mix typed, MT); 按细胞的异型性分为低、中、高级别异型增生和浸润癌, 并将低、中级别异型增生定为良性, 将高级别异型增生、浸润癌定为恶性[1-3]. 综合国内外文献报道, 主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤(main duct intraductal papillary mucinous neoplasms, MD-IPMNs)的平均恶变率高达61.6%(36%-100%)[7]. 由于临床上还存在对此病认识不足且该病缺乏临床特异性, 当患者能够被确诊时多数已发展为恶性[8]. 由此可见, 对MD-IPMNs早期诊断和良恶性鉴别可以指导临床制定合理的治疗方案以及对预后进行评估[9-11]. 临床对IPMNs的诊断方法较多, 而MSCT具有无层间距、层厚薄、多期动态扫描等优势, 可获得胰腺的高分辨率薄层图像, 并可通过多种三维后处理技术清楚地显示MD-IPMNs病变的部位、特征以及与主胰管的关系, 从而成为IPMNs最常用的检查方法. 本文就MSCT对IPMNs良恶性鉴别诊断作一综述.

相关报道
近年来关于MD-IPMNs的研究多被本综述引用在内, 这类研究主要目的是评价该病主胰管扩张程度、壁结节是否强化、胰腺实质萎缩、胰腺实质内钙化及肝内外胆管扩张等影像学表现, 从而准确地对该病进行良恶性鉴别.

1 MSCT对MD-IPMNs诊断的相关技术

MSCT目前已成为胰腺疾病首选的检查方法, 检查前30 min需口服清水作为阴性对比剂, 常规行平扫与增强扫描, 一般采用静脉推注对比剂, 3.5 mL/s、用量1.25 mL/kg; 近年来提倡团注三期扫描, 即动脉期(注射对比剂后20 s)、胰腺期(35-42 s)和肝脏期(75-80 s), 对比剂的注射流率和注射量直接影响胰腺实质和胰周血管的增强效果, 加大注射流率和注射剂量可明显提高增强效果[12-16]. 在对MD-IPMNs诊断及良恶性鉴别方面, 常规横轴位的高分辨率薄层图像可清楚地观察胰腺导管的扩张、主胰管和囊性病变关系、壁结节等细微改变[17]. 动脉期胰周动脉强化最为显著, 可清楚地显示胰周动脉的走形以及血管是否受侵. 胰腺期正常的胰腺组织呈明显均一强化, CT值约为125 HU[12], 可与IPMNs的囊性病变形成鲜明对比, 从而清楚地显示病变大小、形态、囊内分隔及囊壁结节. 肝脏期主要用于评价肿瘤的血供特点及肝脏的病变, 有利于IPMNs和其他囊性疾病的鉴别.

MSCT不仅可得到高分辨横断面图像, 还可通过多种后处理技术对原始图像进行三维后处理, 从而为诊断提供更多有价值的参考信息. 在MD-IPMNs的诊断上常用的三维后处理技术包括多平面重组(multiplanner reconstruction, MPR)、曲面重组(curved planar reconstruction, CRP)和最大密度投影(maximum intensive projection, MIP)三种技术. MPR对胰腺囊性病灶的定位和空间关系判断有重要意义, 是横断扫描的重要补充. CRP可以将迂曲走形的主胰管重建成一副拉直展开的图像, 直观地显示MD-IPMNs患者主胰管的全程, 进而评价其扩张程度及形态[18,19]. MIP可以很好地显示血管与非血管间的差别, 薄层MIP技术有利于显示IPMNs病变周围的细小血管, 对恶性

IPMNs术前评估有着重要的意义[18].

2 MSCT对MD-IPMNs诊断及良恶性鉴别

MD-IPMNs的主要影像学表现: (1)主胰管(main pancreatic duct, MPD)弥漫性或节段性扩张并除外其他引起的梗阻, 诊断标准为胰头处MPD直径>5 mm, 胰体处>4 mm, 胰尾处>3 mm; 此点为必要诊断条件[1,2]; (2)主胰管内存在壁结节, MSCT增强扫描部分壁结节强化[20,21]; (3)胰腺实质萎缩, 标准为胰头<20 mm、胰体或胰尾<10 mm[22]; (4)少数MD-IPMNs患者胰管内结石或胰腺实质内钙化; (5)MPD内大量黏液积聚堵塞十二指肠乳头或肿物进入Vater壶腹还会造成肝内外胆管扩张, 扩张标准为肝内胆管分支直径>5 mm, 肝外胆管直径>8mm[2,23,24]. 以上特征的存在与否及病变程度都对MD-IPMNs的良恶性鉴别起着关键的作用.

2012年IPMNs国际共识指南[7]中指出: MPD扩张至5-9 mm视为可疑恶性, MPD直径≥10 mm时提示高度恶性. 当MDP直径≥10 mm时, 可作为单独评判MD-IPMN恶性的指标, 需进行外科手术切除; 若MPD直径5-9 mm, 需联合其他指征共同判断, 若仅表现为主胰管单纯性扩张至5-9 mm, MD-IPMNs更倾向于良性[1,2,7]. Kang等[25]分析了375例IPMNs患者影像学特征, 将7 mm作为提示高度恶性的临界值; MPD直径>7 mm为浸润癌的敏感性和特异性分别为53.8%和80.7%. Barron等[26]提出, MPD直径在3-5 mm时, 仍有恶变的可能, 所以影像学检查中发现早期胰管扩张时, 建议短期随访.

壁结节的存在被认为是MD-IPMNs与恶性相关的另一重要因素[20,21,27]. 包括结节大小、存在部位以及是否强化. MSCT检查中发现主胰管内存在壁结节, 提示MD-IPMNs可疑恶性[2,7,27]. Tawada等[27]指出, 将壁结节直径7.5 mm作为临界值判断MD-IPMNs良恶性的敏感性和特异性分别为66.7%和83.3%. 增强扫描壁结节若强化, 提示MD-IPMNs高度恶性, 此点也可作为评判MD-IPMNs恶性的独立指标[1,7]. 而壁结节存在于主胰管的位置, 与MD-IPMNs的良恶性没有明显的相关性[1,27].

MD-IPMNs通常伴有胰腺实质萎缩, 检查中若发现主胰管截断伴上游胰腺实质萎缩, 则提示可疑恶性[7,28]. MD-IPMNs胰管结石及胰腺实质内钙化少见, 若病灶内出现钙化, 则倾向于恶性[24]. 但出现钙化MD-IPMNs又与慢性胰腺炎难以鉴别, Kim等[29]指出: MPD扩张不伴局部狭窄、壶腹部膨胀、壁结节、葡萄串状囊性改变和囊内结节更倾向于IPMNs的诊断. 病灶周围若出现肿大淋巴结或血管侵犯, 亦支持恶性的诊断. 肝内外胆管扩张为MD-IPMNs的继发症状, 可作为判断其恶性的独立指标[1,7,24].

总之, MSCT可通过其技术上的优势评估主胰管形态及扩张程度、壁结节大小及强化情况、胰腺实质的萎缩及肝内外胆管的扩张, 并对病灶内钙化显示清楚, 从而帮助临床早期发现MD-IPMNs并对其良恶性进行鉴别. 但同时MSCT检查也存在技术上的不足, 如碘过敏和放射损伤等.

3 其他影像学检查方法对MD-IPMNs诊断的优势与不足

3.1 磁共振成像 在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查中T2WI上液体呈高信号, 所以更易于发现囊性病灶, 且MRI有着较高的组织分辨率, 能更好的显示囊腔内容物的特征[30-33]. 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)技术可直观地显示主胰管迂曲扩张的程度、囊性病灶与主胰管关系, 一直以来被认为是诊断IPMNs的金标准[34-37]. 但随着MSCT技术的提高, 通过对原始薄层图像的三维重建也可以明确病灶与主胰管之间的关系, 可以媲美MRCP[17,38]. 此外, MRI在显示钙化方面不如MSCT, 安装心脏起搏器和金属内固定等患者亦无法行MRI检查.

3.2 内镜逆行胰胆管造影 IPMNs患者行内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)检查时, 可见黏液从扩张的“鱼嘴状”十二指肠乳头溢出, 该表现对IPMNs的诊断具有特异性; ERCP还可对胰管刷检行脱落细胞检查、收集胰液行细胞学及生物化学诊断, 提高了IPMNs良恶性鉴别的准确性[2,39]. 但是, 就诊断而言, ERCP为有创检查, 易引发碘过敏、急性胰腺炎、胰漏等并发症, 并对操作者技术要求较高, 已不作为首选诊断方法[40,41]. 在治疗方面, ERCP可清除黏液栓, 置入胰管支架或同时置入胆管支架, 可缓解黄疸、腹痛、胰腺炎等临床症状; 不适合外科手

创新盘点

本文介绍了多层螺旋CT对MD-IPMNs诊断的相关技术, 详细叙述了多种影像学特征与该病良恶性的关系, 并比较了其他影像学检查手段较多层螺旋CT的优势与不足, 从而指导临床制定合理的诊疗方案.

应用要点

多层螺旋CT具有无层间距、层厚薄、多期动态扫描等优势, 可获得胰腺的高分辨率薄层图像, 再联合多种三维后处理技术可评估MD-IPMNs主胰管形态及扩张程度、壁结节大小及强化情况、胰腺实质的萎缩及肝内外胆管的扩张, 并对病灶内钙化显示清楚, 从而帮助临床早期发现MD-IPMNs并对其良恶性进行鉴别.

术的患者可考虑ERCP治疗[39-42].

3.3 超声内镜 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)可接近囊性病变进行检查, 能够较好的显示分隔、壁结节等囊腔内结构以及血流情况[43-46]. Tawada等[27]认为, EUS发现壁结节的概率高于CT和MRI. 超声内镜引导下细针穿刺活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, EUS-FNA)相关技术是目前胰腺囊性病变领域研究的热点; EUS-FNA可获取标本用于IPMNs的细胞学或组织学诊断, 并可抽吸囊液, 通过检查其性状、淀粉酶水平、肿瘤标志物和其他分子标志物辅助IPMNs的诊断及良恶性的辨别[2,47].

3.4 正电子发射断层成像 目前研究支持^{18}FDG正电子发射断层成像(positron emission computed tomography, PET-CT)对IPMNs良恶性鉴别有一定的价值[2,48-50]. 恶性IPMNs组织代谢活性增高, 对^{18}FDG摄取率高于正常组织, 通过测定其葡萄糖标准摄取值(standard uptake value, SUV)来判断IPMNs的良恶性; 当SUVmax>2.5时, 判断为恶性[12,50]. 且PET-CT为全身扫描, 对显示远处转移灶有一定优势. 但PET-CT不能清楚地显示病灶的解剖位置及周围血管情况.

4 结论

MD-IPMNs发病率低、恶变程度高且缺乏临床特异性, 目前临床上对此病还存在认识不足. 根据现有文献研究发现大部分影像学手段基本未对该病的良恶性进行分级诊断, 从而很难为下一步制定准确的治疗方案提供有价值的参考信息. MSCT具有层厚薄、分辨率高、多期动态扫描及多种后处理技术等优势, 可以对MD-IPMNs进行较为准确的诊断和良恶性鉴别. 因此, 今后影像学检查还需不断完善和规范影像学检查技术、联合多种MSCT后处理技术对该病多个影像学特征指标进行量化评估, 以期达到准确的分级诊断目的, 从而为临床治疗方案的准确制定和患者的预后评估提供重要的参考价值.

5 参考文献

1 边云, 李骁, 陈炜, 高振坡, 王莉, 陆建平. CT和MRI对主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤良恶性鉴别的价值. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 182-186

2 《中华胰腺病杂志》编辑委员会. 我国胰腺囊性肿瘤共识意见(草案2013,上海). 中华胰腺病杂志 2013; 13: 79-90

3 Castellano-Megías VM, Andrés CI, López-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 311-324 [PMID: 25232456 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i9.311]

4 Fritz S, Hackert T, Büchler MW. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm--where is the challenge? *Dig Dis* 2015; 33: 99-105 [PMID: 25531503 DOI: 10.1159/000368448]

5 Shi C, Hruban RH. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol* 2012; 43: 1-16 [PMID: 21777948 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.003]

6 Gallucci F, Langellotto A, De Ritis R, Uomo G. Focus on the intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 123-131 [PMID: 24834213]

7 Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183-197 [PMID: 22687371 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004]

8 冯艳, 张栋, 陈大志, 樊华, 潘飞, 李先亮, 李平, 郎韧. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤临床特征汇集分析. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 259-262

9 王伟, 李兆申, 高军. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2025-2030

10 Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Current Perspectives. *Int Surg* 2015; 100: 1060-1068 [PMID: 26414828 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00220.1]

11 Amateau SK, Fukami N. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: changing perspective of the impact of surgery on patient outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 492-495 [PMID: 24246769 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.008]

12 李兆申, 许国铭. 现代胰腺病学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2006: 144-146

13 中华医学会放射学分会腹部学组. 腹部CT扫描规范指南(试用稿). 中华放射学杂志 2007; 41: 999-1004

14 张红梅, 周纯武, 赵心明, 刘媛, 马霄红. 多层螺旋CT胰腺增强扫描: 扫描方案的选择及对胰周血管的评价. 医学影像学杂志 2009; 19: 294-297

15 李卉, 曾蒙苏, 周康荣, 陈刚, 缪熙音, 张利军, 殷允娟, 汤敏. 多层螺旋CT胰腺检查: 多期增强扫描的最佳延迟时间研究. 中华放射学杂志 2004; 38: 287-290

16 Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, Mollica C, Avitabile G, Soscia F, Camera L, Salvatore M. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 2010; 115: 453-466 [PMID: 20077047 DOI: 10.1007/s11547-010-0490-7]

17 殷小平, 冯宝, 李秋平, 田笑, 郑亚亭. MSCT及MRI对胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的诊断. 实用放射学杂志 2013; 29: 2059-2062

18 王亚瑟, 谭一清, 熊丽琴. 多层螺旋CT后处理技术的临床应用与展望. 实用医学影像杂志 2010; 11: 337-340

19 Nakagawa A, Yamaguchi T, Ohtsuka M, Ishihara T, Sudo K, Nakamura K, Hara T, Denda T, Miyazaki M. Usefulness of multidetector computed tomography for detecting protruding

lesions in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with single-detector computed tomography and endoscopic ultrasonography. *Pancreas* 2009; 38: 131-136 [PMID: 18981954 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818b0040]
20 Goh BK, Thng CH, Tan DM, Low AS, Wong JS, Cheow PC, Chow PK, Chung AY, Wong WK, Ooi LL. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg* 2014; 208: 202-209 [PMID: 24530043 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.031]
21 Goh BK, Tan DM, Thng CH, Lee SY, Low AS, Chan CY, Wong JS, Lee VT, Cheow PC, Chow PK, Chung AY, Wong WK, Ooi LL. Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1919-1926 [PMID: 24504924 DOI: 10.1245/s10434-014-3501-4]
22 Martínez-Noguera A, D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 136-149 [PMID: 16897275 DOI: 10.1007/s00261-006-9079-y]
23 王中秋, 卢光明, 黎介寿, 李维勤. 肝内外胆管及胆囊扩张程度和低位梗阻性黄疸病变的相关性. 中华放射学杂志 2005; 39: 847-851
24 Ogawa H, Itoh S, Ikeda M, Suzuki K, Naganawa S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: assessment of the likelihood of invasiveness with multisection CT. *Radiology* 2008; 248: 876-886 [PMID: 18632526 DOI: 10.1148/radiol.2482071578]
25 Kang MJ, Jang JY, Lee S, Park T, Lee SY, Kim SW. Clinicopathological Meaning of Size of Main-Duct Dilatation in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas: Proposal of a Simplified Morphological Classification Based on the Investigation on the Size of Main Pancreatic Duct. *World J Surg* 2015; 39: 2006-2013 [PMID: 25894399 DOI: 10.1007/s00268-015-3062-0]
26 Barron MR, Roch AM, Waters JA, Parikh JA, DeWitt JM, Al-Haddad MA, Ceppa EP, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Schmidt CM. Does preoperative cross-sectional imaging accurately predict main duct involvement in intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 447-455; discussion 5455-5456 [PMID: 24402606 DOI: 10.1007/s11605-013-2444-6]
27 Tawada K, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuyuguchi T, Hara T, Tada M, Mikata R, Sakai Y, Sugiyama H, Saito M, Kurosawa J, Nishikawa T, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of branch duct and main pancreatic duct mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 2013; 42: 1193-1195 [PMID: 24048461 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828f9725]
28 Brounts LR, Lehmann RK, Causey MW, Sebesta JA, Brown TA. Natural course and outcome of cystic lesions in the pancreas. *Am J Surg* 2009; 197: 619-622; discussion 622-623 [PMID: 19393355 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.010]
29 Kim JH, Hong SS, Kim YJ, Kim JK, Eun HW. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: differentiate from chronic pancreatits by MR imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 671-676 [PMID: 21324627 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.066]
30 Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010; 7: 754-773 [PMID: 20889105 DOI: 10.1016/j.jacr.2010.06.013]
31 Ogawa T, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Sugita R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluating the histological degree of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 801-808 [PMID: 25082473 DOI: 10.1002/jhbp.135]
32 Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, Asbun HJ, Wallace MB. Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Sep 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26370569 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.038]
33 Jang KM, Kim SH, Min JH, Lee SJ, Kang TW, Lim S, Choi D. Value of diffusion-weighted MRI for differentiating malignant from benign intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 992-1000 [PMID: 25341136 DOI: 10.2214/AJR.13.11980]
34 Guarise A, Faccioli N, Ferrari M, Salvia R, Mucelli RP, Morana G, Megibow AJ. Evaluation of serial changes of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms by follow-up with magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging* 2008; 8: 220-228 [PMID: 19042176 DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0028]
35 Kang KM, Lee JM, Shin CI, Baek JH, Kim SH, Yoon JH, Han JK, Choi BI. Added value of diffusion-weighted imaging to MR cholangiopancreatography with unenhanced mr imaging for predicting malignancy or invasiveness of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 555-563 [PMID: 23390008 DOI: 10.1002/jmri.24022]
36 Kantarci M, Bayraktutan U, Yılmaz O, Karatas D. MRCP imaging of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Eurasian J Med* 2012; 44: 61-62 [PMID: 25610210 DOI: 10.5152/eajm.2012.15]
37 Kang HJ, Lee JM, Joo I, Hur BY, Jeon JH, Jang JY, Lee K, Ryu JK, Han JK, Choi BI. Assessment of malignant potential in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Comparison between multidetector CT and MR imaging with

名词解释

主胰管型胰腺导管内乳头状黏液瘤(MD-IPMNs): 起源于主胰管上皮细胞并呈乳头状异常增生的肿瘤, 该肿瘤分泌大量黏液导致主胰管弥漫性或节段性扩张, 并有较高的恶变倾向.

同行评价

MD-IPMNs临床少见, 多层螺旋CT检查方法对该病诊断具有重要的参考价值. 该综述多角度论述了多层螺旋CT对MD-IPMNs诊断的相关技术、诊断要点及良恶性鉴别, 可帮助临床进一步认识此病.

MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2015 Oct 30. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26517448 DOI: 10.1148/radiol.2015150217]

38 Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez-Del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multi-detector row CT with 2D curved reformations--correlation with MRCP. *Radiology* 2006; 238: 560-569 [PMID: 16436817 DOI: 10.1148/radiol.2382041463]

39 Suzuki R, Thosani N, Annangi S, Komarraju A, Irisawa A, Ohira H, Obara K, Fleming JB, Guha S, Bhutani MS. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based cytology for distinguishing malignant and benign intraductal papillary mucinous neoplasm: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2014; 26: 586-593 [PMID: 24450356 DOI: 10.1111/den.12230]

40 徐特, 王静, 李运红, 姚玉玲, 贺奇彬, 曹俊, 吴寒, 邹晓平. 经内镜逆行胰胆管造影术后并发胰腺炎的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2014: 503-507

41 Kuwatani M, Kawakami H, Kato M. Is intraductal papillary mucinous neoplasm really a risk factor of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after pancreatic stenting? *Intern Med* 2012; 51: 1285; author reply 1287 [PMID: 22687810]

42 杨蕾, 张斌, 李长铧, 邱云峰, 刘洋. 内镜诊治胰腺导管内乳头状粘液性肿瘤的应用. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 108-110, 117

43 Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas* 2013; 42: 883-888 [PMID: 23508017 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827a7b84]

44 Wong J, Weber J, Centeno BA, Vignesh S, Harris CL, Klapman JB, Hodul P. High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 78-84; discussion 84-85 [PMID: 22948841 DOI: 10.1007/s11605-012-2017-0]

45 Lee KH, Lee SJ, Lee JK, Ryu JK, Kim EY, Kim TH, Moon JH, Lee WJ, Cho YK, Kim JJ. Prediction of malignancy with endoscopic ultrasonography in patients with branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 2014; 43: 1306-1311 [PMID: 25036913 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000177]

46 Harima H, Kaino S, Shinoda S, Kawano M, Suenaga S, Sakaida I. Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6252-6260 [PMID: 26034360 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6252]

47 Paini M, Crippa S, Partelli S, Scopelliti F, Tamburrino D, Baldoni A, Falconi M. Molecular pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10008-10023 [PMID: 25110429 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10008]

48 Roch AM, Barron MR, Tann M, Sandrasegar K, Hannaford KN, Ceppa EP, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Schmidt CM. Does PET with CT Have Clinical Utility in the Management of Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm? *J Am Coll Surg* 2015; 221: 48-56 [PMID: 26095551 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.020]

49 Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, Pedrazzoli S. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2007; 246: 932-937; discussion 937-939 [PMID: 18043094 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c2a29]

50 Hong HS, Yun M, Cho A, Choi JY, Kim MJ, Kim KW, Choi YJ, Lee JD. The utility of F-18 FDG PET/CT in the evaluation of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 776-779 [PMID: 20838285 DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181e4da32]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5815

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5815-5822
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

短链脂肪酸介导的菌群–宿主互动与肠易激综合征的研究进展

徐万里, 陆 高, 梁世杰, 吴晓亮, 裴丽霞, 耿 昊, 宁厚旭, 孙建华

徐万里, 陆高, 梁世杰, 吴晓亮, 裴丽霞, 耿昊, 孙建华, 南京中医药大学附属医院针灸康复科 江苏省南京市 210029

宁厚旭, 南京市脑科医院中西医结合科 江苏省南京市 210029

徐万里, 主要从事针灸治疗功能性胃肠病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由徐万里完成; 陆高、宁厚旭及裴丽霞负责文献搜集与资料提取; 梁世杰、吴晓亮及耿昊进行资料整理; 孙建华审校.

通讯作者: 孙建华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院针灸康复科. drjhsun@sina.com
电话: 025-86617141

收稿日期: 2015-09-03
修回日期: 2015-11-04
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Short chain fatty acids mediated flora-host interaction and irritable bowel syndrome

Wan-Li Xu, Gao Lu, Shi-Jie Liang, Xiao-Liang Wu, Li-Xia Pei, Hao Geng, Hou-Xu Ning, Jian-Hua Sun

Wan-Li Xu, Gao Lu, Shi-Jie Liang, Xiao-Liang Wu, Li-Xia Pei, Hao Geng, Jian-Hua Sun, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hou-Xu Ning, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Sun, Professor, Chief Physician, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. drjhsun@sina.com

Received: 2015-09-03
Revised: 2015-11-04
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

Intestinal flora has proved to be closely related to the onset of irritable bowel syndrome (IBS). Short chain fatty acids (SCFAs) are the main product of flora metabolism as well as important messenger molecules in the gut, playing a role in maintaining the stability of microorganism community structure and in regulating intestinal immune response, motility and the epithelial barrier. Flora imbalance in IBS patients has a direct impact on the microbiota-SCFAs-intestinal epithelial cells signal pathway, which results in low-grade inflammation, increased intestinal permeability and abnormality of motility. Studying the role SCFA plays in the pathogenesis of IBS can expand our understanding of this disease and provide a new strategy for therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Irritable bowel syndrome; Short-chain fatty acids; Immune

Xu WL, Lu G, Liang SJ, Wu XL, Pei LX, Geng H, Ning HX, Sun JH. Short chain fatty acids mediated flora-host interaction and irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5815-5822 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5815.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5815

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛、腹部不适伴排便习惯改变为特点的功能性胃肠病, 病因和发病机制尚不清楚. 肠道菌群与IBS发病机制的联系近年来备受关注, 有研究认为功能性胃肠病可能在肠道菌群领域实现突破.

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所; 李晓波, 教授, 上海交通大学药学院

研发前沿

近年来研究集中在观察IBS患者肠道菌群结构、多样性的异常改变及其意义. 并以此为依据指导IBS患者饮食、生活习惯及医务人员的临床实践. 当前肠道菌群的研究多通过分析粪便样本完成, 依附于肠黏膜的肠道菌群及其在肠黏膜表面与宿主细胞产生的相互作用尚待进一步研究.

摘要

肠道菌群和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病密切相关, 短链脂肪酸是菌群代谢的主要产物和重要信息分子, 不仅起到稳定菌群结构的作用, 还参与肠道免疫、动力和肠上皮屏障的调节. IBS患者肠道菌群失调, 直接影响了肠道菌群-短链脂肪酸-肠上皮细胞的正常信号路径, 最终导致低度炎症反应、肠上皮屏障通透性增加和动力异常. 研究短链脂肪酸与IBS发病机制的关系对全面认识IBS并指导临床具有重要意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道菌群; 肠易激综合征; 短链脂肪酸; 免疫

核心提示: 本文综述显示短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)介导的肠道菌群-肠上皮细胞相互作用对于肠道免疫、动力和肠黏膜屏障等功能有重要意义. 肠道菌群失调影响SCFA的产生和利用, 造成免疫紊乱、动力异常和肠上皮屏障通透性增加, 最终导致IBS发生.

徐万里, 陆高, 梁世杰, 吴晓亮, 裴丽霞, 耿昊, 宁厚旭, 孙建华. 短链脂肪酸介导的菌群-宿主互动与肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5815-5822 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5815.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5815

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠病之一, 以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或大便性状异常为特征[1]. 流行病学数据显示, 在世界范围内约15%-20%的成人受其影响, 欧美国家IBS发病率为10%-20%, 中国IBS发病率为4.60%-5.67%[2]. IBS机制尚未完全阐明, 其病理生理学基础主要包括胃肠动力失调和内脏感知异常两方面. 早期生活压力、社会心理因素、食物不耐受、抗生素滥用、肠道感染等因素均能导致肠易激综合征的发病[3]. 肠道菌群对于维持肠道消化、营养、免疫、内分泌功能具有重要意义, 还影响机体的生长发育、代谢、情绪反应等方面. 越来越多证据表明肠道菌群在IBS的发病机制中起重要作用[4-7]. 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的主要代谢产物, 是肠道菌群实现对肠道功能调节的关键信息分子.

1 SCFA概述

SCFAs是一组由6个及以下碳原子组成的饱和脂肪酸, 包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、己酸和异己酸等. 其中分布于肠道的SCFA主要有乙酸、丙酸、丁酸, 是由纤维和抗性淀粉(resistant starch, RS)(指在健康成人小肠中难以被消化的淀粉及其降解产物)在结肠中经厌氧菌发酵产生. SCFAs能被肠道快速吸收, 其中丁酸是肠上皮细胞重要的能量来源, 其大部分被吸收用于供能, 乙酸和丙酸到达门静脉循环, 丙酸被肝脏吸收, 参与糖异生并抑制胆固醇合成[8], 乙酸随血液进入全身循环, 仅有少量SCFAs(约占总量5%-10%)逃脱吸收并在粪便样本中被检出(图1).

SCFAs被肠道吸收的方式有两种. 非游离SCFAs可以通过简单扩散方式通过肠上皮屏障, 游离SCFAs则需要通过转运体运输[9], 两种主要的转运体分别是单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter1, MCT-1)和钠耦联单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter1, SMCT-1). SCFAs作用于其受体发挥生物学效应. 目前已知的SCFAs的受体主要有G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)、GPR43和GPR109, 这些受体广泛分布于肠上皮细胞和嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞等免疫细胞, 参与肠道动力、内分泌和免疫等功能的调节[10].

2 SCFAs是肠道菌群-宿主交互作用的重要信息分子

2.1 SCFAs与肠道微环境 肠道菌群在肠黏膜表面与宿主细胞的相互作用影响肠道微环境[11]. 细菌发酵产生的SCFAs是肠道中主要的阴离子, 浓度达到50-150 mmol/L. SCFAs可降低肠道pH, 达到促进益生菌的生长增殖并抑制特定病原菌定植的目的[12-14]. SCFAs抑制病原菌定植的机制尚不清楚, 研究[15,16]认为SCFA能损伤病原菌细胞膜和导致氧化应激, 还发现SCFA具有抑制病原菌某些毒性因子表达的作用[17]. 综上推断, SCFA是肠道菌群之间用于信息交

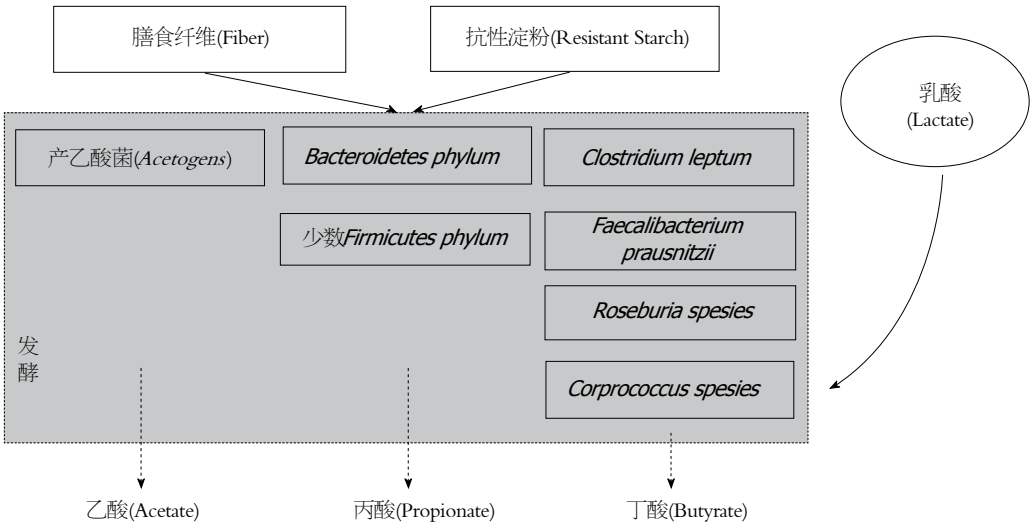


图 1　3种主要SCFA在体内的产生过程. SCFA: 短链脂肪酸.

相关报道
Hiso等研究显示肠道菌群以短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)为介质作用于肠嗜铬细胞, 影响肠道重要信息分子5-HT的合成和释放. Ringel-Kulka通过对比IBS患者和健康志愿者肠道通过时间、胃肠道pH及粪便SCFA指出肠道细菌发酵过程异常及短链脂肪酸含量改变可能导致IBS发生.

流的感应分子, 对菌群内部结构的稳定起到决定作用. 同时, SCFA还是菌群传递信号给宿主细胞的重要介质, 影响肠内分泌细胞、免疫细胞和神经末梢[18], 间接影响肠腔内稳态.

SCFAs对肠上皮细胞有营养和促增殖、分化作用, 对维持肠黏膜屏障完整性、稳定肠道微环境具有积极意义. 最新研究[19-22]表明SCFA具有促进黏蛋白生成、增强肠黏膜屏障的作用. SCFA通过激活肠上皮细胞内低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF), 刺激肠黏膜屏障重要蛋白-黏蛋白的释放. 同时, SCFA具有促进白介素(interleukin, IL)-18释放, 加速肠黏膜屏障修复的作用[23]. SCFA缺乏导致肠黏膜变薄、保护作用下降, 细菌及抗原进入黏膜下层损伤肠细胞[24].

2.2 SCFAs参与肠道内免疫调节 SCFA作用于肠上皮细胞、单核吞噬细胞、先天淋巴细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞和Treg细胞, 是沟通肠道菌群和肠免疫系统的重要分子[25]. 既往资料显示, SCFA在免疫调节中主要发挥抗炎的作用. Maslowski等[26]发现DSS炎症模型中, 无菌小鼠(Germ-Free, GF小鼠)呈现更严重的炎症程度, 乙酸干预后GF小鼠模型炎症程度减轻, 趋近于普通小鼠; 其进一步研究发现, 与野生型小鼠相比, *GPR43*基因敲除小鼠($Gpr43^{-/-}$)的炎症程度更为严重, 提示GPR43参与SCFA对免疫反应的调节. SCFA促进T细胞分化为Treg细胞, 诱导其释放IL-10从而抑制效应T细胞Th1和Th17的激活和炎症反应的发生[27]. 最新研究发现, SCFAs在不同肠内免疫环境下对免疫起双向调节作用. 如炎症初期SCFAs作用肠上皮细胞表面的GPR41和GPR43[28]、激活细胞内的激动蛋白1(activator protein-1, AP-1)通路, 促进细胞因子和趋化因子释放, 增强免疫应答[24,29,30]. 这种保护性免疫反应帮助机体快速清除病原, 缩短炎症反应时间.

2.3 SCFAs影响肠道动力 大量临床和实验数据证明SCFA参与调节肠道动力. 1988年, 梅奥诊所医生Kamath[31,32]在研究中发现SCFA具有增强犬类回肠动力的作用, 这一结论在随后的临床观察中得到验证. 而关于SCFA调节结肠动力的研究得出了不同的结果: Soret等[33]研究表明SCFA能够诱导肠肌层神经元可塑性并促进结肠运动. Cherbut等学者的研究[34-36]则显示SCFA有抑制结肠动力的作用. SCFA对结肠动力的调节可能受其浓度影响, 低浓度(10-100 mmol/L)的SCFA增强肠动力或无影响, 而高浓度(>100 mmol/L)条件下, SCFA抑制结肠动力[34,37]. 研究[36]显示进食抗性淀粉的大鼠结肠中的丁酸含量明显上升而结肠收缩受到抑制. 临床上根据抗性淀粉这一特性将其用于治疗霍乱患者腹泻症状并取得显著疗效[38].

肠动力调节机制复杂. 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是肠道中广泛存在的关键动力调控分子, 除影响肠道动力外, 还与内分泌、血管收缩以及肠神经系统有密切联系. Yano等[39]的研究显示肠道菌群以SCFA为介质作用于肠嗜铬细胞, 调控5-HT的合成和释放. 这一过程可能与SCFAs促进肠上皮细胞中Tph1转录有关[40]. Grider等[37]的研究

创新盘点

全面总结了关于短链脂肪酸与IBS发病相关性的最新研究成果, 将肠道菌群、短链脂肪酸及宿主细胞作为统一整体, 从SCFA参与调控肠道免疫、肠道动力、肠黏膜屏障等方面进行分析, 提出了短链脂肪酸介导的肠道菌群-宿主互动异常可能导致IBS症状, 为IBS发病机制提供合理假设.

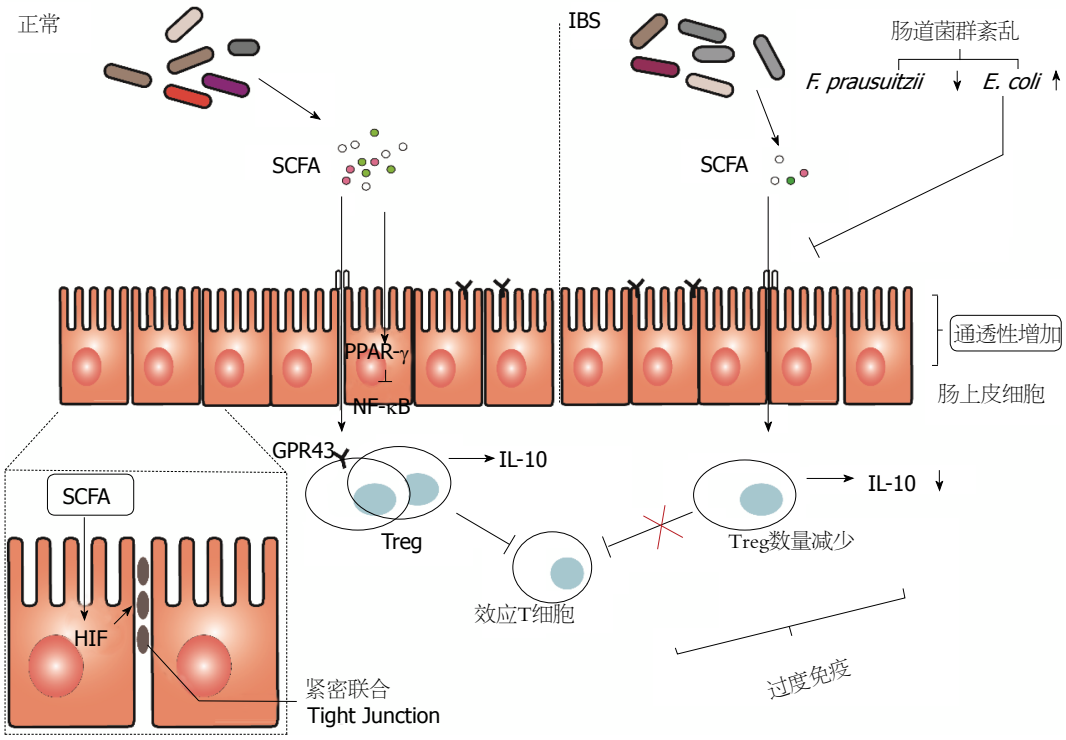


图 2 IBS中肠道菌群-SCFA-肠上皮细胞信号路径异常. SCFA: 短链脂肪酸; IL: 白介素; GPR: G蛋白偶联受体; HIF: 低氧诱导因子; IBS: 肠易激综合征; NF-κB: 核因子-κB; PPAR-γ: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ.

显示SCFA促进5-HT和CGRP的释放, 并诱发蠕动反射. 上述证据表明, SCFA在是肠道动力分子调控网络里的重要一环.

3 SCFAs和肠易激综合征

3.1 IBS患者肠道菌群变化 临床和动物研究证实IBS患者的肠道菌群存在结构和功能异常改变. Carroll等[41]将IBS患者和健康人的肠道菌群进行分析比较, 结果提示IBS患者菌群中*F. prausnitzii*减少、*Enterobacteriaceae*增加, Rajilić-Stojanović[42]发现IBS患者粪便中双歧杆菌、柔嫩梭菌数量减少, 瘤胃球菌属、梭状芽胞杆菌种数量增加. Chassard等[43]的研究显示IBS-C患者中呈现多菌种及其功能产物的失调, 产乳酸菌、耗氢细菌、产烷细菌、还原产乙酸菌及大肠罗氏杆菌(*Roseburia-E.*)较健康人减少. 其中*F. prausnitzii*和*Roseburia-E.*是两种重要的产丁酸菌, 其减少可能直接导致肠道中SCFA缺乏(图2).

3.2 IBS患者的SCFA改变 早在1987年, Mortensen等[44]就发现SCFA在腹泻型和便秘型IBS患者的粪便中分别呈上升和下降趋势. Kang等[45]发现IBS-C患者粪便中丁酸浓度升高. Treem等[46]对IBS-D患者粪便细菌培养后再予底物发酵, 发现总SCFA浓度的下降和丁酸浓度的升高. 研究结果的不一致性提示粪便中SCFA受多因素影响. 影响粪便中SCFA的首要因素是结肠传输时间(colonic transit time, CTT), 粪便SCFA吸收率与CTT存在呈正相关, CTT>50 h的粪便中SCFA无法检出[47]. 肠道菌群结构对粪便SCFA含量也有一定影响, 如大肠杆菌(*E. coli*)感染能够显著减少肠上皮细胞对SCFA的摄入, 造成SCFA生物利用度降低[48]. 据此可推断, 至少在IBS-D型患者中存在SCFA吸收障碍, 这可能是粪便检出SCFA含量增加的重要原因之一[49,50](表1).

3.3 SCFAs参与IBS肠道免疫过度激活 肠道感染使IBS发病风险增加6-7倍[51,52], 部分细菌性肠炎患者6 mo内存在持续的消化系症状, 其中少部分患者出现类似IBS的临床症状[53]. 感染所致的肠道菌群改变可能是免疫反应过度激活状态长期存在的根源[54]. 在IBS患者肠道内以大肠杆菌为代表的机会致病菌过度生长破坏了肠道菌群间的平衡[55], 阻碍肠上皮细胞对SCFA的吸收[48,56]. 而SCFA吸收、利用降低直接导致Treg细胞分化过程出现障碍, 抗炎因子IL-10释放减少, 最终造成免疫过度激活.

3.4 SCFAs和肠黏膜通透性改变 肠黏膜屏障包

表 1 关于IBS患者肠道SCFA的研究

研究者	研究对象		总SCFA	乙酸	丙酸	丁酸
Mortensen等[44]1987	IBS(n = 18)	D	↑	–	–	–
		C	↓	–	–	–
Treem等[46]1996	IBS-D(n = 5)		↓	↓	↓	↑
Kang等[45]2015	IBS-C(n = 9)		ns	ns	ns	↑
Tana等[49]2010	IBS(n = 26)		↑	↑	↑	ns
Ringel-Kulka等[50]2015	IBS(n = 114)	D	ns	–	–	–
		C		↓	↓	↓

–: 未比较; ns: no significant, 差异不显著. SCFA: 短链脂肪酸.

应用要点

通过肠道中短链脂肪酸含量判断肠道菌群的状态和发酵情况, 以此指导饮食结构、抗菌素、益菌素及SCFA制剂的使用, 为IBS治疗提供新的思路.

括肠肌层和表面的肠上皮细胞层, 肠上皮细胞层与肠道菌群直接接触, 是菌群-宿主发生交互作用的重要场所. 肠上皮细胞通过紧密联合(tight junction)相互连接, 构成肠上皮屏障, 在异常情况下, 紧密连接蛋白合成减少, 上皮细胞间间隙增加, 即所谓的“肠通透性增加”. 肠道菌群对肠上皮屏障具有生长促进作用, 正常菌群释放SCFA抑制肠黏膜的通透性, 对维持肠黏膜屏障的完整性具有积极意义[14,57]. 但肠道菌群异常改变的IBS患者由于肠上皮细胞对SCFA摄入不足, 直接影响紧密连接蛋白的分布, 是导致其肠黏膜通透性增加的重要原因之一[6].

3.5 SCFAs与内脏的高敏感 Kamath等[32]在研究发现健康人回肠灌入SCFA导致腹痛, Fukudo等[58]进一步研究证实IBS-D患者粪便中SCFAs的异常改变与IBS症状具有相关性, 推测SCFA可能通过激活某类酸受体诱发内脏高敏感. 另一研究证实丁酸能够上调脊髓中酸敏感离子通道(ASIC1A)的含量, 诱发脊髓神经可塑性改变并引发内脏痛[59]. 丁酸灌肠在不改变组织结构的条件下可导致内脏痛阈降低, 故被应用于建立IBS内脏高敏模型. 然而临床研究结果与动物实验相悖, Burger-van Paassen等[20]研究显示丁酸结肠给药能够减轻健康志愿者的内脏痛, SCFA相关制剂常被临床用于治疗IBS和IBD[60]. 据此, 考虑SCFA致内脏高敏可能是肠道自身的一种预警机制, 是机体预防炎症和器质性疾病发生的保护性生理反应[61].

4 结论

综上研究, 得出以下假说: (1)IBS患者肠道菌群失调引起肠道内SCFA的改变; (2)肠道菌群的紊乱导致异常的肠道菌群-SCFA-肠上皮细胞信号传导, 引起肠道低度炎症反应、动力异常和肠黏膜通透性增加; (3)SCFA对肠道起到保护和促修复作用, SCFA的异常改变与IBS症状存在关联. SCFA在调节肠动力、肠道免疫及肠黏膜通透性等方面发挥重要作用, 其机制有待更深入研究. SCFA在具体环境下具有不同作用, 如SCFA对肠道免疫起到双向调节作用. 下一步研究可着眼于SCFA与交感神经、肠神经系统、脑-肠轴的联系, 了解其在IBS发病的信号网络的作用. 针对IBS患者肠道菌群失调的治疗方法主要有益生素、抗生素治疗和菌群移植. 前者应用不当可能加剧菌群失调[62], 而后者方法尚不成熟、成功率低. SCFA对于肠道微环境、免疫方面的调节作用使其成为潜在的治疗靶点. 临床试验发现SCFA制剂的应用能够改善IBS症状, 如发现丁酸钠能缓解腹痛症状[45,63]. 但其作用机制较为复杂, 需要继续探索. 总之, 研究SCFA介导的菌群-宿主互动有利于对IBS病理生理机制的深入探讨, 为今后IBS的诊断和治疗开辟了新的思路.

5 参考文献

1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]

2 Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 158-159 [PMID: 25830818]

3 Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8807-8820 [PMID: 25083055 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8807]

4 Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ,

同行评价

作者对短链脂肪酸和肠道菌群的相互作用, 以及其与IBS发病机制进行了综述和总结. 总结较全面, 引用文献较新, 具有较强学术价值.

Zoetendal EG. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-176 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]

5 Simrén M. IBS with intestinal microbial dysbiosis: a new and clinically relevant subgroup? *Gut* 2014; 63: 1685-1686 [PMID: 24569059 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306434]

6 Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8859-8866 [PMID: 25083059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8859]

7 Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G529-G541 [PMID: 23886861 DOI: 10.1152/ajpgi.00207.2012]

8 den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54: 2325-2340 [PMID: 23821742 DOI: 10.1194/jlr.R036012]

9 Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 132-148 [PMID: 8726286]

10 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]

11 Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 36-49 [PMID: 25446728 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.200]

12 Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 718-727 [PMID: 23545709 DOI: 10.1038/ajg.2013.63]

13 Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 508-518 [PMID: 19053980 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x]

14 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]

15 Rodríguez-Moyá M, Gonzalez R. Proteomic analysis of the response of Escherichia coli to short-chain fatty acids. *J Proteomics* 2015; 122: 86-99 [PMID: 25845584 DOI: 10.1016/j.jprot.2015.03.033]

16 Royce LA, Liu P, Stebbins MJ, Hanson BC, Jarboe LR. The damaging effects of short chain fatty acids on Escherichia coli membranes. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 8317-8327 [PMID: 23912117 DOI: 10.1007/s00253-013-5113-5]

17 Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, Hinton JC, Van Immerseel F. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 946-949 [PMID: 16391141 DOI: 10.1128/AEM.72.1.946-949.2006]

18 Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314 [PMID: 19404271 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35]

19 Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, Rogers KE, Maslowski KM, Vieira AT, Kranich J, Mackay CR. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2012; 245: 164-176 [PMID: 22168419 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x]

20 Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/BJ20082222]

21 Han X, Song H, Wang Y, Sheng Y, Chen J. Sodium butyrate protects the intestinal barrier function in peritonitic mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4000-4007 [PMID: 26064302]

22 Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentraut SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662-671 [PMID: 25865369 DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005]

23 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]

24 Velasquez-Manoff M. Gut microbiome: the peacekeepers. *Nature* 2015; 518: S3-S11 [PMID: 25715278 DOI: 10.1038/518S3a]

25 Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol* 2014; 35: 507-517 [PMID: 25172617 DOI: 10.1016/j.it.2014.07.010]

26 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]

27 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI:

10.1126/science.1241165]
28 Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 396-406.e1-e10 [PMID: 23665276 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.056]
29 Nepelska M, Cultrone A, Béguet-Crespel F, Le Roux K, Doré J, Arulampalam V, Blottière HM. Butyrate produced by commensal bacteria potentiates phorbol esters induced AP-1 response in human intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e52869 [PMID: 23300800 DOI: 10.1371/journal.pone.0052869]
30 Lopez CA, Kingsbury DD, Velazquez EM, Bäumler AJ. Collateral damage: microbiota-derived metabolites and immune function in the antibiotic era. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 156-163 [PMID: 25121745 DOI: 10.1016/j.chom.2014.07.009]
31 Kamath PS, Phillips SF. Initiation of motility in canine ileum by short chain fatty acids and inhibition by pharmacological agents. *Gut* 1988; 29: 941-948 [PMID: 3396966]
32 Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology* 1988; 95: 1496-1502 [PMID: 3181675]
33 Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* 2010; 138: 1772-1782 [PMID: 20152836 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.053]
34 Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, Anini Y, Blottière H, Lecannu G, Galmiche JP. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol* 1998; 275: G1415-G1422 [PMID: 9843779]
35 Dass NB, John AK, Bassil AK, Crumbley CW, Shehee WR, Maurio FP, Moore GB, Taylor CM, Sanger GJ. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 66-74 [PMID: 17187590 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00853.x]
36 Bajka BH, Clarke JM, Topping DL, Cobiac L, Abeywardena MY, Patten GS. Butyrylated starch increases large bowel butyrate levels and lowers colonic smooth muscle contractility in rats. *Nutr Res* 2010; 30: 427-434 [PMID: 20650351 DOI: 10.1016/j.nutres.2010.06.003]
37 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G429-G437 [PMID: 16973914 DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2006]
38 Ramakrishna BS, Venkataraman S, Srinivasan P, Dash P, Young GP, Binder HJ. Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med* 2000; 342: 308-313 [PMID: 10655529 DOI: 10.1056/NEJM200002033420502]
39 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
40 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 2015; 29: 1395-1403 [PMID: 25550456 DOI: 10.1096/fj.14-259598]
41 Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 521-530. e248 [PMID: 22339879 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x]
42 Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792-1801 [PMID: 21820992 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043]
43 Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschalier A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838 [PMID: 22315951 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x]
44 Mortensen PB, Andersen JR, Arffmann S, Krag E. Short-chain fatty acids and the irritable bowel syndrome: the effect of wheat bran. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 185-192 [PMID: 3033815]
45 Kang DW, DiBaise JK, Ilhan ZE, Crowell MD, Rideout JR, Caporaso JG, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Gut microbial and short-chain fatty acid profiles in adults with chronic constipation before and after treatment with lubiprostone. *Anaerobe* 2015; 33: 33-41 [PMID: 25617726 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.01.005]
46 Treem WR, Ahsan N, Kastoff G, Hyams JS. Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 280-286 [PMID: 8890079]
47 Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-243 [PMID: 16633129]
48 Borthakur A, Gill RK, Hodges K, Ramaswamy K, Hecht G, Dudeja PK. Enteropathogenic Escherichia coli inhibits butyrate uptake in Caco-2 cells by altering the apical membrane MCT1 level. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G30-G35 [PMID: 16150873 DOI: 10.1152/ajpgi.00302.2005]
49 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-519. e114-e115 [PMID: 19903265 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x]
50 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A,

Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]

51 Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535-544 [PMID: 17661757 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x]

52 Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894-1899; quiz 1942 [PMID: 16928253 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x]

53 Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782 [PMID: 9080994]

54 Jeffery IB, Quigley EM, Öhman L, Simrén M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes* 2012; 3: 572-576 [PMID: 22895081 DOI: 10.4161/gmic.21772]

55 Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pyleris E, Pistiki A, Barbatzas C, Brown J, Lee CC, Harkins TT, Kim G, Weitsman S, Barlow GM, Funari VA, Pimentel M. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1076-1087 [PMID: 25865706 DOI: 10.3109/00365521.2015.1027261]

56 Kumar A, Alrefai WA, Borthakur A, Dudeja PK. Lactobacillus acidophilus counteracts enteropathogenic E. coli-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G602-G607 [PMID: 26272259 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2015]

57 Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr* 2008; 100: 297-305 [PMID: 18346306 DOI: 10.1017/S0007114508888733]

58 Fukudo S, Umesaki Y, Imaoka A, Tana C, Handa T, Kanazawa M. Role of microbial fermentation products in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1148 [PMID: 20840721 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01570.x]

59 Matricon J, Gelot A, Etienne M, Lazdunski M, Muller E, Ardid D. Spinal cord plasticity and acid-sensing ion channels involvement in a rodent model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2011; 15: 335-343 [PMID: 20888277 DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.08.005]

60 Załęski A, Banaszkiewicz A, Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 350-353 [PMID: 24868283 DOI: 10.5114/pg.2013.39917]

61 Valeur J, Morken MH, Norin E, Midtvedt T, Berstad A. Intestinal fermentation in patients with self-reported food hypersensitivity: painful, but protective? *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 65-70 [PMID: 21694848]

62 Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128-139 [PMID: 24412617 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007]

63 Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Stojcev Z, Kaczmarek BF, Kaczmarek E, Maik J, Marciniak R, Krokowicz P, Walkowiak J, Drews M. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2013; 15: 204-209 [PMID: 22738315 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03152.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5823

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5823-5828
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

荜茇宁对急性胰腺炎大鼠干扰素-γ及硫氧还蛋白过氧化物酶-4基因的表达影响

陈杏苑, 杨元生, 陈 垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王 晖

陈杏苑, 陈垦, 陈丽舒, 广东药学院临床学院内科学教研室 广东省广州市 510310

杨元生, 广东药学院附属第二医院(新海医院)消化内科 广东省广州市 510300

谢文瑞, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

王晖, 广东药学院中药学院 广东省广州市 510006

陈杏苑, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的发病机制及治疗研究.

广东省科技计划基金资助项目, No. 2012B060300029
广东省医学科学技术研究基金资助项目, No. B2012187
广东药学院科技处-附属第一医院联合自然科学培育基金资助项目, No. GYFYLH201302
广东省中医药局立项基金资助项目, No. 20151283

作者贡献分布: 本文由陈杏苑完成; 杨元生、陈垦、陈丽舒、谢文瑞及王晖审校.

通讯作者: 陈垦, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 510310, 广东省广州市海珠区赤岗南华大道68号, 广东药学院临床学院内科学教研室. chenkenck@126.com
电话: 020-34055856

收稿日期: 2015-10-13
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-28

Effect of piperlonguminine on expression of peroxiredoxin-4 gene in rats with acute pancreatitis

Xing-Yuan Chen, Yuan-Sheng Yang, Ken Chen, Li-Shu Chen, Wen-Rui Xie, Hui Wang

Xing-Yuan Chen, Ken Chen, Li-Shu Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Yuan-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (Xinhai Hospital), Guangzhou 510300, Guangdong Province, China

Wen-Rui Xie, Department of Gastroenterology, the Frist Affiliated Hospital, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Hui Wang, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, No. 2012B060300029; Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, No. B2012187; Department of Scientific Research Management of Guangdong Pharmaceutical University - The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University United Natural Science Fund, No. GYFYLH 201302; Project of Guangdong Provincial TCM Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. 20151283

Correspondence to: Ken Chen, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, 68 Chigang Nanhua Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China. chenkenck@126.com

Received: 2015-10-13
Revised: 2015-10-31
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To observe the effect of piperlonguminine on the expression of peroxidoxin-4 (Prdx-4) in pancreatic tissue and serum levels of inflammatory mediators.

METHODS: Thirty SD rats were randomly divided into a sham operated group (SO

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上一种常见的难治性消化系急腹症, 当前研究认为, 急性炎症反应是该疾病的重要发病机制.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

研发前沿
诸多学者针对不同发病机制学说采用不同药物对急性胰腺炎进行治疗. 近年来研究发现中医药治疗急性胰腺炎有较好的前景. 荜茇宁是中药荜茇根部的提取物. 研究表明, 荜茇宁有抗炎症反应作用. 对荜茇宁在急性胰腺炎中保护机制进行研究, 为荜茇宁应用于临床奠定基础.

group), an SAP group and a piperlonguminine group (P group) with 10 rats in each group. A rat acute pancreatitis model was established by retrograde injection of 5% sodium tauroeholate (0.1 mL/100 g) into the biliopancreatic duct. Sodium tauroeholate was replaced with saline in the SO group. Piperlonguminine (5 mg/kg) was injected intraperitoneally in the P group after model development. The rats were sacrificed 12 h after operation, and pancreatic tissue samples were taken to detect the tissue wet/dry ratio, the expression level of Prdx-4 mRNA and histopathological changes. Serum levels of amylase (AMS) and interferon-γ (IFN-γ) were also measured.

RESULTS: The wet/dry ratio, AMS, IFN-γ and Prdx-4 mRNA in the SO group were significantly lower than those in the SAP group, but these indexes in the P group were significantly higher than those in the SO group ($P < 0.05$). The pancreatic histopathologic score in the P group was lower than that of the SAP group (3.86 ± 1.24 *vs* 8.24 ± 1.67, $P < 0.05$), but higher than that of the SO group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Piperlonguminine can not only reduce the levels of AMS, IFN-γ and Prdx-4 mRNA but also improve pancreatic pathological damage. Piperlonguminine alleviates pancreatitis *via* an anti-inflammatory effect.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Piperlonguminine; Interferon-γ; Peroxiredoxin-4

Chen XY, Yang YS, Chen K, Chen LS, Xie WR, Wang H. Effect of piperlonguminine on expression of peroxiredoxin-4 gene in rats with acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5823-5828 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5823.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5823

摘要

目的: 探讨荜茇宁对胰腺组织硫氧还蛋白过氧化物酶-4(peroxiredoxin-4, Prdx-4)及炎症介质干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)表达的影响机制.

方法: 30只SD大鼠按数字表法随机分成假手术(S)组, 模型[重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)]组, 荜茇宁(P)组, 每组10只. 采用逆行胰胆管注射5%的牛黄胆酸钠(0.1 mL/100 g)建立SAP模型, SO组以生理盐水代替牛黄胆酸钠, P组于建模后立即将荜茇宁注入大鼠腹腔(5 mg/kg), 12 h后处死大鼠留取标本, 大鼠胰腺组织干燥箱烤至恒重后检测干湿比、荧光定量PCR检测Prdx-4 mRNA表达、HE染色观察病理学变化、紫外分光光度计检测血清淀粉酶(amylase, AMS)及ELISA法检测血清IFN-γ变化.

结果: 3组大鼠胰腺组织干湿比、血清AMS和IFN-γ浓度及胰腺组织Prdx-4 mRNA相对表达量比较, SO组和P组均比SAP组明显降低, 但P组比SO组增高, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 病理评分P组比SAP组(3.86分±1.24分 *vs* 8.24分±1.67分, $P<0.05$)降低, 但较SO组高($P<0.05$).

结论: 荜茇宁可降低SAP大鼠血清AMS和IFN-γ水平及下调胰腺组织中Prdx-4 mRNA表达量, 改善胰腺病理损伤, 推测荜茇宁可能通过抗炎作用改善SAP病情.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; 荜茇宁; 干扰素-γ; 硫氧还蛋白过氧化物酶-4

核心提示: 本研究结果提示荜茇宁能通过影响血清干扰素-γ表达及胰腺组织中硫氧还蛋白过氧化物酶-4 mRNA表达, 减轻胰腺组织损伤, 下调血清淀粉酶水平, 对急性胰腺炎起一定保护作用.

陈杏苑, 杨元生, 陈垦, 陈丽舒, 谢文瑞, 王晖. 荜茇宁对急性胰腺炎大鼠干扰素-γ及硫氧还蛋白过氧化物酶-4基因的表达影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5823-5828 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5823.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5823

相关报道
既往文献报道荜茇宁可能能成为治疗各种严重血管炎疾病的候选药物, 其保护机制可能通过抑制高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)信号通路而对疾病产生一定影响.

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为临床常见危重疾病. 尽管目前临床对急性腺炎的诊疗水平不断提高, 但其总体死亡率仍达5%-10%, 其中重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的死亡率高达36%-50%[1]. SAP时, 大量炎症细胞被过度激活并释放白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-10等炎症因子, 从而启动全身炎症反应[2,3]. 因此, 在SAP早期控制炎症反应, 能大大减轻胰腺损伤, 提高患者的生存率和改善预后. 近年研究[4-6]发现,

传统中药苹菱根部提取物菱宁通过调节活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、部分凝血活酶时间和ERK-1/2信号通路等, 对脑神经损伤、抗凝血活性及脂多糖诱导的炎症反应等均有保护作用. 前期我们已进行的SAP后胰腺蛋白组学表达差异性研究, 发现硫氧还蛋白过氧化物酶-4(peroxiredoxin-4, Prdx-4)蛋白在SAP时表达量增多, 中药干预后下降[7]. 本实验围绕该课题前期研究结果, 应用中药苹菱宁处理SAP大鼠, 观察大鼠血清干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)和胰腺病理学等变化, 拟进一步探讨苹菱宁阻断Prdx-4蛋白表达作用, 及Prdx-4在SAP中作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 30只健康成年的SD大鼠, 雌雄各半. 由广东省实验动物中心提供[SCXK(粤)2008-0018]. 按随机数字表法分成假手术(S)组、SAP组、苹菱宁(P)干预组, 每组10只; 牛黄胆酸钠(sigma, USA); 苹菱宁(Biovision, USA); 荧光定量仪(ABI); 酶标仪(BIO-RAD); 低温离心机(Labogene); 电热恒温培养箱(上海精宏).

1.2 方法

1.2.1 造模: 采用逆行胰胆管注射5%的牛黄胆酸钠(0.1 mL/100 g)建立大鼠SAP模型; P组大鼠在SAP建模后立予腹腔注射苹菱宁(5 mg/kg); 假手术大鼠以无菌生理盐水替代牛黄胆酸钠. 建模后12 h处死大鼠. 腹主动脉采血, 分离血清-70 ℃液氮冻存待测. 取部分新鲜胰腺在甲醛(40 g/L)中固定, 常规取材后, 用石蜡包埋, 最后将包埋组织切成4-5 μm厚的切片. 剩余胰腺-70 ℃液氮冻存待测干湿质量比值、Prdx-4 mRNA表达量.

1.2.2 相关指标测定: (1)胰腺干湿质量比测定胰腺组织先称湿质量, 然后置80 ℃烤箱36 h烤干至恒质量, 测大鼠胰腺的干质量. 胰腺组织含水量 = (湿质量-干质量)/湿质量×100%; (2)血清淀粉酶含量测定: 按照南京建成生物工程研究所α-淀粉酶(amylase, AMS)测试盒说明书操作进行; (3)IFN-γ含量测定: 酶联免疫法ELISA, 按照欣博盛生物科技有限公司大鼠IFN-γ试剂盒说明书操作进行.

1.2.3 RT-PCR检测: 应用TRIzol提取SD大鼠胰腺组织RNA, 逆转录合成cDNA. 实时荧光定量PCR法检测胰腺组织中Prdx-4 mRNA的表达. R-Prdx4(扩增片段长度104 bp): 上游引物: 5'-GAGTGATGATCGGTTCCGGA-3'; 下游引物: 5'-GGAGTGATCTGCGACCGAAA-3'; R-GAPDH(扩增片段长度110 bp)内参基因: 上游引物: 5'-AGGGCTGCCTTCTCTTGTGA-3'; 下游引物: 5'-AACTTGCCGTGGGTAGAGTCA-3'. GAPDH和Prdx-4反应体系均20 μL, PCR反应条件均为: 95 ℃ 3 min, 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 30 s, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 30 s, 95 ℃ 15 s, 40个循环.

1.2.4 胰腺病理检查: 胰腺组织放置40 g/L多聚甲醛中固定, 脱水石蜡包埋, 制成石蜡标本, 4 μm切片, 每1例均连续切片, 用于HE染色. 胰腺切片统一由3位病理科医师光镜下观察肺组织病理损害情况. 参照Kusske[8]按照水肿、感染、出血、坏死进行病理组织学评分. 每张切片计算5个视野, 分值之和为总评分, 取平均值进行统计分析.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析. 数据以mean±SD表示. 多组间比较运用单因素方差分析, 两两间比较采用*LDS-t*检验; 病理学评分采用Kruskal-Wallis *H*检验, 检验水准为$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清AMS和IFN-γ含量及胰腺干湿质量比 SO组血清AMS和IFN-γ含量及胰腺干湿质量比值较SAP组降低($P<0.05$), P组血清AMS和IFN-γ含量及胰腺干湿质量比值较SAP组降低($P<0.05$), 但P组较SO组增高($P<0.05$)(表1).

2.2 胰腺组织Prdx-4 mRNA含量 SO组胰腺组织Prdx-4 mRNA相对表达量较SAP组明显降低, P组血清Prdx-4 mRNA相对表达量较SAP组降低, 但P组较SO组增高($P<0.05$)(表1).

2.3 胰腺病理结果 SO组病理评分为0, 各时间点可见胰腺小叶结构清晰, 胰腺细胞极性存在, 腺泡细胞的结构完整. SAP组病理评分为8.24分±1.67分, 可见大量炎症细胞浸润, 有不同程度的出血、坏死, 部分细胞出现核溶解甚至者消失, 残留的腺泡结构表现肿胀, 小叶间质水肿, 细胞极性消失. 而病理评分为3.86分±1.24分, 胰腺组织仅表现为腺泡肿胀, 散发坏死, 炎症浸润程度亦较SAP组轻, 治疗组的胰腺病理评分显著低于SAP组($P<0.05$)(图1).

创新盘点
本文以血清干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)含量及胰腺组织中硫氧还蛋白过氧化物酶-4(peroxiredoxin-4, Prdx-4)mRNA含量为切入点, 研究苹菱宁对大鼠急性胰腺炎病变保护的作用机制.

应用要点
抑制IFN-γ及Prdx-4 mRNA表达, 是荜茇宁治疗急性胰腺炎的机制之一.

表 1 大鼠胰腺干湿质量比值、Prdx-4 mRNA表达量及血清AMS含量、IFN-γ含量测定 (n = 10, mean ± SD)

分组	干湿质量比值	AMS(U/L)	IFN-γ(pg/mL)	Prdx-4 mRNA
SO组	3.303 ± 0.218	1368.833 ± 132.347	14.595 ± 5.283	1.075 ± 2.014
SAP组	4.40 ± 0.192	4572.667 ± 272.518	29.162 ± 3.842	7.396 ± 2.540
P组	4.03 ± 0.025	3516.667 ± 332.786	24.141 ± 7.133	4.453 ± 3.230
*F*值	65.845	236.898	4.541	1.999
*P*值	<0.000	<0.000	<0.048	<0.025

SO组: 假手术组; SAP组: 重症急性胰腺炎组; P组: 荜茇宁组; AMS: 淀粉酶; Prdx-4: 硫氧还蛋白过氧化物酶-4; IFN-γ: 干扰素-γ.

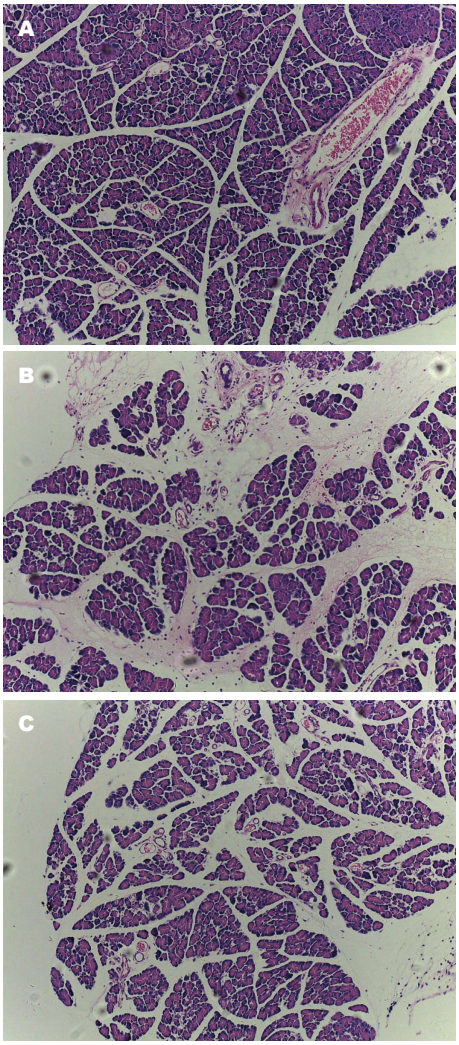


图 1 各组大鼠胰腺病理学改变(HE × 100). A: 假手术组; B: 12 h重症急性胰腺炎组; C: 荜茇宁处理后12 h重症急性胰腺炎组.

3 讨论

目前关于AP的发病机制尚不完全明确, 主要学说有: 胰腺自身消化学说、胰腺细胞内钙超载学说、炎症介质学说、细胞凋亡学说、肠道细菌易位学说等[9,10]. 诸多学者针对上述学说采用不同药物对SAP进行治疗, 如非肽类蛋白抑制剂、钙离子通道阻滞剂、氧自由基清除剂等. 近年来研究发现中医药治疗SAP有较好的前景. 荜茇是广泛应用于临床的中药, 荜茇宁是荜茇根部的提取物. 研究[4]表明, 荜茇宁能减少ROS的产生, 有保护神经元功能. 此外, 荜茇宁还具有抗血小板聚集, 降血脂, 抗黑素生成及抗高迁移率蛋白1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)介导的炎症反应等[11,12]. 本研究发现, 荜茇宁干预后P组大鼠胰腺组织含水量、AMS水平较SAP组有明显下降(P<0.05). 光镜下观察, P组大鼠胰腺小叶结构完整性、间质水肿及炎症细胞浸润程度等虽较SO组严重, 但较SAP组轻, 进而证实了荜茇宁对SAP胰腺损伤具有保护作用.

炎症细胞和炎症介质在炎症疾病进程中有着关键作用, 这一观点已被公认. AP早期炎症反应主要与胰腺实质、胰周的巨噬细胞及中性粒细胞浸润有关, 其大量释放各种炎症介质, 引起胰腺损伤. 荜茇宁能抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和IL-6等炎症因子表达, 抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)激活, 降低脂多糖诱导脓毒症的死亡率. 上述研究提示荜茇宁能通过抑制炎症因子表达, 对脂多糖诱导的炎症反应起保护作用[6]. 另一方面, Park等[13]发现炎症时TLR-4表达增加, TLR-4可作为HMGB1受体与HMGB1结合, 通过MyD88依赖性途径, 使TNF-α释放及NF-κB的移位, 最终导致炎症因子IFN-γ等大量表达. Ku等[12]研究提示, 荜茇宁能通过抑制HMGB1表达, 及抑制HMGB1介导的渗透性增高及白细胞迁移, 减轻炎症的严重

程度. IFN-γ在免疫反应中起重要的调节作用, T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞以及单核巨噬细胞能产生大量的IFN-γ, IFN-γ能诱导NF-κB等炎症因子释放[14]. 本研究结果提示, 荜茇宁可下调SAP时IFN-γ的含量, 推测上述现象与荜茇宁通过抑制HMGB1表达, 减少HMGB1和TLR-4受体结合, 从而减少炎症因子表达有关.

Prdxs家属是一类具有过氧化氢酶活性的抗氧化蛋白, 广泛存在于原核生物和真核生物中. 其家族有6个成员, 分子量在22-27 kDa之间[15]. Prdx-4是该家族蛋白中唯一一个外分泌蛋白, 其主要分布于胰腺、肝脏、脑以及睾丸组织[16]. 由于Prdx-4属于外分泌蛋白, 其有望成为SAP的诊断标志物. Prdx-4不但能调节血栓素A2和表皮生长因子表达, 对NF-κB的表达也起重要调节作用[17]. 在炎症反应中, 抗原、有丝分裂素等能刺激、活化$CD4^+$ Th、$CD8^+$ T细胞、NK细胞巨噬细胞及B细胞等, 导致IFN-γ、IL-1β、NF-κB等炎症介质表达增加, 加重炎症反应[18]. Prdx-4能有效抑制T细胞的浸润, 预防B细胞产生ROS, 并及时清除过量的ROS, 减少炎症反应程度[16]. 本研究中, SO组胰腺组织Prdx-4 mRNA相对表达量较SAP组明显降低(P<0.05), P组胰腺组织Prdx-4 mRNA相对表达量较SAP组降低(P<0.05), 但P组较SO组增高(P<0.05). 总之, 我们考虑Prdx-4处于IFN-γ等炎因子介质激活通路下游, 当IFN-γ表达增加时, 能诱导下游Prdx-4表达增加并反馈性抑制T细胞浸润. 而给予荜茇宁处理后, 其抑制IFN-γ等炎介质表达, 从而导致*Prdx-4*基因激活减少, 进而使Prdx-4 mRNA相对表达量减少.

以上研究表明荜茇宁能下调AMS、IFN-γ含量, 减轻胰腺及全身炎症反应, 阻断AP的发生过程. 而炎症因子能激活*Prdx-4*基因表达, 表达增加的Prdx-4蛋白能负反馈抑制炎症因子, 在炎症反应用起到保护作用. 此外, 对于荜茇宁通过哪些机制抑制炎症反应, 以及Prdx-4与IFN-γ等炎症因子之间的信号通路关系, 仍有待我们进一步研究.

4 参考文献

1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415, 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]

2 Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 491-497 [PMID: 17448682]

3 Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor-κB in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 202-210 [PMID: 23041324 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.059]

4 Wang H, Liu J, Gao G, Wu X, Wang X, Yang H. Protection effect of piperine and piperlonguminine from Piper longum L. alkaloids against rotenone-induced neuronal injury. *Brain Res* 2015 Jul 29. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26232071 DOI: 10.1016/j.brainres.2015.07.029]

5 Lee W, Yoo H, Ku SK, Kim JA, Bae JS. Anticoagulant activities of piperlonguminine in vitro and in vivo. *BMB Rep* 2013; 46: 484-489 [PMID: 24148768]

6 Lee W, Yoo H, Kim JA, Lee S, Jee JG, Lee MY, Lee YM, Bae JS. Barrier protective effects of piperlonguminine in LPS-induced inflammation in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol* 2013; 58: 149-157 [PMID: 23619565 DOI: 10.1016/j.fct.2013.04.027]

7 杨元生, 陈垦, 叶昇, 石星亮, 杜政委, 崔淑兰, 王晖. 清胰颗粒干预重症急性胰腺炎后胰腺蛋白组学表达差异性研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 60-67

8 Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. *Surgery* 1996; 120: 284-288; discussion 289 [PMID: 8751594]

9 Song JM, Liu HX, Li Y, Zeng YJ, Zhou ZG, Liu HY, Xu B, Wang L, Zhou B, Wang R. Extracellular heat-shock protein 70 aggravates cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chin Med J* (Engl) 2008; 121: 1420-1425 [PMID: 18959120]

10 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689 [PMID: 17468930]

11 Ku SK, Kim JA, Bae JS. Piperlonguminine downregulates endothelial protein C receptor shedding in vitro and in vivo. *Inflammation* 2014; 37: 435-442 [PMID: 24127121 DOI: 10.1007/s10753-013-9756-2]

12 Ku SK, Kim JA, Bae JS. Vascular barrier protective effects of piperlonguminine in vitro and in vivo. *Inflamm Res* 2014; 63: 369-379 [PMID: 24468889 DOI: 10.1007/s00011-014-0708-6]

13 Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, Svetkauskaite D, Kim JY, Strassheim D, Sohn JW, Yamada S, Maruyama I, Banerjee A, Ishizaka A, Abraham E. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C917-C924 [PMID: 16267105]

14 Tamai R, Sugawara S, Takeuchi O, Akira S, Takada H. Synergistic effects of lipopolysaccharide and interferon-gamma in inducing interleukin-8 production in human monocytic THP-1 cells is accompanied by up-regulation of CD14, Toll-like receptor 4, MD-2 and MyD88 expression. *J Endotoxin Res* 2003; 9: 145-153 [PMID: 12831455]

15 Neumann CA, Fang Q. Are peroxiredoxins tumor suppressors? *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 375-380 [PMID: 17616437]

名词解释

血清干扰素(IFN): 由英国科学家Isaacs于1957年利用鸡胚绒毛尿囊膜研究流感病毒干扰现象时首先发现的, 是一种细胞因子, 具有抑制细胞分裂, 调节免疫, 抗病毒, 抗肿瘤等多种作用. 其本质是蛋白质, 类型可分为α, β, γ, ω等几种. IFN能诱导细胞对病毒感染产生抗性, 是目前最主要的抗病毒感染和抗肿瘤生物制品.

同行评价

本研究设计合理、严谨, 内容新颖, 本研究发现萼茭宁能改善大鼠急性胰腺炎胰腺病理损伤, 萼茭宁可降低血清IFN-γ水平及下调胰腺组织中Prdx-4 mRNA表达量, 推测萼茭宁可能通过抑制炎症反应改善急性胰腺炎病情. 对胰腺炎的治疗等有一定价值.

16 Yamada S, Ding Y, Sasaguri Y. Peroxiredoxin 4: critical roles in inflammatory diseases. *J UOEH* 2012; 34: 27-39 [PMID: 22428456]
17 Jin DY, Chae HZ, Rhee SG, Jeang KT. Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 1997; 272: 30952-30961 [PMID: 9388242]
18 Schindler H, Lutz MB, Röllinghoff M, Bogdan C. The production of IFN-gamma by IL-12/IL-18-activated macrophages requires STAT4 signaling and is inhibited by IL-4. *J Immunol* 2001; 166: 3075-3082 [PMID: 11207258]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5829

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5829-5842
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

P53状态与食管鳞癌预后及临床病理特征关系的系统评价

马怀幸, 刘伟巍, 李世伟, 李苏宜

马怀幸, 刘伟巍, 李世伟, 李苏宜, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科 安徽省合肥市 230031

马怀幸, 住院医师, 主要从事食管鳞癌内科诊疗, 恶性疾病代谢治疗方向的研究.

2015年度安徽省自然科学基金资助项目, No. 1508085MH176

作者贡献分布: 李苏宜提出科学问题、设计及修改文章; 马怀幸收集整理分析资料, 写作文章; 刘伟巍与李世伟参与资料收集.

通讯作者: 李苏宜, 教授, 主任医师, 医学博士, 230031, 安徽省合肥市环湖东路107号, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科. njlisuyi@sina.com
电话: 0551-65320517

收稿日期: 2015-09-27
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-28

Relationship between P53 status and prognosis and clinicopathologic characteristics in esophagus squamous cell carcinoma: A systematic review

Huai-Xing Ma, Wei-Wei Liu, Shi-Wei Li, Su-Yi Li

Huai-Xing Ma, Wei-Wei Liu, Shi-Wei Li, Su-Yi Li, Department of Nutrition and Metabolism of Oncology, Affiliated to Anhui Cancer Hospital, Hefei 230031, Anhui Province, China

Supported by: 2015 Anhui Provincial Natural Science Foundation, No. 1508085MH176

Correspondence to: Su-Yi Li, Professor, Chief Physician, Department of Nutrition and Metabolism of Oncology, Affiliated to Anhui Cancer Hospital, 107 Huanhu East Road, Hefei 230031, Anhui Province, China. njlisuyi@sina.com

Received: 2015-09-27
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the prognostic role of *p53* status and its relationship with clinicopathologic characteristics in esophagus squamous cell carcinoma (ESCC).

METHODS: A systematic search of PubMed, SCI-Ex-panded, EMBASE, the Cochrane library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Database (CBM), and science and technology periodical database (VIP) was performed. Related references were also searched for additional clinical studies. Two reviewers independently performed screening of identified studies and data extracting according to inclusion and exclusion criteria. The quality assessment was conducted on the basis of the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS). The evaluation of the publication bias of the included studies and data synthesis were performed with RevMan 5.3. A fixed-effect or random effects model was adopted according to heterogeneity.

RESULTS: A total of 85 studies involing 8825 cases met the inclusion criteria. The experimental group (4608 cases) was positive for either *p53* gene mutation or protein expression, and the control group (4217 cases) was negative for either *p53* gene mutation or protein expression. The pooled hazard ratio (HR) for OS was 1.35 (95%CI: 1.23-1.47, $P < 0.00001$; heterogeneity: $P = 0.39$, $I^2 = 5\%$). The pooled risk ratio (RR) for the 5-year and 3-year

背景资料
我国属于食管癌的高发区, 年发病率居恶性肿瘤的第5位, 年死亡率居第4位. 食管癌预后较差, 5年生存率不到20%. P53是目前研究最多的分子标志物之一, 但目前研究显示P53状态与食管鳞癌的预后及临床病理特征间关系存在不一致结论, 故行该研究进一步明确.

同行评议者
吕宾, 教授, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

研发前沿
探寻食管癌预后、疗效评估相关预测因子, 为制定相应的临床干预措施提供思路, 是提升其临床疗效的切入点之一. P53作为研究热点之一, 大量研究探讨了其与食管癌预后、疗效的关系以及*p53*基因治疗的可行性.

survival rates was 0.73 (95%CI: 0.62-0.87, P = 0.0003; heterogeneity: P = 0.001, I^2 = 50%) and 0.87 (95%CI: 0.74-1.02, P = 0.09; heterogeneity: P = 0.28, I^2 = 18%). *p53* gene mutation or protein expression was significantly associated with poorer T stage (RR = 1.09, P = 0.004), N stage (RR = 1.24, P < 0.00001), M stage (RR = 1.65, P < 0.00001), TNM stage (RR = 1.25, P < 0.00001) and differentiation degree (RR = 1.06, P = 0.03). However, there were no association between P53 status and vascular invasion, tumor location, size, age or gender in ESCC (P > 0.05).

CONCLUSION: *p53* gene mutation or protein expression abnormality is a marker of poor prognosis in patients with ESCC. Meantime, patients with P53 abnormalities are associated with higher depth of invasion, higher rate of lymph node metastasis and distant metastasis, later TNM stage, and poorer grade of differentiation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagus squamous cell carcinoma; P53; Prognosis; Clinicopathologic characteristics; Systematic review

Ma HX, Liu WW, Li SW, Li SY. Relationship between P53 status and prognosis and clinicopathologic characteristics in esophagus squamous cell carcinoma: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5829-5842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5829.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5829

摘要

目的: 系统评价*p53*基因突变和/或蛋白表达异常对食管鳞癌预后影响及其与临床病理特征之间的关系.

方法: 系统检索PubMed、SCI-Ex-panded、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP); 并追踪已获文献的参考文献. 纳入有关的临床对照研究. 根据预先设定的纳入和排除标准, 2名研究者独立对文献进行筛选及数据提取. 根据Newcastle-Ottawa scale(NOS)标准对文献质量进行评估; 采用Revman5.3软件进行发表偏倚评估及数据综合; 根据异质性的大小采用固定或随机效应模型.

结果: 共有85项研究(8825例)符合纳入标准, *p53*基因突变、P53蛋白表达异常4608例(研究组), P53野生型/蛋白表达阴性4217例(对照组). 纳入研究两组间OS的风险比(hazard ratio, HR) 为1.35(95%CI: 1.23-1.47, P<0.00001, 异质性P = 0.39, I^2 = 5%); 两组间5年生存率的危险比(risk ratio, RR)为0.73(95%CI: 0.62-0.87, P = 0.0003, 异质性P = 0.001, I^2 = 50%); 3年生存率的RR值为0.87(95%CI: 0.74-1.02, P = 0.09, 异质性P = 0.28, I^2 = 18%). P53突变/蛋白表达异常的食管鳞癌的T分期(RR = 1.09, P = 0.004)、N分期(RR = 1.24, P<0.00001)、M分期(RR = 1.65, P<0.00001)、TNM分期(RR = 1.25, P<0.00001)更晚, 分化程度(RR = 1.06, P = 0.03)更差; 而P53状态与肿瘤的血管侵犯、位置、大小及患者年龄、性别间无明显相关性(均P>0.05).

结论: P53突变/蛋白表达异常是食管鳞癌预后不良的标志物之一. 同时, P53突变/蛋白表达异常的患者较对照组肿瘤浸润深度更深、淋巴结及远处转移率更高、TNM分期更晚、分化程度更差.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管鳞癌; P53; 预后; 临床病理特征; 系统评价

核心提示: 本文纳入85篇国内外关于P53状态与食管鳞癌的预后或临床病理特征间关系的研究, 对文献质量及发表偏倚进行评估, 对数据进行提取分析, 得出*p53*突变是食管鳞癌预后不良的标志物之一, 为临床决策提供可靠的证据.

马怀幸, 刘伟巍, 李世伟, 李苏宜. P53状态与食管鳞癌预后及临床病理特征关系的系统评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5829-5842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5829.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5829

0 引言

2015年国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)全球肿瘤学统计报告显示[1]: 2012年全球食管癌新增数为455800例, 死亡400200例, 其中男性患者居所有新发肿瘤的第7位, 病死率居第6位, 主要病理类型有鳞癌和腺癌. 高发区分布在东亚、东非和南非一带, 高发区90%以上患者为食管鳞癌(esophagus squamous cell carcinoma, ESCC).

中国处于高发区, 年发病率居第5位, 年死亡率居第4位[2]. 即使接受根治术的患者, 由于局部复发或远处转移, 5年生存率也难以达到20%[3]. 探寻ESCC预后、疗效评估相关预测因子, 为制定相应的临床干预措施提供思路, 是显著提升ESCC临床疗效的切入点之一.

*p53*基因是一种抑癌基因, 定位于染色体17P13.1上, 编码393个氨基酸组成的核内磷酸化蛋白, 在人类恶性病变过程中超过50%的肿瘤发生突变, 包括食管癌; 突变在外显子5-8多见, 主要集中在DNA结合域的100-300位点[4]. 野生型P53与细胞周期的阻滞、衰老、凋亡及自噬相关, 而P53突变后失去抑制肿瘤衰老、凋亡能力, 进而促进肿瘤的发生、发展. P53突变与食管癌的疗效预测、预后的关系以及基因治疗的研究一直是研究者的焦点之一. 2013年, Zhang等[5]对28篇文献的数据进行荟萃分析, 结果显示, P53野生型食管癌患者治疗反应率明显高于突变者, 风险比(risk ratio, RR)为1.09(P = 0.003); Shimada等[6]对10例不能行根治术、对放化疗不敏感的进展期ESCC患者予以*p53*基因治疗, 其中9例达到稳定, 且安全性和耐受性均可. 但目前关于P53状态与ESCC预后及临床病理特征的关系仍存在不一致结论, 故收集有关研究进行Meta分析, 进一步明确*p53*基因突变或蛋白过表达对ESCC预后的影响及其与临床病理特征间的关系, 为临床提供可靠证据.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索以下数据库: PubMed、SCI-Ex-panded、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库(Chinese Biomedical Database, CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP science and technology periodical database). 英文检索词: “P53 or TP53 or P53 protein or P53 mutation”, “esophageal or esophagus”, “neoplasms or carcinoma or cancer or tumor”, “squamous or squamous cell”, “prognos* or surviv*”, “clinicopathologic or clinical pathological”, and “features or factors or characteristics or parameters”. 中文检索词: “食管鳞癌或食管癌”、“P53”、“预后”、“病理特征”. 发表年限为1994-01/2015-05. 同时追踪所获得文献的相关参考文献.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)纳入研究为公开发表的临床对照研究, 探讨*p53*基因突变或蛋白表达异常与ESCC预后或临床病理特征间关系; (2)纳入人群为病理学确诊的ESCC, 无起病部位、年龄、性别、治疗方案、地域限制; (3)研究组为*p53*基因突变或蛋白表达异常ESCC患者, 对照组为*p53*基因野生型或蛋白表达阴性ESCC; (4)结局指标: 总生存期(overall survival, OS)、5年生存率、3年生存率; P53与临床病理特征(肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、分化程度、血管侵犯、位置、大小、年龄、性别)间关系; (5)纳入语种为英文或中文; (6)样本量≥40. 排除标准: 综述、Meta分析、系统评价、摘要、学位论文; 动物研究; 研究中含食管腺癌或未给出病理类型; 数据不全或无法提取; 重复研究或部分数据有重复的研究.

1.2.2 文献质量评估: 根据Newcastle-Ottawa scale(NOS)文献质量评估标准[7]由2位研究者对所纳入的研究独立进行质量评估. 该评估主要从病例的选择、人群的可比较性及结局指标的报道随访情况进行, 最高为9星, NOS≥6星为较高质量文献. 如意见不一致时通过讨论决定.

1.2.3 数据提取: 根据纳入标准, 2位研究者在互不知情的情况下独立对检索的原始文献进行评估; 如有异议, 则获取全文进一步决定. 同样, 由2位研究者独立提取纳入文献的数据, 包括一般情况(作者、发表年份、样本大小)、研究背景、试验特点(试验设计、质量评估、随访)、纳入人群(年龄、性别、纳入及排除标准)及结局指标(预后指标、临床病理特征指标)等.

1.2.4 异质性及敏感性分析: 采用Cochrane协作网提供卡方检验分析各研究间的异质性, 如异质性P≤0.1、I^2 >50%, 认为其异质性较大; 反之, 认为研究间异质性较小. 如P值和I^2有冲突时, 以P值作为选择依据. 必要时对文献质量高低间研究进行敏感性分析.

1.2.5 发表偏倚评估: 对纳入文献采用漏斗图进行发表偏倚评估.

统计学处理 二分变量采用RR、与时间相

相关报道
Xu等纳入830例中国患者的研究显示P53蛋白表达阳性的食管鳞癌患者OS及PFS更差, 同时淋巴结转移率更高, 肿瘤分化程度更差. Murata等对266例日本患者的研究显示P53与食管鳞癌的预后及与TNM分期, 病理学分级等均无明显相关性.

创新盘点

本文严格遵守系统评价标准, 对国内外已发表的大量相关文献(85篇)进行系统、客观的质量评估及数据处理, 得出准确可靠的结论, 为临床决策提供有价值的参考依据.

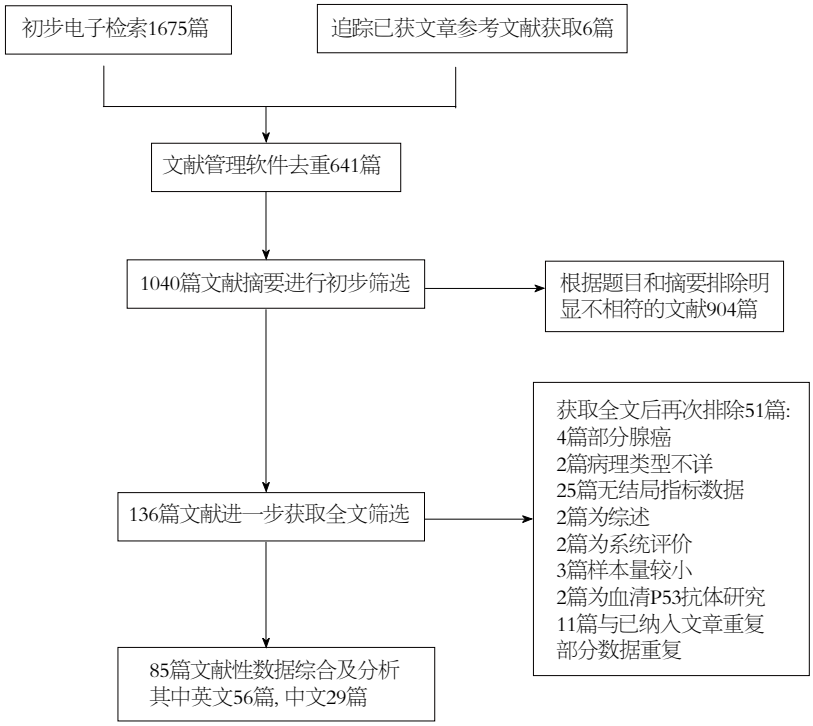


图 1　文献筛选流程图.

关变量采用危险比(hazard ratio, HR)及其95%可信区间(confidence intervals, CI)进行数据统计及综合. HR值由文中生存曲线直接算出或经多/单生存因素分析模型计算出, 如同时有单因素及多因素分析结果, 取多因素分析值. 数据采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行处理, 根据异质性大小选取固定或随机效应模型, 异质性小者选取固定效应模型. 异质性大者首先寻找异质性大的原因, 包括数据提取、输入是否有误, 临床特征或方法学是否差别较大等, 如排除这些原因后采用随机效应模型进行分析.

2 结果

2.1 文献筛选及基线特点　文献筛选流程如图1, 根据检索策略初步检索到文献1681篇, 文献管理软件初步去重后剩余1040篇, 根据题目和摘要排除明显不符合标准904篇, 初步纳入136篇, 获取全文后进一步排除51篇, 最终纳入85篇[8-92], 其中英文56篇, 中文29篇, 共8825例, 研究组4608例(英文3261例, 中文1347例), 对照组4217例(英文3069例, 中文1148例), 研究样本量在40-830之间, 平均为103.8, P53阳性率在27.5%-75.4%之间. 使用免疫组织化学法检测P53蛋白表达的73篇, PCR检测*p53*基因突变的3篇, 同时使用免疫组织化学及PCR检测的9篇, 纳入研究基线特点如表1.

2.2 文献质量评估　根据NOS文献质量评估标准对纳入文章进行评估, 所纳入文献的NOS<6星的仅有4篇[10,14,42,50], 文献质量相对较高, 具体结果如表1.

2.3 结局指标

2.3.1 预后指标: (1)OS: 共32项研究4275例(研究组2088例, 对照组2187例)给出OS的HR或多/单因素分析值, 综合的HR值为1.35(95%CI: 1.23-1.47, P<0.00001, 异质性P = 0.39, I^2 = 5%), 研究间异质性较小, 采用固定效应模型分析. 结果显示*p53*基因突变或蛋白过表达ESCC患者较对照组总生存期明显缩短, 预后更差(图2); (2)5年生存率: 共28项研究2402例(研究组1237例, 对照组1165例)给出5年生存率值, 综合的RR值0.73(95%CI: 0.62-0.87, P = 0.0003, 异质性P = 0.001, I^2 = 50%), 研究间异质性较大, 采用随机效应模型分析. 结果显示, 研究组5年生存率明显低于对照组, 差别有统计学意义(图3); (3)3年生存率: 10项研究788例(研究组418例, 对照组370例)给出3年生存率值, 结果显示, 两组间差异无统计学意义(RR = 0.87, 95%CI: 0.74-1.02, P = 0.09, 异质性P = 0.28, I^2 = 18%), 研究间异质性较小, 采用固定效应模型(图4).

表 1 纳入文献基线特点及NOS文献质量评估结果

作者/出版年	地区	样本量	检测方法	P53阳性/阴性	治疗方案	预后指标	*P*值	NOS
Huang等[86]2014	中国	118	IHC	58/60	手术	OS	<0.05	8
Shang等[88]2014	中国	590	IHC	232/307	手术	OS	<0.05	6
Yao等[89]2014	中国	136	IHC	57/79	/	OS	<0.05	7
Xu等[87]2014	中国	830	IHC	305/525	手术	OS、PFS	<0.05	7
Okamoto等[84]2013	日本	86	IHC	57/29	手术	5年生存率	>0.05	7
Wang等[85]2013	中国	114	IHC	61/53	手术+放化疗	OS、5年生存率	>0.05	7
Yen等[78]2011	台湾	132	IHC	69/63	手术	OS、PFS	<0.05	8
Luo等[79]2011	中国	134	IHC	56/78	手术	5年生存率	>0.05	8
Egashira等[80]2011	日本	94	PCR/IHC	53/41	手术	OS	>0.05	7
Taghavi等[72]2010	伊朗	80	IHC	45/35	手术或其他	OS	>0.05	8
Kaneko等[73]2010	日本	57	PCR	25/32	放化疗	3年生存率	>0.05	7
Yamasaki等[74]2010	日本	97	PCR/IHC	46/51	放化疗、手术	OS	>0.05	7
Makino等[75]2010	日本	64	PCR/IHC	20/44	放化疗、手术	OS	>0.05	6
Cheng等[68]2009	台湾	119	IHC	61/58	手术	5年生存率	>0.05	7
Nam等[67]2008	韩国	51	IHC	14/37	放化疗	2年生存率	>0.05	7
Hsu等[66]2008	台湾	68	IHC	43/25	手术	5年生存率	>0.05	6
Inoue等[65]2008	日本	65	IHC/PCR	39/26	手术	OS	>0.05	7
kii等[62]2007	日本	51	IHC	17/34	放化疗	OS	>0.05	6
Han等[61]2007	土耳其	40	IHC	20/20	手术	OS	>0.05	7
Okumura等[57]2006	日本	222	IHC	104/118	手术	OS、DFS	>0.05	8
Kunisaki等[56]2006	日本	41	PCR	25/16	放化疗	OS	>0.05	8
Gibault等[54]2005	法国	107	IHC	71/36	手术、放化疗	OS	>0.05	6
Matsumoto等[51]2004	日本	137	IHC	90/47	手术	OS	>0.05	7
Takeuchi等[52]2004	日本	90	IHC	47/43	手术	OS	>0.05	7
Cao等[53]2004	中国	92	IHC/PCR	47/45	手术	5年生存率	<0.05	7
Rosa等[48]2003	巴西	47	IHC	25/22	手术	OS、5年生存率	>0.05	7
Kishi等[47]2003	日本	150	IHC	101/49	手术	OS	>0.05	7
G ü ner等[46]2003	德国	53	IHC/PCR	39/14	手术	OS	>0.05	6
Shimada等[36]2002	日本	52	IHC	30/22	放化疗	5年生存率	>0.05	7
Takeno等[40]2002	德国	71	IHC	45/26	手术	OS	>0.05	8
Liu等[37]2002	中国	50	IHC	22/28	手术	/	/	6
Shinohara等[41]2002	日本	114	IHC	81/33	手术	OS	>0.05	6
Ahn等[35]2002	韩国	79	IHC	41/38	手术	0S	>0.05	7
Noguchi等[39]2002	德国	71	IHC	45/26	手术	OS	>0.05	7
Makoto等[38]2002	日本	96	IHC	44/52	手术	5年生存率	>0.05	6
Kato等[31]2001	日本	89	IHC	49/40	手术	5年生存率	>0.05	7
Hsia等[34]2001	台湾	40	IHC	29/11	手术	5年生存率	>0.05	6
Okuda等[30]2001	日本	57	PCR	43/14	手术	OS	>0.05	7
Koide等[32]2001	日本	60	IHC	37/23	手术	/	/	7
Chino等[33]2001	日本	77	IHC	54/23	手术	/	/	7
Ikeguchi等[29]2000	日本	191	IHC	112/79	手术	5年生存率	>0.05	6
Natsugoe等[20]1999	日本	111	IHC	47/64	手术	5年生存率	>0.05	7
Shimada等[26]1999	日本	116	IHC	50/66	手术、放化疗	OS	>0.05	8
Lam等[23]1999	香港	153	IHC	98/55	手术	OS	>0.05	8
Hirai等[27]1999	日本	64	IHC	31/33	手术、放化疗	OS	>0.05	8
Kanamoto等[28]1999	日本	239	IHC	115/124	手术	OS	>0.05	8
Ikeda等[19]1999	日本	53	IHC	38/15	手术	5年生存率	<0.05	7
Hashimoto等[21]1999	日本	71	IHC	47/24	手术、放化疗	OS	>0.05	7
Nita等[22]1999	巴西	62	IHC	31/31	手术	3、5年生存率	>0.05	6
Inada等[25]1999	日本	40	IHC	21/19	手术	5年生存率	>0.05	7

应用要点

P53突变或蛋白表达异常是食管鳞癌预后不良的标志物之一. 同时, P53与TNM分期及肿瘤分化程度的关系进一步支持其与预后的关系. P53在食管癌预后、疗效预测及治疗中有较大的指导价值, 值得进一步探讨.

名词解释

异质性: 广义上的异质性用于描述参与试验的干预措施和多个研究测量结果的变异, 即各研究的内在真实性变异, 包括临床异质性、方法学异质性、统计学异质性; 狭义上的专指统计学异质性, 用于描述多个研究中效应量的变异程度, 也可以用于描述除偶然机会外, 多个研究间存在的差异.

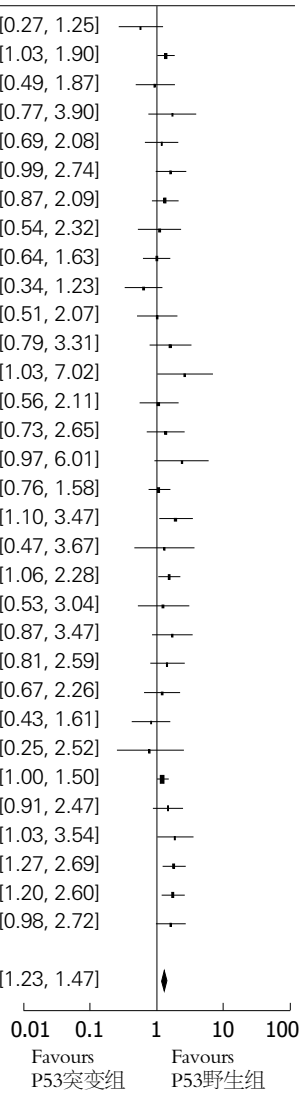
Kobayashi等[24]1999	日本	42	PCR	14/28	手术	5年生存率	>0.05	8
Ishikawa等[12]1997	日本	73	IHC/PCR	36/37	手术	/	/	7
Chanvitan等[11]1995	加拿大	80	IHC	40/40	手术	OS	<0.05	8
Nakamura等[10]1995	日本	61	IHC/PCR	32/29	手术	OS	<0.05	5
Sarbia等[8]1994	德国	204	IHC	137/67	手术	OS	>0.05	7
Wang等[9]1994	中国	100	IHC	65/35	手术	3、10年生存率	<0.05	7
陈少平等[91]2014	中国	102	IHC	56/46	手术	OS	>0.05	7
宁忠华等[92]2014	中国	222	IHC	123/99	手术、放疗	5年生存率	<0.05	8
童永平[90]2014	中国	154	IHC	88/66	手术	/	/	7
李俭杰等[83]2012	中国	96	IHC	47/49	手术	5年生存率	P>0.05	6
阿不力孜等[82]2012	中国	50	IHC	19/31	手术	/	/	6
罗永富[81]2011	中国	66	IHC	32/34	手术	5年生存率	>0.05	7
黄俊辉等[77]2010	中国	62	IHC	30/32	手术	/	/	6
犹东等[76]2010	中国	56	IHC	32/24	手术	OS	>0.05	7
杨胜利等[71]2009	中国	85	IHC	38/47	手术	/	/	8
苗战会等[70]2009	中国	62	IHC	30/32	手术	/	/	7
杨含金等[69]2009	中国	53	IHC	34/19	手术	3、5年生存率	>0.05	7
刘立刚等[64]2007	中国	100	IHC	44/56	手术	/	/	7
薛丽燕等[63]2007	中国	116	IHC	43/73	手术	5年生存率	>0.05	7
杨宣琴等[58]2006	中国	56	IHC/PCR	34/22	手术	3年生存率	<0.05	7
李超霞等[60]2006	中国	85	IHC	60/25	手术	/	/	7
王忠明等[59]2006	中国	50	IHC	37/13	手术	/	/	6
马锴等[55]2005	中国	60	IHC	39/21	手术	/	/	6
郑毓任等[49]2003	中国	43	IHC	29/14	手术	/	/	6
高琨等[50]2003	中国	69	IHC	33/36	/	/	/	5
孙瑞清等[42]2002	中国	94	IHC	62/32	手术	5年生存率	<0.05	5
柳德斌等[44]2002	中国	76	IHC	46/30	手术	/	/	7
柳宏等[43]2002	中国	56	IHC	27/29	手术	5年生存率	>0.05	7
陈守惠等[45]2002	中国	112	IHC	49/63	手术	3年生存率	<0.05	7
谢德荣等[17]1999	中国	63	IHC	39/24	手术	OS	<0.05	6
王建芳等[18]1999	中国	80	IHC	46/34	手术	5年生存率	<0.05	6
张惠忠等[16]1999	中国	65	IHC	39/26	手术	1年生存率	>0.05	8
金玲等[14]1998	中国	117	IHC	69/48	手术	3年生存率	>0.05	5
陈志坚等[15]1998	中国	64	IHC	37/27	放疗	5年生存率	>0.05	7
廖琼等[13]1998	中国	181	IHC	85/96	/	2年生存率	>0.05	7

IHC: 免疫组织化学; OS: 总生存率; DFS: 无病生存率.

2.3.2 *p53*基因突变或蛋白过表达与患者临床病理特征间关系: (1)与T分期关系: 38项研究4724例(研究组2353例, 对照组2371例)报道了P53状态与T分期关系, 将T1+T2及T3+T4分期分别研究. 结果显示P53突变或蛋白过表达的食管鳞癌患者T3+T4比例较对照组高(RR = 1.09, 95%CI: 1.03-1.15, P = 0.004, 异质性P = 0.03, I^2 = 33%); T1+T2分期在研究组的比例较对照组低(RR = 0.86, 95%CI: 0.80-0.93, P<0.0001, 异质性P = 0.19, I^2 = 16%). 根据异质性大小, 分别采用随机和固定效应模型分析; (2)与N分期关系: 53项研究5860例(研究组2970例, 对照组2890例)报道了P53状态与N分期关系. 结果显示研究组淋巴结阳性的比例较对照组明显高, RR值为1.24(95%CI: 1.15-1.34, P<0.00001, 异质性P<0.0001, I^2 = 48%), 研究间异质性较大, 采用随机效应模型分析; (3)与M分期关系: 16项研究1564例(研究组885例, 对照组679例)报道了P53状态与M分期关系. 结果显示研究组患者远处转移比例较对照组高(RR = 1.65, 95%CI: 1.37-2.00, P<0.00001, 异质性P = 0.42, I^2 = 3%). 研究间异质性较小, 采用固定效应模型分析; (4)与TNM分期关系: 29项研究3751例(研究组1754例, 对照组1997例)报道了P53状态与TNM分期关系, 将Ⅰ+Ⅱ期及Ⅲ+Ⅳ期分别研究. 结果显示研究组Ⅲ+Ⅳ期患者

Study or Subgroup	log [Hazard Ratio]	SE	P53突变组 Total	P53野生组 Total	Weight (%)	Hazard Ratio IV, Fixed, 95%CI
Ahn等[35]2002	−0.5447	0.3901	41	38	1.3	0.58[0.27, 1.25]
Chanvitan等[111]1995	0.3365	0.1550	40	40	8.5	1.40[1.03, 1.90]
G ü ner等[46]2003	−0.0460	0.3426	39	14	1.7	0.96[0.49, 1.87]
Hirai等[27]1999	0.5487	0.4148	31	33	1.2	1.73[0.77, 3.90]
Hsu等[66]2008	0.1823	0.2714	43	25	2.6	1.20[0.69, 2.08]
Huang等[86]2014	0.4983	0.2609	58	60	3.0	1.65[0.99, 2.74]
Ikeguchi等[29]2000	0.3008	0.2228	79	112	4.1	1.35[0.87, 2.09]
Inoue等[65]2008	0.1133	0.3722	39	26	1.5	1.12[0.54, 2.32]
Kanamoto等[28]1999	0.0198	0.2378	11	96	3.6	1.02[0.64, 1.63]
Kaneko等[73]2010	−0.4354	0.3298	25	32	1.9	0.65[0.34, 1.23]
kii等[62]2007	0.2960	0.3566	17	34	1.6	1.03[0.51, 2.07]
Kishi等[47]2003	0.4806	0.3655	101	49	1.5	1.62[0.79, 3.31]
Kunisaki等[56]2006	0.9874	0.4908	25	16	0.8	2.68[1.03, 7.02]
Makino等[75]2010	0.0880	0.3362	42	22	1.8	1.09[0.56, 2.11]
Makoto等[38]2002	0.3293	0.3286	44	52	1.9	1.39[0.73, 2.65]
Matsumoto等[51]2004	0.8796	0.4659	29	40	0.9	2.41[0.97, 6.01]
Noguchi等[39]2002	0.0933	0.1872	45	26	5.8	1.10[0.76, 1.58]
Okumura等[57]2006	0.6678	0.2938	104	118	2.4	1.95[1.10, 3.47]
Rosa等[48]2003	0.2716	0.5249	25	22	0.7	1.31[0.47, 3.67]
Shang等[88]2014	0.4421	0.1944	232	307	5.4	1.56[1.06, 2.28]
Shimada等[26]1999	0.2382	0.4455	50	66	1.0	1.27[0.53, 3.04]
Shimada等[36]2002	0.5527	0.3531	30	22	1.6	1.74[0.87, 3.47]
Shinohara等[41]2002	0.3729	0.2959	81	33	2.3	1.45[0.81, 2.59]
Taghavi等[72]2010	0.2070	0.3100	45	35	2.1	1.23[0.67, 2.26]
Takeno等[40]2002	−0.1821	0.3374	45	21	1.8	0.83[0.43, 1.61]
Wang等[85]2013	−0.2231	0.5854	59	48	0.6	0.80[0.25, 2.52]
Xu等[87]2014	0.2038	0.1029	278	487	19.2	1.23[1.00, 1.50]
Yamasaki等[74]2010	0.4055	0.2537	55	42	3.2	1.50[0.91, 2.47]
Yao等[89]2014	0.6471	0.3151	57	79	2.0	1.91[1.03, 3.54]
Yen等[78]2011	0.6146	0.1904	63	69	5.6	1.85[1.27, 2.69]
宁忠华等[92]2014	0.5698	0.1960	123	99	5.3	1.77[1.20, 2.60]
犹东等[76]2010	0.4910	0.2601	32	24	3.0	1.63[0.98, 2.72]
Total(95%CI)			2088	2187	100.0	1.35[1.23, 1.47]

Heterogeneity: Chi^2 = 32.49, df = 31(P = 0.39); I^2 = 5%
Test for overall effect: Z = 6.58(P<0.00001)



同行评价
本文评价了有关食管鳞癌P53突变与否与预后及临床病理特征的文献，所评述的文献较多，采用的系统评价方法得当，论文表述较好，结果可信.

图 2 OS的森林图. OS: 总生存期.

比例较对照组高(RR = 1.25, 95%CI: 1.14-1.36, P<0.00001, 异质性P = 0.01, I^2 = 41%); Ⅰ+Ⅱ期比例低于对照组(RR = 0.79, P<0.00001, 异质性P = 0.33, I^2 = 9%). 根据异质性, 分别采用随机和固定效应模型分析; (5)与分化程度关系: 将G1及≥G2分别研究, 分别有47项研究5740例、48项研究5807例报道了该指标, 结果显示研究组肿瘤分化程度≥G2比例明显高于对照组(RR = 1.06, 95%CI: 1.01-1.12, P = 0.03, 异质性P<0.0003, I^2 = 53%); G1比例低于对照组(RR = 0.89, 95%CI: 0.80-0.99, P = 0.03, 异质性P = 0.001, I^2 = 43%), 研究间异质性较大, 采用随机效应模型分析; (6)与血管侵犯关系: 9项研究综合RR值为1.09(95%CI: 0.95-1.24, P = 0.22, 异质性P = 0.26, I^2 = 21%), 结果显示, P53状态与血管侵犯之间无明显相关性, 研究间异质性较小, 采用固定效应模型分析; (7)与肿瘤位置关系: 20项研究报道P53状态与肿瘤位置关系. 可提取的数据中, 肿瘤位于上、中、下段者分别为16项(RR = 1.02, P = 0.87)、16项(RR = 0.93, P = 0.06)、20项(RR = 1.08, P = 0.08). 结果显示, 两者间无明显相关性, 研究间异质性均较小, 采用固定效应模型; (8)与肿瘤大小的关系: 分别有12项和8项研究报道P53状态与肿瘤直径5 cm(>5 cm RR = 1.03, P = 0.49; <5 cm RR = 0.99, P = 0.76)和3 cm(>3 cm RR = 1.25, P = 0.18; <3 cm RR = 0.70, P = 0.21)的关系, 结果显示, P53状态与肿瘤直径大小无明显相关性. 根据异质性的大小采用固定和随机效应模型; (9)与性别、年龄关系: 35项研究报道P53状

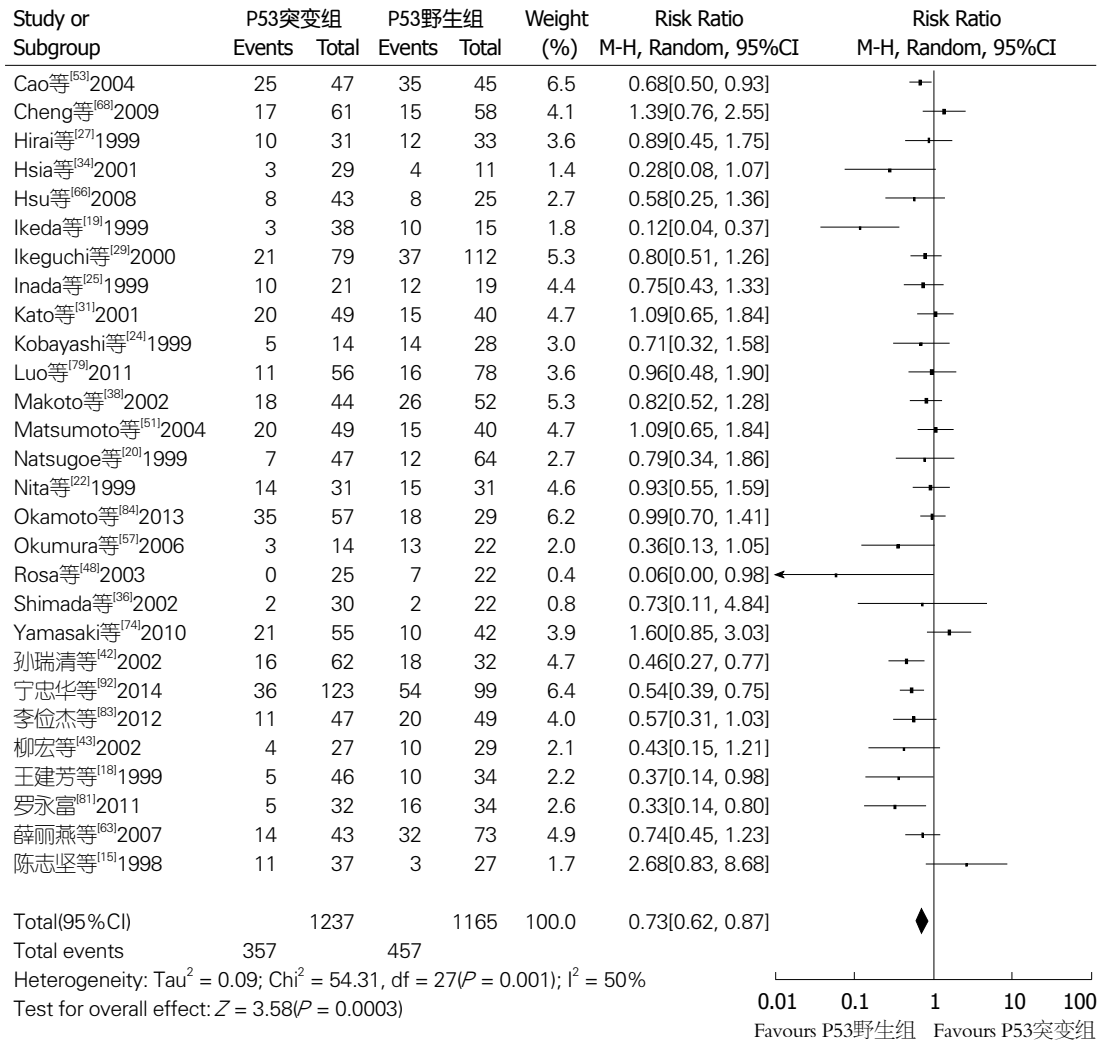


图 3　5年生存率的森林图.

态与患者性别关系, 统计分析显示, 两者之间无明显相关性. 本研究将60岁年龄作为分界线, 10项研究可提取数据, 综合的数据显示P53状态与患者年龄无明显相关性. 以上研究间异质性均较小, 采用固定效应模型(表2).

2.4 *发表偏倚评估* 对纳入研究的OS、5年生存率、3年生存率指标行漏斗图检测发表偏倚, 结果显示漏斗图两侧基本对称, 无明显发表偏倚, 具体如图5.

3 讨论

P53与ESCC预后的关系是食管癌中研究最多的分子标志物之一. 本研究依据严格的纳入及排除标准, 对纳入的85篇研究进行综合评估, 结果显示*p53*基因突变或蛋白过表达的ESCC较对照组总生存期更短(HR = 1.35, *P*<0.00001), 5年生存率更低(RR = 0.73, *P* = 0.0003). 至于3年生存率在两组间未见统计学差异(RR = 0.87, *P* = 0.09), 考虑可能与随访时间较短, 生存差异尚未显现有关. P53突变患者肿瘤浸润深度(*P* = 0.004)及TNM分期(*P*<0.00001)较对照组更差, 淋巴结转移(*P*<0.00001)及远处转移(*P*<0.00001)率较对照组更高, 分化程度(*P* = 0.03)较对照组更差, 更进一步支持其与预后之间的关系; 但肿瘤的血管侵犯、部位、大小及患者的年龄与性别在研究组和对照组间未见明显统计学差异. 2013年, 在Chen等[93]进行的一篇13个食管癌预后分子靶标荟萃分析报告中, P53状态与食管癌预后的联系, 结果与本文一致. 不过, 作者仅纳入31篇原始文献, 并未纳入作为食管癌高发区中国的研究文献, 且无系统评价研究P53与临床病理特征间的关系. 就P53状态与肿瘤预后联系的研究结果, 本研究还与其他类似研究基本一致. Pharoah等[94]研究P53与乳腺癌的Meta分析显示突变型P53与差的预后有明显相关性;

Study or Subgroup	P53突变组 Events	Total	P53野生组 Events	Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H, Random, 95%CI
Kaneko等[73]2010	5	25	7	32	3.5	0.91[0.33, 2.54]
Nita等[22]1999	20	31	19	31	10.9	1.05[0.72, 1.54]
Rosa等[48]2003	8	25	9	22	5.5	0.78[0.37, 1.67]
Yamasaki等[74]2010	22	55	12	42	7.8	1.40[0.79, 2.49]
李俭杰等[83]2012	15	47	20	49	11.2	0.78[0.46, 1.34]
杨宣琴等[58]2006	13	34	15	22	10.4	0.56[0.34, 0.94]
王健芳等[18]1999	14	46	17	34	11.2	0.61[0.35, 1.06]
金玲等[14]1998	23	69	15	48	10.1	1.07[0.62, 1.82]
陈守惠等[45]2002	28	49	48	63	24.1	0.75[0.57, 0.99]
陈志坚等[15]1998	14	37	8	27	5.3	1.28[0.63, 2.61]
Total(95%CI)		418		370	100.0	0.87[0.74, 1.02]
Total events	162		170			

Heterogeneity: $Chi^2 = 10.96$, df = 9($P = 0.28$); $I^2 = 18\%$

Test for overall effect: $Z = 1.72$($P = 0.09$)

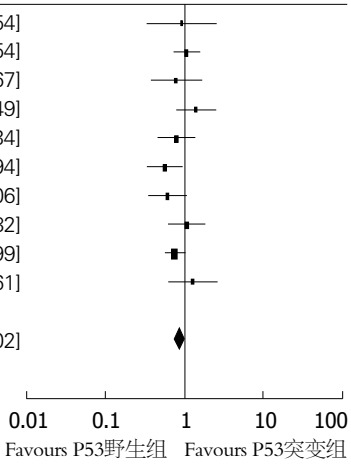


图 4　3年生存率的森林图.

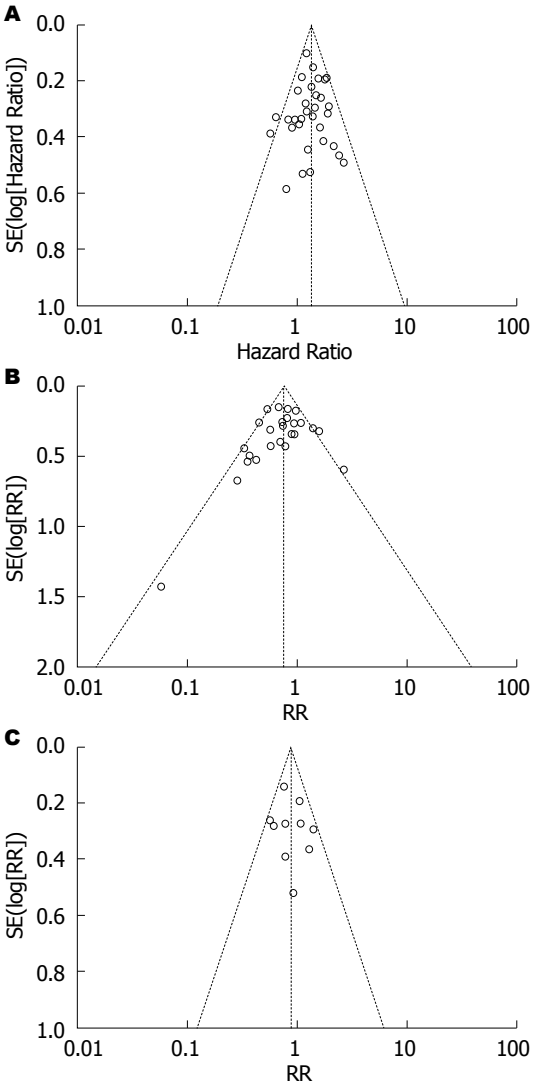


图 5　漏斗图评估发表偏倚. A: OS的漏斗图; B: 5年生存率的漏斗图; C: 3年生存率的漏斗图.

Mitsudomi等[95]进行的Meta分析显示P53突变的患者是肺腺癌预后的标志物之一, 但在肺鳞癌中与预后无明显相关性.

针对突变型*p53*基因治疗为一种有效抗肿瘤手段. 常用腺病毒介导野生型*p53*基因载体有Advexin 、Gendicine和SCH-58500, 在食管癌[8]、头颈部肿瘤[96]等的研究, 无论单药治疗还是与化疗联合使用, 均显示有一定临床疗效. 且除了发热常见, 未见其他严重不良反应. 作用机制除了针对细胞凋亡途径发挥作用, 还有“旁观者效应”, 即抑制血管生成因子表达以及增加抗血管因子表达, 从而抑制肿瘤新生血管生成[97]. 但目前基因治疗在食管癌中研究相对较少, 安全性和有效性仍需进一步证实.

本文所纳入研究对P53状态的检测包括*p53*基因突变或蛋白异常表达, 但不同研究间检测的基因序列或蛋白阳性定义不同. 部分研究检测外显子4-9, 有些检测外显子5-8, 只有1篇研究[80]检测外显子2-11, 而该研究显示, 检测外显子5-9时P53的突变率在47.4%, 而检测2-11时突变率增加至60.6%, 说明不同检测位点会影响P53的突变率. 同时, 不同研究间对P53蛋白过表达或阳性的“截点”定义不同, 多数研究定义为检测时蛋白染色超过10%, 有些为染色超过20%, 但有研究[67,87]定义蛋白染色超过50%为阳性, 故两者的阳性率均偏低(分别为27.5%、36.7%). 而同时检测*p53*基因突变或蛋白过表达的研究[65,80]显示, *p53*基因突变和蛋白表达之间存在一定差异, 相关性并不高.

P53突变患者血清P53抗体也会升高, 研究显示血清P53抗体升高与食管癌的复发转移

表 2 P53状态与临床病理特征间关系

临床病理特征	*n*	研究/对照组	RR值	95%CI	*P*值	异质性*P*值	异质性I^2(%)	效应模型
T分期								
T1+T2	38	2353/2371	0.86	0.80–0.93	<0.0001	0.19	16	固定效应
T3+T4	38	2353/2371	1.09	1.03–1.15	0.004	0.03	33	随机效应
N分期								
N = 0	53	2970/2890	0.79	0.73–0.86	<0.00001	<0.0001	51	随机效应
N≥1	53	2970/2890	1.24	1.15–1.34	<0.00001	<0.0001	48	随机效应
M分期								
M = 0	16	885/679	0.89	0.84–0.94	<0.0001	0.16	26	固定效应
M =1	16	885/679	1.65	1.37–2.00	<0.00001	0.42	3	固定效应
TNM分期								
Ⅰ+Ⅱ	29	1754/1997	0.79	0.74–0.85	<0.00001	0.33	9	固定效应
Ⅲ+Ⅳ	29	1754/1997	1.25	1.14–1.36	<0.00001	0.01	41	随机效应
分化程度								
G1	47	2877/2863	0.89	0.80–0.99	0.03	0.001	43	随机效应
G≥2	48	2919/2888	1.06	1.01–1.12	0.03	<0.0001	53	随机效应
肿瘤位置								
上段	16	959/988	1.02	0.84–1.23	0.87	0.99	0	固定效应
中段	16	973/1006	0.93	0.86–1.00	0.06	0.51	0	固定效应
下段	20	1413/1656	1.08	0.99–1.17	0.08	0.30	13	固定效应
肿瘤大小(cm)								
>5	12	1044/1223	1.03	0.94–1.13	0.49	0.92	0	固定效应
<5	12	1044/1223	0.99	0.91–1.07	0.76	0.63	0	固定效应
>3	8	321/330	1.25	0.90–1.72	0.18	<0.00001	83	随机效应
<3	8	321/330	0.70	0.40–1.22	0.21	<0.00001	86	随机效应
血管侵犯	9	750/928	1.09	0.95–1.24	0.22	0.26	21	固定效应
性别								
男	35	2086/2218	1.01	0.98–1.04	0.56	0.88	0	固定效应
女	35	2080/2212	0.97	0.86–1.08	0.56	0.90	0	固定效应
年龄(岁)								
<60	10	411/406	0.94	0.86–1.03	0.61	0.22	24	固定效应
≥60	10	411/406	1.04	0.90–1.19	0.61	0.18	29	固定效应

及预后有明显相关性[98]. 血清P53抗体检测简便、可复制, 是一种简便、易实施、易获得大量标本检测P53状态方式, 值得进一步探讨.

本研究文献主要来自于亚洲地区, 均为回顾性研究, 同时P53检测标准存在不一致性, 因此, 证据的应用需谨慎. 未来研究应注意采用相对统一的P53检测标准、随访时间及评估标准; 同时给出详细的方法学及相关数据; 进一步扩大研究样本量, 尽可能实施多中心、前瞻性研究.

总之, 本研究结果显示P53与食管鳞癌患者的预后、分期及分化程度之间存在明显相关性. 鉴于*p53*基因治疗在食管癌及其他肿瘤治疗中显示的作用, P53状态对食管鳞癌的预后评估及治疗有较大的指导价值, 但考虑到部分研究存在的不足, 尚需大规模、高质量的研究进一步验证.

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Tang WR, Fang JY, Wu KS, Shi XJ, Luo JY, Lin K. Epidemiological characteristics and prediction of esophageal cancer mortality in China from 1991 to 2012. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6929-6934 [PMID: 25169548]

3 Kim T, Grobmyer SR, Smith R, Ben-David K, Ang D, Vogel SB, Hochwald SN. Esophageal cancer--the five year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 179-183 [PMID: 21259254 DOI: 10.1002/jso.21784]

4 Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat* 2014;

35: 672-688 [PMID: 24665023 DOI: 10.1002/humu.22552]
5 Zhang SS, Huang QY, Yang H, Xie X, Luo KJ, Wen J, Cai XL, Yang F, Hu Y, Fu JH. Correlation of p53 status with the response to chemotherapy-based treatment in esophageal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2419-2427 [PMID: 23515910 DOI: 10.1245/s10434-012-2859-4]
6 Shimada H, Matsubara H, Shiratori T, Shimizu T, Miyazaki S, Okazumi S, Nabeya Y, Shuto K, Hayashi H, Tanizawa T, Nakatani Y, Nakasa H, Kitada M, Ochiai T. Phase I/II adenoviral p53 gene therapy for chemoradiation resistant advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2006; 97: 554-561 [PMID: 16734736 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00206.x]
7 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]
8 Sarbia M, Porschen R, Borchard F, Horstmann O, Willers R, Gabbert HE. p53 protein expression and prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 74: 2218-2223 [PMID: 7922972]
9 Wang DY, Xiang YY, Tanaka M, Li XR, Li JL, Shen Q, Sugimura H, Kino I. High prevalence of p53 protein overexpression in patients with esophageal cancer in Linxian, China and its relationship to progression and prognosis. *Cancer* 1994; 74: 3089-3096 [PMID: 7982172]
10 Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Hanyu F, Nagasako K, Yukawa M, Asaka K, Fujimori T, Maeda S. Expression of p53 protein related to human papillomavirus and DNA ploidy in superficial esophageal carcinoma. *Surg Today* 1995; 25: 591-597 [PMID: 7549269]
11 Chanvitan A, Nekarda H, Casson AG. Prognostic value of DNA index, S-phase fraction and p53 protein accumulation after surgical resection of esophageal squamous-cell carcinomas in Thailand. *Int J Cancer* 1995; 63: 381-386 [PMID: 7591236]
12 Ishikawa T, Furihata M, Ohtsuki Y, Ono H, Inoue A, Ogoshi S. Aberrant expression of p53 and retinoblastoma gene products in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 1997; 11: 1109-1114 [PMID: 21528310]
13 廖琼, 孙维纲, 蒲晓冬. p53蛋白在食管鳞癌中表达的研究. 四川肿瘤防治 1998; 11: 4-6
14 金玲, 侯维平. 食管鳞癌中P53基因与预后的关系. 中国肿瘤临床与康复 1998; 5: 31-32
15 陈志坚, 李淳, 郑明章, 郑瑞明, 李德锐. 食管癌p53过量表达的临床意义. 实用癌症杂志 1998; 13: 13-15
16 张惠忠, 李海刚, 沈溪明, 张华, 董书坤, 熊利华. 食管鳞癌bcl-2和p53蛋白的表达及相互关系和临床意义. 实用医学杂志 1999; 15: 613-614
17 谢德荣, 李海刚, 许怀麟, 姚和瑞, 陈岱佳, 沈溪明. 人食管鳞状细胞癌组织中nm23和p53蛋白表达及意义. 实用医学杂志 1999; 15: 869-871
18 王建芳, 吴东平, 孙彩萍. p21和p53在食管癌中的表达及其临床意义. 肿瘤研究与临床 1999; 11: 157-158
19 Ikeda G, Isaji S, Chandra B, Watanabe M, Kawarada Y. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999; 86: 1396-1405 [PMID: 10526265]
20 Natsugoe S, Nakashima S, Matsumoto M, Xiangming C, Okumura H, Kijima F, Ishigami S, Takebayashi Y, Baba M, Takao S, Aikou T. Expression of p21WAF1/Cip1 in the p53-dependent pathway is related to prognosis in patients with advanced esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2445-2449 [PMID: 10499617]
21 Hashimoto N, Tachibana M, Dhar DK, Yoshimura H, Nagasue N. Expression of p53 and RB proteins in squamous cell carcinoma of the esophagus: their relationship with clinicopathologic characteristics. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 489-494 [PMID: 10458688]
22 Nita ME, Nagawa H, Tominaga O, Tsuno N, Hatano K, Kitayama J, Tsuruo T, Domene CE, Muto T. p21Waf1/Cip1 expression is a prognostic marker in curatively resected esophageal squamous cell carcinoma, but not p27Kip1, p53, or Rb. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 481-488 [PMID: 10458687]
23 Lam KY, Law S, Tin L, Tung PH, Wong J. The clinicopathological significance of p21 and p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma: an analysis of 153 patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2060-2068 [PMID: 10445528]
24 Kobayashi S, Koide Y, Endo M, Isono K, Ochiai T. The p53 gene mutation is of prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma patients in unified stages of curability. *Am J Surg* 1999; 177: 497-502 [PMID: 10414702]
25 Inada S, Koto T, Futami K, Arima S, Iwashita A. Evaluation of malignancy and the prognosis of esophageal cancer based on an immunohistochemical study (p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor). *Surg Today* 1999; 29: 493-503 [PMID: 10385363]
26 Shimada Y, Imamura M, Watanabe G, Uchida S, Harada H, Makino T, Kano M. Prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. *Br J Cancer* 1999; 80: 1281-1288 [PMID: 10376985 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690499]
27 Hirai T, Kuwahara M, Yoshida K, Osaki A, Toge T. The prognostic significance of p53, p21 (Waf1/Cip1), and cyclin D1 protein expression in esophageal cancer patients. *Anticancer Res* 1999; 19: 4587-4591 [PMID: 10650815]
28 Kanamoto A, Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Nakanishi Y, Kondo H, Yamaguchi H, Gotoda T, Muro K, Matsumura Y. No prognostic significance of p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1999; 72: 94-98 [PMID: 10518106]
29 Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Combined analysis of p53 and retinoblastoma protein expressions in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 913-917 [PMID: 11016333]
30 Okuda E, Osugi H, Morimura K, Takada N, Takemura M, Fukushima S, Higashino M, Kinoshita H. Detection of p53 gene mutations in human esophageal squamous cell carcinomas using a p53 yeast functional assay: possible difference in esophageal carcinogenesis between the young and the elderly group. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 600-606 [PMID: 11297255]

31 Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Tajima K, Masuda N, Tsukada K, Fukuda T, Nakajima T, Kuwano H. Expression of p53 protein related to smoking and alcoholic beverage drinking habits in patients with esophageal cancers. *Cancer Lett* 2001; 167: 65-72 [PMID: 11323100]

32 Koide N, Nishio A, Hiraguri M, Hanazaki K, Adachi W, Amano J. Coexpression of vascular endothelial growth factor and p53 protein in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1733-1740 [PMID: 11419822 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03866.x]

33 Chino O, Kijima H, Shimada H, Nishi T, Tanaka H, Kise Y, Kenmochi T, Himeno S, Machimura T, Tanaka M, Inokuchi S, Tajima T, Osamura RY, Makuuchi H. Accumulation of p53 in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2001; 8: 359-363 [PMID: 11562772]

34 Hsia JY, Chen CY, Hsu CP, Shai SE, Yang SS, Chuang CY, Wang PY, Chen JT. Expression of apoptosis-regulating proteins p53, Bcl-2, and Bax in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. *Neoplasma* 2001; 48: 483-488 [PMID: 11949842]

35 Ahn MJ, Jang SJ, Park YW, Choi JH, Oh HS, Lee CB, Paik HK, Park CK. Clinical prognostic values of vascular endothelial growth factor, microvessel density,and p53 expression in esophageal carcinomas. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 201-207 [PMID: 11961303]

36 Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, Matsubara H, Funami Y, Nabeya Y, Hayashi H, Takeda A, Shiratori T, Uno T, Ito H, Ochiai T. Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 552-557 [PMID: 11870536 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600129]

37 Liu L G, Pan T C, Li J, Zhang M, Song D W, Hu M. The correlation of p53 and nm23-H1 expression with invasiveness and metastasis in esophageal carcinoma. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2002; 1: 194-198

38 Makoto O, Takeda A, Ting-Leig L, Shinnichi O, Hisahiro M, Yutaka F, Yoshihiro N, Kobayashi S, Gunji Y, Suzuki T, Takenori O, Hideaki S. Prognostic significance of thymidine phosphorylase and p53 co-expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2002; 9: 23-28 [PMID: 11748450]

39 Noguchi T, Takeno S, Shibata T, Uchida Y, Yokoyama S, Müller W. Expression of heat shock protein 70 in grossly resected esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 222-226 [PMID: 12118763]

40 Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Uchida Y, Yokoyama S, Müller W. Prognostic value of cyclin B1 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2874-2881 [PMID: 12115375 DOI: 10.1002/cncr.10542]

41 Shinohara M, Aoki T, Sato S, Takagi Y, Osaka Y, Koyanagi Y, Hatooka S, Shinoda M. Cell cycle-regulated factors in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2002; 15: 149-154 [PMID: 12220423]

42 孙瑞清, 王永忠. 食管鳞状细胞癌中p53蛋白和PCNA表达的研究. 江苏大学学报(医学版) 2002; 12: 324-325

43 柳宏, 陈克能, 曹晓哲, 赵玉元. 同源盒基因PBX1和p53基因在食管鳞癌的表达及临床意义. 世界最新医学信息文摘 2002; 1: 161-164

44 柳德斌, 陈克能, 曹晓哲, 王彤. p53和VEGF在食管鳞癌中的表达及其临床意义. 癌症 2002; 21: 989-993

45 陈守惠, 洪东旭, 叶欣, 吴若华, 葛惠敏. p27和p53在食管鳞癌中的表达及其意义. 中国现代医学杂志 2002; 12: 7-9

46 Güner D, Sturm I, Hemmati P, Hermann S, Hauptmann S, Wurm R, Budach V, Dörken B, Lorenz M, Daniel PT. Multigene analysis of Rb pathway and apoptosis control in esophageal squamous cell carcinoma identifies patients with good prognosis. *Int J Cancer* 2003; 103: 445-454 [PMID: 12478659 DOI: 10.1002/ijc.10850]

47 Kishi K, Doki Y, Yano M, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Kim S, Higuchi I, Monden M. Reduced MLH1 expression after chemotherapy is an indicator for poor prognosis in esophageal cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4368-4375 [PMID: 14555508]

48 Rosa AR, Schirmer CC, Gurski RR, Meurer L, Edelweiss MI, Kruel CD. Prognostic value of p53 protein expression and vascular endothelial growth factor expression in resected squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2003; 16: 112-118 [PMID: 12823209]

49 郑毓任, 周建春, 陈健, 陆朝辉. p53、c-erbB-2基因在食管癌组织中的表达及其意义. 浙江医学 2003; 25: 644-645

50 高琨, 刘静贤, 刘毅强, 陈柯. 食管鳞癌与P53及CD44V6表达分析. 肿瘤防治研究 2003; 30: 115-116

51 Matsumoto M, Furihata M, Kurabayashi A, Sasaguri S, Araki K, Hayashi H, Ohtsuki Y. Prognostic significance of serine 392 phosphorylation in overexpressed p53 protein in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2004; 67: 143-150 [PMID: 15539919 DOI: 10.1159/000081001]

52 Takeuchi H, Ozawa S, Shih CH, Ando N, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M. Loss of p16INK4a expression is associated with vascular endothelial growth factor expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 2004; 109: 483-490 [PMID: 14991568 DOI: 10.1002/ijc.11734]

53 Cao W, Chen X, Dai H, Wang H, Shen B, Chu D, McAfee T, Zhang ZF. Mutational spectra of p53 in geographically localized esophageal squamous cell carcinoma groups in China. *Cancer* 2004; 101: 834-844 [PMID: 15305417 DOI: 10.1002/cncr.20437]

54 Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, Lozac'h P, Robaszkiewicz M, Bessaguet C, Lagarde N, Volant A. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 107-115 [PMID: 15986037 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602625]

55 马锴, 项锋钢. survivin和p53在食管鳞癌中的表达及意义. 中国肿瘤临床与康复 2005; 12: 398-400

56 Kunisaki C, Imada T, Yamada R, Hatori S, Kinbara K, Watai K, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Shimada H. Prognostic factors after chemoradiotherapy for patients with inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 366-371 [PMID:

16795974]
57 Okumura H, Natsugoe S, Yokomakura N, Kita Y, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Owaki T, Ishigami S, Aikou T. Expression of p53R2 is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3740-3745 [PMID: 16778101 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2416]
58 杨宣琴, 王全红, 李光. 食管鳞状细胞癌p53基因杂合性缺失和基因突变的相关研究. 肿瘤研究与临床 2006; 18: 92-94
59 王忠明, 许昌韶, 孙咏梅, 李秀翠. 食管癌P53、P16、PCNA蛋白表达的临床意义. 中国肿瘤 2006; 15: 61-62
60 李超霞, 吴名耀, 吴贤英. 食管鳞癌组织中p53与p27及mdm2蛋白的表达及其意义. 中华肿瘤防治杂志 2006; 13: 347-350
61 Han U, Can OI, Han S, Kayhan B, Onal BU. Expressions of p53, VEGF C, p21: could they be used in preoperative evaluation of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma? *Dis Esophagus* 2007; 20: 379-385 [PMID: 17760650 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00634.x]
62 Kii T, Takiuchi H, Kawabe S, Gotoh M, Ohta S, Tanaka T, Kuwakado S, Nishitani H, Katsu K. Evaluation of prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma (stage II-III) after concurrent chemoradiotherapy using biopsy specimens. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 583-589 [PMID: 17709606 DOI: 10.1093/jjco/hym077]
63 薛丽燕, 任立群, 罗巍, 管向军, 邹霜梅, 郑闪, 毕蕊, 谢永强, 何祖根, 吕宁. Fas、Fas配体、Fas相关死亡结构域蛋白、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶8和突变型P53蛋白在食管鳞癌患者中的表达. 中华医学杂志 2007; 87: 150-154
64 刘立刚, 潘铁成, 魏翔, 李军, 潘友民. 食管鳞状细胞癌中nm23-H1和p53蛋白表达及其相互关系. 现代肿瘤医学 2007; 15: 1111-1115
65 Inoue A, Moriya H, Katada N, Tanabe S, Kobayashi N, Watanabe M, Okayasu I, Ohbu M. Intratumoral lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and relationship with regulatory factors and prognosis. *Pathol Int* 2008; 58: 611-619 [PMID: 18801080 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2008.02279.x]
66 Hsu PK, Li AF, Wang YC, Hsieh CC, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS. Reduced membranous beta-catenin protein expression is associated with metastasis and poor prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1029-1035 [PMID: 18455580 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.007]
67 Nam TK, Lee JH, Cho SH, Chung IJ, Ahn SJ, Song JY, Yoon MS, Chung WK, Nah BS. Low hMLH1 expression prior to definitive chemoradiotherapy predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2008; 260: 109-117 [PMID: 18053639 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.026]
68 Cheng TH, Hsu PK, Li AF, Hung IC, Huang MH, Hsu HS. Correlation of p53, MDM2 and p14(ARF) protein expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1577-1582 [PMID: 19488782 DOI: 10.1007/s00432-009-0605-5]
69 杨含金, 王建飞, 郑炜智, 胡珊, 赵剑. 53例食管癌COX-2、p53和PCNA表达及临床意义. 肿瘤学杂志 2009; 15: 134-135
70 苗战会, 路平, 陆志红, 李荣. p53蛋白在食管鳞癌中的表达及其临床病理参数关系. 医学信息(内、外科版) 2009; 22: 696-697
71 杨胜利, 杨明, 杨劼, 徐致祥, 古卫权, 叶国麟, 王晋, 司建华, 陈少湖, 谭家驹. Survivin与P53、Rb蛋白在我国南北高发区食管癌组织中的表达及其临床意义. 中国现代医学杂志 2009; 19: 2258-2260
72 Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, Moaven O, Khademi H, Abbaszadegan MR, Malekzadeh R. Association of p53/p21 expression with cigarette smoking and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4958-4967 [PMID: 20954283]
73 Kaneko K, Kumekawa Y, Makino R, Nozawa H, Hirayama Y, Kogo M, Konishi K, Katagiri A, Kubota Y, Muramoto T, Kushima M, Ohmori T, Oyama T, Kagawa N, Ohtsu A, Imawari M. EGFR gene alterations as a prognostic biomarker in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2010; 15: 65-72 [PMID: 20036807]
74 Yamasaki M, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Nishida T, Yasuda T, Matsuyama J, Mori M, Doki Y. p53 genotype predicts response to chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 634-642 [PMID: 19941080 DOI: 10.1245/s10434-009-0851-4]
75 Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, Nakajima K, Nishida T, Mori M, Doki Y. p53 Mutation status predicts pathological response to chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 804-811 [PMID: 19885698 DOI: 10.1245/s10434-009-0786-9]
76 犹东, 高平. C-myc、P53、bcl-2、CD44V6、nm23-H1基因在食管鳞癌中表达及其与预后的关系. 宁夏医学杂志 2010; 32: 206-209
77 黄俊辉, 蒋义贵. P53蛋白在食管癌中的表达和临床意义. 中国实用医药 2010: 49-50
78 Yen CC, Tsao YP, Chen PC, Wu YC, Liu JH, Pan CC, Liu CY, Tzeng CH, Chen PM, Chen YJ, Lin CH, Hsu WH. PML protein as a prognostic molecular marker for patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving primary surgery. *J Surg Oncol* 2011; 103: 761-767 [PMID: 21240990 DOI: 10.1002/jso.21855]
79 Luo KJ, Hu Y, Wen J, Fu JH. CyclinD1, p53, E-cadherin, and VEGF discordant expression in paired regional metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma: a tissue array analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 236-243 [PMID: 21480261 DOI: 10.1002/jso.21921]
80 Egashira A, Morita M, Yoshida R, Saeki H, Oki E, Sadanaga N, Kakeji Y, Tsujitani S, Maehara Y. Loss of p53 in esophageal squamous cell carcinoma and the correlation with survival: analyses of gene mutations, protein expression, and loss of heterozygosity in Japanese patients. *J Surg Oncol* 2011; 104: 169-175 [PMID: 21462189 DOI: 10.1002/jso.21920]
81 罗永富. P53基因与食管癌的相关性分析. 中国实用医药 2011; 6: 110-111
82 阿不力孜•阿不都热合曼, 陈帆, 庞作良. 50例新疆维吾尔族食管鳞癌组织中survivin、p53蛋白的表达及临床意义. 现代肿瘤医学 2012; 20: 1593-1596

83 李俭杰, 邵云, 卫星, 秦海峰, 曲莉莉. P53和PCNA的表达与食管癌预后因素的临床观察. 中国医刊 2012; 47: 58-60

84 Okamoto H, Fujishima F, Nakamura Y, Zuguchi M, Ozawa Y, Takahashi Y, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Taniyama Y, Teshima J, Watanabe M, Sato A, Ohuchi N, Sasano H. Significance of CD133 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 51 [PMID: 23448401 DOI: 10.1186/1477-7819-11-51]

85 Wang ZB, Peng XZ, Chen SS, Ning FL, Du CJ, Wang K, Ma W, Cheng YF. High p53 and MAP1 light chain 3A co-expression predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2013; 8: 41-46 [PMID: 23632916 DOI: 10.3892/mmr.2013.1451]

86 Huang K, Chen L, Zhang J, Wu Z, Lan L, Wang L, Lu B, Liu Y. Elevated p53 expression levels correlate with tumor progression and poor prognosis in patients exhibiting esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1441-1446 [PMID: 25202347 DOI: 10.3892/ol.2014.2343]

87 Xu XL, Zheng WH, Tao KY, Li XX, Xu WZ, Wang Y, Zhu SM, Mao WM. p53 is an independent prognostic factor in operable esophageal squamous cell carcinoma: a large-scale study with a long follow-up. *Med Oncol* 2014; 31: 257 [PMID: 25270283 DOI: 10.1007/s12032-014-0257-4]

88 Shang L, Liu HJ, Hao JJ, Jiang YY, Shi F, Zhang Y, Cai Y, Xu X, Jia XM, Zhan QM, Wang MR. A panel of overexpressed proteins for prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e111045 [PMID: 25337715 DOI: 10.1371/journal.pone.0111045]

89 Yao W, Qin X, Qi B, Lu J, Guo L, Liu F, Liu S, Zhao B. Association of p53 expression with prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7158-7163 [PMID: 25400812]

90 童永平. p53在食道癌中的表达及与淋巴结转移的关系. 航空航天医学杂志 2014; 25: 599-600

91 陈少平, 王旬果, 孙希印, 王东关, 郭燕春, 刘瑞宝, 王芳. 食管鳞癌组织中p53和HER-2表达及其临床意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 98-101

92 宁忠华, 裴红蕾, 徐国平, 韩阳, 奚丹, 黄瑾. 增殖细胞核抗原、p53和Nm23的表达以及辅助放疗对进展期胸段食管鳞癌患者术后的预后影响. 肿瘤防治研究 2014; 41: 1209-1214

93 Chen J, Jiang P, Wang HJ, Zhang JY, Xu Y, Guo MH, Zhang B, Tang CY, Cao HY, Wang S. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: a 15-study meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 212 [PMID: 25022995 DOI: 10.1186/1477-7819-12-212]

94 Pharoah PD, Day NE, Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999; 80: 1968-1973 [PMID: 10471047 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690628]

95 Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4055-4063 [PMID: 11051256]

96 Nemunaitis J, Nemunaitis J. Head and neck cancer: response to p53-based therapeutics. *Head Neck* 2011; 33: 131-134 [PMID: 20222046 DOI: 10.1002/hed.21364]

97 Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T. Advances in adenovirus-mediated p53 cancer gene therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1569-1583 [PMID: 24107178 DOI: 10.1517/14712598.2013.845662]

98 Blanchard P, Quero L, Pacault V, Schlageter MH, Baruch-Hennequin V, Hennequin C. Prognostic significance of anti-p53 and anti-KRas circulating antibodies in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 119 [PMID: 22448886 DOI: 10.1186/1471-2407-12-119]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5843

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5843-5847
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

分级监控管理对老年食管癌患者术后吻合口瘘的预防效果

吕 芳, 曹影婕, 杨丽琴, 黄海涛

吕芳, 曹影婕, 杨丽琴, 黄海涛, 苏州大学第一附属医院消毒供应中心 江苏省苏州市 215006

吕芳, 主管护师, 主要从事护理学的研究.

作者贡献分布: 本文课题设计、研究过程及论文写作由吕芳完成; 数据分析由吕芳、曹影婕、杨丽琴及黄海涛共同完成.

通讯作者: 吕芳, 主管护师, 215006, 江苏省苏州市沧浪区十梓街188号, 苏州大学第一附属医院消毒供应中心.
lyufang321@163.com
电话: 0512-65223637

收稿日期: 2015-10-18
修回日期: 2015-11-09
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Preventive effect of graded nursing on anastomotic fistula in elderly patients with esophageal cancer

Fang Lv, Ying-Jie Cao, Li-Qin Yang, Hai-Tao Huang

Fang Lv, Ying-Jie Cao, Li-Qin Yang, Hai-Tao Huang, Disinfection and Supply Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Fang Lv, Nurse-in-Charge, Disinfection and Supply Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, 188 Shizi Street, Canglang District, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. lyufang321@163.com

Received: 2015-10-18
Revised: 2015-11-09
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the preventive effect of graded nursing on anastomotic fistula in elderly patients with esophageal cancer.

METHODS: Seventy-eight elderly esophageal cancer patients who underwent surgical treatment at our hospital from March 2014 to February 2015 were involved, including 39 patients receiving routine nursing from March 2014 to August 2014 as a control group, and 39 patients receiving graded nursing from September 2014 to February 2015 as an observation group. The incidence of postoperative anastomotic fistula, patient satisfaction and the nursing level of nursing staff were compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of anastomotic fistula after surgery was significantly lower in the observation group than in the control group (2.56% *vs* 15.38%, $P < 0.05$). The scores of basic nursing, nursing responsibility, service attitude, nursing guidance and overall satisfaction score were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of operating skills and illness awareness of nurses in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Graded nursing can improve nursing skills, promote standardized nursing and improve the nursing quality in elderly patients with esophageal cancer after surgery, thus reducing the incidence of postoperative anastomotic fistula.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Anastomotic fistula;

背景资料
食管癌是常见的消化系肿瘤, 吻合口瘘是食管癌术后常见的严重并发症, 关系患者的预后及生命质量. 分级监控管理是通过划分管理对象层次, 根据不同监控和管理目的进行设计和执行的管理模式, 其作用在于能够优化管理并促进实现管理的有效性及高效率. 将该管理模式应用于食管癌患者术后护理具有积极的作用.

同行评议者
孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部

研发前沿
食管癌是常见的消化系肿瘤, 我国是世界上发病率最高的国家. 吻合口瘘是食管胃吻合术后常见的严重并发症, 是患者术后死亡的主要原因. 因此, 对于食管癌患者, 尤其是老年患者术后吻合口瘘的预防仍然是亟待解决的问题.

Graded nursing system

Lv F, Cao YJ, Yang LQ, Huang HT. Preventive effect of graded nursing on anastomotic fistula in elderly patients with esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5843-5847 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5843.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5843

摘要

目的: 探讨分级监控管理对老年食管癌患者术后吻合口瘘的预防效果, 为临床防治提供依据.

方法: 选取2014-03/2015-02于苏州大学第一附属医院胸外科行住院手术治疗的78例老年食管癌患者作为研究对象, 其中2014-03/08实施常规护理的39例患者为对照组, 2014-09/2015-02实施分级监控管理的39例患者为观察组. 两组患者入院后均给予常规护理, 观察组在此基础上给予分级监控管理措施, 结束治疗后对两组患者术后吻合口瘘的发生率、患者满意度以及护理人员的护理水平进行对比分析.

结果: 术后观察组和对照组患者吻合口瘘的发生率分别为2.56%和15.38%, 组间比较观察组患者术后吻合口瘘的发生率明显低于对照组(P<0.05); 观察组护理人员基础护理、责任心、服务态度、院内指导以及满意度总分均明显高于对照组(P<0.05); 观察组护士操作技能及病情掌握程度评分较对照组明显增加(P<0.05).

结论: 应用分级监控管理措施可通过提高护理人员临床技能、规范护理措施以及增强责任心等改善护理质量, 加强对老年食管癌手术患者的监控, 进而起到降低老年患者术后吻合口瘘发生率的作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管癌; 吻合口瘘; 分级监控管理

核心提示: 本文通过构建分级监控管理机构, 对老年食管癌患者实施相应干预措施, 发现分级监控管理措施后患者吻合口瘘的发生率明显下降, 而患者对于护理人员护理质量的满意度明显提高, 护理人员自身的技能水平以及知识水平也得到明显提高, 对降低老年患者术后吻合口瘘发生率有重要的影响.

吕芳, 曹影婕, 杨丽琴, 黄海涛. 分级监控管理对老年食管癌患者术后吻合口瘘的预防效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5843-5847 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5843.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5843

0 引言

食管癌是常见的消化系肿瘤, 我国是世界上发病率最高的国家, 每年约有15万人死于该病. 吻合口瘘是食管胃吻合术后常见的严重并发症, 包括胸内吻合口瘘或颈部吻合口瘘. 吻合口瘘的发生, 尤其是胸内吻合口瘘发生后可引发胸腔感染、中毒性休克, 若不能及时控制和治疗则可导致患者死亡, 这也是患者术后死亡的主要原因[1]. 近年来随着外科技术的不断发展和完善, 术后吻合口瘘的发生率明显下降, 目前我国临床的发生率约为3%-30%, 但病死率仍高达40%, 其中老年患者由于身体机能的降低, 其发生率及死亡率明显高于其他患者[2,3]. 因此对于食管癌患者, 尤其是老年患者术后吻合口瘘的预防仍然是亟待解决的问题. 本研究通过构建分级监控管理机构, 对老年食管癌患者实施相应干预措施, 探讨分级监控管理措施对老年食管癌患者术后吻合口瘘的预防效果, 为临床防治工作提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2015-02苏州大学第一附属医院消化外科行住院手术治疗的78例老年食管癌患者作为研究对象, 男性51例, 女性27例, 年龄60-76岁, 平均年龄67.13±5.12岁. 所有患者术前均经纤维内镜、病理组织学检查确诊, 术后病理组织学检查证实为食管鳞癌. 根据患者入院时间的不同, 将2014-03/08实施常规护理的39例患者列为对照组, 2014-09/2015-02实施分级监控管理的39例患者列为观察组, 分组后两组患者在性别、年龄、术前合并症、术前放疗史以及吻合部位方面均无明显差异(P>0.05), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 护理: 两组患者均行食道癌手术切除治疗, 入院后两组均给予常规护理, 观察组在此基础上应用分级监控管理措施, 其内容如下: (1)建立层级监控模式. 在相关护理人员中组建监控护理小组, 由相关理论及临床护理经验丰富的高年资护士担任责任组长, 各病房管床护士担任责任护士, 建立起护士长-责任组长-责

相关报道
本研究表明通过合理安排护理人员工作, 一方面可有效缓解护理人员的工作强度, 增强其工作积极性以及护理质量, 另一方面也可通过不断提高自身技术水平以及相关临床知识的掌握程度, 进而提升业务水平和质量.

表 1　两组患者一般资料比较 (n = 39)

项目	观察组	对照组	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	68.09 ± 4.72	66.17 ± 5.23	1.087	0.113
性别n(%)				
男	27(69.23)	24(61.54)	0.510	0.475
女	12(30.77)	15(38.46)		
术前合并症n(%)				
糖尿病	8(20.51)	6(15.38)	0.348	0.555
高血压	5(12.82)	7(17.95)	0.394	0.530
呼吸系统疾病	10(25.64)	7(17.95)	0.677	0.411
术前放疗史n(%)	4(10.26)	6(15.38)	0.459	0.498
吻合部位n(%)				
食管胃主动脉弓下吻合	15(38.46)	18(46.15)	0.473	0.492
食管胃主动脉弓上吻合	13(33.33)	11(28.21)	0.241	0.624
食管胃颈部吻合	7(17.95)	5(12.82)	0.394	0.530
食管胃胸顶吻合	2(5.13)	3(7.69)	0.214	0.644
食管结肠颈部吻合	2(5.13)	2(5.13)	0.000	1.000

创新盘点
目前食管癌术后吻合口瘘管理是临床研究的焦点，除了对术后护理质量以及护理方式的改进外，对于该病护理管理结构的研究却极少涉及，因此从护理管理的重新规划是本文研究的创新点.

任护士的分级管理模式; (2)各级管理分工. 责任护士: 向入院患者进行常规疾病相关知识宣教, 了解患者基本情况, 并根据患者情况制定个性化护理措施, 指导患者术前食用高蛋白、高热量饮食, 补充足够能量为手术做好准备, 针对伴有糖尿病、高血压的患者定期监测血糖、血压, 维持正常水平. 术前对患者口腔及消化系内细菌及真菌感染情况进行监测, 防止术后伤口感染. 术后定期清理患者咽喉部, 监测呼吸功能, 指导患者定期更换体位并做好排痰处理, 对于排痰困难的患者给予相应的对症处理措施. 术后实时监测患者的胸腔引流量, 对于引流液中出现血迹的情况及时向主管医生汇报, 以便尽早及时明确诊断并对症治疗. 责任组长: 通过不定时查看患者的基本情况、责任护士护理记录及护理措施对责任护士的工作实施进行评估和矫正, 并指导其进行相应的修改和处理. 护士长: 主要负责监督组内护理人员的工作执行情况, 定期在组内开展食管癌及食管癌术后吻合口瘘相关知识及预防措施培训, 对阶段性工作进行总结, 指出存在的问题, 展开组内讨论及时修正. 对于疑难病理进行讨论分析, 通过查阅相关文献及问询专家意见, 制定特殊护理干预措施, 指导组内人员准确实施. 另外对于责任护士和责任组长的护理记录和工作评估记录进行定期评价, 并根据评价结果给予奖惩.

1.2.2 评定标准: 护理水平评价: 由护士长根据责任组长的检查记录以及临床考核对护理人员的各项操作机能以及病情掌握情况进行评定, 满分为100分. 满意度评价: 患者出院时对护理人员的入院介绍、知识宣教、基础护理、责任心、服务态度以及院内指导等6项进行0-10分的满意度评价, 评分越高表明满意度越高.

统计学处理 本次研究数据均采用统计学软件SPSS17.0进行分析和处理. 计量资料以mean±SD表示, 采用重复测量的方差分析. 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者术后吻合口瘘发生情况比较 术后观察组和对照组患者吻合口瘘的发生率分别为2.56%和15.38%, 其中观察组仅1例食管癌切除食管胃主动脉弓上吻合患者于术后第3天发生吻合口瘘, 经二次手术给予单纯全层缝合修补以及肋间肌和胸膜覆盖, 并住院治疗22 d后痊愈出院; 对照组出现有2例食管癌切除食管胃主动脉弓下吻合患者、3例食管胃主动脉弓上吻合患者以及1例食管胃颈部吻合患者出现吻合口瘘, 其中3例行二次手术, 3例保守治疗后痊愈出院. 组间比较观察组患者术后吻合口瘘的发生率明显低于对照组(P<0.05)(表2).

2.2 两组患者护理质量满意度比较 结束治疗后, 观察组患者对护理人员基础护理、责任

名词解释
分级监控管理: 通过划分管理对象层次, 根据不同监控和管理目的进行设计和执行的管理模式, 其作用在于能够优化管理并促进实现管理的有效性及高效率.

表 2 两组患者术后吻合口瘘发生情况比较 *n*(%)

类别	观察组	对照组	χ^2值	*P*值
食管胃主动脉弓下吻合	0(0)	2(5.13)	2.053	0.152
食管胃主动脉弓上吻合	1(2.56)	3(7.69)	1.054	0.305
食管胃颈部吻合	0(0)	1(2.56)	1.013	0.314
食管胃胸顶吻合	0(0)	0(0)	0.000	1.000
食管结肠颈部吻合	0(0)	0(0)	0.000	1.000
合计	1(2.56)	6(15.38)	3.924	0.048

表 3 两组患者护理质量满意度比较 (n = 39, mean ± SD, 分)

类别	观察组	对照组	*t*值	*P*值
入院介绍	4.23 ± 1.02	3.87 ± 1.10	1.876	0.058
知识宣教	4.18 ± 1.13	3.51 ± 0.92	1.915	0.052
基础护理	4.92 ± 0.83	3.11 ± 1.24	2.107	0.044
责任心	4.85 ± 0.97	3.26 ± 0.81	2.119	0.039
服务态度	5.01 ± 0.72	3.04 ± 1.11	2.379	0.018
院内指导	4.63 ± 1.14	3.39 ± 0.97	2.121	0.038
总分	27.82 ± 4.23	20.18 ± 3.27	2.115	0.041

心、服务态度以及院内指导的满意度评分均明显高于对照组(P<0.05), 并且观察组的满意度总分也较对照组明显增加(P<0.05)(表3).

2.3 两组护理人员护理水平评价比较 根据对两组护理人员的评定, 观察组护士操作技能评分为96.92分±2.34分, 病情掌握程度评分98.16分±1.04分; 对照组护士操作技能评分为88.23分±7.16分, 病情掌握程度评分为89.27分±4.93分. 组间比较观察组护士操作技能及病情掌握程度评分均明显高于对照组(t = 2.209, P = 0.028; t = 2.231, P = 0.021), 差异均具有统计学意义.

3 讨论

吻合口瘘是食管癌术后最常见, 也是最严重的并发症, 近年来的临床研究表明, 我国食管癌术后吻合口瘘的发生率可达30%左右, 明显高于国外水平. 国外研究认为[3], 吻合口瘘的发生多与手术过程中的吻合操作技术、食管残端血流供应以及吻合部位的张力等密切相关. 而术后吻合口瘘的发生原因较为复杂, 是由涉及术前准备、术中操作以及术后防治等各方面的综合因素所致, 其中术前准备以及术后防治与临床护理措施有着密切的关系. 研究[4-10]表明, 患者术前合并症情况、全身营养状况、细菌感染情况以及放化疗情况均是影响食管癌切除术后吻合口瘘发生的重要因素. 一方面糖尿病患者围手术期的高血糖状态导致患者淋巴细胞转化率降低、肉芽组织生成减少、巨噬细胞吞噬和杀菌能力下降以及毛细血管内皮细胞生成障碍, 进而使切口及吻合口的愈合能力下降, 增加吻合口瘘的发生率. 其次全身性营养不良所伴随产生的贫血、低蛋白血症则可直接导致术后组织水肿, 影响吻合口愈合, 至中晚期后则极易形成吻合口瘘. 另外由于中晚期食管癌患者多因癌肿导致食管腔严重阻塞, 因此有大量的食物残渣留于管腔内, 长期的食物滞留和糜烂会产生大量的厌氧菌, 并成为术中感染和术后吻合口感染的主要来源之一. 另一方面术后呼吸道是患者康复护理的重要环节, 口部、咽部分泌物的产生会滋生大量的细菌, 若不能及时有效的清理则会造成呼吸道以及消化系的感染, 影响吻合口的愈合. 因此对于食管癌手术患者术前术后的护理工作显得尤为重要.

师晓天等[11]、陈传贵等[12]通过分析食管癌患者术后并发症发生的因素认为, 在以往的护理工作中, 护理人员工作内容多、责任重、压力大是护理质量得不到有效提高的主要因素, 而护理人员操作技术、知识掌握程度参差不齐, 责任分工不够明确则是护理措施不能完全有效实施到位的重要原因. 因此有效合理的

安排不同技术水平护理人员的工作是关键. 而分级监控管理是通过划分管理对象层次, 根据不同监控和管理目的进行设计和执行的管理模式, 其作用在于能够优化管理并促进实现管理的有效性及高效率. 曹岳蓉[13]、刘云等[14]、刘于等[15]运用分级管理模式, 通过合理安排护理人员工作, 一方面有效缓解了护理人员的工作强度, 增强其工作积极性以及护理质量, 另一方面也通过不断提高自身技术水平以及相关临床知识的掌握程度, 进而提升业务水平和质量[13-15]. 因此本研究运用分级监控管理对护理人员临床工作进行重新分工, 临床技能及知识水平相对较低的护士则着重于观察患者的身体状况及相关指标的监测, 如术前身体状况评估、糖尿病情控制、防感染监测等. 而临床经验相对较为丰富、操作技能较为娴熟并达到一定水平的护师则负责对责任护士的临床操作及护理措施完成情况进行监督和评价, 并不断对其工作中所存在的不足和问题进行及时有效的纠正和完善, 让责任护士在工作中不断的提升其业务和技术水平, 并通过不断的学习丰富其对临床相关知识的掌握. 而处于分级管理模式顶端的护士长则着重于全局的掌控, 合理的安排和分配责任护士和责任组长, 通过查看责任组长的工作记录以及对责任护士的评价了解每一级护理人员的工作情况, 统筹工作中普遍存在的问题, 并利用查房时间在组内进行宣教和讨论, 提高组内成员的整体水平. 同时制定涉及入院介绍、知识宣教、基础护理、责任心、服务态度以及院内指导等6项护理内容的护理评价表, 通过患者自行评分的方式对护理质量进行全面评价.

通过研究表明, 针对食管癌术后吻合口瘘发生的相关因素制定相关护理措施, 并进行分级监控管理后发现分级监控管理措施后患者吻合口瘘的发生率明显下降, 而患者对于护理人员护理质量的满意度明显提高, 护理人员自身的技能水平以及知识水平也得到明显提高. 由此, 本研究认为应用分级监控管理措施可通过提高护理人员临床技能、规范护理措施以及增强责任心等改善护理质量, 加强对老年食管癌手术患者的监控, 进而起到降低老年患者术后吻合口瘘发生率的作用.

同行评价

本研究针对食管癌术后吻合口瘘发生的相关因素制定相关护理措施, 并进行分级监控管理后发现分级监控管理措施后患者吻合口瘘的发生率明显下降, 而患者对于护理人员护理质量的满意度明显提高, 护理人员自身的技能水平以及知识水平也得到明显提高, 总体来说有一定的意义.

4 参考文献

1 王从容. 食管癌术后吻合口瘘原因分析及防治现状. 西部医学 2013; 25: 1118-1119
2 陈泉, 王鹏程, 贾卫光, 郑一鸣, 卢开进. 食管癌术后吻合口瘘的特点及防治对策. 实用临床医药杂志 2014; 18: 122-123, 126
3 Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 99-103 [PMID: 21769467 DOI: 10.1245/s10434-011-1926-6]
4 田烨, 周凌霄, 任光国. 1208例食管癌患者术后吻合口瘘风险因素分析. 重庆医学 2014; 43: 1924-1927
5 姜炜, 吕必宏, 何健明, 朱卫东, 杨军. 纵隔引流管在诊治食管癌术后吻合口瘘中的临床意义. 新医学 2014; 45: 680-682
6 彭忠民, 杨旭东. 食管癌术后肠内营养基础研究进展. 中国肿瘤临床 2014; 41: 1484-1489
7 王华. 食管癌术后吻合口瘘的原因及预防. 局解手术学杂志 2013; 22: 685-685
8 郭江泽. 食管癌患者术后吻合口瘘并发症预防和治疗的临床研究. 山西医药杂志(下半月版) 2013; 42: 798-799
9 郑广玲, 穆晓封, 王继东, 张黎黎, 郭庆凤. 食管癌术后吻合口瘘的预防及护理措施分析. 安徽医药 2014; 18: 181-183
10 黄国忠, 陈豪, 王武, 许彬东. 食管癌根治术预防吻合口瘘312例体会. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 944-944
11 师晓天, 许冰, 张新华, 夏文超, 李小兵, 张明星, 吴相稳. 食管癌切除管状胃重建术后吻合口瘘的预防策略. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 941-942
12 陈传贵, 于振涛, 金庆文, 张熙曾. 食管癌术后吻合口瘘的临床特点及危险因素分析. 中华外科杂志 2015; 53: 518-521
13 曹岳蓉. 护士分级管理和持续护理质量控制的效果研究. 中国实用护理杂志 2010; 26: 89-90
14 刘云, 潘凌蕴, 孙琳, 张爱琴, 吕桂兰, 石伟伟. 护理人员分级管理中护理组长的设立与管理. 中华护理杂志 2010; 45: 824-826
15 刘于, 汪晖. 护士岗位分级管理及实施成效. 护理学杂志 2014; 29: 53-56

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5848

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5848-5853
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

CDC25C抗体在肝病患者中的血清学检测

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈 芳, 罗 彬, 赵飞兰, 莫发荣

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 莫发荣, 广西医科大学组织胚胎学教研室 广西壮族自治区南宁市 530021

赵飞兰, 广西中医药大学组织胚胎学教研室 广西壮族自治区南宁市 530001

张琪惠, 主要从事肝细胞癌相关抗原的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos.81160264, 81260313, 81360374

作者贡献分布: 本课题由张琪惠与莫发荣设计; 血清标本由赵飞兰与陈芳收集; 研究过程由张琪惠、李春梉、黄天明及罗彬操作完成; 数据分析与论文写作由张琪惠与莫发荣完成.

通讯作者: 莫发荣, 副教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学组织胚胎学教研室.
farongmo@126.com

收稿日期: 2015-09-16
修回日期: 2015-11-27
接受日期: 2015-12-08
在线出版日期: 2015-12-28

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展是一个受多因素影响的多步骤的复杂过程, 其发生与发展的分子生物学机制尚未完全阐明. 本实验室前期实验应用基因重组技术成功构建并诱导表达出HCC相关抗原细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)的融合蛋白, 为深入研究CDC25C在HCC的发病、诊断和临床免疫治疗中的作用奠定基础.

Serological analysis of anti-CDC25C antibody in human liver diseases

Qi-Hui Zhang, Chun-Mei Li, Tian-Ming Huang, Fang Chen, Bin Luo, Fei-Lan Zhao, Fa-Rong Mo

Qi-Hui Zhang, Chun-Mei Li, Tian-Ming Huang, Fang Chen, Bin Luo, Fa-Rong Mo, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Fei-Lan Zhao, Department of Histology and Embryology, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160264, 81260313 and 81360374

Correspondence to: Fa-Rong Mo, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. farongmo@126.com

Received: 2015-09-16
Revised: 2015-11-27
Accepted: 2015-12-08
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To detect serum antibody against cell division cycle 25 C (CDC25C) in human liver diseases and to evaluate its clinical significance.

METHODS: Serum samples were obtained from 61 hepatocellular carcinoma (HCC) patients, 45 liver cirrhosis patients, 61 hepatitis B patients and 61 normal people. Serum antibody to CDC25C was tested by ELISA and the role of CDC25C in liver diseases was analyzed.

RESULTS: The positive rate of serum anti-CDC25C antibody in HCC was significantly higher than those in liver cirrhosis, hepatitis B patients and normal people ($P < 0.05$). The positive rate of serum anti-CDC25C antibody in normal people was significantly lower than those in other groups ($P < 0.05$), but the difference between liver cirrhosis patients and hepatitis B patients did not reach statistical significance ($P > 0.05$). Although serum anti-CDC25C antibody in HCC was not significantly associated with age, sex, degree of jaundice or alanine aminotransferase (ALT) ($P > 0.05$), the positive rate of anti-CDC25C antibody had a significant correlation with decreased serum albumin ($P < 0.05$).

CONCLUSION: CDC25C is associated with progression of liver diseases, and it may be

同行评议者
刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部微免病理教研室; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院; 吴江锋, 教授, 三峡大学医学院形态学部

an important indicator for the diagnosis and prognosis monitoring of HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-CDC25C antibody; Hepatocellular carcinoma; ELISA

Zhang QH, Li CM, Huang TM, Chen F, Luo B, Zhao FL, Mo FR. Serological analysis of anti-CDC25C antibody in human liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5848-5853 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5848.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5848

摘要

目的: 探讨细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)抗体在肝病患者血清中出现的情况及临床意义.

方法: 选取经病理诊断证实的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清61例、肝硬化患者血清45例、病毒性乙型肝炎患者血清61例和正常人血清61例, 通过酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法, 对上述血清进行CDC25C抗体定量检测, 并运用统计学方法分析和探讨CDC25C在肝病发展中的作用.

结果: ELISA显示HCC患者血清中的CDC25C抗体的阳性率显著高于肝硬化患者血清、病毒性乙型肝炎患者血清和正常人血清(P<0.05). 经两两比较, 正常人血清组中的CDC25C抗体阳性率均低于其他组(P<0.05), 而在肝硬化患者组和病毒性乙型肝炎患者组之间没有显著性差异(P>0.05). 结合临床参数指标分析, 发现CDC25C抗体的阳性率与HCC患者的年龄、性别、黄疸程度及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)值无关(P>0.05), 但与血清白蛋白降低相关(P<0.05).

结论: CDC25C可能参与了肝病的发生和发展, 有望成为HCC诊断和预后监测的重要指标.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: CDC25C抗体; 肝细胞癌; ELISA

核心提示: 本文对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者、病毒性肝炎患者、肝硬化患者和正常人血清中细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)抗体的含量进行检测和分析, 以探讨CDC25C抗体在不同肝病患者中出现的情况及临床意义, 为HCC的诊断和预后监测提供实验室数据.

研发前沿
分析CDC25C与HCC发生、发展的关系, 探讨CDC25C用于HCC预防、免疫靶向治疗、预后评估、复发预防的可行性.

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 赵飞兰, 莫发荣. CDC25C抗体在肝病患者中的血清学检测. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5848-5853 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5848.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5848

0 引言

原发性肝癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在原发性肝癌中占大多数. 从全球来看, 他的高发病率地区位于亚洲东南部、非洲大部等地区[1]. 其临床特点是, 进展迅速, 肝内转移率高, 易复发, 严重威胁到人群的健康及生命. HCC的发生发展是一个受多因素影响的多步骤的复杂过程, 其发生与发展的分子生物学机制尚未阐明. 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)是一种细胞分裂周期蛋白, 目前研究[2,3]已表明, CDC25C参与了多种癌症的调控过程, 我们推测CDC25C可能与肝病的发生发展密切相关. 本实验的研究目的是通过酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测HCC患者、肝硬化患者、病毒性乙型肝炎患者及正常人血清中的CDC25C抗体, 探讨CDC25C在肝病发生、发展中的出现情况及临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-05/2014-10广西中医药大学第一附属医院, HCC患者血清61例, 及肝硬化患者血清45例、病毒性乙型肝炎患者血清61例、正常人血清61例. 61例HCC标本收取前均通过病理诊断证实, 并且未经过抗癌治疗. 其中, 性别: 男性52例, 女性9例. 年龄: 24例患者≤50岁, 27例患者>50岁. 黄疸: 28例患者黄疸阳性, 33例患者黄疸阴性. ALT: 33例患者ALT≥35 U/L(正常值), 28例患者<40 U/L. 标本采集后低温运输, 最后贮存于-80 ℃冰箱备用. 该研究获得广西医科大学和广西中医药大学第一附属医院批准, 并且所有患者均已签署知情

相关报道

Chou等检测前列腺癌患者及正常人前列腺组织中CDC25C的表达水平, 结果显示CDC25C在前列腺癌中的表达水平升高, 提示CDC25C在前列腺癌的发生、演化及预后中起重要作用. Wang等研究表明CDC25C的过表达和S216位点高度磷酸化在女性外阴鳞状细胞癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用. 张强等检测了肾透明细胞癌组织和正常组织中CDC25C的表达水平, 结果显示肾透明细胞癌组织中CDC25C的表达水平明显高于正常组织. 这些结果均说明了CDC25C表达水平的变化与肿瘤的发生机制有关.

表 1 最佳血清稀释度与抗原包被浓度的确定

血清稀释度	CDC25C蛋白包被浓度(μg/mL)			
	4	6	8	10
P(1∶100)	1.104	1.297	1.401	1.493
N(1∶100)	0.381	0.392	0.483	0.507
P/N	2.898	3.308	2.900	2.944
P(1∶250)	0.862	1.094	1.251	1.355
N(1∶250)	0.284	0.310	0.370	0.410
P/N	3.035	3.529	3.381	3.304
P(1∶500)	0.566	0.775	0.865	0.879
N(1∶500)	0.147	0.267	0.317	0.241
P/N	3.850	2.902	2.728	3.647

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; P: 阳性血清吸光度值; N: 阴性血清吸光度值.

同意书. 试剂: CDC25C蛋白(本实验室基因重组表达[4]); CDC25C抗体(英国Abcam公司, 阳性对照); 不含CDC25C抗体的山羊血清(阴性对照); 经ELISA法与阴性对照、阳性对照比较, 鉴定为CDC25C抗体阳性和CDC25C抗体阴性的血清各1份; ELISA试剂盒(联众生物技术有限公司批号: 4BK4141115); Souther biotech兔抗人单克隆抗体(批号: K4712-T113B). 仪器: PHOMO型酶标仪(上海雷勃分析仪器有限公司生产).

1.2 方法

1.2.1 CDC25C抗原包被浓度以及血清稀释度的确定: 以纯化的CDC25C蛋白作为诊断抗原, 用包被液(0.05 mol/L碳酸盐缓冲液, pH 9.6)将抗原分别稀释至4、6、8、10 μg/mL, 包被酶标板每孔100 μL, 4 ℃过夜. 将CDC25C抗体阳性血清和CDC25C抗体阴性血清用血清用PBST(0.01 mmol/L, 含0.05%Tween20的PBS, pH 7.4)分别稀释至1∶100、1∶250、1∶500, 组成方阵, 根据P/N值(阳性血清*A*值/阴性血清*A*值)确定最佳浓度.

1.2.2 血清反应时间的确定: 在确定最佳血清稀释度和抗原包被浓度的基础上, 37 ℃下分别反应1、2、3、4 h, 分析P/N值, 确定最佳反应时间.

1.2.3 样本检测: 采用上述实验所得的最佳条件, 其他条件(如: 封闭液种类, 封闭时间, 显色时间等)依据联众ELISA试剂盒规定, 操作严格遵守试剂盒说明书要求. 实验中的阳性对照为英国Abcam公司CDC25C抗体(浓度为0.84 μg/mL), 阴性对照为不含CDC25C抗体的山羊血清, 实验的最终结果通过PHOMO型酶标仪读取.

统计学处理 利用SPSS16.0软件, 采用χ^2检验的方法, 对不同分组中CDC25C抗体的阳性率进行比较, $P<0.05$表明两组之间的差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清反应时间、最佳血清稀释度和抗原包被浓度的确定 分析结果显示血清最佳稀释度为1∶250, 抗原的最佳包被浓度为6 μg/mL, 此时$A_{450\ nm}$接近1.0, 且P/N值最大(表1). 在反应时间为2 h时$A_{450\ nm}$与1.0最接近, 故血清反应时间可确定为2 h(表2).

2.2 ELISA法检测四组血清中CDC25C抗体 阳性阈值为0.198 μg/mL. 结果显示HCC组患者血清中的CDC25C抗体的阳性率(85.2%)显著高于其他3组($P<0.05$). 经两两比较, 正常人血清组中的CDC25C抗体阳性率均低于其他组($P<0.05$), 而在肝硬化患者组和病毒性乙型肝炎患者组之间没有显著性差异($P>0.05$)(表3).

2.3 CDC25C抗体阳性率与HCC临床病理特征的关系 CDC25C抗体在HCC患者血清中的阳性率(阳性阈值为0.198 μg/mL)与患者年龄、性别、黄疸程度、ALT的表达水平无关($P>0.05$), 与血清白蛋白的降低情况相关($P<0.05$)(表4).

3 讨论

HCC是世界范围内常见的消化系肿瘤, 尽管乙型肝炎、丙型肝炎疫苗已在临床上应用, 但其发病率仍不断升高, 并且预后极差. HCC的发生演化涉及抑癌基因、癌基因、DNA的损伤与修复、DNA突变以及表观遗传的改变, 是受

表 2　血清反应时间的确定

项目	1 h	2 h	3 h	4 h
P	1.005	0.972	0.933	0.867
N	0.471	0.406	0.379	0.304
P/N	2.133	2.394	2.461	2.824

P: 阳性血清吸光度值; N: 阴性血清吸光度值.

表 3　CDC25C抗体检测结果

分组	*n*	阳性(*n*)	阴性(*n*)	阳性率(%)	*P*值
HCC患者血清	61	52	9	85.2	
病毒性乙型肝炎患者血清	45	50	11	81.9	<0.05
肝硬化患者血清	61	35	10	77.8	
正常人血清	61	35	26	57.3	

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; HCC: 肝细胞肝癌.

表 4　CDC25C抗体阳性率与HCC临床参数指标的关系

病理特征	*n*	阳性(*n*)	阴性(*n*)	阳性率(%)	*P*值
年龄(岁)					>0.05
≤50	24	17	7	62.5	
>50	37	33	4	89.1	
性别					>0.05
男	52	42	8	80.7	
女	9	9	0	100.0	
黄疸					>0.05
有	33	32	1	96.9	
无	28	24	4	85.7	
ALT(U/L)					>0.05
≤35	26	22	4	84.6	
>35	35	30	5	85.7	
血清白蛋白(g/L)					<0.05
≤35	28	20	8	71.4	
>35	33	32	1	96.9	

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; ALT: 谷丙转氨酶; HCC: 肝细胞癌.

创新盘点

尚未见其他实验室以CDC25C作为肿瘤相关抗原应用于HCC诊断和治疗的报道. 本实验将有助于HCC的早期诊断、治疗和预后评估, 可以为HCC的临床免疫治疗提供理论基础.

多基因控制的多阶段过程. 目前, HCC的治疗主要以手术切除为主, 在有临床手术禁忌证的HCC患者中, 化学治疗和局部治疗有助于提高患者的生存率[5]. HCC的早期诊断、治疗和预后监测对提高患者的生存率有重大意义, 因此寻找能准确评估HCC生物学行为的肿瘤标志物是十分必要的.

CDC25是一种双特异性磷酸酶, 主要通过周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)发挥生物学效应[6]. CDC25C可以在细胞分裂过程中的不同阶段激活cyclin/CDK复合物, 在细胞周期的调控过程中起到非常重要的作用[7]. CDC25C有多个磷酸化位点, 在磷酸化位点发生磷酸化的同时, 可使CDC2/cyclin B复合物去磷酸化, 从而激活CDC2/cyclin B复合物, 使细胞分裂周期由G_2期过渡到M期[8]. CDC25C的主要磷酸化位点是丝氨酸216(S216), 在G_2/M过渡期, 若出现DNA复制受

同行评价
本文立意较新颖, 文中研究的问题有一定的现实意义, 阐述的论点较明确, 选用方法科学, 统计学处理恰当, 结果较可靠.

损, CDC25C的S216位点将会发生磷酸化并与高度保守和广泛表达的14-3-3蛋白家庭结合. S216的磷酸化及CDC25C与14-3-3蛋白的结合可负向调控CDC25C的作用活性, 从而使细胞有丝分裂滞留在G_2/M期, 防止了基因突变的发生[9]. 在DNA损伤应答时, CHK1就是通过磷酸化CDC25C的S216调控细胞周期进程的[10]. 通过阻断细胞有丝分裂G_2期的抗癌想法来源于对细胞周期的研究, 研究结果表明很多癌症细胞在有丝分裂过程中伴随G_1监测点的缺陷, 这导致了G_2监测点的依赖性. DNA损伤时, 大多数的传导信号通过CDC25C影响G_2监测点, 因此CDC25C可能是癌症靶向治疗的潜在靶位点[11]. Zhao等[12]推测LW-213在乳腺癌中发挥抗癌作用是通过作用于CDC25C从而阻断乳腺癌细胞有丝分裂的G_2/M期. Huang等[13]在研究二氢杨梅素(dihydromyricetin, DHM)的抗肿瘤作用机制过程中发现, DHM抑制HCC细胞的生长是通过Chk1/CDC25C相关途径诱导G_2/M期细胞周期阻断. 这些均说明了CDC25C有望称为肿瘤防治新的靶位点.

众多研究显示CDC25C是一种肿瘤相关抗原. 北京大学医学部免疫系T细胞室快速高通量筛选了一批新的肿瘤相关抗原候选基因, 其中一个基因(GenBank登录号为NM001790)与CDC25C有同源结构, 该基因属于癌睾丸抗原, 在正常组织中局限表达, 而在肿瘤组织中高水平表达[14]. 初步的RT-PCR结果显示, CDC25C在膀胱癌、乳腺癌、肝细胞癌和结肠癌中呈现高表达[15]. Chou等[16]检测前列腺癌患者中CDC25C的表达水平, 并与正常的前列腺做比较, 结果显示CDC25C在前列腺癌中的表达水平升高, 提示CDC25C在前列腺癌的发生、演化及预后中起重要作用. Wang等[17]研究表明CDC25C的过表达和S216位点高度磷酸化在女性外阴鳞状细胞癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用. 张强等[18]检测了肾透明细胞癌组织和正常组织中CDC25C的表达水平, 结果显示肾透明细胞癌组织中CDC25C的表达水平明显高于正常组织. 这些结果均说明了CDC25C表达水平的变化与肿瘤的发生机制有关. 检测肿瘤患者血清中CDC25C抗体情况, 对肿瘤的诊断、预后判断和监测可能有重要意义.

本研究显示CDC25C抗体在HCC患者血清中的阳性率明显高于其他各组, 在正常人血清中的阳性率显著低于其他各组, 具有统计学意义(P<0.05). 一般情况下, "正常-肝炎-肝硬化-肝癌"是肝癌发生的趋势, 本实验结果阳性率呈现HCC组>病毒性乙型肝炎组>肝硬化组>正常人组, 提示CDC25C上调有可能促进了肝病的发展, 但由于例数有限, 病毒性乙型肝炎组和肝硬化组的血清CDC25C抗体阳性率无明显差异, 可在后续实验中扩充样本量, 做进一步研究. 同时, 血清CDC25C抗体的阳性率与HCC患者的年龄、性别、黄疸程度、ALT表达量无关, 但与血清白蛋白的降低情况相关. 相似地, 亦有文献报道证实血清白蛋白降低与肝病发生发展相关[19]. 总之, 我们推测CDC25C在肝病的发生、发展过程中起了重要作用, 有望成为HCC早期诊断及预后判断的重要标志物.

4 参考文献

1 Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Sharifian A, Zali MR. Hepatocellular carcinoma in Asia: Prevention strategy and planning. *World J Hepatol* 2015; 7: 1708-1717 [PMID: 26140091 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1708]
2 Deng HP, Chen L, Fan T, Zhang B, Xu Y, Geng Q. Long non-coding RNA HOTTIP promotes tumor growth and inhibits cell apoptosis in lung cancer. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand) 2015; 61: 34-40 [PMID: 26265284]
3 Heo JH, Song JY, Jeong JY, Kim G, Kim TH, Kang H, Kwon AY, An HJ. Fibulin-5 is a tumour suppressor inhibiting cell migration and invasion in ovarian cancer. *J Clin Pathol* 2015 Aug 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26251522 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203129]
4 卓少元, 陈承晓, 钟卫干, 农蔚霞, 黄天明, 马步国, 莫发荣. 人Cdc25C基因克隆及其原核表达载体的构建与表达. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2140-2144
5 Bodzin AS, Busuttil RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome. *World J Hepatol* 2015; 7: 1157-1167 [PMID: 26019732 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1157]
6 Brenner AK, Reikvam H, Lavecchia A, Bruserud Ø. Therapeutic targeting the cell division cycle 25 (CDC25) phosphatases in human acute myeloid leukemia--the possibility to target several kinases through inhibition of the various CDC25 isoforms. *Molecules* 2014; 19: 18414-18447 [PMID: 25397735 DOI: 10.3390/molecules191118414]
7 Perdiguero E, Nebreda AR. Regulation of Cdc25C activity during the meiotic G2/M transition. *Cell Cycle* 2004; 3: 733-737 [PMID: 15136768 DOI: 10.4161/cc.3.6.906]
8 Hutchins JR, Clarke PR. Many fingers on the mitotic trigger: post-translational regulation of the Cdc25C phosphatase. *Cell Cycle* 2004; 3: 41-45 [PMID: 14657664 DOI: 10.4161/cc.3.1.595]
9 Peng CY, Graves PR, Thoma RS, Wu Z, Shaw AS,

Piwnica-Worms H. Mitotic and G2 checkpoint control: regulation of 14-3-3 protein binding by phosphorylation of Cdc25C on serine-216. *Science* 1997; 277: 1501-1505 [PMID: 9278512 DOI: 10.1126/science.277.5331.1501]
10 Sanchez Y, Wong C, Thoma RS, Richman R, Wu Z, Piwnica-Worms H, Elledge SJ. Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25. *Science* 1997; 277: 1497-1501 [PMID: 9278511 DOI: 10.1126/science.277.5331.1497]
11 Kawabe T. G2 checkpoint abrogators as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 513-519 [PMID: 15078995]
12 Zhao L, Miao HC, Li WJ, Sun Y, Huang SL, Li ZY, Guo QL. LW-213 induces G2/M cell cycle arrest through AKT/GSK3β/β-catenin signaling pathway in human breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2015 May 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25945460 DOI: 10.1002/mc.22321]
13 Huang H, Hu M, Zhao R, Li P, Li M. Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the Chk1/Chk2/Cdc25C pathway. *Oncol Rep* 2013; 30: 2467-2475 [PMID: 24002546 DOI: 10.3892/or.2013.2705]
14 Wang X, Zhao H, Xu Q, Jin W, Liu C, Zhang H, Huang Z, Zhang X, Zhang Y, Xin D, Simpson AJ, Old LJ, Na Y, Zhao Y, Chen W. HPtaa database-potential target genes for clinical diagnosis and immunotherapy of human carcinoma. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D607-D612 [PMID: 16381942]
15 莫发荣. 细胞周期蛋白Cdc25C的研究. 生命的化学 2010; 30: 889-892
16 Chou YW, Zhang L, Muniyan S, Ahmad H, Kumar S, Alam SM, Lin MF. Androgens upregulate Cdc25C protein by inhibiting its proteasomal and lysosomal degradation pathways. *PLoS One* 2013; 8: e61934 [PMID: 23637932 DOI: 10.1371/journal.pone.0061934]
17 Wang Z, Trope CG, Florenes VA, Suo Z, Nesland JM, Holm R. Overexpression of CDC25B, CDC25C and phospho-CDC25C (Ser216) in vulvar squamous cell carcinomas are associated with malignant features and aggressive cancer phenotypes. *BMC Cancer* 2010; 10: 233 [PMID: 20500813 DOI: 10.1186/1471-2407-10-23]
18 张强, 张仲富, 丁宇, 周立军, 蔡志明. CDC25C基因在肾透明细胞癌中的表达及临床意义. 安徽医科大学学报 2012; 47: 1336-1339
19 Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61: 396-407 [PMID: 24751830 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.012]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5854

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5854-5858
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害效果

邱 阚, 甄 萍, 姜玉荣, 张希军, 王文娟, 尹长恒

背景资料
肝外伤是腹部外伤中较常见而严重的损伤, 其发生率仅次于脾破裂而居第2位. 其中严重肝外伤的伤情复杂, 并发症多, 病死率高, 因而探索此类损伤的诊断和处理, 仍是当前腹部外伤的重要课题.

邱阚, 甄萍, 姜玉荣, 张希军, 王文娟, 尹长恒, 衡水市人民医院普外科 河北省衡水市 053000

邱阚, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的治疗研究.

衡水市科学技术与研究计划基金资助项目, No. 13004Z

作者贡献分布: 尹长恒与邱阚负责课题的设计; 姜玉荣与王文娟负责研究过程与试剂的提供; 甄萍与张希军负责数据分析; 邱阚负责论文的撰写.

通讯作者: 尹长恒, 主任医师, 053000, 河北省衡水市桃城区人民东路180号, 衡水市人民医院普外科.
qiuhahaqiu@sina.com
电话: 0318-2183600

收稿日期: 2015-07-30
修回日期: 2015-09-08
接受日期: 2015-09-22
在线出版日期: 2015-12-28

Efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma

Kan Qiu, Ping Zhen, Yu-Rong Jiang, Xi-Jun Zhang, Wen-Juan Wang, Chang-Heng Yin

Kan Qiu, Ping Zhen, Yu-Rong Jiang, Xi-Jun Zhang, Wen-Juan Wang, Chang-Heng Yin, Department of General Surgery, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Supported by: Hengshui City Science &Technology and Research Plan Fund, No. 13004Z

Correspondence to: Chang-Heng Yin, Chief Physician, Department of General Surgery, Hengshui People's Hospital, 180 Renmin East Road, Taocheng District, Hengshui 053000, Hebei Province, China. qiuhahaqiu@sina.com

Received: 2015-07-30
Revised: 2015-09-08
Accepted: 2015-09-22
Published online: 2015-12-28

同行评议者
李华, 教授, 中山大学器官移植研究所,中山大学附属第三医院肝脏移植中心

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma.

METHODS: One hundred and eighty patients who developed hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma at our hospital from August 2012 to August 2014 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 90 cases in each group. The control group was given conventional agents such as vitamin C, creatinine, and potassium magnesium aspartate, and the observation group was additionally given magnesium isoglycyrrhizinate on the basis of conventional agents. Clinical symptoms such as fatigue, anorexia, nausea, vomiting, and abdominal distension, changes in liver function before and after treatment, and adverse events were observed and compared between the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (91.1% *vs* 66.7%, $P < 0.05$). There were no significant differences in liver function indexes before treatment between the two groups ($P > 0.05$). After 2 wk of treatment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL) decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and albumin (ALB) had no significant

changes (P > 0.05). The decrease in ALT, AST and TBIL was more significant in the observation group than in the control group (P < 0.05). In the observation group, there were 3 (3.33%) cases of adverse reactions, including nausea in 2 cases and edema in 1 case. In the control group, there were 4 (4.44%) cases of adverse reactions, including nausea and vomiting in 2 cases, edema in 1 case, and allergy in 1 case. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION: Magnesium isoglycyrrhizinate can significantly improve hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma without significant adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnesium isoglycyrrhizinate; Closed abdominal trauma; Hepatic dysfunction

Qiu K, Zhen P, Jiang YR, Zhang XJ, Wang WJ, Yin CH. Efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of hepatic dysfunction after surgery for closed abdominal trauma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5854-5858 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5854.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5854

摘要

目的: 观察异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的临床效果.

方法: 选取衡水市人民医院2012-08/2014-08收治180例闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 对应随机数字为偶数者为观察组, 奇数者为对照组, 每组90例. 观察组90例给予应用一般保肝药物同时加用异甘草酸镁治疗; 对照组给予应用一般保肝药物维生素C、肌酐、门冬氨酸钾镁等治疗, 分别观察两组临床症状乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀等改善情况、治疗前后的肝功能指标变化情况以及不良反应发生情况.

结果: 经过治疗后, 观察组降压效果总有效率(91.1%)显著优于对照组总有效率(66.7%)(P<0.05), 两组治疗前肝功能指标值值比较无统计学差异(P>0.05). 经过2 wk的治疗, 两组丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspertate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)值较治疗前均显著降低(P<0.05), 白蛋白(albumin, ALB)治疗前后变化不明显(P>0.05). 治疗组ALT, AST以及TBIL下降幅度明显大于对照组(P<0.05). 观察组共发生不良反应3例, 其中恶心2例、水肿1例, 不良反应发生率为3.33%; 对照组中发生不良反应4例, 恶心呕吐2例, 水肿1例, 过敏1例, 不良反应发生率为4.44%, 差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的临床效果来看, 异甘草酸镁可改善肝功能, 提高有效率, 且无明显不良反应发生, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 异甘草酸镁; 闭合性腹外伤; 肝功能损害

核心提示: 本文对异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害临床疗效进行回顾性分析, 发现经过治疗后, 观察组降压效果总有效率(91.1%)显著优于对照组总有效率(66.7%), 两组治疗前肝功能指标值比较无统计学差异(P>0.05). 重点强调异甘草酸镁治疗疗效及安全性.

邱阚, 甄萍, 姜玉荣, 张希军, 王文娟, 尹长恒. 异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5854-5858 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5854.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5854

0 引言

众所周知, 在创伤后, 肝脏更容易遭受严重的器官损伤, 仅次于肺, 肝脏独立完成一系列的防御反应和新陈代谢. 有研究[1]表明, 肝功能障碍可能是独立于其他受损的器官而直接受到创伤的影响, 延长了在重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)滞留时间, 大大提高死亡率. 所以对待急性闭合性腹外伤患者, 密切监测肝功能, 充分认识到临床的对易发生肝损害创伤后的各种因素, 并采取积极措施, 以防止损伤的发生在临床实践中非常重要[2]. 目前外伤后肝损伤的机制包括由各种因素产生, 如内毒素血症、炎性介质、氧自由基、细胞凋亡、缺血再灌注损伤等. 异甘草酸镁可降低血清转氨酶水平,

研发前沿
药物是临床治疗疾病最常用的手段, 但大量药物的使用也随之会带来很多的不良反应, 由于药物所致的肝损伤是影响临床用药的主要方面之一.

相关报道
既往的研究已经证实在全球所使用的所有药物中大约有600多种药物都会对肝脏造成不同程度的损害, 异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害具有显著疗效.

创新盘点
本研究探讨异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的效果, 同时进一步观察其不良反应及对患者肝功能指标的改善.

减轻肝细胞变性, 坏死程度及炎症细胞浸润, 具有较强的抗炎活性, 靶向作用于肝细胞, 且作用迅速而持久, 不良反应较少[3]. 衡水市人民医院2012-08/2014-08收治180例闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的患者, 观察给予异甘草酸镁治疗治疗后的临床症状改善情况、治疗前后的肝功能指标变化情况以及不良反应发生情况, 为进一步推广应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取衡水市人民医院2012-08/2014-08收治180例闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的患者, 病例纳入标准: (1)经超声定位及手术诊断为闭合性腹外伤; (2)发生肝功能损害, 转氨酶水平超过正常水平; (3)患者签署知情同意书, 且通过医院伦理委员会. 排除标准: (1)各种急、慢性肝胆疾病及原发性肝外伤; (2)合并感染性疾病以及肿瘤; (3)对异甘草酸镁过敏者; 按随机数字表法将纳入病例分为观察组和对照组, 对应随机数字为偶数者组, 奇数者为对照组, 每组90例. 对照组患者中男51例, 女39例; 年龄19-70岁, 平均21.5岁±3.1岁; 肝损伤程度, 其中轻度(Ⅰ-Ⅲ级)肝损伤73例, 重度(Ⅲ级以上)肝损伤17例; 观察组患者中男55例, 女35例; 年龄18-68岁, 平均22.4岁±3.5岁; 肝损伤程度, 其中轻度(Ⅰ-Ⅲ级) 肝损伤75例, 重度(Ⅲ级以上)肝损伤15例; 经统计学分析, 两组患者的性别、年龄及肝损伤程度等一般资料均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 异甘草酸镁, 天晴甘美, 江苏正大天晴药业股份有限公司生产, 规格: 10 mL: 50 μg, 批号: 20120725.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均积极治疗原发病, 观察组: 应用一般保肝药物如还原型谷胱甘肽等, 同时加用异甘草酸镁, 1次/d, 1次0.1 g(2支), 以10%葡萄糖注射液250 mL稀释后静脉滴注, 4 wk为一疗程; 对照组: 给予常规保肝治疗, 疗程2 wk. 分别观察两组临床症状乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀等改善情况、治疗前后的肝功能指标变化情况以及不良反应发生情况. 收集患者学院标本检测两组入院时(治疗前)以及治疗后第7、14天肝功能指标, 包括白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspertate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)的水平.

应用要点
异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的临床效果来看, 异甘草酸镁可以明显改善肝功能, 提高有效率, 且无明显不良反应发生, 改善患者的预后, 值得临床推广应用.

表 1 两组肝功能改善情况比较 [n = 90, n(%)]

分组	显效	有效	无效	恶化	总有效率
对照组	40(44.5)	20(22.2)	25(27.8)	5(5.5)	60(66.7)
观察组	62(68.9)	20(22.2)	6(6.7)	2(2.2)	82(91.1)[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

1.2.2 观察指标及疗效评价: 全面的临床疗效的标准, 比较之前以及治疗进行了2 wk后的肝功能. 显效指的是肝功能的指标恢复正常; 治疗有效即肝功能指标比之前降低的50%以上, 无效指肝功能下降少于50%, 恶化指肝功能指标上升, 显效率加有效率为总有效率[4].

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 用R×C列联表数据χ^2检验的独立样本的定性数据; 定量数据以mean±SD表示, 采用配对设计t检验或两个独立样本t检验数据. 按检验水准α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组肝功能改善情况比较 经过2 wk的治疗, 观察组总有效率为91.1%, 对照组总有效率为66.7%, 治疗组疗效优于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 两组肝功能指标比较 两组治疗前肝功能指标值比较无统计学差异(P>0. 05). 经过2 wk的治疗, 两组ALT、AST、ALP、TBIL值较治疗前均显著降低(P<0.05), ALB治疗前后变化不明显(P>0.05). 治疗组ALT、AST以及TBIL下降幅度明显大于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 两组不良反应发生情况比较 观察组共发生不良反应3例, 其中恶心2例、水肿1例, 不良反应发生率为3.33%; 对照组中发生不良反应4例, 恶心呕吐2例、水肿1例, 过敏1例, 不良反应发生率为4.44%, 差异无统计学意义(P>0.05).

3 讨论

近年来, 随着生活水平的提高, 交通工具在日常生活使用率逐渐提高, 车祸的发生率越来越高, 闭合性腹外伤是外伤中最为常见的, 其中肝损伤是主要死亡原因之一[5]. 众所周知, 在创

表 2　两组肝功能指标状况比较 (mean ± SD)

分组	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)
对照组	治疗前	114.3 ± 53.3	115.5 ± 57.9	87.3 ± 31.0	41.4 ± 17.8	36.3 ± 3.1
	治疗后	55.0 ± 28.0[a]	54.2 ± 20.3[a]	50.1 ± 22.2[a]	31.5 ± 7.8[a]	36.1 ± 3.3
观察组	治疗前	104.49 ± 29.9	158.4 ± 35.3	84.7 ± 20.9	47.3 ± 18.7	37.2 ± 3.0
	治疗后	21.2 ± 6.0[ac]	24.7 ± 14.9[ac]	41.7 ± 16.5[ac]	13.8 ± 3.5[ac]	37.2 ± 2.8

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前; [c]*P*<0.01 *vs* 对照组. ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素.

名词解释

肝功能损害: 肝功能受损是指某些致病因子, 包括感染性和非感染性的, 导致肝的功能发生了变化, 造成了肝不能发挥他的正常功能, 使得他的功能发生了受损性的变化.

伤后, 肝脏更容易遭受严重的器官损伤, 仅次于肺, 所以要采取措施有效地控制肝功能损害[6]. 研究[7]显示, 肝功能受损损害直接影响其他器官创伤恢复, 延长在重症监护病房的停留. 因此, 对于急性创伤患者, 密切监测肝功能同事说关注临床中易发生外伤性肝损伤的各种因素, 并采取了积极端的措施, 以防止损害的发生是在临床实践中很重要的. 外伤后肝损伤的机制是由各种因素产生的, 包括内毒素血症, 炎症介质和氧自由基, 细胞凋亡以及缺血再灌注损伤, 身体受到了严重的创伤后, 由于吞噬细胞的补体激活, 炎症介质的释放, 毒素和缺血再灌注损伤, 可引起肝细胞损害[8]. 严重闭合性腹外伤导致肺通气换气功能障碍、引起低氧血症、红血球破坏增加以及溶血性黄疸, 肺缺失氧气与二氧化碳潴留与代谢性酸中毒等因素均可增加肝细胞损伤, 导致胆汁分泌, 排泄障碍, 肝细胞代谢紊乱, 导致转氨酶升高[9]. 有效地保护肝脏受损脏, 改善预后, 这是很重要的.

甘草酸制剂具有显著抗纤维化, 抗氧化和抗细胞凋亡等作用. 研究表明, 甘草酸制剂具有很强的抗病毒, 降低ALT、AST和TBIL水平的作用[10]. 他已被用于临床治疗肝脏疾病, 而作为第四代甘草酸制剂异甘草酸镁, 现有的研究显示其比传统的甘草酸制剂有更好的疗效和安全性[11]. 药效试验[12-16]表明: 异甘草酸镁对于*D*-半乳糖胺引起急性肝损伤有一定的防治作用, 能减轻肝细胞变性, 坏死和炎症细胞浸润. 本研究发现, 经过治疗后, 观察组降压效果总有效率显著优于对照组总有效率($P<0.05$), 两组治疗前肝功能指标值比较无统计学差异($P>0.05$). 经过2 wk的治疗, 两组ALT、AST、ALP、TBIL值较治疗前均显著降低($P<0.05$), ALB治疗前后变化不明显($P>0.05$).

总之, 异甘草酸镁治疗闭合性腹外伤术后合并肝功能损害的临床效果来看, 异甘草酸镁可以明显改善肝功能, 提高有效率, 且无明显不良反应发生, 明显改善患者的预后, 值得临床推广应用. 本文此次研究虽取得一定成效, 但因本次研究时间有限, 同时受人为控制等因素影响, 导致本次研究结果存在一定片面性, 且尚存客观意见等不足之处, 因此为得出更为准确的数据, 尚需不断收集样本加以研究分析, 从而为临床研究提供参考.

4　参考文献

1 Ulcickas Yood M, Bortolini M, Casso D, Beck JG, Oliveria SA, Wells KE, Woodcroft KJ, Wang LI. Incidence of liver injury among cancer patients receiving chemotherapy in an integrated health system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 427-434 [PMID: 25683797 DOI: 10.1002/pds.3757]

2 Li HZ, Wang JH, Niu CC, Pan SH. [Intervention effect and mechanism of compound Ginkgo biloba preparations on nonalcoholic fatty liver]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2015; 40: 1580-1584 [PMID: 26281602]

3 Gad A, Hradsky M, Furugård K, Malmodin B, Nyberg O. Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. 2. A prospective study in a Swedish population. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 167: 44-48 [PMID: 2617168]

4 Chen KJ, Chen WY, Chen X, Jia YM, Peng GQ, Chen L. Increased elimination of paclitaxel by magnesium isoglycyrrhizinate in epithelial ovarian cancer patients treated with paclitaxel plus cisplatin: a pilot clinical study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39: 25-31 [PMID: 23681836 DOI: 10.1007/s13318-013-0136-y]

5 Mao YM, Zeng MD, Chen Y, Chen CW, Fu QC, Cai X, Wu SM, Chen YG, Sun Y, Li J, Sui YH, Zhao W, Lu LG, Cao AP, Chen HZ. [Magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of chronic liver diseases: a randomized, double-blind, multi-doses, active drug controlled, multi-center study]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 847-851 [PMID: 19958646]

6 Zhao H, Hou T, Shao D. Clinical study on treatment of chronic viral cholestatic hepatitis with chishaodanpi decoction. *J Tradit Chin Med*

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 结论有一定的学术价值.

2014; 34: 646-651 [PMID: 25618967]

7 Liang X, Zhang J, Zhu Y, Lu Y, Zhou X, Wang Z, Yu J, Yan Y, Di L, Che L, Jiang H, Shao B, Wang X, Yang H, Lyerly HK, Ren J. Specific genetic polymorphisms of IL10-592 AA and IL10-819 TT genotypes lead to the key role for inducing docetaxel-induced liver injury in breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 331-334 [PMID: 23143946 DOI: 10.1007/s12094-012-0936-6]

8 George P, Ramasamy P, Thurairajasingam S, Shah Z. Patients that benefit from buprenorphine-naloxone on medically assisted treatment for opioid dependence in Malaysia. *Med J Malaysia* 2015; 70: 251-255 [PMID: 26358024]

9 Ray SD, Patel N, Shah N, Nagori A, Naqvi A, Stohs SJ. Pre-exposure to a novel nutritional mixture containing a series of phytochemicals prevents acetaminophen-induced programmed and unprogrammed cell deaths by enhancing BCL-XL expression and minimizing oxidative stress in the liver. *Mol Cell Biochem* 2006; 293: 119-136 [PMID: 16902808]

10 Jesudhasan PR, McReynolds JL, Byrd AJ, He H, Genovese KJ, Droleskey R, Swaggerty CL, Kogut MH, Duke S, Nisbet DJ, Praveen C, Pillai SD. Electron-Beam-Inactivated Vaccine Against Salmonella Enteritidis Colonization in Molting Hens. *Avian Dis* 2015; 59: 165-170 [PMID: 26292553]

11 Huang X, Qin J, Lu S. Magnesium isoglycyrrhizinate protects hepatic L02 cells from ischemia/reperfusion induced injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4755-4764 [PMID: 25197346]

12 赖运兴. 腹部外伤156例诊治分析. 亚太传统医药 2012; 8: 116-117

13 杨安风. 闭合性腹外伤小肠破裂36例诊治. 中国煤炭工业医学杂志 2012; 15: 1066

14 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 孙元珏, 姚阳. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的Ⅲ期临床试验. 肿瘤 2012; 32: 738-743

15 李波. 外伤性肠穿孔的临床救治效果分析. 临床合理用药杂志 2014; 7: 161

16 金雯彦, 于锋. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展. 药学进展 2013; 37: 161-166

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5859

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5859-5863
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

术前碘油栓塞对原发性肝癌消融率的影响

孙兴伟, 靳 勇, 白旭明, 程 龙, 顾星石, 原 强, 荆 剑

孙兴伟, 靳勇, 白旭明, 程龙, 顾星石, 原强, 荆剑, 苏州大学附属第二医院介入科 江苏省苏州市 215000

孙兴伟, 在读硕士, 主要从事肿瘤介入的研究.

作者贡献分布: 此课题由孙兴伟设计; 研究过程由孙兴伟、白旭明、程龙、顾星石、原强及荆剑完成; 数据分析由孙兴伟、顾星石、原强及荆剑完成; 本论文写作由孙兴伟与靳勇完成.

通讯作者: 靳勇, 主任医师, 215000, 江苏省苏州市高新区三香路1055号, 苏州大学附属第二医院介入科.
baobeifeizhou@sina.com
电话: 0512-67784269

收稿日期: 2015-10-23
修回日期: 2015-11-04
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Effect of iodized oil embolization on ablation rates in primary hepatic carcinoma

Xing-Wei Sun, Yong Jin, Xu-Ming Bai, Long Cheng, Xing-Shi Gu, Qiang Yuan, Jian Jing

Xing-Wei Sun, Yong Jin, Xu-Ming Bai, Long Cheng, Xing-Shi Gu, Qiang Yuan, Jian Jing, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yong Jin, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, 1055 Sanxiang Road, High-tech New Zones, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. baobeifeizhou@sina.com

Received: 2015-10-23
Revised: 2015-11-04
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To investigate whether preoperative embolization with lipiodol can increase the rate of ablation for primary hepatic carcinoma.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 85 patients with primary liver cancer, including 45 patients treated by hepatic arterial embolization (TAE) plus radiofrequency ablation (RFA) (group A) and 40 patients treated by RFA only (group B). We compared tumor ablation rates between the two groups and analyzed whether preoperative embolization with lipiodol can effectively improve the ablation rate.

RESULTS: Tumor ablation rate in group A was 84.4%, significantly higher than that of group B (57.5%). Tumor residual rate was significantly lower in group A than in group B (8.9% *vs* 35.0%, $P < 0.05$). For single tumors with a diameter ⩽ 3 cm, ablation rate in group A was 93.3% (14/15), which was not significantly different from that of group B [92.3% (12/13), $P > 0.05$]. But for multiple tumors and/or tumors with a diameter between 3-5 cm, ablation rate was significantly higher in group A than in group B [80% (24/30) *vs* 40.7% (11/27), $P < 0.05$].

CONCLUSION: Preoperative embolization with lipiodol can improve the ablation rates for multiple tumors and/or tumors with a diameter between 3-5 cm.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radiofrequency ablation; Lipiodol; Embolization; Primary hepatic carcinoma

Sun XW, Jin Y, Bai XM, Cheng L, Gu XS, Yuan Q, Jing J.

背景资料
目前, 经皮射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)用于治疗原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)仍然面临肿瘤病灶的残留和复发的难题. 肿瘤消融率的高低受肿瘤本身因素、操作者的操作经验及患者本身情况等诸多因素的影响.

同行评议者
田锦林, 副主任医师, 中国人民解放军第252医院介入血管外科

研发前沿
术前碘油栓塞后在CT引导下病灶呈高密度，在行RFA定位时，可以较为准确地判定肿瘤边缘，减少机会残留. 本研究进一步探讨术前碘油栓塞对PHC消融率的影响，发现这一影响对>3 cm的单发肿瘤或多发肿瘤更加显著.

Effect of iodized oil on ablation rates for primary hepatic carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5859-5863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5859.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5859

摘要

目的: 探讨术前碘油栓塞对射频消融治疗原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)消融率的影响.

方法: 回顾性分析85例PHC患者, 接受经导管肝动脉栓塞术(hepatic arterial embolization, TAE)联合经皮射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗的患者为A组(TAE联合RFA组), 共45例; 单纯接受RFA治疗的患者为B组(单纯RFA组), 共40例. 对比两组患者的首次肿瘤消融率, 分析术前碘油栓塞是否能有效提高肿瘤完全消融率, 减少肿瘤组织残留. 采用SPSS19.0统计学软件对数据资料进行处理.

结果: A组患者术后肿瘤病灶完全消融率84.4%, 高于B组(57.5%), 机会残留率8.9%, 低于B组(35.0%), 差异均有统计学意义(P<0.05), 而两组间肿瘤部分残留率差异无统计学意义(P>0.05); 对于直径≤3 cm的单发肿瘤, A组首次完全消融率93.3%(14/15), B组为92.3%(12/13)(P>0.05); 而对于多发和/或直径介于3-5 cm的肿瘤, A组完全消融率80.0%(24/30), 明显高于B组40.7%(11/27)(P<0.05).

结论: 术前碘油栓塞对直径≤3 cm的单发肿瘤无助于提高肿瘤完全消融率, 而对>3 cm的单发肿瘤或多发肿瘤则有助于提高肿瘤完全消融率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 射频消融; 碘油; 栓塞; 原发性肝癌

核心提示: 本研究通过对比分析术前碘油栓塞联合视频消融与单纯行射频消融治疗原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)术后消融率的高低, 进一步探讨术前碘油栓塞对PHC消融率的影响.

相关报道
翟博等介绍了PHC射频消融后残留的相关因素, 程洪涛等进一步分析了TAE联合射频消融治疗PHC疗效的影响因素, 碘油栓塞后精确定位是获得完全消融的关键因素.

孙兴伟, 靳勇, 白旭明, 程龙, 顾星石, 原强, 荆剑. 术前碘油栓塞对原发性肝癌消融率的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5859-5863 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5859.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5859

0 引言

经导管肝动脉栓塞术(hepatic arterial embolization, TAE)、经皮射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)等治疗原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)的疗效及安全性已得到人们认可[1]. 近年来, 随着射频消融设备逐渐改进, 肿瘤消融范围日趋增大, RFA的疗效也更为理想[2,3]. 我们通过回顾性分析术前碘油栓塞联合射频消融及单纯射频消融两种治疗模式下PHC的消融率, 进一步探讨术前碘油栓塞对PHC消融率的影响, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2011-06/2014-06于苏州大学附属第二医院就诊的肝癌患者中, 满足如下入组标准的共85例, 均取得患者知情同意. 按其治疗方式的不同分为两组, 其中A组(TAE联合RFA组)45例, B组(单纯RFA组)40例. 入组条件为: 术前行CT或MRI及肿瘤指标AFP等相关检查, 均行经皮肝穿刺活检取得病理证实为PHC; 符合2001年第八届全国肝癌学术会议通过的PHC诊断标准[4]; 单发肿瘤直径≤5 cm或者多发肿瘤数目≤3个且最大直径≤3 cm; 经全身骨扫描证实无脉管侵犯及淋巴结和远处转移; 肝功能Child-Pugh分级A或B级; 射频手术均由同一位医师实施. 85例患者中,肝细胞癌48例、胆管细胞癌17例、混合细胞癌20例; 其中男47例, 女38例, 年龄: 53.1岁±9.8岁, 共计肿瘤175个. 两组患者性别、年龄、肝功能分级(参照Child-Pugh分级标准)、 肿瘤大小、位置及病灶强化程度差异均无统计学意义(P>0.05, 表1), 具有可比性. RFA设备为美国 AngiODynamic公司产RITA1500X型射频肿瘤消融系统及StarBurst™ XL型14G射频电极针.

1.2 方法

1.2.1 治疗: TAE是在飞利浦DSA数字平板血管造影机下引导操作. 通过微导管超选择至载瘤动脉灌注超液碘化油3-15 mL栓塞至癌灶内碘油密实充填. A组45例患者均先于DSA下行TAE标记肿瘤病灶, 1-4 d后在CT引导下行RFA. 使用Simens 16排多层螺旋CT机扫描, 根据碘

表 1 两组患者术前一般情况比较

项目	A组(n = 45)	B组(n = 40)
性别		
男	28	26
女	17	14
年龄(岁)	54.5 ± 8.6	53.0 ± 11.5
肿瘤数目(个)	93	72
肿瘤直径(cm)	3.0 ± 1.9	3.2 ± 1.7
Child-Pugh分级		
A级	39	35
B级	6	5
C级	0	0
AFP(ng/mL)	972.63 ± 64.22	943.43 ± 74.63

AFP: 甲胎蛋白.

油标记的肿瘤的大小及形态制定具体进针路径和布针方案, 选择不同的消融功率和消融时间(病灶<2 cm, 消融时间为5 min, 3 cm者为8 min, 5 cm者为15 min), 对于直径在3 cm以上的肿瘤行多位点叠加消融, 消融范围一般超出肿瘤边缘0.5-1.0 cm. 对于邻近肝包膜、肝门区大血管或重要脏器肿瘤病灶可适当缩小消融范围并结合冰盐水灌注、提拉等技术, 尽可能达到瘤体的完全消融. B组40例患者, 不经过TAE碘油标记, 根据相关影像学检查, 充分掌握肿瘤病灶部位、大小及数目后, 制定全面的进针路径和布针方案, 参照A组射频治疗方法单纯行RFA治疗, 术后根据病理口服化疗或分子靶向药物治疗.

1.2.2 *疗效评价*: 两组患者术后1 mo均复查MRI平扫+增强. 肿瘤病灶残留即MRI检查提示肿瘤组织部分存活, 表现为消融灶内和/或周边不规则病理性强化[5,6]. 完全消融即MRI检查提示无肿瘤组织存活; 部分消融是指肿瘤残留体积介于10%-100%之间; 机会残留是指肿瘤残留体积≤10%. 肿瘤局部进展包含两方面的内容: (1)残余存活肿瘤的复发; (2)肿瘤完全坏死后原位复发.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件对数据资料进行处理, 患者肿瘤指标变化的比较采用秩和检验; 两组患者完全消融率、部分消融率、机会残留率的比较, 采用χ^2检验. P<005为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *术后并发症* A组TAE术后约45%患者出现栓塞术后综合征, 均经对症处理后缓解; 两组中共27例于消融术后第2天起出现发热, 29例患者术后短期出现转氨酶升高, 其中出现白蛋白下降伴轻、中度腹水8例, 但经保肝治疗均恢复; 肝包膜下出血4例, 皮肤烧伤1例, 胆汁漏2例, 黄疸2例, 均经保守治疗后好转. 余未出现较严重的并发症. 两组间并发症发生率差异无统计学意义.

表 2 联合治疗组与单纯RFA组肿瘤病灶残留率比较 %(n_1/n)

分组	n	完全消融率	部分残留率	机会残留率
A组	45	84.4(38/45)	6.7(3/45)	8.9(4/45)
B组	40	57.5(23/40)	7.5(3/40)	35.0(14/40)
P值		<0.05	>0.05	<0.05

RFA: 经皮射频消融术.

2.2 *血清肿瘤标志物情况* 术后1 mo复查两组患者血清AFP均明显降低. A组患者血清AFP由972.67 ng/mL±64.22 ng/mL降至86.42 ng/mL±49.78 ng/mL, B组由943.43 ng/mL±74.63 ng/mL降至331.95 ng/mL±85.46 ng/mL, 两组间差异有统计学意义(P<0.05).

2.3 *术后消融率* 术后1 mo复查腹部MRI平扫+增强示: A组术后肿瘤病灶完全消融率高于B组, 机会残留率低于B组, 差异均有统计学意义(P<0.05); 而两组间部分残留率无统计学差异(表2); 对于直径3 cm以内的单发肿瘤患者, A组首次完全消融率93.3%(14/15), B组为92.3%(12/13), 两组间差异无统计学意义(P>0.05); 而对于多发(数目≤3个)和/或直径介于3-5 cm的肿瘤, A组完全消融率为80.0%(24/30), 明显高于B组的40.7%(11/27), 差异有统计学意义(P<0.05).

2.4 *随访* 本研究85例患者治疗后随访时间6-14 mo, 平均随访时间12.8 mo. 其中1年内共有23例患者发现局部肿瘤进展, A组患者局部肿瘤进展率为17.8%(8/45), 低于B组37.5%(15/40)(P<0.05); 随访期间15例出现新发病灶及远处转移, 其中A组8例, B组7例, 差异无统计学意义. A组患者1年生存率86.7%(39/45), 高于B组85.0%(34/40)行χ^2检验, 差异无统计学意义(P>0.05).

3 讨论

肝癌的血供主要来自肝动脉, TAE的原理是经

创新盘点

本研究进一步分析术前碘油栓塞对PHC消融率的影响, 发现术前碘油栓塞主要是通过降低病灶的机会残留, 从而提高肿瘤消融率. 并且, 对于直径>3 cm的单发肿瘤或多发肿瘤这一影响更加显著, 而对于直径3 cm以下的单发肿瘤病灶, 术前碘油栓塞并不能提高肿瘤消融率.

应用要点

本文进一步分析了术前碘油栓塞对于射频消融治疗PHC消融率的影响, 对于临床有一定的参考价值.

名词解释
部分消融: 肿瘤残留体积介于10%-100%之间; 机会残留是指肿瘤残留体积≤10%; 肿瘤局部进展包含残余存活肿瘤的复发和肿瘤完全坏死后原位复发.

导管超选择性插管至载瘤动脉, 注入碘化油栓塞剂, 尽可能阻断血供导致缺血坏死[7]. RFA被认为是一种安全、微创、易操作的肝肿瘤治疗方法. RFA通过高频电极流组织离子摩擦产热, 温度达80 ℃-100 ℃, 使肿瘤细胞发生凝固性坏死达到治疗肿瘤的目的. 随着消融范围的逐渐增大, 其平均完全坏死率达87%左右[8-10]. 但是由于肿瘤的富血供性, 以及CT下只能显示肿瘤二维切面的局限性, 单纯RFA难以做到充分消融, 从而面临目标肿瘤病灶的残留和复发的难题. 本研究进一步显示术前碘油栓塞联合RFA相比单纯RFA治疗PHC, 可明显提高肿瘤完全消融率, 减少机会残留, 尤其对直径3 cm以上及多发肝癌患者, 这一差异更加明显, 这一结果与既往报道的肿瘤联合治疗的效果相似[11,12].

本中心选择在TAE后1-4 d行RFA, 基于以下两点: (1)亲肿瘤性的碘化油选择性沉积于肝癌组织内, 短期内极少廓清, 易于RFA时准确判断肿瘤边缘; (2)肿瘤栓塞后1-4 d, 侧枝循环尚未建立, 肿瘤再生血管尚未形成, 肿瘤局部相对缺血, 降低了血液流动导致的“热降效应”的影响, 提高局部治疗温度, 从而降低肿瘤病灶残留率[13]. 本研究中对于直径3-5 cm和/或多发病灶, 两组患者术后肿瘤完全消融率均比对应组中直径在3 cm以内的单发肿瘤病灶低, 原因考虑可能有: (1)多发肿瘤, 血供较为复杂, 难以达到完全栓塞; (2)瘤体越大, 其形态变化越大, 越容易存在消融盲区, 越难以精确掌握消融范围[14,15]. 另外针对特殊部位肿瘤, 腹腔镜下及开腹直视下行RFA, 也可获得较好的消融率[16,17].

肿瘤消融率的高低除了与肿瘤本身因素(大小、数目、部位、生长方式、形状等)有关外, 还受操作者的操作经验、射频设备、影像引导设备以及患者本身情况(如肥胖)等因素的影响[18-22]. 综合本研究, 术前碘油栓塞后, 在CT引导下病灶内由于碘油沉积而呈高密度, 在行RFA定位时, 可以较为准确地判定肿瘤边缘, 从而达到最大程度上的消融, 减少机会残留, 这一效果在直径较大(>3 cm)及多发肿瘤的射频治疗中更加显著, 可见碘油栓塞后精确定位仍然是获得完全消融的关键.

4 参考文献

1 姚健楠, 刘福全, 岳振东, 赵洪伟, 王磊, 范振华, 赵孟菲, 李志伟, 李捍卫. 射频消融治疗原发性肝癌围手术期安全性分析. 中国肿瘤临床 2012; 39: 404-407
2 任英红, 袁海峰. 肝细胞癌射频消融治疗后肿瘤残留的临床探析. 吉林医学 2012; 33: 3815-3816
3 罗鹏飞, 陈晓明, 张良明. 原发性肝癌介入治疗的现状与展望. 实用医学杂志 2001; 17: 609-611
4 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 肿瘤防治研究 2002; 29: 83-83
5 明韦迪, 李晓光, 薛华丹, 金征宇. 肝癌射频消融治疗后动态增强磁共振信号的随访研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 605-610
6 赵洪静, 王霄英. 原发性肝细胞癌经动脉导管栓塞化疗联合射频消融术后的CT及MRI表现. 医学影像学杂志 2011; 21: 1030-1034
7 谭勇, 张涛, 彭晶晶, 赵煜. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌76例疗效分析. 西南国防医药 2013; 23: 853-855
8 蔡东顺. 超选择性肝动脉栓塞与射频消融术联合治疗小肝癌. 介入放射学杂志 2007; 17: 218-219
9 邹茵, 周志华, 陆方阳, 李杰. 肝动脉栓塞化疗 冷极射频消融 无水乙醇化学消融治疗原发性肝癌的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 6027-6028
10 雷雅莉, 郭熙锋, 王丽萍, 王莹, 朱浪潮. 射频消融联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的系统评价. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1285-1288
11 Liu Z, Gao F, Yang G, Singh S, Lu M, Zhang T, Zhong Z, Zhang F, Tang R. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7407-7413 [PMID: 24777334 DOI: 10.1007/s13277-014-1976-z]
12 纪东华, 王峰, 李城, 刘永晟. 射频消融治疗化疗栓塞后肝癌. 介入放射学杂志 2007; 16: 468-471
13 Blum HE. Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7391-7400 [PMID: 16437707]
14 程洪涛, 郭晨阳, 黎海亮, 肖金成, 胡鸿涛, 郑琳, 宗登伟, 余朴. TACE联合射频消融治疗原发性肝癌疗效的影响因素分析. 介入放射学杂志 2012; 21: 216-219
15 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 肝癌局部消融治疗规范的专家共识. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 236-238
16 刁广浩, 张绍庚, 王兆海, 洪智贤, 高远, 罗开国, 丁同领. 腹腔镜辅助特殊部位小肝癌的射频治疗. 肝胆外科杂志 2014; 22: 20-24
17 李祝应, 沈世强. 经皮与开腹射频治疗肝癌的合理选择. 临床外科杂志 2001; 9: 373-375
18 翟博, 陈夷, 刘晟, 李晓燕, 盛月红, 吴孟超. 原发性肝癌射频消融后肿瘤残留分析. 中华肝胆外科杂志 2009; 15: 254-258
19 Künzli BM, Abitabile P, Maurer CA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol* 2011; 3: 8-14 [PMID: 21307982]
20 Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514-524 [PMID: 19174803]
21 Xia JL, Ye SL, Zou JH, Ren ZG, Gan YH, Wang YH, Chen Y, Ge NL, Tang ZY, Yang BH. [Prognosis and risk factors for recurrence of small

liver cancer after a single session of percutaneous radiofrequency ablation]. *Ai Zheng* 2004; 23: 977-980 [PMID: 15363186]

22 杨奎, 尹君, 靳雪广, 罗军, 唐启耀, 黄乐秀, 刘杰, 梁勇. 不同介入模式治疗肝癌的比较研究. 临床放射学杂志 2006; 25: 658-662

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文对85例PHC患者分2组进行了回顾性对比分析, 得出对于>3 cm的单发肿瘤或多发肿瘤, 经导管肝动脉栓塞术则有助于提高肿瘤RFA完全消融率的结论, 对临床具有一定的参考价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5864

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5864-5868
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

腹腔镜胆总管切开取石术中夹闭T管对结石梗阻性黄疸患者肝功能的影响

鲁 蓓, 石玉宝, 王梦钦, 刘 斌, 罗冰清, 席江伟, 郭为佳

背景资料
腹腔镜胆囊切除胆总管探查取石置T型管引流术, 造成胆汁大量丢失, 影响内环境的稳定; 王梦钦等通过研究发现术中采用3-0 V-LOCK线连续缝合胆总管, 术中早期夹闭T型管, 安全可靠; 但对于术前结石梗阻性黄疸患者早期夹闭T管是否影响肝功能的恢复国内外未见报道.

鲁蓓, 石玉宝, 王梦钦, 刘斌, 罗冰清, 席江伟, 郭为佳, 河北北方学院附属第二医院普外科 河北省张家口市 075100

鲁蓓, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆外科疾病的微创治疗研究.

张家口市科学技术研究与发展计划基金资助项目, No. 11110022D

作者贡献分布: 鲁蓓与石玉宝对此文所作贡献均等; 此课题由鲁蓓与石玉宝设计; 研究过程由鲁蓓、石玉宝、王梦钦、刘斌、罗冰清、席江伟及郭为佳操作完成; 研究所用分析工具由王梦钦提供; 数据分析由王梦钦、刘斌、罗冰清、席江伟及郭为佳完成; 本论文写作由鲁蓓、王梦钦及席江伟完成; 石玉宝审校.

通讯作者: 石玉宝, 教授, 主任医师, 075100, 河北省张家口市宣化区清远路94号, 河北北方学院附属第二医院普通外科.
myshiyubao@sina.com
电话: 0313-3042345

收稿日期: 2015-10-08
修回日期: 2015-11-13
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

Impact of early clamping of T tube during laparoscopic choledocholithotomy on liver function in patients with calculous obstructive jaundice

Bei Lu, Yu-Bao Shi, Meng-Qin Wang, Bin Liu, Bing-Qing Luo, Jiang-Wei Xi, Wei-Jia Guo

同行评议者
阮翊, 主任医师, 新乡医学院附属平煤神马集团总医院普外一区; 元海成, 主治医师, 天津市南开医院微创外科

Bei Lu, Yu-Bao Shi, Meng-Qin Wang, Bin Liu, Bing-Qing Luo, Jiang-Wei Xi, Wei-Jia Guo, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hebei North Medical College, Zhangjiakou 075100, Heibei Province, China

Supported by: Science and Technology Research and Development Plan of Zhangjiakou City, No. 11110022D

Correspondence to: Yu-Bao Shi, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hebei North Medical College, 94 Qingyuan Road, Xuanhua District, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China. myshiyubao@sina.com

Received: 2015-10-08
Revised: 2015-11-13
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of early clamping of T tube during laparoscopic choledocholithotomy on liver function in patients with calculous obstructive jaundice.

METHODS: Ninety-six patients with calculous obstructive jaundice who underwent laparoscopic common bile duct exploration were randomly divided into two groups: A (n = 46, non-early clamping of T tube) and B (n = 50, early clamping of T tube). The changes of postoperative serum liver function indexes were compared between the two groups.

RESULTS: In both groups, glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT) and alkaline phosphatase (ALP) were higher on day 1 after operation than preoperative values (P > 0.05). GPT, GOT, TBIL, DBIL, ALP and γ-GT on day 1 were significantly higher in group B than in group A (P < 0.05). On day 3, the above parameters were lower than those on day 1 in both groups,

and there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). On day 7, all the above parameters returned to or were close to normal values in both groups, and there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Early clamping of T tube during laparoscopic choledocholithotomy does not significantly affect liver function recovery in patients with calculous obstructive jaundice.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Common bile duct stones; Obstructive jaundice; Laparoscopy; Clamping T tube

Lu B, Shi YB, Wang MQ, Liu B, Luo BQ, Xi JW, Guo WJ. Impact of early clamping of T tube during laparoscopic choledocholithotomy on liver function in patients with calculous obstructive jaundice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5864-5868 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5864.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5864

摘要

目的: 探讨结石梗阻性黄疸患者腹腔镜胆总管切开取石早期(术中)夹闭T管对肝功能的影响.

方法: 选择行腹腔镜胆总管切开取石术的结石梗阻性黄疸患者96例, 采用随机数字表分为两组, 其中T管开放组(A组)46例, T管术中早期夹闭组(B组)50例. 分析比较两组患者术后血清肝功能值的变化.

结果: 两组术后第1天谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)值均高于同组术前值($P<0.05$). GPT、GOT、TBIL、DBIL、γ-GT、ALP值组间比较, 术后第1天B组高于A组($P<0.05$); 术后第3天均较术后第1天有所下降, 两组之间比较无显著性差异($P>0.05$); 至术后第7天两组均恢复或接近正常值, 两组相比较差异无显著性($P>0.05$).

结论: 早期(术中)夹闭T型管不影响结石性梗阻性黄疸患者肝功能恢复及黄疸的消退.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胆总管结石; 梗阻性黄疸; 腹腔镜; 早期夹闭T管

核心提示: 本文采用3-0 V-LOCK线连续缝合胆总管, 术中早期夹闭T型管, 有利于保持内环境的稳定, 减少并发症, 手术安全可靠, 且不影响结石梗阻性黄疸患者肝功能的恢复及黄疸的消退.

鲁蓓, 石玉宝, 王梦钦, 刘斌, 罗冰清, 席江伟, 郭为佳. 腹腔镜胆总管切开取石术中夹闭T管对结石梗阻性黄疸患者肝功能的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5864-5868 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5864.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5864

0 引言

随着微创技术的发展和不断成熟, 腹腔镜胆囊切除胆总管切开取石T管引流术已经成为治疗胆囊合并胆总管结石的一种有效治疗手段, 成功率可达90%[1,2]; 但长期T管引流大量胆汁及电解质丢失, 不利于患者术后恢复, 一定程度上降低了微创手术的优越性, 王梦钦等[3]报告术中早期夹闭T管可避免胆汁的丢失, 安全可行. 但早期夹闭T管是否影响结石梗阻性黄疸患者肝功能恢复目前未见报道. 本研究旨在探讨早期(术中)夹闭T管对梗阻性黄疸患者肝功能的影响, 为胆囊合并胆总管结石治疗方案的选择提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 全组共96例, 男性35例、女性61例, 年龄21-73岁, 平均年龄46.8岁±19.4岁. 采用随机数字表将患者分为A、B两组; A组46例(男16例, 女30例, 年龄21-69岁); B组50例(男19例, 女31例; 年龄24-73岁). 其中合并2型糖尿病21例(A组11例、B组10例); 合并原发性高血压17例(A组9例、B组8例). 两组患者年龄, 性别, 合并2型糖尿病、高血压及术前肝功能各项指标比较差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性(表1). 入组与排除标准: (1)术前B型超声和/或磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)诊断为胆囊合并胆总管结石, 并估计能完成腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)者; (2)全组均为结石性梗阻性黄疸患者且不伴有急性胆系感染; (3)不合并引起胆总管狭窄的肿

研发前沿

近年70%-90%的肝外胆管结石患者均可通过微创外科手术治疗, 成功率达97.79%; 但微创治疗肝外胆管结石的方法及策略趋于多样化, 面对多元化的治疗方案哪种方案最适合患者个体, 是目前肝胆外科医师研究的热点.

相关报道 许多学者主张EST与LC联合应用治疗胆囊结石合并胆总管结石, 但有学者对EST和LCBDE的疗效进行比较, 结果表明LCBDE治疗肝外胆管结石的效果优于EST. 也有学者行胆总管一期缝合取得了部分成功, 值得注意的是镜下一期缝合胆总管相对留置T管来说难度较大, 极易发生胆漏或狭窄.

表 1 两组患者一般资料及术前肝功能指标比较

相关指标	A组(n = 46)	B组(n = 50)	t/χ^2值	P值
性别(男/女)	16/30	19/31	0.107	0.744
年龄(岁)	47.3 ± 16.5	48.2 ± 17.5	0.259	0.796
合二型糖尿病	7	9	0.134	0.714
合原发高血压	8	6	0.559	0.455
GOT(U/L)	64.73 ± 11.43	68.56 ± 13.21	1.513	0.134
GPT(U/L)	67.66 ± 12.32	69.81 ± 14.22	0.789	0.432
TBIL(μmol/L)	65.21 ± 22.31	63.34 ± 21.76	0.416	0.678
DBIL(μmol/L)	47.61 ± 8.23	45.33 ± 7.26	1.442	0.153
ALP(U/L)	118.71 ± 7.67	121.71 ± 7.43	1.946	0.055
γ-GT(U/L)	99.82 ± 7.31	101.21 ± 4.31	1.122	0.265

GOT: 谷草转氨酶; GPT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; γ-GT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶.

瘤及免疫系统疾病; (4)复发性胆总管结石、Mirrizi综合征、既往曾行十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗的患者不入组; (5)术中探查十二指肠乳头开口通畅; (6)患者自愿接受试验, 并签订知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 手术: 所有患者均行腹腔镜胆囊切除胆总管切开取石置T管术. 气管插管全麻下手术. 先行LC. 电钩纵行切开胆总管, 长约1-2 cm(视结石大小而定), 胆道镜探查取石网篮取石, 探查肝内外胆管无残余结石、十二指肠乳头通畅, 放置T管, 3-0 V-LOCK缝线连续缝合胆总管, T管自右上腹引出体外, Winslow's孔放置腹腔引流管. A组开放T型管, B组夹闭T型管.

1.2.2 围手术期处理: 2型糖尿病患者皮下注射普通胰岛素控制血糖, 血糖控制在≤9 mmol/L. 合并高血压患者口服非利尿性降压药控制血压. 术前半小时预防性使用抗生素1次, B组患者术后不用抗生素, A组患者术后常规应用抗生素3 d. 所有患者术后6 h进流质饮食, 24 h进普通饮食. A组患者术后10 d关闭T管.

1.2.3 肝功能指标测定: 分别于术后第1、3、5、7天晨起空腹, 使用真空采血管, 采集患者静脉血5 mL, 低速离心机以3000 r/min, 室温离心10 min. 抽取上层血清, 入全自动生化分析仪, 测定患者谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, GPT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)值.

统计学处理 应用SPSS16.0软件进行统计分析处理. 计量资料以mean±SD表示, 呈正态分布的两组间比较采用t检验, 非正态分布的计量资料比较采用秩和检验; 计数资料用率表示, 采用χ^2检验; P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床治疗情况 所有患者均顺利完成手术. 术后无切口感染及脂肪液化, 无胆漏及其他严重并发症发生, 无死亡病例; 腹腔引流管7 d拔除, 出院. 术后4 wk经T型管造影证实胆总管通畅, 无残余结石及狭窄, 给予拔除T型管.

2.2 肝功能指标比较 两组患者术后第1天GPT、GOT、TBIL、DBIL、ALP、γ-GT值高于术前相应值, 术前术后相比差异有显著性(P<0.05). 术后第1天血清GPT、GOT、TBIL、DBIL、γ-GT、ALP值比较A组小于B组, 差异有显著性(P<0.05), 术后第3天起患者血清GPT、GOT、TBIL、DBIL、γ-GT、ALP值均较术后第1天有所下降, 两组之间比较无显著性差异(P>0.05); 至术后第7天两组患GPT、GOT、γ-GT、ALP值均恢复或接近正常值, 而TBIL、DBIL值尚未恢复至正常值范围内, 两组相比较差异无显著性(P>0.05)(表2).

3 讨论

胆石病是全世界的常见病、多发病, 其发病率在西方国家高达10%-33%[4,5], 其中胆囊结石合

表 2　两组患者术后各时间点GOT、GPT、ALP、γ-GT、TBIL、DBIL比较

指标	时间(d)	A组(n = 46)	B组(n = 50)	t值	P值
GPT(U/L)	1	85.13 ± 21.34	107.26 ± 21.43	5.066	0.000
	3	77.68 ± 16.65	76.21 ± 18.77	1.781	0.078
	5	60.21 ± 12.43	56.43 ± 11.89	1.523	0.131
	7	36.41 ± 7.23	36.51 ± 10.71	0.053	0.958
GOT(U/L)	1	101.32 ± 21.89	127.65 ± 21.08	5.993	0.000
	3	96.31 ± 15.55	90.68 ± 23.41	1.375	0.173
	5	64.32 ± 14.31	62.89 ± 14.43	0.487	0.627
	7	39.21 ± 8.87	36.65 ± 12.28	1.162	0.248
ALP(U/L)	1	132.65 ± 11.32	147.65 ± 12.25	6.215	0.000
	3	98.78 ± 13.76	97.75 ± 14.34	0.358	0.721
	5	75.21 ± 12.65	73.21 ± 11.89	0.799	0.426
	7	47.78 ± 9.86	45.45 ± 8.71	1.229	0.222
γ-GT(U/L)	1	103.61 ± 2.91	115.31 ± 5.31	15.723	0.000
	3	76.11 ± 8.76	75.51 ± 6.87	0.375	0.709
	5	73.21 ± 4.31	72.11 ± 4.43	1.231	0.222
	7	38.76 ± 7.75	36.71 ± 6.61	1.398	0.166
TBIL(μmol/L)	1	85.13 ± 21.34	106.54 ± 7.81	7.800	0.000
	3	84.41 ± 13.76	82.41 ± 9.87	0.823	0.413
	5	63.28 ± 11.43	64.47 ± 12.89	0.477	0.635
	7	39.13 ± 2.89	38.51 ± 3.14	1.008	0.316
DBIL(μmol/L)	1	56.41 ± 13.21	63.81 ± 8.12	3.336	0.000
	3	41.23 ± 13.21	40.87 ± 11.21	0.144	0.886
	5	30.87 ± 4.46	29.12 ± 4.31	1.933	0.056
	7	26.81 ± 3.31	26.61 ± 3.01	0.309	0.758

GOT: 谷草转氨酶; GPT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; γ-GT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶.

同行评价
本文条理清晰, 表格清晰, 内容较丰富. 临床研究文献较少, 缺少类似报道.

并胆总管结石的发病率较高, 约占全世界胆石症患者的31.3%[6,7]. 国外学者多主张EST与LC联合应用治疗胆囊结石合并胆总管结石[8], 但其可能带来严重的并发症不容忽视, 如胆源性胰腺炎、医源性胆道穿孔等, 并且EST破坏Oddi括约肌正常生理结构. 自Fletcher[9]首次报道了腔镜胆道探查“T”管引流(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)后, 目前腹腔镜胆囊切除胆总管探查取石术, 已成为治疗胆囊合并胆总管结石的常用术式[10]; Tranter等[11]用系统评价方法对EST和LCBDE的疗效进行比较, 结果表明LCBDE治疗肝外胆管结石的效果优于EST. 但LCBDE常需留置T型管进行引流. 长时间T管开放引流, 造成胆汁大量丢失, 影响内环境的稳定; 同时造成患者术后食欲减退及胃肠功能恢复延迟, 一定程度上降低了微创手术的优越性; 为解决上述问题有学者行胆总管一期缝合取得了部分成功, 值得注意的是腹腔镜胆总管探查术后最严重的并发症是胆漏, 镜下一期缝合胆总管要求术者对腔镜下缝合技术熟练, 相对留置T管来说难度较大, 极易发生胆漏[12], 曹新岭等[13]认为梗阻性黄疸、泥沙结石、疏松结石或术中不能确定结石是否取净的患者应放置T管; 王梦钦等[3]通过研究发现术中采用3-0 V-LOCK线连续缝合胆总管, 术中即早期夹闭T型管, 未见胆漏发生, 手术安全可靠, 理论上解决了胆汁及电解质丢失问题; 但对于术前结石梗阻性黄疸患者早期夹闭T管是否影响肝功能的恢复国内外未见报道, 本试验就此进行探讨. 目前用于评价肝功能的指标有数百种, 但还没有一种指标能够完全、客观、系统地评价肝脏功能. 现有条件下只有熟悉每种肝脏功能指标的特性, 选择有针对性的关键指标来衡量肝脏功能的状态. 肝脏内含有丰富的转氨酶, 大多数转氨酶是由肝脏合成及排泄出体外, 故GPT、GOT的含量变化能够客观反映肝脏功能的情况, GPT催化L-丙氨酸和α酮戊二酸的氨基转移反应, 是评价肝脏功能的

一项重要指标, 在急慢性胆囊炎、急慢性胆管炎, 梗阻性黄疸时升高. ALP是催化水解磷酸单酯化合物的非特异性酶, 在胆道系统发生梗阻时, ALP可明显升高, 并且ALP的升高幅度与胆道系统梗阻程度成正比. γ-GT作用与ALP类似, 通常情况下也被认为是鉴别黄疸类型的一项重要指标. 任何原因导致的胆红素生成过多, 或排泄功能障碍, 都可引起胆红素血症, 尤其是直接胆红素更是胆道系统梗阻的直接证据. 虽然胆红素下降幅度并不与功能的恢复程度成正比, 但是血清胆红素可作为临床判定肝功能的一个直观指标[14]. 因此本试验选择血清GPT、GOT、TBIL、DBIL、ALP、γ-GT含量来评估腹腔镜胆囊切除胆总管探查取石术后, 两组患者肝脏功能的恢复情况.

本试验, 分别于术前1天及术后第1、3、5、7天晨起空腹, 采集受试对象静脉血标本, 使用生化分析仪测定患者GPT、GOT、TBIL、DBIL、ALP、γ-GT结果. 术前两组患者GPT、GOT、TBIL、DBIL、ALP、γ-GT结果差异无显著性(P>0.05). 两组患者术后第1天GPT、GOT、TBIL、DBIL、ALP、γ-GT值高于术前相应值, 术前术后相比差异有显著性(P<0.05), 有文献报道可能与手术中刺激与术后短期内机体应激反应有关[15]. A、B两组术后第1天GPT、GOT 、TBIL、DBIL、γ-GT、ALP相比较, A组明显低于B组, 两组相比差异有显著性(P<0.05); 提示由于A组引流充分, 术后1 d内肝功能恢复及黄疸消退效果优于B组. 术后第3天起两组患者上述指标均明显下降, 至术后第7天基本接近或恢复至正常值范围; 两组相比较术后3、5、7 d各指标比较差异无显著性(P>0.05); 表明两组肝功能恢复及黄疸消退效果基本相当.

总之, 术中早期夹闭T型管不影响结石梗阻性黄疸患者肝功能的恢复, 及黄疸的消退. 同时由于术中早期夹闭T管减少电解质及胆盐不必要的丢失, 有利于保持内环境的稳定, 减少并发症, 缩短术后恢复时间, 值得肝胆外科医师借鉴与参考.

4 参考文献

1 吴孟超. 重视消化内镜技术在胆道疾病中的诊疗作用. 中国微创外科杂志 2007; 7: 81-81

2 Jameel M, Darmas B, Baker AL. Trend towards primary closure following laparoscopic exploration of the common bile duct. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 29-35 [PMID: 18201497 DOI: 10.1308/003588408X242295]

3 王梦钦, 石玉宝, 鲁蓓, 李维军, 董万斌, 王新波. 腹腔镜胆总管切开取石不同缝合方式对术中夹闭T管致胆漏的影响. 中国内镜杂志 2014; 32: 1485-1488

4 Li MK, Tang CN, Lai EC. Managing concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in the laparoscopic era: a systematic review. *Asian J Endosc Surg* 2011; 4: 53-58 [PMID: 22776221 DOI: 10.1111/j.1758-5910.2011.00073.x]

5 De Palma GD. Minimally invasive treatment of cholecysto-choledocal lithiasis: The point of view of the surgical endoscopist. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 161-166 [PMID: 23977417 DOI: 10.4240/wjgs.v5.i6.161]

6 Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002; 235: 842-849 [PMID: 12035041]

7 文正荣, 徐安书. 肝外胆管结石的微创治疗. 腹部外科 2011; 24: 54-55

8 ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. *Surg Endosc* 2011; 25: 1230-1237 [PMID: 20844893 DOI: 10.1007/s00464-010-1348-8]

9 Fletcher DR. Percutaneous (laparoscopic) cholecystectomy and exploration of the common bile duct: the common bile duct stone reclaimed for the surgeon. *Aust N Z J Surg* 1991; 61: 814-815 [PMID: 1836324]

10 Wu X, Yang Y, Dong P, Gu J, Lu J, Li M, Mu J, Wu W, Yang J, Zhang L, Ding Q, Liu Y. Primary closure versus T-tube drainage in laparoscopic common bile duct exploration: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 909-916 [PMID: 22644601 DOI: 10.1007/s00423-012-0962-4]

11 Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg* 2002; 89: 1495-1504 [PMID: 12445057 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02291.x]

12 俞富祥, 张启瑜. 腹腔镜联合胆道镜治疗肝外胆管结石并一期缝合318例临床分析. 中国医学科学院学报 2012; 36: 649-650

13 曹新岭, 白磊, 李涛, 邰沁文, 吐尔洪江•吐逊, 赵晋明, 张金辉. 腹腔镜胆总管探查胆道一期缝合与“T”管引流的临床疗效分析. 新疆医科大学学报 2014; 37: 339-342

14 宋明辉, 孙浩, 周新民, 邢桂英, 李晓梅, 崔征, 杨志娜, 田卫东. 健康人群血清总胆红素和直接胆红素参考值范围的临床研究. 国际检验医学杂志 2011; 32: 750-752

15 Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254: 72-85 [PMID: 21296096 DOI: 10.1016/j.taap.2009.10.022]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5869

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5869-5874
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

经皮肾镜治疗复杂性胆管结石的应用体会

罗俊峰, 李绍员, 李 旭, 冷向北, 胡 群, 胡 军

罗俊峰, 李绍员, 胡军, 宜春市人民医院普外科 江西省宜春市 336000

李旭, 宜春市人民医院泌尿外科 江西省宜春市 336000

冷向北, 江西省上高县人民医院内科 江西省上高县 336400

胡群, 宜春市人民医院麻醉科 江西省宜春市 336000

罗俊峰, 主治医师, 主要从事普外科方向的研究.

作者贡献分布: 罗俊峰与胡军对此文所作贡献均等; 该课题由罗俊峰、胡军及李绍员设计; 研究过程由罗俊峰、胡军、李旭、胡群及李绍员操作完成; 研究数据分析由罗俊峰、胡军及冷向北完成; 本论文写作由罗俊峰与胡军完成.

通讯作者: 胡军, 主治医师, 336000, 江西省宜春市中山西路88号, 宜春市人民医院普外科. 13548039@qq.com
电话: 0795-3211874

收稿日期: 2015-09-20
修回日期: 2015-11-15
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

Treatment of complicated biliary stones by percutaneous nephroscopy

Jun-Feng Luo, Shao-Yuan Li, Xu Li, Xiang-Bei Leng, Qun Hu, Jun Hu

Jun-Feng Luo, Shao-Yuan Li, Jun Hu, Department of General Surgery, the People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, Jiangxi Province, China

Xu Li, Department of Urological Surgery, the People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, Jiangxi Province, China

Xiang-Bei Leng, Department of Internal Medicine, People's Hospital of Shanggao County, Shanggao 336400, Jiangxi Province, China

Qun Hu, Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jun Hu, Attending Physician, Department of General Surgery, the People's Hospital of Yichun City, 88 Zhongshan West Road, Yichun 336000, Jiangxi Province, China. 13548039@qq.com

Received: 2015-09-20
Revised: 2015-11-15
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy of percutaneous nephroscopy in the treatment of complicated biliary stones.

METHODS: Clinical data for 73 patients with complicated biliary stones treated by percutaneous nephroscopy at Yichun People's Hospital between January 2013 and March 2015 were retrospectively analyzed. All cases were diagnosed by B ultrasound, CT or MRI before operation, and patients with abnormal coagulation function, high blood pressure or severe organ dysfunction were excluded. Patients were followed by outpatient examination, telephone interview, short message or instant messenger (WeChat) till August 2015.

RESULTS: The 73 cases of bile duct stones were treated by percutaneous nephroscopy combined with pneumatic lithotripsy. The success rate of lithotripsy was 100%. Among all patients, 48 (65.8%) had successful lithotripsy in the first session, 22 (30.1%) in the second or third session, and 3 (4.1%) in the third or fourth session. A female patient with intrahepatic diffuse stones achieved successful lithotripsy in the fourth session. Of 73 patients,

背景资料
肝内外胆管结石是外科常见的常见病、多发病, 复杂性胆管结石的治疗, 仍然是胆道外科中的困难问题, 虽然纤维胆道镜的应用已经在肝内外胆管结石的治疗中有了明显的效果, 但其操作复杂、网篮取石效率差、镜身容易损伤使得其不能普及. 本研究通过使用经皮肾镜技术治疗肝胆管结石, 希望为临床治疗提供更高效、安全、经济的可行方法.

同行评议者
孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

研发前沿

肝内外胆管结石是外科常见的常见病、多发病, 尤其是复杂性胆管结石的治疗, 仍然是胆道外科中的困难问题. 目前的胆道镜取石技术操作复杂, 网篮取石效率低, 镜身容易受损, 患者仍有较多的残留结石. 因此, 高效率的取石, 减少结石的残留, 仍然是大家需要解决的问题.

7 underwent left hepatic lobe resection and 2 underwent biliary enteric anastomosis. Three patients with postoperative indwelling T tube developed postoperative bleeding at the fistula site, and there were also two cases of postoperative abdominal distension and vomiting. No other serious complications occurred. The patients were followed for 3 to 12 mo, and the average follow-up duration was 10 mo. The recurrence rate of intrahepatic bile duct stones was 3/73.

CONCLUSION: Treatment of complicated bile duct calculi by percutaneous nephroscopy has advantages of high efficiency, short operation time, short hospitalization time and less hospitalization expenses and it is a safe, economical and efficient operation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous nephroscope; Bile duct stones; Experience

Luo JF, Li SY, Li X, Leng XB, Hu Q, Hu J. Treatment of complicated biliary stones by percutaneous nephroscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5869-5874 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5869.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5869

摘要

目的: 探讨经皮肾镜在复杂性胆管结石中的临床应用疗效.

方法: 回顾性分析2013-01/2015-03在宜春市人民医院运用经皮肾镜治疗的73例复杂性胆管结石患者临床资料. 所有病例术前都行B超、计算机断层扫描或者核磁共振成像确诊, 排除凝血功能异常、顽固性高血压和严重脏器功能障碍的病例后, 开始实施经皮肾镜取石手术. 术后通过采用门诊、电话、手机短信或微信等方式进行随访, 随访时间截至2015-08.

结果: 2013-01/2015-03在宜春市人民医院经皮肾镜联合气压弹道碎石共治疗肝内外胆管结石73例, 碎石成功率达到100%. 其中1次性取净结石48例(65.8%), 2-3次取净结石22例(30.1%), 3-4次取净结石3例(4.1%). 术后1例肝内弥漫性结石女性患者经过4次经皮肾镜联合气压弹道碎石治疗. 73例患者中, 联合行左肝外叶切除术7例, 胆肠吻合术2例. 术后3例留置T管的患者术后瘘管处出血, 术后腹胀呕吐2例, 无其他严重并发症发生. 73例患者拔除T管后随访3-12 mo, 平均随访10 mo, 肝内胆管结石复发率为3/73.

结论: 经皮肾镜治疗复杂性胆管结石具有术中术野清晰, 清除结石效率高, 患者手术时间短, 术后恢复快, 住院时间短, 住院费用少等优点, 是一种安全、经济、高效的手术方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经皮肾镜; 胆管结石; 体会

核心提示: 本文通过运用经皮肾镜在复杂性胆管结石中的治疗表现, 显示出经皮肾镜联合气压弹道碎石治疗复杂性肝胆管结石的高效、安全、经济, 并且能大大减少患者的结石残余, 使得患者快速康复.

罗俊峰, 李绍员, 李旭, 冷向北, 胡群, 胡军. 经皮肾镜治疗复杂性胆管结石的应用体会. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5869-5874 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5869.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5869

0 引言

肝内外胆管结石作为外科常见的多发疾病, 约占普外疾病的10%-50%, 发病原因与胆道细菌感染、饮食习惯改变导致胆汁滞留有关[1-3]. 目前, 复杂性胆管结石的治疗, 仍然是胆道外科中的困难问题[4]. 复杂性胆管结石是指肝内外胆管广泛分布结石, 且结石数量多、质地不均、伴有胆管炎症甚至变形. 其治疗原则上应是彻底清除结石、去除病灶、通畅引流[5,6], 但由于病变情况的复杂性, 往往存在很多困难, 使得常规的外科手术难以取净肝内外多发结石, 以至于残留结石治疗困难、复发率高, 对肝脏的危害也大[7]. 虽然纤维胆道镜的应用已经在肝内外胆管结石的治疗中有了明显的效果, 但其操作复杂、网篮取石效率差、镜身容易损伤使得其不能普及[8]. 因此, 在了解泌尿外科经皮肾镜的治疗效果后, 宜春市人民医院探究性的采用经皮肾镜联合气压弹道碎石器治疗复杂性胆管结石73例, 取得非常好的治疗效果.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-03在宜春市人民医院运用经皮肾镜治疗的复杂性结石病例73例, 患者

中男32例, 女41例, 年龄22-79岁, 平均年龄57.3岁. 术前患者均行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查分类: 肝内外胆管结石47例、肝内外胆管结石合并胆囊结石26例; 其中, 合并高血压13例、糖尿病4例、慢性阻塞性肺疾病3例、心脏病及肾功能不全1例. 本研究通过医院医务科审批, 患者及家属签署知情同意书. 纳入标准: (1)肝内胆管嵌顿结石、铸型结石及结石直径>1 cm; (2)曾有过1-3次胆道手术, 复查B超或CT发现仍有较多残留结石; (3)已经行胆道手术尚未拔除T管, T管造影发现仍残留结石. 排除标准: (1)有明显凝血功能异常; (2)有严重脏器功能障碍; (3)不可控制的高血压. 器械: 经皮肾镜、镜鞘管、取石器械、气压弹道碎石器、液压灌注泵、光源系统等.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前行B超和CT或者核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)检查(图1A), 对于较复杂的肝内胆管结石患者可行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查. 确定结石的大小和分布情况, 了解肝内外胆管有无狭窄, 有无囊肿扩张, 对术中是否要切除肝脏组织可以进行初步评判. 术前还需要充分纠正患者的肝功能, 有胰腺炎的患者需在胰腺炎治愈后再进行手术. 手术前晚行清洁灌肠, 无需口服预防性抗生素.

1.2.2 治疗: 患者取平卧位, 对于留置T管的结石患者, 可在局麻下行取石术, 拔除T管, 经T管窦道口插入鞘管进入胆总管(图1B), 而对于全身麻醉下开腹行胆总管切开取石的病例, 则可直视下把鞘管置入胆总管内(图1C). 经皮肾镜接好液压灌注泵后插入鞘管内, 在水的高压冲洗下, 细小的结石和泥沙结石可自行从管鞘内冲洗出来, 个头不大的非硬结石, 可用取石器夹碎, 而对于偏大的结石, 尤其是硬性结石, 可在直视下以管鞘固定结石, 镜尖贴于结石表面中心位置, 置入气压弹道碎石器, 开始实施气压弹道碎石(图1D). 术中发现胆道狭窄经皮肾镜通行受阻时, 可用镜鞘管或胆道探子扩开胆管, 操作中需小心, 以免胆道撕裂. 当胆道扩张至镜身可通过后即可行碎石取石, 碎裂的细小结石可通过高压水流使其经鞘管内冲出(图1E).

1.2.3 随访: 采用门诊、电话、手机短信或微信等方式进行随访. 术后至少2 wk通知患者返院行T管造影, 如果发现有结石残留则在局麻下行经皮肾镜经T管窦道取石. 术后6 mo内1-2 mo随访1次; 6 mo后12 mo内2-3 mo随访1次. 随访时间截至2015-08.

2 结果

2.1 治疗情况 2013-01/2015-03在宜春市人民医院经皮肾镜联合气压弹道碎石共治疗肝内外胆管结石73例, 其中12例患者为外院手术尚未拔除T管的结石残留患者, 直接在局麻下行经皮肾镜经T管窦道碎石, 其他61例患者开腹手术中直接运用经皮肾镜联合气压弹道碎石, 术后有结石残留的患者再于局麻下行经皮肾镜经T管窦道碎石, 结果73例患者碎石成功率达到100%. 其中1次性取净结石48例(65.8%), 2-3次取净结石22例(30.1%), 3-4次取净结石3例(4.1%). 术后1例肝内弥漫性结石女性患者经过4次经皮肾镜联合气压弹道碎石治疗. 73例患者中, 联合行左肝外叶切除术7例, 胆肠吻合术2例.

2.2 并发症及随访情况 术后3例留置T管的患者术后瘘管处出血, 术后腹胀呕吐2例, 无其他严重并发症发生. 73例患者拔除T管后随访3-12 mo, 平均随访10 mo, 肝内胆管结石复发率为3/73.

3 讨论

对于胆管结石, 其治疗的基本原则是“解除梗阻、去除病灶、通畅引流”, 只有清除结石才能使得胆管通畅, 缓解症状. 但胆管取石的困难点主要在于石头的大小、质地和其在胆管中的分布. 大而硬的结石, 充满整个胆管的硬结石, 堆积在三级胆管的填充结石, 这都是常规胆道镜难以清除的结石, 因此对于这些在胆管内容易嵌顿的硬性大结石, 还有胆管狭窄部位以上的大范围结石, 这些石头往往常规胆道镜不能彻底清除, 从而导致部分患者出现Charcot三联症甚至Reynolds五联症[9-13]. 由于经皮肾镜的镜身细直, 轻易到达三级甚至四级胆管, 所以我们通过经皮肾镜联合气压弹道碎石器能高效率的清除这些胆道镜难处理的结石. 为复杂难治性胆道结石提供了高效安全可靠的治疗疗法[14]. 气压胆道碎石器的弹头通过经皮肾镜操作孔进入胆道, 通过连续脉冲式弹道冲击, 使得导丝头直接在结石表面形成连续

相关报道

为了治疗肝内外胆管结石, 国内有不少纤维胆道镜治疗肝胆管结石的报道, 但也有不少人创新性的另辟蹊径, 运用输尿管镜、钬激光成功的治疗了不少胆道结石患者, 但经皮肾镜联合气压弹道碎石治疗胆管结石研究得不多.

应用要点

经皮肾镜取石术治疗复杂性胆管结石具有术中术野清晰, 联合气压弹道碎石清除结石效率高, 患者手术时间短, 术后恢复快, 住院时间短, 并发症少, 住院费用少等优点, 是一种安全、经济、高效的手术方法.

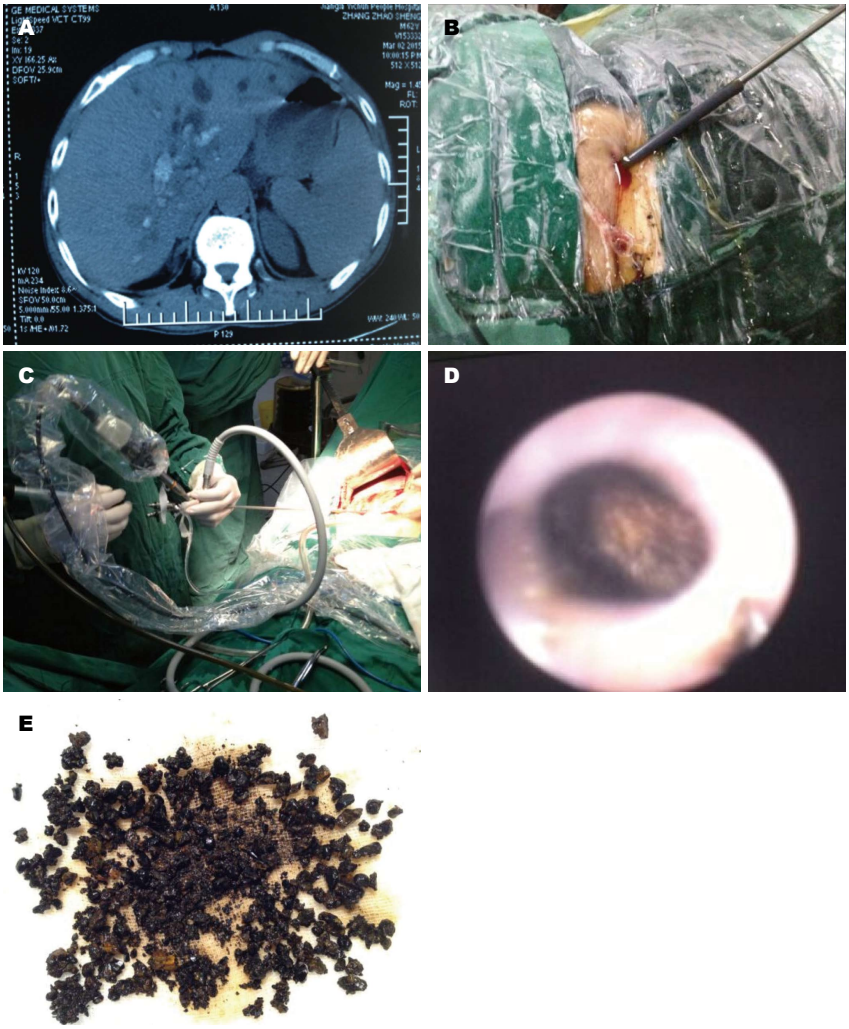


图 1　经皮肾镜治疗肝胆管结石术前、术中及术后情况. A: 术前CT检查; B: 经T管窦道行经皮肾镜取石; C: 开腹行经皮肾镜取石; D: 镜下的肝内胆管结石; E: 取出的肝内胆管结石. CT: 计算机断层扫描.

的冲击, 使得结石快速碎裂开来, 碎裂开的细小结石(直径<3 mm), 通过镜鞘管和液压灌注泵泵入的高压水流联合作用, 使得碎石冲洗出来, 达到既高效又安全的碎石及清石效果, 同时也保证了清晰的术野. 该方法减少了结石患者通过常规外科手术清除结石的痛苦, 高效率的清除了复杂的肝内胆管结石.

经皮肾镜治疗前最好常规行磁共振胆管成像, 以了解肝内胆管的形态、走行及结石大小、分布情况, 这样能在术前判断能否行经皮肾镜取石碎石, 以及评判出手术操作的难易度[8]. 此外, 手术还得结合患者的病情, 患者的年龄、体型, 以及是否有糖尿病、高血压、脑梗塞、肝肾功能异常等, 这些都需要考虑到, 只有这些联合起来考虑, 才好选择出一个对患者创伤最小但效果最好的治疗方案; 宜春市人民医院有1例73岁的女性患者, 诊断为: 肝内外胆管弥散性结石并化脓性胆管炎, 肺部感染, 肝功能异常, 高血压病, 重度贫血. 患者体型消瘦, 患者曾行过三次胆道手术史, 故先给以抗感染护肝治疗, 纠正贫血, 待患者贫血纠正, 感染得到控制, 血压稳定后, 在全麻下行左肝外叶切除+经皮肾镜胆道取石, 术中经皮肾镜的高效率取石碎石表现十分突出, 大部分三级胆管结石轻易清除, 减少了高龄患者全麻的手术时间. 对待高龄患者, 术中不宜强求一次性清除所有结石, 需减少患者的手术时间, 以便患者的心肺功能术后能快速恢复. 后期对于残余结石可在放置T管后2 mo在局麻以经皮肾镜经T管取出, 大多数患者在局麻下行经皮肾镜经T管取石都能耐受, 对于某些疼痛敏感的患者, 可术前以止痛药物. 虽然是局麻下行此手术, 对于高龄患者, 术中仍需密切监测生命体征, 由于操作中需液压泵持续泵入生理盐水才能保证镜头

视野清晰, 所以灌注液注入时不宜过快, 以免胆道压力过高引起腹痛、腹胀、呕吐等情况, 如果出现症状, 可暂时停止手术, 待患者缓解后可继续进行.

对于少部分肝内胆管结石患者出现窦道狭窄或者肝内胆管狭窄时, 经皮肾镜经插入不应强行通过, 以免引起窦道或者胆管损伤甚至穿孔. 可行经皮肾镜鞘管窦道扩张术[15]. 因经皮肾镜镜身细直, 窦道或者狭窄段稍微扩开后都能穿过, 当然, 如果出现窦道损伤或者少许出血, 则可先置入18号T管, 2 wk以后再行经皮肾镜碎石取石. 如果窦道明显出血, 则需以干纱布条或者气囊导管压迫窦道止血, 待出血控制后再置入T管.

对于肝右后叶, 尾状叶内的肝内胆管结石, 临床上运用可弯曲的纤维胆道镜都很难清除此部分的结石. 我们在实施该技术的过程中, 也积累了点经验: 对于开腹手术的患者, 可以通过手法挤压此处胆管联合高压水泵冲击胆管内结石, 使得大结石松动并逐步松解, 并随着高压水流冲出. 而对于留置T管的患者来说, 则只能联合纤维胆道镜以及高压水泵, 充分发挥各自的优势, 同样能清除较多结石, 效果也令人满意.

气压弹道碎石器碎石时应根据结石的大小、硬度来调节恰当的碎石节奏[16]. 碎石时需保持视野清晰防止结石碎裂后碎石器枪头误伤胆管壁. 高压生理盐水快速冲洗出刚碎裂的结石及漂浮物以保证术野清晰. 对于需多次取石患者, 术后“T”型管的置入非常重要, 尽量使得皮肤与胆总管之间的距离最短, T管与胆总管垂直. 这样不仅可充分保证胆汁引流通畅, 同时为再次取石留了一条捷径, 使得使经皮肾镜能顺利通过窦道进入胆管, 而且尽量选择粗的T管, 这样经皮肾镜的操作更方便, 变化的角度也大, 取石的范围也大[17].

胆道的内壁是很脆弱的, 术中鞘管反复旋转进出胆道, 同时高压水泵泵入大量生理盐水, 不可避免造成胆管壁机械损伤以及胆管压力升高, 故经皮肾镜取石后应特别注意预防感染, 术后应注意保持引流通畅, 嘱患者多饮水, 口服预防用抗生素[16]. 注意保持瘘口清洁干燥并定期换药, 避免窦道口感染.

通过使用经皮肾镜治疗胆管结石, 我们发现经皮肾镜以其细直的镜身, 清晰的视野, 可以较为精准的到达肝脏的大部分二、三级病变胆管, 坚硬的镜身适合联合气压弹道碎石, 这样处理坚硬的单个结石甚至填充性结石都得心应手, 再通过高压水流的冲洗, 鞘管的引导, 使得碎石、取石效率高. 而纤维胆道镜, 镜身虽然软, 头端可以弯曲, 但却不容易操控, 不能快速精准的到达病变胆管, 配套的网篮套取结石难度大, 耗费时间长, 对填充性胆管结石更难应付. 所以, 我们觉得, 纤维胆道镜对复杂性的胆管结石治疗还是稍逊一筹.

总之, 经皮肾镜取石术治疗复杂性胆管结石具有术中术野清晰, 联合气压弹道碎石清除结石效率高, 患者手术时间短, 术后恢复快, 住院时间短, 住院费用少等优点, 是一种安全、经济、高效的手术方法, 适合在基础医院中广泛推广.

名词解释

气压弹道碎石原理: 利用压缩气体产生的能量驱动碎石机手柄内的子弹体, 子弹体高速运动撞击治疗探杆, 治疗探杆冲击结石将结石击碎, 然后分块取出, 必要时通过肾镜钳取出碎石, 具有手术时间短、简单、安全、高效. 其最大的优点是对周围组织器官无电热损伤、同时碎石速度快.

4 参考文献

1 吴孟超, 吴在德. 黄家驷外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1797
2 Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner* 2015; 259: 15-19, 2 [PMID: 26455113]
3 Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004-1021 [PMID: 18321943 DOI: 10.1136/gut.2007.121657]
4 Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.) *Am J Epidemiol* 1995; 141: 158-165 [PMID: 7817971]
5 张宗明. 胆道外科疾病的诊疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2008; 16; 1200-1204
6 吴付力. 内镜治疗胆总管结石最新进展. 当代医学 2014; 20: 11-12
7 钟德许, 王群伟, 黄生福. 术后纤维胆道镜治疗胆道残余结石失败析因. 中国内镜杂志 2000; 6: 16-17
8 梅锋, 王淳, 徐伟宏, 邱凌. 电子胆道镜与输尿管硬镜在腹腔镜胆管探查中的应用. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2014; 7: 53-57
9 胡三元. 肝内、外胆管结石的腹腔镜处理. 中国普外基础与临床杂志 2008; 15: 711-713
10 Pan W, Xu E, Fang H, Deng M, Xu R. Surgical treatment of complicated hepatolithiasis using the ultrasound-guided fiberoptic choledochoscope. *Surg Endosc* 2011; 25: 497-502 [PMID: 20614140 DOI: 10.1007/s00464-010-1200-1]
11 邢汉银. 肝内外胆管结石二次手术特点及疗效分析. 吉林医学 2014; 35: 1930
12 陈伟荣. 二次胆道手术治疗肝胆管结石的疗效观察. 现代诊断与治疗 2014; 25: 451-452
13 李艺业, 吴伟, 罗奎. 腹腔镜在再次胆道手术中的临床应用. 中国现代医药杂志 2014; 18: 82-83
14 王清茂, 熊共鹏, 游志远, 杨清渭, 顾思平. 输尿管镜

同行评价

本文主要通过运用经皮肾镜治疗肝胆管结石的体会, 得出了经皮肾镜治疗肝胆管结石优于纤维胆道镜的结论. 目前, 治疗肝胆管结石以微创技术为发展方向, 该文研究目的明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的实用价值, 值得参考学习.

气压弹道碎石技术在肝胆管结石中的应用体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2014; 7: 466-468
15 储修峰, 吴志明. 肝胆管结石综合治疗中碎石术的应用进展. 肝胆胰外科杂志 2010; 22: 260-263
16 方锦标, 聂向阳, 邱敏捷, 林沛勋. 硬质胆道镜联合气压腔内碎石治疗肝内胆管结石的价值. 重庆医学 2008; 37: 2090
17 颜禄斌, 崔鸿斌, 何秋明, 谢良恩, 沈阳, 朱德力. 胆总管结石的诊疗进展. 中国普通外科杂志 2013; 22: 1074-1077

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5875

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5875-5881
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

早期联合应用肠内营养及益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效

刘 宁, 郭伟强, 潘美云

刘宁, 郭伟强, 潘美云, 柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006

刘宁, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的临床与内镜诊治.

作者贡献分布: 本研究由刘宁与郭伟强设计; 研究过程由刘宁、郭伟强及潘美云共同完成; 研究所用分析工具、相关参考文献由潘美云提供; 数据分析由潘美云完成; 本论文写作由刘宁完成.

通讯作者: 刘宁, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院消化内科. october001@163.com

收稿日期: 2015-11-13
修回日期: 2015-11-27
接受日期: 2015-12-08
在线出版日期: 2015-12-28

Efficacy of early application of enteral nutrition combined with probiotics in treatment of severe acute pancreatitis

Ning Liu, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan

Ning Liu, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ning Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. october001@163.com

Received: 2015-11-13
Revised: 2015-11-27
Accepted: 2015-12-08
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of early enteral nutrition and probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis.

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for patients with severe acute pancreatitis treated at our hospital during from January 2011 to December 2014. All patients were given basic treatments such as fasting, gastrointestinal decompression, inhibition of pancreatic secretion, and improving the balance of water and electrolyte. According to the method of nutrition supply, the patients were divided into two groups: an enteral nutrition (EN) group and an enteral nutrition + probiotics (EN + P) group. Inflammatory indicators, nutritional indicators, and the incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS: The patients' general situation and blood tests of the two groups were not significantly different. albumin was significantly higher, and C-reactive protein, C-reactive protein, totalparenteralnutrtion, pancreatic amylase, white blood cell, and endotoxin were significantly lower after treatment than before treatment in both groups ($P < 0.05$). These changes were significantly better in the EN + P group than in the EN group ($P < 0.05$). The incidence rates of infection and multiple organ dysfunction were significantly lower in the EN + P group than in the EN group ($P < 0.05$). The average length of hospital stay and cost were also significantly lower in the EN + P group than in the EN group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Early enteral nutrition combined

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有起病急、进展迅速、病情复杂凶险、并发症多的特点, 常合并多器官功能失调. 目前, 国内外对于SAP患者尽早给予肠内营养(enteral nutrition, EN)支持治疗已达成共识, 但对于是否需要添加益生菌辅助治疗尚存争议.

同行评议者
吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院; 陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

研发前沿
SAP患者多处于机体严重代谢紊乱状态, 自身营养过度消耗, 处于负氮平衡, 导致机体免疫力降低, 易并发局部或全身并发症, 进而危及患者的生命安全. 因此, 营养支持治疗对于成功救治SAP患者具有重要意义.

with probiotics can not only improve the nutritional status, promote the recovery of gastrointestinal function and reduce the incidence of complications such as infection and multiple organ dysfunction in patients with severe acute pancreatitis, but also shorten the length of hospital stay and reduce the cost.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Treatment; Enteral nutrition; Probiotics

Liu N, Guo WQ, Pan MY. Efficacy of early application of enteral nutrition combined with probiotics in treatment of severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5875-5881 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5875.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5875

摘要

目的: 探讨早期肠内营养(enteral nutrition, EN)联合益生菌(probiotics, P)辅助治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的治疗效果.

方法: 回顾性分析柳州市人民医院消化内科自2011-01/2014-12期间收治的SAP患者的临床资料, 所有患者均给予禁食、胃肠减压、抑制胰液分泌、维持水电解质平衡等基础治疗, 根据营养供给方式将其分为EN组和EN+P组. 比较两组治疗后的炎性指标、营养指标及并发症发生率等.

结果: 入院时, 两组患者的一般情况及相关血液检查指标无统计学差异; 治疗后7d及14d两组患者的血清白蛋白(albumin, ALB)均较治疗前明显升高, 白细胞(white blood cell, WBC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、胰淀粉酶(pancreatic amylase, AMY)、内毒素(endotoxin, ET)较治疗前明显降低(P<0.05), 且EN+P组各指标改善程度均显著优于EN组(P<0.05); EN+P组患者治疗期间感染、多器官功能障碍的发生率均低于EN组, 患者的平均住院时间及花费均低于EN组, 差异具有统计学差异(P<0.05).

结论: SAP早期给予EN+P辅助治疗不仅可有效改善患者的营养状况, 还可促进胃肠功能的恢复, 降低感染、多器官功能障碍等并发症的发生率, 缩短患者住院时间, 减少住院费用, 是一种安全可靠的辅助治疗手段, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重症急性胰腺炎; 治疗; 肠内营养; 益生菌

核心提示: 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床工作中常见的急腹症之一, 多由胰腺消化酶被激活而引起自身及周围脏器严重性改变, 其中约20%的患者可进一步发展为SAP. SAP早期给予肠内营养(enteral nutrition)加益生菌(probiotics)辅助治疗不仅可有效改善患者的营养状况, 还可促进胃肠功能的恢复, 降低感染、多器官功能障碍等并发症的发生率.

刘宁, 郭伟强, 潘美云. 早期联合应用肠内营养及益生菌辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5875-5881 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5875.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5875

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床工作中常见的急腹症之一, 具有起病急、进展迅速、病情复杂凶险、并发症多的特点, 常合并多器官功能失调, 病死率约为20%[1]. SAP患者多处于机体严重代谢紊乱状态, 自身营养过度消耗, 处于负氮平衡, 导致机体免疫力降低, 易并发局部或全身并发症, 进而危及患者的生命安全. 因此, 营养支持治疗对于成功救治SAP患者具有重要意义. 相关研究表明[2-5], SAP时因肠屏障功能受损而造成的肠内菌群易位是并发胰腺感染的主要原因, 而临床80%以上的死亡病例与胰腺坏死组织继发感染有关. 目前, 国内外对于SAP患者尽早给予肠内营养(enteral nutrition, EN)支持治疗已达成共识, 但对于是否需要添加益生菌(probiotics, P)辅助治疗尚存争议. 近年来, 柳州市人民医院消化内科对部分SAP患者实施早期EN加益生菌辅助治疗, 治疗效果显著, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 依据华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的SAP诊断标准[6], 2011-01/2014-12, 柳州市人民医院消化内科共收治SAP患者79例, 其中男性53例, 女性26例, 年龄25-59岁, 平

表 1 两组患者入院基本情况比较

项目	EN组(32例)	EN+P组(47例)	*P*值
年龄(岁)	48.5±13.7	47.3±10.8	0.665
性别			0.405
男	21	32	
女	11	15	
Ranson评分	3.7±1.4	3.9±1.8	0.599
APACHE-Ⅱ评分	10.8±3.1	11.4±2.9	0.383
CT分级			0.835
D级	19	29	
E级	13	18	
合并脏器功能障碍			0.328
是	25	32	
否	7	15	

EN: 肠内营养.

均年龄48岁±8.3岁; 79例患者中, 原发疾病包括酒精性胰腺炎32例, 胆源性胰腺炎29例, 高脂血症性胰腺炎18例. 所有患者均合并严重代谢功能紊乱, 48例并发不同程度肾功能异常, 19例并发肝功能异常. 根据患者入院后给予EN治疗中是否添加P, 将其分为32例EN组和47例EN+P组. 两组患者的年龄、性别、入院Ranson评分、APACHE-Ⅱ评分、CT分级及是否合并脏器功能障碍等资料比较无统计学差异(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后首先积极控制、去除引起SAP的原发病因, 同时给予禁食、胃肠减压、抑酸、抑制胰液分泌、维持水电解质平衡等治疗, 对于合并脏器功能障碍的患者给予保肝、护肾等对症治疗. 根据患者的体质量及生理状态, 计算患者每日所需的能量支持, 在综合治疗的基础上, EN组患者在入院48-72 h于胃镜辅助下放置鼻空肠营养管进行EN辅助治疗; 而EN+P组患者在给予EN辅助治疗的同时, 通过鼻空肠营养管注入益生菌制剂-培菲康(双歧杆菌、乳酸杆菌、嗜热链球菌三联活菌散, 2.0 g, 3次/d). 其中, EN以EN乳剂为主, 温度保持在37 ℃-40 ℃, 以20-30 mL/h起始速度泵入鼻空肠营养管, 根据患者的胃肠功能状态逐步增快泵入速度, 最快不超过100 mL/h, 若患者出现腹胀、腹痛等不良反应, 则酌情减缓泵入速度, 并根据患者的恢复状态逐步过渡为经口进食. 分别于治疗7 d和14 d后观察比较两组患者的血清白蛋白(albumin, ALB)均较治疗前明显升高, 白细胞(white blood cell, WBC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、感染发生率、肠内菌群比例等指标差异. EN+P组患者均对添加益生菌治疗知情, 并签署知情同意书.

1.2.2 疗效评定: 分别于入院、治疗7 d以及治疗14 d三个时间点抽取患者静脉血10 mL送检验科化验. 采用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血浆内毒素(endotoxin, ET)水平; 使用全自动生化分析仪进行ALB、WBC、CRP、LDH、胰淀粉酶(pancreatic amylase, AMY)检测. 同时, 于入院及治疗14 d后分别留取患者大便标本, 送微生物科进行细菌培养, 以观察治疗前后患者肠道内大肠杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌等菌群数量变化.

统计学处理 应用SPSS17.0版本软件进行统计学分析, 患者一般资料数据用mean±SD的形式表示. 两组患者之间的计量资料之间比较采用χ^2检验, 两组间计数资料比较采用*t*检验, 多组间计数资料比较采用*F*检验, $P<0.05$时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后相关生化指标的比较 收集两组患者于入院、治疗7 d以及治疗14 d 3个时间点的WBC、CRP、LDH、ET、AMY、ALB等血液检查相关指标(表2, 3), 经方差分析各项指标于3个时间点的变化情况, 可见3个时间点的各个指标间存在差异, 且差异具有统计学意义, 说明两种营养支持模式对于SAP的辅助治疗均具有显著的治疗效果. 进一步比较两组间在同一时间点各项指标的变化情况, 经*t*检验可见, 入院时两组间的各项指标差异无统计学差异; 在治疗7 d及14 d后, EN+P组患者的各项相关炎性指标恢复情况均明显优于EN组, 且差异存在统计学意义($P<0.05$). 由此可见, EN治疗及EN+P治疗对于SAP患者的病情恢复均具有积极的意义, 但EN+P治疗较EN治疗更有利于减轻患者体内炎症反应, 促进患者恢复.

2.2 两组患者治疗前后肠内菌群数量变化比较 治疗前, 两组患者肠内双岐杆菌、乳酸杆菌等8种细菌所占比例的差异无统计学意. 治

名词解释

肠内营养(EN): 是经胃肠道提供代谢需要的营养物质及其他各种营养素的营养支持方式. 其决定于时间长短、精神状态与胃肠道功能. EN的途径有口服和经导管输入两种其中经导管输入以包括鼻胃管, 鼻十二指肠管, 鼻空肠管和胃空肠造瘘管.

同行评价
EN在SAP中的应用已有大量RCT证明是有效的, 益生菌的作用尚有争议. 作者通过回顾性分析早期联合应用EN及益生菌辅助治疗SAP的疗效, 虽有一定临床意义, 但回顾性研究受干扰因素多, 结果偏倚大, 循证学证据强度低. 因此前瞻性研究很有参考价值.

表 2 两组患者治疗前后不同时间点WBC、CRP、LDH的比较

分组	n	WBC(10^9/L)			CRP(mg/L)			LDH(U/L)		
		入院	治疗7 d	治疗14 d	入院	治疗7 d	治疗14 d	入院	治疗7 d	治疗14 d
EN组	32	18.6 ± 4.8	14.1 ± 2.6	7.1 ± 1.4	364.8 ± 96.3	201.5 ± 59.4	61.7 ± 19.3	296.4 ± 79.3	129.5 ± 48.2	52.6 ± 14.9
EN+P组	47	19.1 ± 5.2	12.7 ± 3.1	6.2 ± 1.6	349.2 ± 98.5	172.6 ± 48.3	52.8 ± 18.9	307.6 ± 83.6	98.3 ± 26.1	45.3 ± 12.7
*P*值		0.671	0.039	0.012	0.492	0.020	0.045	0.552	0.004	0.022

EN: 肠内营养; WBC: 白细胞; CRP: C反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶.

表 3 两组患者治疗前后不同时间点ALB、AMY、ET的比较

分组	n	ALB(g/L)			AMY(U/L)			ET(EU/mL)		
		入院	治疗7 d	治疗14 d	入院	治疗7 d	治疗14 d	入院	治疗7 d	治疗14 d
EN组	32	32.9 ± 3.1	35.6 ± 2.5	36.7 ± 2.8	1039.5 ± 171	739.2 ± 106	163.4 ± 43.9	0.52 ± 0.13	0.36 ± 0.08	0.21 ± 0.07
EN+P组	47	33.5 ± 2.5	36.9 ± 2.8	38.1 ± 3.2	1109.4 ± 215	628.6 ± 98.3	138.5 ± 48.9	0.47 ± 0.14	0.32 ± 0.05	0.09 ± 0.03
*P*值		0.345	0.037	0.048	0.128	0.000	0.023	0.113	0.008	0.000

EN: 肠内营养; ALB: 血清白蛋白; AMY: 胰淀粉酶; ET: 内毒素.

疗14 d后, EN组患者肠内细菌除葡萄球菌所占比例上升外, 其余7种细菌所占比例均下降, EN+P组患者的肠内致病菌比例下降, 益生菌比例上升, 且治疗前后的数据差异具有统计学意义(P<0.05). 此外, 在治疗14 d后, 两组间各种类细菌所占比例的变化差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

2.3 两组患者病情进展、住院时间及费用的比较 收集两组患者经治疗后是否并发胰周感染, 病情是否进一步恶化至多器官功能衰竭并最终死亡, 以及患者的住院时间和费用等相关资料, 经统计分析可见, EN+P组患者在治疗过程中感染、多器官功能障碍的发生率均低于EN组, 差异具有统计学意义(P<0.05); EN+P组患者的住院时间及费用均低于EN组, 差异具有统计学意义(P<0.05); 此外, EN+P组患者的死亡率低于EN组, 但差异无统计学意义(表5).

3 讨论

急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 多由胰腺消化酶被激活而引起自身及周围脏器严重性改变, 其中约20%的患者可进一步发展为SAP. SAP患者多处于高代谢、高应激状态, 导致体内蛋白质大量丢失, 使机体处于负氮平衡、电解质紊乱及酸碱平衡失调状态, 减弱机体抵抗力; 此外, 由于胰液外溢及炎症介质的释放, 导致免疫功能障碍及胃肠动力障碍, 进而破坏肠屏障功能, 促使肠内细菌及内毒素易位, 引起肠源性感染、多器官功能障碍等并发症的发生, 大大增加了患者的死亡几率[7-9]. 目前, 营养支持治疗是国内外在救治SAP患者的医疗手段中所公认的一种重要辅助治疗手段. 大量动物实验及临床试验研究表明, 早期营养支持治疗对于延缓、阻止疾病的进一步恶化具有重要意义[10-12].

SAP患者的营养支持治疗先后经历了肠外营养模式、阶段性营养支持模式及早期EN模式三个阶段. 早期对于SAP患者的营养支持主要采用胃肠外营养, 这种方式可在满足患者机体高代谢状态下营养需求的同时, 减轻对胰腺外分泌的刺激, 使胰腺处于休息状态; 但在此模式下患者长期处于禁食状态, 肠黏膜缺乏食物及消化系激素的刺激, 使得肠黏膜腺体分泌减少并发生萎缩, 导致肠黏膜屏障功能受损, 肠内菌群失调, 并发生肠内菌群及内毒素易位, 增加肠源性感染的发病率[13-15]. EN乳剂联合微生态制剂辅助治疗SAP是近年来较多应用于临床的营养支持疗法. 研究表明[16,17], 通

表 4　两组患者治疗前后肠道内菌群比例变化

肠道内菌群	EN组(n = 32)	EN+P组(n = 47)	P值
双歧杆菌			
入院	7.62 ± 1.73	7.39 ± 1.26	0.492
治疗14 d	4.16 ± 0.93	9.74 ± 1.82	0
乳酸杆菌			
入院	8.63 ± 1.29	8.49 ± 1.07	0.714
治疗14 d	3.95 ± 0.82	9.07 ± 1.42	0
葡萄球菌			
入院	3.82 ± 0.81	3.69 ± 0.58	0.408
治疗14 d	5.26 ± 1.08	2.17 ± 0.47	0
消化链球菌			
入院	8.31 ± 1.16	8.47 ± 1.93	0.676
治疗14 d	6.92 ± 1.03	5.27 ± 0.95	0
肠球菌			
入院	7.16 ± 0.75	7.01 ± 0.58	0.32
治疗14 d	4.5 ± 0.62	5.2 ± 0.69	0
大肠杆菌			
入院	8.17 ± 0.71	7.96 ± 0.64	0.175
治疗14 d	6.95 ± 0.82	5.37 ± 0.49	0
酵母菌			
入院	3.82 ± 0.81	3.69 ± 0.58	0.408
治疗14 d	4.26 ± 0.68	4.17 ± 0.83	0
类杆菌			
入院	8.06 ± 1.27	8.17 ± 0.46	0.661
治疗14 d	4.92 ± 0.76	8.79 ± 0.82	0

EN: 肠内营养.

表 5　两组患者的病情进展情况及住院时间、费用比较

分组	n	病情进展[n(%)]			住院时间及住院费用	
		感染	多器官功能障碍	死亡	住院时间(d)	费用(万元)
EN组	32	13(40.6)	9(25.7)	6(18.8)	21.3 ± 2.7	6.3 ± 1.1
EN+P组	47	9(19.1)	5(10.6)	4(8.5)	19.8 ± 3.6	5.6 ± 1.3
P值		0.037	0.045	0.318	0.048	0.015

EN: 肠内营养.

过耐受方面的观察, 经空肠远端早期给予EN治疗是安全可行的. 此外, EN在机体对于营养物质的吸收及代谢方面更符合人体生理学. 营养物质在与胃肠黏膜接触时可刺激肠黏膜分泌各种激素, 并改善黏膜的血液循环, 从而保护肠黏膜屏障功能正常. 有关报道称[18], 肠道黏膜60%的营养供应来源于EN的直接吸收, 其他能量供应则来源于动脉血液. 肠黏膜在受到食物刺激的同时吸收营养物质, 以维持黏膜的正常功能. 此外, 益生菌制剂有利于维持肠道内正常菌群的稳态, 抑制致病菌群的滋生, 在维持正常肠道消化功能的同时, 降低肠源性感染的发生率. 本组研究中, 根据患者所接受的营养支持治疗手段将其分为EN组及EN+P组, 通过收集两组患者于入院、治疗7 d、治疗14 d 3个时间点的WBC、CRP、LDH、ET、AMY、ALB等血液检查相关指标, 并进行统计分析, 得出3个时间点的各个指标间存在差异, 且差异具有统计学意义, 说明两种方式对于减轻SAP患者体内炎症反应及病情转归均

具有显著的治疗效果. 进一步比较两组间在同一时间点各项指标的变化情况, 经*t*检验可见, 入院时两组间的各项指标差异无统计学差异; 经治疗后, EN+P组患者的各项相关炎性指标恢复情况优于EN组, 且差异存在统计学意义(*P*<0.05). 此外, EN+P组患者的住院时间及费用均显著低于EN组(*P*<0.05). 由此可见, EN治疗及EN+P治疗对于SAP患者的病情恢复均具有积极的意义, 但EN+P治疗较EN治疗更有利于减轻体内炎症反应, 促进患者早期康复, 减轻患者的身体及经济负担.

相关研究[19-21]报道称, 长时间禁食致胃肠功能减退时, 易引起肠道内葡萄球菌、大肠杆菌等致病菌增多, 而乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌减少. 由于肠道内菌群失衡, 进而破坏由双歧杆菌、类杆菌等益生菌生成的肠道黏膜特异性生物屏障, 导致肠内菌群易位和产生内毒素血症, 内毒素则会进一步刺激白介素(interleukin, IL)-6、IL-2等炎症介质的释放, 加重体内炎症反应, 促进病情进一步恶化. 本研究中, 通过搜集两组患者治疗前后肠道内8种菌群所占比例变化相关数据, 经统计分析可见, 治疗前两组患者肠内双岐杆菌、乳酸杆菌等8种细菌所占比例无统计学差异. 治疗14 d后, EN组患者肠内细菌除葡萄球菌所占比例上升外, 其余7种细菌所占比例均下降; EN+P组患者的肠内致病菌比例下降, 益生菌比例上升, 且治疗前后的所占比例差异具有统计学意义(*P*<0.05); 经治疗后, 两组间各种类细菌所占比例的变化差异具有统计学意义(*P*<0.05). 同时, EN+P组在治疗过程中感染、多器官功能障碍的发生率均低于EN组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05). 由此可见, 添加益生菌辅助治疗, 有利于维持SAP患者胃肠道内的菌群稳态, 增加益生菌的数量, 降低感染等并发症的发生率, 促进患者的康复.

因此, 在积极治疗SAP原发病的同时尽早留置鼻空肠营养管, 给予EN及益生菌辅助治疗是安全可靠的. 此方法不仅可有效改善患者的营养状况, 还能有效保护肠道黏膜屏障功能、维持肠道内环境稳态、减少肠道细菌易位及内毒素入血、促进组织器官的功能恢复、降低并发症的发生率及死亡率, 对于促进患者早日康复具有重要意义, 大大减轻了患者的身体及经济负担.

4 参考文献

1 Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: R57 [PMID: 24684832 DOI: 10.1186/cc13809]
2 李维勤. 重症急性胰腺炎病人营养模式的变迁. 肝胆外科杂志 2009; 17: 328-329
3 Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183: 592-597 [PMID: 23726433 DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.010]
4 江帆, 黎建军, 吴国俊, 李鹏. 急性重症胰腺炎患者早期肠内外营养支持的效果评价. 临床急诊杂志 2013; 14: 578-579
5 徐防, 汪飞, 周发春. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者临床预后的随机对照研究. 现代预防医学 2012; 39: 801-803
6 中华医学会消化病分会胰腺疾病血组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 胃肠病学 2013; 18: 428-433
7 Ke L, Ni HB, Sun JK, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2012; 36: 171-178 [PMID: 21964817 DOI: 10.1007/s00268-011-1295-0]
8 Wang J, Xu P, Hou YQ, Xu K, Li QH, Huang L. Pancreatitis-associated ascitic fluid induces proinflammatory cytokine expression in THP-1 cells by inhibiting anti-inflammatory signaling. *Pancreas* 2013; 42: 855-860 [PMID: 23774701 DOI: 10.1097/MPA]
9 王强, 王湘英. 胃肠激素紊乱与重症急性胰腺炎胃肠动力障碍的机制. 中华全科医师杂志 2012; 11: 85-87
10 刘统成, 赵晓雷. 微生态肠内营养治疗重症急性胰腺炎肠屏障损伤的临床研究. 中外健康文摘 2014; 7: 366-368
11 Cui LH, Wang XH, Peng LH, Yu L, Yang YS. [The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2013; 25: 224-228 [PMID: 23660099 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.011]
12 余炳取, 贾杰, 张益光. 生大黄联合培菲康对重症急性胰腺炎大鼠的早期保护作用. 中国中医急症 2012; 21: 394-396
13 杨拓耘, 张新宇, 姜美霞. 重症急性胰腺炎实施早期肠内免疫营养的临床研究. 中国综合临床 2013; 29: 922-925
14 崔立红, 王少鑫, 王晓辉, 浦江, 刘超群, 付山峰, 于兰. 早期应用微生态制剂对急性重症胰腺炎患者血清炎性介质水平的影响. 中国新药杂志 2009; 18: 1854-1857
15 乔晓萍, 杨长卫, 韦婕, 马鹏飞. 微生态制剂联合肠内营养对重症急性胰腺炎大鼠肠运转功能的影响. 陕西医学杂志 2011; 40: 276-279
16 李进, 王娟, 徐艳琴. 早期肠内营养加培菲康对重症急性胰腺炎患者血浆中炎症介质水平变化的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5609-5614
17 冷凯, 罗燕青, 曾鹏飞. 肠内营养支持治疗重症急性胰腺炎的临床研究. 中国普通外科学杂志 2014; 23: 392-394

18 王中英. 不同营养支持方式对重症急性胰腺炎患者血清CRP及血浆内毒素水平的影响. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 411-413
19 朱达坚, 陈小伍, 伍锦浩, 剧永乐, 封静, 陆光生, 欧阳满照, 任宝军, 李泳. 结直肠癌围手术期替代应用肠道微生态制剂对肠道菌群及机体免疫功能的影响. 南方医科大学学报 2012; 32: 1190-1193
20 许春芳, 黄晓曦, 沈云志, 王兴鹏, 龚磊, 王亚东. 肠内营养与肠外营养对重症急性胰腺炎患者肠屏障功能影响的比较. 中华内科杂志 2011; 50: 370-373
21 Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 261-270 [PMID: 21067283 DOI: 10.3109/00365521.2010.531486]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5882

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5882-5888
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

盐酸吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床价值

季洪兵, 陈忠华

背景资料
胰腺癌恶性程度高, 进展速度快, 就诊时多属中晚期, 预后极差. 目前多学科联合的综合治疗已经取得一定的进展, 但如何提高晚期胰腺癌患者的生存期和生存质量仍为目前治疗的难点和重点, 以往由于放射治疗设备及技术的限制, 胰腺癌的放化疗联合治疗开展较少, 随着精确放疗技术的出现, 使得胰腺癌的局部控制率明显提高, 本文回顾性分析无法手术切除的局部晚期胰腺癌患者采用吉西他滨联合立体定向放疗评价其效果, 为局部晚期胰腺癌提供一种好的治疗方案.

同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

季洪兵, 福州市第一医院放疗科 福建省福州市 350009

陈忠华, 南京军区福州总医院放疗科 福建省福州市 350025

季洪兵, 副主任医师, 主要从事肿瘤放射治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程、资料收集、数据分析及论文写作均由季洪兵完成; 陈忠华负责写作指导.

通讯作者: 季洪兵, 副主任医师, 350009, 福建省福州市台江区达道路190号, 福州市第一医院放疗科. fjjhb8@sina.com
电话: 0591-83768280

收稿日期: 2015-09-12
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Clinical effects of stereotactic radiotherapy combined with gemcitabine in treatment of locally advanced pancreatic carcinoma

Hong-Bing Ji, Zhong-Hua Chen

Hong-Bing Ji, Department of Radiation Oncology, Fuzhou Municipal First Hospital, Fuzhou 350009, Fujian Province, China

Zhong-Hua Chen, Department of Radiation Oncology, Fuzhou Military General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Ji, Associate Chief Physician, Department of Radiation Oncology, Fuzhou Municipal First Hospital, 190 Dadao Road, Taijiang District, Fuzhou 350009, Fujian Province, China. fjjhb8@sina.com

Received: 2015-09-12
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-17

Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of stereotactic conformal radiotherapy combined with gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic carcinoma.

METHODS: A total of 118 patients with unresectable locally advanced pancreatic carcinoma were divided into two groups to receive either radiotherapy combined with gemcitabine (group A, 56 cases) or radiotherapy alone (group B, 62 cases). The standard dose of stereotactic conformal radiotherapy prescribed was 35-45 Gy to the 50%-65% isodose curve. The total dose was delivered over 10-13 d with a fraction dose of 2.8-3.5 Gy and 6 fractions per week. Concomitant chemotherapy started at the first day of radiotherapy: gemcitabine at a dose of 600 mg/m^2 was given on days 1 and 8, and adjuvant chemotherapy was administered three weeks after radiotherapy at a dose of gemcitabine 1000 mg/m^2 on days 1 and 8, 21 days per cycle, for 4-6 cycles continuously.

RESULTS: The patients underwent CT or MR examination 2 mo after 2 treatment. The tumor response rate of group A was 67.8% (38/56). Median survival time was 12.8 mo (range, 4-70 mo). The overall 1-year and 2-year survival rates were 58.9% (33/56) and 28.6% (16/56), respectively. Main side effects included leukopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting. The tumor response rate of group B was 30.6% (19/62). Median

survival time was 8.5 mo (range, 5-56 mo). The overall 1-year and 2-year survival rates were 33.9% (21/66) and 12.9% (8/62), respectively. Main side effects were leukopenia and thrombocytopenia. Both the short-term and long-term therapeutic effects were better in the combination group than in the radiotherapy alone group.

CONCLUSION: Gemcitabine combined with stereotactic conformal radiotherapy is effective and safe in the treatment of patients with locally advanced pancreatic carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemoradiotherapy; Gemcitabine; Pancreatic carcinoma; Locally advanced; Stereotactic conformal radiotherapy

Ji HB, Chen ZH. Clinical effects of stereotactic radiotherapy combined with gemcitabine in treatment of locally advanced pancreatic carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5882-5888 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5882.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5882

摘要

目的: 评价盐酸吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌的疗效.

方法: 118例不能手术切除的胰腺癌患者按治疗方法分为2组: A组盐酸吉西他滨联合立体定向放疗组, 共56例, B组单独立体定向放疗组, 共62例. 立体定向放射治疗, 单次剂量2.8-3.5 Gy, 50%-65%等剂量曲线包绕PTV, 总剂量35-45 Gy, 每周治疗6 d, 治疗次数10-13次. A组首程同步化疗, 吉西他滨600 mg/m^2, 放疗开始第1、8天静脉输注, 放疗结束后3 wk开始第2周期化疗, 吉西他滨1000 mg/m^2, 21 d为1周期, 共治疗4-6周期.

结果: 2 mo后复查计算机断层扫描及磁共振, A组肿瘤病灶治疗有效率67.8%(38/56), 中位生存时间12.8 mo(范围4-70 mo), 1年生存率58.9%(33/56), 2年生存率28.6%(16/56). 常见不良反应为白细胞、血小板下降及消化系反应. B组肿瘤病灶治疗有效率30.6%(19/62), 中位生存时间8.5 mo(范围5-56 mo), 1年生存率33.9%(21/62), 2年生存率12.9%(8/62). 治疗期间常见不良反应为恶心及呕吐, 白细胞下降. 盐酸吉西他滨联合立体定向放射治疗组的近期疗效及远期疗效均优于立体定向放疗组.

结论: 盐酸吉西他滨联合立体定向放疗具有较好的近远期疗效, 不良反应能够耐受.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 放化疗; 吉西他滨; 胰腺癌; 局部晚期; 立体定向放射治疗

核心提示: 本研究样本量大, 立体定向放疗治疗技术成熟, 联合吉西他滨, 临床效果较好, 具有一定应用价值.

季洪兵, 陈忠华. 盐酸吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5882-5888 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5882.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5882

研发前沿

对不能手术的局部晚期胰腺癌进行新辅助放化疗以期待后续行手术切除, 但新辅助放化疗后手术切除率极低. 目前随着放疗设备及技术快速发展, 吉西他滨联合立体定向治疗局部晚期胰腺癌将成为一个重要的治疗方案.

0 引言

在世界范围内, 胰腺癌占癌症死亡的第4位, 且每年有上升趋势. 据预测, 到2020年, 胰腺癌可能上升至癌症死亡的第2位[1]. 胰腺癌恶性程度高, 进展速度快, 早期无明显症状和体征, 就诊时多属中晚期, 预后极差. 据文献报道[2]局部晚期胰腺癌中位生存期5-11 mo, 而5年生存率低于2%[3]. 国外有放疗联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)+亚叶酸治疗局部晚期胰腺癌的研究[4], 获得中位生存期12 mo、1年和2年生存率分别为48%和29%的结果, 而以吉西他滨化疗联合放疗治疗局部晚期胰腺癌也有相关的报道[5,6]. 本文回顾性分析2008-06/2013-06 118例无法手术切除的局部晚期胰腺癌患者采用吉西他滨联合立体定向放疗与单独行立体定向放疗治疗, 疗效满意, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 病例选择标准: (1)初治的无法手术的局部晚期胰腺癌, 且无远处转移; (2)体力状态评分0-3分; (3)血细胞分析(白细胞≥2000/mm^3, 血小板≥100000/mm^3, 血红蛋白≥9.0); (4)胰腺至少有1个可测量病灶; (5)无中、大量恶性腹水. 2008-06/2013-06福州总医院收治的118例初治无法手术切除的局部晚期胰腺癌患者符合入组标准. 男性76例, 女性42例, 年龄42-77岁, 中位年龄57岁; 按2002年AJCC标准临床分期: Ⅱ期72例; Ⅲ期46例. 胰腺头颈部86例, 胰腺体尾部32例. 肿瘤大小≤

相关报道
对于局部晚期胰腺癌治疗, 学者对多种治疗方案进行了探索, 尽管不断有新的抗肿瘤药物问世, 目前疗效最为肯定的仍是吉西他滨, 吉西他滨联合立体定向放疗对于无法手术切除的胰腺癌患者具有重要意义.

5 cm 55例, >5 cm 63例, 疼痛100例, 血糖异常63例. 118例中, 组织学病理证实58例, 主要通过剖腹探查术、胆肠吻合术及内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)完成; 无组织学病理证实的病例根据临床表现、计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振(magnetic resonance, MR)或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)的肿瘤征象, 再结合肿瘤标志物CA19-9升高进行诊断. 118例中有黄疸86例, 皮肤瘙痒65例, 食欲不振62例, 血糖异常63例, 49例行PTCD术, 19例行胆道支架植入, 9例行胆肠吻合术, 98例肿瘤指标CA19-9有不同程度升高. 118例胰腺癌患者按照治疗方案分为A组(56例)和B组(62例). A组给予盐酸吉西他滨联合立体定向放射治疗, B组仅给予立体定向放疗. 两组患者的各项临床基本资料差异均无统计学意义(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组: 盐酸吉西他滨联合立体定向放射治疗. 首程同步化疗, 盐酸吉西他滨600 mg/m^2, 第1、8天静脉输注, 放疗结束3 wk后开始序贯化疗, 盐酸吉西他滨1000 mg/m^{2}给量, 第1、8天静脉输注, 21 d为1周期, 共4-6周期. 化疗期间辅助应用地塞米松5 mg、胃复安10 mg、西咪替丁20 mg、托烷司琼3 mg联合止吐. 放疗设备采用OUR-QGD型立体定向体部伽玛射线放射治疗系统. 其原理是通过旋转聚焦方式将30个钴-60放射源能量聚焦于焦点, 形成高剂量区, 肿瘤组织获得高剂量照射[7]. 采用CT定位, 定位时患者仰卧或俯卧于真空负压袋上, 塑形抽真空固定体位, CT增强扫描, 层厚5 mm, 范围180 mm, 记录N值、重复定位尺值及患者体表标记坐标参数*x*、*y*、*z*值. CT扫描数据由PACS系统传输至OUR-TPS工作站, 经过三维立体重建, 根据原发肿瘤和/或转移淋巴结大小、形状勾画肿瘤靶区GTV, 考虑脏器运动、摆位误差等, 计划靶区PGTV为GTV外放5 mm, 制定治疗计划, 通过剂量体积直方图评估治疗计划, 给予处方剂量2.8-3.5 Gy, 等剂量曲线50%-65%覆盖PGTV(图1, 2), 照射总剂量达35-45 Gy, 相邻部分十二指肠受量在30%-50%, 脊髓受量<20%,治疗1次/d, 连续治疗6 d后休息1 d, 11-14 d完成治疗. B组单独行立体定向放射治疗. 放疗过程同A组.

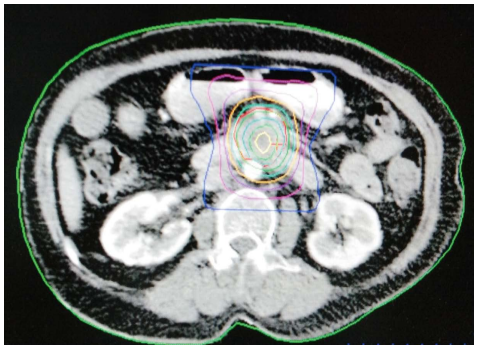


图 1 横断面示肿瘤等剂量曲线.

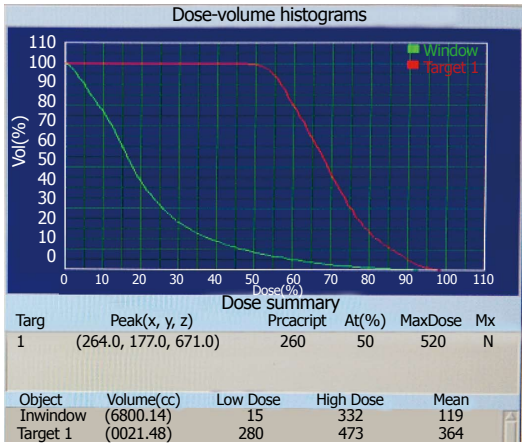


图 2 剂量体积直方图评估治疗计划.

1.2.2 疗效评价: 治疗结束后2 mo开始随访, 每3 mo随访1次, 最后随访时间是2015-06. 疗效评价 所有患者3 mo检查CT或MR(经济条件好的患者治疗1年后可行PET-CT检查), 并血常规、肝功能、肿瘤标志物检测, 记录患者治疗前后的肿瘤大小变化数据、各级不良反应的例数及每例患者生存时间. 肿瘤大小在影像学图像上进行测量. 近期疗效参照WHO实体瘤评价标准: (1)完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失4 wk以上, 无新病灶出现; (2)部分缓解(partial response, PR): 肿瘤缩小50%以上, 维持4 wk以上, 无新病灶出现; (3)稳定(stable disease, SD): 肿瘤缩小50%以下或增大未超过25%; (4)进展(progressive disease, PD): 肿瘤增大25%以上或出现新的病灶. 以CR+PR计算治疗有效率. 不良反应参照RTOG标准分1-4级.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据处理, 率的比较采用χ^2检验, 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 比较采用Log-rank检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

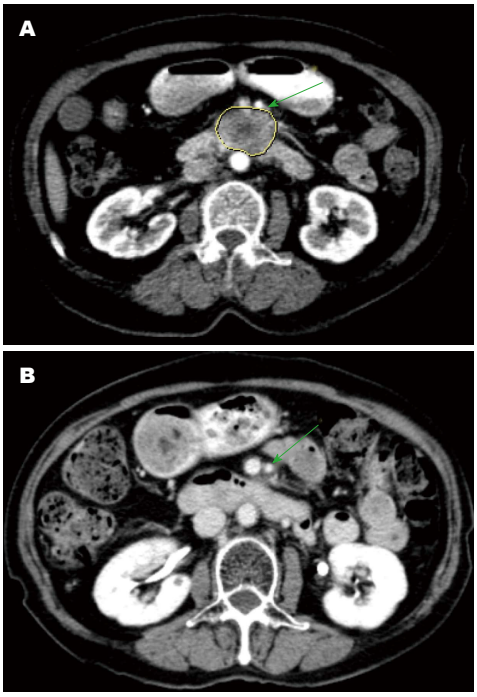


图 3　上腹部CT增强图像. A: 伽玛刀治疗前图像显示病灶位于胰头区(箭头所示为病灶); B: 伽玛刀治疗后6 mo图像显示肿瘤完全消失(箭头所示为原病灶).

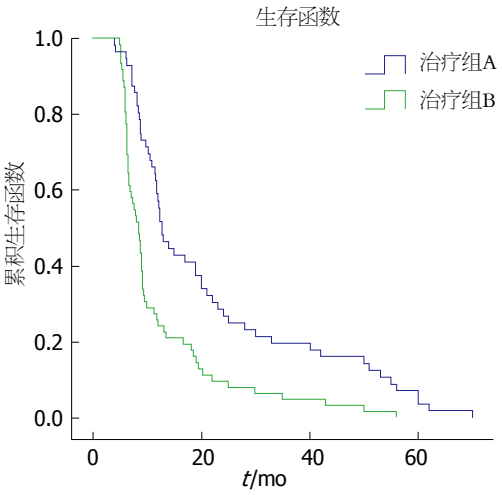


图 4　两组患者采用Kaplan–Meier法的生存分析.

表 1　两组患者的一般资料

临床病例参数	A组 (n = 56)	B组 (n = 62)	χ^2值	P值
性别			0.001	>0.05
男	36	40		
女	20	22		
年龄(岁)			0.050	>0.05
<70	30	32		
≥70	26	30		
KPS评分			0.320	>0.05
<80	18	23		
≥80	38	39		
分期			0.480	>0.05
Ⅰ	36	36		
Ⅱ	20	26		
部位			0.110	>0.05
胰腺头部	40	46		
胰体尾部	16	16		
肿瘤直径(cm)			0.001	>0.05
<5	26	29		
≥5	30	33		
疼痛			0.080	>0.05
有	48	52		
无	8	10		
血糖异常			0.001	>0.05
有	30	33		
无	26	29		
总胆红素(μmol/L)			1.360	>0.05
≤17.1	18	14		
>17.1且<200	15	24		
≥200	23	24		
减黄处理			1.880	>0.05
有	33	44		
无	23	18		
CA19–9			0.540	>0.05
异常	48	50		
正常	8	12		

创新盘点

本研究采用立体定向放射治疗联合吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌, 充分发挥放疗和化疗的优势, 起到协同作用, 提高患者的近期及远期疗效, 改善患者的生活质量.

2 结果

2.1 疗效评估　118例均进行随访. 其中A组盐酸吉西他滨联合立体定向放射治疗组有效率67.8%(38/56)(图3), 1年生存率58.9%(33/56), 2年生存率28.6%(16/56), 中位生存时间12.8 mo (4-70 mo); B组立体定向放射治疗组有效率30.6%(19/62), 1年生存率33.9%(21/62), 2年生存率12.9%(8/62), 中位生存时间8.5 mo(5-56 mo). A组与B组比较: 治疗有效率χ^2 =16.32, P<0.01; 1年生存率χ^2 = 7.44, P<0.01; 2年生存率χ^2 = 4.46, P<0.05; 中位生存时间采用Kaplan-Meier绘制生存曲线(图4)及Log-rank检验χ^2 = 16.51, P<0.01, 两组比较差异有统计学意义. A组有疼痛48例, 治疗后疼痛减轻46例, 止痛有效率95.8%(46/48); B组有疼痛52例, 治疗后疼痛减轻48例, 止痛有效率92.3%(48/52). 两组比较χ^2 = 0.10, P>0.05, 止痛方面两组比较差异无统计学意义. 治疗前A+B组共有CA19-9升高患者98例, 治疗后均有不同程度下降, 有29例下降后经过一段时间随访出现上升趋势.

2.2 不良反应　118例均完成治疗. 无Ⅳ期不良反应. 治疗期间主要的不良反应较轻, 主要是白

应用要点
本研究方法中, 分为吉西他滨联合立体定向放疗组和单独行立体定向放疗治疗组, 但要保证两组患者的各项临床基本资料无差异.

表 2 两组患者治疗期间不良反应 (*n*)

不良反应	A组				B组			
	0	I	II	III	0	I	II	III
白细胞	13	29	9	5	29	26	6	1
血小板	33	16	6	1	35	23	3	1
贫血	39	14	3	0	57	5	0	0
呕吐	39	11	4	2	30	25	5	2
疲乏	0	49	7	0	0	58	4	0

细胞、血小板下降、贫血及消化系反应, 均为Ⅰ-Ⅲ度. 所有病例均有疲乏, 上述症状经过临床处理后均有改善. 治疗期间未见上消化道出血, 无放射性肝炎和脊髓炎等严重并发症发生. 两组不良反应差异无统计学意义(P>0.05). 不良反应如表2.

3 讨论

胰腺癌发病隐匿, 大部分患者出现黄疸或腹背部疼痛就诊时已属晚期, 丧失了手术机会, 因手术是潜在唯一能够治愈的方法, 但大部分患者又不能手术, 故有学者对不能手术的局部晚期胰腺癌进行新辅助放化疗以期待后续行手术切除, 但新辅助放化疗后手术切除率极低[8]. 因此, 对于局部晚期胰腺癌, 联合放化疗扮演重要的角色. 一组随机试验表明吉西他滨在减轻症状和延长生存期上是优于5-Fu, 对于晚期和转移性胰腺癌吉西他滨是标准的一线治疗方案[9]. 吉西他滨是阿糖胞苷类似物, 属抗代谢类抗癌药, 容易穿透细胞膜和被细胞摄取, 药物在细胞内驻留时间较长, 能更好发挥抗肿瘤作用. 同时他能够阻止细胞自G_1期向S期的进展, 抑制DNA的复制和修复[8], 是胰腺癌放射治疗潜在增敏剂. 但以往文献显示吉西他滨单药化疗, 疗效有局限, 中位生存期为5.3-6.3 mo[10]. 而传统的放疗技术, 因肿瘤病灶毗邻肝脏、肾脏、脊髓及十二指肠且胰腺癌为中低度敏感, 故无法给予根治性剂量, 因而疗效极差. 而近年来立体定向体部伽玛射线放射治疗系统的出现克服这一缺点, 通过旋转聚焦将放射源能量聚焦于焦点, 形成高剂量区, 肿瘤组织获得高剂量照射, 靶区外剂量骤减, 实现刀割效应, 周围正常组织得到很好的保护, 提高治疗增益比, 从而提高肿瘤的局部控制率, 这给放化疗的联合提供了技术支持. 另有研究[11]表明靶区剂量越高, 肿瘤局部控制越好, 患者生存期越长. 吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌国内有不少的报道[12,13].

而本研究中, A组有效率67.8%, 1年生存率58.9%, 2年生存率28.6%, 中位生存时间12.8 mo, B组有效率30.6%, 1年生存率33.9%, 2年生存率12.9%, 中位生存时间8.5 mo. 两组比较差异有统计学意义(P<0.01). 与文献报道[12,13]相当. 由于局部晚期胰腺癌容易侵犯腹腔神经丛, 引起持续性上腹部和腰背部疼痛, 严重影响患者的生存质量, 止痛也是晚期胰腺癌治疗的目标之一. 本研究中A组止痛有效率95.8%(46/48), B组止痛有效率92.3%(48/52). A组止痛有效率与B组无明显差异, 原因在于立体定向放疗能使胰腺肿瘤靶区短期内受到大剂量照射, 致使大量肿瘤细胞在较短时间内坏死, 肿瘤体积明显缩小, 从而减轻对腹膜后神经的压迫, 降低肿瘤张力, 改善疼痛症状.

有文献报道[14]当低剂量吉西他滨化疗同步TD30-33Gy的放射治疗严重急性不良反应发生率达23%, 但本组不良反应均为Ⅰ-Ⅲ度, 可耐受, 无Ⅳ级不良反应, 这可能与同步放化疗期间吉西他滨剂量从1000 mg/m^{2}降为600 mg/m^{2}有关. 本组研究中最需要面对的一个重要问题就是超过1/2的病例缺乏组织学病理证实. 临床上多数患者经过彩超和CT、MR发现胰腺肿块或胰腺导管扩张, 超声内镜检查可引导细针穿刺活检, 也可选择ERCP, 但因胰腺癌其位置深且隐蔽, 从这个部位进行活检通常是困难的, 即使进行活检, 也可能出现假阴性, 而临床中也经常出现胰腺癌患者经过手术开腹后认为肿瘤无法切除的, 50%术中没有取病理. 对于这部分没有组织学病理证实的胰腺癌患者, 能不能进行放疗或化疗, 是存在争议的. 国外一项观察性研究[15]表明没有组织学病理证实但高度怀疑胰腺癌的186例患者中只有13例是良性病灶, 并建议对于组织学证实如果

非常困难又高度怀疑胰腺恶性肿瘤的患者病理活检不是必需的. 国内也有研究[16]建议对于多学科临床诊断的确无法取得病理的患者, 可以在知情同意条件下选择放化疗. 在本组中, 有60例无组织学病理证实, 其治疗是在患者签署知情同意书后进行的.

CA19-9的变化在诊断和判断肿瘤复发及转移上是有一定意义. 在本组有118例患者检测肿瘤标志物CA19-9, 其中有98例是升高的, 在随访中扮演重要角色, 但CA19-9的变化与生存期延长是否具有相关性, 有待进一步研究.

目前除了报道吉西他滨联合放疗治疗胰腺癌, 也有报道将吉西他滨分别联合顺铂、奥沙利铂、卡培他滨治疗晚期胰腺癌显示PFS和OS有延长[17,18], 还有抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗[19], CT引导下^{125}I粒子植入联合GP方案治疗胰腺癌[20], 此外联合厄洛替尼也获得了OS延长的显著性优势[21], 这些方案为局部晚期胰腺癌的治疗提供一种新的思路. 另外像Cyber knife、Tomotherapy等先进放疗设备的出现也使得在放疗方式有了更多选择.

总之, 本组研究显示吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌临床疗效好, 是一种安全、可靠的治疗方法, 但在最佳放疗分割剂量、分割次数、总剂量以及放化疗在时间上如何搭配值得进一步临床验证.

4 参考文献

1 Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally advanced pancreatic cancer: the role of definitive chemoradiotherapy. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2014; 26: 560-568 [PMID: 25001636 DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.002]

2 Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Goggins M, Canto MI, Abrams RA, Laheru D, Jaffee EM, Hidalgo M, Yeo CJ. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002; 26: 176-275 [PMID: 12399802 DOI: 10.1067/mcn.2002.129579]

3 Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-910 [PMID: 11920457 DOI: 10.1002/cncr.10323]

4 Mawdsley S, Hall M, Glynne-Jones R. Locally advanced pancreatic cancer treated with radiation and 5-fluorouracil. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2002; 14: 308-312 [PMID: 12206644 DOI: 10.1053/clon.2002.0059]

5 Olsen CC, Schefter TE, Chen H, Kane M, Leong S, McCarter MD, Chen Y, Mack P, Eckhardt SG, Stiegmann G, Raben D. Results of a phase I trial of 12 patients with locally advanced pancreatic carcinoma combining gefitinib, paclitaxel, and 3-dimensional conformal radiation: report of toxicity and evaluation of circulating K-ras as a potential biomarker of response to therapy. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 115-121 [PMID: 19307945 DOI: 10.1097/COC.0b013e318180baa3]

6 Lin LL, Picus J, Drebin JA, Linehan DC, Solis J, Strasberg SM, Tan B, Thorstad WL, Myerson R. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 234-241 [PMID: 15923794 DOI: 10.1097/01.coc.0000156920.11091.12]

7 胡佳乐, 胡良运, 肖立新, 刘炜. OUR-QGD型全身伽玛刀主要性能稳定性分析. 海军医学杂志 2009; 30: 71-74

8 Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, Artale S, Ricci SB, Bozzetti F, Mazzaferro V, Toffolatti L, Buzzoni R. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 285-289 [PMID: 10487547 DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00205-9]

9 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413 [PMID: 9196156]

10 Böttger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23: 164-171; discussion 171-172 [PMID: 9880426 DOI: 10.1007/PL00013170]

11 Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1017-1021 [PMID: 15001240 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.004]

12 郑伟, 聂青, 康静波, 张丽萍. 立体定向放疗联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 995-1000

13 潘德键, 王标, 周锡建, 李相勇, 范晓强, 周仁贵, 唐新宇. 盐酸吉西他滨联合伽玛射线立体定向体部放疗治疗局部晚期胰腺癌的临床研究. 现代肿瘤医学 2015; 23: 363-366

14 Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M, Milas L, Mason K, Charnsangavej C, Pisters PW, Lee JE, Lenzi R, Vauthey JN, Wong AB, Phan T, Nguyen Q, Janjan NA. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293-1302 [PMID: 11955742 DOI: 10.1016/S0360-3016(01)02740-7]

15 Böttger TC, Junginger T. Treatment of tumors of the pancreatic head with suspected but unproved malignancy: is a nihilistic approach justified? *World*

名词解释

OUR-QGD型立体定向体部伽玛射线放射治疗系统: 其原理是通过旋转聚焦方式将30个钴-60放射源能量聚焦于焦点, 形成高剂量区, 肿瘤组织获得高剂量照射, 靶区外剂量骤减, 实现刀割效应, 周围正常组织得到很好的保护, 提高治疗增益比, 从而提高肿瘤的局部控制率.

同行评价

局部晚期胰腺癌临床治疗棘手, 作者通过对比研究显示吉西他滨联合立体定向放疗治疗局部晚期胰腺癌优于单纯立体定向放疗, 对临床应用有较好的借鉴作用.

J Surg 1999; 23: 158-162; discussion 162-163 [PMID: 9880425 DOI: 10.1007/PL00013168]

16 任刚, 王竞, 夏廷毅. 《胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)》放射治疗部分的解读. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 1249-1251

17 Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, Flynn P, Ramanathan RK, Crane CH, Alberts SR, Benson AB. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-4112 [PMID: 21969502 DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8904]

18 Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-326 [PMID: 23474363 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4]

19 李春梅, 张林, 候艳红, 李楠, 车明环. 抗EGFR单抗偶联吉西他滨聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒对胰腺癌的靶向治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1890-1896

20 杨文魁, 陈勇, 王磊, 吴晓东. CT引导下125I粒子植入联合GP方案治疗局部进展期胰腺癌. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1455-1459

21 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5889

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5889-5893
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效比较

王玉芬, 刘 冀, 李 容

王玉芬, 刘冀, 李容, 青海大学附属医院老年科 青海省西宁市 810001

王玉芬, 主管护师, 主要从事内科老年学的研究.

作者贡献分布: 本文主要由王玉芬撰写; 刘冀与李容共同写作完成.

通讯作者: 王玉芬, 主管护师, 810001, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院老年科. yfwang810@126.com
电话: 0971-6261739

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-11-09
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Curative effect of mosapride *vs* prucalopride in treatment of chronic constipation in elderly patients

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li

Yu-Fen Wang, Ji Liu, Rong Li, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yu-Fen Wang, Nurse-in-Charge, Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. yfwang810@126.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-11-09
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To compare the curative effect between mosapride and prucalopride in the treatment of chronic constipation in elderly patients.

METHODS: From February 2013 to September 2014, 123 elderly patients with chronic constipation at our department were randomly assigned to orally receive either mosapride (control group, n = 61) or prucalopride (observation group, n = 62). The efficacy, time to first defecation, and time to improvement of difficult defecation were compared between the two groups. Moreover, the scores for common symptoms (defecation frequency, stool properties, defecation difficulty and defecation time) and adverse reactions were also recorded.

RESULTS: The total effective rate in the observation group was 83.61% (59/62), significantly higher than that of the control group [83.61% (51/61), $P < 0.05$]. Compared with the control group, the time to first defecation and time to improvement of difficult defecation were shortened, and common symptom scores decreased in the observation group ($P < 0.05$). Main adverse reactions included diarrhea, nausea and abdominal pain, and the duration of these adverse reactions was shorter. There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Prucalopride has a better curative effect than mosapride in the treatment of elderly patients with chronic constipation in terms of improved symptoms and tolerable adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mosapride; Prucalopride; Elderly;

■背景资料
慢性便秘高发于老年人, 其病程较长, 症状持续且不易缓解, 常规治疗(如缓泻剂、增加膳食纤维和水分摄入)的效果不理想. 目前研究发现提高肠神经元的生理兴奋性是治疗便秘的可行策略, 其中激活表达于肠神经系统神经元5-羟色胺(5-hydroxytyptamine, 5-HT)4受体可诱导肠道高幅推进性收缩. 以上提示使用5-HT4受体激动剂类药物可用于老年慢性便秘的治疗.

■同行评议者
马燕兰, 主任护师, 中国人民解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

研发前沿
莫沙必利和普芦卡必利为常用的5-HT4受体激动剂, 但目前对这两种药物的效果尚不清楚, 本研究将通过临床的观察分析, 得出进一步的研究结果.

Chronic constipation; Curative effect

Wang YF, Liu J, Li R. Curative effect of mosapride *vs* prucalopride in treatment of chronic constipation in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5889-5893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5889.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5889

摘要

目的: 比较莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效, 为老年慢性便秘的治疗提供依据.

方法: 将青海大学附属医院2013-02/2014-09收治的123例老年慢性便秘患者随机分为对照组(61例)和观察组(62例), 分别接受莫沙必利和普芦卡必利口服治疗, 比较两组的疗效, 首次排便时间及排便困难、排便不尽的改善时间和常见症状(排便频度、粪便性质、排便困难程度和排便时间)的评分, 记录治疗期间的不良反应.

结果: 观察组的总有效率为95.16%(59/62), 高于对照组的83.61%(51/61)(P<0.05); 与对照组比较, 观察组的首次排便时间及排便困难、排便不尽的时间均缩短, 常见症状评分均降低(P<0.05); 两组的主要不良反应为腹泻、恶心及腹痛, 多为轻中度, 持续时间较短, 且不良反应发生率的差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效优于莫沙必利, 可改善便秘症状, 不良反应较低, 患者可耐受.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 莫沙必利; 普芦卡必利; 老年; 慢性便秘; 疗效

核心提示: 便秘是一种常见慢性功能性胃肠病, 高发于老年人, 严重影响其生活质量. 莫沙必利和普芦卡必利是常用的5-羟色胺4(5-hydroxytyptamine 4)受体激动剂, 本文进行临床观察发现普芦卡必利在老年慢性便秘治疗中效果较好, 有一定推广价值.

王玉芬, 刘冀, 李容. 莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5889-5893
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5889.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5889

相关报道
普芦卡必利对结肠肌丛5-HT4受体选择性较强, 能显著且持续改善肠道功能, 有效改善慢性便秘患者的相关症状, 用以治疗中国慢性便秘患者安全、有效. 普芦卡必利在药代动力学上有明显的优势, 如起效迅速, 在正在治疗过程中疗效始终持续, 能有效地改善轻泻剂.

0 引言

便秘是一种常见慢性功能性胃肠病, 高发于老年人, 严重影响其生活质量, 故探讨治疗老年慢性便秘的有效措施意义重大[1,2]. 慢性便秘的病程较长, 症状持续且不易缓解, 常规治疗(如缓泻剂、增加膳食纤维和水分摄入)的效果不理想[3]. 目前研究发现提高肠神经元的生理兴奋性是治疗便秘的可行策略[4]. 目前, 5-羟色胺(5-hydroxytyptamine, 5-HT)4受体激动剂类药物, 可特异并选择性地激动表达于肠神经系统神经元5-HT4受体, 通过诱导肠道高幅推进性收缩来发挥胃肠道促动力作用, 故在慢性便秘临床治疗中应用较为广泛[4]. 莫沙必利和普芦卡必利为常用的5-HT4受体激动剂[5,6], 但目前对这两种药物的效果尚不清楚, 因此本研究比较普芦卡必利和莫沙必利在老年慢性便秘患者治疗中的疗效, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 病例来源于青海大学附属医院2013-02/2014-09收治的123例老年便秘患者, 其中男性71例, 女性52例; 年龄范围为60-75岁, 平均年龄67.05岁±5.61岁; 病程为0.5-8.4年, 平均病程4.27年±0.77年. 按照随机数字表法分为联合组与对照组, 对照组61例, 其中男性35例, 女性26例; 年龄范围为60-72岁, 平均年龄67.05岁±5.61岁; 病程为0.5-7.9年, 平均病程4.13年±0.82年; 观察组62例, 其中男性36例, 女性26例; 年龄范围为61-75岁, 平均年龄67.05岁±5.61岁; 病程为0.6-8.4年, 平均病程4.35年±0.75年. 两组的例数、男女比例、年龄及病程的差异均无统计学意义, 具可比性(P>0.05). 纳入标准: (1)粪便坚硬干结、排便费力、排便不尽、肛门梗阻感、需要协助排便、排便少于3次/wk. 上述症状满足2项或以上; (2)上述症状存在6 mo以上, 且1 mo内症状持续时间≥3 d. 排除肠易激综合征、严重内科疾病及合并精神疾病或严重功能症者. 莫沙必利, 国药准字H20031110, 成都康弘药业集团股份有限公司, 规格: 5 mg/片; 普芦卡必利, 国药准字H20140058, 西安杨森制药有限公司, 规格: 2 mg/片.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组接受莫沙必利口服治疗, 一次5 mg, 3次/d, 饭前服用; 观察组接受普芦卡

表 1　疗效评价标准

等级	大便性状	排便次数	排便困难或不尽等症状
治愈	质软	>1次/2 d	消失
显效	转润	>1次/2 d	缓解
有效	稍干	>1次/3 d	略有缓解
无效	干	未见增加	未见缓解或加重

表 2　症状评分标准

分值	排便频度	粪便性质(Bristol分型)	排便困难程度	排便时间(min)
0	≤1次/2 d	4、5型	无	<10
1	1次/3 d	3型	轻度	10–15
2	1次/4 d	2型	中度	16–30
3	≥1次/5 d	1型	重度	>30

表 3　两组的治疗效果情况 *n*(%)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	2(3.28)	18(29.51)	31(50.82)	10(16.39)	51(83.61)
观察组	9(14.52)	26(41.94)	24(38.71)	3(4.84)	59(95.16)
χ^2值		10.562			4.343
*P*值		0.014			0.037

创新盘点

普芦卡必利治疗老年慢性便秘的效果, 在老年患者中为首次报道, 同时进一步观察对其症状的影响并评价安全性.

必利治疗, 每日早餐前口服2 mg. 两组均持续治疗4 wk, 且均于治疗前2 wk停用抗胆碱脂类药及促胃肠动力药. 治疗期间密切关注患者的不良反应, 如腹泻、恶心和腹痛等消化系反应.

1.2.2 评价指标: 分析两组的治疗效果(疗效评价标准如表1[5]), 首次排便时间和排便困难、排便不尽的改善时间, 常见症状(排便频度、粪便性质、排便困难程度和排便时间)的评分(评分如表2[7])并记录治疗期间的不良反应. 根据公式计算总有效率, 总有效率(%) = (治愈+显效+有效)/总例数×100%.

统计学处理 采用SPSS16.0软件包处理数据. 疗效及不良反应以“率”表示并行χ^2检验, 其余指标均以mean±SD表示并行*t*检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组的疗效比较 与对照组相比, 观察组的治愈例数较多, 无效例数较少(*P*<0.05); 观察组的总有效率为95.16%, 高于对照组的83.61%, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.2 两组的时间指标比较 观察组的首次排便时间短于对照组, 且排便困难、排便不尽的缓解时间亦短于对照组, 以上差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.3 两组治疗前后的主要症状评分比较 观察组治疗后的排便频度、粪便性质、排便困难程度及排便时间的评分均低于对照组(*P*<0.05)(表5).

2.4 两组治疗前后的不良反应比较 两组的主要不良反应为腹泻、恶心及腹痛, 多为轻中度, 持续时间较短. 对照组分别有腹泻9例(14.75%)、恶心5例(8.20%)和腹痛7例(11.48%), 观察组分别有腹泻7例(11.29%)、恶心6例(9.68%)和腹痛6例(9.68%), 两组不良反应发生率的差异无统计学意义(χ^2 = 0.200, *P* = 0.654).

3 讨论

慢性便秘的病程长, 症状易反复, 如不及时治疗可给患者严重的困扰[3]. 便秘与胃肠蠕动能力减弱有关, 研究发现导致胃肠道动力不足的病理基础为肠神经系统调节功能受损[8]. 目前国内外推荐的治疗策略为提高肠神经系统的

应用要点
普芦卡必利治疗慢性老年便秘患者的疗效优于莫沙必利, 可改善便秘症状, 不良反应较低, 患者可耐受, 具有较好应用前景.

表 4　两组首次排便及主要症状改善时间指标 (mean ± SD, d)

分组	首次排便	排便困难	排便不尽
对照组	3.60 ± 0.81	5.60 ± 0.48	7.03 ± 0.62
观察组	2.14 ± 0.64	3.53 ± 0.65	5.32 ± 0.37
*t*值	4.125	3.694	4.014
*P*值	0.014	0.022	0.011

表 5　两组治疗后的主要症状评分 (分)

分组	排便频度	粪便性质	排便困难程度	排便时间
对照组	1.02 ± 0.08	1.27 ± 0.06	1.35 ± 0.21	0.97 ± 0.14
观察组	0.73 ± 0.11	0.65 ± 0.13	0.88 ± 0.11	0.56 ± 0.09
*t*值	3.145	4.270	3.647	3.092
*P*值	0.021	0.011	0.019	0.026

生活兴奋性[9]. 通过激活位于肠神经系统的胆碱能神经末梢5-HT4受体, 可促进运动神经元释放乙酰胆碱, 发挥促进胃肠癌蠕动的效果, 故针对5-HT4受体的激动剂目前广泛用于治疗胃肠动力障碍性疾病[10]. 莫沙必利和普芦卡必利可用于治疗缓泻剂难以完全缓解症状的慢性便秘患者, 分属苯甲酰胺类和苯并呋喃酰胺类5-HT4受体激动剂. 目前尚无比较两者在慢性便秘治疗中的临床研究[11-13], 但由于两种药物可作用于胃肠道不同部位的5-HT4受体, 故推测两者在老年慢性便秘治疗中的效果也存在差异.

本研究发现: 观察组的疗效优于对照组, 主要表现为治愈例数较多且总有效率较高($P<0.05$), 提示普芦卡必利在治疗老年慢性便秘上效果优于莫沙必利, 主要与两种药物对结肠蠕动促进效果的差异有关, 普芦卡必利对结肠肌丛5-HT4受体选择性较强[11], 而莫沙必利主要加强下食管括约肌张力, 同时可部分增加近端结肠排空作用, 具有全胃肠促动力作用[12], 因此莫沙必利可显著促进结肠蠕动以利于排便. 邹多武等[6]发现普芦卡必利能显著且持续改善肠道功能, 有效改善慢性便秘患者的相关症状, 用以治疗中国慢性便秘患者安全、有效. Ke等[9]的研究指出普芦卡必利可显著影响结肠的收缩性, 如其可增加排便时结肠高幅推进性收缩. 另一方面, 普芦卡必利在药代动力学上有明显的优势, 如起效迅速, 在正在治疗过程中疗效始终持续, 能有效地改善轻泻剂和灌肠剂的使用, 极大地减少了患者的痛苦[14].

本研究还进一步研究了两种药物对慢性便秘缓解时间及症状的影响, 结果发现无论是时间指标上还是症状评分上, 接受普芦卡必利的患者均显示出较好获益, 进一步表明普芦卡必利在治疗老年慢性便秘上的有效性. 两组的不良反应主要为胃肠道反应, 且发生率较低、程度较轻, 提示均有较好的安全性, 整个用药期间未观察到其他5-HT4受体激动剂(如西沙比利、替加色罗)伴有的心血管不良事件[15,16].

普芦卡必利治疗慢性老年便秘患者的疗效优于莫沙必利, 可改善便秘症状, 不良反应较低, 患者可耐受, 具有较好应用前景.

4　参考文献

1 张超, 景丽伟, 陈长香, 李建民. 社区老年人慢性便秘发生现状及对健康状况的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 2827-2829
2 赵劝, 谭至柔. 成年人慢性便秘流行病学的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 939-944
3 李苗苗, 叶必星, 汤玉蓉, 王美峰, 田园, 张红杰, 李学良, 林琳. 慢性便秘患者生物反馈疗法的疗效预测因素分析. 中华内科杂志 2014; 53: 40-43
4 严晶璐, 于晓峰. 高选择性5-HT4受体激动剂在慢性便秘治疗中的应用. 老年医学与保健 2013; 19: 121-123
5 丁益宏, 冯海娟. 莫沙必利联合乳果糖治疗老年慢性功能性便秘的疗效观察. 国际消化病杂志 2013; 33: 214-215
6 邹多武, 柯美云, 袁耀宗, 李延青, 林琳, 郝建宇, 侯晓华. 普芦卡必利治疗慢性便秘的中国多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究. 中华消化杂志 2012; 32: 847-851
7 邓现培, 赵丽萍, 吴振军, 宋卫青, 许琳. 应用伊托必利治疗慢性便秘的疗效观察. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 447-449
8 余跃, 蒋楠, 黄康, 薛丹, 陈凤琴, 袁莉莉, 王巧民. 生物反馈治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效研究.

中华行为医学与脑科学杂志 2014; 23: 37-39
9 Ke M, Tack J, Quigley EM, Zou D, Choi SC, Leelakusolvong S, Liu A, Kim J. Effect of Prucalopride in the Treatment of Chronic Constipation in Asian and Non-Asian Women: A Pooled Analysis of 4 Randomized, Placebo-controlled Studies. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 458-468 [PMID: 25273116 DOI: 10.5056/jnm14029]
10 Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8898-8909 [PMID: 25083062 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8898]
11 Tack J, Camilleri M, Dubois D, Vandeplassche L, Joseph A, Kerstens R. Association between health-related quality of life and symptoms in patients with chronic constipation: an integrated analysis of three phase 3 trials of prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 397-405 [PMID: 25581251 DOI: 10.1111/nmo.12505]
12 Mansour NM, Ghaith O, El-Halabi M, Sharara AI. A prospective randomized trial of mosapride vs. placebo in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 792-793 [PMID: 22552247 DOI: 10.1038/ajg.2012.26]
13 杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1989-1993
14 侯毅, 谷云飞, 朱秉宜. 普芦卡必利治疗慢性便秘的系统评价. 世界华人消化杂志 2014; 22: 588-595
15 帅晓玮, 王蔚虹. 普芦卡必利对慢性便秘的治疗作用. 临床药物治疗杂志 2014; 12: 46-49
16 王兴利. 伊托必利致心律失常一例. 实用心脑肺血管病杂志 2012; 20: 1765

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文比较了莫沙必利和普芦卡必利治疗老年慢性便秘的效果, 发现普芦卡必利的疗效较好, 不仅可改善相关症状, 安全有效, 该研究设计合理, 有一定的临床指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5894

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5894-5897
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效

曾丽妮, 练海燕, 王文卿

曾丽妮, 练海燕, 王文卿, 广西科技大学附属柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006

曾丽妮, 主治医师, 主要从事幽门螺旋杆菌的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由曾丽妮设计; 研究过程由曾丽妮、练海燕及王文卿操作完成; 数据分析由曾丽妮与王文卿完成; 本论文写作由曾丽妮完成.

通讯作者: 曾丽妮, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 广西科技大学附属柳州市人民医院消化内科. 13794130@qq.com

收稿日期: 2015-10-29
修回日期: 2015-11-25
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2015-12-28

背景资料
随着幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)逐渐耐药导致根除率下降, 如初次治疗失败, 如何选择二线治疗方案是目前该领域的难题, 序贯疗法在根除*H. pylori*治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究的目的为对比初治失败后铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的效果差异.

Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Wen-Qing Wang

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Wen-Qing Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Liuzhou Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Li-Ni Zeng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Liuzhou Hospital of Guangxi University of Science and Technology, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, the Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 13794130@qq.com

Received: 2015-10-29
Revised: 2015-11-25
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy of bismuth-based quadruple therapy, 10-day improved sequential therapy, and 14-day improved sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: One hundred and ninety-five patients with chronic gastritis or peptic ulcer who failed first-line eradication of *H. pylori* were randomly divided into a bismuth-based quadruple therapy (group A), a 10-day improved sequential therapy group (group B), and a 14-day improved sequential therapy group (group C), with 65 cases in each group. Group A was given rabeprazole, amoxicillin, levofloxacin, and colloidal bismuth pectin capsules. Group B was given rabeprazole and amoxicillin for the first 5 days, and then rabeprazole, levofloxacin, and furazolidone for another 5 days. Group C was given rabeprazole and amoxicillin for the first 7 days, and then rabeprazole, levofloxacin and furazolidone for another 7 days. At 4 weeks after the end of the treatment, all patients underwent the ^{14}C-urea breath test. Adverse drug reactions were recorded in the three groups.

RESULTS: The eradication rates were significantly higher in groups B and C than in group A (95.4%, 89.2% *vs* 75.4%, $\chi^2 = 0.039$, 0.001, $P < 0.05$ for both), and in group B than in group C ($\chi^2 = 0.188$, $P > 0.05$). There was no significant difference in drug reactions among the three groups ($\chi^2 = 0.84$, 0.85, 0.70, $P > 0.05$)

CONCLUSION: Modified sequential therapy is more effective and associated with fewer adverse reactions in the rescue treatment of *H. pylori* infection than bismuth-based quadruple therapy. The 14-day modified sequential

同行评议者
蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科

therapy is a preferred option.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Bismuth-based quadruple; Sequential therapy; Rescue therapy

Zeng LN, Lian HY, Wang WQ. Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5894-5897 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5894

摘要

目的: 比较铋剂四联组、10 d改良序贯组、14 d改良序贯组补救根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的效果差异.

方法: 将首次铋剂四联疗法根除*H. pylori*失败的195例慢性胃炎、消化性溃疡患者, 随机分为铋剂四联组、10 d改良序贯组、14 d改良序贯组, 每组65例. A组(铋剂四联组)给予雷贝拉唑、阿莫西林、左氧氟沙星、胶体果胶铋; B组(10 d改良序贯组)前5 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后5 d予雷贝拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮; C组(14 d改良序贯组)前7 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后7 d予雷贝拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮. 所有患者在疗程结束停药4 wk后行^{14}C尿素呼气试验. 记录3组患者药物不良反应.

结果: A、B、C组根除率分别为75.4%、89.2%、95.4%, 同A组相比, B组根除率(χ^2 = 0.039, P<0.05)和C组根除率(χ^2 = 0.001, P<0.05)明显提高, 差异有统计学意义. B组高于C组, 差异无统计学意义(χ^2 = 0.188, P>0.05). A组不良反应率为27.7%、B组不良反应率26.2%、C组不良反应率29.2%, 差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 对于*H. pylori*补救治疗, 改良序贯疗法疗效更好, 且不良反应低, 推荐14 d改良序贯疗法作为首选方案之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 铋剂四联; 序贯疗法; 补救治疗

核心提示: 近年来序贯疗法引起了国内外学者的关注, 改良序贯疗法取得较好的疗效, 本研究采用改良序贯疗法补救根除幽门螺旋杆菌较铋剂四联具有更好的根除率, 且不良反应低, 具有重要的临床意义.

曾丽妮, 练海燕, 王文卿. 改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5894-5897 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5894

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的发病密切相关[1]. 根除*H. pylori*对治愈消化性溃疡, 预防溃疡复发, 缓解胃炎症状, 预防癌变有重要意义. 目前推荐铋剂+质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)+2种抗菌标准四联方案为一线方案, 根除率高于以往的经典三联方案. 但随着病菌耐药性增加、患者依从性差, 仍有约10%-20%的患者经首次*H. pylori*感染患者未能得到有效根治[2]. 序贯疗法在根除*H. pylori*治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究的目的为对比标准四联疗法初治失败后铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染的效果差异.

1 材料和方法

1.1 材料 筛选2014-01/2015-06柳州市人民医院因胃肠道症状行胃镜检查的患者, 胃内疾病诊断明确(门诊内镜确诊的慢性胃炎、消化性溃疡患者), 尿素酶试验和病理检查均为*H. pylori*阳性. 随即进行根治*H. pylori*治疗(雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋, 疗程14 d), 治疗停药4 wk后行^{14}C呼气试验检测为阳性的患者入选. 排除标准: (1)疑有恶变者; (2)存在严重心、肝、肾、肺疾病, 恶性肿瘤, 妊娠及哺乳期患者; (3)有关药物过敏史者; (4)孕妇、哺乳期妇女及严重精神类疾病患者; (5)治疗前4 wk内使用过PPI、H2受体抑制剂、抗生素、益生菌、铋剂患者. 根据以上标准纳入患者195例, 随机分为3组, 每组65例, 3组在性别、年龄、所患疾病等方面差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 雷贝拉唑(10 mg/粒, 珠海润都制药股份有限公司); 阿莫西林(250 mg/粒, 珠海联邦都制药股份有限公司); 胶体果胶

研发前沿
目前我国*H. pylori*补救治疗方案推荐铋剂四联方案, 近年国内外针对序贯疗法的临床研究时有报道, 但改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染文献报道较少.

相关报道
有研究发现序贯疗法根除率高于传统三联疗法, 近年来出现了许多有关改良序贯疗法的研究: 如用左氧氟沙星替代克拉霉素或将疗程延长至14 d均取得较好的疗效.

创新盘点
序贯疗法在根除*H. pylori*治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究发现改良序贯疗法补救根除*H. pylori*高于铋剂四联方案, 改良序贯疗法延长疗程至14 d, 根除率提高约5%, 提示14 d改良序贯疗法在补救治疗幽门螺旋杆菌感染可作为首选方案之一.

表 1 3组*H. pylori*根除效果与不良反应比较

分组	根除效果			不良反应		
	有效	无效	有效率(%)	有	无	发生率(%)
A组	49	16	75.4	18	47	27.7
B组	58	7	89.2	17	48	26.2
C组	62	3	95.4	19	46	29.2

H. pylori: 幽门螺杆菌.

铋胶囊(0.1 g/粒, 浙江得恩德制药有限公司); 左氧氟沙星片(0.2 g, 海南海力制药有限公司); 呋喃唑酮(0.1 g, 上海玉瑞生物科技药业有限公司). 本研究治疗前告知受试者参加研究可能的不良反应、风险并签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组(铋剂四联组): 雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、胶体果胶铋 (0.2 g, *bid*)治疗; B组(10 d改良序贯组)前5 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*), 后5 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、呋喃唑酮(0.1 g, *bid*); C组(14 d改良序贯组)前7 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*), 后7 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、呋喃唑酮(0.1 g, *bid*). 雷贝拉唑及胶体果胶铋胶囊早、晚餐前半小时服用. 抗生素早、晚餐后即服用.

1.2.2 疗效判断: (1)根除*H. pylori*疗效判定: 疗程结束4 wk后复查^{14}C尿素呼气试验; (2)随诊记录患者药物不良反应.

统计学处理 采用SPSS19.0软件分析处理. 计数资料的比较采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组*H. pylori*根除效果比较 A组(铋剂四联组)、B组(10 d改良序贯组)、C组(14 d改良序贯组)根除率分别为75.4%、89.2%、95.4%, B组和C组显著高于A组, 差异有统计学意义(χ^2=0.039, P<0.05; χ^2=0.001, P<0.05); B组高于C组, 但差异无统计学意义(χ^2=0.188, P>0.05)(表1).

2.2 3组不良反应发生情况 A组(铋剂四联组)不良反应率为27.7%、B组(10 d改良序贯组)不良反应率26.2%、C组(14 d改良序贯组)不良反应率29.2%, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

应用要点
在*H. pylori*高耐药背景下, 10%-20%的患者经首次*H. pylori*感染患者未能得到有效根治, 本研究发现14 d改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*取得较好的疗效, 对全国的临床医师在补救*H. pylori*治疗的方案选择具有重要参考价值.

3 讨论

随着*H. pylori*耐药率上升, 标准三联疗法的根除率已低于80%[3]. 为提高根除率, Maastricht Ⅳ共识[4]和第四次全国*H. pylori*感染处理共识[5]推荐铋剂四联疗法为一线疗法, 疗程10 d或14 d. 抗菌药物组成方案有4种: (1)阿莫西林+克拉霉素; (2)阿莫西林+左氧氟沙星; (3)阿莫西林+呋喃唑酮; (4)四环素十甲硝唑或呋喃唑酮. *H. pylori*初治失败的原因是抗生素耐药, 更换敏感抗生素配伍进行根除治疗是解决治疗失败的关键. 如初次治疗失败, 可在剩余的方案中再选择1种方案进行补救治疗[5].

序贯疗法是意大利De Francesco等[6]发现的根除*H. pylori*的方案, 序贯疗法由前5 d二联疗法(PPI+阿莫西林)和后5 d三联疗法(PPI+甲硝唑+克拉霉素)组成. Maastricht Ⅳ共识意见明确提出: 在克拉霉素耐药地区, 可考虑序贯方案作为可供选择的一线方案[7]. 近年来序贯疗法引起了国内外学者的关注, 有研究发现序贯疗法根除率高于传统三联疗法[8-10]. 我国一项Meta分析[11]的结果显示: 序贯疗法根除*H. pylori*的疗效优于三联疗法(ITT: 86.91% *vs* 73.47%; PP: 89.85%和77.32%), 差异有统计学意义. 我国另一项Meta分析[12]显示序贯疗法和铋剂四联疗法的*H. pylori*根除率为 (ITT: 88.4% *vs* 88.0%, P = 0.69); 差异无统计学意义; 不良反应发生率为12.2% *vs* 9.2%, P = 0.8, 差异也无统计学意义, 提示序贯疗法与铋剂四联疗法疗效相当. 但我国一项多中心随机对照研究也显示, 经典序贯疗法和标准三联疗法相比, 无明显优势(ITT: 72.1% *vs* 66.4%; PP: 76.5% *vs* 72.7%)[13]. 可能与我国*H. pylori*菌株对甲硝唑和克拉霉素的耐药率均较高有关[14].

近年来出现了许多有关改良序贯疗法的研究: 如用左氧氟沙星替代克拉霉素(根除率: ITT: 65/75、86.6%; PP: 65/72、90.2%)[15], 将疗

程延长至14 d(根除率: ITT: 113/123、91.9%; PP: 108/115、93.9%), 改良序贯疗法取得较好的疗效[16]. 序贯疗法在根除*H. pylori*补救治疗中的疗效在学术界少见报道, 本研究在标准四联疗法初治失败后分别用铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染发现10 d改良序贯疗法、14 d改良序贯疗法*H. pylori*根除率明显高于铋剂四联疗法, 差异有统计学意义; 10 d改良序贯疗法、14 d改良序贯疗法差异无统计学意义. 3组疗法不良反应差异无统计学意义. 改良序贯疗法提高*H. pylori*根除率的机制可能为: (1)单用阿莫西林能够获得50%的*H. pylori*根除率, 并能减少患者胃内细菌的负荷量. 另一方面, 阿莫西林能够破坏细菌细胞壁, 从而增加其他抗生素药物的疗效[17]; (2)用左氧氟沙星、呋喃唑酮代替了耐药率较高的克拉霉素、甲硝唑; (3)三种抗生素联合应用, 不仅能够强强联合抑制*H. pylori*, 而且又能减少*H. pylori*的耐药机会. 10 d及14 d改良序贯疗法均有较高的*H. pylori*根除率, 改良序贯疗法延长疗程至14 d, 根除率提高约5%, 提示延长疗程可在一定程度上提高疗效, 且药物不良反应无明显增加.

总之, 提示14 d改良序贯疗法在补救治疗*H. pylori*感染可作为首选方案之一. 但基于本组样本量小, 结果可能有所偏差, 其结论尚有待更多的相关研究进行验证.

4 参考文献

1 Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879]

2 华影, 董卫国, 吕晓光. 幽门螺旋杆菌阳性患者首次根除治疗失败后二线治疗方案的循证医学证据. 中国循证医学杂志 2011; 11: 473-476

3 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiñski K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]

4 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

5 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国忠, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837

6 De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, Morini S. Two new treatment regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 676-679 [PMID: 11785713 DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80044-X]

7 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌治疗进展–兼国际新共识解读. 医学与哲学 2012; 33: 7-9

8 Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3971-3975 [PMID: 22046084 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3971]

9 Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079; quiz 1080 [PMID: 19844205 DOI: 10.1038/ajg.2009.555]

10 Tsay FW, Tseng HH, Hsu PI, Wang KM, Lee CC, Chang SN, Wang HM, Yu HC, Chen WC, Peng NJ, Lai KH, Wu DC. Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 498-503 [PMID: 21871025 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06885.x]

11 林梦娟, 余保平. 亚洲人群中序贯疗法与三联疗法根除幽门螺旋杆菌临床疗效的Meta分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 734-744

12 张文渊, 刘锐锋, 李运景, 孙晶晶. 序贯疗法和铋剂四联疗法治疗中国患者幽门螺杆菌感染的Meta分析. 中国生化药物杂志 2014; 34: 121-126

13 Zhou L, Zhang J, Chen M, Hou X, Li Z, Song Z, He L, Lin S. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 535-541 [PMID: 24642580 DOI: 10.1038/ajg.2014.26]

14 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组, 成虹,胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建中, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响–全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 121-126

15 Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of Helicobacter pylori. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 165-168 [PMID: 22284248 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.02.011]

16 Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Is there a benefit to extending the duration of Helicobacter pylori sequential therapy to 14 days? *Helicobacter* 2011; 16: 146-152 [PMID: 21435093 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00829.x]

17 方辉, 李学良, 施瑞华. 四联疗法与序贯疗法在幽门螺杆菌根除补救治疗中的疗效比较. 临床消化病杂志 2015; 27: 40-42

同行评价

本文立题有一定的新意, 科学性较好, 研究结果有一定的创新性对临床工作有一定的指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5898

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5898-5902
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

幽门螺杆菌感染对心理状态的影响

胡 斌, 孔德润, 王 笑

背景资料
流行病学资料显示, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染呈全球性分布, 是感染率最高的细菌之一, 我国亦是*H. pylori*高感染的国家. *H. pylori*感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤及胃腺癌的发病密切相关.

胡斌, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230032

胡斌, 王笑, 铜陵职业技术学院医学系 安徽省铜陵市 244000

胡斌, 主要从事消化内科疾病的研究.

作者贡献分布: 胡斌负责数据的整理分析、论文的撰写; 王笑负责问卷调查、资料的收集; 孔德润负责论文的审阅及修改.

通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 230032, 安徽省合肥市绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科.
kongderun168@163.com
电话: 0551-62922039

收稿日期: 2015-10-27
修回日期: 2015-11-16
接受日期: 2015-11-24
在线出版日期: 2015-12-28

Effect of *Helicobacter pylori* infection on mental status

Bin Hu, De-Run Kong, Xiao Wang

Bin Hu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Bin Hu, Xiao Wang, Medical Department of Tongling Polytechnic College, Tongling 244000, Anhui Province, China

Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Hefei 230032, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2015-10-27
Revised: 2015-11-16
Accepted: 2015-11-24
Published online: 2015-12-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection on mental status of patients.

METHODS: Eighty-four patients diagnosed with *H. pylori* infection by ^{13}C-Urea breath test (^{13}C-UBT) at Tongling Municipal Hospital were included in an experimental group, and 84 healthy controls were used as a control group. The differences between the two groups were compared using the Symptom Checklist 90 (SCL-90) rating scale. Patients with *H. pylori* infection received *H. pylori* eradication, and then underwent ^{13}C-UBT again. Patients who had successful *H. pylori* eradication were scored with the SCL-90 rating scale again, and the scores were compared between before and after treatment.

RESULTS: Somzatization, compulsion symptom, interpersonal relations, depression, anxiety, and terror scores differed significantly between patients with *H. pylori* infection and those without *H. pylori* infection, as well as between before and after successful eradication therapy ($P < 0.05$).

CONCLUSION: *H. pylori* infection can result in negative psychological status, and successful *H. pylori* eradication significantly improves such negative mental status.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Mental status; ^{13}C-UBT; SCL-90

Hu B, Kong DR, Wang X. Effect of *Helicobacter pylori* infection on mental status. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5898-5902 URL: http://www.wjgnet.

同行评议者
石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科

com/1009-3079/23/5898.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5898

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染对患者心理状态的影响.

方法: 连续选择2014-10/2015-05铜陵市市立医院消化内科住院的^{13}C尿素呼气试验(^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT)阳性的84例*H. pylori*感染患者作为研究组, 随机选择同期门诊体检中^{13}C-UBT阴性的84例健康人群作为对照组, 分别采用90项症状清单(symptom check list 90, SCL-90)进行评分并比较两组的差异. 84例*H. pylori*感染患者入院后均给予*H. pylori*根除治疗, 4 wk后复查^{13}C-UBT, 对根治成功、^{13}C-UBT阴性者再次采用SCL-90量表进行评分, 比较治疗前后的差异.

结果: *H. pylori*感染者与健康人群以及*H. pylori*根除治疗前后相比较, 在躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑、恐惧方面具显著差异, 具有统计学意义(P<0.05). 对根治成功者治疗前后的SCL-90评分进行比较, 结果发现患者的躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑及恐惧症状得到明显缓解.

结论: *H. pylori*感染可使患者产生明显的负性心理, 成功根除*H. pylori*可明显改善患者的心理状态.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 心理状态; ^{13}C尿素呼气试验; 90项症状清单

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与心理因素的关系比较复杂, 有学者认为不良的生活事件和负性心理能够增加*H. pylori*的感染率和致病性, 而成功根除*H. pylori*可明显改善患者的心理状态.

胡斌, 孔德润, 王笑. 幽门螺杆菌感染对心理状态的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5898-5902 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5898.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5898

0 引言

自1983年Marshall和Warren首次从活体人胃黏膜提取出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的30余年来, *H. pylori*作为慢性胃炎、消化性溃疡的主要病因业已得到证实[1]; 此外, *H. pylori*感染亦与胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤及胃腺癌的发病密切相关[2], 1994年WHO将*H. pylori*感染定为Ⅰ类致癌原. 流行病学资料显示, *H. pylori*感染呈全球性分布, 是感染率最高的细菌之一[3]. 我国是*H. pylori*高感染的国家之一, 人群*H. pylori*感染率达42%-90%[4]. 然而, 只有部分感染者会发生相关的胃肠疾病, 究其原因, 可能与上述疾病病因的复杂性有关, 除*H. pylori*感染外, 心理因素、不良的饮食习惯、药物和吸烟等原因可独立或协同导致疾病的发生. *H. pylori*感染与心理因素的关系比较复杂, 有学者认为不良的生活事件和负性心理能够增加*H. pylori*的感染率和致病性, 而且成功应用心理应激模型证实其对小鼠胃内的*H. pylori*感染有促进作用. 本研究通过探讨*H. pylori*感染对患者心理状态造成的影响, 以及根除*H. pylori*治疗后患者心理状态的改变, 旨在评价合并负性心理的*H. pylori*感染者根除*H. pylori*治疗的临床可行性.

1 材料和方法

1.1 材料 连续选择2014-10/2015-05入住铜陵市市立医院消化内科的84例慢性胃炎、消化性溃疡患者作为研究组. 入选标准: (1)年龄18-65岁, 无相关药物过敏史; (2)^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT)阳性; (3)近2 wk内未应用H2受体拮抗剂、质子泵抑制剂、抗生素及铋剂; (4)依从性好并签署知情同意书. 排除标准: (1)存在出血、穿孔、幽门梗阻及癌变等并发症; (2)长期服用非甾体抗炎药或酗酒; (3)妊娠、哺乳期; (4)严重躯体性疾病; (5)精神性疾病. 其中男性52例, 女性32例, 年龄24-61岁, 平均年龄40.3岁. 随机选择同期门诊体检的84例健康人群中的作为对照组, 其中男性46例, 女性38例, 年龄23-59岁, 平均年龄39.7岁. 两组在年龄、性别、饮食及生活习惯等方面的差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 心理状态评定: 心理测评选择90项症状清单(SCL-90)[5], 又名症状自评量表, 其具有容量大、反应症状丰富、更能准确刻画被试者的自觉症状的特点, 共有90个项目, 可分为躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦

研发前沿
本文通过探讨*H. pylori*感染对患者心理状态造成的影响, 以及根除*H. pylori*治疗后患者心理状态的改变, 旨在评价合并负性心理的*H. pylori*感染者根除*H. pylori*治疗的可行性.

相关报道
有学者认为, 与*H. pylori*感染相关的胃肠疾病患者均存在明显的负性心理或不良的情绪, 这些负性心理在相关疾病的发生发展中起到了重要的作用, 改善心理状态有利于疾病的预后.

创新盘点

本文从*H. pylori*感染的角度出发, 探讨*H. pylori*感染对患者心理状态造成的影响, 以及根除*H. pylori*治疗在改善患者心理状态中的必要性.

表 1　两组SCL-90评分比较 (n = 84)

项目	研究组	对照组	t值	P值
躯体化症状	2.17 ± 0.42	1.82 ± 0.43	5.34	<0.001
强迫症状	2.16 ± 0.53	1.93 ± 0.46	3.00	<0.001
人际关系敏感	2.31 ± 0.62	2.00 ± 0.64	3.19	<0 001
抑郁症状	2.24 ± 0.56	1.98 ± 0.56	3.01	<0.001
焦虑症状	2.39 ± 0.48	1.82 ± 0.52	7.38	<0.001
敌对症状	1.76 ± 0.45	1.74 ± 0.50	0.27	0.393
恐怖症状	2.31 ± 0.35	1.76 ± 0.58	7.44	<0.001
偏执症状	2.03 ± 0.57	2.01 ± 0.48	0.25	0.403
精神病性症状	1.74 ± 0.61	1.68 ± 0.56	0.66	0.254

表 2　研究组治疗前后SCL-90评分比较 (n = 82)

项目	治疗前	治疗后	t值	P值
躯体化症状	2.27 ± 0.42	1.92 ± 0.33	5.93	<0.001
强迫症状	2.26 ± 0.53	1.83 ± 0.46	5.54	<0.001
人际关系敏感	2.21 ± 0.62	2.04 ± 0.60	1.78	0.040
抑郁症状	2.14 ± 0.56	1.95 ± 0.46	2.37	<0.001
焦虑症状	2.19 ± 0.48	1.72 ± 0.32	7.38	<0.001
敌对症状	1.76 ± 0.45	1.78 ± 0.54	−0.26	0.399
恐怖症状	2.21 ± 0.35	1.79 ± 0.55	5.83	<0.001
偏执症状	2.13 ± 0.57	2.03 ± 0.58	1.11	0.133
精神病性症状	1.78 ± 0.61	1.66 ± 0.46	1.42	0.080

虑、敌对、恐惧、偏执和精神病性9个因子, 每一个项目均采取1-5级评分. 严格依照该量表的测验要求, 研究组在入院后即展开问卷调查, 对照组在体检结束后进行, 比较两组各因子之间的差异.

1.2.2 *H. pylori*检测: 应用^{13}C-UBT对*H. pylori*进行检测, 检测仪器由广州华友明康光电科技有限公司生产, 型号HY-IREXB, 诊断试剂由北京勃然制药有限公司生产, 阳性判断值≥4.0±0.4. ^{13}C-UBT具有无放射性、无创伤等特点, 对*H. pylori*感染的诊断特异性高、敏感性强、准确性可靠, 可反复应用, 适用人群广泛, 目前是公认的非侵入性*H. pylori*检测的首选方法[2,6].

1.2.3 *H. pylori*治疗: 研究组84例患者入院后给予常规治疗, 并选择含铋剂的四联疗法进行*H. pylori*根除治疗[2,7]. 具体方案如下: 雷贝拉唑10 mg/次、枸橼酸铋钾220 mg/次、阿莫西林胶囊1000 mg/次、克拉霉素500 mg/次, 均为2次/d, 疗程14 d. 观察临床症状及不良反应情况, 4 wk后复查^{13}C-UBT, 对根治成功、^{13}C-UBT阴性者再进行SCL-90问卷调查, 比较治疗前后心理状态的变化.

统计学处理 采用SPSSl7.0软件进行数据处理与分析, 计量资料以mean±SD表示, 两组及同组治疗前后资料比较采用t检验; 计数资料以频数表示, 两组资料比较采用χ^2检验. 检验水准取$\alpha = 0.05$, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组SCL-90评分比较 *H. pylori*感染后, 在躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑及恐惧方面与健康人群相比较具有显著差异(表1).

2.2 研究组治疗前后SCL-90评分比较 研究组84例患者除2例*H. pylori*根除治疗失败外, 其余82例均根治成功. 对根治成功者治疗前后的SCL-90评分进行比较, 结果发现患者的躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑及恐惧症状得到明显缓解(表2).

3 讨论

*H. pylori*感染后, 其产生的酶、空泡毒素、细胞毒素相关基因A蛋白等毒力因子可造成胃黏

膜的损伤并产生一系列躯体性症状, 如食欲减退、疼痛、恶心呕吐等, 这些症状必然会引起心理的不适. Budzyński等[8]研究认为, *H. pylori*感染可通过脑-肠(brain-gut)轴影响神经内分泌和免疫反应, 从而导致患者的认知能力发生改变, 进而对患者的思维和心理活动产生显著的影响. 另外, *H. pylori*感染还可引起内脏敏感性神经递质和激素的释放[9], 诱发消化系运动障碍和改变内脏传入神经通路, 导致内脏的敏感性增加和痛觉过敏[10], 这些内脏传入纤维不仅传递痛觉, 还可以影响情绪[8]. 由此可见, *H. pylori*感染后可造成患者心理状态发生明显的改变, 本次调查即发现84例*H. pylori*阳性患者均出现明显的负性心理, 主要表现在躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑及恐惧方面.

*H. pylori*感染可使患者出现明显的负性心理, 从而会对感染者造成进一步影响. 首先, 这种负性心理所引起的心理应激能激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴), 使肾上腺皮质激素分泌增多, 胃肠及小血管平滑肌痉挛, 局部组织发生营养障碍, 从而削弱黏膜的防御屏障[11], 并显著影响黏膜损伤后的修复; Levenstein等[12]指出, 负性心理所造成的精神心理压力可不依赖其他病因、独立地导致消化性溃疡的发病增加. 国内也有学者报道[13,14], 与*H. pylori*感染相关的胃肠疾病患者均存在明显的负性心理或不良的情绪, 尤其是在躯体化、抑郁、焦虑及恐惧方面, 这些负性心理在相关疾病的发生发展中起到了重要的作用, 这与本研究的结果基本相符; 其次, 负性心理的出现可以严重影响到患者的生活质量. 生活质量的影响因素主要包括生物学、社会和心理因素三个方面, 其中心理因素对生活质量的影响至关重要. 显然, 这种*H. pylori*感染后所导致的心理异常会对患者产生严重影响, 不仅进一步加重胃肠黏膜的损伤, 还会降低生活质量. 患者因生活质量的下降、心理的压力以及担忧自身的健康状况, 增加了就医的机会和经济负担, 因此这种*H. pylori*感染而产生的心理改变应当引起我们的重视.

如何处理这种*H. pylori*感染所引起的心理异常? 本研究发现, 出现不同程度的躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑及恐惧症状的84例*H. pylori*感染患者, 其中82例在成功根除*H. pylori*后, 这些心理异常明显缓解, 分析其原因与*H. pylori*对胃黏膜的损伤消除及*H. pylori*感染造成的神经内分泌紊乱得到纠正有关. 虽然第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告中关于*H. pylori*根除适应证并未提及、世界胃肠病学组织制定的“发展中国家*H. pylori*感染指南”也不提倡任意的扩大检测对象和治疗对象[15], 但鉴于我们和国内的一些研究结果[13,14], 仍然建议临床医生在进行*H. pylori*根除时应重视患者心理状态的评估, 对出现明显心理异常者必须给予*H. pylori*根除治疗, 这样方能消除负性心理对患者造成的严重身心影响, 提高患者生活质量.

■应用要点
对出现明显心理异常的*H. pylori*感染患者必须给予*H. pylori*根除治疗, 这样才能消除负性心理对患者造成的严重身心影响, 提高患者生活质量.

4 参考文献

1 Alakkari A, Zullo A, O'Connor HJ. Helicobacter pylori and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 33-37 [PMID: 21896083 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00878.x]
2 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625
3 German SV, Zykova IE, Modestova AV, Ermakov NV. [Epidemiological characteristics of Helicobacter pylori infection in Moscow]. *Gig Sanit* 2011; (1): 44-48 [PMID: 21510047]
4 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学meta分析. 中华流行病学杂志 2003; 24: 443-446
5 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 中国心理卫生杂志 1999; 13: 127-131
6 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
7 董方元, 黄一沁, 保志军. 幽门螺杆菌根除方案和影响因素. 胃肠病学 2013; 18: 565-568
8 Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5212-5225 [PMID: 24833851 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5212]
9 Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R. Even low-grade inflammation impacts on small intestinal function. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1057-1062 [PMID: 20205274 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1057]
10 Stanghellini V, Barbara G, de Giorgio R, Tosetti C, Cogliandro R, Cogliandro L, Salvioli B, Corinaldesi R. Review article: Helicobacter pylori, mucosal inflammation and symptom perception--new insights into an old hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1: 28-32 [PMID: 11488659 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00104.x]
11 Onasanwo SA, Singh N, Olaleye SB, Mishra V, Palit G. Anti-ulcer & amp; antioxidant activities of Hedranthera barteri {(Hook F.) Pichon} with possible involvement of H+, K+ ATPase inhibitory activity. *Indian J Med Res* 2010; 132: 442-449 [PMID: 20966524]

同行评价
本文题材新颖, 数据详实, 论述条理分明, 有理有据, 对临床根除*H. pylori*治疗有一定的指导意义.

12 Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 498-506.e1 [PMID: 25111233 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052]

13 陈渭, 黄文柱, 郭锦滔, 陈广辉. 幽门螺杆菌感染与抑郁症的关联性研究. 吉林医学 2011; 32: 2509-2510

14 陈英, 范勤, 杜斌, 于妍, 杨春敏, 王建昌. 飞行人员消化性溃疡的复发因素随访研究. 空军医学杂志 2014; 30: 67-69

15 World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 383-388 [PMID: 21415768 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i36.5903

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): 5903-5906
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

病例报告 CASE REPORT

肝脏原发恶性黑色素瘤1例

谢阳云, 陈梅福, 李国光

谢阳云, 陈梅福, 李国光, 湖南省人民医院肝胆外科 湖南省长沙市 410000

谢阳云, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病的临床诊治研究.

作者贡献分布: 谢阳云、陈梅福及李国光对此文贡献均等; 此课题由谢阳云、陈梅福及李国光设计; 手术主要由陈梅福、李国光及谢阳云完成; 资料搜集与论文写作主要由谢阳云完成; 文章校编由陈梅福指导完成.

通讯作者: 陈梅福, 教授, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南省人民医院肝胆外科. xyy100200@163.com
电话: 0731-83928033

收稿日期: 2015-09-19
修回日期: 2015-11-12
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Primary malignant melanoma of the liver: A case report

Yang-Yun Xie, Mei-Fu Chen, Guo-Guang Li

Yang-Yun Xie, Mei-Fu Chen, Guo-Guang Li, Department Hepatobiliary Surgery, Hu'nan People's Hospital, Changsha 410000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Mei-Fu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Hunan People's Hospital, 61 Jiefang West Road, Changsha 410000, Hu'nan Province, China. xyy100200@163.com

Received: 2015-09-19
Revised: 2015-11-12
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

Abstract

Primary malignant melanoma of the liver is a rare clinical entity. Since it has no specific clinical manifestations or computed tomography characteristics, it is difficult to diagnose. Here we report a patient who was initially misdiagnosed with a benign tumor but was finally diagnosed with primary malignant melanoma of the liver by pathological examination. Surgery is the primary therapeutic option for this rare entity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary; Liver; Malignant melanoma; Resection

Xie YY, Chen MF, Li GG. Primary malignant melanoma of the liver: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(36): 5903-5906 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5903.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5903

摘要

原发于肝脏的恶性黑色素瘤极其罕见, 临床表现及计算机断层扫描表现无明显特异性, 明确诊断困难. 本例患者术前诊断为良性肿瘤, 最终病理切片才明确诊断. 手术治疗为肝脏原发性黑色素瘤的首选治疗方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性; 肝脏; 恶性黑色素瘤; 手术切除

核心提示: 肝脏恶性黑色素瘤是一种极其罕见的恶性程度极高的黑色素细胞肿瘤, 目前报道较少, 恶性黑色素瘤一般愈后较差, 缺乏特异的术前诊断方法, 难与常见的肝脏良恶性肿瘤诸如肝腺瘤、局灶性结节性增生、肝血管瘤、肝癌等相鉴别.

谢阳云, 陈梅福, 李国光. 肝脏原发恶性黑色素瘤1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5903-5906 URL: http://www.

背景资料
肝脏原发恶性黑色素瘤的临床表现及CT表现无明显特异性, 明确诊断困难, 目前对于肝脏原发性恶性黑色素瘤的治疗缺乏规范化的治疗方法, 加之文献报道例数较少, 难以进行分析和统计.

同行评议者
陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 翟博, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

同行评价
本文报告1例原发于肝脏的恶性黑色素瘤, 最终说明本病术前不易诊断, 只有病理检查方能确诊, 手术治疗为首选. 文章格式基本正确, 层次清楚, 语言流畅.

wjgnet.com/1009-3079/23/5903.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5903

1 病例报告

女, 43岁, 因“体检发现左肝外叶占位7 d”于2014-06-20入湖南省人民医院进行治疗. 既往无病毒性肝炎、自身免疫性疾病及代谢性疾病史, 无长期服用避孕药史. 查体: 体温: 36.1 ℃, 脉搏: 64次/min, 呼吸: 19次/min, 血压: 110/70 mmHg, 全身皮肤巩膜无黄染, 无肝掌及蜘蛛痣, 皮肤无出血点. 体表部位未见明显黑痣, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺正常. 专科查体: 腹平软, 无胃肠形及蠕动波, 无腹壁静脉曲张. 右上腹无压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, Murphy征阴性, McBurney点无压痛, 双侧腰背部无抬举痛, 全腹未扪及包块, 肝脾肋下未及, 肝脾、双肾区无叩击痛. 移动性浊音阴性, 无振水音, 听诊肠鸣音未见异常. 入院后完善相关检查: 血常规, 凝血功能, 肾功能, 电解质等均正常; 肝功能: 总胆红素9.4 μmol/L, 直接胆红素2.0 μmol/L, 白蛋白44.3 g/L, 谷丙转氨酶9.0 U/L, 谷草转氨酶13.14 U/L; C-12: 癌抗原125 277.62 KU/L, 糖链抗原19-9 25 KU/L, 糖链抗原242 15.26 KU/L, 胸片提示: 双侧胸膜炎. 心电图正常. 外院计算机断层扫描(computed tomography, CT)示肝左外叶占位性病变, 良性可能性大(局灶性结节增生?)(图1). 核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)示左肝外段占位合并少量出血性质待查: 胆管细胞癌(图2)?

术前诊断为: 左肝外叶占位性病变(肝腺瘤?). 2014-06-27行“规则性左肝外叶切除术”, 术中左肝外叶可扪及直径约4 cm包块, 质地韧, 余肝脏未见异常, 肝十二指肠韧带未触及肿大之淋巴结. 术后切开左肝外叶可见灰黑色实性肿块, 内有陈旧性出血灶. 病理诊断提示: (左肝外叶)恶性肿瘤, 分化差, 结合免疫组织化学倾向无色素性恶性黑色素瘤, 切缘净. 免疫组织化学及特殊染色: HMB-45(+)、Mela-A(+)、S-100(-)、CKP(-)、CK19(-)、EMA(-)、Gly-3(-)、Hepa-1(-)、Vim(+)、CD34(-)、CD68散在(+)、Ki67散在(+)、P53(-)、VG(+)(图3).

因肝脏原发性恶性黑色素瘤发病率低, 需排除为其他肿瘤转移至肝脏可能, 经查胃十二指肠镜和结肠镜, 并未发现病灶, 仔细检查全身皮肤黏膜未见黑痣. 术后恢复良好, 未出现胆漏、腹腔出血等并发症, 住院7 d后出院.

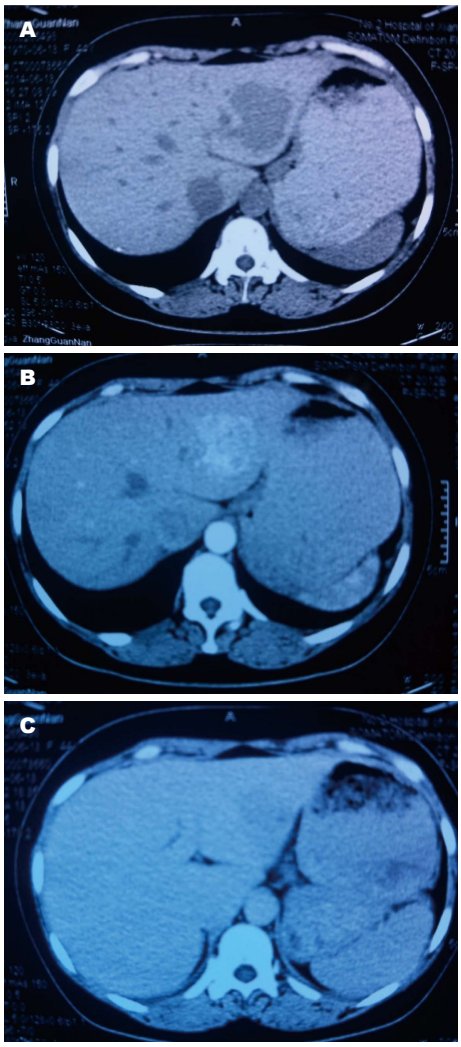


图 1 患者计算机断层扫描图. A: 左肝外叶低密度灶, 边界清, 密度均匀, 动脉期; B: 呈均匀增强, 平衡期; C: 造影剂消退, 呈快进快出.

2015-06-20电话随访, 患者无特殊不适, 当地医院胸腹部CT检查未发现转移迹象.

2 讨论

肝脏恶性黑色素瘤是一种极其罕见的恶性程度极高的黑色素细胞肿瘤, 来源于神经鞘的黑色素细胞. 种族、遗传、创伤、刺激、病毒、日光、免疫都可能是黑色素细胞恶变的病因[1], 大多见于30岁以上成人, 好发部位主要为皮肤、眼、外阴, 其次为直肠、肛门、生殖道、消化系、副鼻窦、腮腺等. 早期区域淋巴结转移是恶性黑色素瘤最常见的表现, 晚期经血流扩散至肺、肝、骨和脑等器官. 回顾性分析该病例,

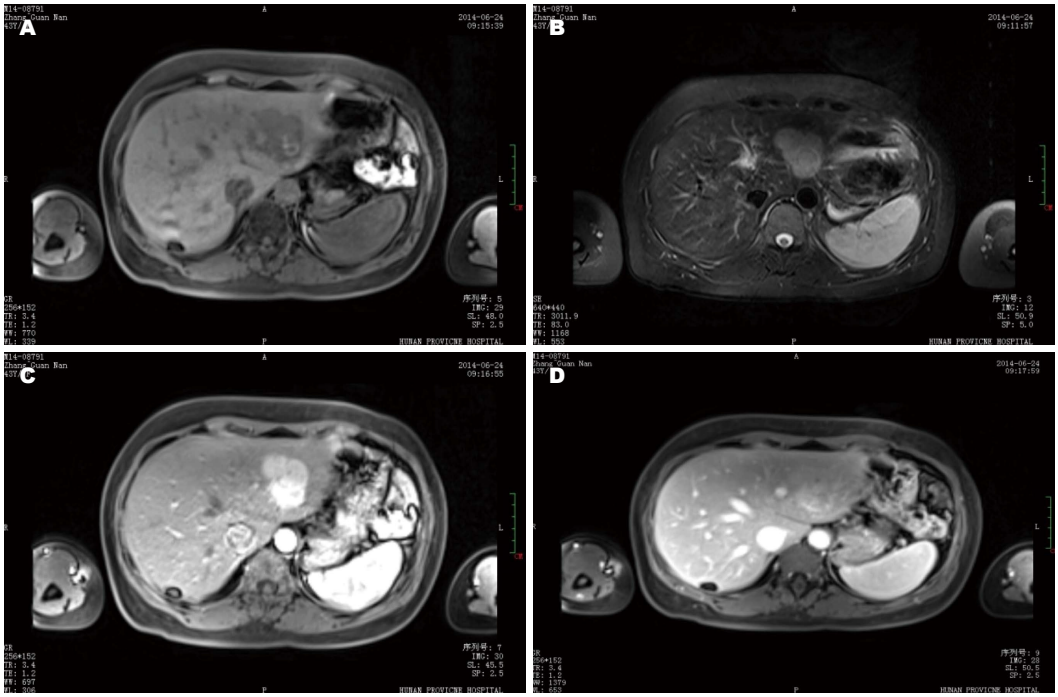


图 2　患者核磁共振成像检测图. A, B: 示肝脏表面规则, 各叶比例协调, 左肝外叶可见结节状长T1长T2信号灶, 边缘清晰, 表面可见分叶, 大小约4.7 cm×3.7 cm, 病灶内信号不均匀, 夹杂短T1长T2信号灶, 增强扫描动脉期; C: 见明显强化, 门脉期; D: 及延时期仍见明显强化.

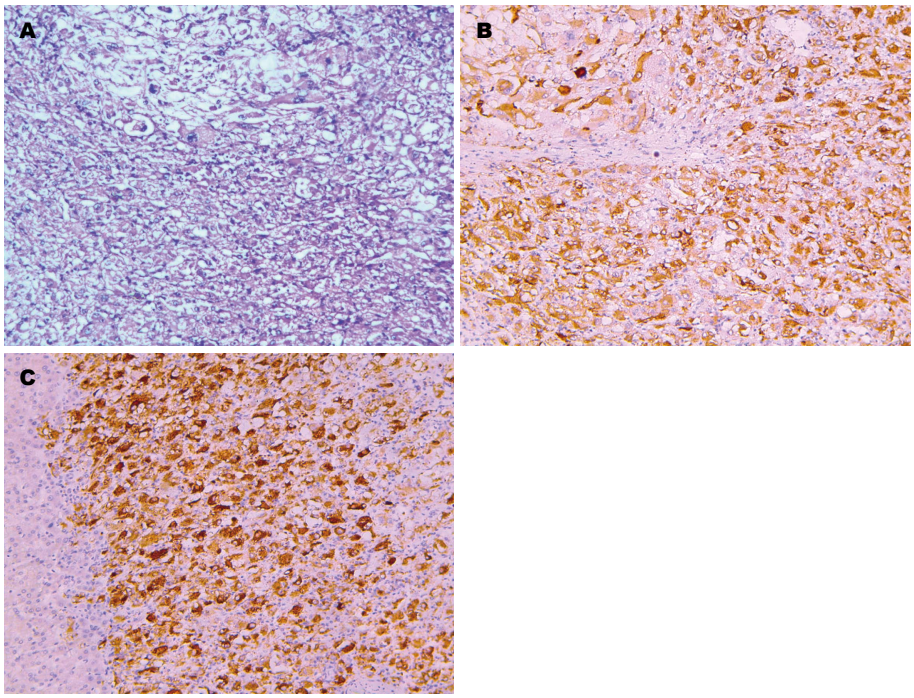


图 3　免疫组织化学染色(×100). A: HE染色; B: HMB-45; C: Mela-A.

原发于肝脏的原发性恶性黑色素瘤极其罕见, 早期有学者Boj[2]、Tacquet等[3]、Vido等[4]对其进行研究, Gong等[5]于2008年报道1例. 目前国内仅有的几篇文献报道[6-11]原发性肝脏恶性黑色素瘤、1例肝脏恶性黑色素瘤[12]、1例肝脏原发性巨大黑色素瘤[13]、1例表现为巨大囊性占位的肝脏恶性黑色素瘤[14]、1例肝穿刺确诊肝恶性黑色素瘤[15], 除此之外鲜见报道.

肝脏原发恶性黑色素瘤的临床表现及CT表现无明显特异性, 明确诊断困难. 本例患者

并无肝炎病史, 无明显腹痛症状和腹部体征, 仅体检CT提示左肝外叶低密度灶, 结合病史症状体征和检查结果, 术前考虑左肝外叶良性病变可能性大. 可见肝脏原发恶性黑色素瘤确实在术前诊断方面存在一定困难, 若无病理切片结果, 确实无法明确最终诊断.

手术治疗仍为肝脏原发恶性黑色素瘤的首选治疗方法, 术后可辅以放化疗等辅助治疗. 影响黑色素瘤预后的因素很多, 主要与肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况、原发部位和性别等有关. 该患者在手术过程中见肿块质地韧, 肝十二指肠韧带未见淋巴结肿大, 术中行了左肝外叶规则性切除. 完整性切除对于改善患者预后有着重要意义, 术后随访结果同样进一步证实. 有理由相信手术治疗是改善肝脏恶性黑色素瘤的有效手段, 可能为唯一改善预后的手段.

本例患者通过全面仔细的检查, 包括实质脏器的CT检查和胃肠道的电子内窥镜检查, 均未发现有其他病变, 排除了其他部位如皮肤、眼、肛门等处恶性黑色素瘤的转移, 诊断为“肝脏原发性恶性黑色素瘤”. 肝脏原发性恶性黑色素瘤与皮肤或其他黏膜恶性黑色素瘤的病理学特点基本类似, 具有多样的细胞形态及组织学类型. 本病例免疫组织化学结果显示肿瘤细胞强表达HMB-45、S-100、Hep-1, 可作为确诊肝恶性黑色素瘤的重要指标, 组织形态学和免疫组织化学结合起来可确诊肝恶性黑色素瘤.

对于肝脏原发性恶性黑色素瘤的治疗, 目前缺乏规范化的治疗方法, 加之文献报道例数较少, 难以进行分析和统计. 希望随着病例报道的增多, 能够进一步提高对本病的认识, 做到早诊断、早治疗, 对延长生存、改善生活质量, 都具有重要的临床意义.

3 参考文献

1 于长平, 赵天恩. 恶性黑素瘤研究进展. 实用医院临床杂志 2006; 3: 3-5
2 Boj E. [Case of primary malignant melanoma of the liver according to world literature; review and critical evaluation of cases of primary malignant pigmented tumors of the liver]. *Patol Pol* 1954; 5: 17-24 [PMID: 13185644]
3 Tacquet A, Clay A, Guerrin F, Demaille A. [Case of probable primary melanoma of the liver]. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr* 1959; 48: 89-92 [PMID: 13628307]
4 Vido I, Hupka S, Brixova E. Melanoblastoma of the liver: Case report. *Acta Hepatosplenol* 1964; 11: 102-106 [PMID: 14184568]
5 Gong L, Li YH, Zhao JY, Wang XX, Zhu SJ, Zhang W. Primary malignant melanoma of the liver: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4968-4971 [PMID: 18756609 DOI: 10.3748/wjg.14.4968]
6 陈劲松, 李虎城. 肝脏原发黑色素瘤1例. 第四军医大学学报 2002; 23: 895
7 胡兴荣. 肝脏原发性恶性黑色素瘤1例. 中华放射学杂志 2006; 40: 1115
8 巩丽, 赵建业, 赵华栋, 朱少君, 韩秀娟, 兰淼, 张伟. 肝脏恶性黑色素瘤1例并文献复习. 现代肿瘤医学 2009; 17: 888-890
9 黄海建, 余英豪, 郑智勇. 原发性肝脏恶性黑色素瘤1例并文献复习. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 193-195
10 刘杰, 赵大建, 张成武, 吴伟顶. 原发性肝脏恶性黑色素瘤1例分析. 浙江医学 2011; 33: 1356-1358
11 张禹, 徐军. 肝脏原发性恶性黑色素瘤1例. 临床放射学杂志 2008; 27: 997
12 安东均, 杨兴武, 王超峰, 王旗. 肝脏恶性黑色素瘤1例. 肝胆胰外科杂志 2005; 17: 19
13 张弘, 赵景明. 肝脏原发性巨大黑色素瘤1例报告. 中国医科大学学报 1995; 24: 93
14 李虎城, 许红兵, 王红梅. 表现为巨大囊性占位的肝脏恶性黑色素瘤1例. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 110
15 贾爱芹, 张修礼. 肝穿刺确诊肝恶性黑色素瘤1例. 解放军医学杂志 2005; 30: 99

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.eacr.org/radiationbiology2015/

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: http://apasl.info/about

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: http://aphpba2015.com/

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aihcc.com

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: http://www.cuda.org.cn

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: http://www.ecio.org/

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.easl.eu/

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.esge.com/

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: http://www.isvhld2015.org/

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://worldgicancer.com

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ecco-org.eu/

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.esmo.org/

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: http://www.worldgastroenterology.org/

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: https://www.astro.org/

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.ueg.eu/

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: http://www.apdwcongress.org/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2015年12月28日; 23(36): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

程斌 教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

戴菲 主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院

杜群 副研究员
广州中医药大学

葛海燕 教授
同济大学附属第十人民医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

康春博 副主任医师
航天中心医院

蓝宇 教授
北京积水潭医院

兰英华 副教授
哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨金娥 副教授
中山大学生命科学大学院

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

张倜 主任医师
天津医科大学肿瘤医院

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

智绪亭 教授
山东大学齐鲁医院普外科

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.