ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2012 年 11 月 18 日　第 20 卷　第 32 期　(Volume 20 Number 32)

32/2012

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊.《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》，荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一二年十一月十八日
第二十卷
第三十二期

世界华人消化杂志®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由483位专家组成，分布在30个省市，自治区，特别行政区．其中，上海市81位、北京市70位、广东省40位、江苏省38位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位．

总顾问

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

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
卜平教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
崔立红教授
邓鑫教授
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关玉盘教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
何松教授
洪天配教授
黄培林教授
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
金瑞教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李玉民教授
廖家智副主任医师
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘海林主任医师
刘亮明副教授
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
朴云峰教授
秦成勇教授
任粉玉教授
任建林教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
王邦茂教授
王炳元教授
王承党教授
王江滨教授
王俊平教授
王蔚虹教授
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐灿霞教授
徐可树教授
杨建民教授
张国主任医师
姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张庆瑜教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
郑勇教授
周国雄主任医师
周宇教授
邹晓平主任医师
诸琦教授
于珮主任医师

消化外科学

白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师
陈炳官教授
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凛教授
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅思源副教授
傅晓辉副教授
傅志仁主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
巩鹏副教授
谷俊朝主任医师
顾国利副主任医师
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
郝立强副教授
何超教授
何向辉教授
何晓顺教授
何裕隆教授
胡安斌副教授
黄志勇教授
季加孚教授
英卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
孔静副教授
黎乐群教授
李革副教授
李国威教授
李华副教授
李华山主任医师
李升平教授
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李旭副教授
李永翔教授
李正荣副教授
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘建教授
刘亮副主任医师
刘颖斌主任医师
卢军华教授
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕凌副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦春宏副主任医师
秦华东教授
秦环龙教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
仇毓东教授
崔清波副教授
单云峰副主任医师
沈柏用副教授
施宝民教授
施诚仁教授
施晓雷副主任医师
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙文兵教授
孙星副教授
孙学英教授
邰升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
田晓峰教授

世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

消化感染病学

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

消化中医药学

陈治水主任医师
杜群副研究员
扈晓宇主任医师
黄恒青主任医师
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
李振华教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
南极星教授
牛英才研究员
谭周进教授
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
邢建峰副教授
徐列明教授
许玲教授
徐庆教授
袁红霞研究员
张声生教授

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
刘长征副教授
刘克辛教授
刘淼副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
沈东炎副教授
沈涛副教授
斯坎德尔·白克力教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
滕旭副教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
王书奎教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋副教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
徐健副主任医师
徐宁志研究员
许文燮教授
杨晓明教授
阴赪宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
曾柱教授
张红教授
张淑坤副研究员
赵平教授
赵铁建教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师
朱益民教授
竺亚斌研究员

消化病理学

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目　次 ●　2012 年 11 月 18 日　第 20 卷　第 32 期　(总第400期)

述　评

3075 透明质酸载体靶向治疗消化系肿瘤的研究进展
吴道澄, 顾雪凡

3081 功能性消化不良与精神心理因素的相关性及中药的干预作用
李勇, 贺丹军, 魏睦新

基础研究

3087 草苁蓉乙醇提取物对大鼠非酒精性脂肪性肝病的保护作用及机制
张炜煜, 朴熙绪, 金海燕, 李成浩, 金爱花, 韩红梅

临床研究

3095 一种新的瘦素抵抗机制: 非酒精性脂肪肝瘦素/PI3-K/Akt信号通路的激活缺陷
徐丹, 黄晓东, 罗和生, 袁静萍, 张姮, 吴杰

3101 Sp3与VEGF在肝细胞癌中的表达及相关性
莫伟嘉, 李佳, 陆会平, 冯振博

3107 重症急性胰腺炎Fas表达、淋巴细胞凋亡及与并发脓毒症的关系
覃月秋, 廖品琥, 周喜汉, 喻文强, 黄俊玲, 邓修民

文献综述

3114 脂联素及脂联素受体与肿瘤关系的研究进展
畅婕, 宋敏

3118 内镜技术在提高肠道腺瘤检出率中的应用
许吉成, 刘冰熔

3124 Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤
郝思雨, 于景翠

研究快报

3130 hCTB006联合伊立替康对胃癌细胞BGC823、SGC7901协同杀伤的作用机制
王晓, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣

3135 流体剪切应力对肝星状细胞的活化和相关基因表达的影响
崔晓栋, 尹青令, 张晓芸, 李宏, 官秀梅, 李鑫, 王建英, 成敏

临床经验

3140 术前放化疗与单纯手术治疗可切除食管癌的Meta分析
王亚梅, 王峰, 何炜, 樊青霞

3154 内镜下治疗肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石52例
李素萍, 薛迪强, 杜宏伟, 何晓霞

3159 直肠黏膜间断缝扎注射术在直肠黏膜脱垂治疗中的应用
朱军, 丁健华, 汤海燕, 赵玉涓, 赵克

3164 老年上消化道出血210例
雷天霞, 史美娜, 雷晓毅, 徐桂华, 黄玉林

3167 腹膜后神经鞘瘤误诊20例
金益峰, 周建平, 张丹华

病例报告

3171 胃内巨大结石诊断1例
杜阿帅, 杨京

附　　录	3174 《世界华人消化杂志》投稿须知 3179 2012年国内国际会议预告
志　　谢	3180 志谢世界华人消化杂志编委
消　　息	3080 《世界华人消化杂志》 再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 3094 2011年度《世界华人消化杂志》发文情况 3100 《世界华人消化杂志》修回稿须知 3106 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 3113 《世界华人消化杂志》出版流程 3117 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》 3123 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 3129 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 3139 《世界华人消化杂志》正文要求 3158 《世界华人消化杂志》外文字符标准 3163 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3173 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.694
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 吴道澄, 教授, 710049, 陕西省西安市, 西安交通大学生命科学与技术学院
本期责任人	编务 马帅; 送审编辑 田滢, 翟欢欢; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 田滢; 形式规范审核编辑部主任 李军亮; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2012-11-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称 世界华人消化杂志
主管单位 山西省科学技术厅
主办单位 太原消化病研治中心

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号
电话: 0351-4078656
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版 世界华人消化杂志编辑部
030001, 山西省太原市双塔西街77号
电话: 0351-4078656
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

编辑部主任 李军亮

印刷 北京科信印刷厂
发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)
订购 全国各地邮电局

《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊.《世界华人消化杂志》的英文摘要被美国《化学文摘》，荷兰《医学文摘库/医学文摘》和俄罗斯《文摘杂志》收录.

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

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

2012年版权归世界华人消化杂志所有

中国标准连续出版物号	ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
		82-262	M 4481	每期68.00元 全年2448.00元	1401004000050

World Chinese Journal of Digestology

November 2012 Contents in Brief Volume 20 Number 32

EDITORIAL

3075 Targeted therapy of gastrointestinal tumors using hyaluronic acid drug carriers
Wu DC, Gu XF

3081 Advances in understanding the relationship between functional dyspepsia and mental factors
Li Y, He DJ, Wei MX

BASIC RESEARCH

3087 Protective effect of boschniakia rossica ethanol extract on nonalcoholic fatty liver disease in rats and mechanisms involved
Zhang WY, Piao XX, Jin HY, Li CH, Jin AH, Han HM

CLINICAL RESEARCH

3095 Impaired activation of phosphatidylinositol 3-kinase by leptin in NAFLD: A novel mechanism of hepatic leptin resistance
Xu D, Huang XD, Luo HS, Yuan JP, Zhang H, Wu J

3101 Expression of Sp3 and VEGF in hepatocellular carcinoma and their correlation
Mo WJ, Li J, Lu HP, Feng ZB

3107 Correlation of Fas expression and apoptosis of lymphocytes with occurrence of sepsis in patients with severe acute pancreatitis
Qin YQ, Liao PH, Zhou XH, Yu WQ, Huang JL, Deng XM

REVIEW

3114 Progress in understanding the relationship between adiponectin receptors R1&R2 and carcinomas
Chang J, Song M

3118 Endoscopic techniques for improving colorectal adenoma detection: Recent progress
Xu JC, Liu BR

3124 Shelterin complex and digestive system tumor
Hao SY, Yu JC

RAPID COMMUNICATION

3130 Synergistic cytotoxic effect of anti-human DR5 monoclonal antibody hCTB006 and irinotecan on gastric cancer BGC823 and SGC7901 cells
Wang X, Ning SB, Shen EY, Guo LM

3135 Effect of fluid shear stress on activation of hepatic stellate cells and expression of α-SMA, collogen-Ⅰ, collogen-Ⅲ, MMP-2, and MMP-9
Cui XD, Yin QL, Zhang XY, Li H, Guan XM, Li X, Wang JY, Cheng M

CLINICAL PRACTICE

3140 Preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for resectable oesophageal carcinoma: A meta-analysis
Wang YM, Wang F, He W, Fan QX

3154 Endoscopic therapy for choledocholithiasis with liver cirrhosis and esophagogastric varices: An analysis of 52 cases
Li SP, Xue DQ, Du HW, He XX

3159 Discontinuous suture ligation and injection for the treatment of rectal mucosal prolapse
Zhu J, Ding JH, Tang HY, Zhao YJ, Zhao K

3164 Upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: An analysis of 210 cases
Lei TX, Shi MN, Lei XY, Xu GH, Huang YL

3167 Misdiagnosis of retroperitoneal schwannoma: A retrospective study of 20 cases
Jin YF, Zhou JP, Zhang DH

CASE REPORT

3171 Diagnosis of large stomach stone: A report of one case
Du AS, Yang J

APPENDIX	3174 Instructions to authors of *World Chinese Journal of Digestology* 3179 Meeting events calendar in 2012
ACKNOWLEDGMENT	3180 Acknowledgments to reviewers of *World Chinese Journal of Digestology*
COVER	Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dao-Cheng Wu, Professor, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: *Shuai Ma* Review Editor: *Ying Tian*, *Huan-Huan Zhai* Electronic Page Editor: *Jin-Li Yan* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ying Tian* Proof Editor: *Jun-Liang Li* Layout Editor: *Lian-Sheng Ma*

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 18, 2012

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

RESPONSIBLE INSTITUTION
Department of Science and Technology of Shanxi Province

SPONSOR
Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

EDITING
Editorial Board of *World Chinese Journal of Digestology*, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Telephone: +86-351-4078656
E-mail: wcjd@wjgnet.com

PRINTING
Beijing Kexin Printing House

PUBLISHING
Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Telephone: +86-351-4078656
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

OVERSEAS DISTRIBUTOR
Beijing Bureau for Distribution of Newspapers and Journals (Code No. 82-261)
China International Book Trading Corporation PO Box 399, Beijing, China (Code No. M4481)

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

SCIENCE EDITORS
Director: Jun-Liang Li

SUBSCRIPTION
RMB 68 Yuan for each issue
RMB 2448 Yuan for one year

CSSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

COPYRIGHT
© 2012 Published by *World Chinese Journal of Digestology* (*WCJD*). All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior permission of *WCJD*. Authors are required to grant *WCJD* an exclusive licence to publish.

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

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

Copyright © 2012 by Editorial Department of *World Chinese Journal of Digestology*

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3075-3080
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

透明质酸载体靶向治疗消化系肿瘤的研究进展

吴道澄, 顾雪凡

吴道澄, 顾雪凡, 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室 陕西省西安市 710049
顾雪凡, 西安石油大学化学化工学院 陕西省西安市 710065
吴道澄, 教授, 博士研究生导师, 主要从事药物载体、消化系肿瘤和生物材料的基础与应用研究.
国家重点基础研究发展973计划基金资助项目, No. 2010CB732603
国家自然科学基金资助项目, No. 20905060, No. 30970712
作者贡献分布: 文献检索及论文初稿撰写由顾雪凡完成; 吴道澄修改并负责审校.
通讯作者: 吴道澄, 教授, 710049, 陕西省西安市咸宁西路28号, 西安交通大学生命科学与技术学院. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
电话: 029-82663941
收稿日期: 2012-07-04 修回日期: 2012-08-29
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Targeted therapy of gastrointestinal tumors using hyaluronic acid drug carriers

Dao-Cheng Wu, Xue-Fan Gu

Dao-Cheng Wu, Xue-Fan Gu, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China
Xue-Fan Gu, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Shiyou University, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China
Supported by: the National Key Basic Research and Development Plan Foundation of China, No.2010CB732603; and the National Nature Science Foundation of China, Nos. 20905060 and 30970712
Correspondence to: Dao-Cheng Wu, Professor, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, 28 West Xianning Road, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China. wudaocheng@mail.xjtu.edu.cn
Received: 2012-07-04 Revised: 2012-08-29
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is a natural, linear, high molecular weight mucopolysaccharide with good biocompatibility and biodegradability. Recently, HA receptor has been found on the surface of tumor cells. Therefore, sustained-release and tumor-targeting drug carriers with hyaluronic acid and its derivatives have been fabricated, because they can bind specifically to the HA receptor on the surface of tumor cells and are biodegradable. Now, the research on targeted therapy using hyaluronic acid drug carriers is focused on the therapy of prostatic cancer, pulmonary cancer and head and neck neoplasms. Colon tumors are the only type of gastrointestinal tumors in which hyaluronic acid drug carriers were studied. In this paper, we introduce the design and characteristics of hyaluronic acid drug carriers and review recent progress and future prospects of targeted treatment of gastrointestinal tumors using hyaluronic acid drug carriers.

Key Words: Hyaluronic acid; Drug carriers; Targeted therapy; Gastrointestinal tumors

Wu DC, Gu XF. Targeted therapy of gastrointestinal tumors using hyaluronic acid drug carriers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3075-3080

摘要

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种生物相容性好、可生物降解的天然线性多糖, 近年来发现肿瘤细胞表面存在HA特异性受体. 因此, 利用HA及其衍生物的可降解性及细胞表面HA受体专一性等特性, 将HA及其衍生物制成药物载体可达到药物缓释和靶向运输的目的. 目前HA靶向治疗主要集中在前列腺、肺和头颈部肿瘤等方面, 消化系肿瘤仅有结肠癌的报道, 其肿瘤靶向性具体机制的诸多细节尚未搞清. 本文主要评述了HA靶向载体的设计、性质及其在靶向治疗消化系肿瘤方面的进展, 还对该体系的前景进行了预测.

关键词: 透明质酸; 药物载体; 靶治疗; 消化系肿瘤

吴道澄, 顾雪凡. 透明质酸载体靶向治疗消化系肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3075-3080
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3075.asp

0 引言

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种生物相容性好、可生物降解的天然线性多糖, 近年来发现肿瘤细胞表面存在HA特定的受体. 因此, 利用HA及其衍生物的可降解性及细胞表面HA受体专一性结合等特性, 将HA及其衍生物制成药物载体可达到药物缓释和靶向运输的目的.

■背景资料
透明质酸(HA)具有明显的肿瘤靶向性, 在药物载体方面有重要的应用. 目前的研究主要集中在前列腺、肺和头颈部癌等方面. 消化系肿瘤仅有结肠癌的报道.

■同行评议者
季加孚, 教授, 北京大学肿瘤医院

■研发前沿
HA肿瘤靶向性具体机制的尚未阐明, 因此开展此方面的研究在肿瘤化疗, 尤其是消化系肿瘤化疗方面有重要的意义.

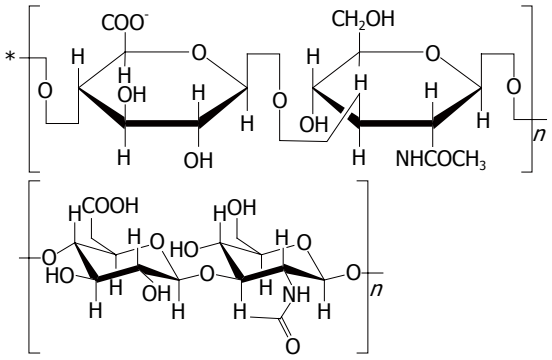


图 1 透明质酸的化学结构式.

1 HA的主要性质

HA是一种均一、重复、独特线状、酸性阴离子黏多糖, 由2 000-25 000个D-葡萄糖醛酸与D-N-乙酰葡糖胺组成二糖结构单位, 以β-1,3和β-1,4糖苷键交替连接而成[1,2]. 其分子结构采用反式, β-片层式的稳定3级结构. HA化学结构式如图1所示, 由于其富含羟基和羧基, 因此HA化学结构稳定且具有多个可修饰位点(图1)[3-5].

HA广泛存在于脊椎动物的结缔组织、黏液组织、眼球晶状体以及某些细菌的荚膜中, 是一种线性的有着重复二糖结构[(1→3)-β-D-乙酰氨基葡萄糖-(1→4)-β-D-葡萄糖醛酸-]的聚阴离子. 一个完整的HA分子重复二糖的数量可以达到100 000甚至更多, 分子量约为4000 000 kDa(每个双糖为400 kDa), 根据其来源分子量范围可以达到50 000-8000 000 kDa[6]. 在哺乳动物体内, 3种类型的酶对HA有降解作用: HA酶、β-D-葡萄糖醛酸苷酶以及β-N-乙酰-己糖胺酶. 这些酶在体内以各种形式存在并广泛分布在细胞和血清当中[7]. 因此, HA是一种生物相容性好、可生物降解的天然线性多糖, 在药物载体方面有着广阔的前景. 加之体内各种HA受体的存在, 使得HA在靶向药物载体方面更是具有巨大的潜力[8-10].

2 HA作为药物载体的特性

许多研究表明HA是参与肿瘤发生、发展的重要分子之一, 其特异性受体CD44在多种肿瘤细胞中呈现高表达, HA与CD44之间的相互作用可作为HA靶向治疗恶性肿瘤的基础[11,12]. 因此, 可以利用体内某些相关细胞HA受体的特异性表达, 将药物或其制剂(如脂质体、纳米粒子、微球等)与HA结合后, 利用HA受体发挥靶向作用, 实现药物在肿瘤部位定位释放[13-16]. 同时由于HA分子上携带大量的-OH、-COOH、-CH_2OH等多种功能基团, 可对其进行共价修饰, 使其与药物通过酯化、氢键等结合, 达到药物缓释、控释作用. 以这种方式连接的药物, 能够使HA在体内被细胞摄入或发生降解时得以释放[17]. 此外, 在发生炎症时, 体内的一些酶类亦会降解HA衍生物, 使药物得以释放. 利用该特点可开发在炎症部位或炎症发生时能够定位/定时释放的药物制剂[18].

3 HA及其衍生物药物载体的主要类型

HA及其衍生物载体除负载化疗药物外, 还可以负载siRNA、DNA等核苷酸进行基因治疗. 其中, siRNA由于存在细胞负载低、转染效率低、胞内体逃逸等不足而难以应用, 将多种阳离子脂质体和聚合物作为载体以避免酶解和提高细胞负载的研究已有报道. 然而, 载体表面的正电荷却易于引起严重的细胞不良反应和血清蛋白的聚集. 为避免这些问题, 将HA用于这些阳离子载体的表面修饰, 进而用于胞内核苷酸靶向治疗的多种特异性靶向性配体备受关注. 例如: 2003年, Kim等[19]首次将HA-ADH水凝胶应用于基因药物载体, 避免了酶促降解, 实现了DNA的持续释放. Yun等[20]将DNA包裹于HA微水凝胶中应用于组织工程中, HA微水凝胶成为组织再生控释基因载体的“仓库”系统. 同样, 2005年, Chun等[21]研究了一种包封脂质体DNA的光交联聚醚水凝胶(photo-crosslinked pluronic hydrogels). 2009年, Jiang等[22]研究了基于受体内吞作用的HA-聚阳离子聚合物, 其血清稳定性得以显著提高. HA被用于靶向基因载体是由于HA受体在肝脏、肾脏以及多数癌症组织中大量存在. 例如, 对基于PLL ε-NH_2对HA末端胺化作用合成HA-poly-L-lysine(PLL)复合物, 动物模型实验表明, 他能够与肝脏细胞中HARE受体靶向识别, 具有成功的基因表达[23]. HA及其衍生物也可以用作蛋白质类药物的载体, 他们可改善药物的稳定性、释放特性及顺应性. Jha等[24]采用反相乳液聚合方法合成HAHGPs, 然后通过PEG将硫酸肝素作为基体的膜蛋白多糖区域固定至HAHGPs表面得到HGP-P1, 该制剂大大延长了药物释放的持续时间, 表明其可用于组织的长期修复. HA及其衍生物还可以通过物理或化学方法将化疗药物固定在纳米粒子上, 如阿霉素、丝裂霉素等, 他们均显示出肿瘤靶向性和疗效的提高[25,26]. HA及其衍生物药物载体主要包括下列方面.

3.1 交联法制备的HA水凝胶 交联法制备HA水

凝胶通常有3种类型: 直接与HA交联、与HA衍生物交联和与两种HA衍生物交联. 根据二胺与HA羧基比例不同, 可制得HA水凝胶或含活性氨基的HA衍生物. 当2者的物质的量浓度比>1时, 氨基作为侧基; 反之, <1时, 二胺可作为交联剂. 由此可见, HA-COOH的化学修饰与交联反应可同时发生. HA-ADH、HA-HMDA、HA-乌洛托品水凝胶可通过这一方法制得. 另一方面, 也可以通过向经化学修饰的HA溶液中加入交联剂的方法单独发生交联反应. Michael加成反应是最适宜制备HA水凝胶的反应, 因为无需添加除两种前体之外的其他试剂, 也无有毒副产物生成. HA-AEMA、HA-APMAm、HA-VS等含双键的HA衍生物可以与HA-SH、HA-乌洛托品等含硫醇键的HA衍生物反应, 这一方法可用于体内原位制备水凝胶体系[27].

3.2 HA酯化衍生物微球 HA酯化衍生物(HYAFF)微球比交联微球的研究起步早, 制备工艺也更加成熟和多样化. 常见制备方法主要有: 喷雾干燥法制备法、溶剂萃取法、超临界溶液迅速膨胀法(rapid expansion of supercritical solution, RESS)、超临界反溶剂法(supercritical anti-solvent, SAS)等. HA具有显著的生物黏附性, 酯化反应虽对HA的生物黏附性有所降低, 但是人们通过分离重量法、测量黏膜纤毛传运率法、放射性同位素示踪标记法等评价了一些HA交联衍生物、HYAFF及HYAFFp75微球的黏附性, 结果表明HYAFF仍为理想的药物载体, 在黏附性材料领域具备应用潜力. 另一方面, 虽然HYAFF微球本身无免疫效能, 但其黏附性不容忽视, 因为黏膜助剂的存在对药物的有效应答是必要的. HYAFF作为生物黏附微球对免疫应答的作用体现为: 延长腔道内的作用时间、与上皮细胞作用增强、促进药物吸收、药物从微球中持续释放等[28].

3.3 HA交联衍生物微球 早在20世纪60年代, 人们就已制得HA交联凝胶, 并逐步开始HA交联衍生物的研究, 交联HA微球更是本世纪来的研究热点[29-33]. Yun等[20]调节交联化学过程, 制得了5-20 μm的HA-ADH微球, 采用修饰乳液内交联技术制备HA-DNA微球用于基因传递. 结果发现伴随微球降解, DNA的释放达2 mo之久且释放出的DNA结构完整, 能够转染细胞. 更重要的是, RT-PCR证实HA-DNA微球能转染骨骼肌, 能够针对特定细胞受体区分E-和P-选择素的表达. 壳聚糖(chitosan, CH)是目前广泛应用于制剂领域的天然聚合物, Kim等[34]制备了CH与HA以不同质量比组成的聚电解质复合物(polyelectrolyte complex, PEC)水凝胶, 证实此CH-HA微球具有良好亲水性和较高溶胀率, 且溶胀率随着温度升高而增加. Joo等[35]基于静电作用, 利用层层自组装技术制备了脂质体为核, HA和CH为壳的新型核壳聚合物纳米凝胶, 提高了其生物相容性. 此外, CH-HA复合微球比纯CH微球在酸性介质中的稳定性有显著提高. HA与CH的结合可将HA黏膜的吸附潜力与CH渗透增强的优势共同发挥. 正是由于HA交联衍生物微球水凝胶优良的生物相容性和天然聚合物/合成多肽通过化学改性的可控性, 使其在生物医学应用中极具潜力[8]. Lim等[36,37]采用硫酸庆大霉素为药物, 基于HA和HA-CH微球作为药物载体开展了系列研究. 研究发现, 复合微球中, HA的黏膜黏附性能和CH促进渗透的性能可得到保持, 庆大霉素的生物有效性比任何一种聚合物单独作为载体时高. 因此, 该药物载体在今后更优化的制剂中能同时提高黏膜黏附效果和渗透效果. 与HA相似, 聚糖酐(一种交联的右旋糖苷)亦具有生物相容性、完全的生物降解性以及非免疫原性, 以往被用于局部创伤治疗. Läckgren等[38,39]研究了聚糖酐-HA共聚物在治疗压力型尿失禁方面的应用情况. 研究发现, 聚糖酐生物降解速度慢, 可在注射部位保持近4年. 在美国, 其临床研究已于本世纪初开始起步. 另一方面, HA能够为诱捕生物活性分子构成稳定基质, 在创新药物开发和个性化治疗方面具有意想不到的潜力[40-42]. Surendrakumar等[43]用丙基纤维素(hydroxypropoxy cellulose, HPC)和自由锌离子(Zn^{2+})修饰HA, 并与喷雾干燥的纯胰岛素颗粒比较, 证实HA-胰岛素制剂形成了特有的血药代谢控释性, 血浆中药物水平下降减慢, 血药浓度达峰值的时间延迟, 而HA/HPC和HA/Zn^{2+}可进一步降低胰岛素从HA基质中释放的速率. Liu等[44]则基于超分子作用, 利用HA纳米药物载体对肿瘤药物具有增强透过和滞留双重效应(enhanced permeability retention, EPR), 以及Zn(Ⅱ)-dipicolylamine(Zn-DPA)复合物在水溶液中对磷酸盐分子具有高度选择性的特点, 使Zn-DPA结合siRNA, 制得一种新型siRNA传送系统. 与基于聚阳离子和siRNA化学/物理共轭作用的其他传统siRNA输送系统不同, 这种新型的传送系统对siRNA表现出高亲和力, 提高了传送系统对于沉默基因的靶向性, 展现了HA纳米药物载体在siRNA传送中的优势.

■相关报道
许多研究表明HA是参与肿瘤发生、发展的重要分子之一, 其特异性受体CD44在多种肿瘤细胞中呈现高表达, HA与CD44之间的相互作用可作为HA靶向治疗恶性肿瘤的基础.

■应用要点
利用HA及其衍生物的可降解性及细胞表面HA受体的专一性等特性, 将HA及其衍生物制成药物载体可达到药物缓释和靶向运输的目的.

4 HA载体靶向治疗消化系肿瘤

4.1 HA与消化系肿瘤细胞表面受体的作用 普遍认为, HA、HA合成酶以及HA合酶(HAS1, 2, 3)参与癌症发展. 实验已证实, 与原发结肠癌(SW480细胞)相比, 结肠癌转移细胞(SW620)中HA的产生和HAS3表达均有所增加[45]. 由于细胞外基质的入侵是肿瘤生长和转移的基础, 因此人们推测SW620细胞会表现出比SW480细胞更大的侵袭能力, 这一侵袭能力依赖于HA与其细胞表面受体的相互作用介导. 这一推测经体外人工基底膜入侵试验证实. 与SW480细胞相比, SW620细胞通过基底膜时表现出更大的入侵能力. SW620细胞入侵基底膜时, 反义转染下降率达到60%以上, 添加外源性HA时入侵得以恢复. 此前研究表明细胞表面的HA受体CD44与癌症发展有关, 而抗CD44抗体则抑制HA与其受体CD44之间的相互作用, 导致基底膜95%的入侵受挫. 综合考虑, 细胞周围的HA是对结肠癌细胞侵袭的关键, 而这一侵袭能力依赖于HA与其受体CD44的相互作用.

4.2 HA分子量与消化系肿瘤细胞发展的相互关系 诸如结肠癌等大多数的癌症在骨转移过程中加速破骨过程, 进而造成生长因子的释放, 这将反过来刺激细胞增殖癌细胞, 形成“恶性循环”[11]. 研究表明超高分子量的HA与低分子量药物双膦酸盐(bisphosphonates, BP)的联合使用能够抑制破骨细胞分化, 从而防止破骨细胞的骨吸收活动. Varghese等[46]正是基于此特点, 研制了一种新型高分子量HA-BP复合物, 用于注射抗肿瘤药物. 此外, 也有关于HA靶向治疗消化系肿瘤结合位点的研究, 将^{125}I-酪氨酸标记的HA与成年大鼠结肠癌细胞株结合实验, 研究显示在肿瘤细胞上存在一个特定且饱和的结合位点(K_d = 1.36×10^{-9} mol/L), 这表明其上存在与HA结合的受体. 随着时间推移, 与细胞结合的HA呈持续增加, 表明细胞采用内吞作用实现HA的特异性摄入. 进一步研究表明, 与低分子量多糖相比, 标记^{125}I-酪氨酸的HA与其受体的结合更易受到未标记的高分子量HA的抑制. 这表明高分子量HA与其受体的亲和力大于低分子量物质[12].

4.3 HA为靶向的消化系肿瘤细胞药物载体的研究 相对于其他癌症而言, 传统的化疗对于治疗结肠癌不那么有效. 主要是因为药物很难在结肠肿瘤细胞聚集到有效浓度. 为此, 往往需要增大剂量以使肿瘤组织中药物达到其有效浓度, 药物不良反应无疑大大增加. 为此, 人们一直致力于能够靶向肠道肿瘤组织, 更有效地将药物直接传送至肿瘤细胞载体的研究. 新近研究发现, HA-CH纳米颗粒能够将封装在丙烯酸树脂S100的奥沙利铂(L-OHP)包衣微丸高效传递至结肠肿瘤. 体内数据表明, 12 h后, HA-CH纳米颗粒在结肠及其肿瘤组织中药物浓度分别达1.99 μg/g±0.82 μg/g和9.36 μg/g±1.10 μg/g, 是未与HA偶联的CH纳米颗粒的2倍[47]. 这表明该药物传送系统能够延长给药时间, 提高药物在结肠环境中的浓度, 具有提高抗肿瘤疗效与降低治疗结肠癌过程中全身不良反应的潜能. 相似的策略亦用于结肠癌首选药物5-氟尿嘧啶的传送[48]. 此外, 关于硼中子捕获抗癌治疗(boron neutron-capture anticancer therapy, BNCT)的研究近几年可谓方兴未艾[49,50]. 其中, 为硼原子提供一定数量的目标肿瘤细胞成为治疗的关键. 因此, BNCT与能够特异性靶向肿瘤细胞的HA联用使二者相得益彰. Di Meo等[51]基于一个典型的点击化学反应, 制备了两种新型HA硼烷环衍生物. 结果表明, 他们具有良好生物相容性, 能够靶向CD44抗原, 并且在肿瘤细胞中实现硼原子的富集, 适用于硼中子俘获治疗.

5 结论

HA具有明显的肿瘤靶向性, 在药物载体方面有重要的应用. 目前的研究主要集中在前列腺、肺和头颈部癌等方面. 消化系肿瘤仅有结肠癌的报道. 而HA肿瘤靶向性具体机制的诸多细节尚未搞清, 因此开展此方面的研究在肿瘤化疗, 尤其是消化系肿瘤化疗方面有重要的意义.

6 参考文献

1 Dickinson LE, Gerecht S. Micropatterned surfaces to study hyaluronic acid interactions with cancer cells. *J Vis Exp* 2010; (46): e2413
2 Luo Y, Prestwich GD. Synthesis and selective cytotoxicity of a hyaluronic acid-antitumor bioconjugate. *Bioconjug Chem* 1999; 10: 755-763
3 Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater* 2011; 23: H41-H56
4 Ionov R, El-Abed A, Goldmann M. Structural organisation of cationic dioctadecyldimethyammonium bromide monolayers in presence of hyaluronic acid. *Eur Biophys J* 2009; 38: 229-235
5 Park KM, Yang JA, Jung H, Yeom J, Park JS, Park KH, Hoffman AS, Hahn SK, Kim K. In situ supramolecular assembly and modular modification of hyaluronic acid hydrogels for 3D cellular engineering. *ACS Nano* 2012; 6: 2960-2968
6 Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low

molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011; 6: e26078
7 Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina* 2008; 53: 397-411
8 Tian H, Lin L, Chen J, Chen X, Park TG, Maruyama A. RGD targeting hyaluronic acid coating system for PEI-PBLG polycation gene carriers. *J Control Release* 2011; 155: 47-53
9 Park S, Bhang SH, La WG, Seo J, Kim BS, Char K. Dual roles of hyaluronic acids in multilayer films capturing nanocarriers for drug-eluting coatings. *Biomaterials* 2012; 33: 5468-5477
10 Cho HJ, Yoon HY, Koo H, Ko SH, Shim JS, Lee JH, Kim K, Kwon IC, Kim DD. Self-assembled nanoparticles based on hyaluronic acid-ceramide (HA-CE) and Pluronic® for tumor-targeted delivery of docetaxel. *Biomaterials* 2011; 32: 7181-7190
11 Kim HR, Wheeler MA, Wilson CM, Iida J, Eng D, Simpson MA, McCarthy JB, Bullard KM. Hyaluronan facilitates invasion of colon carcinoma cells in vitro via interaction with CD44. *Cancer Res* 2004; 64: 4569-4576
12 Samuelsson C, Gustafson S. Studies on the interaction between hyaluronan and a rat colon cancer cell line. *Glycoconj J* 1998; 15: 169-175
13 Oh EJ, Park K, Kim KS, Kim J, Yang JA, Kong JH, Lee MY, Hoffman AS, Hahn SK. Target specific and long-acting delivery of protein, peptide, and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives. *J Control Release* 2010; 141: 2-12
14 Yao J, Fan Y, Du R, Zhou J, Lu Y, Wang W, Ren J, Sun X. Amphoteric hyaluronic acid derivative for targeting gene delivery. *Biomaterials* 2010; 31: 9357-9365
15 Yoon HY, Koo H, Choi KY, Lee SJ, Kim K, Kwon IC, Leary JF, Park K, Yuk SH, Park JH, Choi K. Tumor-targeting hyaluronic acid nanoparticles for photodynamic imaging and therapy. *Biomaterials* 2012; 33: 3980-3989
16 Liu Y, Sun J, Cao W, Yang J, Lian H, Li X, Sun Y, Wang Y, Wang S, He Z. Dual targeting folate-conjugated hyaluronic acid polymeric micelles for paclitaxel delivery. *Int J Pharm* 2011; 421: 160-169
17 Segura T, Anderson BC, Chung PH, Webber RE, Shull KR, Shea LD. Crosslinked hyaluronic acid hydrogels: a strategy to functionalize and pattern. *Biomaterials* 2005; 26: 359-371
18 Li Y, Rodrigues J, Tomás H. Injectable and biodegradable hydrogels: gelation, biodegradation and biomedical applications. *Chem Soc Rev* 2012; 41: 2193-2221
19 Kim A, Checkla DM, Dehazya P, Chen W. Characterization of DNA-hyaluronan matrix for sustained gene transfer. *J Control Release* 2003; 90: 81-95
20 Yun YH, Goetz DJ, Yellen P, Chen W. Hyaluronan microspheres for sustained gene delivery and site-specific targeting. *Biomaterials* 2004; 25: 147-157
21 Chun KW, Lee JB, Kim SH, Park TG. Controlled release of plasmid DNA from photo-cross-linked pluronic hydrogels. *Biomaterials* 2005; 26: 3319-3326
22 Jiang G, Park K, Kim J, Kim KS, Hahn SK. Target specific intracellular delivery of siRNA/PEI-HA complex by receptor mediated endocytosis. *Mol Pharm* 2009; 6: 727-737
23 Asayama S, Nogawa M, Takei Y, Akaike T, Maruyama A. Synthesis of novel polyampholyte comb-type copolymers consisting of a poly(L-lysine) backbone and hyaluronic acid side chains for a DNA carrier. *Bioconjug Chem* 1998; 9: 476-481
24 Jha AK, Yang W, Kirn-Safran CB, Farach-Carson MC, Jia X. Perlecan domain I-conjugated, hyaluronic acid-based hydrogel particles for enhanced chondrogenic differentiation via BMP-2 release. *Biomaterials* 2009; 30: 6964-6975
25 Cho HJ, Yoon IS, Yoon HY, Koo H, Jin YJ, Ko SH, Shim JS, Kim K, Kwon IC, Kim DD. Polyethylene glycol-conjugated hyaluronic acid-ceramide self-assembled nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin. *Biomaterials* 2012; 33: 1190-1200
26 Bachar G, Cohen K, Hod R, Feinmesser R, Mizrachi A, Shpitzer T, Katz O, Peer D. Hyaluronan-grafted particle clusters loaded with Mitomycin C as selective nanovectors for primary head and neck cancers. *Biomaterials* 2011; 32: 4840-4848
27 Jin R, Moreira Teixeira LS, Krouwels A, Dijkstra PJ, van Blitterswijk CA, Karperien M, Feijen J. Synthesis and characterization of hyaluronic acid-poly(ethylene glycol) hydrogels via Michael addition: An injectable biomaterial for cartilage repair. *Acta Biomater* 2010; 6: 1968-1977
28 胡帼颖, 顾汉卿. 透明质酸衍生物微球/微囊的制备及其生物医学应用进展. 透析与人工器官 2007; 18: 18-24
29 Bicudo RC, Santana MH. Effects of organic solvents on hyaluronic acid nanoparticles obtained by precipitation and chemical crosslinking. *J Nanosci Nanotechnol* 2012; 12: 2849-2857
30 Weeks A, Morrison D, Alauzun JG, Brook MA, Jones L, Sheardown H. Photocrosslinkable hyaluronic acid as an internal wetting agent in model conventional and silicone hydrogel contact lenses. *J Biomed Mater Res A* 2012; 100: 1972-1982
31 Zhang R, Xue MY, Yang J, Tan TW. A novel injectable and in situ crosslinked hydrogel based on hyaluronic acid and α,β-polyaspartylhydrazide. *J Appl Polym Sci* 2012; 125: 1116-1126
32 Nakai T, Hirakura T, Sakurai Y, Shimoboji T, Ishigai M, Akiyoshi K. Injectable hydrogel for sustained protein release by salt-induced association of hyaluronic acid nanogel. *Macromol Biosci* 2012; 12: 475-483
33 Xu X, Jha AK, Harrington DA, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft Matter* 2012; 8: 3280-3294
34 Kim SJ, Lee KJ, Kim SI. Swelling behavior of polyelectrolyte complex hydrogels composed of chitosan and hyaluronic acid. *J Appl Polym Sci* 2004; 93: 1097-1101
35 Joo V, Ramasamy T, Haidar ZS. A novel self-assembled liposome-based polymeric hydrogel for craniomaxillofacial applications: preliminary findings. *Polym* 2011; 3: 967-974
36 Lim ST, Martin GP, Berry DJ, Brown MB. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. *J Control Release* 2000; 66: 281-292
37 Lim ST, Forbes B, Berry DJ, Martin GP, Brown MB. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. *Int J Pharm* 2002; 231: 73-82

■**同行评价**
本文对HA自身的性质、作为药物载体的特性和类型, 以及在消化系肿瘤中作为载体在治疗中的作用进行了总结和概述, 具有一定的可读性.

38 Läckgren G, Wåhlin N, Sköldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887-1892
39 Läckgren G, Sköldenberg E, Stenberg A. Endoscopic treatment with stabilized nonanimal hyaluronic acid/dextranomer gel is effective in vesicoureteral reflux associated with bladder dysfunction. *J Urol* 2007; 177: 1124-1128; discussion 1128-1129
40 Rodríguez-Carmona E, Villaverde A. Nanostructured bacterial materials for innovative medicines. *Trends Microbiol* 2010; 18: 423-430
41 Yue Z, Liu X, Molino PJ, Wallace GG. Bio-functionalisation of polydimethylsiloxane with hyaluronic acid and hyaluronic acid--collagen conjugate for neural interfacing. *Biomaterials* 2011; 32: 4714-4724
42 Lee SJ, Kim SY, Lee YM. Preparation of porous collagen/hyaluronic acid hybrid scaffolds for biomimetic functionalization through biochemical binding affinity. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; 82: 506-518
43 Surendrakumar K, Martyn GP, Hodgers EC, Jansen M, Blair JA. Sustained release of insulin from sodium hyaluronate based dry powder formulations after pulmonary delivery to beagle dogs. *J Control Release* 2003; 91: 385-394
44 Liu G, Choi KY, Bhirde A, Swierczewska M, Yin J, Lee SW, Park JH, Hong JI, Xie J, Niu G, Kiesewetter DO, Lee S, Chen X. Sticky nanoparticles: a platform for siRNA delivery by a bis(zinc(II) dipicolylamine)-functionalized, self-assembled nanoconjugate. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012; 51: 445-449
45 Pagán B, Isidro AA, Cruz ML, Ren Y, Coppola D, Wu J, Appleyard CB. Erlotinib inhibits progression to dysplasia in a colitis-associated colon cancer model. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4858-4866
46 Varghese OP, Sun W, Hilborn J, Ossipov DA. In situ cross-linkable high molecular weight hyaluronan-bisphosphonate conjugate for localized delivery and cell-specific targeting: a hydrogel linked prodrug approach. *J Am Chem Soc* 2009; 131: 8781-8783
47 Jain A, Jain SK, Ganesh N, Barve J, Beg AM. Design and development of ligand-appended polysaccharidic nanoparticles for the delivery of oxaliplatin in colorectal cancer. *Nanomedicine* 2010; 6: 179-190
48 Jain A, Jain SK. In vitro and cell uptake studies for targeting of ligand anchored nanoparticles for colon tumors. *Eur J Pharm Sci* 2008; 35: 404-416
49 Efremenko AV, Ignatova AA, Borsheva AA, Grin MA, Bregadze VI, Sivaev IB, Mironov AF, Feofanov AV. Cobalt bis(dicarbollide) versus closo-dodecaborate in boronated chlorin e(6) conjugates: implications for photodynamic and boron-neutron capture therapy. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 645-652
50 Barry NP, Sadler PJ. Dicarba-closo-dodecarborane-containing half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium: biological relevance and synthetic strategies. *Chem Soc Rev* 2012; 41: 3264-3279
51 Di Meo C, Panza L, Campo F, Capitani D, Mannina L, Banzato A, Rondina M, Rosato A, Crescenzi V. Novel types of carborane-carrier hyaluronan derivatives via "click chemistry". *Macromol Biosci* 2008; 8: 670-681

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录. 在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (编辑部主任: 李军亮 2012-03-08).

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3081-3086
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

功能性消化不良与精神心理因素的相关性及中药的干预作用

李 勇, 贺丹军, 魏睦新

李勇, 贺丹军, 南京医科大学第一附属医院临床心理科 江苏省南京市 210029
魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029
魏睦新, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合治疗消化系癌前病变和胃肠动力性疾病的基础与临床研究.
江苏省中医局基金资助项目, No. 2009(EE09)
作者贡献分布: 此综述由魏睦新指导写作方向; 李勇负责文献查阅、论文写作; 魏睦新与贺丹军进行修改和补充.
通讯作者: 魏睦新, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科.
weimuxin@njmu.edu.cn
收稿日期: 2012-07-11 修回日期: 2012-08-22
接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-18

Advances in understanding the relationship between functional dyspepsia and mental factors

Yong Li, Dan-Jun He, Mu-Xin Wei

Yong Li, Dan-Jun He, Department of Psychiatry, the People's Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the People's Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: the Foundation of Chinese Medicine Council of Jiangsu Province, No. 2009 (EE09)
Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the People's Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn
Received: 2012-07-11 Revised: 2012-08-22
Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-18

Abstract

The co-morbidity of functional dyspepsia (FD) and mental disorders is 42%-61%. Growing evidence shows that visceral hypersensitivity and abnormality of brain gut peptides are possibly responsible for the interactions between FD and mental disorders, and the brain-intestine axis plays a crucial role in the development of visceral pain. Functional magnetic resonance imaging is a novel and effective tool for studying visceral hypersensitivity. Gastric pain activates a wide range of cortical and subcortical structures, including the cortex of frontal lobe, anterior cingulate cortices, insula, thalamus and amygdala. Several studies show that selected serotonergic antidepressants and some traditional Chinese medicine can improve the symptoms, especially pain, of FD; however, the underlying mechanisms remain unclear.

Key Words: Functional dyspepsia; Mental factors; Mechanisms

Li Y, He DJ, Wei MX. Advances in understanding the relationship between functional dyspepsia and mental factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3081-3086

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)与精神障碍的共病率达42%-61%. 精神心理因素与FD相互作用的机制与脑-肠轴的调节障碍有关, 主要包括中枢神经系统刺激-处理过程异常和脑-肠肽异常. 脑影像学研究发现FD患者内脏高敏感与中枢内脏感觉处理功能异常有关, 胃肠道疼痛刺激可引起脑部眶侧额叶皮质、扣带回前部、岛叶、背侧丘脑、杏仁核等区域异常激活. 中枢5-羟色胺能抗抑郁药物治疗FD有一定疗效. 中医学认为反复、持久的情志刺激能影响肝的疏泄, 进而影响脾胃纳化功能, 导致FD发生, 理气药、芳香化湿药、补益药、活血化瘀药等对胃肠动力有不同程度调节作用.

关键词: 功能性消化不良; 精神心理因素; 机制

李勇, 贺丹军, 魏睦新. 功能性消化不良与精神心理因素的相关性及中药的干预作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3081-3086
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3081.asp

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指起源于胃、十二指肠区域的消化不良症状, 常规检查无明显异常, 临床表现难以用器质性疾病解释, 主要症状包括餐后饱胀、早饱、上腹

■背景资料
功能性消化不良(FD)是临床常见疾病, 发病机制尚未阐明, 患者有明显消化系症状, 辅助检查却无明显异常, 患者常四处就医, 影响身心健康, 临床研究发现FD与精神心理因素关系非常密切.

■同行评议者
李勇, 副教授, 上海中医药大学附属市中医医院消化科

■研发前沿
脑影像学研究发现, FD患者内脏高敏感与中枢内脏感觉处理功能异常有关, 部分抗抑郁药和抗焦虑药可以缓解FD症状, 其机制与中枢作用有关; 胃肠动力中药通过影响某些神经递质的释放和胃肠激素的分泌调控胃肠平滑肌的运动.

痛和上腹烧灼感等, 是最常见的身心障碍之一. FD和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)都属于常见的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID), FD在普通人群的发生率达到20%-25%, 男女发病率分别为16.6%和24.4%, FD占消化科就诊人数的20%-40%[1]. FD患者常四处就医, 61.4%的FD患者就医, 其中74.1%反复就医, 服用多种药物, 但疗效不佳, 严重影响患者身心健康, 12.4%甚至不能工作或上学, 同时消耗了大量的医疗资源[2,3]. 因此, FD正在成为精神心理科学和消化科学的研究热点, FD发病机制尚未阐明, 其症状的产生与多种生理、病理改变有关, 如胃肠动力异常、内脏感觉过敏、脑-肠轴调节障碍、炎症、社会心理因素和应激等[1]. 随着近年来国内外学者对发病过程中生理-心理-社会医学模式的重视、脑-肠轴概念的明确以及越来越多关于胃肠道症状与精神心理因素关系的研究发现精神心理因素与FD密切相关.

1 流行病学调查结果

流行病学调查发现FD与精神障碍共病的发生率高达42%-61%, 常见的有焦虑障碍、抑郁障碍、躯体形式障碍等, 但器质性消化不良与精神障碍的共病率仅为25%[1]. 门诊FD患者精神障碍共病率为15.5%[4], 住院FD患者抑郁和/或焦虑共病率为54.2%[5]. FD症状严重程度与情绪状态相关联, FD的症状严重性、胃扩张不适阈值降低、胃的运动功能、体质量减轻与抑郁、被虐待史密切相关[6]. FD患者经历的生活事件远高于对照, 生活事件所引起的负性情绪及应激状态可能是诱发因素[7]; 抑郁和焦虑使迷走神经张力降低、胃排空障碍、胃肠感觉过敏、疼痛阈降低, 使患者消化不良症状反复加重[8]; 有疑病、强迫症状的患者过分关注症状的细微变化, 担心自己病情正在加重, 使抑郁、焦虑情绪与消化不良的临床症状此起彼伏[9]. 有调查发现FD患者的躯体症状与慢性疲劳、躯体化、生活质量下降存在明显相关, 躯体化是FD生活质量下降的危险因子, FD患者疑病、抑郁、焦虑、神经衰弱因子评分均高于正常人群[10]. 上述流行病学调查结果提示FD的发生、发展与精神心理因素有密切关系.

2 脑–肠轴调节障碍

FD的中枢神经机制主要与脑-肠轴调节障碍有关. 脑-肠轴是将中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统相联系的双向通路: 心理因素与胃肠道生理功能(动力和感觉)间通过脑-肠轴相互影响, 外在刺激或肠内信息通过神经链接与高级神经中枢相连, 影响胃肠感觉、动力和分泌等[11], 胃肠症状也通过脑-肠轴对情绪和行为起作用, 这种相互间的作用被称为“脑-肠互动”. 因此, 胃肠道的运动、分泌和感觉功能受植物神经系统和内分泌系统的调节, 这两个系统与情绪中枢在部位上有多种重叠, 故易受内外环境刺激及情绪因素的影响, 是心身相关最敏感的器官. FD的脑-肠轴调节障碍的研究主要包括中枢神经系统刺激-处理过程异常和脑肠肽异常[12].

2.1 中枢神经系统刺激-处理过程异常

新的脑显像技术可以使人们初步了解大脑皮层处理内脏感觉信息的部位, 通过与正常人的比较, 获得一些FGID与感觉相关的发病机制. 现已开展的技术包括功能性磁共振(functional magnetic resonance Imaging, fMRI)、正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层扫描技术(single photon emission computerized tomography, SPECT)等. 脑成像技术研究发现, 边缘系统和额叶等神经结构参与脑-肠神经网络联系, 特别是迷走背丛与前脑、脑干内神经中枢的广泛神经联系, 可以解释情绪状态、心理社会应激因素对胃肠功能的影响[13]. 研究发现伤害性内脏扩张主要激活与不愉快的情感及自主神经反应有关的区域, 而且消化系的不同部位对于扩张刺激引起的皮质激动区域也不尽相同[14]. Smith等[15]根据刺激区域及研究对象分组进行内脏感觉的研究, 结果表明, 食管扩张主要激动初级感觉和运动皮质, 而下消化道扩张主要激动两侧额叶前部及额叶眶部皮质. Vandenberghe等[16]通过PET技术发现, 压力性结肠扩张诱发内脏感觉和情感, 与脑的某些特定区域的活动有关, 这些区域包括边缘系统及其相关皮质, 如额叶前部、扣带回前部、顶叶皮质、岛叶、脑桥和小脑等. 虽然内脏感觉与躯体感觉会引起不同区域的脑皮质激动, 但似乎内脏疼痛与躯体疼痛引起的脑皮质激动区域存在部分交叉, 使用fMRI技术对内脏性疼痛和躯体性疼痛进行比较, 发现内脏和躯体的疼痛性刺激激动了一个相似的神经网络包括次级躯体感觉区、顶叶皮质、丘脑、基底节和小脑等, 内脏性的疼痛而非躯体性的疼痛激动了两侧初

级躯体感觉皮质的下部、两侧初级运动皮质及扣带回前部的区域[17]. 使用PET技术进行胃扩张与脑皮质激动区域的研究, 发现随着扩张刺激增加, 在丘脑、双侧岛叶、扣带回前部皮质、尾状核、脑干导管周围灰质、小脑及枕部皮质可观察到激动的增加[18]. 提示胃扩张激动的区域与处理躯体性疼痛的区域有相关性, 支持脑具有一个疼痛共同网络的观点.

FD患者对刺激的处理活化模式与正常人无明显差异, 但对痛觉的敏感性增强, 疼痛性的刺激引起大脑某些区域的异常激动, 表明其大脑处理传入信号的过程存在异常[19]. 有研究利用fMRI技术了解到, 对健康人扩张胃或直肠出现疼痛或不适时, 可激活颞上回、脑岛、杏仁核、眶额皮质、小脑等与内脏痛有关的中枢结构[20], 而FD患者在较低的扩张压力下即可激活这些痛觉中枢, 且其激活程度较健康人更高, 提示FD患者的内脏高敏感也可能与大脑皮层内脏感觉处理功能异常有关. Kern等对11例胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者和15例健康对照组进行食管内灌注, 并以fMRI检查大脑皮质活动, 发现GERD患者fMRI信号增加量显著高于正常对照组, GERD患者在出现烧心感时的颞部fMRI信号与对照组阈值下的酸暴露刺激时的颞部信号有显著差异, 被激动的皮质区域包括感觉/运动区、顶枕部、扣带回和前额叶以及岛叶等, 与对照组的阈值下的酸暴露相比, GERD患者酸暴露引起的激动更强更快一些[21]. Mertz等以16名健康志愿者和18例IBS患者为研究对象, 分别在非疼痛性及疼痛性直肠扩张期间进行fMRI检查, 结果显示, 在大多数受试者中, 直肠刺激引起活动增强的部位有扣带回前部、额前皮质、岛叶、背侧丘脑, 但与对照组相比, IBS患者扣带回前部活化的程度要更显著. 有研究比较了26例IBS患者与11例正常人在直肠气囊扩张后激动区域分布、范围及强度的差别, 发现IBS患者在岛叶皮质、前额叶皮质及丘脑的激动高于正常对照, 同时也发现一些IBS患者对于疼痛性直肠气囊扩张表现出内脏高敏感性[22]. 以上研究结果提示FD患者中枢处理内脏感觉的过程有异常, 激活部位包括眶侧额叶皮质、扣带回前部、岛叶、背侧丘脑、杏仁核等, 但以往研究对于激活的区域尚存在争议[23].

2.2 脑肠肽异常 脑肠肽又叫胃肠激素, 既存在于消化系中, 也存在于中枢系统中, 迄今已发现60余种, 如血管活性肠肽、胃动素(motilin, MOT)、生长抑制素、降钙素基因相关肽和神经肽Y等, 目前研究认为脑肠肽参与了精神应激对胃肠功能的影响[24]: (1)胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)和生长抑素(somatostatin, SS)是两种广泛分布于胃肠道及中枢神经系统中. 脑肠肽(具有神经递质和胃肠激素双重作用)通过与其自身受体相结合, 刺激内外分泌、胃肠运动等, 起着重要调节作用. 应激状态下CCK对胆汁反流的出现起十分关键的作用, 作为一种神经递质来调节胆囊的收缩功能, 可刺激胆囊收缩及Oddi氏括约肌舒张从而促进胆汁的分泌及排出, 还可刺激胰腺消化酶, 碳酸氢盐的分泌, 延缓胃排空, 抑制胃酸分泌, 减少食道下段括约肌压力. 此外, CCK增强副交感神经突触后传递, 后者促进胆囊收缩[25,26]; (2)MOT作用于特异性受体, 促进胞内钙库释放钙离子, 从而引起胃肠平滑肌细胞收缩, MOT促进胃肠运动和排空, 引起胆囊收缩和十二指肠运动, 加强回、结肠的运动, 使结肠内压力和电活动增加. 临床试验表明应激使MOT水平显著升高, 可导致胃肠动力失调[27]; (3)血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是抑制性神经递质, 与胃肠道的靶细胞受体结合后, 激活c-AMP依赖性蛋白激酶, 对胃肠运动起抑制性调节作用. VIP可引起胃容受性舒张, 松弛胃肠道平滑肌, 抑制结肠和直肠的紧张性, 研究证实应激后大鼠血中的VIP增高, 抑制结肠收缩[28,29]; (4)SS在胃肠道具有广泛而复杂的作用, 以循环激素和旁分泌两种方式发挥抑制作用, 不仅可以抑制胃肠道的运动, 而且可以抑制胃肠激素的释放. 在心理应激情况下, 大鼠的下丘脑和胃窦的SS合成显著增加[30]; (5)降钙素基因相关肽是内源性神经肽, 可产生多种生物学作用, 在胃的各层组织中均有分布, 肌层明显高于黏膜层, 来自壁内神经的降钙素基因相关肽可能主要是抑制胃肠道的运动和调节分泌, 而来自脊髓传人入神经源性的降钙素基因相关肽主要支配血管, 增加黏膜血流量. 心理应激可以使降钙素基因相关肽的水平升高, 参与对胃肠动力的影响[31]; (6)神经肽Y, 噪声应激能提高神经肽Y的浓度水平, 影响狗餐后胃和小肠的运动, 延长移行性复合运动波的恢复, 导致胃排空的减慢[32].

一方面, 精神心理应激通过自主神经系统和HPA轴影响胃肠道功能, 甚至还可以通过神经免疫系统影响胃肠道黏膜的完整性和屏障功能; 另一方面, 胃肠道的神经-免疫-内分泌网络信

■创新盘点

心理因素与FD相互作用的机制与脑-肠轴的调节障碍有关, 脑影像学研究发现胃肠道疼痛刺激可引起脑部眶侧额叶皮质、扣带回前部等区域异常激活, 再摄取抑制剂(SSRI)作用于中枢5-羟色胺(5-HT)能通路, 该通路与FD内脏敏感相关脑区大部分重叠, 抗抑郁药可能通过改变5-HT通路相关脑区功能达到治疗FD内脏敏感的效果.

■应用要点
中枢影像学技术可用于FD与心理因素相关发病机制的研究; 中药和抗抑郁药中枢和外周神经分子水平作用机制值得进一步研究; 理气药、芳香化湿药、补益药、活血化瘀药等对胃肠动力有不同程度的调节作用, 不良反应小, 具有广阔应用前景.

号通过迷走和脊髓的传入神经到大脑, 影响中枢对内脏刺激的感知[33,34], 其中, 黏膜肥大细胞在其中发挥着重要作用. 已知应激、过敏、感染、炎性反应及自主神经系统兴奋可通过释放神经肽、免疫球蛋白和细胞因子等激活肥大细胞, 继之释放多种信号分子包括组胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)以及蛋白酶, 这些信号系统的改变可能参与FGID的发病进程. 临床及动物实验均发现, 肠道感染可导致肠道黏膜肥大细胞持续增殖, 精神应激是导致肥大细胞活化脱颗粒的重要诱因, 同时伴有机体内脏对伤害性刺激的高反应性[35]. 急、慢性应激均可导致实验大鼠食管黏膜上皮细胞间隙的增宽, 过程中伴有黏膜肥大细胞的活化、脱颗粒和黏膜炎性反应. 应激可以导致HPA轴的皮质激素或炎性细胞因子水平增加, 诱发消化系黏膜低度炎性反应和免疫应答, 进一步诱发肠神经系统的重塑, 从而使患者产生持久的疼痛症状和内脏高动力状态[34]. 黏膜肥大细胞通过与去甲肾上腺素能、胆碱能和肽能神经末端的紧密连接而发挥作用, 肥大细胞和神经末梢空间和功能关系的持久性改变可能是FGID患者症状持久反复的重要机制.

总之, 消化系功能的调节受中枢和外周的共同影响: 脑-肠轴的下行传递实现心理因素参与消化道功能调节, 而其上行传递则使得外周的神经-免疫-内分泌调节网络信号到达中枢, 影响大脑对内脏刺激的感知, 2者之间的相互作用构成了精神心理障碍与FGID共病的基础[7].

3 抗抑郁药对FD的疗效

由于FD发病机制尚不清楚, 药物治疗个体差异很大, 以往采用抑酸剂、促胃肠动力剂、根除幽门螺杆菌治疗等, 部分患者治疗后消化不良症状仍不能缓解, 症状反复发作或持续存在. 越来越多的研究探讨抗抑郁药治疗FD, 抗抑郁治疗不仅能改善情绪状态而且能改善FD症状, 显著地改善抑郁焦虑症状, 缓解胃肠动力障碍, 明显改善消化不良症状. 目前较多选用的是具有较好的对抗焦虑作用的抗抑郁药物, 如三环抗抑郁药、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、西酞普兰等高选择性脑内5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 其中, 帕罗西汀是强效的选择性5-HT再摄取抑制剂, 临床用来治疗抑郁症, 但目前在FD伴严重精神症状患者中被广泛应用[36,37]. 胃顺应性损伤是FD的病理生理机制之一, 在健康志愿者中帕罗西汀已被证实有增强胃顺应性的作用, 帕罗西汀可以增强胃的餐后容受能力, 减轻有餐后不适综合征的FD患者的症状, 帕罗西汀促进胃舒张, 作用于近端胃, 并减轻消化不良症状[38]. SSRI作用于中枢5-HT能通路, 5-HT神经元胞体集中在低位脑干的背内侧中缝核内, 纤维投射到纹状体、丘脑、杏仁核、海马、尾核、部分大脑皮层和小脑皮层, 与前述FD内脏敏感相关脑区大部分重叠, 但两者之间的关系存在争议[39], 推测SSRI通过改变5-HT通路相关脑区功能到达治疗FD内脏敏感的效果, 但这些发现仍需进一步的研究证实[40]. 由于目前这方面的研究资料还不够全面, 各国学者在精神科药物治疗FD的问题上尚未能达成最终共识. 但在目前传统疗法治疗FD效果不佳的情况下, 抗焦虑和抑郁药物以及与心理治疗的联合应用的确是一条很有希望的途径[41].

4 中国传统医学治疗FD

中医学非常重视情志因素与胃肠疾病的关系, 认为脾胃运化功能正常与否, 与脾的升清与胃的降浊之间是否协调平衡密切相关, 而肝的疏泄可直接影响脾升胃降的生理功能. 同时, 肝的疏泄功能具有调畅情志的作用, 反复、持久的情志刺激, 即能影响肝的疏泄, 引起肝失疏泄的病理变化, 进而影响脾胃纳化功能, 导致本病的发生[42].

近年来, 有关中药对胃肠动力影响方面的研究逐渐增多, 主要通过动物造模观察胃排空、肠推进功能和检测胃肠激素等方法, 观察中药单味药及复方的促胃肠动力作用, 研究发现很多种类的中药如理气药、芳香化湿药、补益药、活血化瘀药等对胃肠动力有不同程度的促进作用[43]. 如入肝胆经的中药有香附、青皮、陈皮、橘核、郁金等, 入脾经的中药有苏梗、木香、柿蒂等, 入大、小肠经的中药有枳实、枳壳、大腹皮厚朴等, 这些药物通过疏肝、利胆、和胃、厚肠皆能促进胃肠动力[44].

单味中药研究证实: 木香可增强小鼠胃肠推进运动, 增大离体大鼠的回肠收缩幅度. 枳实可改善FD大鼠的胃排空, 绿衣枳实萃取液可促进小鼠胃排空和小肠推进, 其机制可能与胃窦组织P物质和MOT增加及VIP减少有关[45]. 低浓度砂仁水提取液有较强的促胃肠动力的作用, 随其浓度升高, 促胃肠运动作用逐渐减弱. 白术水煎剂可增强结肠收缩, 并呈浓度依赖性, 其机

制可能与VIP、SS的变化有关. 藿香能促进术后胃肠功能的恢复, 降低妇科术后患者胃肠功能紊乱的发生率, 其机制可能与调控胃泌素、VIP水平相关[46]. 黄芪可增加离体大鼠十二指肠收缩幅度及频率, 促进肠蠕动作用. 厚朴可升高兔离体胃底平滑肌张力, 加速胃蠕动[47]. 中药方剂研究发现: 大承气汤有促进胃底平滑肌运动、加速胃排空作用. 加味四逆散可改善肝硬化患者的胃动力障碍、调节血清MOT、VIP、SS等胃肠激素水平[48]. 部分中药方剂对胃肠运动功能的调节是双向的, 即: 既兴奋低下的胃肠运动, 又抑制过亢的胃肠运动[49,50]. 实验证明, 半夏泻心汤、四逆散和参苓白术散枳实消痞丸对胃肠运动具有双向调节作用. 其作用可能与其增加血清胃泌素及血浆MOT的含量有关. 中药在我国已有几千年的历史, 并且在临床上取得了显著的成绩. 以上仅列了一些常用的促进胃肠动力的中药和方剂, 尽管其机制还不十分清楚, 但是其疗效肯定, 不良反应低, 有着广阔的应用前景.

5 结论

总结近年来FD与精神心理因素相关的研究, 可以看出: 流行病学调查结果显示FD与精神障碍共病率较高, 包括焦虑障碍、抑郁障碍、躯体形式障碍等; 精神心理因素与FD相互作用的机制与脑-肠轴调节障碍有关, 主要包括中枢神经系统刺激-处理过程异常和脑肠肽异常; 脑影像学是研究FD的重要工具, FD患者内脏高敏感可能与中枢内脏感觉处理功能异常有关, 疼痛性的刺激引起大脑某些区域的异常激动, 激活部位包括眶侧额叶皮质、扣带回前部、岛叶、背侧丘脑、杏仁核等, 与中枢5-HT能通路大部分重叠, 临床研究也发现中枢5-HT能抗抑郁药物治疗FD有一定疗效. 中医学认为反复、持久的情志刺激能影响肝的疏泄, 引起肝失疏泄的病理变化, 进而影响脾胃纳化功能, 导致FD的发生. 理气药、芳香化湿药、补益药、活血化瘀药等对胃肠动力有不同程度的促进作用. 中药主要通过影响某些神经递质的释放和胃肠激素的分泌调控胃肠平滑肌的运动, 但心理因素与FD相互作用的机制尚待进一步研究, 如FD还有哪些脑肠肽、激素等神经体液因子在应激、不良情绪状态下发生变化有待研究; 中枢影像学研究较少, 结果差异大, 可扩大样本量进行对比研究; 中药和抗抑郁药的中枢和外周的分子水平作用机制有待研究. 探讨心理因素与FD相关的中枢机制, 对揭示FD中枢病理机制有重要意义, 为治疗FD提供新思路.

■名词解释

脑-肠轴: 大脑(中枢神经系统)和胃肠道(肠神经系统和自主神经系统)之间双向的神经连接, 通过脑肠肽等信号, 将大脑的情感、认知中枢和外周的胃肠道功能状态连接起来.

6 参考文献

1 Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 175-190

2 Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244

3 梁谷, 梁列新, 覃江. 我国不同人群功能性胃肠病患病率及其影响因素研究进展. 中国全科医学 2011; 14: 1275-1278

4 Okumura T, Tanno S, Ohhira M, Tanno S. Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 187-194

5 Lee YY, Chua AS. Investigating functional dyspepsia in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 239-245

6 Ringel Y, Drossman DA, Leserman JL, Suyenobu BY, Wilber K, Lin W, Whitehead WE, Naliboff BD, Berman S, Mayer EA. Effect of abuse history on pain reports and brain responses to aversive visceral stimulation: an FMRI study. *Gastroenterology* 2008; 134: 396-404

7 邱慧彬, 孙涛, 金博. 精神心理因素与功能性胃肠疾病的研究进展. 医学综述 2011; 17: 2143-2145

8 李迎春, 赵宝龙, 周红, 王军, 王萍, 王井红. 心理状态变化与自主神经功能改变及胃电节律紊乱在功能性消化不良中的相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2063-2066

9 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466

10 段丽萍. 心理应激在功能性胃肠病发病中的潜在机制. 中华消化杂志 2011; 31: 361-363

11 Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006; 131: 1925-1942

12 Van Oudenhove L, Dupont P, Vandenberghe J, Geeraerts B, van Laere K, Bormans G, Demyttenaere K, Tack J. The role of somatosensory cortical regions in the processing of painful gastric fundic distension: an update of brain imaging findings. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 479-487

13 Van Oudenhove L, Coen SJ, Aziz Q. Functional brain imaging of gastrointestinal sensation in health and disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3438-3445

14 Marciani L. Assessment of gastrointestinal motor functions by MRI: a comprehensive review. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 399-407

15 Smith JK, Humes DJ, Head KE, Bush D, White TP, Stevenson CM, Brookes MJ, Marciani L, Spiller RC, Gowland PA, Francis ST. fMRI and MEG analysis of visceral pain in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 648-e260

16 Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132: 1684-1693

17 Liu ML, Liang FR, Zeng F, Tang Y, Lan L, Song WZ. Cortical-limbic regions modulate depression and

■同行评价

FD与精神心理因素的相关性是当前消化医师研究的热点和难点，FD是临床常见疾病，也对患者身心健康造成了较大危害，对此项研究进行总结分析，并提出具有建设性的建议和意见对临床具有一定的现实意义.

anxiety factors in functional dyspepsia: a PET-CT study. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 35-40

18 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Bormans G, Vanderghinste D, Van Laere K, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15)O-PET study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 913-924

19 Min DK, Tuor UI, Chelikani PK. Gastric distention induced functional magnetic resonance signal changes in the rodent brain. *Neuroscience* 2011; 179: 151-158

20 Fruehauf H, Menne D, Kwiatek MA, Forras-Kaufman Z, Kaufman E, Goetze O, Fried M, Schwizer W, Fox M. Inter-observer reproducibility and analysis of gastric volume measurements and gastric emptying assessed with magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 854-861

21 Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 145-164

22 Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2012; 47: 862-871

23 Wilder-Smith CH. The balancing act: endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2011; 60: 1589-1599

24 Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007; 117: 33-40

25 Dizdar V, Spiller R, Singh G, Hanevik K, Gilja OH, El-Salhy M, Hausken T. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in Giardia-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 883-891

26 Chua AS, Keeling PW. Cholecystokinin hyperresponsiveness in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2688-2693

27 Bian ZX. Novel insights about the mechanism of visceral hypersensitivity in maternally separated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 593-596

28 Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 369-378

29 Wei M, Fujiki K, Ando E, Zhang S, Ozaki T, Ishiguro H, Kondo T, Nokihara K, Wray V, Naruse S. Identification of key residues that cause differential gallbladder response to PACAP and VIP in the guinea pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G76-G83

30 Helmreich DL, Tylee D. Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. *Horm Behav* 2011; 60: 284-291

31 Tsang SW, Zhao M, Wu J, Sung JJ, Bian ZX. Nerve growth factor-mediated neuronal plasticity in spinal cord contributes to neonatal maternal separation-induced visceral hypersensitivity in rats. *Eur J Pain* 2012; 16: 463-472

32 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1270-1278

33 冷玉鑫, 卫艳予, 周淑佩, 段丽萍. 联用肠道旋毛虫感染和急性应激构建肠易激综合征大鼠模型. 中华医学杂志 2009; 89: 2992-2996

34 Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 41-48

35 Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martínez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-1175

36 Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T. [Pathogenesis and management of functional dyspepsia]. *Nihon Rinsho* 2010; 68: 1391-1401

37 Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, Abraham BP, Howden CW, Moayyedi P, Prather C. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 3-15

38 Talley NJ, Herrick L, Locke GR. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 5-8

39 Kawata H, Oka T. [The use of psychotropic drugs for functional gastrointestinal disorders: are they beneficial?]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 84-88

40 Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011; 83: 547-552

41 Passos Mdo C, Duro D, Fregni F. CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician* 2008; 11: 597-609

42 魏睦新, 王平. 胃肠动力中药的基础与临床. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2011: 3-6

43 刘振清, 魏睦新. 胃肠动力中药的作用机制研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 62-64

44 顾媛媛, 李春婷. 中药促胃肠动力作用研究概述. 实用中医药杂志 2010; 26: 215-216

45 袁莉, 赵忠. 中医药与胃肠动力. 北方药学 2011; 8: 55-55

46 王瑞萍, 唐方. 藿香与陈皮不同比例合煎水提物对大鼠胃肠运动的影响. 中国实验方剂学杂志 2010; 16: 98-100

47 王光明, 姬爱冬. 黄芪对脾虚大鼠胃肠道动力的作用, 中药药理与临床 2008; 24: 54-55

48 苏全武. 加味四逆散治疗肝硬化患者胃肠动力障碍的临床观察. 湖北中医杂志 2008; 30: 33-34

49 唐晓晓, 吴天慧, 王尚书, 唐明. 理气中药改善胃肠动力的研究进展. 国际中医中药杂志 2011; 33: 956-957

50 Qin F, Huang X, Ren P. Chinese herbal medicine modified xiaoyao san for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1320-1325

编辑 李军亮 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3087-3094
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

草苁蓉乙醇提取物对大鼠非酒精性脂肪性肝病的保护作用及机制

张炜煜, 朴熙绪, 金海燕, 李成浩, 金爱花, 韩红梅

张炜煜, 吉林省疾病预防控制中心 吉林省长春市 130062
朴熙绪, 金海燕, 李成浩, 金爱花, 韩红梅, 延边大学附属医院消化内科 吉林省延吉市 133000
张炜煜, 硕士, 主要从事慢性肝病的基础与临床研究.
吉林省科技发展计划基金资助项目, No. 200805137
作者贡献分布: 本课题由朴熙绪与金海燕设计; 文献检索、实验及数据收集由张炜煜、李成浩、金爱花及韩红梅完成; 论文撰写和统计分析由张炜煜与朴熙绪完成.
通讯作者: 朴熙绪, 教授, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院消化内科. xixupiao@yahoo.com.cn
电话: 0433-2660061
收稿日期: 2012-09-07 修回日期: 2012-10-08
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Protective effect of boschniakia rossica ethanol extract on nonalcoholic fatty liver disease in rats and mechanisms involved

Wei-Yu Zhang, Xi-Xu Piao, Hai-Yan Jin, Cheng-Hao Li, Ai-Hua Jin, Hong-Mei Han

Wei-Yu Zhang, Jilin Provincial Center for Disease Prevention and Control, Changchun 130062, Jilin Province, China
Xi-Xu Piao, Hai-Yan Jin, Cheng-Hao Li, Ai-Hua Jin, Hong-Mei Han, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China
Supported by: the Science and Technology Development Project of Jilin Province, No. 20085137
Correspondence to: Xi-Xu Piao, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. xixupiao@yahoo.com.cn
Received: 2012-09-07 Revised: 2012-10-08
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To assess the protective effect of boschniakia rossica ethanol extract (BREE) on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats and explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Fifty SD rats were randomly and equally divided into five groups: normal group, model group, and three BREE groups. The normal group was fed a normal diet, and the model group and BREE groups were fed a diet with choline-deficient amino acid-defined (CDAA) for 8 wk to induce NAFLD. From the second week, the three BREE groups were intragastrically administered with high- (500 mg/kg), medium- (250 mg/kg) and low-dose (125 mg/kg) BREE daily. At the end of the 8th week, portal vein blood and liver tissue samples were taken from all the rats. Serum biological parameters were determined routinely, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) was determined by ELISA. Expression of CYP 2E1, α-smooth muscle actin (α-SMA), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in liver tissue were determined by immunohistochemistry, and pathological changes in liver tissues were detected by HE staining.

RESULTS: The levels of alanine aminotransferase, aspartate transaminase, total bile acids, TNF-α in serum and CYP 2E1 expression in liver tissue were lower significantly in the high-dose BREE group than in the model group (41.31 ± 12.32 *vs* 67.92 ± 1.28, 42.12 ± 6.32 *vs* 74.12 ± 5.20, 68.20 ± 32.62 *vs* 129.56 ± 23.12, all $P < 0.01$; 31.20 ± 2.44 *vs* 70.04 ± 12.62, $P < 0.05$; 1.20 ± 0.44 *vs* 5.30 ± 2.62, $P < 0.01$), and in the high-dose BREE group than in the low-dose BREE group (all $P < 0.05$). Expression of α-SMA, TGF-β1 and TIMP-1 was detectable in liver tissue in the model group, but not in the three BREE groups and normal group. Rats of the model group showed severe fatty liver degeneration and necrosis, infiltration of a large number of inflammatory cells in portal area, and varying degrees of improvement of these hepatic pathologic lesions were observed in the BREE groups.

CONCLUSION: BREE has a significant protective effect on CDAA-induced NAFLD in rats possibly via mechanisms related to decreasing expression of liver CYP-2E1 and serum TNF-α levels. The observation that BREE inhibited the expression of α-SMA, TGF-β1 and TIMP-1 in liver tissue in rats with NAFLD suggests that BREE may have anti-non alcoholic liver fibrosis effect.

Key Words: Boschniakia rossica; Non-alcoholic fatty liver disease; Liver fibrosis

■背景资料
非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)可经过脂肪性肝炎发展为肝硬化和肝癌, 现已成为威胁人类健康和生命的常见病. 对本病的治疗多强调饮食、运动等生活方式的改善, 尚无安全和有效的治疗药物. 因此, 开发NAFLD防治药物的研究具有重要的临床意义.

■同行评议者
张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■研发前沿
NAFLD的发生首先是由肥胖、糖尿病、高血脂等代谢异常疾病导致肝细胞内脂肪过度堆积, 其次是脂质过氧化和氧化应急破坏肝细胞, 使疾病进展为肝炎, 肝硬化. 针对这些发病的不同环节开发改善代谢的药物和抗氧化药物一直是全世界非酒精性脂肪性肝病治疗领域的热点.

Zhang WY, Piao XX, Jin HY, Li CH, Jin AH, Han HM. Protective effect of boschniakia rossica ethanol extract on nonalcoholic fatty liver disease in rats and mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3087-3094

摘要

目的: 探讨草苁蓉(boschniakia rossica, BR)乙醇提取物(boschniakia rossica ethanol extract, BREE)对大鼠非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的保护作用及其机制.

方法: 50只SD大鼠随机分为5组, 每组10只. 正常组普通饲料喂养, 模型组和高中低剂量BR组均以改良氨基酸及胆碱缺乏(choline-deficient amino acid-defined, CDAA)的饲料喂养8 wk. 实验第2周始高、中、低剂量BR组分别按大鼠体质量每日给予500、250、125 mg/kg的BREE灌胃. 实验第8周末, 全部大鼠经门静脉采血和取肝组织标本, 常规方法检测血清生化指标, ELISA法测定血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 免疫组织化学染色观察肝组织细胞色素P4502E1(CYP 2E1)、α-平滑肌激动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)及组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达, HE染色观察肝组织病理变化.

结果: 高剂量BREE组血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)和总胆汁酸(total bile acids, TBA)的水平显著低于模型组(41.31±12.32 *vs* 67.92±1.28, 42.12±6.32 *vs* 74.12±5.20, 68.20±32.62 *vs* 129.56±23.12, 均$P<0.01$); 高剂量BREE血清TNF-α水平显著低于模型组(31.20±2.44 *vs* 70.04±12.62, $P<0.05$); 高剂量BREE组肝组织CYP 2E1表达水平显著低于模型组(1.20±0.44 *vs* 5.30±2.62, $P<0.01$); 高剂量BREE组血清ALT、AST、TBA、TNF-α和肝组织CYP 2E1表达水平均低于低剂量组(均$P<0.05$); 模型组肝组织α-SMA、TGF-β1及TIMP-1均呈阳性, 而BR组及正常组均呈阴性; 模型组肝组织呈重度脂肪变性及坏死, 汇管区大量炎症细胞浸润, 而不同剂量BREE组的这些病理改变呈不同程度的改善.

结论: BREE对改良CDAA诱导的大鼠NAFLD有明显的保护作用, 其机制可能与下调肝组织CYP 2E1表达和血清TNF-α有关; BREE对大鼠NAFLD肝组织α-SMA、TGF-β1及TIMP-1的表达有抑制作用, 提示具有抗非酒精性脂肪性肝病纤维化的作用.

关键词: 草苁蓉; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化

张炜煜, 朴熙绪, 金海燕, 李成浩, 金爱花, 韩红梅. 草苁蓉乙醇提取物对大鼠非酒精性脂肪性肝病的保护作用及机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3087–3094
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3087.asp

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为常见的慢性肝病之一, 通过单纯性脂肪肝, 脂肪性肝炎和肝纤维化过程, 最终可发展成肝硬化和肝癌[1-5], 因此NAFLD防治领域的研究备受国内外关注. 草苁蓉(boschniakia rossica, BR)是一种主要生长在我国长白山地区的贵重药用植物. 近年来研究发现, BR对D-氨基半乳糖诱导的大鼠急性肝损伤和二甲基亚硝胺、猪血清诱导的大鼠肝纤维化具有保护作用[6-8], 但BR对非酒精性脂肪性肝病有无保护作用尚不清楚. 本实验采用改良氨基酸及胆碱缺乏(choline-deficient amino acid-defined, CDAA)饮食诱导的大鼠NAFLD模型, 探讨了BR乙醇提取物(boschniakia rossica ethanol extract, BREE)对NAFLD的保护作用及其部分机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 BREE制备: BR采自吉林省长白山, 质量约800 g, 经干燥24 h, 将BR切碎后, 用900 mL/L乙醇回流提取3次/h, 温度为100 ℃, 合并3次滤液, 减压浓缩, 获得提取液, 将提取液用旋转蒸发器和真空干燥离心机减压浓缩, 获得固态BREE. 实验临用前以生理盐水分别配置成不同浓度.

1.1.2 改良氨基酸及胆碱缺乏饲料制备: 参考文献并加以改进[9,10]. 主要成分(g/kg)包括蔗糖400.0, 玉米淀粉128.0, 氢化植物油200.0, 玉米油50.0, 纤维素50.0, 糊精100.0, 酪蛋白10.0, 胱氨酸2.0; NaCl 29, $CaHPO_4$ 16.6, $MgSO_4$ 1.6, 柠檬酸钾9.9; 并含少量各种维生素, 电解质及矿物质.

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型及分组: ♀SD大鼠50只 6 wk周龄, 体质量为160-200 g, 清洁级, 由延边大学医学部实验动物中心提供. 饲养温度: 23 ℃±2 ℃; 湿度: 50%±20%; 12 h光照和黑夜循环,

表 1 不同剂量草苁蓉乙醇提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠体质量、肝脏指数的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	体质量(mg)	肝脏指数(%)
正常组	282.68 ± 16.32	3.24 ± 0.29
模型组	218.00 ± 25.46	20.12 ± 0.20[b]
BREE低剂量组	226.87 ± 12.32	15.78 ± 0.46
BREE中剂量组	248.16 ± 9.82	10.46 ± 0.20[de]
BREE高剂量组	250.33 ± 12.32	10.12 ± 0.32[de]

BREE: 草苁蓉乙醇提取物; [b]P<0.01 vs 正常组; [d]P<0.01 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* BREE低剂量组.

■相关报道
有关BR的药理及治疗肝病的报道提示, BR具有抗自由基作用, 对D-氨基半乳糖诱导的大鼠急性肝损伤和二甲基亚硝胺、猪血清诱导的大鼠肝纤维化有保护作用.

水和食物均为随意摄取. SD大鼠以普通饲料饲养1 wk后, 按体质量随机分为5组(每组10只), 正常对照组以普通饲料喂养, 模型对照组、高、中、低浓度BR以CDAA饲料喂养, 共计8 wk. 实验第2周始, 高、中、低剂量BR组分别按大鼠体质量每日给予500、250、125 mg/kg BREE, 以5 mL生理盐水溶解后灌胃, 模型组与正常组给予5 mL/只生理盐水灌胃. 每周称体质量2次, 调整相应的药物剂量. 第8周末, 所有大鼠禁食水12 h后, 水合氯醛麻醉下, 经门静脉抽血5 mL, 常规制备血清; 取出肝脏并称取质量, 留取肝脏左叶组织2块, 分别制备病理组织标本和免疫组织化学标本.

1.2.2 检测指标及方法: (1)大鼠肝脏指数 = 肝脏湿质量/大鼠体质量×100; (2)血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆汁酸(total bile acids, TBA)用日立7080全自动生化分析仪检测; (3)血清肿瘤坏死因-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)用R and D System公司ELISA检测试剂盒定量检测; (4)肝组织P4502E1(CYP 2E1)的表达采用武汉博士德公司的免疫组织化学试剂盒检测, 结果参照国际标准免疫组织化学质控活度为标准, 分别进行染色强度评分(阴性着色为0分、淡黄色为1分、浅褐色为2分、深褐色为3分)、阳性细胞数量评分(0-25%细胞染色为1分、26%-50%细胞染色为2分、51%-75%细胞染色为3分、76%-100%细胞染色为4分); 细胞染色数量分值和细胞染色强度分值乘积来表示染色指数; (5)α-平滑肌激动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)及组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达均采用武汉博士德公司的免疫组织化学试剂盒定性检测; (6)HE染色观察肝脏组织病理学改变, 肝细胞脂肪变性程度和炎症活动程度判断标准按照文献进行[11].

统计学处理 检测结果以mean±SD表示, 用SPSS10.0软件进行数据分析, 各组间比较用t检验, P<0.05差异具有显著性.

2 结果

2.1 BREE对大鼠NAFLD的保护作用

2.1.1 BREE对NAFLD大鼠肝指数的影响: 模型组的肝脏指数高于正常组(P<0.01); 高、中剂量组肝脏指数低于模型组(P<0.01)和低剂量BREE组(P<0.05, 表1).

2.1.2 BREE对NAFLD大鼠血清ALT、AST及TBA水平的影响: 模型组血清ALT、AST和TBA值明显高于正常组, 差异具有显著性(P<0.01); 与模型组比较, 高剂量BREE组血清ALT、AST、TBA和中剂量组的ALT水平明显低于模型组(P<0.01); 高剂量BREE组血清ALT、AST、TBA低于低剂量BREE组(P<0.01, 表2).

2.2 BREE对NAFLD大鼠肝组织CYP 2E1和血清TNF-α表达水平的影响 CYP 2E1在正常组大鼠肝脏不表达; 而在模型组肝脏组织中呈高表达; 与模型组比较, 高剂量和中剂量BREE组肝脏CYP 2E1的表达水平降低. 模型组大鼠血清中TNF-α水平明显高于正常组; 高剂量BREE组血清TNF-α水平明显低于模型组和低剂量BREE组, 具有统计学意义(表3).

2.3 BREE对NAFLD大鼠肝纤维化相关因子表达的影响 免疫组织化学检测发现, 模型组大鼠肝组织α-SMA、TGF-β1及TIMP-1呈不同程度的阳性表达, 正常组及不同剂量BREE组均呈阴性(图1). 本实验结果表明, BREE可能具有抗纤维化作用.

2.4 BREE对NAFLD大鼠肝脏组织病理学的影响

■**创新盘点**
利用胆碱缺乏食物诱导的大鼠动物模型来探讨BR乙醇提取物对NAFLD的药理作用及其相关机制尚属首次.

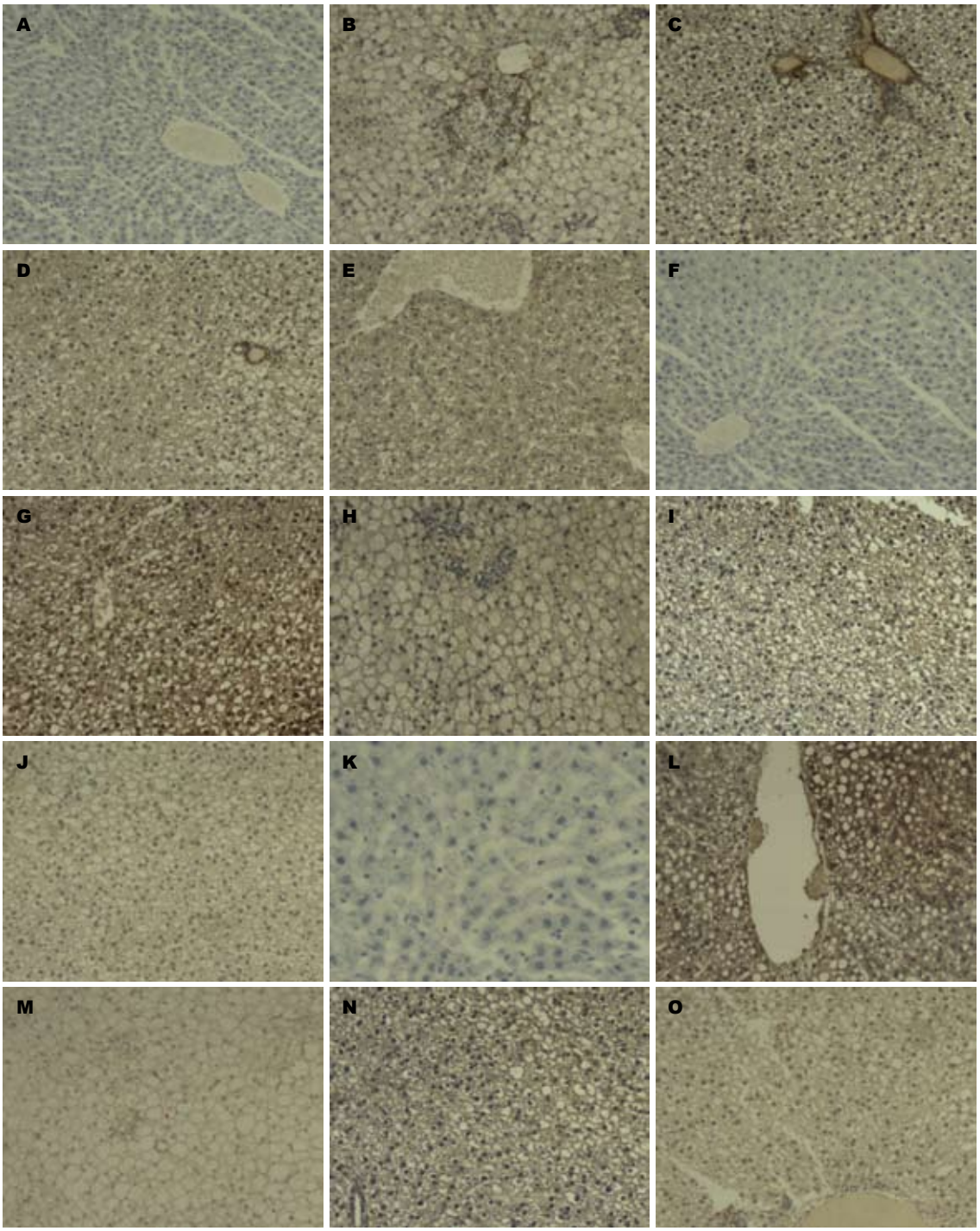


图 1 不同剂量草苁蓉乙醇提取物处理下非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化相关因子的表达(HE, ×100). A-E: α-平滑肌激动蛋白正常组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组; F-J: 转化生长因子-β1正常组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组; K-O: 组织基质金属蛋白酶抑制剂-1正常组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组.

2.4.1 肉眼观察: 正常组大鼠肝脏组织无明显变化. 模型组大鼠肝脏组织体积明显增大, 包膜紧张, 肝脏染色呈黄色, 切边油腻感. 而BREE高、中、低剂量组肝组织情况较模型组有不同程度的改善(图2).

2.4.2 HE染色光镜下观察: 正常组大鼠肝小叶结构完整, 肝索排列规则, 肝细胞形态正常; 模型组大鼠肝脏均出现重度脂肪变性, 肝细胞明显肿大, 胞浆内充满以大泡型为主的脂肪空泡或脂滴, 并伴有肝细胞的变性及坏死, 汇管区大量炎症细胞浸润, 脂肪变性细胞以汇管区周围较明显, 呈极度肿胀, 肝窦狭窄, 未见纤维间隔形成; 不同剂量BREE组与模型组大鼠肝脏比较, 大鼠肝脂肪变性程度和炎症均有不同程度的改善, 其中以高剂量组和中剂量组改善较为显著, 肝细胞变性显著减少, 仅见少许脂肪空泡及点

■应用要点
本研究为开发和利用天然中草药BR防治NAFLD提供了比较重要的实验依据, 有较好的应用前景和实用价值.

表 2 不同剂量草苁蓉乙醇提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠血清ALT、AST及TBA水平的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmmol/L)
正常组	10.17 ± 1.04	21.04 ± 6.22	80.80 ± 12.42
模型组	67.92 ± 1.28[b]	74.12 ± 5.20[b]	129.56 ± 23.12[b]
BREE低剂量组	51.02 ± 19.68	62.21 ± 7.14	112.50 ± 23.25
BREE中剂量组	45.80 ± 18.12[d]	59.22 ± 5.26	102.74 ± 23.80
BREE高剂量组	41.31 ± 12.32[de]	42.12 ± 6.32[de]	68.20 ± 32.62[de]

BREE: 草苁蓉乙醇提取物; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBA: 总胆汁酸; [b]P<0.01 *vs* 正常组; [d]P<0.01 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* BREE低剂量组.

表 3 不同剂量草苁蓉乙醇提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织CYP 2E1表达和血清TNF-α水平的影响 (n = 10)

分组	CYP 2E1(染色指数)	TNF-α(ng/L)
正常组	0.00 ± 0.00	31.44 ± 4.26
模型组	5.30 ± 2.62[b]	70.04 ± 12.62[b]
BREE低剂量组	4.80 ± 0.89	64.80 ± 5.89
BREE中剂量组	2.52 ± 0.51[de]	42.52 ± 3.51
BREE高剂量组	1.20 ± 0.44[de]	31.20 ± 2.44[de]

BREE: 草苁蓉乙醇提取物; CYP 2E1: 细胞色素P4502E1; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; [b]P<0.01 *vs* 正常组; [d]P<0.01 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* BREE低剂量组.

表 4 草苁蓉乙醇提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织脂肪变性的影响 (n = 10)

分组	F_0	F_1	F_2	F_3	计分
正常对照组	10				0
模型组				10	40[a]
BREE低剂量组			3	7	27
BREE中剂量组		2	6	2	20[ace]
BREE高剂量组		3	5	2	17[ace]

BREE: 草苁蓉乙醇提取物; [a]P<0.05 *vs* 正常组; [c]P<0.05 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* 低剂量组.

表 5 草苁蓉乙醇提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织炎症的影响 (n = 10)

分组	G_0	G_1	G_2	G_3	计分
正常对照组	10				0
模型组			3	7	27[a]
BREE低剂量组		2	8		18
BREE中剂量组	1	5	4		13[ac]
BREE高剂量组	2	6	2		10[ace]

BREE: 草苁蓉乙醇提取物; [a]P<0.05 *vs* 正常组; [c]P<0.05 *vs* 模型组; [e]P<0.05 *vs* 低剂量组.

状坏死, 汇管区无明显炎症细胞浸润. 实验结果表明, 与模型组比较, 高、中剂量BREE组大鼠肝脂肪变性程度和炎症均有不同程度的改善; 与低剂量组比较, 高、中剂量BREE组的脂肪变性程度和高剂量BREE组的炎症改善更为明显(表4, 5, 图3).

■名词解释
细胞色素P4502E1 (CYP 2E1): 细胞色素P450是一类在波长450 nm处有吸收峰的含血红素的单链蛋白质, CYP 2E1是细胞色素P450代谢酶家族中的重要一员, 在许多内源性和外源性物质代谢中起重要作用.

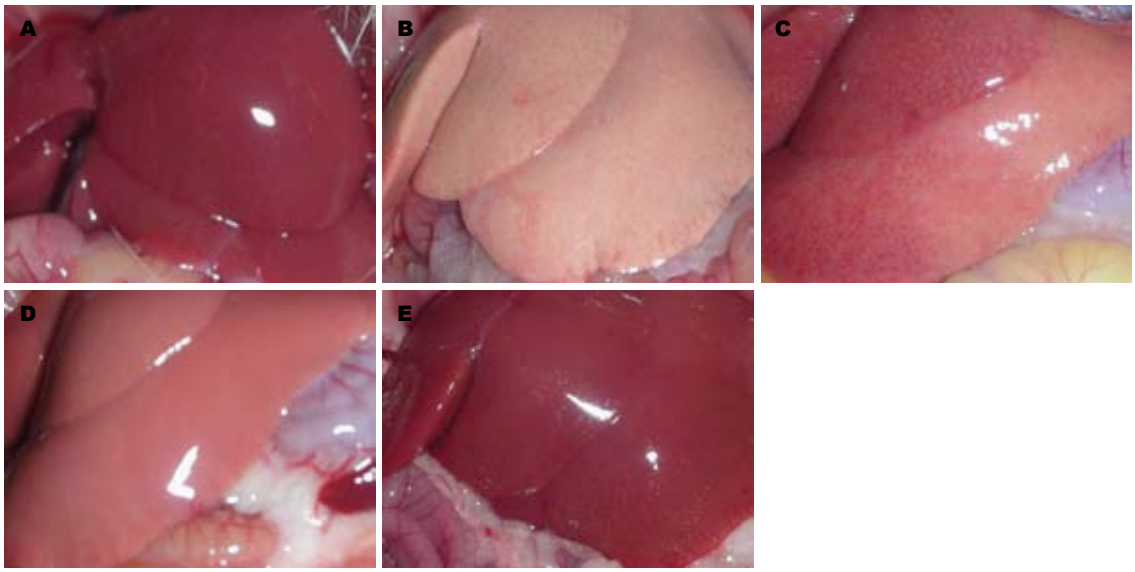


图 2 各组大鼠肝脏组织大体标本. A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量BREE组; D: 中剂量BREE组; E: 高剂量BREE组. BREE: 草苁蓉乙醇提取物.

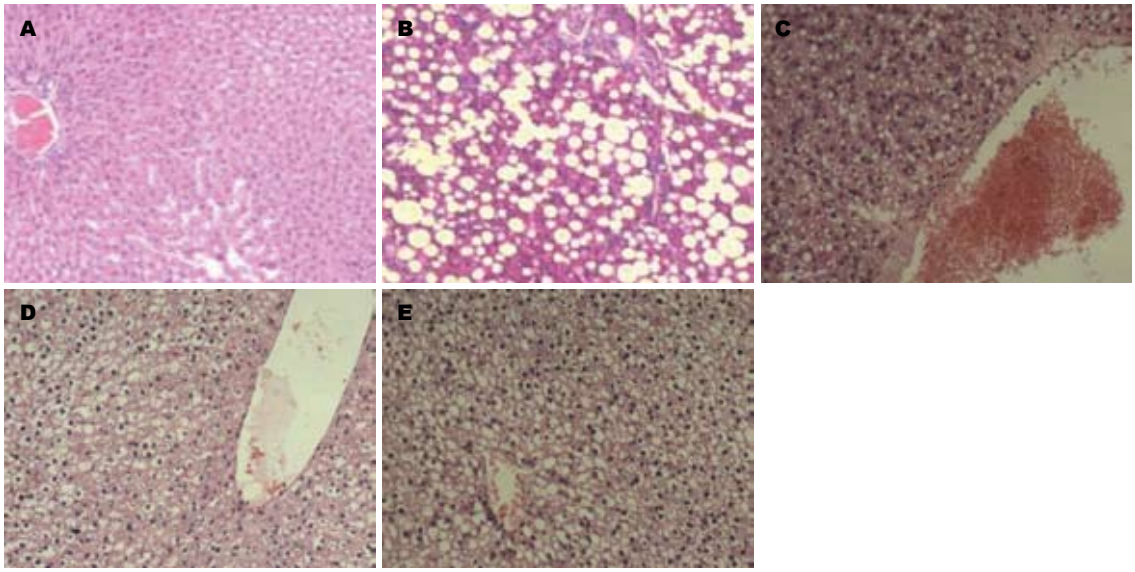


图 3 各组大鼠病理组织学表现(HE, ×100). A: 正常组; B: 模型组; C: 低剂量BREE组; D: 中剂量BREE组; E: 高剂量BREE组. BREE: 草苁蓉乙醇提取物.

3 讨论

据报道, 目前全球普通人群中NAFLD的患病率约为17%-33%[12], 约30%的非酒精性脂肪性肝炎在5-10年内发展成肝纤维化, 进而发展成肝硬化甚至肝癌[13,14]. 药物干预是NAFLD防治领域的重要和热门课题[15-19].

本实验采用改良的CDAA建立大鼠NAFLD模型, 观察了不同浓度BREE连续灌胃对大鼠NAFLD的保护作用, 发现高剂量与中剂量BREE组的大鼠血清ALT、AST、TBA水平显著低于模型组, 提示BREE可能具有维持肝细胞膜稳定性的作用. 组织病理学观察也证实高剂量与中剂量BREE能明显减轻肝脏的病理损伤, 明显减轻大鼠肝细胞脂肪变性及炎症程度, 表明BREE对NAFLD有保护作用.

细胞色素P450酶是肝脏主要代谢酶, 其中CYP 2E1在肝细胞物质代谢方面起主要作用. 在非酒精性脂肪性肝病发病过程中CYP2 E1过度表达并起重要作用[20-23]. CYP 2E1的活化使微粒体NADPH依赖的脂质过氧化增强, 并能增加肝组织的氧耗[24]. NAFLD发病过程中, CYP 2E1呈高水平表达, 在反应性氧化产物和脂质过氧化产物产生中具有重要作用, 促进肝细胞的脂肪变性[25-27]. 近年来有文献报道, BREE具有抗脂质

过氧化和清除氧自由基的作用[28]. 本实验结果发现, BREE刺激的NAFLD大鼠肝组织CYP 2E1表达显著低于模型大鼠肝组织, 提示BREE对NAFLD的保护作用可能与其降低肝脏CYP 2E1表达, 从而抑制脂质过氧化反应有关. TNF-α是一种主要由单核-巨噬细胞产生的细胞因子, 在机体抗肿瘤, 免疫调节, 组织损伤, 炎性反应等过程中发挥重要作用. 已有较多文献报道TNF-α与肥胖及胰岛素抵抗密切相关[29-33], NAFLD患者内脏脂肪组织中TNF-α显著增多[34], 血清TNF-α水平与NAFLD的肝损伤程度呈正相关[35]. 本实验中NAFLD模型大鼠血清TNF-α水平明显高于正常组, 与文献报道一致, 而高剂量BREE刺激的NAFLD大鼠血清TNF-α水平明显低于模型组, 提示BR对NAFLD的保护作用与其抑制细胞因子TNF-α, 减轻炎症反应有关.

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是引起肝纤维化的关键细胞, 在NAFLD发生发展中起着重要作用. 当肝脏受损时, 静止状态的HCSs被激活, 活化的HCSs表达α-SMA, 可产生Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白. 活化的HCSs能产生基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein-nases, MMP)和TIMP. MMPs在体内参与降解过多合成的基质胶原成分, 主要降解Ⅰ、Ⅲ型胶原; 而TIMPs抑制MMPs的功能, 从而抑制胶原的降解, 促进肝纤维化的发生[36]. 活化的HCSs还可促进肝细胞释放TGF-β1, TGF-β1可进一步促进HSCs增殖和激活, 促进细胞外基质的合成,是最重要的促肝纤维化因子之一[37]. 本实验结果表明, α-SMA、TGF-β1及TIMP-1在NAFLD模型大鼠肝脏组织均呈阳性, 而BREE不同剂量组和正常对照组大鼠肝脏组织均呈阴性. 可能因为实验周期较短, 本实验模型组没有形成肝纤维化, 没能从病理组织学角度证实BR抗非酒精性脂肪性肝纤维化的作用, 但在过去研究中已经证实BR对二甲基亚硝胺诱导和猪血清诱导的大鼠肝纤维化有保护作用, 因此本次实验中BR抑制肝组织α-SMA、TGF-β1及TIMP-1的表达, 可能提示BR具有抗非酒精性脂肪性肝纤维化的作用, 但仍需进一步证实.

4 参考文献

1 Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 121-137

2 Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-161

3 Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 Suppl 1: S4-S8

4 Chitturi S, Wong VW, Farrell G. Nonalcoholic fatty liver in Asia: Firmly entrenched and rapidly gaining ground. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 163-172

5 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285

6 李永宇, 朴熙绪, 尹宗柱. BREE对D-氨基半乳糖中毒大鼠急性肝损伤的保护作用. 延边大学医学学报 2001; 24: 90-94

7 朴熙绪, 黄红果, 朴东明. BREE对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的治疗作用 世界华人消化杂志 2005; 13: 2205-2209

8 Wu CS, Piao XX, Piao DM, Jin YR, Li CH. Treatment of pig serum-induced rat liver fibrosis with Boschniakia rossica, oxymatrine and interferon-alpha. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 122-126

9 钱晓武, 范竹萍, 汪晓红, 盛黎, 奚志峰, 邱德凯. 改良蛋氨酸胆碱缺乏饮食喂养的非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型的建立. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2983-2989

10 Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H. Immunotherapy for nonalcoholic steatohepatitis using the multiple cytokine production modulator Y-40138. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5533-5540

11 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华内科杂志 2010; 49: 275-278

12 高鑫. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合症. 国际内分泌代谢杂志 2006; 26: 73-79

13 Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162-168

14 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52

15 Mahady SE, George J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence-based approach. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 631-645

16 Dima A, Marinescu AG, Dima AC. Non-alcoholic fatty liver disease and the statins treatment. *Rom J Intern Med* 2012; 50: 19-25

17 Beaton MD. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 353-357

18 Ma T, Huang C, Zong G, Zha D, Meng X, Li J, Tang W. Hepatoprotective effects of geniposide in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63: 587-593

19 Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Li LF, Chen YP, Zheng MH. Traditional Chinese medicines benefit to non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9715-9722

20 Song HY, Mao ZM, Yang LL, Liu T, Li DF, Zhang L, Ge YL, Zheng PY, Liu P, Zhang XQ, Ji G. Dangfei liganning capsules attenuate the susceptibility of rat nonalcoholic fatty liver to carbon tetrachloride toxicity. *J Tradit Chin Med* 2011; 31: 327-333

21 Aubert J, Begriche K, Knockaert L, Robin MA, Fromenty B. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role. *Clin Res Hepatol*

■同行评价

本文初步探讨了BR乙醇提取物抗NAFLD的药理机制. 实验设计合理, 资料较完整, 内容有新意, 对临床医师有一定的参考价值.

Gastroenterol 2011; 35: 630-637
22 Min AK, Kim MK, Kim HS, Seo HY, Lee KU, Kim JG, Park KG, Lee IK. Alpha-lipoic acid attenuates methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in C57BL/6 mice. *Life Sci* 2012; 90: 200-205
23 Bell LN, Temm CJ, Saxena R, Vuppalanchi R, Schauer P, Rabinovitz M, Krasinskas A, Chalasani N, Mattar SG. Bariatric surgery-induced weight loss reduces hepatic lipid peroxidation levels and affects hepatic cytochrome P-450 protein content. *Ann Surg* 2010; 251: 1041-1048
24 Bai J, Cederbaum AI. Overexpression of CYP2E1 in mitochondria sensitizes HepG2 cells to the toxicity caused by depletion of glutathione. *J Biol Chem* 2006; 281: 5128-5136
25 Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1067-1075
26 Piao YF, Li JT, Shi Y. Relationship between genetic polymorphism of cytochrome P450IIE1 and fatty liver. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2612-2615
27 Kathirvel E, Chen P, Morgan K, French SW, Morgan TR. Oxidative stress and regulation of anti-oxidant enzymes in cytochrome P4502E1 transgenic mouse model of non-alcoholic fatty liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1136-1143
28 Tsuda T, Sugaya A, Liu YZ, Katoh K, Tanaka H, Kawazura H, Sugaya E, Kusai M, Kohno M. Radical scavenger effect of Boschniakia rossica. *J Ethnopharmacol* 1994; 41: 85-90
29 Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci* 2008; 86: E94-E104
30 Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 183-194
31 Shen SC, Chang WC, Chang CL. Fraction from Wax Apple [Syzygium samarangense (Blume) Merrill and Perry] Fruit Extract Ameliorates Insulin Resistance via Modulating Insulin Signaling and Inflammation Pathway in Tumor Necrosis Factor α-Treated FL83B Mouse Hepatocytes. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 8562-8577
32 Bogdanski P, Suliburska J, Grabanska K, Musialik K, Cieslewicz A, Skoluda A, Jablecka A. Effect of 3-month L-arginine supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor activity in patients with visceral obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 816-823
33 Sharma AK, Bharti S, Kumar R, Krishnamurthy B, Bhatia J, Kumari S, Arya DS. Syzygium cumini ameliorates insulin resistance and β-cell dysfunction via modulation of PPAR, dyslipidemia, oxidative stress, and TNF-α in type 2 diabetic rats. *J Pharmacol Sci* 2012; 119: 205-213
34 Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, Mukherjee RM, Sekaran A, Jayaraj-Mansard M, Rabella P, Rao-Guduru V, Reddy-Duvvuru N. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 266-270
35 Sato N. Central role of mitochondria in metabolic regulation of liver pathophysiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S1-S6
36 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384
37 Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, Reif S. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut* 2011; 60: 1728-1737

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇, 退稿932篇, 退稿率59.13%, 发表文章644篇, 所有文章均经过编委专家同行评议. 其中, 发表述评35篇(5.43%), 基础研究135篇(20.96%), 临床研究71篇(11.02%), 焦点论坛17篇(2.64%), 文献综述111篇(17.24%), 研究快报58篇(9.01%), 临床经验189篇(29.35%), 病例报告24篇(3.73%); 文章作者分布遍及全国各地, 绝大多数来自高等院校及附属医院. 在此, 特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家, 你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献; 也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章, 为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com
世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3095-3100
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

一种新的瘦素抵抗机制: 非酒精性脂肪肝瘦素/PI3-K/Akt信号通路的激活缺陷

徐 丹, 黄晓东, 罗和生, 袁静萍, 张 姮, 吴 杰

徐丹, 黄晓东, 张姮, 吴杰, 武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430014
罗和生, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000
袁静萍, 武汉市中心医院病理科 湖北省武汉市 430014
徐丹, 博士, 主要从事胃肠病学及肝病学的研究.
作者贡献分布: 此课题由黄晓东、罗和生及徐丹设计; 研究过程由徐丹、袁静萍、张姮及吴杰操作完成; 数据分析由徐丹完成; 本论文写作由徐丹完成.
通讯作者: 黄晓东, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科. 13886190549@139.com
电话: 027-82811080 传真: 027-82811446
收稿日期: 2012-07-04 修回日期: 2012-10-25
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Impaired activation of phosphatidylinositol 3-kinase by leptin in NAFLD: A novel mechanism of hepatic leptin resistance

Dan Xu, Xiao-Dong Huang, He-Sheng Luo, Jing-Ping Yuan, Heng Zhang, Jie Wu

Dan Xu, Xiao-Dong Huang, Heng Zhang, Jie Wu, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China
He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China
Jing-Ping Yuan, Department of Pathology, Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China
Correspondence to: Xiao-Dong Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China. 13886190549@139.com
Received: 2012-07-04 Revised: 2012-10-25
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To accurately evaluate the expression of leptin, obesity receptor (OB-R) and components of the PI3-K/Akt signaling pathway in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Expression of leptin, OB-R, PI3-kinase p85 (PI3-K) and phospho-Akt-kinase (PAktK) proteins were assessed by immunohistochemistry in 30 cases of NAFLD and control tissue. Correlations between the expression of these proteins were analyzed. Other parameters such as serum C-peptide, glucose, lipoprotein levels, and serum leptin were also detected.

RESULTS: In agreement with significantly elevated serum leptin level in NAFLD patients ($P < 0.05$), expression of leptin, OB-R and PI3-K was significant higher in NAFLD than in control tissue (all $P < 0.05$). In contrast, expression of PAktK was significantly down-regulated in NAFLD ($P < 0.05$). Moreover, PI3-K expression was significantly positively correlated with leptin ($r = 0.365$, $P < 0.05$) but negatively with PAktK ($r = -0.854$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Overexpression of leptin seems not to necessarily lead to activation of PAktK in NAFLD, and the defective leptin/PI3-K activation of PAktK may be a novel mechanism of hepatic leptin resistance in NAFLD.

Key Words: Leptin; Obesity receptor; PI3-kinase; Phospho-Akt kinase; Nonalcoholic fatty liver disease

Xu D, Huang XD, Luo HS, Yuan JP, Zhang H, Wu J. Impaired activation of phosphatidylinositol 3-kinase by leptin in NAFLD: A novel mechanism of hepatic leptin resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3095-3100

摘要

目的: 研究瘦素、瘦素受体(obesity receptor, OB-R)以及PI3-K/Akt信号通路在非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者体内的表达.

方法: 应用免疫组织化学方法研究30例NAFLD患者及对照组肝组织中瘦素, OB-R, PI3-K(p85)及Akt的表达以及其相关性. 同时检测空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、C肽和血清瘦素水平等.

结果: NAFLD患者肝组织中瘦素, OB-R和PI3-K显著高于对照组($P<0.05$), 且与血清瘦素水平成正相关. NAFLD患者肝组织中Akt的表达显著低于对照组($P<0.05$). 此外, PI3-K的

■背景资料
非酒精性脂肪肝(NAFLD)中瘦素可能参与了肝脏脂肪浸润, 炎症以及纤维变性过程, 从而导致肝脏损伤. 瘦素与瘦素受体(OB-R)结合可以调节多种细胞内信号通路, 包括PI3-K信号通路. 瘦素、OB-R、PI3-K以及他们下游的Akt在NAFLD发病机制中所起的作用仍不清楚, 本研究旨在阐明瘦素参与NAFLD形成中可能的机制.

■同行评价
金山, 主任医师, 内蒙古医学院附属医院普通外科; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

■研发前沿
肥胖、胰岛素抵抗以及瘦素抵抗可能在NAFLD的演变过程中起重要作用，然而NAFLD的发病机制仍不清楚.

表达与瘦素(r = 0.365, P<0.05)呈正相关, 但与Akt呈负相关(r = -0.854, P<0.01).

结论: 瘦素的过度表达不能活化NAFLD患者的Akt, 瘦素/PI3-K激活Akt的缺陷可能是NAFLD患者瘦素抵抗的一种新机制.

关键词: **瘦素; 瘦素受体**; PI3-K; Phospho-Akt**激酶; 非酒精性脂肪肝**

徐丹, 黄晓东, 罗和生, 袁静萍, 张姮, 吴杰. 一种新的瘦素抵抗机制: 非酒精性脂肪肝瘦素/PI3-K/Akt信号通路的激活缺陷. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3095-3100
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3095.asp

0 引言

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括肝细胞内的脂肪堆积、不同程度的肝脏炎症以及肝纤维化等广泛的病理改变过程. 非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是最严重的NAFLD疾病, 是病因不明的肝硬化的最主要原因. 肥胖和胰岛素抵抗可能在NAFLD的演变过程中起重要作用[1,2], 然而NAFLD的发病机制仍不清楚. 瘦素在能量摄入和消耗中起关键的调节作用. 瘦素主要由脂肪组织产生[3], 通过与瘦素受体(obesity receptor, OB-R)结合发挥其作用[4]. OB-R信号可以调节多种细胞内信号通路, 包括JAK-STAT、MAPK以及PI3-K信号通路[5-7]. 有学者证明瘦素/PI3-K激活Akt缺陷可能是糖尿病患者瘦素抵抗的一种新机制[8]. 最近的研究表明, 2型糖尿病合并NAFLD与人类OB-R G3057A基因多态性有关[9]. 瘦素可能参与了肝脏脂肪浸润、炎症以及纤维变性的过程, 从而导致肝脏损伤[10]. 然而, 瘦素、OB-R、PI3-K以及他们下游的Akt在NAFLD的发病机制中所起的作用仍不清楚, 本研究旨在阐明其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 武汉市中心医院2007-05/2007-09肝胆外科收治的患者60例, 为胆囊结石(静止期)及胆囊息肉, 术前B超诊断为脂肪肝, 术中肝穿刺活组织检查证实为NAFLD 30例、正常肝脏30例. NAFLD诊断符合非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订). 上述NAFLD 30例划归为NAFLD组, 年龄38-56岁, 平均41.97岁±8.36岁; 男15例, 女15例; 30例正常肝脏划归为对照组, 年龄39-55岁, 平均43.90岁±8.35岁; 男14例, 女16例. 术中经皮肝穿刺活组织检查均征得患者同意.

1.2 方法

1.2.1 实验室测试: 过夜禁食14 h, 于清晨空腹卧位取肘静脉血4 mL, 不抗凝, 分离血浆, -70 ℃低温冰箱保存. 全自动生化分析测定常规生化指标, 包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和C肽(C-peptide).

1.2.2 血浆Lp测定: 采用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA), 可测定范围: 0.10-100.00 ng/mL, 批间CV<8.3%, 批内CV<6.2%. 包括人瘦素标准品、人瘦素对照品、抗瘦素^{125}I反应原、96孔人瘦素标准酶标板等. 操作按说明书进行, 各项质控指标均符合要求. 测定结果计算: 以标准品吸光度(A)值和浓度做 log-log标准曲线, 在标准曲线上查出待测标本的瘦素浓度(ng/mL) .

1.2.3 免疫组织化学方法: 将组织取出后放入4%多聚甲醛固定液, 4 ℃, 16-18 h; 脱水、透明、包埋、切片、常规脱水; 3%H_2O_2孵育10 min用蒸馏水冲洗, PBS浸泡, 再滴加封闭用正常血清工作液, 室温孵育10 min, 倾去; 然后分别滴加抗瘦素多克隆抗体(1∶100), 抗PI3-K多克隆抗体(1∶100), 抗OB-R多克隆抗体(1∶100)及抗Akt多克隆抗体(1∶100); 置湿盒密闭, 4 ℃过夜; 加入生物素化的抗鼠免疫球蛋白以及辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素(1∶50), 常温下作用1 h, 避光, PBS冲洗; 50%甘油封片在ZEISS显微镜下观察并照相. 应用计算机病理图像分析系统, 测定瘦素、OB-R、PI-3K(p85α)以及Akt阳性表达的平均A值, 随机测定5个高倍视野后计算平均值, 作为该切片的代表值.

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件, 根据研究目的和数据类型不同分别进行t检验和直线相关分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料及临床生化指标比较 NAFLD组, 年龄38-56岁, 平均41.97岁±8.36岁; 男15例, 女15例; 30例正常肝脏划归为对照组, 年龄39岁-55岁, 平均43.90±8.35岁; 男14例, 女16例. 两组之间没有年龄和性别差异. 实验结果证明了NAFLD组和对照组的FBG、TC、TG、C肽没有统计学差异. NAFLD患者血清瘦素水平显著高于对照组, 差异具有显著性(P<0.05).

2.2 免疫组织化学结果 免疫组织化学结果表明

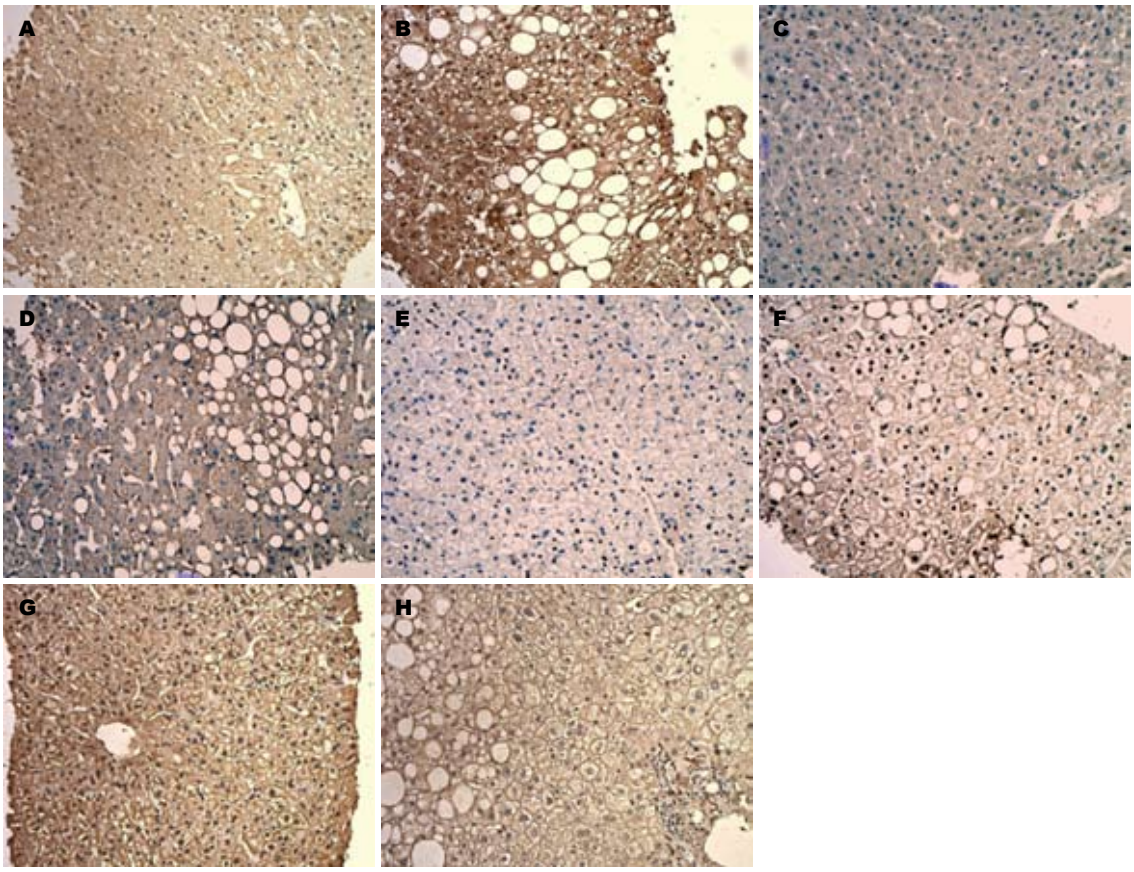


图 1 瘦素、瘦素受体、PI3-K和Akt激酶在非酒精性脂肪肝患者组和对照组中的表达. A, C, E, G: 对照组; B, D, F, H: 非酒精性脂肪肝组. A, B: 瘦素; C, D: 瘦素受体; E, F: PI3-K; G, H: Akt激酶.

■相关报道
有学者证明瘦素/PI3-K激活Akt的缺陷可能是糖尿病患者瘦素抵抗的一种新机制, 糖尿病与NAFLD被认为是代谢障碍性疾病, 因此, 本研究推测在NAFDL中可能存在同样的机制.

表 1 非酒精性脂肪肝患者及对照组实验室指标对比

	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	C肽 (nmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	血清瘦素 (ng/mL)
对照组	3.97 ± 0.63	1.30 ± 0.38	1.78 ± 0.34	5.03 ± 0.68	5.55 ± 1.96
NAFLD组	4.11 ± 0.85	1.54 ± 0.62	1.73 ± 0.29	5.42 ± 0.94	10.90 ± 3.39
*P*值	0.446	0.075	0.505	0.072	<0.05

NAFLD: 非酒精脂肪肝.

瘦素、OB-R、PI3-K/Akt等主要表达于肝细胞质(图1); 同时我们观察到NAFLD患者瘦素以及PI3-K强表达于细胞核(图1A, B, E, F). 相比对照组, NAFLD患者的瘦素, OB-R以及PI3-K的表达明显增高($P<0.05$), 但NAFLD患者肝组织中Akt激酶的表达显著低于对照组($P<0.05$)(表1, 2). 图1显示了瘦素、OB-R、PI3-K和Akt激酶在NAFLD患者组和对照组中的表达.

2.3 瘦素、OB-R、PI3-K、Akt激酶表达的相关性 根据测得的瘦素、OB-R、PI3-K、Akt激酶的*A*值分析其与血清瘦素的相关性, 表明NAFLD患者血清瘦素水平与肝脏组织中瘦素的*A*显著正相关($r = 0.413$, $P<0.05$, 图2). 与此同时, 我们发现NAFLD患者的瘦素和PI3-K的*A*值正相关($r = 0.365$, $P<0.05$, 图3), 而NAFLD患者肝组织中PI3-K(p85a)和Akt激酶的*A*值负相关($r = -0.854$, $P<0.01$, 图4).

3 讨论

目前NAFLD的确切发病机制仍不清楚. 有学者证明瘦素通过促进胰岛素抵抗和改变肝细胞中的胰岛素信号, 从而促进肝细胞中脂肪酸含量增加, 在肝脂肪变性发展中起着关键作用[11-13]. 最近的研究表明, 瘦素可以激活肝脏和其他组织中的PI3-K[14-18], 在下丘脑中瘦素通过PI3-K发挥作用同样得到证实[19-20].

■**应用要点**
本文研究了瘦素在NAFLD中可能的作用，为瘦素作为临床治疗NAFLD提供了理论指导.

表 2 非酒精性脂肪肝患者及对照组血清瘦素、肝脏瘦素、瘦素受体、PI3-K以及Akt吸光度(*A*)值对比

	血清瘦素(ng/mL)	肝脏瘦素	瘦素受体	PI3-K	*A*值
对照组	5.55 ± 1.96	0.29 ± 0.03	0.31 ± 0.33	0.25 ± 0.05	0.48 ± 0.04
NAFLD组	10.90 ± 3.39	0.47 ± 0.09	0.48 ± 0.08	0.45 ± 0.08	0.25 ± 0.05
*P*值	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

NAFLD: 非酒精脂肪肝.

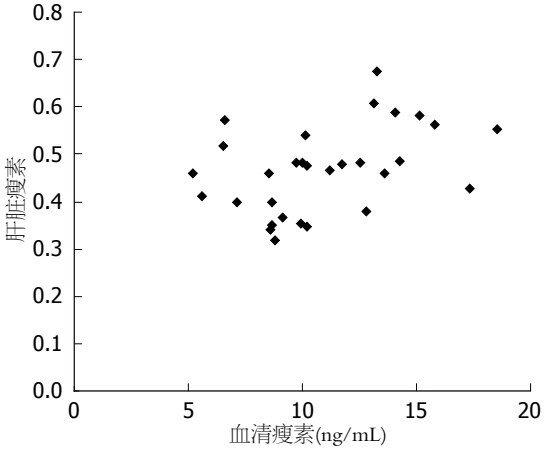


图 2 非酒精性脂肪肝患者血清瘦素水平与肝脏组织中瘦素的吸光度(*A*)值成正相关.

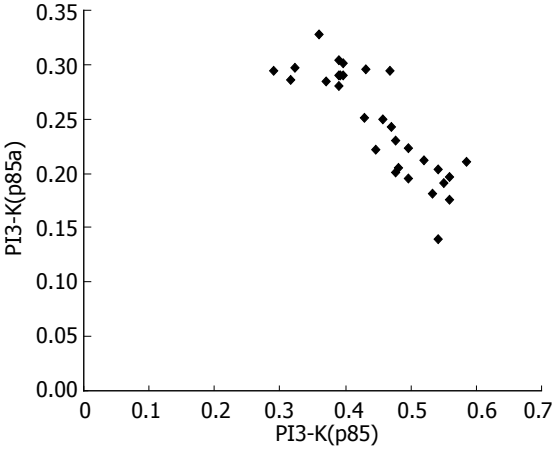


图 4 非酒精性脂肪肝患者中PI3-K(p85α)和Akt激酶的吸光度(*A*)值成负相关.

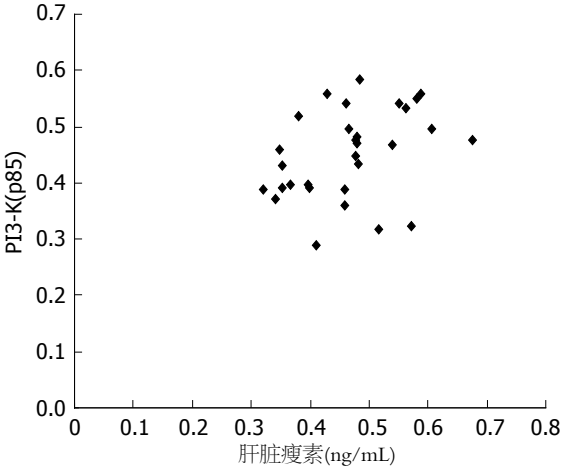


图 3 非酒精性脂肪肝患者中瘦素和PI3-K的吸光度(*A*)值成正相关.

Hegyi等[5]观察到对普通大鼠的肝脏进行瘦素灌流可以显著减少肝脏的脂肪沉积, PI-3K活性增强胰岛素受体1酪氨酸磷酸化增强, 若特异性阻断PI-3K的活性, 瘦素的作用随之消失, 但是对肥胖大鼠的肝脏进行瘦素灌流, 即使用更大剂量也不能减少肝脏的脂肪沉积, 同时观察到肥胖大鼠的肝脏瘦素不能活化PI-3K, 推测瘦素抵抗的一个可能机制是外周PI-3K的活化障碍.

NAFLD患者血清瘦素浓度增高, 可溶性OB-R降低, 存在瘦素抵抗, 瘦素抵抗会直接或间接加重NAFLD[21]. 本研究应用免疫组织化学方法研究30例NAFLD患者及对照组中瘦素、OB-R、PI3-K(p85)以及Akt的表达以及其表达的相关性. 我们发现随着NAFLD患者血清瘦素水平升高, 肝脏中的瘦素及OB-R也过量表达, 与PI3-K的表达显著正相关, 而与Akt表达显著负相关, 表明NAFLD中瘦素的过度表达不能激活Akt, 提示在NAFLD中存在瘦素/PI3-K/Akt信号通路激活缺陷.

在瘦素/PI3-K/Akt信号通路中, 瘦素通过活化酪氨酸激酶受体激活PI3-K/Akt通路. 活化的磷酸化PI3-K激活中间产物包括PI3、4P2、PI3、4和5P3, 从而进一步激活下游基因表达, 即Akt[22,23].

PI-3K是由分子量85 kDa的调解亚基(p85)和分子量110 kDa催化亚基(p110)组成的异二聚体复合物. PI-3K的p85亚基能与胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)结合, 从而接近胰岛素受体并被锚定在细胞膜上, 进而激活p110亚基, 通过一系列信号传导调节脂肪细胞和肝细胞对葡萄糖的摄取[24,25]. p85α是p85表达最丰富的一个亚基. 过度表达的PI-3K p85亚基能够

竞争性抑制p85-p110二聚体与胰岛素受体底物1(IRS-1)结合, 从而抑制PI-3K的活性[26-29]. 相反, 部分抑制p85亚基表达, 提高p85-p110二聚体/p85单体的比例可以改善PI-3K介导的胰岛素信号转导, p85α过度表达是营养诱导IR发病机制中一个早期分子步骤.

有人提出饮食诱导肥胖患者的瘦素抵抗发展与瘦素信号的缺陷有关[6]. 在本研究中我们发现随着NAFLD患者血清瘦素升高, 肝脏中的瘦素, OB-R以及PI3-K(p85)的表达增加, 与此相反, Akt的表达下降(P<0.05). 通过相关性分析, 进一步验证了NAFLD患者体内过度表达PI3-K(p85), 导致Akt表达下降, 我们推测这可能是由于自由p85和p85-p110复合物之间的失衡造成.

我们推测NAFLD患者体内瘦素增多, 瘦素与OB-R结合, 可以过度激活PI3-K, 导致Akt表达减少, 下调的Akt与NAFLD的进展相关. 因此, 瘦素/PI3-K/Akt信号通路激活缺陷可能是NAFLD的一种新的瘦素抵抗机制.

4 参考文献

1 Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427

2 Campanati A, Ganzetti G, Sario AD, Damiani A, Sandroni L, Rosa L, Benedetti A, Offidani A. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol* 2012 Oct 13. *[Epub ahead of print]*

3 Procaccini C, Galgani M, De Rosa V, Carbone F, La Rocca C, Ranucci G, Iorio R, Matarese G. Leptin: the prototypic adipocytokine and its role in NAFLD. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1902-1912

4 Medici V, Ali MR, Seo S, Aoki CA, Rossaro L, Kim K, Fuller WD, Vidovszky TJ, Smith W, Jiang JX, Maganti K, Havel PJ, Kamboj A, Ramsamooj R, Török NJ. Increased soluble leptin receptor levels in morbidly obese patients with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* (Silver Spring) 2010; 18: 2268-2273

5 Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004; 28: 159-169

6 Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006; 393: 7-20

7 Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, Ciepiela O, Kucharska A, Wasik M. Leptin receptors. *Eur J Med Res* 2010; 15 Suppl 2: 50-54

8 Huang W, Dedousis N, Bhatt BA, O'Doherty RM. Impaired activation of phosphatidylinositol 3-kinase by leptin is a novel mechanism of hepatic leptin resistance in diet-induced obesity. *J Biol Chem* 2004; 279: 21695-21700

9 Lu H, Sun J, Sun L, Shu X, Xu Y, Xie D. Polymorphism of human leptin receptor gene is associated with type 2 diabetic patients complicated with nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 228-232

10 Carbone M, Campagnolo L, Angelico M, Tisone G, Almerighi C, Telesca C, Lenci I, Moscatelli I, Massoud R, Baiocchi L.. Leptin attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transpl Int* 2012 Sep 13. *[Epub ahead of print]*

11 Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 997-1001

12 Machado MV, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proença H, Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1166-1172

13 Tsuchiya H, Ikeda Y, Ebata Y, Kojima C, Katsuma R, Tsuruyama T, Sakabe T, Shomori K, Komeda N, Oshiro S, Okamoto H, Takubo K, Hama S, Shudo K, Kogure K, Shiota G. Retinoids ameliorate insulin resistance in a leptin-dependent manner in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1319-1330

14 Burcelin R, Kamohara S, Li J, Tannenbaum GS, Charron MJ, Friedman JM. Acute intravenous leptin infusion increases glucose turnover but not skeletal muscle glucose uptake in ob/ob mice. *Diabetes* 1999; 48: 1264-1269

15 Zhao AZ, Shinohara MM, Huang D, Shimizu M, Eldar-Finkelman H, Krebs EG, Beavo JA, Bornfeldt KE. Leptin induces insulin-like signaling that antagonizes cAMP elevation by glucagon in hepatocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 11348-11354

16 Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, Flier JS, Kahn BB. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinology* 2000; 141: 2328-2339

17 Anderwald C, Müller G, Koca G, Fürnsinn C, Waldhäusl W, Roden M. Short-term leptin-dependent inhibition of hepatic gluconeogenesis is mediated by insulin receptor substrate-2. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1612-1628

18 Procaccini C, Lourenco EV, Matarese G, La Cava A. Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Curr Signal Transduct Ther* 2009; 4: 22-30

19 Zhao AZ, Huan JN, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci* 2002; 5: 727-728

20 Williams KW, Sohn JW, Donato J, Lee CE, Zhao JJ, Elmquist JK, Elias CF. The acute effects of leptin require PI3K signaling in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *J Neurosci* 2011; 31: 13147-13156

21 Huang XD, Fan Y, Zhang H, Wang P, Yuan JP, Li MJ, Zhan XY. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2888-2893

22 Alvarez G, Visitación Bartolomé M, Miana M, Jurado-López R, Martín R, Zuluaga P, Martinez-Martinez E, Nieto ML, Alvarez-Sala LA, Millán J, Lahera V, Cachofeiro V. The effects of adiponectin and leptin on human endothelial cell proliferation: a live-cell study. *J Vasc Res* 2012; 49: 111-122

23 Udagawa J, Ono A, Kawamoto M, Otani H. Leptin and its intracellular signaling pathway maintains the neurosphere. *Neuroreport* 2010; 21: 1140-1145

24 Gupta A, Dey CS. PTEN, a widely known negative regulator of insulin/PI3K signaling, positively regulates neuronal insulin resistance. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 3882-3898

■同行评价

本研究对于临床NAFLD的治疗有一定指导意义.

25 de la Monte S, Derdak Z, Wands JR. Alcohol, insulin resistance and the liver-brain axis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 33-41
26 Ueki K, Fruman DA, Brachmann SM, Tseng YH, Cantley LC, Kahn CR. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 965-977
27 Ueki K, Algenstaedt P, Mauvais-Jarvis F, Kahn CR. Positive and negative regulation of phosphoinositide 3-kinase-dependent signaling pathways by three different gene products of the p85alpha regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 8035-8046
28 Mauvais-Jarvis F, Ueki K, Fruman DA, Hirshman MF, Sakamoto K, Goodyear LJ, Iannacone M, Accili D, Cantley LC, Kahn CR. Reduced expression of the murine p85alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase improves insulin signaling and ameliorates diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 141-149
29 Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, Cantley LC, Kahn CR. Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 48453-48466

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com
世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3101-3106
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

Sp3与VEGF在肝细胞癌中的表达及相关性

莫伟嘉, 李 佳, 陆会平, 冯振博

莫伟嘉, 李佳, 陆会平, 冯振博, 广西医科大学第一附属医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021
莫伟嘉, 在读硕士, 主要从事肝癌病理诊断和发生发展机制的研究.
广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题基金资助项目, No. Z2012052
广西新世纪十百千人才工程专项基金资助项目, No. 2007214
作者贡献分布: 此课题由莫伟嘉与冯振博设计; 研究过程由莫伟嘉操作完成; 研究所用新试剂由李佳与陆会平提供; 数据分析由莫伟嘉与李佳完成; 论文由莫伟嘉撰写; 冯振博审阅.
通讯作者: 冯振博, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院病理科.
zhenbofeng@yahoo.com.cn
电话: 0771-5356534
收稿日期: 2012-08-31 修回日期: 2012-09-18
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Expression of Sp3 and VEGF in hepatocellular carcinoma and their correlation

Wei-Jia Mo, Jia Li, Hui-Ping Lu, Zhen-Bo Feng

Wei-Jia Mo, Jia Li, Hui-Ping Lu, Zhen-Bo Feng, Department of Pathology, the First Affiliate Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Self-funded Research Project of the Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2012052; the New Century Ten, Hundred and Thousand Talent Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2007214
Correspondence to: Zhen-Bo Feng, Professor, Department of Pathology, the First Affiliate Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhenbofeng@yahoo.com.cn
Received: 2012-08-31 Revised: 2012-09-18
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of transcription factor Sp3 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in hepatocellular carcinoma (HCC) and their correlation.

METHODS: Immunohistochemical method was used to detect the expression of Sp3 and VEGF in 111 cases of HCC and tumor-adjacent liver tissue. The correlations between Sp3 and VEGF expression, and between these two indices and clinicopathologic characteristics of HCC were analyzed.

RESULTS: The positive rate of moderate or strong Sp3 expression in HCC was significantly higher than that in tumor-adjacent liver tissue (82.9% *vs* 29.7%, P = 0.000). There is a positive correlation between Sp3 and VEGF expression in HCC (r = 0.352, P = 0.000). Both Sp3 and VEGF expression was related with tumor differentiation. In addition, expression of Sp3 was related with tumor size, and expression of VEGF was related with TNM stage. The prognosis of cases with high Sp3 expression was poorer than those with low Sp3 expression (P = 0.041).

CONCLUSION: Sp3 is expected to be an index for diagnosis of HCC. Combined detection of Sp3 and VEGF expression may be used to evaluate the malignant degree of HCC.

Key Words: Transcription factor Sp3; Vascular endothelial growth factor; Hepatocellular carcinoma

Mo WJ, Li J, Lu HP, Feng ZB. Expression of Sp3 and VEGF in hepatocellular carcinoma and their correlation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3101-3106

摘要

目的: 研究转录因子Sp3(transcription factor Sp3)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达意义及二者的相关性.

方法: 采用免疫组织化学法检测Sp3在111例HCC组织及相应的癌旁肝组织中的表达情况, 并检测VEGF在上述HCC组织中的表达情况, 分析Sp3和VEGF的相关性及二者与临床病理特征的关系, 分析Sp3与预后的关系.

结果: Sp3在HCC组织中中等和强阳性(n = 92)表达率为82.9%, 在癌旁肝组织中中等和强阳性(n = 33)表达率为29.7%, 组间差别有统计学意义(P = 0.000). Sp3和VEGF在HCC组织中存在正相关关系(r = 0.352, P = 0.000). Sp3和VEGF表达水平与肿瘤分化程度有关, 其中Sp3还与肿瘤大小有关, VEGF则与TNM分期有关. 二者与性别、年龄、有无肝硬化基础及HBsAg等情况无关. Sp3高表达的病例其预后

■背景资料
转录因子(Sp3)是一种核转录因子, 是继Sp1后发现的与之具有相同DNA结合区域的转录调节因子, 参与增殖、凋亡等多种细胞学活动. 目前发现许多癌症, 如肝癌及一些非肿瘤性疾病, 如肾小球硬化等都存在Sp3的异常调节, 表明其与包括肿瘤在内的多种疾病关系密切.

■同行评议者
孙学英, 教授, 哈尔滨医科大学第一附属医院

■研发前沿
近年关于Sp3与肿瘤关系的研究鲜有报道, 且有关结论往往不一致甚至相悖.目前肝癌的发生发展机制是肝癌研究领域的热点, 而关于Sp3在肝细胞癌(HCC)发生发展中的作用, 目前国内尚未有报道.

较相对低表达的生存情况差, 差别有统计学意义($P = 0.041$).

结论: Sp3在HCC中高表达, 并与VEGF正相关, 二者协同能反映肿瘤的分化程度和侵袭能力, 因此Sp3有望作为HCC的诊断指标, 并与VEGF协同判断HCC的恶性程度.

关键词: 转录因子Sp3; 血管内皮生长因子; 肝细胞癌

莫伟嘉, 李佳, 陆会平, 冯振博. Sp3与VEGF在肝细胞癌中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3101–3106
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3101.asp

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 广西则是全国该病高发地区之一, 近年来发病率和死亡率均有上升趋势. 目前认识到HCC的发生发展是一个多阶段多因素积累的过程, 是多基因参与的结果. Sp3是一种核转录因子, 属SP(specificity protein)家族成员, 在哺乳动物细胞中广泛表达, 调节很多基因的转录活性. 目前发现许多癌症都存在Sp3异常调节[1], 一些非肿瘤性疾病如肾小球硬化也与Sp3有关[2]. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有促进血管生成的功能, 在HCC发生发展过程中起重要作用[3]. 本实验旨在通过检测Sp3和VEGF在HCC中的表达情况, 研究二者相关性及其在HCC诊断和恶性程度判断上的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集广西医科大学第一附属医院病理科2009-01/2010-12肝细胞癌及相应癌旁肝组织蜡块111例, 其中梁索型58例、混合细胞型26例、透明细胞型19例、腺样型8例. 按分化程度分1-2级和3-4级两组(分级标准参照WHO肿瘤分类与诊断标准2010版). 同时收集肿瘤大小、有无肝硬化基础、AFP与HBsAg情况和TNM分期等临床资料(分期标准参照UICC肝癌TNM分期2002版)及其随访资料. 其中男93例、女18例, 年龄22-75岁, 中位年龄46岁. 所有患者术前均未经放、化疗及免疫治疗. 兔抗人Sp3多克隆抗体购自美国Santa cruz公司; 鼠兔通用型二抗购自上海长岛生物技术有限公司; VEGF即用型抗体及DAB显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法: 石蜡切片经脱蜡后, EDTA高压抗原修复, 3% H_2O_2 37 ℃孵育10 min以消除内源性过氧化物酶活性, 分别滴加Sp3(稀释1∶150)和VEGF一抗, 37 ℃孵育1.5 h, PBS冲洗后滴加二抗, 继续37 ℃孵育30 min, PBS冲洗后DAB显色, 苏木素复染, 脱水透明, 中性树胶封片. Sp3阳性对照为经预实验证明阳性表达的胰腺癌, VEGF阳性对照为已确认为强阳性表达的肝血管瘤, 阴性对照以PBS代替一抗.

1.2.2 结果判断: Sp3根据染色深度分4个分值级: 无染色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 根据阳性细胞所占百分比分5个分值级: ≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75为4分. 然后根据染色深度分值与阳性细胞百分比分值之和作综合评价: 0-2分为-, 3-4分为+, 5-6分为++, 7分为+++[4]. VEGF则根据阳性细胞所占百分比评价: 无染色为-, <33%为+, 33%-66%为++, >66%为+++[5]. -、+、++、+++分别对应阴性、弱阳性、中等阳性、强阳性.

统计学处理 使用SPSS16.0统计软件, 对Sp3和VEGF与临床病理的关系用χ^2检验或Fisher's确切概率法分析; 对Sp3与VEGF相关性用Spearman等级相关分析; 对Sp3与预后的关系用Log-Rank法分析, 检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 Sp3表达 Sp3阳性表达定位于细胞核, 在无明显病变癌旁肝组织中以阴性和弱阳性表达为主(图1A), 111例中有78例为阴性或弱阳性表达. Sp3在HCC组织中表达明显增强, 细胞核染色为明显的棕黄或棕褐色(图1C), 阳性表达率为94.6%. 在105例阳性病例中强阳性占33.3%, 中等阳性占54.3%, 弱阳性仅为12.4%. HCC组织中Sp3的表达强度及阳性表达率均高于癌旁肝组织, 差异有统计学意义($P = 0.000$, 表1). 另外, Sp3在有肝硬化的癌旁肝组织中的表达高于无明显病变的癌旁肝组织(图1B), 差别有统计学意义($P = 0.025$, 表2).

2.2 VEGF表达 VEGF阳性表达定位于细胞浆, 在HCC中大部分存在阳性表达(图1D), 阳性表达率为89.2%. 在99例阳性病例中强阳性23.3%, 中等阳性44.4%, 弱阳性32.3%.

2.3 Sp3与VEGF的相关性 在多数Sp3高表达的HCC组织中, VEGF也呈中等或强阳性表达, 相

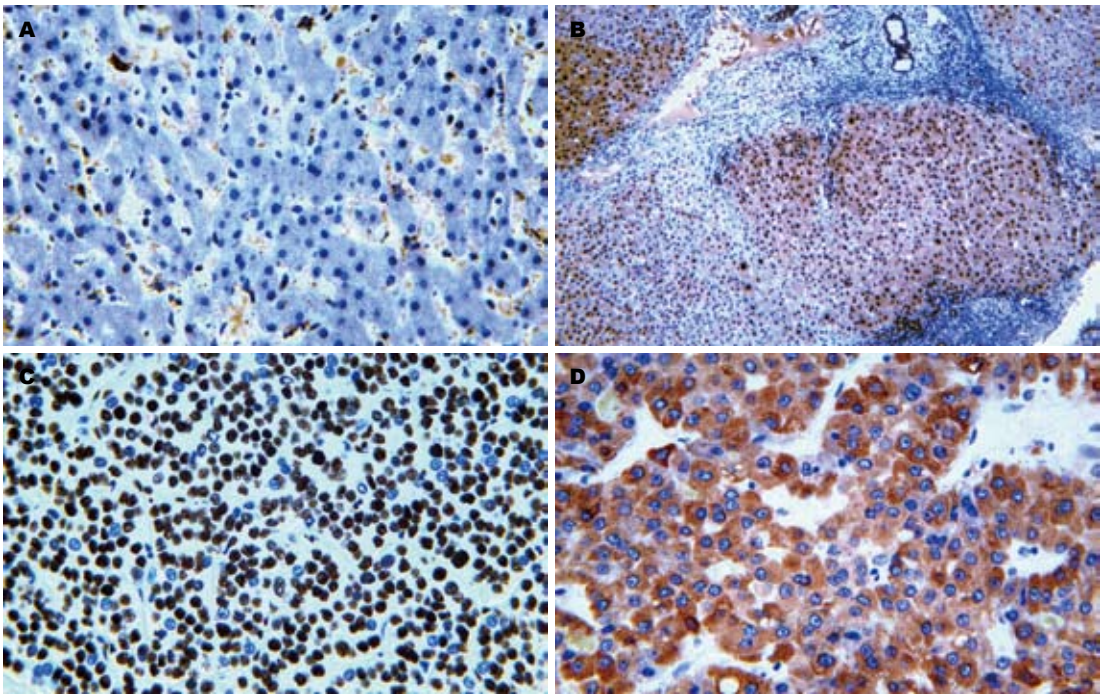


图 1 Sp3和VEGF在HCC及癌旁肝组织中的表达(IHC, B: ×100, A, C, D: ×400). VEGF: 血管内皮生长因子; HCC: 肝细胞癌; A: Sp3在无明显病变癌旁肝组织中的表达; B: Sp3在肝硬化癌旁肝组织中的表达; C: Sp3在HCC中的表达; D: VEGF在HCC中的表达.

■创新盘点
本课题首次以免疫组织化学法检测了Sp3在HCC及其癌旁肝组织中的表达情况, 并研究了Sp3与VEGF在HCC中表达的关系, 初步探讨了Sp3在HCC发生发展及预后判断中的作用.

表 1 Sp3在HCC及癌旁肝组织中的表达比较

分组	–	+	++	+++	χ^2值	*P*值
HCC组织	6	13	57	35	65.455	0
癌旁肝组织	41	37	21	12		

HCC: 肝细胞癌.

表 2 Sp3在无肝硬化癌旁肝组织及有肝硬化癌旁肝组织的表达比较

分组	–	+	++	+++	χ^2值	*P*值
无硬化癌旁肝组织	27	22	12	2	9.352	0.025
有硬化癌旁肝组织	14	15	9	10		

关分析显示在HCC组织中Sp3和VEGF表达存在正相关关系($r = 0.352$, $P = 0.000$).

2.4 Sp3、VEGF与临床病理关系 Sp3在HCC中的表达与肿瘤大小和分级有关(P = 0.000, 0.043), 而与性别、年龄、TNM分期、有无肝硬化基础、AFP及HBsAg情况无关. VEGF在HCC中的表达与肿瘤分级、TNM分期有关(P = 0.001, 0.000), 而与年龄、性别、肿瘤大小、有无肝硬化基础及HBsAg情况无关. 在直径≥5 cm的HCC中, Sp3中等以上阳性表达率为93.8%, 强阳性率为36.3%, 高于直径<5 cm的HCC(其上述两值为54.8%、19.4%). 在3-4级的HCC中, Sp3中等以上阳性表达率为86.0%, 强阳性率为46.5%; VEGF中等以上阳性表达率为83.7%, 强阳性率为30.2%, 均高于1-2级的HCC(其上述4值分别为80.9%、22.1%、45.6%%、14.7%). 在TNM Ⅲ-Ⅳ期的HCC中, VEGF中等以上阳性表达率为84.1%, 强阳性率为31.8%, 高于TNM Ⅰ-Ⅱ期的HCC(其上述两值为44.8 %、13.4%, 表3).

2.5 Sp3与预后关系 经随访, 到2012-08为止, 111例病例中判为截尾数据的为44例, 其中失访11例, 其余33例随访时仍存活且未复发; 符合终止

■相关报道
虽然Sp3与Sp1结构相似, 但功能却不相同, 他们可竞争结合相同的DNA序列, 一般而言, 当其与DNA序列结合后, Sp1起激活作用, 而Sp3既可以起激活作用也可以起抑制作用, 特别是在有Sp1存在的情况下起抑制作用. 在本实验中, Sp3在HCC中高表达, 提示其起促进因子的作用, 这可能与Sp3有多种亚型有关, 不同的亚型其功能不完全相同.

表 3 Sp3和VEGF与HCC临床病理特征的关系

指标	Sp3				χ^2值	*P*值	VEGF				χ^2值	*P*值
	–	+	++	+++			–	+	++	+++		
性别(*n*)												
男	5	11	46	31	1.156	0.757	10	28	35	20	1.075	0.805
女	1	2	11	4			2	4	9	3		
年龄(岁)												
<50	3	7	31	26	4.371	0.227	8	17	27	15	1.145	0.766
≥50	3	6	26	9			4	15	17	8		
肿瘤直径(cm)												
<5	4	10	11	6	21.374	0.000	3	13	8	7	4.762	0.190
≥5	2	3	46	29			9	19	36	16		
分级												
1–2级	5	8	40	15	8.136	0.043	10	27	21	10	16.128	0.001
3–4级	1	5	17	20			2	5	23	13		
TNM分期												
Ⅰ–Ⅱ	2	10	32	23	4.006	0.255	7	30	21	9	22.199	0.000
Ⅲ–Ⅳ	4	3	25	12			5	2	23	14		
肝硬化												
无	5	6	31	21	2.603	0.457	7	15	28	13	2.134	0.545
有	1	7	26	14			5	17	16	10		
AFP												
–	3	7	23	18	1.634	0.675	2	12	21	16	10.284	0.016
+	3	6	34	17			10	20	23	7		
HBsAg												
–	1	4	21	15	1.607	0.678	3	8	19	11	4.599	0.204
+	5	9	36	20			9	24	25	12		

HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子; TNM: UICC肝癌TNM分期2002版; HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原.

事件的67例, 包括死亡和复发. 在未失访的33例Sp3强阳性表达的病例中, 有24例死亡或复发, 9例存活且未复发, 存活未复发率为27.3%, 预后较Sp3相对低表达(阴性-中等阳性)的病例差(此类病例未失访的67例, 43例死亡或复发, 24例存活且未复发, 存活未复发率为36.9%). 生存分析显示上述两种情况预后差别有统计学意义(P = 0.041, 图2).

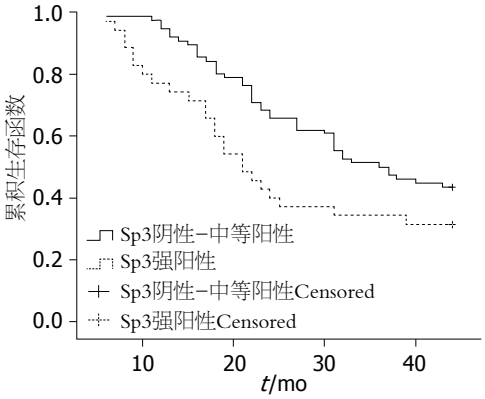


图 2 不同Sp3表达情况下的生存曲线.

3 讨论

Sp3与Sp1同属SP家族, 他们具有相似的结构域, 能够识别并作用于DNA序列中的G-丰富元件, 如GC-盒(GGGGCGGGG)及相近的GT/CACCC-盒(GGTGTGGGG), 作为转录因子激活或抑制基因的转录, SP家族还包括Sp2、Sp4-9等[6]. 其中Sp1和Sp3的细胞分布和所识别的DNA序列最为相似, Sp3对Sp1结合位点也表现出较强的亲和力. 目前, 已有研究表明Sp1参与HCC的发生发展[7-9], 但对与其同家族的Sp3在肿瘤发生发展过程中的作用则研究较少, 关于Sp3在HCC中的作用目前尚未见国内有相关研究报道.

从本研究结果看, Sp3在HCC组织中表达高于癌旁肝组织, 提示其在HCC的发生发展过程中起促进作用. 另外, 在分化程度低、直径大的HCC组织中, Sp3表达进一步增强, 因此推测Sp3的表达还与肿瘤的恶性程度相关, Sp3高表达的HCC, 其恶性程度也较高, 故Sp3有望作为

HCC的诊断指标及判断其恶性程度的指标. 关于Sp3参与HCC发生发展的机制目前尚不明了. 既往研究表明, Sp1和Sp3可通过协同调节*ezrin*基因的表达促进食管癌的发生[10], 在鼻咽癌组织中也可检测到SP1和Sp3的高表达, 二者主要通过对着丝粒蛋白H(centromere protein H, CENPH)的调节促进鼻咽癌的发生[11], 而在肺癌和乳腺癌中, 二者则可通过人类转化生长因子β1(transforming growth factor beta 1-induced, TGF-β1)参与肿瘤发生[12]. 由此推测, Sp3促进HCC发生发展的机制与其在上述肿瘤里的机制相似, 并非是一个直接致癌因子, 而是主要通过对某种致癌因子的调控实现, 但目前本实验尚不能证明这一观点.

肿瘤血管的生成在肿瘤演进过程中起重要作用, 而VEGF的表达是肿瘤血管生成的关键环节, 一般认为VEGF的表达与肿瘤的高增殖和浸润转移相关[13]. 在本实验中, HCC中普遍检测到VEGF的表达, 而在低分化、中晚期的HCC中VEGF的表达增高明显, 进一步证明了VEGF与肿瘤恶性生物学行为的关系. 本研究还发现在HCC中Sp3与VEGF的表达存在正相关关系, Sp3可与VEGF协同判断HCC恶性程度. 以往研究表明, Sp1对VEGF有调节作用, 激活细胞外信号调节激酶(extra-cellular signals regulated kinases, ERK)/Sp1通路可上调VEGF的表达[14], 而在卵巢癌等肿瘤中, Sp1参与溶血磷脂酸对VEGF的调节[15], 故可推测在HCC中也存在Sp3对VEGF的调节机制, 其机制可能是通过ERK的磷酸化实现[16], 但需进一步实验证明.

另外, 生存分析显示, Sp3高表达的病例, 预后较相对低表达的病例差, 可推测Sp3除了可与VEGF协同判断HCC的恶性程度外, 其高表达本身也可作为独立的危险信号, Sp3高表达提示预后不良, 以往有研究表明Sp3高表达与头颈部肿瘤的预后不良有关[17], 本实验结果显示Sp3在HCC中的表达意义与上述研究相似.

HCC具有进展快、发现晚、手术治疗效果差等特点, 有研究报道HCC手术切除后5年复发率高达70%, 而且复发时多已有远处转移[18]. 故早期诊断是提高疗效的关键, 但目前尚缺乏HCC早期诊断的指标. 肝硬化是肝癌的高危因素和癌前病变[19], 本实验发现, 在存在肝硬化的癌旁组织中, 尽管经HE切片确认并无肿瘤浸润, 但其Sp3表达仍高于无明显病变的癌旁肝组织, 且差别有统计学意义, 提示可将Sp3作为一个可能的HCC癌前病变早期诊断指标进行研究. 至于在数据统计中发现的VEGF在AFP阳性与阴性病例中的表达差异, 虽然有统计学意义, 但对此目前并无相关的文献报道, 故这一结果是否有实际应用价值, 尚需通过扩大样本量予以进一步实验证实.

总之, Sp3有望成为HCC的诊断指标、癌前病变的早期诊断指标及预后判断指标, 并与VEGF协同判断HCC的恶性程度, 从而为临床诊治提供帮助.

■**应用要点**
本文主要研究Sp3在HCC中的表达情况及其与临床病理和预后之间的关系, 以了解其在HCC诊断、恶性程度判断中的意义, 为进一步明确Sp3在HCC发生发展中的作用机制提供基础, 同时为HCC的诊断、基因治疗靶点的寻找及预后判断提供参考.

4 参考文献

1 Li L, Davie JR. The role of Sp1 and Sp3 in normal and cancer cell biology. *Ann Anat* 2010; 192: 275-283

2 Xu HG, Ren W, Zou L, Wang Y, Jin R, Zhou GP. Transcriptional control of human CD2AP expression: the role of Sp1 and Sp3. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 1479-1486

3 Zhang L, Wang JN, Tang JM, Kong X, Yang JY, Zheng F, Guo LY, Huang YZ, Zhang L, Tian L, Cao SF, Tuo CH, Guo HL, Chen SY. VEGF is essential for the growth and migration of human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 5085-5093

4 雷旦生, 喻晶, 童先丽, 王明伟, 王堃, 陈虎. 细胞角蛋白片段19-2G2对鼻咽癌的辅助诊断价值. 中华病理学杂志 2012; 41: 461-465

5 Zampeli E, Karamanolis G, Morfopoulos G, Xirouchakis E, Kalampoki V, Michopoulos S, Savva S, Tzias V, Zouboulis-Vafiadis I, Kamberoglou D, Ladas SD. Increased expression of VEGF, COX-2, and Ki-67 in Barrett's esophagus: does the length matter? *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1190-1196

6 Fujimura N, Vacik T, Machon O, Vlcek C, Scalabrin S, Speth M, Diep D, Krauss S, Kozmik Z. Wnt-mediated down-regulation of Sp1 target genes by a transcriptional repressor Sp5. *J Biol Chem* 2007; 282: 1225-1237

7 Yin P, Zhao C, Li Z, Mei C, Yao W, Liu Y, Li N, Qi J, Wang L, Shi Y, Qiu S, Fan J, Zha X. Sp1 is involved in regulation of cystathionine γ-lyase gene expression and biological function by PI3K/Akt pathway in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cell Signal* 2012; 24: 1229-1240

8 Sze KM, Wong KL, Chu GK, Lee JM, Yau TO, Ng IO. Loss of phosphatase and tensin homolog enhances cell invasion and migration through AKT/Sp-1 transcription factor/matrix metalloproteinase 2 activation in hepatocellular carcinoma and has clinicopathologic significance. *Hepatology* 2011; 53: 1558-1569

9 Yuan JH, Yang F, Chen BF, Lu Z, Huo XS, Zhou WP, Wang F, Sun SH. The histone deacetylase 4/SP1/microrna-200a regulatory network contributes to aberrant histone acetylation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 2025-2035

10 高书颖, 李恩民, 杜则澎, 陆晓峰, 许丽艳. 转录因子Sp1和Sp3对食管癌细胞ezrin基因的表达调控作用. 中国免疫学杂志 2009; 25: 695-698

11 Zhao WF, Wang HB, Xie B, Hu LJ, Xu LH, Kuang BH, Li MZ, Zhang X. Sp1 and Sp3 are involved in the full transcriptional activity of centromere pro-

■同行评价
本文对HCC Sp3和VEGF的表达进行回顾性分析, 研究其表达和相关性, 结果表明Sp3与HCC的发生有关, 并与VEGF的表达及临床病理和预后有关, 课题具有一定的科学意义.

tein H in human nasopharyngeal carcinoma cells. *FEBS J* 2012; 279: 2714-2726
12 Lee JJ, Park K, Shin MH, Yang WJ, Song MJ, Park JH, Yong TS, Kim EK, Kim HP. Accessible chromatin structure permits factors Sp1 and Sp3 to regulate human TGFBI gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409: 222-228
13 张芸, 赵晶, 杜雅菊. VEGF与消化系肿瘤关系的研究新进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2703-2708
14 Feng J, Zhang Y, Xing D. Low-power laser irradiation (LPLI) promotes VEGF expression and vascular endothelial cell proliferation through the activation of ERK/Sp1 pathway. *Cell Signal* 2012; 24: 1116-1125
15 Song Y, Wu J, Oyesanya RA, Lee Z, Mukherjee A, Fang X. Sp-1 and c-Myc mediate lysophosphatidic acid-induced expression of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer cells via a hypoxia-inducible factor-1-independent mechanism. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 492-501
16 Pagès G. Sp3-mediated VEGF regulation is dependent on phosphorylation by extra-cellular signals regulated kinases (Erk). *J Cell Physiol* 2007; 213: 454-463
17 Essafi-Benkhadir K, Grosso S, Puissant A, Robert G, Essafi M, Deckert M, Chamorey E, Dassonville O, Milano G, Auberger P, Pagès G. Dual role of Sp3 transcription factor as an inducer of apoptosis and a marker of tumour aggressiveness. *PLoS One* 2009; 4: e4478
18 Ho CM, Lee PH, Shau WY, Ho MC, Wu YM, Hu RH. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. *Surgery* 2012; 151: 700-709
19 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 841-847, W295

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com
世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3107-3113
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

重症急性胰腺炎Fas表达、淋巴细胞凋亡及与并发脓毒症的关系

覃月秋, 廖品琥, 周喜汉, 喻文强, 黄俊玲, 邓修民

覃月秋, 暨南大学第一临床医学院 广东省广州市 510630
廖品琥, 右江民族医学院附属医院重症医学科 广西壮族自治区百色市 533000
周喜汉, 喻文强, 黄俊玲, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000
邓修民, 百色市人民医院肝胆外科 广西壮族自治区百色市 533000
覃月秋, 在读博士, 副教授, 主要从事急性胰腺炎发病机理和治疗的研究.
广西自然科学基金重点资助项目, No. 2011GXNSFD018039
广西科技攻关基金资助项目, 桂科攻No. 1140003B-93
作者贡献分布: 此课题由廖品琥教授设计; 实验操作、资料分析、统计及文章撰写由覃月秋完成; 病例选择、样本收集及临床资料收集整理由周喜汉、喻文强、黄俊玲及邓修民完成.
通讯作者: 廖品琥, 教授, 博士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院重症医学科.
liaopinhu@gmail.com
电话: 0776-2848807
收稿日期: 2012-09-07 修回日期: 2012-10-16
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Correlation of Fas expression and apoptosis of lymphocytes with occurrence of sepsis in patients with severe acute pancreatitis

Yue-Qiu Qin, Pin-Hu Liao, Xi-Han Zhou, Wen-Qiang Yu, Jun-Ling Huang, Xiu-Min Deng

Yue-Qiu Qin, the First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Pin-Hu Liao, Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Xi-Han Zhou, Wen-Qiang Yu, Jun-Ling Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Xiu-Min Deng, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baise, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Key Project of Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2011GXNSFD018039; the Science and Technique Research Project of Guangxi, No.1140003B-93
Correspondence to: Pin-Hu Liao, Professor, Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Road II, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liaopinhu@gmail.com
Received: 2012-09-07 Revised: 2012-10-16
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To investigate Fas expression and apoptosis of lymphocytes in severe acute pancreatitis (SAP) patients with and without sepsis.

METHODS: Fas expression and apoptosis of lymphocytes were examined by flow cytometry. Serum soluble Fas (sFas) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 18 SAP patients (10 cases with sepsis, 8 cases without sepsis), 20 patients with mild acute pancreatitis (MAP), and 20 healthy volunteers (control).

RESULTS: Compared to the MAP and control groups, Fas expression, apoptosis of lymphocytes, and serum sFas levels increased significantly in the SAP group (all $P < 0.01$), and these changes were more significant in SAP patients with sepsis than in those without sepsis (38.37% ± 4.33% *vs* 26.34% ± 2.65%, 13.45% ± 2.99% *vs* 6.33% ± 2.05%, 9.89 ng/mL ± 1.25 ng/mL *vs* 7.36 ng/mL ± 0.95 ng/mL, all $P < 0.01$). There was no significant difference in Fas expression, apoptosis of lymphocytes, and serum sFas levels between the normal control group and MAP group. A significant positive relationship was observed between Fas expression and apoptosis of lymphocytes in SAP patients with sepsis ($r = 0.988$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: The Fas signaling pathway may be involved in apoptosis of lymphocytes and is closely related to the severity of pancreatitis. Excessive apoptosis of lymphocytes appears to be related to immunosuppression and thereby results in the occurrence and development of sepsis in SAP patients.

Key Words: Pancreatitis; Fas; Lymphocytes; Apoptosis; Sepsis

Qin YQ, Liao PH, Zhou XH, Yu WQ, Huang JL, Deng XM. Correlation of Fas expression and apoptosis of lymphocytes with occurrence of sepsis in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3107-3113

摘要

目的: 研究重症急性胰腺炎(severe acute panc-

■背景资料
重症急性胰腺炎(SAP)的高死亡率主要由失控的炎症反应导致. 近年研究发现SAP患者免疫细胞过度凋亡, 导致机体免疫抑制、继发感染, 进而并发脓毒症、脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS), 是导致SAP患者晚期死亡的主要原因, 但确切机制尚未明确.

■同行评议者
江建新, 副主任医师, 贵阳医学院附属医院肝胆外科

■研发前沿
体外研究表明，淋巴细胞凋亡主要由Fas信号转导通道介导，信号传导及网络调控机制错综复杂，临床上SAP患者淋巴细胞表达Fas的情况，Fas表达、淋巴细胞凋亡和并发脓毒症之间的关系不明，是目前研究的热点之一.

reatitis, SAP)患者外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡与并发脓毒症的关系.

方法: 流式细胞术检测18例SAP患者(10例并发脓毒症, 8例为非脓毒症)及20例轻症胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡, ELISA检测血清可溶性Fas(soluble Fas, sFas)水平, 以20例同期健康体检者作为正常对照.

结果: (1)与MAP及正常对照组相比, SAP组外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡率及血清sFas水平明显升高(均P<0.01), 并发脓毒症者升高更为显著(38.37%±4.33% *vs* 26.34%±2.65%, 13.45%±2.99% *vs* 6.33%±2.05%, 9.89 ng/mL±1.25 ng/mL *vs* 7.36 ng/mL±0.95 ng/mL, 均P<0.01); (2)MAP组外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡率及血清sFas水平较正常对照组轻度升高, 差异无显著性; (3)SAP脓毒症患者外周血淋巴细胞Fas表达与淋巴细胞凋亡呈正相关(r = 0.988, P<0.01).

结论: Fas信号通道介导的淋巴细胞凋亡与胰腺炎病情的严重程度密切相关, 可能由于淋巴细胞过度凋亡引起免疫抑制, 导致了SAP脓毒症的发生和发展.

关键词: 胰腺炎; Fas; 淋巴细胞; 细胞凋亡; 脓毒症

覃月秋, 廖品琥, 周喜汉, 喻文强, 黄俊玲, 邓修民. 重症急性胰腺炎Fas表达、淋巴细胞凋亡及与并发脓毒症的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3107-3113
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3107.asp

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的危急重症, 约占急性胰腺炎发病率的20%. 该病病情凶险、并发症多, 死亡率达10%-25%[1]. 免疫细胞的新生与凋亡是维持机体免疫稳态的重要机制, 免疫细胞过度凋亡将造成免疫稳态失衡, 引起免疫细胞数量减少、增殖能力下降、抗原递呈无效及免疫反应性低下等, 导致机体免疫抑制[2]. 研究发现SAP患者由于免疫细胞过度凋亡导致机体免疫抑制, 进而并发脓毒症、脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 是导致其晚期死亡的主要原因[3], 但确切的机制尚未明确. Fas(Apo-1, CD95)属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体家族, Fas及其配体FasL介导的信号转导通道是淋巴细胞凋亡的重要途径. 目前已发现Fas信号转导通道异常与系统性红斑狼疮、自身免疫性淋巴细胞增生综合征、自身免疫性甲状腺炎、多发性硬化症、肿瘤免疫逃逸及人体免疫缺陷病毒感染等人类疾病密切相关[4,5]. 此外, 近年研究发现Fas信号转导通道介导的胰腺腺泡细胞凋亡、肠上皮细胞凋亡、肝枯否细胞凋亡与急性胰腺炎病情进展有关[6-8], 而SAP患者Fas信号转导通道介导的淋巴细胞凋亡与继发感染、并发脓毒症的关系文献报道较少. 我们通过检测SAP患者外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡及血清sFas水平, 探讨Fas信号转导通道介导的淋巴细胞凋亡与SAP免疫抑制及并发脓毒症的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-02/2012-02右江民族医学院附属医院及百色市人民医院消化内科、肝胆外科收治的胰腺炎患者38例: SAP患者18例, 男12例, 女6例, 年龄26-72岁, 平均年龄45.23岁±9.98岁, 其中合并脓毒症10例; MAP患者20例, 男15例, 女5例, 年龄21-66岁, 平均年龄36.85岁±7.56岁. 以20例同期健康体检者为正常对照组. 据中华医学会消化病学分会2003年制订的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》[9], MAP诊断具备AP的临床表现和生化改变, 而无器官功能障碍或局部并发症, 对液体补充治疗反应良好, APACHE-Ⅱ评分<8, 或CT分级为A、B、C级. SAP诊断具备AP的临床表现和生化改变, 且具下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死, 假性囊肿, 胰腺脓肿); 器官衰竭; APACHEⅡ评分≥8; CT分级为D、E级. 按国际《拯救脓毒症运动: 2008严重脓毒症和脓毒症休克管理指南》[10]中脓毒症定义, SAP脓毒症诊断应同时满足以下条件: (1)具备SAP诊断条件; (2)符合全身炎症反应综合征(systemic inflammato response syndrome, SIRS)表现; (3)有胰腺坏死组织早期感染或腹腔感染依据[11,12]. 入选病例均排除自身免疫性疾病、肿瘤、心脑血管疾病及严重肝肾疾病, 也未使用任何影响免疫功能的药物. 患者外周血标本均于入院48 h内抽取. 人淋巴细胞分离液为加拿大CEDARLANE公司产品; 抗Fas(CD95)抗体及荧光二抗IgG(H+L)PE(藻红蛋白)分别购自英国Abcam公司及杭州MultiSciences公司; FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I购自美国BD公司; 人sFas ELISA试剂盒为美国Genzyme公司产品; 所用仪器为美国BD公司FACS CantoⅡ流

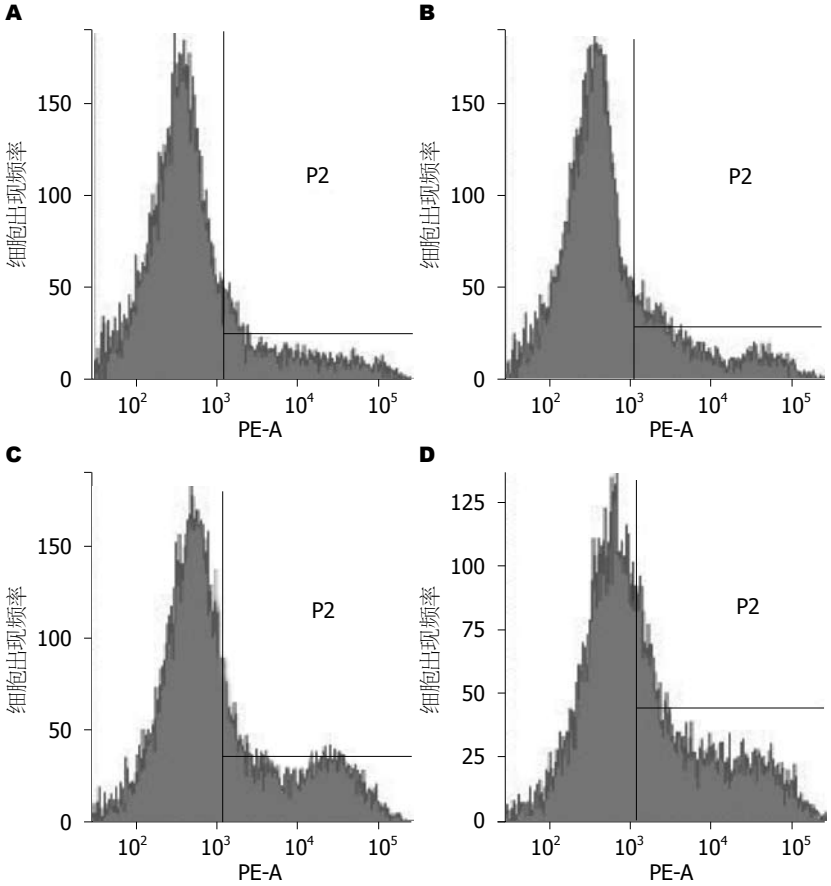


图 1 流式细胞术检测外周血淋巴细胞Fas表达. SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻症急性胰腺炎; A: 正常对照组Fas表达(P2 18.5%); B: MAP组Fas表达(P2 21.6%); C: SAP非脓毒症组Fas表达(P2 34.0%); D: SAP脓毒症组Fas表达(P2 43.3%).

■相关报道

研究发现, Fas表达异常与自身免疫性疾病、肿瘤免疫逃逸及病毒感染密切相关; Fas介导的胰腺腺泡细胞凋亡、肠上皮细胞凋亡、肝枯否细胞凋亡与急性胰腺炎病情进展有关; 而Fas介导的淋巴细胞凋亡异常, 则可能是SAP免疫抑制及脓毒症发生和发展的重要原因.

式细胞仪、德国VIDAS酶标仪.

1.2 方法

1.2.1 淋巴细胞Fas表达测定: 取EDTA(乙二胺四乙酸)抗凝静脉血100 μL, 加抗Fas(CD95)抗体, 孵育30 min; 加20 μL荧光二抗IgG(H+L) PE(藻红蛋白), 避光孵育30 min. 加1×溶血素1 mL裂解红细胞, 离心(1 500 r/min, 5 min), 弃上清. PBS洗涤, 离心(1 500 r/min, 5 min), 弃上清. 加500 μL PBS重悬细胞, 1 h内上机, 设P1门圈定淋巴细胞亚群, 流式细胞术分析门内淋巴细胞Fas表达, 利用BD FACSDiva Software进行参数获取和数据分析.

1.2.2 外周血淋巴细胞分离: 抽取EDTA抗凝静脉血2 mL, 采用密度梯度离心(2 000 r/min, 20 min)法于淋巴细胞分离液和血浆层间分离、收集单个核细胞, PBS洗涤、重悬细胞, 置于平皿中37 ℃孵化60 min, 使单核细胞贴壁, 再收集平皿中的细胞悬液, 即为淋巴细胞悬液. PBS洗涤, 离心(1 500 r/min, 5 min), 弃上清, 以PBS或1×buffer重悬细胞, 配成样本细胞数为1×10^6-5×10^6/mL备用.

1.2.3 淋巴细胞凋亡检测: 采用Annexin V-FITC/PI荧光双染流式细胞术检测, 取上述淋巴细胞悬液100 μL, 加入Annexin-V FITC、PI各5 μL, 避光孵育15 min, 加入1×buffer 400 μL, 1 h内上流式细胞仪分析淋巴细胞凋亡. 用BD FACSDiva Software进行参数获取和数据分析.

1.2.4 血清sFas水平测定: 抽取静脉血2 mL, 3 000 r/min离心20 min, 分离出血清, -80 ℃冰箱保存备用. 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清sFas水平, 操作步骤严格按产品说明书要求.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 采用SPSS11.5软件对数据进行t检验、Spearman等级相关分析. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 外周血淋巴细胞Fas表达 直方图记录淋巴细胞Fas表达, 横坐标为荧光强度, 纵坐标为细胞出现频率, 阴性对照设定正常荧光边界, P2区代表Fas阳性表达. 结果显示正常对照组外周血淋巴细胞有较低Fas表达, MAP组外周血淋巴细胞Fas表达较正常对照组轻度升高, 但差异无

■创新盘点

SAP患者Fas介导的淋巴细胞凋亡与继发感染、并发脓毒症关系的文献报道较少，本文通过检测外周血淋巴细胞Fas表达、淋巴细胞凋亡及sFas水平，探讨Fas信号通路介导的淋巴细胞凋亡与SAP免疫抑制及并发脓毒症的关系.

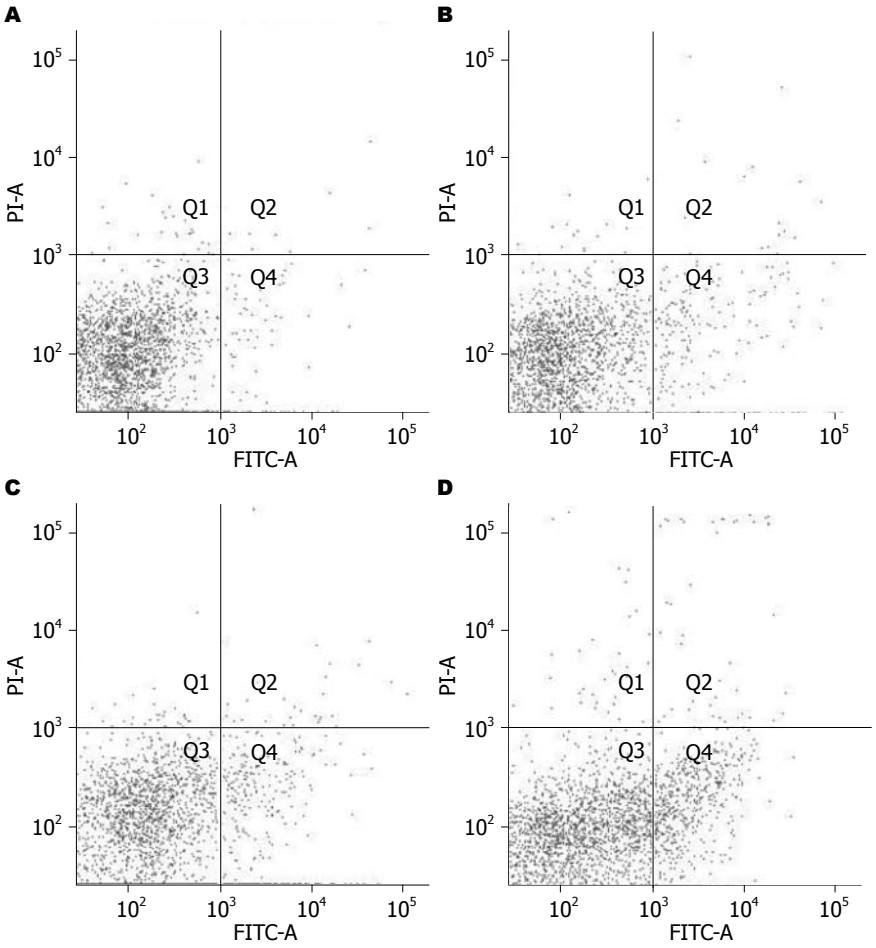


图 2 流式细胞术检测外周血淋巴细胞凋亡. A: 正常对照组淋巴细胞凋亡(Q_4 1.5%); B: MAP组淋巴细胞凋亡(Q_4 4.1%); C: SAP非脓毒症组淋巴细胞凋亡(Q_4 7.1%); D: SAP脓毒症组淋巴细胞凋亡(Q_4 12.6%). SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻症急性胰腺炎.

表 1 外周血淋巴细胞Fas表达、sFas水平及淋巴细胞凋亡结果

分组	*n*	Fas(%)	sFas(ng/mL)	淋巴细胞凋亡(%)
对照组	20	18.53 ± 3.56^{d}	5.39 ± 0.75^{d}	1.85 ± 1.80^{d}
MAP组	20	20.38 ± 3.21^{d}	5.99 ± 1.15^{d}	2.68 ± 1.87^{d}
SAP组				
非脓毒症	8	26.34 ± 2.65^{bd}	7.36 ± 0.95^{bd}	6.33 ± 2.05^{bd}
脓毒症	10	38.37 ± 4.33	9.89 ± 1.25	13.45 ± 2.99

SAP: 重症急性胰腺炎; MAP: 轻症胰腺炎; $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组与MAP组; $^{d}P<0.01$ *vs* 脓毒症组.

显著性(表1, 图1A和B). SAP非脓毒症组及脓毒症组外周血淋巴细胞Fas表达均明显高于MAP组及正常对照组(均$P<0.01$, 表1, 图1); 与非脓毒症组相比, 合并脓毒症组Fas表达升高更显著(38.37%±4.33% *vs* 26.34%±2.65%, $P<0.01$, 表1, 图1C和D).

2.2 外周血淋巴细胞凋亡 二维散点图记录淋巴细胞凋亡, Annexin-V FITC为横坐标, PI为纵坐标, 以阴性对照设定正常界限, 将淋巴细胞分为: 正常活细胞(左下象限Q3, Annexin-V FITC-、PI-); 早期凋亡细胞(右下象限Q4, Annexin-V FITC+、PI-); 死亡细胞(右上象限Q2, Annexin-V FITC+、PI+). 结果显示正常对照组外周血中有少量淋巴细胞凋亡; MAP组外周血淋巴细胞凋亡较正常对照组轻度升高, 但差异无显著性(表1, 图2A和B); SAP非脓毒症及脓毒症外周血血淋巴细胞凋亡均较MAP及正常对照组明显升高(均$P<0.01$, 表1, 图2); 与非脓毒症组相比, 合并脓毒症组淋巴细胞凋亡更显著(13.45%±2.99% *vs* 6.33%±2.05%, $P<0.01$, 表

1, 图2C和D).

2.3 血清sFas水平 MAP组血清sFas水平较正常对照组轻度升高, 但差异无显著性. SAP非脓毒症、脓毒症组血清sFas水平(7.36 ng/mL±0.95 ng/mL、9.89 ng/mL±1.25 ng/mL)均明显高于MAP组及正常对照组(均P<0.01); 与非脓毒症组相比, 合并脓毒症组血清sFas水平升高更显著(9.89 ng/mL±1.25 ng/mL *vs* 7.36 ng/mL±0.95 ng/mL, P<0.01, 表1).

2.4 外周血淋巴细胞Fas表达与淋巴细胞凋亡的相关性 SAP脓毒症组患者外周血淋巴细胞Fas的表达与淋巴细胞凋亡呈正相关(r = 0.988, P<0.01), 随着Fas的表达增高, 淋巴细胞凋亡数增加.

3 讨论

SAP是由炎症介质作用、肠道微循环障碍、腹腔内高压、肠动力障碍及肠道免疫功能受损等因素引起并加重的肠屏障功能障碍, 导致肠内菌群易位[13-17], 继发感染, 加重SAP的病情. 研究认为肠黏膜屏障破坏、肠道菌群易位是SAP脓毒症的启动因素[18], 而淋巴细胞、树突状细胞等免疫细胞的过度凋亡导致机体免疫抑制, 则是促使SAP脓毒症发生、发展及病情恶化的重要原因[19-21]: SAP早期机体爆发炎症反应, 淋巴细胞大量激活, 机体通过Fas凋亡通路介导淋巴细胞凋亡, 避免过激免疫反应对机体带来的损伤; 但随着病情进展, 各种细胞因子大量释放, 外周血淋巴细胞过度激活并经过激活-反应-凋亡一系列过程耗竭, 最终引起免疫抑制并继发脓毒症, 导致病情恶化. 淋巴细胞凋亡主要由Fas凋亡信号传导通道介导[22], *Fas*基因定位于染色体10q33, cDNA全长2 534 bp, 可编码含319个氨基酸, Fas分子分布于胸腺细胞、外周活化的淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞, 在静止的淋巴细胞中Fas表达较低, 少量Fas以可溶性形式存在于胞浆和血清中. 活化的淋巴细胞能快速表达Fas, Fas与其天然配体FasL结合, 通过DD-DD(death domain)作用募集FADD(Fas-associated death-domain protein)组成死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC), 激活Caspase-8及效应Caspases执行细胞凋亡[23-25].

Ayala等[26]体外培养脓毒症小鼠的脾淋巴细胞, 发现淋巴细胞凋亡的显著增加与Fas抗原、Fas mRNA表达增加密切相关; 进一步对FasL缺陷的脓毒的症小鼠进行研究, 证实脾淋巴细胞凋亡为Fas/FasL系统介导而非内毒素作用引起, 上调Fas/FasL介导的淋巴细胞凋亡将可能导致免疫抑制及诱发多重感染. Uehara等[27]的研究显示, SAP机体通过激活Fas信号传导通道促进CD4+淋巴细胞凋亡, 使CD4+淋巴细胞水平降低, 导致免疫功能损害及继发感染. 国内姚玮艳等[28]研究发现SAP大鼠存在细胞免疫功能的低下, 调节CD3/CD4细胞分化可减轻胰腺炎症反应. 党胜春等[29]研究认为Fas介导的Th细胞凋亡参与SAP大鼠肠损伤的病理过程, 从而导致肠黏膜屏障受损及继发感染. 上述研究表明, Fas通路介导的淋巴细胞凋亡与SAP机体免疫抑制及继发感染密切相关. 我们检测了健康体检者、MAP患者、SAP脓毒症患者及非脓毒症患者外周血淋巴细胞Fas表达及淋巴细胞凋亡, 结果发现MAP组外周血淋巴细胞Fas表达水平、淋巴细胞凋亡率较正常对照组比较仅轻度升高, 而SAP(非脓毒症、脓毒症)患者外周血淋巴细胞Fas表达水平、淋巴细胞凋亡率均明显高于MAP组及正常对照组, 提示Fas表达水平及淋巴细胞凋亡情况与胰腺炎病情的严重程度密切相关. 同时, 我们的研究还发现SAP脓毒症组外周血淋巴细胞Fas表达水平、淋巴细胞凋亡率显著高于非脓毒症组; 且SAP脓毒症组Fas的表达与淋巴细胞凋亡呈正相关, 提示Fas信号通路介导的淋巴细胞凋亡异常可能是导致SAP患者免疫抑制及并发脓毒症的重要原因之一.

SAP患者由于淋巴细胞过度凋亡, 超出机体的自我调节能力, 导致淋巴细胞耗竭, 最终引起免疫抑制并继发脓毒症. 血清中的sFas是Fas的可溶形式, 主要由Fas mRNA编码基因变异形成, 细胞表面形式的Fas经溶蛋白性裂解也产生少量sFas. sFas缺乏疏水跨膜区及死亡区, 不能诱导细胞凋亡. 研究表明sFas通过与Fas竞争结合FasL而阻断细胞凋亡, 对细胞凋亡具有抑制性调节作用[30,31]. 我们的研究发现MAP组血清sFas水平较正常对照组比较仅轻度升高, 而SAP非脓毒症及脓毒症组血清sFas水平均明显高于MAP及正常对照组, 合并脓毒症组升高更显著, 可见血清sFas水平与淋巴细胞Fas表达水平一致, 提示血清sFas水平升高可能是机体避免淋巴细胞过度凋亡的自我调节反应.

总之, Fas表达水平及淋巴细胞凋亡情况与

■应用要点

本研究为进一步明确淋巴细胞凋亡的调控机制, 探讨SAP免疫抑制的确切机制及临床对SAP脓毒症进行有效的免疫干预治疗提供了科学的实验依据.

■同行评价
本文探讨Fas表达水平及淋巴细胞凋亡情况与胰腺炎病情的严重程度及并发脓毒症的关系，选题较为新颖，实验设计合理，具有一定的临床意义.

胰腺炎病情的严重程度密切相关，Fas信号通路介导的淋巴细胞凋亡异常可能是导致SAP患者免疫抑制及并发脓毒症的重要原因之一，明确SAP脓毒症Fas信号通路调节淋巴细胞凋亡的机制，将为临床进行有效的免疫干预治疗及预后的改善提供理论基础.

4 参考文献

1 Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2945-2959

2 Pietruczuk M, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5344-5351

3 Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med* 2008; 14: 64-78

4 Ehrenschwender M, Wajant H. The role of FasL and Fas in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 2009; 647: 64-93

5 Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449-1456

6 Li ZD, Ma QY, Luo YH. [Effect of resveratrol-induced FasL up-regulation on the apoptosis of pancreatic acinar cells in rats with severe acute pancreatitis]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2009; 29: 454-457

7 Dang SC, Zhang JX, Qu JG, Mao ZF, Wang XQ, Zhu B. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2246-2250

8 Peng Y, Sigua CA, Gallagher SF, Murr MM. Protein kinase C-zeta is critical in pancreatitis-induced apoptosis of Kupffer cells. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1253-1261

9 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华消化杂志 2004; 1: 62-64

10 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327

11 Mishra G, Pineau BC. Infectious complications of pancreatitis: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 280-286

12 Bourgaux JF, Defez C, Muller L, Vivancos J, Prudhomme M, Navarro F, Pouderoux P, Sotto A. Infectious complications, prognostic factors and assessment of anti-infectious management of 212 consecutive patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 431-435

13 刘晓臣, 彭燕. 肠屏障功能障碍与重症急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3131-3135

14 Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Ma J, Luo N, Li N, Li Y, Xu G, Li J. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha disrupt epithelial barrier function by altering lipid composition in membrane microdomains of tight junction. *Clin Immunol* 2008; 126: 67-80

15 Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Yoshiya K, Matsushima A, Sumi Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006; 60: 126-133

16 Qiao SF, Lu TJ, Sun JB, Li F. Alterations of intestinal immune function and regulatory effects of L-arginine in experimental severe acute pancreatitis rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6216-6218

17 Liu C, Li A, Weng YB, Duan ML, Wang BE, Zhang SW. Changes in intestinal mucosal immune barrier in rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5843-5850

18 Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmanith F, Strobel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117

19 Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Immunosuppression in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 779-784

20 Bosque A, Pardo J, Martínez-Lorenzo MJ, Iturralde M, Marzo I, Piñeiro A, Alava MA, Naval J, Anel A. Down-regulation of normal human T cell blast activation: roles of APO2L/TRAIL, FasL, and c- FLIP, Bim, or Bcl-x isoform expression. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 568-578

21 Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008; 29: 617-625, viii

22 Maher S, Toomey D, Condron C, Bouchier-Hayes D. Activation-induced cell death: the controversial role of Fas and Fas ligand in immune privilege and tumour counterattack. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 131-137

23 Stewart JH, Nguyen DM, Chen GA, Schrump DS. Induction of apoptosis in malignant pleural mesothelioma cells by activation of the Fas (Apo-1/CD95) death-signal pathway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 295-302

24 Contassot E, Gaide O, French LE. Death receptors and apoptosis. *Dermatol Clin* 2007; 25: 487-501, vii

25 Chang HW, Jeng CR, Lin CM, Liu JJ, Chang CC, Tsai YC, Chia MY, Pang VF. The involvement of Fas/FasL interaction in porcine circovirus type 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus co-inoculation-associated lymphocyte apoptosis in vitro. *Vet Microbiol* 2007; 122: 72-82

26 Ayala A, Chung CS, Xu YX, Evans TA, Redmond KM, Chaudry IH. Increased inducible apoptosis in CD4+ T lymphocytes during polymicrobial sepsis is mediated by Fas ligand and not endotoxin. *Immunology* 1999; 97: 45-55

27 Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 363-370

28 姚玮艳, 诸琦, 袁耀宗, 乔敏敏, 章永平, 翟祖康, 姚季生, 程琳琳, 沈天伟. 大鼠重症急性胰腺炎时免疫机制及TAI的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2214-2216

29 党胜春, 张建新, 毛正发, 瞿建国, 王旭青, 朱蓓. 血清

IL-2、IL-10及肠黏膜Fas在重症急性胰腺炎大鼠中的动态变化. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3697-3702
30 Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, Barr PJ, Mountz JD. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994; 263: 1759-1762
31 Myśliwiec J, Okota M, Nikołajuk A, Górska M. Soluble Fas, Fas ligand and Bcl-2 in autoimmune thyroid diseases: relation to humoral immune response markers. *Adv Med Sci* 2006; 51: 119-122

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

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

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

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3114-3117
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

脂联素及脂联素受体与肿瘤关系的研究进展

畅 婕, 宋 敏

■背景资料
脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 与冠心病、糖尿病、高血压和肿瘤等多种疾病密切相关. 他具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用. 近几年关于脂联素与结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌、肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展.

畅婕, 宋敏, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 450052
畅婕, 硕士, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗及应用基础方面的研究.
作者贡献分布: 本综述由畅婕与宋敏共同完成; 宋敏负责审校.
通讯作者: 宋敏, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科. minsong2011@163.com
收稿日期: 2012-07-27 修回日期: 2012-10-21
接受日期: 2012-10-29 在线出版日期: 2012-11-18

Progress in understanding the relationship between adiponectin receptors R1&R2 and carcinomas

Jie Chang, Min Song

Jie Chang, Min Song, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Correspondence to: Min Song, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 East Jianshe Street, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. minsong2011@163.com
Received: 2012-07-27 Revised: 2012-10-21
Accepted: 2012-10-29 Published online: 2012-11-18

Abstract
Adiponectin is a key hormone secreted by adipocytes. It is involved in glucose and lipid metabolism and insulin sensitization, and has anti-inflammatory, anti-arteriosclerosis and anti-carcinogenic effects. Many studies have found that adiponectin is related to coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, hypertension and cancer. Recently, adiponectin receptors R1 and R2 have been reported to be expressed in several malignancies, such as colorectal cancer, breast cancer, endometrial cancer, esophageal cancer, gastric cancer, prostate cancer and nephrocyte cancer.

Key Words: Adiponectin; Adiponectin receptors; Cytokine; Adipocytes; Carcinoma

Chang J, Song M. Progress in understanding the relationship between adiponectin receptors R1&R2 and carcinomas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3114-3117

摘要
脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 与冠心病、糖尿病、高血压及肿瘤等多种疾病密切相关. 具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用. 近几年关于脂联素与结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌及肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展. 现就该领域的最新研究成果作一综述.

关键词: 脂联素; 脂联素受体; 细胞因子; 脂肪细胞; 肿瘤

畅婕, 宋敏. 脂联素及脂联素受体与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3114-3117
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3114.asp

0 引言
肿瘤已经成为危害人类健康的杀手之一, 在我国的死亡率中, 肿瘤占据首位. 相关流行病学调查显示, 肥胖是多种肿瘤发生的高危因素. 而脂联素是一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 广泛分布于人体多种组织细胞中, 与冠心病、糖尿病、高血压、肿瘤等多种疾病密切相关[1-3]. 脂联素具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤的作用. 其抗肿瘤机制与其对肿瘤细胞的直接作用、抗血管生成和诱导肿瘤细胞凋亡相关. 近几年对于脂联素及其受体与结肠直肠癌[4]、乳腺癌[5]、子宫内膜癌[6]、食管癌[7]、胃癌[8]、前列腺癌[9]及肾细胞癌[10]等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究取得了较大的进展. 本文就脂联素及其受体与肿瘤的关系作一综述.

1 脂联素
脂联素由244个氨基酸组成, 分子量为30 kDa, 是一种脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽, 也称Apml/GBP28/Acrp30/AdipoQ, 被认为与肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病相关[1], 包括位于N端的分泌信号肽、氨基端非螺旋功能区、胶原样结构域以及位于C端的球形结构域[11]. 脂联素的活性形式主要分为球形结构域和全长结构

■同行评议者
陈志龙, 教授, 东华大学(原中国纺织大学)化学与生物学院生物医药研究室

域, 球形结构域较全长结构域的浓度低, 并且具有更广泛的生物活性, 这主要归因于不同寡聚体形式, 他能有效地改善胰岛素抵抗并且增加脂肪酸氧化. 睾酮和雌三醇的浓度等能影响血液循环系统中脂联素浓度, 其在血浆的浓度为5-30 μg/mL[12]. 血液循环中的脂联素参与饮食摄入、糖脂代谢. 他可以促进骨骼肌脂肪酸氧化, 降低骨骼肌中脂质的堆积, 减少过多的游离脂肪酸进入肝脏, 改善肝脏的胰岛素抵抗, 有效降低肝糖的生成和极低密度脂蛋白的合成, 同时降低循环中的脂肪浓度, 降低甘油三酯的水平. 此外脂联素还具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化的作用, 同时脂联素还通过直接抑制及间接抑制产生抗肿瘤作用.

2 脂联素受体

脂联素通过与脂联素受体结合发挥作用, 脂联素受体有两种结构: AdipoR1和AdipoR2. 1996年Yamauchi等[7]首次克隆出人类和小鼠的脂联素受体. AdipoR1与AdipoR2的结构高度相关, 包括7个跨膜结构域, 在结构和功能上与G蛋白耦联受体截然不同, 说明AdipoR1/R2不通过与G蛋白耦联发挥作用, 而是直接连接到下游的过氧化酶体增殖物激活受体α、p38、MAPK、AMPK等信号分子传递脂联素信息[13]. 其在许多组织细胞表面均有分布和表达, 骨骼肌细胞上以AdipoR1的表达为主, 对球状脂联素具有高亲和力, 但对全长脂联素亲和力较弱. 其表达和血浆胰岛素、第一时相胰岛素分泌、血浆C肽、血浆胆固醇和血浆甘油三酯水平正相关, 与性别、年龄、腰臀比、体质量指数和体内脂肪含量无关. 而AdipoR2主要在肝细胞中表达, 对全长结构域和球形结构域具有中等亲和力, 他的表达仅和血浆甘油三酯呈正相关. 此外, 脂联素受体在内皮细胞、胰岛B细胞、巨噬细胞、单核细胞和受损血管内皮细胞等细胞中也有表达.

3 脂联素及其受体与肿瘤

既往对脂联素的研究多集中在肥胖、高血压、冠心病和糖尿病等与糖脂代谢密切相关的非肿瘤疾病方面. 近年来研究发现, 脂联素与肿瘤的发生也密切相关[14,15]. 循环系统中较低的脂联素水平明显提高了肥胖相关肿瘤的发病风险, 如: 胃肠道肿瘤、妇科肿瘤和血液系统肿瘤等. 脂联素抑癌的机制分为直接抑癌作用和间接抑癌作用. 直接抑癌作用是指调节癌基因和抑癌基因的表达, 抑制细胞的增殖和诱导细胞的凋亡. Byeon等[8]研究了脂联素和脂联素受体对结直肠癌HCT116和SW620细胞凋亡的影响, 结果发现经全长脂联素处理后, 细胞株的生长受到抑制, 并且促进了细胞的凋亡. 丛丽等[10]研究了脂联素对子宫内膜癌细胞株HEC-1-A和RL95-2细胞计数、细胞凋亡和细胞周期的影响, 检测脂联素对细胞p-AMPK/AMPKα表达的影响. 结果提示在子宫内膜癌细胞中脂联素具有抑制细胞生长和诱导细胞凋亡发生的作用, 其作用机制可能与AMPK的激活有关. 间接抑癌作用是通过改变激素和细胞因子的水平来影响癌症的发生和发展. 循环中脂联素水平与空腹胰岛素浓度呈负相关. 有研究表明, 胰岛素和胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth, IG)-I通过胰岛素受体和IGF受体进行信号传导促进有丝分裂, 诱导细胞增殖, 并且抑制细胞凋亡.

■相关报道
既往对脂联素的研究多在肥胖、高血压、冠心病和糖尿病等与糖脂代谢密切相关的非肿瘤疾病方面. 近年来的研究发现, 脂联素与肿瘤的也发生密切相关. 循环系统中较低脂联素水平明显提高了肥胖相关肿瘤的发病风险.

3.1 脂联素及其受体与大肠癌

循环脂联素浓度与结肠癌的发生呈负相关. 2008年Yamauchi等[7]应用免疫组织化学、RT-PCR和Western blotting方法检测正常结肠黏膜细胞和结肠癌组织黏膜中脂联素受体的表达, 发现R1和R2的表达存在于正常结肠上皮细胞和结肠癌细胞. 这一结果表明脂联素可能通过与脂联素受体结合在大肠癌的形成过程中发挥作用. 但需要更深入的研究阐明被脂联素活化的脂联素受体的作用, 及其下游的信号传导机制. 2008年Williams等[16]收集了40例结直肠癌组织和12例非肿瘤的结直肠组织标本. 在胃肠道间质瘤患者中收集了45例肿瘤标本和13例非肿瘤标本. 用免疫组织化学和RT-PCR法检测发现脂联素受体在正常组织中的表达显著低于其在结肠癌组织中的表达. 在癌组织中, 95%表现为R1阳性或强阳性, 88%为R2阳性, 而在非肿瘤组织中分别为8%和0(P<0.0001). RT-PCR法检测到在癌组织中R1的表达是非肿瘤组织的1.6倍(P<0.05). 在胃肠道间质瘤患者中未发现脂联素受体肿瘤组织与非肿瘤组织有明显差别. 2010年Byeon等[8]在人类结直肠癌中应用免疫组织化学方法检测出R1和R2的差异为72%和68%. R1和R2的表达水平与肿瘤的T分级相反, 在低分化腺癌中R1和R2的表达最低. 这些证据表明, 脂联素及其受体与结直肠癌的发生有关, 但其机制尚未明确.

3.2 脂联素及受体与食管癌

脂联素通过R1抑制食管腺癌细胞的增殖. 2008年Ogunwobi等[17]

■创新盘点
本文就脂联素及其受体与结肠直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、前列腺癌及肾细胞癌等几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究进行综述. 综合归纳了脂联素及其受体在肿瘤方面的研究成果, 内容较为丰富, 范围较为广泛.

■应用要点
本文就脂联素及其受体与几种恶性肿瘤的关系及其作用机制的研究进行综述, 为后续的研究奠定了基础.

对球状脂联素进行研究, 证明在4种不同的食管腺癌细胞株(OE33、OE19、BIC-1和FLO)中, 球状脂联素通过R1抑制食管腺癌细胞的增殖. 2010年Howard等[18]通过免疫组织化学和RT-PCR技术对75个食管腺癌患者进行研究. 在食管腺癌中可以导致瘦素受体和R2上调. 同时与肿瘤的分级密切相关. 这些研究结果表明脂联素可能通过脂联素受体在食管癌的发生发展过程中发挥作用.

3.3 脂联素及其受体与乳腺癌、子宫内膜癌 乳腺癌及子宫内膜癌都属于肥胖相关性肿瘤, 其发生发展与肥胖和糖尿病密切相关, 而肥胖和糖尿病会引起循环脂联素水平降低, 从而推断乳腺癌与脂联素存在相关性. 2011年Jeong等[9]通过免疫组织化学法对选取的198个乳腺癌石蜡样本进行染色, 其中原位癌共41例, 侵袭性乳腺癌为157例, 以观察脂联素及脂联素受体在原位癌和侵袭性乳腺癌中表达的差异, 结果显示脂联素和脂联素受体的表达在侵袭性乳腺癌中比原位癌中高(53.7% *vs* 33.3%, P = 0.024; 59.9% *vs* 26.3%, P<0.001), 说明脂联素及其受体的表达与肿瘤的浸润程度正相关. Soliman等[19]的研究表明, 子宫内膜癌患者血清脂联素水平明显低于健康女性血清脂联素水平. 这些研究表明, 乳腺癌、子宫内膜癌的发生与循环中脂联素浓度呈负相关, 乳腺癌、子宫内膜癌的恶性程度与组织脂联素及受体水平呈正相关.

3.4 脂联素及其受体与前列腺癌 脂联素是脂肪细胞分泌的一种蛋白质, 怀疑与前列腺癌存在相关性. 脂联素和R1的变异已经证实与乳腺癌和结肠癌的高危性相关联. 因此, Beebe-Dimmer等[20]研究在北美男性脂联素和R1中遗传变异、与肥胖和前列腺癌的相关性. 提取DNA样本中的脂联素和脂联素受体. 通过统计评估其相关性. 结果显示遗传变异的脂联素受体基因并没有预测前列腺癌的风险. 然而, 肥胖的脂联素受体却能预测前列腺癌的发生风险.

3.5 脂联素及其受体与肾细胞癌 2010年Chou等[21]使用免疫组织化学研究了R1和R2与肾细胞癌的关系. 同时使用RT-PCR方法检测了45例肾细胞癌mRNA的表达. 并且通过Western blotting证实脂联素受体在肾细胞癌中的存在. 随后在肾细胞株786-O中研究脂联素参与的细胞通路. 证实R1在肥胖相关性肿瘤中的表达高于非肥胖相关性肿瘤R1的表达更多.

3.6 脂联素及其受体与胃癌 脂联素与体质量指数呈负相关, 并与胰岛素敏感性有关. 2011年Tsukada等[22]通过免疫组织化学、Western blotting方法检测R1和R2在胃癌细胞株(MKN45、TMK-1、NUGC3和NUGC4)中的表达, 结果显示在胃癌中, 脂联素通过R1抑制细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 同时R1可能成为治疗胃癌的新靶标.

4 结论

脂联素作为一种由脂肪细胞特异分泌的内源性生物活性分子, 不仅在糖和脂肪的代谢过程中发挥重要作用, 而且与肥胖相关性肿瘤的发生和进展密切相关. 循环中脂联素水平变化可能是肿瘤发病的一个重要危险因子. 脂联素可能会成为一种新的有效的抗肿瘤因子. 但是, 目前其抗肿瘤机制还不是完全清楚, 有待进一步的研究. 脂联素及其受体在多种肿瘤发病和治疗中的潜在作用将为癌症预防与早期诊断提供新的思路.

5 参考文献

1 Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363

2 Xia K, Guo L, Zhao Z, Md Sayed AS, Li F, Yang T. [Plasma level of adiponectin in coronary heart disease patients combined with abnormal glucose metabolism]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2012; 37: 179-184

3 Summer R, Walsh K, Medoff BD. Obesity and pulmonary arterial hypertension: Is adiponectin the molecular link between these conditions? *Pulm Circ* 2011; 1: 440-447

4 Ashwal R, Hemi R, Tirosh A, Gordin R, Yissachar E, Cohen-Dayag A, Rosenberg A, Karasik A, Blüher M, Kanety H. Differential expression of novel adiponectin receptor-1 transcripts in skeletal muscle of subjects with normal glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 936-946

5 Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, Li J, Williams GH, Adler GK. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117: 2253-2261

6 Ueno H, Koyama H, Shoji T, Monden M, Fukumoto S, Tanaka S, Otsuka Y, Mima Y, Morioka T, Mori K, Shioi A, Yamamoto H, Inaba M, Nishizawa Y. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis* 2010; 211: 431-436

7 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo

T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769
8 Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, Kim JG, Yang SK, Kim JH, Suh DJ. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer* 2010; 127: 2758-2767
9 Jeong YJ, Bong JG, Park SH, Choi JH, Oh HK. Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Breast Cancer* 2011; 14: 96-103
10 丛丽, 王薇, 李强, 赵子健, 张巾超. 脂联素对子宫内膜癌细胞生长抑制和细胞凋亡的影响. 中华内分泌代谢杂志 2010; 26: 148-149
11 Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450
12 Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277: 29359-29362
13 王静, 尹东. 脂联素与恶性肿瘤的研究进展. 医学综述 2008; 14: 1183-1186
14 顾卫琼, 洪洁, 张翼飞, 陈宇红, 赵红燕, 唐金凤, 孙首悦, 赵咏, 桔宁光. 肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系. 中华内分泌代谢杂志 2003; 19: 169-172
15 陈爱荣, 王志平. 脂联素和肿瘤关系临床研究进展. 医学综述 2008; 14: 3722-3724
16 Williams CJ, Mitsiades N, Sozopoulos E, Hsi A, Wolk A, Nifli AP, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 289-299
17 Ogunwobi OO, Beales IL. Globular adiponectin, acting via adiponectin receptor-1, inhibits leptin-stimulated oesophageal adenocarcinoma cell proliferation. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 285: 43-50
18 Howard JM, Beddy P, Ennis D, Keogan M, Pidgeon GP, Reynolds JV. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97: 1020-1027
19 Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106: 2376-2381
20 Beebe-Dimmer JL, Zuhlke KA, Ray AM, Lange EM, Cooney KA. Genetic variation in adiponectin (ADIPOQ) and the type 1 receptor (ADIPOR1), obesity and prostate cancer in African Americans. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13: 362-368
21 Chou SH, Tseleni-Balafouta S, Moon HS, Chamberland JP, Liu X, Kavantzas N, Mantzoros CS. Adiponectin receptor expression in human malignant tissues. *Horm Cancer* 2010; 1: 136-145
22 Tsukada T, Fushida S, Harada S, Terai S, Yagi Y, Kinoshita J, Oyama K, Tajima H, Fujita H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T. Adiponectin receptor-1 expression is associated with good prognosis in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 107

■同行评价
本文的内容较为重要. 其研究具有新颖性. 文章的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告 – RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3118-3123
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

内镜技术在提高肠道腺瘤检出率中的应用

许吉成, 刘冰熔

许吉成, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086
作者贡献分布: 本文综述由许吉成完成; 刘冰熔审校.
通讯作者: 刘冰熔, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. liubingrong@medmail.com.cn
电话: 0451-86296562
收稿日期: 2012-09-12 修回日期: 2012-10-16
接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-18

■背景资料
一直以来, 由在肠镜检查中漏诊的腺瘤等癌前病变进展为结直肠癌(CRC)的较多, 因此提高肠道腺瘤检出率就显得尤为重要. 随着内镜技术的不断发展及相关器械的研发, 加之国内外学者的大量相关研究工作, 近年来提高肠道腺瘤检出率的方法也逐渐增多, 且有些效果较为显著, 使肠道腺瘤等癌前病变的早期诊断及治疗成为可能, 减少了漏诊率, 降低了CRC的发病率.

■同行评议者
张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

Endoscopic techniques for improving colorectal adenoma detection: Recent progress

Ji-Cheng Xu, Bing-Rong Liu

Ji-Cheng Xu, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn
Received: 2012-09-12 Revised: 2012-10-16
Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-18

Abstract
Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant neoplasms worldwide and develops mostly from precancerous lesions such as colorectal adenomas. Therefore, early detection and resection of colorectal adenomas is key to preventing CRC. At present, colonoscopy is acknowledged as the gold standard for the diagnosis and treatment of colorectal lesions; however, conventional colonoscopy is still associated with a certain rate of missed lesions. It is reported that the missed detection rate is 6% when adenomas are more than 1 cm, 13% for adenomas 6-9 mm, and 27% for adenomas less than 5 mm. The missed detection rate for right colonic adenomas is higher than that for left colonic adenomas. The missed diagnosis of colorectal adenomas or malignant tumors invariably increases surgical rate and mortality. Currently, great efforts have been made to improve the detection rate of colorectal adenomas. This paper will briefly review recent advances in endoscopic techniques for improving the detection rate of colorectal adenomas.

Key Words: Transparent cap; High-definition colonoscopy; Chromoendoscopy; Auto fluorescence imaging; Third eye retroscopy

Xu JC, Liu BR. Endoscopic techniques for improving colorectal adenoma detection: Recent progress. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3118-3123

摘要
结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其大多数由腺瘤等癌前病变进展而来. 因此, 及早发现并切除肠道腺瘤是预防其癌变的关键. 目前, 结肠镜检查被公认为是诊断和治疗肠道病变的金标准, 但常规肠镜检查对病灶有一定漏诊率. Rex等研究表明腺瘤≥1 cm时漏诊率为6%, 6-9 mm时为13%, ≤5 mm时为27%; 并且右半结肠腺瘤的漏诊率要高于左半结肠. 肠镜下漏诊腺瘤或恶性肿瘤势必会增加外科手术率和患者死亡率. 因此, 为了提高肠镜下腺瘤的检出率, 国内外的一些学者作了大量的研究工作, 并取得了一定的成果. 本文就提高内镜下肠道腺瘤检出率的一些技术和方法作一简要综述.

关键词: 腺瘤检出率; 自发荧光内镜; 透明帽辅助肠镜检查法; 窄带成像技术; 广角内镜

许吉成, 刘冰熔. 内镜技术在提高肠道腺瘤检出率中的应用. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3118-3123
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3118.asp

0 引言
肠镜的应用减少了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率, 这不仅仅是发现早期癌的缘故, 更是由于将检出的腺瘤作为癌前病变及时切除的结果. 因此, 腺瘤的检出率已经成为衡量肠镜质量的指标之一. 但是大量文献报道, 即使有经验的内镜医师再细心操作也会对较小的腺瘤有一定的漏诊率[1]. 原因就在于结肠的解剖结构中如袋状皱襞、直肠瓣、回盲瓣和转弯处易隐藏腺瘤而很难被发现. 因此, 为了提高肠镜下的腺瘤检出率, 国内外的一些学者作

了大量的研究工作, 并取得了一定的成果. 本文就提高内镜下肠道腺瘤检出率的一些技术和方法作一简要综述.

1 放大内镜

放大内镜(high-definition colonoscopy, HDC)是一种具有高像素和高分辨率的内镜, 可使肉眼直观所见到的黏膜组织被不同程度放大, 可达到与解剖显微镜近乎相同的观察水平, 有利于观察微细结构变化. 与普通肠镜相比, 在理论上有一定优势, 然而却与一些相关报道的结果不一致. Buchner等[2]和Tribonias等[3]分别在HDC能否提高肠道腺瘤检出率方面做了对照研究. 前者回顾性分析了2 430名患者分别使用HDC和普通白光肠镜组(standard white-light colonoscopy, SWLC)进行检测的结果, HDC组为170度广角内镜必要时联(narrow-band imaging, NBIF), SWLC组为SC(standard colonoscopy, SC), 不使用窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI). 结果显示, HDC组较SWLC组有更高的腺瘤检出率(28.8% *vs* 24.3%, $P = 0.012$); 后者前瞻性的将390名患者随机分为两组, 即HDC组与SWLC组, 结果亦显示HDC组在肠道腺瘤检出率上有一定优势. 但有些学者对此却持相反意见. 较早的报道来自于East等[4]对130名受试者的随机对照研究, 结果显示与SC相比, HDC并未提高肠道的腺瘤检出率. 随后Pellisé等[5]和Burke等[6]亦通过实验证实了这一点. 最近, Subramanian等[7]做了一项关于HDC对肠道腺瘤检出率的Meta分析, 该分析共纳入了5个相关实验和4 422名受试者, 结果表明HDC未能提高肠道腺瘤的检出率. Erim等[8]回顾性分析了900名患者行肠道腺瘤检出率的对照研究, 该研究选取了3名内镜医师在HDC和SWLC下分别检查的150例患者, 结果经统计学分析表明与SWLC相比HDC并未提高肠道腺瘤的检出率. 尽管回顾性研究有一定局限性, 但是其最大的优点就是减少了操作者的偏倚, 保证了数据的准确性. 由此可见, 在肠道腺瘤检出率方面, HDC较普通内镜并没有明显的提高, 其优势可能会在与其他内镜技术联合中得到体现, 这需要进一步的研究.

2 色素内镜

色素内镜是指在内镜常规检查的基础上, 辅助使用色素制剂及染料, 以增加病变与正常组织对比度, 使病灶的形态、范围更为清晰. 目前较为常用的有靛胭脂染色和亚甲蓝染色. 研究表明与SC相比, 全结肠色素内镜可以提高肠道腺瘤的检出率[9,10]. 国内俞力等[11]将常规内镜、窄带内镜、全结肠色素内镜及全结肠醋酸喷洒在结肠病变发现率上做了一项对比研究. 该实验共纳入240名患者随机化分为4组: 常规内镜组61例、窄带内镜组63例、全结肠色素内镜组54例、醋酸染色组62例. 观察其病变的发现率, 结果显示全结肠色素内镜及全结肠醋酸喷洒科提高结肠病变的检出率, 前者可提高扁平病变的发现率, 后者可提高隆起性病变的发现率. Matsumoto等[12]对13名家族性腺瘤性息肉病患者同时行SC、色素内镜、NBI和自发荧光内镜(autofluorescence imaging, AFI)检查, 比较其腺瘤检出率. 结果表明色素内镜(43.3±38.5)较SC(12.2±13.9, $P = 0.005$), AFI(21.4±27.5, $P = 0.0006$)和NBI(20.1±21.5, $P = 0.003$)的腺瘤检出率要高. 与之相反, Hashimoto等[13]为了验证全结肠色素内镜能否提高肠道内腺瘤的检出率, 设计了以“背靠背”为检查方法的相关研究. 即在对受试者第1次行肠镜检查时, 将发现的腺瘤切除或将较难切除的病变用钛夹标记, 然后将所有第1次行肠镜检查的受试者随机分为色素肠镜组和SC组, 结果显示与SC比色素内镜并未提高肠道腺瘤的检出率(26.9% *vs* 32.7%, $P = 0.47$). 研究者甚至认为色素肠镜的退镜检查病变时间要比SC长得多, 如果二者时间相同, 色素肠镜的腺瘤检出率可能相对要低些. 近年来许多学者尝试着将色素内镜与HDC相结合, 结果显著提高了肠道腺瘤的检出率[14,15]. 综上所述, 色素内镜在提高肠道腺瘤检出率方面有着较好的应用前景, 并且其所需设备少、染料易得、不增加患者痛苦. 但其退镜时间几乎为常规内镜的2倍, 操作相对繁琐、成本较高等也是需要注意的问题.

3 窄带成像技术

NBI是将内镜广谱的光学滤器改成窄谱滤器, 使通过光学滤器的光谱发生改变, 由于不同的光谱所穿透的黏膜深度不同, 所以NBI下黏膜的形态与毛细血管的图像更清晰, 进而发现在SWLC下难以被发现的病变, 然而在提高腺瘤检出率方面, NBI技术的优越性仍存在争议. 早在2004年Cono等[16]便通过实验证实NBI较SWLC在观察结直肠微小病变上有优势. 随后, 诸多文献亦报道[17-20], 与SWLC相比, NBI有提高肠道腺瘤检出率的潜力, 尤其对于微小且扁平的病变. Inoue

■研发前沿

由于CRC的死亡率较高, 所以控制其癌前病变成为首要任务, 解决的根本途径就在于早期发现, 早期治疗. 为提高肠道腺瘤的检出率, 国内外学者作了大量的研究和研发工作. 如自发荧光内镜和三只眼逆行性内镜在肠道腺瘤检查中的应用, 还有关于透明帽辅助肠镜检查法(CAC)的对比和Meta分析, 都在逐步解决肠道腺瘤漏诊率高的问题.

■相关报道
HDC、色素内镜、窄带成像技术、广角内镜等在提高肠道腺瘤检出率方面结果不相一致, 而关于CAC和三只眼逆行性内镜的报道普遍认为有助于提高肠道腺瘤的检出率, 值得临床推广和应用.

等[21]对243名受试者行前瞻性随机可控实验的研究, 将其分为SWLC组和NBI组, 结果显示与SWLC相比, NBI可以提高肠道腺瘤的检出率, 并且研究者认为可以将NBI作为检测小型腺瘤的常规检查. 而不同的是近年来国外学者通过大量实验证实与SWLC相比, NBI并不能提高肠道腺瘤的检出率[22-28]. 近日, Pasha等[29]和Nagorni等[30]的最新报道也分别证实了这一点. 二者都采用了收集关于NBI能否提高肠道腺瘤检出率的多个研究行Meta分析. 前者共纳入了9项研究, 后者共纳入了8项研究, 3 673名受试者. 通过分析, 二者均认为NBI不能提高肠道腺瘤的检出率. 由此可见, 与SC相比, NBI在提高肠道腺瘤检出率方面并没有明显优势. 此外, 在NBI结肠镜检查中大大延长了退镜时间, 而且其检查时肠液呈红色, 与血液相似等, 这些都很大程度上影响该技术的发挥.

4 自发荧光内镜

AFI是一种新型的内镜检查技术, 其原理基于激光激发组织产生荧光, 主要以蓝紫光作为激发光, 组织激发出的荧光被赋予红色或绿色, 不同组合的红绿色分光图像再经处理产生AFI特定图像. 通过这种伪彩色图像来诊断消化道隆起性病变[31]. 在AFI结肠镜下, 息肉或腺瘤等隆起性病变呈红色荧光, 而正常组织呈绿色荧光[32]. 目前, 关于AFI对肠道腺瘤的检出率的报道甚少, 且结论不一. Matsuda等[33]研究认为AFI对肠道腺瘤的漏诊率为30%, 显著低于常规肠镜49%的漏诊率; 但van den Broek等[34]的研究表明, AFI结肠镜和常规肠镜对腺瘤的漏诊率分别为20%和29%, 差异无统计学意义. McCallum等[35]利用LIFE系统(加拿大xillix公司出品的自发荧光系统)在107例受试者中进行了比较研究, 结果AFI检出了全部75个腺瘤, 而常规肠镜仅漏诊3个, 其检出率差异无统计学意义. 国内姜智敏等[36]对516名受试者行AFI和标准白光内镜(white light, WL)在腺瘤观察率方面的对照研究. 结果显示AFI模式下的腺瘤漏诊率为15.9%(20/126), 显著低于WL模式下的腺瘤漏诊率26.4%(28/106, P = 0.041). 研究者认为AFI能够提高肠道腺瘤的检出率. 不过对于AFI值得注意的是, 他需由经验丰富的内镜医生操作, 若肠道准备欠佳, 粪便和残渣不仅会影响观察, 而且其在AFI模式下同样表现为红色, 与病变相似, 这将给经验不足的医生带来困难, 甚至导致判断失误, 故良好的肠道准备是AFI模式下观察的前提.

5 透明帽辅助肠镜检查法

透明帽辅助肠镜检查法(cap-assisted colonoscopy, CAC)是一项简单的技术, 即在肠镜前段安装一塑料透明帽. 透明帽长约4 mm, 在压平肠道皱襞的同时, 使肠黏膜和肠镜顶端的镜头间保持一定距离, 这样可以防止视野的丢失并便于观察隐藏于黏膜褶皱处的病变. 近年来诸多研究结果表明[37-41], 与SC相比, CAC可以显著提高肠道腺瘤的检出率. 尤其是来自美国的学者Hewett等[42]的实验研究表明了CAC减少了所有腺瘤, 特别是小腺瘤的漏诊率. 该实验对100个受试者行序贯形式的肠镜检查: 52名受试者先行CAC检查, 再行SC检查; 48名患者则正相反. 结果显示先行CAC检查组有较低的漏诊率(21% *vs* 33%, P = 0.039). 而Harada等[43]则通过对比研究认为CAC在肠道腺瘤检出率方面没有优势. 甚至一篇来自香港的报道认为与SC相比, CAC有更低的腺瘤检出率(30.5% *vs* 37.5%, P = 0.018), 研究者认为这可能与CAC组的退镜时间较短和肠道准备不充分有关. 最近, Rastogi等[44]将420名受试者随机分为均等的SC组和CAC组, 结果表明, 检出患有腺瘤的受试者CAC组要高于SC组(69% *vs* 56%, P = 0.009), 并且CAC对于每个受试者的平均腺瘤检出率也要高于SC(2.3 *vs* 1.4, P<0.001), CAC的检查时间也较短(3.29 min *vs* 3.98 min, P<0.001). 由此可见, 与SC相比, CAC在提高肠道腺瘤检出率上有绝对优势, 是一种安全、有效并且实用的方法.

6 广角结肠镜

广角结肠镜是一个可旋转170度视野(标准内镜为140度, 超出其观察范围30%)的内镜, 可以提高隐藏于肠道皱襞后腺瘤的检出率. 较早的一篇报道[45]显示肠镜下腺瘤漏诊率在广角结肠镜和SC中是相似的, 研究者认为广角结肠镜在腺瘤检出率方面并无明显优势. 同样, 西班牙学者Pellisé等[5]也将之与SC相比, 结果显示广角结肠镜并未提高肠道的腺瘤检出率. 近日, Adler等[46]应用最新一代的广角高分辨率内镜行病例对照观察实验. 广角结肠镜组有1 256名受试者, SC组有1 400名受试者. 在受试者的基本信息和退镜时间无明显差别的情况下, 在广角结肠镜的腺瘤检出率明显高于SC(0.33 *vs* 0.27, P = 0.01). 可见, 目前广角结肠镜在提高肠道腺瘤检出率上

并未得到全面认可. 但随着内镜技术的不断发展和新设备的研发, 广角结肠镜必定有其较好的应用前景.

7 三只眼逆行性内镜

三只眼逆行性内镜(the third eye retroscopy, TER)是个1次性装置, 当肠镜到达回盲部后, TER便可通过活检孔道到达肠镜的顶端, 然后自动翻转180度形成一J字型, 这样便会在退镜阶段和观察褶皱近端时形成一个肠镜的逆向图像, 并且正向图像和逆向图像会同时出现在显示器上, 起到相互补充的作用. 国外有些文献报道显示TER与SC相比能够增加肠道腺瘤的检出率. 为了验证这一点, Triadafilopoulos等[47]制作出了3个长有模拟腺瘤的肠道模型. 其中每个模型分布有腺瘤40个, 长于普通肠黏膜处13个, 近褶皱隐藏处27个. 由6名有经验的内镜医师分别行方法A(SC检查法)和方法B(利用同一肠镜的TER检查法), 进行比较和分析. 结果显示: 在共计78处“易观察”的腺瘤中, 两种方法发的检出率相似, 而在162处分布于褶皱隐藏部位的腺瘤中, 方法B的腺瘤检出率要显著高于方法A(12% *vs* 81%, $P<0.01$). 随后, Triadafilopoulos等[48]便进行了一项对24个受试者行TER检查的实验性研究, 结果发现TER较SC在病变检出率方面增加了11.8%, 这些病变大多位于褶皱的隐蔽处. Thangaratinam等[49]通过一项由249名受试者参与的多中心实验证实, 与单纯结肠镜相比辅助以TER检查增加了11.0%的腺瘤检出率. 最新的1篇关于TER对肠道腺瘤检出率作用的报道来自于英国学者Leufkens等[50], 他们通过对448名受试者(有99名由于一些原因被排除)行一前瞻性的多中心随机可控实验研究, 结果表明与SC相比TER能够显著提高肠道腺瘤的检出率. 该研究分为两组, A组173名受试者先行SC检查, 再行TER检查. 结果又发现腺瘤49个, 腺瘤检出增加率为45.8%. B组176名受试者先行TER检查, 再行SC检查. 结果又发现腺瘤26个, 腺瘤检出增加率为22.6%. 将A组与B组行比较分析得知, 净腺瘤检出增长率为23.2%. 因此, TER对于提高腺瘤的检出率是行之有效的. 但是TER的缺点在于一旦发现息肉, 其为了行息肉切除术必须被撤出, 然后重新插入继续观察, 操作过程相对复杂, 并在退镜时间上要延长很多, 而且该装置要有专业的设备, 必须具备两个内镜系统, 这在大多数基层医院是不能普及应用的.

8 结论

随着消化内镜诊疗技术的不断发展及相应器械的研发, 提高肠道腺瘤检出率的方法将越来越多, 效果也正逐渐突显, 使肠道腺瘤等癌前病变的早期诊断及治疗成为可能, 减少了漏诊率, 降低了CRC的发病率. 尤其是CAC的应用, 简单、安全且有效, 适合在临床工作中广泛开展.

■应用要点

本文介绍了当前比较新的各种内镜技术和方法, 通过对其了解, 有利于在临床工作中减少肠道腺瘤的漏诊率, 进而减少CRC的发病率, 提高患者的生活质量.

9 参考文献

1 Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28

2 Buchner AM, Shahid MW, Heckman MG, McNeil RB, Cleveland P, Gill KR, Schore A, Ghabril M, Raimondo M, Gross SA, Wallace MB. High-definition colonoscopy detects colorectal polyps at a higher rate than standard white-light colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 364-370

3 Tribonias G, Theodoropoulou A, Konstantinidis K, Vardas E, Karmiris K, Chroniaris N, Chlouverakis G, Paspatis GA. Comparison of standard vs high-definition, wide-angle colonoscopy for polyp detection: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2010; 12: e260-e266

4 East JE, Stavrindis M, Thomas-Gibson S, Guenther T, Tekkis PP, Saunders BP. A comparative study of standard vs. high definition colonoscopy for adenoma and hyperplastic polyp detection with optimized withdrawal technique. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 768-776

5 Pellisé M, Fernández-Esparrach G, Cárdenas A, Sendino O, Ricart E, Vaquero E, Gimeno-García AZ, de Miguel CR, Zabalza M, Ginès A, Piqué JM, Llach J, Castells A. Impact of wide-angle, high-definition endoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1062-1068

6 Burke CA, Choure AG, Sanaka MR, Lopez R. A comparison of high-definition versus conventional colonoscopes for polyp detection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1716-1720

7 Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragunath K. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. *Endoscopy* 2011; 43: 499-505

8 Erim T, Rivas JM, Velis E, Castro F. Role of high definition colonoscopy in colorectal adenomatous polyp detection. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4001-4006

9 Lee JH, Kim JW, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Cho EY. Detection of colorectal adenomas by routine chromoendoscopy with indigocarmine. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1284-1288

10 Brown SR, Baraza W. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD006439

11 俞力, 李鹏, 于中麟, 张澍田. 常规内镜窄带内镜全结肠色素内镜及全结肠醋酸喷洒对结肠病变发现率的对比研究. 中国实用内科杂志 2008; 28: 202-204

12 Matsumoto T, Esaki M, Fujisawa R, Nakamura S,

■同行评价
本文详细地阐述了提高肠道腺瘤检出率的研究进展，基本涵盖了目前比较新的各种内镜技术，对内镜医师有一定的指导作用.

Yao T, Iida M. Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1160-1165

13 Hashimoto K, Higaki S, Nishiahi M, Fujiwara K, Gondo T, Sakaida I. Does chromoendoscopy improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1399-1404

14 Hurlstone DP, Cross SS, Drew K, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. *Endoscopy* 2004; 36: 491-498

15 Stergiou N, Frenz MB, Menke D, Riphaus A, Wehrmann T. Reduction of miss rates of colonic adenomas by zoom chromoendoscopy. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 560-565

16 Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-577

17 Aabakken L. Endoscopic tumor diagnosis and treatment. *Endoscopy* 2003; 35: 887-890

18 East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57: 65-70

19 Rastogi A, Bansal A, Wani S, Callahan P, McGregor DH, Cherian R, Sharma P. Narrow-band imaging colonoscopy--a pilot feasibility study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 280-286

20 Tischendorf JJ, Wasmuth HE, Koch A, Hecker H, Trautwein C, Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007; 39: 1092-1096

21 Inoue T, Murano M, Murano N, Kuramoto T, Kawakami K, Abe Y, Morita E, Toshina K, Hoshiro H, Egashira Y, Umegaki E, Higuchi K. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol* 2008; 43: 45-50

22 Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, Abou-Rebyeh H, Schachschal G, Veltzke-Schlieker W, Khalifa AC, Setka E, Koch M, Wiedenmann B, Rösch T. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 2008; 57: 59-64

23 Adler A, Aschenbeck J, Yenerim T, Mayr M, Aminalai A, Drossel R, Schröder A, Scheel M, Wiedenmann B, Rösch T. Narrow-band versus white-light high definition television endoscopic imaging for screening colonoscopy: a prospective randomized trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 410-416

24 Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008; 57: 1406-1412

25 Rex DK, Helbig CC. High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology* 2007; 133: 42-47

26 Jakel V, Cussler K, Hanschmann KM, Truyen U, König M, Kamphuis E, Duchow K. Vaccination against Feline Panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Vet Res* 2012; 8: 62

27 Sabbagh LC, Reveiz L, Aponte D, de Aguiar S. Narrow-band imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: a randomized controlled trial and meta-analysis of published studies. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 100

28 Paggi S, Radaelli F, Amato A, Meucci G, Mandelli G, Imperiali G, Spinzi G, Terreni N, Lenoci N, Terruzzi V. The impact of narrow band imaging in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1049-1054

29 Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Gurudu SR, Ramirez FC, Fleischer DE, Sharma VK. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 363-370; quiz 371

30 Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008361

31 Mayinger B, Neidhardt S, Reh H, Martus P, Hahn EG. Fluorescence induced with 5-aminolevulinic acid for the endoscopic detection and follow-up of esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 572-578

32 Ohkawa A, Miwa H, Namihisa A, Kobayashi O, Nakaniwa N, Ohkusa T, Ogihara T, Sato N. Diagnostic performance of light-induced fluorescence endoscopy for gastric neoplasms. *Endoscopy* 2004; 36: 515-521

33 Matsuda T, Saito Y, Fu KI, Uraoka T, Kobayashi N, Nakajima T, Ikehara H, Mashimo Y, Shimoda T, Murakami Y, Parra-Blanco A, Fujimori T, Saito D. Does autofluorescence imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate?--a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1926-1932

34 van den Broek FJ, Fockens P, Van Eeden S, Kara MA, Hardwick JC, Reitsma JB, Dekker E. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonic polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 288-295

35 McCallum AL, Jenkins JT, Gillen D, Molloy RG. Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 283-290

36 姜智敏, 戈之铮. 自发荧光内镜与标准内镜在大肠息肉筛查中作用的对照研究. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 173-177

37 Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 75-81

38 Tada M, Inoue H, Yabata E, Okabe S, Endo M. Feasibility of the transparent cap-fitted colonoscope for screening and mucosal resection. *Dis Colon Rectum*

1997; 40: 618-621
39 Horiuchi A, Nakayama Y. Improved colorectal adenoma detection with a transparent retractable extension device. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 341-345
40 Horiuchi A, Nakayama Y, Kato N, Ichise Y, Kajiyama M, Tanaka N. Hood-assisted colonoscopy is more effective in detection of colorectal adenomas than narrow-band imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 379-383
41 de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Mathus-Vliegen EM, Dees J, Tytgat KM, van Leerdam ME, Fockens P, Kuipers EJ, Dekker E. Adenoma detection with cap-assisted colonoscopy versus regular colonoscopy: a randomised controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1426-1434
42 Hewett DG, Rex DK. Cap-fitted colonoscopy: a randomized, tandem colonoscopy study of adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 775-781
43 Harada Y, Hirasawa D, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ishida K, Yonechi M, Ito K, Suzuki T, Sugawara T, Horaguchi J, Takasawa O, Obana T, Oohira T, Onochi K, Kanno Y, Kuroha M, Iwai W. Impact of a transparent hood on the performance of total colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 637-644
44 Rastogi A, Bansal A, Rao DS, Gupta N, Wani SB, Shipe T, Gaddam S, Singh V, Sharma P. Higher adenoma detection rates with cap-assisted colonoscopy: a randomised controlled trial. *Gut* 2012; 61: 402-408
45 Deenadayalu VP, Chadalawada V, Rex DK. 170 degrees wide-angle colonoscope: effect on efficiency and miss rates. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2138-2142
46 Adler A, Aminalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Scheel M, Schröder A, Yenerim T, Wiedenmann B, Gauger U, Roll S, Rösch T. Latest generation, wide-angle, high-definition colonoscopes increase adenoma detection rate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 155-159
47 Triadafilopoulos G, Watts HD, Higgins J, Van Dam J. A novel retrograde-viewing auxiliary imaging device (Third Eye Retroscope) improves the detection of simulated polyps in anatomic models of the colon. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 139-144
48 Triadafilopoulos G, Li J. A pilot study to assess the safety and efficacy of the Third Eye retrograde auxiliary imaging system during colonoscopy. *Endoscopy* 2008; 40: 478-482
49 Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KM, Mol BW, Khan KS. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 574-585
50 Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, Vleggaar FP, Repici A, Rando G, Okolo PI, Dewit O, Ignjatovic A, Odstrcil E, East J, Deprez PH, Saunders BP, Kalloo AN, Creel B, Singh V, Lennon AM, Siersema PD. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 480-489

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3124-3129
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤

郝思雨, 于景翠

■背景资料
端粒是位于真核细胞线性染色体末端, 起保护作用的帽状结构, 由端粒DNA和端粒蛋白组成, 具有维持染色体稳定等多种功能. 端粒蛋白包括端粒结合蛋白(与DNA双链连接)和端粒相关蛋白, 端粒结合蛋白的主要成分是Shelterin复合体, 他们相互联系构成复杂的蛋白网络, 与端粒酶及端粒延长替代机制(ALT机制)一起共同参与了端粒的调节.

■同行评议者
刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学

郝思雨, 于景翠, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心 黑龙江省哈尔滨市 150081
郝思雨, 主要从事胃癌细胞中双微体与端粒关系方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 31171227
作者贡献分布: 本文综述由郝思雨完成; 于景翠负责审校.
通讯作者: 于景翠, 教授, 150081, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心.
yujingcui60@yahoo.com.cn
收稿日期: 2012-08-07 修回日期: 2012-10-21
接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-18

Shelterin complex and digestive system tumor

Si-Yu Hao, Jing-Cui Yu

Si-Yu Hao, Jing-Cui Yu, Scientific Research Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Haerbin 150001, Heilongjiang Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of China, No. 31171227
Correspondence to: Jing-Cui Yu, Professor, Scientific Research Center, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Haerbin 150001, Heilongjiang Province, China. yujingcui60@yahoo.com.cn
Received: 2012-08-07 Revised: 2012-10-21
Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-18

Abstract
The Shelterin complex is the crucial components of telomere binding proteins. The regulation of this complex, together with telomerase and the alterative lengthening of telomeres (ALT mechanism), plays a critical role in maintaining telomere functions. Telomeres are DNA-protein complexes that contain short repeat sequences added on to the ends of chromosome by the telomerase for protecting the ends of chromosome and preventing chromosome fusion. The loss of protective function of telomeres is closely related to genome instability, and this is the molecular basis for tumor development. Thus, telomeres play key roles in the process of malignant tumor development. Many studies have shown that telomere binding proteins are associated with gastric, colorectal and liver cancers, and other digestive system tumors. This review will focus on the role of the shelterin complex in digestive system neoplasms to provide an insight into prevention and targeted therapy of these malignancies.

Key Words: Shelterin complex; Digestive system tumor; Telomere binding protein

Hao SY, Yu JC. Shelterin complex and digestive system tumor. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3124-3129

摘要
Shelterin复合体是端粒结合蛋白的核心成分, 他的复杂调控与端粒酶、端粒延长替代途径(ALT机制)在保护端粒功能中发挥重要的作用. 端粒是包含一段重复序列的DNA-蛋白复合体, 通过端粒酶募集到染色体末端, 稳定染色体末端, 从而防止染色体融合. 端粒的保护与基因组的稳定密不可分, 而基因组的不稳定是肿瘤形成的分子基础. 目前, 恶性肿瘤已成为危害人类健康的主要疾病, 其中消化系恶性肿瘤的发病率和死亡率均位居前列. 许多研究表明端粒结合蛋白在胃癌、大肠癌和肝癌等消化系肿瘤中发挥重要作用. 本文着重总结Shelterin复合体在消化系恶性肿瘤中的作用, 为消化系恶性肿瘤的预防及靶向治疗提供重要依据.

关键词: Shelterin复合体; 消化系肿瘤; 端粒结合蛋白

郝思雨, 于景翠. Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3124-3129
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3124.asp

0 引言
Shelterin复合体、附属因子和端粒酶共同构成了端粒结合蛋白, 其中Shelterin复合体是核心, 与端粒双链相结合维持端粒的稳定. 端粒(telomere)是染色体末端的帽状结构, 由端粒结合蛋白和6个简单的重复DNA序列(5'-TTAGGG-3')组成, 其主要功能是防止染色体降解、融合并稳定染色体末端, 从而维持基因组的稳定性[1]. 目前保护端粒功能的途径主要是维持端粒长度即端粒酶[2]和端粒延长替代途径(ALT机制)[3,4], 但Brault等[5]在研究中发现, 还有另外一种或几种

在端粒酶活性存在的情况下, 由端粒功能障碍引起的以重组为基础的端粒维持途径. 可见, 除了端粒长度之外, 端粒结构的破坏也会引起端粒功能障碍, 而端粒结构和功能的维持与Shelterin复合体密切相关. Shelterin复合体除了与一系列附属因子, 如TANK1、PINX1、Apollo、DNAPKcs、KU70/80、ERCC1/XPF等共同作用发挥复杂的端粒结构保护机制之外, 还与端粒酶相互作用调节端粒长度、维持端粒结构稳定, 并参与端粒酶调控、肿瘤耐药等过程. 肿瘤细胞正是通过这些复杂的机制维持端粒功能的完整性, 从而抵抗衰老达到永生化.

1 Shelterin复合体的结构和功能

正常情况下, 端粒DNA双链的3'突出端会形成环状回插入自身双链内部, 使DNA双链整体形成T-环(T-loop)、3'突出端单链形成D-环(D-loop)[6], 二者与Shelterin复合体共同稳定端粒的结构. Shelterin复合体主要由6个核心蛋白组成: TRF1(telomeric repeat binding factor 1, 或TERF1)、TRF2(telomeric repeat binding factor 2, 或TERF2)、POT1(protection of telomeres protein 1)、TIN2(或TINF2)、RAP1(repressor-activator protein 1, 或TERF2IP)以及TPP1(TINT1, PTOP或PIP1)[7,8]. TRF1与TRF2直接与DNA双链相连, 是维持端粒稳定的关键因子; TIN2能同时结合到TRF1和TRF2上, 在2个分子之间架桥; 然后TIN2募集TPP1, 并通过与TPP1蛋白-蛋白相互作用募集POT1, 有报道显示POT1-TPP1复合体在端粒延长期间可以作为端粒酶加工因子[9]还可以招募端粒酶[10]; POT1能通过2个N-末端OB折叠结合端粒悬突, 与TTAGGG单链重复序列相连; 第6个Shelterin复合体成分RAP1以1∶1络合于TRF2[11]. 缺乏RAP1对于端粒的帽样作用无重要影响, 但却增强了端粒的重组和脆性[12]. 最近研究表明RAP1在转录调节中也发挥一定作用[12,13]. Diotti等[14]提出Shelterin复合体在酶的调节上可能具有双重作用, 一种是通过蛋白计数机制的抑制作用(由POT1高度占领3'突出端妨碍其与端粒酶结合); 另一种是通过招募端粒酶到端粒上.

Shelterin复合体还会募集大量的附属因子到端粒上, 他们对于端粒来说虽然不是特异性的, 但是对于维持整个基因组的稳定, 发挥着重要作用. 如: TANK1、PINX 1、Apollo、PNUTS和MCPH 1、ORC复合体、MRN、KU70/80、ERCC1/XPF、WRN和BLM RecQ解旋酶、FEN-1、SLX4和Mus81等[14,15]. 其中大多数因子我们仅了解到他们能与Shelterin复合体相互作用, 具体机制尚不明确. 但是, 已经确定Shelterin复合体可以通过瞬时募集附属因子对端粒功能发挥作用, 这些因子作为装配平台与端粒的某些功能相关[14]. 虽然已经确定了某些分子间的相互作用, 但是这些附属因子募集到端粒上的调节机制还是未知的. 例如, MRN复合物(Mre11-Rad50-NBS1)与重组、端粒悬突加工及端粒长度控制有关, 此复合物通过TRF2募集到端粒上[16-19]. TRF2也可瞬时募集对于加工端粒、恢复悬突十分重要的一种核酸酶-Apollo[20]. 与大多数Shelterin复合体附属因子不同, TANK1是核蛋白, 与TRF1连接并相互作用有助于端粒长度的维持[21]. 还有实验表明KU70与TRF2相互作用[22], KU80与TRF1相互作用[23]以及在端粒酶阴性细胞中NBS1与TRF1共定位于PML小体等[24]. 总之, Shelterin复合体构成了一个复杂的平台, 在这个平台上的相关因子动态结合, 介导染色体末端的保护和复制[14].

2 Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤

消化系统包括食管、胃、肠、肝、胆、胰以及腹膜、肠系膜、网膜等脏器. 在我国, 胃癌和肝癌病死率在恶性肿瘤病死率中分别位于第2和第3位, 近年来大肠癌和胰腺癌发病率上升趋势也十分明显.

2.1 胃癌 胃癌的发生是一个多基因变化、多因素参与和多阶段发生的复杂过程. Shelterin复合体中各成分通过彼此间的相互作用影响端粒功能, 促进胃癌发生. Hu等[25]在10例正常胃黏膜、15例癌前病变、20例胃癌患者(淋巴结转移癌5例)中发现: 在癌前病变和胃癌中端粒长度明显缩短, 端粒长度与Shelterin复合体TRF1/TRF2/TIN2/TERT及附属因子KU70的表达量成反比, TRF1/TRF2/TIN2在胃癌和癌旁组织中的表达量明显高于正常黏膜; TERT/KU70的表达在胃癌中最高, 癌旁次之, 正常黏膜最低, 并出现附属因子BRCA1转移(正常胃黏膜中, BRCA1定位于细胞核而在癌前病变和胃癌组织中BRCA1定位于细胞质), 表明Shelterin复合体TRF1/TRF2/TIN2/TERT/KU70过表达与BRCA1转移的共同作用缩短了端粒长度, 有助于胃癌的多阶段致癌. 另外, 在胃癌中一些附属因子与Shelterin复合体或端粒酶也相互影响. 如TANK1是TRF1的附属因子, 有研究表明: 在不影响端粒

■**研发前沿**

端粒可以保持染色体的完整性, 并可使肿瘤细胞得到永生化, 因此一直是研究的热点. 但研究大多针对于维持端粒长度的端粒酶, 端粒酶是目前已知的广谱肿瘤分子标志物, 以端粒酶为靶点的抗肿瘤治疗多数引起了耐药机制, 那么针对端粒长度之外的其他因素显得日趋重要. 作为稳定端粒结构的重要成分, Shelterin复合体从端粒结构层面, 目前已经被更多的专家学者所重视.

■相关报道
有研究介绍介绍了shenlterin复合体6个蛋白组分的结构及功能, 并且还将主要的双链结合蛋白TRF1/TRF2与相关附属因子的相互作用也做了详尽的说明.

酶活性的情况下, 抑制TANK1可以协同端粒酶抑制剂共同缩短端粒长度. 由于TRF1与TANK1是相互抑制的, 当TANK1受到抑制时, TRF1相应增高, 导致端粒酶与端粒的结合降低使端粒缩短, 所以TRF1是不依赖端粒酶的端粒长度负性调节因子[26]. TANK1除了可以通过调节端粒酶活性延长端粒外, 他的表达还与肿瘤的组织学分化和肿瘤分期相关, 并被认为可以作为胃癌的生物学指标, 为肿瘤治疗提供靶点[27]. MRE11复合体(MRE11, RAD50, NBS1)是DNA双链断裂修复的重要因子, 他也具有调节端粒长度的功能. Matsutani等[28]在20例胃癌组织中发现, 与非癌组织相比MRE11、RAD50、NBS1、Sir2和RAP1高表达率分别占65%、70%、80%、60%和65%, 并且在TRF1高表达的样本中MRE11表达量比TRF1低表达的样本要高, 同样在TRF2高表达的样本中MRE11、NBS1和 RAP1的表达量也比TRF2低表达的样本中高. 结果表明胃癌中TRF1/TRF2的高表达也许需要大量的MRN11复合体和RAP1; 通过Shelterin复合体和DNA双链断裂修复蛋白调节端粒长度和端粒末端结构在细胞永生化中发挥重要作用.

Shelterin复合体成分TRF2与胃癌的发生及耐药密切相关, TRF2可直接与DNA双链相连. Dong等[29]在对30例胃癌和相应的非胃癌组织的研究中发现: 与非胃癌组织相比, 胃癌组织中的TRF2表达明显增高, 并且TRF2的甲基化形式分别占正常胃组织和胃癌组织的60%和20%, 低甲基化与TRF2表达增高显著相关, 推测TRF2在胃癌组织中的上调与其低甲基化关系密切, 可能在胃癌的发病机制中发挥重要作用. Gao等[30]对36例胃癌组织和邻近正常组织中的TRF2表达进行对比分析, 发现TRF2的表达与肿瘤大小相关: 肿瘤越大TRF2表达量越高, 反之亦然. 此外, 在肿瘤细胞耐药性研究中, Ning等[31]证明与DNA损伤应答的早期类似, 化疗或放疗诱发的DNA双链断裂可增加TRF2表达, 从而抑制ATM介导的DNA损伤应答网络的激活, 由此推测TRF2除了是端粒结合蛋白之外, 还可能是一个普遍的DNA修复因子. 用阿霉素和依托泊苷处理的多重耐药胃癌细胞发现端粒长度增加, 然而药物处理本身没有影响到端粒长度. 耐药之后, 端粒酶活性和TRF2表达增高, TRF2抑制依赖ATM途径的DSB应答的基因, 用RNAi抑制耐药细胞TRF2的表达, 则部分逆转了他的耐药表型. 三氧化二砷(As_2O_3)是一种抗肿瘤药物, Zhang等[32]用As_2O_3处理胃癌MGC803细胞发现: TRF1/TRF2/P53表达量上调(但并未出现端粒长度缩短和端粒酶抑制现象)以及细胞的G_2/M期抑制和凋亡; 流式细胞仪分析表明TRF1和TRF2的上调与As_2O_3的氧化应激反应相关; 作者认为由As_2O_3引发的细胞生长抑制和凋亡涉及到一个新的通路, 该通路通过改变端粒状态直接导致P53的活化, 这不同于之前的T-loop结构保护端粒的观点, 但其中TRF1和TRF2发挥的作用不容小觑. 总之, TRF2在DNA损伤应答中扮演重要角色, 在胃癌的发生发展中起重要作用, 并且涉及到胃癌细胞耐药机制.

Shelterin复合体成分POT1是胃癌发生发展过程中的关键因子. POT1是结合在端粒3'突出端的蛋白质, 有2个主要功能: (1)调节端粒酶的募集; (2)保护3'突出端使其免受降解或DNA修复所导致的缩短[33,34]. Kondo等[35]使用端粒酶抑制剂AZT处理胃癌细胞(MKN28/MKN74)中发现POT1受抑制后端粒长度缩短、3'突出端信号减弱、后期桥频率增加, 提示POT1在保护端粒中也发挥重要作用. 利用RT-PCR检测胃癌组织, 发现POT1表达水平随肿瘤恶性程度的升高而增高, Ⅲ-Ⅳ期胃癌中POT1表达高于Ⅰ-Ⅱ期, 因此认为POT1可能在晚期胃癌中参与了端粒保护. Gao等[30]也支持这种观点, 利用RT-PCR检测36例胃癌组织和邻近正常组织中发现POT1的表达在有淋巴结转移的胃癌组织中明显增高, 而且POT1表达与端粒酶活性呈正相关. 关于胃癌中POT1表达和临床病理的关系存在争议. Fujii等[36]免疫组织化学结果表明: Ⅲ-Ⅳ期胃癌中POT1表达低于Ⅰ-Ⅱ期, POT1表达低的患者其胃癌进展的风险也大大增加, 但他们仍然肯定了POT1在维持端粒长度中的重要作用, 抑制POT1将导致端粒功能失调. 此外, Ning等[37]在胃癌BGC803细胞中使用siRNA干扰技术(RANi)沉默POT1基因, 结果导致了多核巨细胞的增加以及细胞增殖和集落形成能力的降低、细胞衰老凋亡、端粒长度缩短、TRF1表达量上调和TRF2/TANK1/TERT表达量下调等一系列细胞生存能力降低的现象. Wan等[38]利用RNAi干扰胃癌SGC7901细胞的POT1基因, 促进了细胞凋亡, 抑制了细胞的扩增和侵略表型, 并且PinX表达上调、TERT表达下调, 这也进一步说明POT1与端粒酶之间的正相关关系. POT1可能是良好的细胞特异性端粒长度检测指标, 也许会成为胃癌发生发展的生物学标志以及诊断治疗的新靶点.

2.2 大肠癌与肝癌 Shelterin复合体的调节在大肠癌及肝癌的发生、发展及预后中发挥重要作用. Hastie等和Kim等[39,40]首次报道大肠癌与肺癌样本相比端粒缩短, 并且80%的结肠癌患者显示端粒酶活性, 但是具有较高端粒酶活性的结肠癌患者常常预后较差[41]. Garcia-Aranda等[42]在91例结肠癌样本中研究也发现: 大多数样本具有端粒酶活性, 这些样本中端粒较长且预后较差. 相反, 过表达TRF1的样本端粒长度较短, 这些患者有较好的临床病程, 并且TRF1/TRF2/TIN2在结肠癌中mRNA表达水平明显增高. Da-Silva等[43]在对溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的对比中得出: TRF2 mRNA水平降低与溃疡性结肠炎病程延长有关, 其结果可导致染色体不稳定和结肠癌风险, 而4, 5-对氨基水杨酸钠在治疗溃疡性结肠炎中可以通过增加RAP1/TRF2/TIN2的表达, 稳定RAP1/TRF2/TIN2亚复合体, 提供更好的端粒动力学, 也揭示了5-对氨基水杨酸钠临床治疗有效性的机制. 在我国, 80%以上肝癌是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的[44]. 肝癌的早期阶段常伴有端粒的缩短, 而端粒缩短引起的染色体不稳定正是HBV引起肝癌的一个重要因素. 此外, TRF1/TRF2/TIN2的mRNA表达水平明显升高涉及到肝癌的多级致癌过程[45,46], 其中TRF1在肝癌发生中似乎发挥着致癌和抑癌的双重作用[47].

Shelterin复合体成分POT1调节的3'突出端长度可能是大肠癌与肝癌治疗的新靶点. Kojima等[48]用106例大肠癌和相应的非癌黏膜(noncancerous mucosa, NCM)样本作对比, 发现在大肠癌中, 除POT1之外的其他Shelterin复合体成分表达皆下调. 端粒酶阳性肿瘤存活率分析显示3'突出端较短导致端粒酶失活的样本明显高于3'突出端未缩短而端粒酶有活性的样本. 3'突出端与POT1相关, 端粒酶延长3'突出端受POT1调节, 可能有助于增加大肠癌的恶性潜能. 由此, 认为端粒酶的活性不能充分代表大肠癌恶性增殖阶段的进程, 其他维持或恢复3'突出端的因素对于恶性程度的发生也是必要的. Lee等[49]在41例HBV相关的肝细胞癌(hepatocellular carcinomas, HCCs)患者中标本以及邻近的非肝细胞癌组织中检测hTERT、POT1、TRF1和细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)的表达, 发现在端粒酶阴性的肝炎或肝硬化细胞中3'突出端的侵蚀与细胞分裂密切相关; 在端粒酶阳性的HCCs中, 改变3'突出端影响HBV相关肝癌的发生. TRF1、TRF2和TIN2表达增高以及这些基因的上游调节与肝癌发生多级步骤中的端粒缩短联系紧密. 也就是说, 与端粒长度相似, 3'突出端长度缩短是晚期肿瘤高发生率的一个关键因素, 那么与3'突出端结合并发挥稳定单链作用的POT1则显得格外重要.

2.3 食管癌与胰腺癌 Hsu等[50]研究74例食管鳞状细胞癌样本中的端粒酶活性和调节端粒限制性片段长度(terminal restriction fragment length, TRFL)相关基因的关系得出: 在食管癌组织中随着TRFL的逐渐缩短, TERT、TERC和TRF1合并调节端粒酶的表达. 然而, 当端粒酶的表达被激活时, TRF1的表达被抑制, 以防止其干扰端粒酶结合, 但TRF2持续表达. 因此, 推断除端粒长度之外, TRF2在食管癌细胞的衰老过程中也起着决定作用. 而在胰腺癌中, Yajima等[51]认为在调节端粒酶活性方面除了TERT之外, TRF1也发挥重要作用.

3 结论

Shelterin复合体作为端粒结合蛋白的核心成分, 在端粒保护方面越来越受到人们的重视. 端粒维持基因组稳定的作用已经得到肯定, 肿瘤细胞会通过某种机制来维持自身端粒的稳定以达到永生化. 因此, 以端粒为目标的临床治疗成为肿瘤治疗的重要部分. 端粒酶和ALT机制通过延长端粒长度来稳定端粒, 而在大多数(85%-90%)肿瘤细胞中是通过端粒酶活性发挥作用的. 端粒酶是目前已知的广谱肿瘤分子标志物, 大多以端粒酶为靶点的抗肿瘤治疗引起了耐药机制, 那么针对端粒长度之外的其他因素显得日趋重要. 端粒结合蛋白正是从另一个角度, 即端粒结构入手稳定端粒. 目前的研究大多集中于维持端粒双链结构稳定的Shelterin复合体的6个成分TRF1/TRF2/POT1/TINT1/TINF2及其与附属因子间的相互作用. 在消化系恶性肿瘤中, 端粒末端结构—可以形成T-loop结构的3'突出端, 所发挥的作用与端粒长度的维持同样重要, 维持端粒末端结构3'突出端稳定的POT1蛋白以及与其结合蛋白或附属因子间相互作用的研究前景十分广阔. 此外, 虽然POT1-TPP1复合体有招募端粒酶的功能, 但POT1又能与3'突出端充分结合从而竞争性抑制其与端粒酶结合; TRF2可以在端粒酶受到抑制时继续发挥作用维持端粒长度等, 似乎暗示Shelterin复合体既可以在端粒酶存在的情况下通过辅助端粒酶或者与端粒酶相互

■创新盘点

本文着重总结Shelterin复合体与消化系恶性肿瘤的联系, 并强调了双链结合蛋白TRF2和单链结合蛋白POT1在Shelterin复合体的结构以至消化系恶性肿瘤中发挥的重要作用, 以Shelterin复合体为目标进行靶向治疗也许可以避免端粒酶带来的耐药机制.

■应用要点
Shelterin复合体与端粒酶相互作用维持端粒稳定, 随着对Shelterin复合体研究的不断深入, 他将成为有助于阐明肿瘤发生机制的新靶点, 为相关研究提供方向和思路, 为消化系恶性肿瘤的诊断、治疗和预后提供强有力的理论基础.

竞争稳定端粒, 又可以在缺少端粒酶的情况下起到稳定端粒作用, 提示我们端粒酶与Shelterin复合体之间既是互补互助又是相互竞争的复杂关系. 因此, 随着对Shelterin复合体研究的不断深入, 他和端粒酶在消化系恶性肿瘤中作用的研究将有助于阐明肿瘤发生的机制, 为消化系恶性肿瘤的诊断、治疗和预后提供理论基础.

4 参考文献

1 Rai R, Zheng H, He H, Luo Y, Multani A, Carpenter PB, Chang S. The function of classical and alternative non-homologous end-joining pathways in the fusion of dysfunctional telomeres. *EMBO J* 2010; 29: 2598-2610

2 Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995; 269: 1236-1241

3 Wu XM, Tang WR, Luo Y. [ALT--alternative lengthening of telomere]. *Yi Chuan* 2009; 31: 1185-1191

4 Cesare AJ, Griffith JD. Telomeric DNA in ALT cells is characterized by free telomeric circles and heterogeneous t-loops. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9948-9957

5 Brault ME, Autexier C. Telomeric recombination induced by dysfunctional telomeres. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 179-188

6 Longhese MP, Anbalagan S, Martina M, Bonetti D. The role of shelterin in maintaining telomere integrity. *Front Biosci* 2012; 17: 1715-1728

7 Sfeir A, de Lange T. Removal of shelterin reveals the telomere end-protection problem. *Science* 2012; 336: 593-597

8 de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19: 2100-2110

9 Wang F, Podell ER, Zaug AJ, Yang Y, Baciu P, Cech TR, Lei M. The POT1-TPP1 telomere complex is a telomerase processivity factor. *Nature* 2007; 445: 506-510

10 Wang F, Lei M. Human telomere POT1-TPP1 complex and its role in telomerase activity regulation. *Methods Mol Biol* 2011; 735: 173-187

11 Denchi EL. Give me a break: how telomeres suppress the DNA damage response. *DNA Repair* (Amst) 2009; 8: 1118-1126

12 Martinez P, Thanasoula M, Carlos AR, Gómez-López G, Tejera AM, Schoeftner S, Dominguez O, Pisano DG, Tarsounas M, Blasco MA. Mammalian Rap1 controls telomere function and gene expression through binding to telomeric and extratelomeric sites. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 768-780

13 Teo H, Ghosh S, Luesch H, Ghosh A, Wong ET, Malik N, Orth A, de Jesus P, Perry AS, Oliver JD, Tran NL, Speiser LJ, Wong M, Saez E, Schultz P, Chanda SK, Verma IM, Tergaonkar V. Telomere-independent Rap1 is an IKK adaptor and regulates NF-kappaB-dependent gene expression. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 758-767

14 Diotti R, Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus* 2011; 2: 119-135

15 de Lange T. How shelterin solves the telomere end-protection problem. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 167-177

16 Deng Y, Guo X, Ferguson DO, Chang S. Multiple roles for MRE11 at uncapped telomeres. *Nature* 2009; 460: 914-918

17 Wu Y, Xiao S, Zhu XD. MRE11-RAD50-NBS1 and ATM function as co-mediators of TRF1 in telomere length control. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 832-840

18 Zhu XD, Küster B, Mann M, Petrini JH, de Lange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. *Nat Genet* 2000; 25: 347-352

19 Wang RC, Smogorzewska A, de Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. *Cell* 2004; 119: 355-368

20 Wu P, van Overbeek M, Rooney S, de Lange T. Apollo contributes to G overhang maintenance and protects leading-end telomeres. *Mol Cell* 2010; 39: 606-617

21 Dynek JN, Smith S. Resolution of sister telomere association is required for progression through mitosis. *Science* 2004; 304: 97-100

22 Song K, Jung D, Jung Y, Lee SG, Lee I. Interaction of human Ku70 with TRF2. *FEBS Lett* 2000; 481: 81-85

23 Hsu HL, Gilley D, Galande SA, Hande MP, Allen B, Kim SH, Li GC, Campisi J, Kohwi-Shigematsu T, Chen DJ. Ku acts in a unique way at the mammalian telomere to prevent end joining. *Genes Dev* 2000; 14: 2807-2812

24 Wu G, Lee WH, Chen PL. NBS1 and TRF1 colocalize at promyelocytic leukemia bodies during late S/G2 phases in immortalized telomerase-negative cells. Implication of NBS1 in alternative lengthening of telomeres. *J Biol Chem* 2000; 275: 30618-30622

25 Hu H, Zhang Y, Zou M, Yang S, Liang XQ. Expression of TRF1, TRF2, TIN2, TERT, KU70, and BRCA1 proteins is associated with telomere shortening and may contribute to multistage carcinogenesis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1407-1414

26 Zhang H, Yang MH, Zhao JJ, Chen L, Yu ST, Tang XD, Fang DC, Yang SM. Inhibition of tankyrase 1 in human gastric cancer cells enhances telomere shortening by telomerase inhibitors. *Oncol Rep* 2010; 24: 1059-1065

27 Gao J, Zhang J, Long Y, Tian Y, Lu X. Expression of tankyrase 1 in gastric cancer and its correlation with telomerase activity. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 685-690

28 Matsutani N, Yokozaki H, Tahara E, Tahara H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Haruma K, Chayama K, Tahara E, Yasui W. Expression of MRE11 complex (MRE11, RAD50, NBS1) and hRap1 and its relation with telomere regulation, telomerase activity in human gastric carcinomas. *Pathobiology* 2001; 69: 219-224

29 Dong W, Wang L, Chen X, Sun P, Wu Y. Upregulation and CpG island hypomethylation of the TRF2 gene in human gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 997-1003

30 Gao J, Zhang J, Long Y, Lu X. Expression of telomere binding proteins in gastric cancer and correlation with clinicopathological parameters. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7: 339-345

31 Ning H, Li T, Zhao L, Li T, Li J, Liu J, Liu Z, Fan D. TRF2 promotes multidrug resistance in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 950-956

32 Zhang Y, Cao EH, Qin JF. Up-regulation of telomere-binding TRF1, TRF2 related to reactive oxygen species induced by As(2)O(3) in MGC-803 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 1-9

33 Baumann P, Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. *Science* 2001; 292: 1171-1175
34 Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106: 661-673
35 Kondo T, Oue N, Yoshida K, Mitani Y, Naka K, Nakayama H, Yasui W. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 523-529
36 Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Oue N, Yasui W, Kuniyasu H. Protection of telomeres 1 protein levels are associated with telomere length in gastric cancer. *Int J Mol Med* 2008; 21: 599-604
37 Ning X, Yang S, Wang R, Zhang R, Guo L, Tie J, Cheng Y, Wang G, Wan S, Fang D. POT1 deficiency alters telomere length and telomere-associated gene expression in human gastric cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 345-351
38 Wan SM, Tie J, Zhang YF, Guo J, Yang LQ, Wang J, Xia SH, Yang SM, Wang RQ, Fang DC. Silencing of the hPOT1 gene by RNA inference promotes apoptosis and inhibits proliferation and aggressive phenotype of gastric cancer cells, likely through upregulating PinX1 expression. *J Clin Pathol* 2011; 64: 1051-1057
39 Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Green DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990; 346: 866-868
40 Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-2015
41 Tatsumoto N, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, Shay JW, Matsuura Y, Yokoyama T. High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2696-2701
42 Garcia-Aranda C, de Juan C, Diaz-Lopez A, Sanchez-Pernaute A, Torres AJ, Diaz-Rubio E, Balibrea JL, Benito M, Iniesta P. Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 541-551
43 Da-Silva N, Arasaradnam R, Getliffe K, Sung E, Oo Y, Nwokolo C. Altered mRNA expression of telomere binding proteins (TPP1, POT1, RAP1, TRF1 and TRF2) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 544-548
44 Zhai Y, Zhou G, Deng G, Xie W, Dong X, Zhang X, Yu L, Yang H, Yuan X, Zhang H, Zhi L, Yao Z, Shen Y, Qiang B, He F. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-2009
45 Oh BK, Jo Chae K, Park C, Kim K, Jung Lee W, Han KH, Nyun Park Y. Telomere shortening and telomerase reactivation in dysplastic nodules of human hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 39: 786-792
46 Zaugg RH, King LC, Klotz IM. Acylation of hemoglobin by succinyldisalicylate, a potential crosslinking reagent. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 64: 1192-1198
47 Igarashi M, Suda T, Hara H, Takimoto M, Nomoto M, Takahashi T, Okoshi S, Kawai H, Mita Y, Waguri N, Aoyagi Y. Interferon can block telomere erosion and in rare cases result in hepatocellular carcinoma development with telomeric repeat binding factor 1 overexpression in chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5264-5270
48 Kojima K, Hiyama E, Otani K, Ohtaki M, Fukuba I, Fukuda E, Sueda T, Hiyama K. Telomerase activation without shortening of telomeric 3'-overhang is a poor prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 330-335
49 Lee JE, Oh BK, Choi J, Park YN. Telomeric 3' overhangs in chronic HBV-related hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 264-272
50 Hsu CP, Lee LW, Shai SE, Chen CY. Clinical significance of telomerase and its associate genes expression in the maintenance of telomere length in squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6941-6947
51 Yajima T, Yagihashi A, Kameshima H, Kobayashi D, Hirata K, Watanabe N. Telomerase reverse transcriptase and telomeric-repeat binding factor protein 1 as regulators of telomerase activity in pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 2001; 85: 752-757

■同行评价
本综述对Shelterin复合体在消化系恶性肿瘤中的作用进行了全面的概括总结, 文献引用充实新颖, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息, 具有一定的理论价值和临床应用价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3130-3134
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

hCTB006联合伊立替康对胃癌细胞BGC823、SGC7901协同杀伤的作用机制

王 晓, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣

■背景资料
化疗在胃癌的研究中占重要的地位, 但目前有效的治疗方案并不多, 因此寻找安全有效的治疗方案成为临床研究的热点.

王晓, 河北北方学院病理与病理生理学专业 河北省张家口市 075000
宁守斌, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142
沈恩允, 郭雷鸣, 北京同为时代生物技术有限公司 北京市 100176
作者贡献分布: 此课题由王晓与宁守斌设计; ELISA和Western blot检测由王晓、沈恩允及郭雷鸣完成; 数据分析及论文写作由王晓与宁守斌完成.
通讯作者: 宁守斌, 副主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科.
ning-shoubin@163.com
收稿日期: 2012-07-30 修回日期: 2012-09-12
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Synergistic cytotoxic effect of anti-human DR5 monoclonal antibody hCTB006 and irinotecan on gastric cancer BGC823 and SGC7901 cells

Xiao Wang, Shou-Bin Ning, En-Yun Shen, Lei-Ming Guo

Xiao Wang, Department of Pathology and Pathophysiology, Hebei North College, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China
Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China
En-Yun Shen, Lei-Ming Guo, Cotimes Biotech, Beijing 100142, China
Correspondence to: Shou-Bin Ning, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China. ning-shoubin@163.com
Received: 2012-07-30 Revised: 2012-09-12
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To explore the cytotoxic effect of combined anti-human DR5 monoclonal antibody hCTB006 and irinotecan on human gastric cancer BGC823 and SGC7901 cells *in vitro*.

METHODS: The cytotoxic effect of hCTB006 and irinotecan, alone or in combination, was evaluated using ATP lite assay. DR5 expression in tumor cells was examined using ELISA. The level of cytoplasmic XIAP was detected by Western blot.

RESULTS: Irinotecan exerted a cytotoxic effect on gastric cancer cells in a concentration-dependent manner, while the effect of hCTB006 on gastric cancer cells was not concentration-dependent. hCTB006 combined with irinotecan resulted in a synergistic cytotoxic effect on BGC823 cells, but not on SGC7901 cells. Irinotecan treatment did not significantly alter DR5 expression. Combined irinotecan and hCTB006 down-regulated XIAP expression in BGC823 cells, but not in SGC7901 cells.

CONCLUSION: Irinotecan can inhibit the growth of gastric cancer dose-dependently. Anti-human DR5 monoclonal antibody hCTB006 and irinotecan exert a synergistic cytotoxic effect on gastric cancer cells possibly by regulating the expression of XIAP.

Key Words: Gastric cancer; TRAIL; Death receptor 5; XIAP; Irinotecan; Synergism

Wang X, Ning SB, Shen EY, Guo LM. Synergistic cytotoxic effect of anti-human DR5 monoclonal antibody hCTB006 and irinotecan on gastric cancer BGC823 and SGC7901 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3130-3134

摘要

目的: 研究人死亡受体(death receptor5, DR5)激动型抗体hCTB006联合伊立替康对不同分化程度胃癌细胞BGC823、SGC7901的体外抑瘤作用, 并对其诱导胃癌细胞凋亡的机制进行初步探讨.

方法: 实验将BGC823、SGC7901细胞分为伊立替康组、hCTB006组和两者联合应用组, 应用ATPlite法研究各组药物的体外抑瘤作用; 采用ELISA法研究伊立替康处理胃癌细胞前后DR5表达的变化. 采用Western blot技术检测药物处理前后BGC823、SGC7901细胞X-联锁凋亡抑制蛋白(X-chromosome-linked inhibitory of apoptosis protein, XIAP)的表达变化情况.

结果: BGC823对hCTB006中度敏感, 对SGC7901不敏感, 伊立替康对胃癌细胞的增殖抑制作

■同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

用呈浓度依赖性, 与hCTB006联合用药后对BGC823具有良好的协同抑制作用, 但对SGC7901协同作用不明显. ELISA测得伊立替康处理后胃癌细胞DR5的表达量无明显变化. 但伊立替康和hCTB006联合用药可使胃癌细胞BGC823内XIAP水平明显降低, 而对SGC7901细胞内XIAP没有明显作用.

结论: 伊立替康联合hCTB006后对低分化胃癌细胞BGC823的增殖有明显协同抑制作用, 而对中度分化的SGC7901细胞呈拮抗作用, 这种诱导胃癌细胞凋亡的机制可能与其DR5的表达无关, 而与联合作用后细胞抑凋亡蛋白XIAP的表达水平有关.

关键词: 胃癌细胞; 肿瘤坏死因子相关诱导配体受体; 死亡受体5; X-联锁凋亡抑制蛋白; 伊立替康; 协同增效

王晓, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣. hCTB006联合伊立替康对胃癌细胞BGC823、SGC7901协同杀伤的作用机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3130-3134

http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3130.asp

0 引言

胃癌是最常见的肿瘤之一. 据统计, 全球每年新发胃癌80余万例, 占所有新发癌症的9%, 每年约有60余万人因胃癌死亡, 居癌症死因的第2位[1]. 手术治疗仍是可能治愈胃癌的唯一手段, 但是即使是早期胃癌的根治手术, 其复发及转移率也较高. 因此化疗在胃癌的治疗中仍占有很重要的位置. 目前临床上常用的化疗方案对胃癌的疗效仍不能令人满意, 需要寻找更加有效、安全的化疗方案. 伊立替康是从天然植物喜树的果实中提取分离的一种微量生物碱, 他主要作用于细胞分裂的S期, 并可选择性地抑制拓扑异构酶Ⅰ, 从而干扰DNA的复制, 达到抗癌的目的[2]. 近年来, 因其作用机制独特, 不易与其他化疗药物产生交叉耐药性而成为临床研究的焦点之一. 分子靶向治疗药物因其对肿瘤细胞的专一选择性及低不良反应成为肿瘤治疗的热点, 而人死亡受体5(death receptor5, DR5)是近年来肿瘤治疗的热点, 与其配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL/Apo2L)或激动型抗体结合后, 能在体内诱导肿瘤细胞凋亡[3]. X-联锁凋亡抑制蛋白(X-chromosome-linked inhibitory of apoptosis protein, XIAP)是凋亡抑制蛋白(inhibitors of apoptosis, IAPs)家族中的抑凋亡蛋白, 近年来有研究[4]指出, 敲除XIAP可以增加肿瘤细胞对TRAIL的敏感性, 本文旨在探讨联合应用伊立替康与抗人DR5单克隆抗体hCTB006对不同分化程度胃癌细胞的增殖抑制作用, 并初步探讨其作用机制.

■**研发前沿**
目前国内外的研究发现, TRAIL与某些化疗药联合使用后, 可以促进肿瘤细胞凋亡. 也有文献报道, TRAIL联合XIAP的抑制剂后可协同增效, 但目前引起这种现象的机制并不明确.

1 材料和方法

1.1 材料 人死亡受体激动型抗体hCTB006由北京同为时代生物技术有限公司提供; 人胃癌细胞BGC823(低分化细胞)、SGC7901(中分化细胞)购自美国模式菌种收藏所(ATCC); 细胞培养相关材料、胎牛血清购自GIBCO公司; ATPlite试剂盒购自美国PerkinElmer公司(批号: 0RD00694); Goat_anti human IgG(H+L)RPE(批号: 1031-09)、Goat_anti human RPE(批号: A0808-PB59)为Southern Biotech公司产品; 伊立替康为江苏恒瑞药业有限公司产品(批号: 090807). 微孔板发光分析仪(BHP9504-2)为北京滨松光子技术有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将胃癌细胞BGC823、SGC7901培养于含10%胎牛血清、0.1%的青霉素+链霉素DMEM培养液中. 在37 ℃、50 mL/L CO_2的孵箱中, 培养2-5 d后, 用0.25%胰蛋白酶消化, 以1∶2传代, 收集对数生长期且生长状态良好的细胞进行实验.

1.2.2 ATPlite法检测hCTB006与伊立替康合用对胃细胞抑制增殖的影响: (1)实验分组及药物剂量: 把每种胃癌细胞均分为伊立替康、hCTB006组、hCTB006+伊立替康合用组. hCTB006组给予剂量为500.0、250.0、125.0、62.5 μg/mL, 1 h后加入Goat_anti human RPE二抗, 浓度为1 μg/mL; 伊立替康组分别为100.0、50.0、25.0、12.5 μmol/L; hCTB006+伊立替康合用组为50 μmol/L的伊立替康联合以上浓度的hCTB006. 各组均设阴性对照; (2)ATPlite法检测细胞存活率[5]: 用0.25%胰蛋白酶消化胃癌细胞, 用DMEM培养液配成1×10^5/L单个细胞悬液, 按每孔50 μL即5 000细胞/孔接种于96孔板, 37 ℃、50 mL/L CO_2, 培养24 h后加上述各组药物, 每组3个复孔, 终体积为100 μL. 48 h后按ATPlite试剂盒说明检测细胞活率. 数据使用Microplate Manager 5.2.1 软件处理. 细胞存活率(Survival Rate)% = (样品发光值平均值/对照组发光值的平均值)×100%, 3次实验后取平均值. 采用两种药物联合作用系数(combination index, CI)来评价联合用药对肿瘤细胞是否有协同作用, CI = AB/(A×B), 根据细胞发

■相关报道
研究指出，紫花牡荆素、五味子酯、盐酸阿柔比星等抗肿瘤药物均可上调DR5表达，从而增强TRAIL诱导的外源性凋亡通路. 一些报道也指出，TRAIL联合XIAP的抑制剂后，对胰腺癌、神经胶质细胞瘤的生长均有抑制作用.

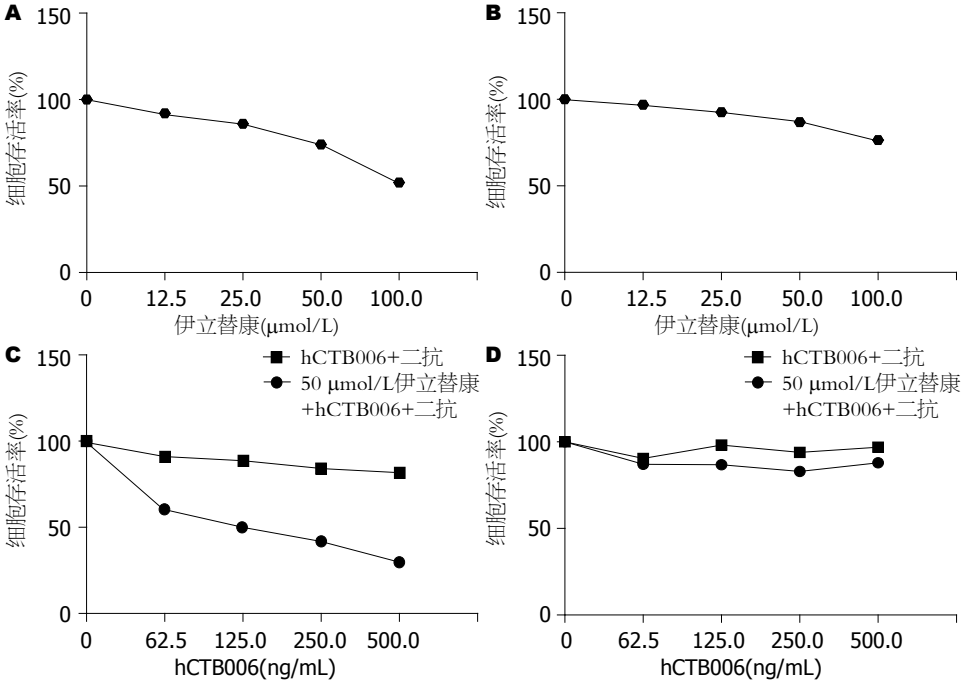


图 1 人源DR5单抗hCTB006、伊立替康以及两者联合作用对BGC823、SGC7901细胞增殖的影响. A: 伊立替康对BGC823增殖影响; B: 伊立替康对SGC7901的增殖影响; C: hCTB006联合伊立替康对BGC823的增殖影响; D: hCTB006联合伊立替康对SGC7901的增殖影响.

光值进行计算, AB为两药联合组发光值与对照组的发光值的比值, A或B是两药单独使用组与对照组发光值的比值. 若CI<1, 则两药作用为协同性质; 如CI = 1, 则两药作用为相加性质; 如CI >1, 则两药作用性质为拮抗性质[6].

1.2.3 ELISA法测定细胞DR5的表达量: 采用CLEIA双抗体夹心法, 将待检样本稀释到同一蛋白浓度, 取包被好的96孔酶标板, 每孔加25 μL校准品或待检样本, 校准品为DR5-rFC, 37 ℃孵育1 h; 用1×PBS洗板5次, 加50 μL酶标抗体, 酶标抗体为HRP anti-DR5, 37 ℃孵育 0.5 h, 1×PBS洗板5次, 加50 μL发光底物, 避光反应3 min检测发光值.

1.2.4 Western blot检测胃癌细胞系BGC823、SGC7901细胞XIAP的变化: 将胃癌细胞BGC823、SGC7901按每孔接种5×10^5个细胞于6孔板中培养过夜. 加药组为伊立替康50 μmol/L; hCTB006: 250 ng/mL, 联合用药组为hCTB006(250 ng/mL)+伊立替康(50 μmol/L); 设阴性对照组; 总体积为1 mL, 培养24 h. 收集胃癌细胞BGC823、SGC7901, 3 000 r/min; 冰上裂解后, 12 000 r/min, 离心5 min, 取上清, BCA法蛋白定量. 电泳, 配制10%的分离胶和5%浓缩胶, 蛋白上样量均为20 μg, 恒流至预染的maker充分分离. 转膜, 100 V电压转膜1 h. 封闭, 5%的脱脂牛奶封闭过夜. XIAP: β-actin按1∶3 000稀释, 室温孵育1 h后, 用TBST洗膜3次, 10 min/次. 加入山羊抗小鼠二抗, 按1∶3 000稀释, 室温孵育1 h, TBST洗3遍, ECL显影曝光.

统计学处理 用SPSS13.0软件进行统计学分析, 组间比较采用ANOVA方差分析和t检验, $P<0.05$存在统计学意义.

2 结果

2.1 人源DR5单抗hCTB006与伊立替康联合应用对不同分化程度胃癌细胞的作用 伊立替康、hCTB006单药以及两者联合用药对两种胃癌细胞存活率的影响各不相同(图1). 伊立替康单药对胃癌细胞的抑制增殖作用呈浓度依赖性, 浓度越高抑制作用越明显; hCTB006单药对胃癌细胞SGC7901的抑制增殖作用较弱, 而对BGC823增殖有一定的抑制作用($P<0.05$). 研究表明50 μmol/L伊立替康单独作用于BGC823、SGC7901细胞48 h, 细胞存活率分别为74%、87%, 250 ng/mL hCTB006单独作用BGC823、SGC7901细胞48 h, 细胞的存活率分别为85%、94%, 然而当50 μmol/L伊立替康与250 ng/mL的hCTB006联合用药时, BGC823细胞的存活率降低到42%, 而SGC7901的存活率为83%. 根据两种药物联合作用CI来评价联合用药对肿瘤细胞是否有协同作用, 可见两者联合作用后, 对BGC823有协同作用(CI = 0.67<1), 但对

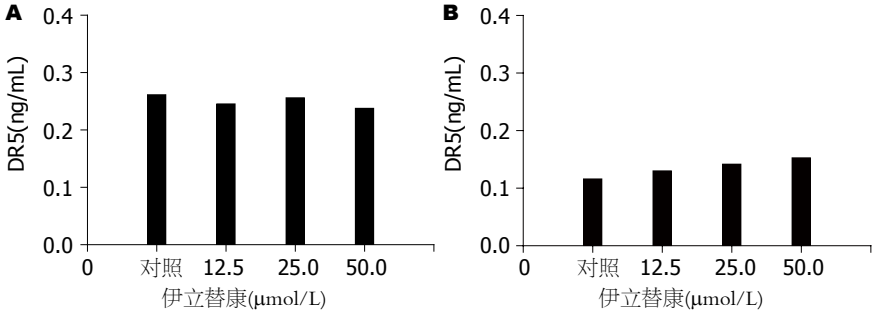


图 2 不同浓度伊立替康对两种胃癌细胞DR5表达水平的影响. A: 伊立替康对BGC823DR5表达的影响; B: 伊立替康对7901DR5表达的影响.

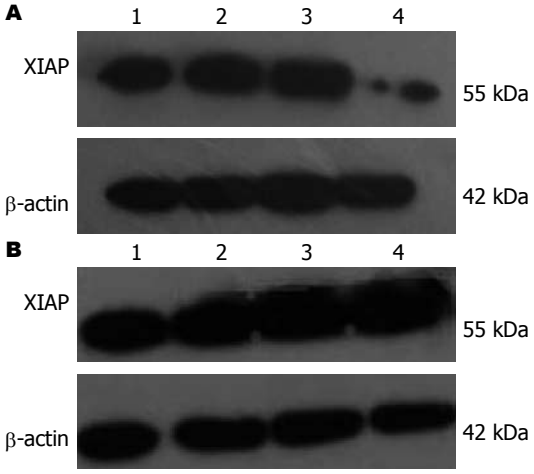


图 3 Western blot检测结果. A: BGC823为Western blot检测结果; B: SG7901为Western blot检测结果; 1: 空白对照; 2: 伊立替康(50 μmol/L); 3: HCTB006(con: 250 ng/mL); 4: HCTB006(250 ng/mL)+伊立替康(50 μmol/L).

SGC7901表现为拮抗作用(CI = 1.01>1).

2.2 ELSA法检测伊立替康对两种胃癌细胞DR5表达的影响 不同浓度的伊立替康作用于胃癌细胞BGC823、SGC7901后, 两者DR5的表达量均没有明显变化(图2).

2.3 Western blot 检测hCTB006及伊立替康单用及联合作用对胃癌细胞BGC823、SGC7901细胞内凋亡相关蛋XIAP表达的影响 Western blot检测结果表明: 联合用药24 h后, 胃癌细胞BGC823细胞内凋亡相关蛋白XIAP表达下降(图3A), 而对SGC7901细胞内XIAP的表达并无明显影响(图3B).

3 讨论

TRAIL又名凋亡素2配体(Apo2L), 是TNF超家族中的一员, 目前发现其有5个受体能与TRAIL进行特异性结合, 其中DR5和DR4与其配体结合后可传导TRAIL凋亡信号, 其他3个受体诱骗受体1、诱骗受体2和OPG能够阻止TRAIL凋亡信号的传导而抵抗TRAIL诱导的细胞凋亡. TRAIL与DR4或DR5结合后, 将通过带有死亡结构域的Fas相关蛋白(Fas-associated death domain, FADD)活化caspase-8和caspase-10, 并与之形成死亡诱导信号复合体(DISC), 从而激活下游caspase-3、caspase-6和caspase-7, 最终执行细胞的凋亡程序[7]. TRAIL在肿瘤治疗中有良好的效果, 但是和其他抗肿瘤药物一样, 某些恶性肿瘤对TRAIL并不敏感. 有文章报道[8-10]某些化疗药可以提高肿瘤细胞DR5的表达从而增加TRAIL的敏感性, 如紫花牡荆素、五味子酯、盐酸阿柔比星均可以通过上调细胞DR5的表达从而增强TRAIL的敏感性诱导细胞凋亡. 但TRAIL对人正常肝细胞有不良反应作用. 因此, 如何避免在解决TRAIL耐药性后对正常组织造成损伤仍有待研究. 实验表明抗人DR5单克隆抗体能模拟TRAIL诱导肿瘤细胞凋亡, 且对人正常肝细胞没有不良反应作用[11,12].

我们采用ATPlite法检测伊立替康, hCTB006及其两者联合对胃癌细胞BGC823、SGC7901的杀伤作用, 结果显示50 μmol/L伊立替康单独作用BGC823、SGC7901细胞48 h, 细胞存活率分别为74%、87%, 250 ng/mL hCTB006单独作用BGC823、SGC7901细胞48 h, 细胞的存活率分别为85%、94%, 并没有明显抑制细胞的生长; 然而当50 μmol/L伊立替康与250 ng/mL的hCTB006联合作用时, BGC823细胞的存活率降低到42%, 而SGC7901的存活率为83%. 对BGC823有明显的协同作用, 对SGC7901则表现为拮抗作用. 实验结果显示hCTB006与伊立替康联合作用于BGC823、SGC7901效果是不一样的, 对于低分化的BGC823作用较中分化的SGC7901要显著. 这说明不同分化程度的胃癌细胞对化疗药物联合作用敏感性不同. 组间比较采用单因素的方差分析, 联合用药组与单独用

■创新盘点
本文采用ELISA方法检测细胞DR5的表达, 这种方法不但可以反映细胞整体DR5的动态变化, 亦可作为DR5的定量检测指标.

■应用要点
本文为化疗药物伊立替康与分子靶向药物hCTB006联合作用于胃癌机制的研究, 为临床治疗方案的选择及个体化治疗提供一定的参考价值.

■同行评价
该研究选题新颖, 实验设计尚合理, 具有一定的科学意义.

药组比较, 有显著性差异.

我们采用ELISA方法检测细胞DR5的表达量, 这种方法不仅可以检测细胞膜表面DR5的表达量, 而且反映膜内膜外DR5的动态变化, 其可作为DR5的定量检测. ELISA结果表明用伊立替康处理胃癌细胞BGC823、SGC7901 48 h后, DR5的表达量无明显变化, 伊立替康可能未上调DR5的表达.

Vogler等[13]研究发现, TRAIL联合使用XIAP的抑制剂后, 体内体外实验均可以抑制胰腺癌的进展. Siegelin等[14]也发现TRAIL与XIAP的抑制剂恩倍素联合作用于神经胶质瘤细胞后可协同增效. 因此我们采用Western blot方法检测细胞内XIAP的表达, 进一步探讨两者之间的关系. 从Western blot结果来看, 伊立替康与hCTB006联合作用于BGC823后, 细胞内抑制凋亡蛋白XIAP水平明显降低, 而在SGC7901细胞中XIAP的表达有上调的趋势. 由此可见, 伊立替康联合作用hCTB006对低分化的胃癌细胞BGC823的协同作用可能与XIAP的下调有关, 而对中分化胃癌细胞SGC7901的拮抗作用可能XIAP的上调有关. XIAP是抑凋亡蛋白家族IAP中最有效的caspase抑制物, 可以通过抑制caspase-3和caspase-7的活性来抑制细胞凋亡[15]. 本实验通过研究伊立替康与hCTB006联合作用于低分化的BGC823细胞和中分化的SGC7901, 发现TRAIL介导的细胞凋亡途径可能与细胞内XIAP的表达有关. 其作用机制可能是: 在低分化BGC823细胞中联合用药可使肿瘤细胞内XIAP的表达下降, 从而对caspase的抑制作用减弱, 促进了TRAIL介导的细胞凋亡通路, 而在SGC7901细胞中XIAP的表达升高, 对caspase的抑制作用增加, 阻碍了TRAIL介导的凋亡通路. 联合用药对于不同分化程度的胃癌细胞存在差异, 其作用机制需进一步深入研究. 本文为抗肿瘤药物的开发提供了一个新方向, 也对以后临床联合使用化疗药物提供了参考.

4 参考文献

1 徐飚, 王建明. 胃癌流行病学研究. 中华肿瘤防治杂 2006; 13: 1
2 张天泽. 肿瘤学. 天津: 天津科技出版社, 1996: 1464-1465
3 Holoch PA, Griffith TS. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): a new path to anti-cancer therapies. *Eur J Pharmacol* 2009; 625: 63-72
4 Sensintaffar J, Scott FL, Peach R, Hager JH. XIAP is not required for human tumor cell survival in the absence of an exogenous death signal. *BMC Cancer* 2010; 10: 11
5 Cree IA, Andreotti PE. Measurement of cytotoxicity by ATP-based luminescence assay in primary cell cultures and cell lines. *Toxicol In Vitro* 1997; 11: 553-556
6 Chou TC. Preclinical versus clinical drug combination studies. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2059-2080
7 Wiezorek J, Holland P, Graves J. Death receptor agonists as a targeted therapy for cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1701-1708
8 Yang J, Yang Y, Tian L, Sheng XF, Liu F, Cao JG. Casticin-induced apoptosis involves death receptor 5 upregulation in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4298-4307
9 Inoue H, Waiwut P, Saiki I, Shimada Y, Sakurai H. Gomisin N enhances TRAIL-induced apoptosis via reactive oxygen species-mediated up-regulation of death receptors 4 and 5. *Int J Oncol* 2012; 40: 1058-1065
10 Horinaka M, Yoshida T, Nakata S, Shiraishi T, Tomosugi M, Yoshikawa S, Wakada M, Sakai T. Aclarubicin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis through death receptor 5 upregulation. *Cancer Sci* 2012; 103: 282-287
11 Jo M, Kim TH, Seol DW, Esplen JE, Dorko K, Billiar TR, Strom SC. Apoptosis induced in normal human hepatocytes by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Nat Med* 2000; 6: 564-567
12 Kari JA. Pregnancy outcome in connective tissue diseases. *Saudi Med J* 2001; 22: 590-594
13 Vogler M, Walczak H, Stadel D, Haas TL, Genze F, Jovanovic M, Gschwend JE, Simmet T, Debatin KM, Fulda S. Targeting XIAP bypasses Bcl-2-mediated resistance to TRAIL and cooperates with TRAIL to suppress pancreatic cancer growth in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2008; 68: 7956-7965
14 Siegelin MD, Gaiser T, Siegelin Y. The XIAP inhibitor Embelin enhances TRAIL-mediated apoptosis in malignant glioma cells by down-regulation of the short isoform of FLIP. *Neurochem Int* 2009; 55: 423-430
15 Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 231-243

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3135-3139
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

流体剪切应力对肝星状细胞的活化和相关基因表达的影响

崔晓栋, 尹青令, 张晓芸, 李 宏, 官秀梅, 李 鑫, 王建英, 成 敏

崔晓栋, 张晓芸, 李宏, 官秀梅, 李鑫, 王建英, 潍坊医学院基础医学院 山东省潍坊市 261053
尹青令, 成敏, 潍坊医学院医学中心实验室 山东省潍坊市 261053
崔晓栋, 讲师, 主要从事肝纤维化、肝硬化的发生机制与防治方面的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 30900290
山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2010HQ046
作者贡献分布: 此课题由崔晓栋设计; 研究过程由崔晓栋与尹青令操作完成; 研究所用流体剪切应力实验装置由成敏提供; 荧光定量PCR实验由成敏给予指导和帮助; 细胞培养耗材由李宏、官秀梅、李鑫及王建英提供; 数据分析由张晓芸完成; 本论文写作由崔晓栋完成; 成敏指导论文写作.
通讯作者: 成敏, 副教授, 医学博士, 261053, 山东省潍坊市宝通西街7166号, 潍坊医学院医学中心实验室.
chengmin1976@wfmc.edu.cn
收稿日期: 2012-02-17 修回日期: 2012-04-25
接受日期: 2012-05-18 在线出版日期: 2012-11-18

Effect of fluid shear stress on activation of hepatic stellate cells and expression of α-SMA, collagen-Ⅰ, collagen-Ⅲ, MMP-2, and MMP-9

Xiao-Dong Cui, Qing-Ling Yin, Xiao-Yun Zhang, Hong Li, Xiu-Mei Guan, Xin Li, Jian-Ying Wang, Min Cheng

Xiao-Dong Cui, Xiao-Yun Zhang, Hong Li, Xiu-Mei Guan, Xin Li, Jian-Ying Wang, Department of Physiopathology, School of Basic Medicine, Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong Province, China
Qing-Ling Yin, Min Cheng, Medical Research Center, Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30900290; and the Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2010HQ046
Correspondence to: Min Cheng, Associate Professor, Medical Research Center, Weifang Medical College, 7166 Baotong West Street, Weifang 261053, Shandong Province, China. chengmin1976@wfmc.edu.cn
Received: 2012-02-17 Revised: 2012-04-25
Accepted: 2012-05-18 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of different types of fluid shear stress on the activation of hepatic stellate cells-T6 (HSC-T6) and expression of α-SMA, collagen-Ⅰ, collagen-Ⅲ, MMP-2, and MMP-9.

METHODS: HSC-T6 cells were seeded on slides precoated with rat tail collagen and exposed to different types of fluid shear stress (6, 12, 20 dyn/cm^2) for 3 h, and static cells served as controls. The gene expression of α-SMA, collagen-Ⅰ, collagen-Ⅲ, MMP-2 and MMP-9 was assayed by real-time RT-PCR. Intracellular α-SMA protein was analyzed by FACS.

RESULTS: After treatment by fluid shear stress, the expression of α-SMA and collagen-Ⅲ was lower in the low shear stress (6 dyn/cm^2) group than that in the control group. However, the expression of α-SMA was higher in the moderate (12 dyn/cm^2) and high (20 dyn/cm^2) shear stress groups than that in the control group, and the expression of collagen-Ⅲ was higher in the high shear stress group than that in the control group. There was no significant difference in the expression of collagen-Ⅰ among different fluid shear stress groups. The expression of MMP-2 was higher that in three fluid shear stress groups than in the control group.

CONCLUSION: High fluid shear stress can lead to the activation of HSC-T6 cells and promote the mRNA expression of α-SMA, collagen-Ⅲ and MMP-2.

Key Words: Hepatic stellate cells; Fluid shear stress; Liver fibrosis

Cui XD, Yin QL, Zhang XY, Li H, Guan XM, Li X, Wang JY, Cheng M. Effect of fluid shear stress on activation of hepatic stellate cells and expression of α-SMA, collagen-Ⅰ, collagen-Ⅲ, MMP-2, and MMP-9. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3135-3139

摘要

目的: 探讨不同大小的流体剪切应力对大鼠肝星状细胞株HSC-T6的活化和基因表达的影响.

方法: 对种植于鼠尾胶原上的HSC-T6细胞施以剪切应力处理, 剪切应力的大小分别为6、12、20 dyn/cm^2, 干预时间为3 h. TRIzol法提取mRNA, 采用SYBR Green荧光定量RT-PCR方法分别检测各组α-SMA、Collagen-Ⅰ、Collagen-Ⅲ、MMP-2及MMP-9基因的表达情况, 流式细胞术检测细胞内蛋白α-SMA的表达.

■背景资料
在肝纤维化过程中, 肝星状细胞(HSC)所处环境中的血液动力学因素变化对肝纤维化进程产生着重要的影响, 因此考察机械力对HSCs的生物学特性的影响是非常有必要的.

■同行评议者
季菊玲, 副教授, 南通大学医学院病理教研室

■研发前沿
生物力学在研究血管重建，门脉高压对门静脉的重建方面已经取得丰硕的成果. 但是关于生物力学在肝纤维化发生发展过程中作用的研究尚在起步阶段.

结果: 剪切应力处理3 h后, 与对照组相比, 6 dyn/cm^{2}剪切应力组α-SMA、Collogen-Ⅲ的表达降低, 但随着剪切应力的增加(12 dyn/cm^2、20 dyn/cm^2), α-SMA mRNA较对照组表达升高; 20 dyn/cm^{2}剪切应力组Collogen-Ⅲ基因表达较对照组升高; 3种剪切应力组之间Collogen-Ⅰ mRNA的表达无统计学差异; 3种剪切应力均上调MMP-2 mRNA的表达.

结论: 低剪切应力对HSC-T6的活化有一定的抑制作用, 相反高剪切应力可以促进HSC-T6的活化, 促进Collogen-Ⅲ、MMP-2的表达.

关键词: 肝星状细胞; 剪切应力; 肝纤维化

崔晓栋, 尹青令, 张晓芸, 李宏, 官秀梅, 李鑫, 王建英, 成敏. 流体剪切应力对肝星状细胞的活化和相关基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3135–3139
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3135.asp

0 引言

肝纤维化的发生是肝脏内纤维结缔组织异常增生的病理生理过程. 目前研究表明肝间质细胞, 尤其是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活是肝纤维化发生、发展的关键因素[1,2]. HSCs存在于肝血窦Disse间隙内皮屏障下, 同时其细胞质突起与肝窦内皮细胞壁平行, 正常情况下HSCs处于静止状态. 当各种致肝病因子如生物、化学、物理因素等造成肝脏细胞损伤时, 大量HSCs被活化, 转化成肌成纤维细胞(myofibro-blast, MFB), 合成较多的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 使其在肝脏内不断沉积, 致使肝纤维化、肝硬化的形成. HSC所处的特殊位置决定了其不仅容易受到化学因素, 同时还可直接或间接受到肝脏血液流体动力学因素的影响[3]. 本实验通过平行板流室系统模拟HSC在体内的流体剪切应力环境, 初步探讨不同大小流体剪切应力对大鼠肝星状细胞基因表达的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 HST-T6购自中南大学湘雅中心实验室. 荧光定量PCR(美国伯乐IQ5); 50 mL/L CO_2培养箱(Thermo); 高糖型DMEM(Gibco公司), 胎牛血清(杭州四季青公司), TRIzol试剂(Invitrogen), SYBR® PrimeScript® RT-PCR Kit Ⅱ及相关引物设计合成(大连宝生物公司), 0.25%胰蛋白酶、鼠尾胶原蛋白、琼脂糖、α-SMA抗体均购自sigma公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和接种: 将HST-T6接种于含100 mL/L胎牛血清的DMEM(高糖)培养基中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱培养. 每3 d换液, 融合度达90%后胰酶消化, 接种于经鼠尾胶原打底处理的载玻片上, 待其铺满程度达80%后行剪切应力干预.

1.2.2 流体剪切应力加载装置和条件设置: 剪切应力加载所应用的实验装置[4,5]由蠕动泵、储液瓶、管道及平行板流室组成. 平行板流室的流室测试区满足: (1)层流; (2)二维流动; (3)充分发展的流动. 给予HSC-T6施加6、12、20 dyn/cm^{2}的力学刺激, 干预时间为3 h, 力学负荷大小参考丁纪明等[6]文献.

1.2.3 实验分组: 设立实验组和对照组. 实验组施加不同大小剪切应力处理, 对照组为未施加剪切应力静止状态, 即0 dyn/cm^{2}的HSC-T6组.

1.2.4 流式细胞术检测HSC-T6 α-SMA的表达: 待处理组HSC-T6用PBS清洗3次, 采用2%Triton X-100破膜5 min. 取2×10^6-4×10^{6}个细胞, 加入一抗α-SMA抗体(1∶100), 室温下避光反应2 h, PE标记相应二抗染色, 行FACS检测, 每组样本收集10 000个细胞, 数据用Flow Jo软件分析.

1.2.5 荧光定量RT-PCR方法检测不同基因的表达: 按TRIzol试剂说明书提取总RNA, 溶于DEPC处理的去离子水中, -80 ℃保存备用. 荧光定量RT-PCR根据宝生物说明书操作. 反应引物均委托宝生物设计合成. 反应体系为25 μL, 引物浓度为终浓度为0.4 μmol/L. PCR反应程序: 95 ℃预变性30 s; 95 ℃ 变性30 s, 60 ℃退火30 s, 40个循环. 实验中以超纯水(PCR级, 无RNase)作为阴性对照. 根据Ct值, 利用公式$2^{-\triangle\triangle Ct}$计算出相对表达量, 重复3次. 扩增后采用1.5%琼脂糖凝胶电泳检测扩增片段大小及有无非特性扩增.

统计学处理 采用SPSS10.0统计学软件处理, 正态分布资料组间差异性分析采用单因素方差分析, 非正态分布资料采用Mann-Whitney *U*检验. 数据均以mean±SD表示, $P<0.05$有统计学差别.

2 结果

2.1 定量RT-PCR 荧光定量RT-PCR扩增曲线显示所有样品均进入平台期, 提示反应条件设定准确, 同时溶解曲线未见杂峰, 琼脂糖凝胶电泳条带EB染色, 目的条带均在理论位置(图1).

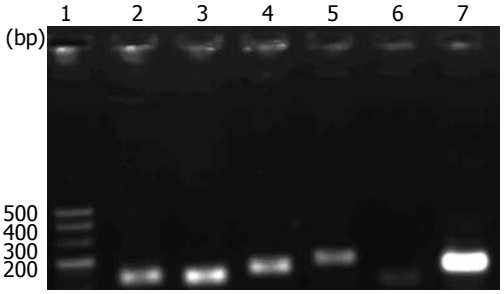


图 1 1.5%琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物. 1: DL500 Marker; 2: Collogen-Ⅲ; 3: Collogen-Ⅰ; 4: MMP-2; 5: MMP-9; 6: α-SMA; 7: GAPDH.

2.2 流体剪切应力对HSC-T6 α-SMA蛋白表达的影响 不同剪切应力作用HSC-T6 12 h, 和静止组HSC-T6相比, 12、20 dyn/cm^{2}处理组α-SMA蛋白表达量升高(P<0.05), 提示12、20 dyn/cm^{2}剪切应力作用后可促进其表达(图2).

2.3 流体剪切应力对HSC-T6 α-SMA、Collogen-Ⅰ和Collogen-Ⅲ基因表达的影响 不同的流体剪切应力处理3 h后, 与对照组相比, 低剪切应力(6 dyn/cm^2)组α-SMA mRNA表达降低(0.743±0.011), Collogen-Ⅲ表达降低(0.547±0.0012), 差异均有统计学意义(P<0.05), 但随着剪切应力的增加(12、20 dyn/cm^2)α-SMA mRNA表达均升高, 分别为1.330±0.013, 2.101±0.012, 差异有统计学意义(P<0.05); 当剪切应力增加到20 dyn/cm^{2}时, Collogen-Ⅲ基因表达与对照组相比较升高(1.337±0.010). 但3种剪切应力对HSCT6 Collogen-Ⅰ mRNA的表达则无统计学差异.

2.4 HSC-T6经不同流体剪切应力处理后的MMP-2和MMP-9基因表达 流体剪切应力6、12、20 dyn/cm^{2}干预3 h后, 与对照组相比, HSC-T6 MMP-2 mRNA表达均增高, 分别为2.001±0.018, 2.010±0.016, 2.415±0.013, 有统计学差异(P<0.05); 低剪切应力(6 dyn/cm^2)干预后发现MMP-9表达较对照组降低(0.672±0.010), 有统计学差异(P<0.05).

3 讨论

肝纤维化是病毒性肝炎、酒精性、自身免疫性、胆管性肝病等多种原因损害后肝脏的一种修复过程, 但这一过程往往由于胞外基质的过度积累而造成肝功能障碍. 研究表明: 肝纤维化是一个ECM形成和降解失衡的过程. 其涉及到的机制包括物理、化学、生物等方面的变化致使静止状态的HSC激活、活化、转化为肌成纤维细胞(标志分子为α-SMA)[7,8], 使HSC收缩能力增强, 参与对肝血窦血流量的调控. 除此之外, 活化后的HSC能合成大量的ECM, 如Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ胶原和非胶原基质蛋白. 与此同时, 活化的HSC还分泌多种基质金属蛋白酶(matrix metall proteinase, MMP)[9], 催化胞外基质的分解. HSC存在于肝血窦Disse间隙内皮下, 激活后的HSC在结构上有长的细胞质突起与肝窦内皮细胞壁平行且在内皮细胞间穿插, 因此活化后的HSC直接或间接受到血流动力学的影响发生相应的变化[3].

肝脏血流丰富, 肝血窦也接受两种血供: 末端入口微静脉(the terminal portal venule, TPVn)和末端肝微动脉(the terminal hepatic arteriole, THAo). TPVn直接与肝血窦相联系, 提供约

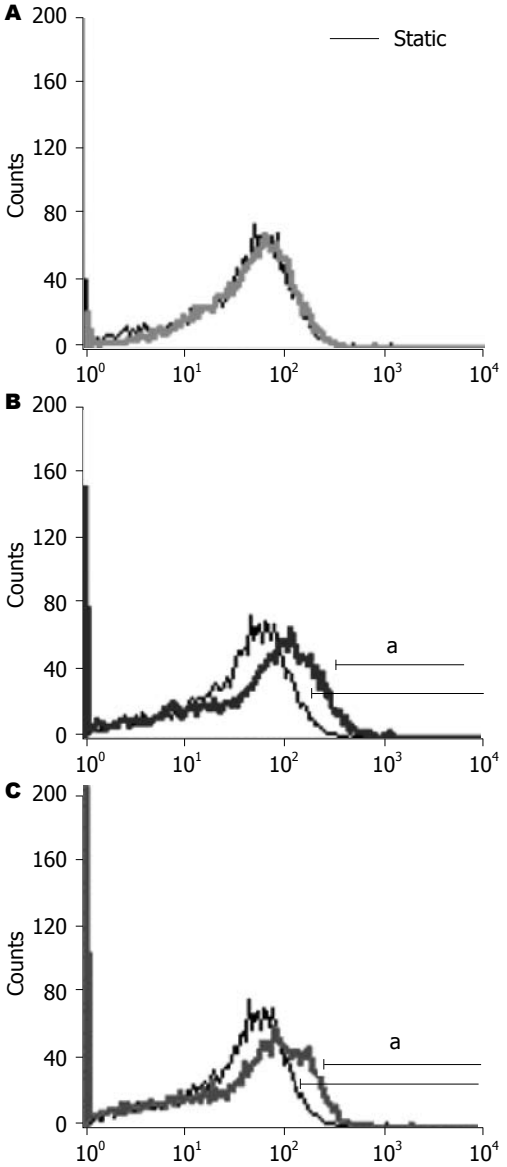


图 2 不同的流体剪切应力对HSC-T6 α-SMA蛋白表达的影响. A: 6 dyn/cm^2; B: 12 dyn/cm^2; C: 20 dyn/cm^2. ^{a}P<0.05 *vs* static control.

■创新盘点
本文从肝脏血液动力学角度研究剪切应力对肝星状细胞的活化及胞外基质表达的影响, 从生物力学角度探讨肝纤维化的病理机制, 具有较高的科学性和创新性.

■同行评价
本文创新性地阐述肝脏血流动力学的改变对肝星状细胞的影响, 初步探讨力学环境对肝纤维化的影响, 该文研究水平较高, 创新性强.

80%血量, 而THAo通过末端的毛细血管前括约肌的舒缩调节, 主要为肝血窦提供平稳和恒定的动力. 小静脉内剪切应力<10 dyn/cm^2[10], 但基于肝血窦血流特殊特点, 肝血窦内也属静脉系统, 但其内剪切应力比一般小静脉偏高些. 随着肝纤维化、肝硬化的发生, 肝内血管阻力增加, 门静脉血流量增加, 此时肝血窦剪切应力可以异常增加. 故本实验综合参考丁纪明等[6]实验数据和Debbaut等[11]计算相关因素, 设置低剪切应力组(6 dyn/cm^2)、中剪切应力组(12 dyn/cm^2)和高剪切应力组(20 dyn/cm^2). 采用Cheng等[4,5]剪切应力力学加载装置, 以DMEM高糖完全培养基作为流体, 通过力学公式计算出所需具体流量, 使用蠕动泵控制流速达到模拟肝血窦血流的目的.

实验发现, 与对照组相比, 低剪切应力(6 dyn/cm^2)处理后HSC-T6 α-SMA mRNA表达量稍低; 相反随着剪切应力增高, α-SMA mRNA和蛋白表达增加, 其活化程度增高, 促进肝纤维化的发生. 同时我们还发现剪切应力处理后, HSC外基质Collogen-Ⅰ和Ⅲ表达差别明显, 3种大小剪切应力对Collogen-Ⅰ的表达与对照组相比均无统计学差异. 但6 dyn/cm^{2}剪切应力可抑制HSC Collogen-Ⅲ表达, 相反高剪切应力20 dyn/cm^{2}可使其表达上调. 提示在高剪切应力状态下HSC可能更容易激活、活化, 其表达ECM可能以Collogen-Ⅲ为主, 而非以Collogen-Ⅰ为主. 究其原因可能是在肝损伤早期主要以Collogen-Ⅲ沉积为主, 而晚期以Collogen-Ⅰ增加最为明显[12]. 随着剪切应力的变化, HSC激活、活化以及其生物学功能如何改变以及其发生的具体机制, 国内外尚未见报道, 有待于进一步深入研究.

如前所述, 肝纤维是一个ECM形成和降解失衡的病理过程, MMPs是一类与细胞间基质蛋白代谢相关的结构蛋白, 是主要的基质降解酶[13,14], 可参与许多正常生物学过程. 有关文献显示肝纤维时HSC是MMP-2[15]和MMP-9[16]的主要细胞来源[17], 因此我们还对剪切应力状态下HSC表达MMP-2和MMP-9做了初步探讨. 发现3种剪切应力均可以促进MMP-2的表达, 而低剪切应力(6 dyn/cm^2)却抑制MMP-9的表达, 但12、20 dyn/cm^{2}对MMP-9表达的影响无统计学差异. 提示一定的剪切应力可以促进HSC活化、ECM表达的同时, 还可能促进MMP-2的表达, 以此来发挥其降解相应ECM的作用.

总之, 本实验构建的体外血流动力学模型能较好地反应肝纤维化, 肝硬化前后HSC在肝窦和DISS内所承受的剪切应力, 本研究中对不同的剪切应力对HSC-T6的α-SMA、Collogen-Ⅰ和Ⅲ、MMP-2和MMP-9的变化做了初步探讨, 但其具体机制亟待进一步深入研究.

4 参考文献

1 Marcos LA, Terashima A, Yi P, Andrade R, Cubero FJ, Albanis E, Gotuzzo E, Espinoza JR, Friedman SL. Mechanisms of liver fibrosis associated with experimental Fasciola hepatica infection: roles of Fas2 proteinase and hepatic stellate cell activation. *J Parasitol* 2011; 97: 82-87

2 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 268-274

3 陈骧, 徐世荣, 吴云鹏. 肝纤维化过程中血液动力学因素对肝星状细胞的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 185-191

4 Cheng M, Liu X, Li Y, Tang R, Zhang W, Wu J, Li L, Liu X, Gang Y, Chen H. IL-8 gene induction by low shear stress: pharmacological evaluation of the role of signaling molecules. *Biorheology* 2007; 44: 349-360

5 Cheng M, Wu J, Li Y, Nie Y, Chen H. Activation of MAPK participates in low shear stress-induced IL-8 gene expression in endothelial cells. *Clin Biomech* (Bristol, Avon) 2008; 23 Suppl 1: S96-S103

6 丁纪明, 陈平, 张林, 朱瑾, 熊燕, 段世刚, 李颖. 切应力对大鼠肝窦内皮细胞分泌功能的影响. 中国普外基础与临床杂志 2005; 12: 455-458, 468

7 张贺吉, 吴江峰, 柳长柏. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3415-3419

8 Almeida-Porada G, Zanjani ED, Porada CD. Bone marrow stem cells and liver regeneration. *Exp Hematol* 2010; 38: 574-580

9 韦燕飞, 彭岳, 谢海源, 赵铁建. 基于肝星状细胞分子机制的抗肝纤维化研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1745-1748

10 Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2923-2930

11 Debbaut C, Monbaliu D, Casteleyn C, Cornillie P, Van Loo D, Masschaele B, Pirenne J, Simoens P, Van Hoorebeke L, Segers P. From vascular corrosion cast to electrical analog model for the study of human liver hemodynamics and perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58: 25-35

12 刘诗权, 于皆平, 冉宗学. 基质金属蛋白酶及其组织抑制因子和肝纤维化. 胃肠病学 2002; 7: 183-185

13 冀润利, 邸瑶, 夏时海, 李飞. 氧化苦参碱对SW1990细胞MMP-2表达的抑制作用及对细胞侵袭力的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 19-24

14 廖明, 李彦, 舒伟. Genistein对大鼠肝星状细胞的增殖及TGF-β1、MMP-2和TIMP-2表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 229-233

15 Li J, Fan R, Zhao S, Liu L, Guo S, Wu N, Zhang W, Chen P. Reactive Oxygen Species Released from Hypoxic Hepatocytes Regulates MMP-2 Expression in Hepatic Stellate Cells. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 2434-2447

16 Dechêne A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C,

Bechmann LP, El Fouly A, Schlattjan M, Saner F, Baba HA, Paul A, Dries V, Odenthal M, Gerken G, Friedman SL, Canbay A. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 52: 1008-1016

17 Han YP. Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S88-S91

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3140-3153
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

术前放化疗与单纯手术治疗可切除食管癌的Meta分析

王亚梅, 王 峰, 何 炜, 樊青霞

■背景资料
中国食管癌粗发病率和死亡率均居世界第1位. CRTS治疗可切除食管癌得到越来越多的关注, 已进行大量的临床研究, 但研究结果不一致.

王亚梅, 王峰, 何炜, 樊青霞, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052
王亚梅, 主要从事食管恶性肿瘤综合治疗方面的研究.
河南省科技厅科技攻关基金资助项目, No. 072102310054
作者贡献分布: 此课题由王峰与樊青霞设计; 研究过程由王亚梅、王峰及何炜操作完成; 文献筛选和质量评价由王峰与何炜完成; 数据的提取由王亚梅与何炜完成; 统计方法由王亚梅、王峰及何炜完成, 本论文写作由王亚梅与王峰完成.
通讯作者: 樊青霞, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤科.
fxq2243@yahoo.com.cn
收稿日期: 2012-08-06 修回日期: 2012-09-01
接受日期: 2012-10-29 在线出版日期: 2012-11-18

Preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for resectable oesophageal carcinoma: A meta-analysis

Ya-Mei Wang, Feng Wang, Wei He, Qing-Xia Fan

Ya-Mei Wang, Feng Wang, Wei He, Qing-Xia Fan, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
Supported by: the Key Science and Technology Project of Science and Technology Department of Henan Province, No. 072102310054
Correspondence to: Qing-Xia Fan, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. fxq2243@yahoo.com.cn
Received: 2012-08-06 Revised: 2012-09-01
Accepted: 2012-10-29 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery (CRTS) in the management of resectable esophageal carcinoma.

METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of preoperative chemoradiotherapy versus surgery alone (SA) in the treatment of resectable oesophageal carcinoma were searched in PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wan Fang databases. The RevMan 5.1 software was used for meta-analysis.

RESULTS: This meta-analysis included 21 RCTs. Compared to the SA group, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were significantly higher in the CRTS group (all $P < 0.05$). The 3- and 5-year survival rates for the Eastern patients, Western patients, patients undergoing concurrent chemoradiotherapy, and patients with squamous cell carcinoma were significantly higher in the CRTS group (all $P < 0.05$). There were no statistical significances in the 3- and 5-year survival rates for patients undergoing sequential chemoradiotherapy or patients with adenocarcinoma between the two groups (all $P > 0.05$). Compared to the RCTS group, the surgery rate in the SA group was higher ($P < 0.05$), while the CRTS group had significantly higher radical resection rate, R0 resection rate and lower postoperative local recurrence rate (all $P < 0.05$). The differences in post-operative complication incidence, post-operative distant metastasis and postoperative mortality rate were not statistically significant between the two groups (all $P > 0.05$).

CONCLUSION: CRTS can significantly improve the survival and surgical conditions of patients with resectable esophageal carcinoma.

Key Words: Esophageal carcinoma; Chemoradiotherapy followed by surgery; Surgery alone; Randomized controlled trials; Meta-analysis

Wang YM, Wang F, He W, Fan QX. Preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for resectable oesophageal carcinoma: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3140-3153

摘要

目的: 探讨术前放化疗(chemoradiotherapy followed by surgery, CRTS)与单纯手术治疗对可切除食管癌患者生存及手术的影响.

方法: 检索PubMed、中国知网和万方数据资源系统中所有CRTS与单纯手术(surgery alone, SA)治疗可切除食管癌的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 应用RevMan 5.1软件进行Meta分析.

结果: 共21篇文献. CRTS组比SA组提高了1、

■同行评议者
张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

3、5年生存率, 差异均有统计学意义(P<0.05); 提高了东方、西方、同步放化疗和鳞癌患者3、5年生存率, 差异均有统计学意义(P<0.05). 两组序贯放化疗、腺癌患者3、5年生存率相比差异均无统计学意义(P>0.05). SA组比CRTS组有较高的手术率, 差异有统计学意义(P<0.05); 而CRTS组比SA组有更显著的根治切除率、R0切除率和较低的术后局部复发率, 差异均有统计学意义(P<0.05). 两组术后并发症发生率、远处转移率及死亡率比较，差异均无统计学意义(P>0.05).

结论: CRTS比SA明显改善了可切除食管癌患者的生存预后及手术情况.

关键词: 食管癌; 术前放化疗; 单纯手术; 随机对照研究; Meta分析

王亚梅, 王峰, 何炜, 樊青霞. 术前放化疗与单纯手术治疗可切除食管癌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3140-3153

http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3140.asp

0 引言

食管癌是原发于食管黏膜上皮的恶性肿瘤, 全球年新发病约为482 300例, 每年年死亡约406 800例[1], 术后5年总生存率2001年和2005年间保持在30.5%[2]. 目前认为与单一外科手术相比较, 术前放疗对延长总体远期生存作用有限, 化疗增加患者的不良反应, 对提高切除率和完全性切除率不明显[3]. 因此, 近年来食管癌术前放化疗(chemoradiotherapy followed by surgery, CRTS)得到越来越多的关注, 已进行了大量临床研究, 但其是否能改善可切除食管癌患者生存预后及手术情况的研究结果不一致. 为此我们选择关于CRTS对比单纯手术(surgery alone, SA)治疗可切除食管癌的前瞻性临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)进行Meta分析, 以期为临床决策提供有价值的循证依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索PubMed、中国知网和万方数据资源系统, 检索文献起止时间均为1992-01/2012-04. 所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式, 检索词主要包括“neoadjuvant therapy、chemoradiotherapy followed by surgery、chemoradiotherapy、surgery or operation or esophagectomy、esophagus or esophageal cancer or carcinoma”等及对应的中文检索词, 检索语种不限, 同时运用搜索引擎在互联网上查找相关文献, 以期扩大检索范围.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究设计: CRTS与SA治疗可切除食管癌的前瞻性RCT, 无论是否采用盲法; (2)研究对象: 经组织或细胞病理学确诊的未治疗过的可切除食管癌, 且对患者的血常规、肝肾心肺等进行评估, 确认患者能否耐受手术. 原始文献中有明确的随访截止日期的存活例数或有清晰的生存曲线, 随访率>95%.

1.2.2 排除标准: 研究对象为曾接受单独化疗或单独放疗的食管癌患者, 剔除重复报道、信息太少以及数据描述不详的文献.

1.2.3 结局指标: 主要指标为两组1、3和5年生存率, 次要指标为两组手术率、手术根治率、R0切除率、术后局部复发率、术后并发症、术后死亡率和术后远处转移率.

1.2.4 数据提取: 所有数据均由2位评价者提取, 分歧通过协商解决.

统计学处理 采用RevMan 5.1(从Cochrane图书馆下载)软件进行Meta分析. 其结局变量为接受CRTS和SA的患者生存率、术后根治率等发生率之比, 即治疗相对危险度(relative risk, RR). 各纳入研究结果之间的异质性采用χ^2检验, 若纳入研究具有足够一致性(P>0.1)时, 采用固定效应模型计算合并RR及95%可信区间(95%CI); 否则采用随机效应模型. 以P<0.05为差异有统计学意义. 对主要结果进一步行亚组、漏斗图和/或敏感性分析.

2 结果

2.1 文献特征 初检314篇相关文献, 阅读文献标题和摘要后初步纳入RCT59篇, 进一步阅读全文后排除文献38篇(不符合纳入标准11篇, 非随机对照15篇, 回顾性研究10篇, 未发表全文2篇). 最终纳入RCT 21篇, 患者2 755例, 其中CRTS组1 366例, SA组1 389例(表1).

2.2 生存分析 21篇RCT提供1年生存率、20篇提供3年生存率、13篇提供5年生存率, 异质性分析P值分别为0.11、0.38和0.80, 采用固定效应模型分析, 结果两组1、3、5年生存率相比RR(95%CI, P值)分别为1.08(1.03-1.12, P = 0.001)、1.38(1.26-1.50, P<0.00001)、1.41(1.25-1.60, P<0.00001), 差异均有统计学意义(图1).

2.3 亚组分析 对两组种族、放化疗顺序及病理

■**研发前沿**
CRTS与SA相比, 能否明显改善可切除食管癌患者的生存预后及手术情况？迫切需要允许个体化的多学科综合治疗局部晚期食管癌的预测指标, 及更为有效、安全的CRTS方案.

■**创新盘点**
本文提示与SA治疗可切除食管癌相比，CRTS降低了肿瘤术后局部复发率，提高了患者的生存率、肿瘤根治率、R0切除率；提高了东西方、同步放化疗、鳞癌患者3、5年生存率，且不增加术后并发症发生率、死亡率和远处转移率.

表 1 文献检索结果概述和纳入研究的一般特征

第一作者	发表年份	国家	放疗方案	化疗方案	放化疗顺序	病理类型	临床分期	分组	人数(*n*)	男/女(*n*)	中位年龄(yr)	中位生存期(mo)	中位随访期(mo)	Jadad评分[4]
Nygaard等[5]	1992	Norway	35 Gy, 1.75 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles: cisplatin 20 mg/m^2 d1–5; bleomycin 5 mg/m^2 1–5 d	Sequential	SCC	T1 or T2, Nx, M0	CRTS	47	33/14	60.1	7	18	2
								SA	41	31/10	61.4	7		
Apinop等[6]	1994	Thailand	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles: cisplatin 100 mg/m^2 1 d; fluorouracil 1000 mg/m^2 1–4 d	Concurrent	SCC	IIb(11); III(57)	CRTS	35	28/7	59.6	9.7	12	1
								SA	34	26/8	59.8	7.4		
Le Prise等[7]	1994	France	40 Gy, 20 Gy in 10 fractions over 12 d	Two cycles: cisplatin 100 mg/m^2 d1, 21; fluorouracil 600 mg/m^2 2–5 d, 22–25 d	Sequential	SCC	I(23); II(63)	CRTS	41	80/6	56	10.2	16	2
								SA	45		59	11		
Walsh[等[8]	1996	Ireland	40 Gy in 15 fractions over 3 wk	Two cycles: cisplatin 75 mg/m^2 1 d; fluorouracil 15 mg/kg 1–5 d	Concurrent	AC	not distant metastases	CRTS	58	39/19	65	16	10	2
								SA	55	44/11	65	11		
Bosset等[9]	1997	France	37 Gy, 3.7 Gy per fraction over 2 wk	Two cycles: cisplatin 80 mg/m^2 0–2 d	Sequential	SCC	T1N0(49); T2N0(92); T3N0(76); T1N1 or T2N1(65)	CRTS	143	129/14	56.7	18.6	55.2	3
								SA	139	134/5	56.6	18.6		
Urba等[10]	2001	USA	45 Gy; 1.5 Gy per fraction over 3 wk	Two cycles: cisplatin 20 mg/m^2 1–5 d; fluorouracil 300 mg/m^2 1–21 d; vinblastine 1 mg/m^2 1–4 d	Concurrent	SCC(25%); AC(75%)	not distant metastases	CRTS	50	42/8	62	16.9	98.4	2
								SA	50	43/7	64	17.6		
安丰山等[11]	2003	China	36 Gy, 1.2 Gy per fraction over 17 d	First cycle: 5–fluorouracil 1 mg/m^2, 5–6 h, 1–5 d; cisplatin 25 mg/m^2.	Sequential	SCC	II, III	CRTS	48	31/17	58.4	42	34.12	3
								SA	50	47/3	63	27.3		

■ **应用要点**
CRTS比SA明显改善了可切除食管癌患者的生存预后及手术情况，而对序贯放化疗和鳞癌患者的3、5年生存率无改善，且最佳用药剂量尚未明确.

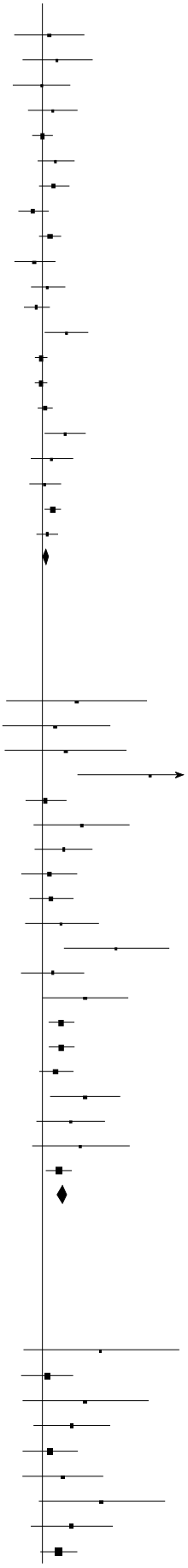
				Second cycle: 5–fluoro–uracil 0.5 g/m^2, 21–25 d; cisplatin 25 mg/m^2, 22–25 d				SA	49	30/19	57.6	28		
Lee等[12]	2004	Korea	45.6 Gy, 1.2 Gy per fraction over 28 d	Two cycles: cisplatin 60 mg/m^2 d1; fluorouracil 1000 mg/m^2 3–5 d	Concurrent	SCC	IIA(36); IIB(22); III(43); N0(36); N1(65)	CRTS	51	46/5	63	28.2	25	2
Burmeister等[13]	2005	Australia	35 Gy in 15 fractions over 3 wk	One cycles: cisplatin 80 mg/m^2 d1; fluorouracil 800 mg/m^2 1–4 d	Concurrent	SCC(37%); AC(62%)	T1–3, N0–1	CRTS	128	106/22	61	22.2	65	3
								SA	128	100/28	62	19.3		
Natsugoe等[14]	2006	Japan	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	cisplatin 7 mg over 2 h; 5–fluorouracil 350 mg over 24 h	Concurrent	SCC	II(9); III(24); IV(12)	CRTS	22	–	–	–	24	2
								SA	23	–	–	–		
Tepper等[15]	2008	USA	50.4 Gy, 1.8 Gy per fraction over 5.6 wk	Two cycles: cisplatin 100 mg/m^2 1 d; fluorouracil 1 000 mg/(m^2 · d) 1–4 d	Concurrent	SCC(25%); AC(75%)	T1–3, Nx	CRTS	30	28/2	59.9	53.76	72	2
								SA	26	23/3	62.2	21.48		
彭林等[16]	2008	China	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles: cisplatin 75 mg/m^2 1 d; 5–fluorouracil 500 mg/m^2 over 5d	Concurrent	SCC	IIB; III	CRTS	40	30/40	58.4	30	37.5	3
								SA	40	32/8	57.5	24		
金明根等[17]	2008	China	38–44 Gy, 2 Gy per fraction, total 19–22 fractions	Paclitaxe 135 mg/m^2, 1 d,22; cisplatin 20–30 mg/m^2, dl–5, 22–26 d	Concurrent	SCC(92%); AC(8%)	II(26); III(36)	CRTS	30	22/8	49	–	–	3
								SA	30	20/10		–		
Cao等[18]	2009	China	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	cisplatin 20 mg/(m^2 · d) ds1–5; fluorouracil 500 mg/(m^2 · d) 1–5 d; mitomycin 10 mg/(m^2 · d) 1 d	Concurrent	SCC	II(15); III(211); IV(10)	CRTS	118	60/58	–	59	–	2
								SA	118	67/51	–	43		

■同行评价
本文选题较好，文章内容能从多方面进行比较，相对全面，具有一定的临床参考价值.

吕进等[19]	2009	China	40 Gy, 2 Gy/d, 1–5 d, 8–12, 15–19, 22–26	Two cycles: Paclitaxe 125 mg/m^2, l d;	Concurrent	SCC	IIb(15); III(213); IV(10)	CRTS	119	61/58	–	30.5	–	2
				cisplatin 20 mg/m^2, 1–3 d				SA	119	68/51	–	18.3		
Lv等[20]	2010	China	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles: cisplatin 20 mg/(m^2 · d), 1–3 d, 22–25; paclitaxel 135 mg/m^2 starting on 1 d, 22 of radiotherapy	Concurrent	SCC	II(71); III(89)	CRTS	80	52/28	–	53	45	2
								SA	80	50/30	–	36		
谢军等[21]	2010	China	45–5l Gy, 2 Gy per faction, 1–5 d/wk, total 2l–25 fractions	5–fluorouracil 2.4 g/m^2 l–3 d, 22–24; cisplatin 75 mg/m^2, 1 d, 22	Concurrent	SCC	II(22); III(47); IVa(1)	CRTS	35	27/8	50	–	–	3
								SA	35	25/10		–		
张文山等[22]	2011	China	40 Gy, 1.8–2.0 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles 5–fluorouracil 500 mg/m^2, 1–5 d; cisplatin 30 mg/(m^2 · d)	Concurrent	–	III	CRTS	29	18/11	50.4	40	–	3
								SA	40	26/14	52.2	29		
金芳玲等[23]	2011	China	50 Gy, 2 Gy per fraction over 5 wk mg/(m^2 · d), 1–5 d	Two cycles: cisplatin 75 mg/(m^2 · d), d1; 5–fluorouracil 500 mg/(m^2 · d), 1–5 d	Concurrent	SCC(92%); AC(8%)	IIa(10); IIb(9); III(41)	CRTS	30	18/12	54	34	–	2
								SA	30	21/9		22		
van Hagen 等[24]	2012	Netherlands	41.4 Gy, 1.8 Gy per fraction over 4.6 wk	5 wk chemotherapy; carboplatin area under curve = 2 and paclitaxel 50 mg/m^2 on 1 d weekly	Concurrent	SCC(23%); AC(75%)	T1N1 or T2–3N0–1M0	CRTS	178	134/44	60	49.4	45.4	2
								SA	188	152/26	60	24		
杨弘等[25]	2012	China	40 Gy, 2 Gy per fraction over 4 wk	Two cycles: navelbine 25 mg/m^2 1,8,22,29 d;cisplatin 75 mg/m^2 1,22 d	Concurrent	SCC	IIB(20) III(113)	CRTS	54	46/8	54	–	–	3

SCC: 鳞癌; AC: 腺癌; CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术; –: 文中未提及.

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
1.1.1 1年生存率						
(1992)Nygaard等[5]	18	47	14	41	1.60%	1.12 [0l64, 1.96]
(1994)Apinop等[6]	17	35	13	34	1.40%	1.27 [0.74, 2.19]
(1994)Le Prise等[7]	19	41	21	45	2.10%	0.99 [0.63, 1.56]
(1996)Walsh等[8]	30	58	24	55	2.60%	1.19 [0.80, 1.75]
(1997)Bosset等[9]	97	143	94	139	9.90%	1.00 [0.85, 1.18]
(2001)Urba等[10]	36	50	29	50	3.00%	1.24 [0.93, 1.66]
(2003)安丰山等[11]	39	48	33	49	3.40%	1.21 [0.95, 1.53]
(2004)Lee等[12]	35	51	40	50	4.20%	0.86 [0.68, 1.08]
(2005)Burmeister等[13]	93	128	82	128	8.50%	1.13 [0.96, 1.34]
(2006)Natsugoe等[14]	16	22	19	23	1.90%	0.88 [0.64, 1.21]
(2008)Tepper等[15]	25	30	17	30	1.80%	1.47 [1.03, 2.09]
(2008)彭林等[16]	32	40	35	40	3.60%	0.91 [0.75, 1.11]
(2008)金明根[17]	25	30	17	30	1.80%	1.47 [1.03, 2.09]
(2009)Cao等[18]	103	118	105	118	10.90%	0.98 [0.89, 1.08]
(2009)吕进等[19]	103	119	105	119	10.90%	0.98 [0.89, 1.08]
(2010)Lv等[20]		73	80	70	7.30%	1.04 [0.94, 1.16]
(2010)谢军等[21]	29	35	20	35	2.10%	1.45 [1.05, 2.00]
(2011)张文山等[22]	21	29	25	40	2.20%	1.16 [0.83, 1.61]
(2011)金芳玲等[23]	25	30	24	30	2.50%	1.04 [0.82, 1.32]
(2012)van Hagen等[24]	146	178	131	188	13.20%	1.18 [1.05, 1.32]
(2012)杨弘等[25]	46	54	54	69	4.90%	1.09 [0.92, 1.29]
Subtotal(95%CI)		1 366		1 389	100.0%	1.08 [1.03, 1.12]
Total events	1 028		975			
Heterogeneity: Chi^2 = 27.95, df = 20(P = 0.11); I^2 = 28%						
Test for over all effect: Z = 3.26 (P = 0.001)						
1.1.2 3年生存率						
(1992)Nygaard等[5]	8	47	4	41	0.90%	1.74 [0.57, 5.37]
(1994)Apinop等[6]	9	35	7	34	1.50%	1.25 [0.52, 2.97]
(1994)Le Prise等[7]	8	41	6	45	1.20%	1.46 [0.55, 3.86]
(1996)Walsh等[8]	18	58	3	55	0.70%	5.69 [1.77, 18.25]
(1997)Bosset等[9]	51	143	47	139	10.10%	1.05 [0.77, 1.45]
(2001)Urba等[10]	15	50	8	50	1.70%	1.88 [0.87, 4.02]
(2003)安丰山等[11]	25	48	18	49	3.80%	1.42 [0.90, 2.24]
(2004)Lee等[12]	24	51	21	50	4.50%	1.12 [0.72, 1.73]
(2005)Burmeister等[13]	47	128	41	128	8.70%	1.15 [0.82, 1.61]
(2006)Natsugoe等[14]	13	22	10	23	2.10%	1.36 [0.76, 2.43]
(2008)Tepper等[15]	19	30	5	26	1.10%	3.29 [1.43, 7.58]
(2008)彭林等[16]	19	40	16	40	3.40%	1.19 [0.72, 1.96]
(2008)金明根[17]	16	30	8	30	1.70%	2.00 [1.01, 3.95]
(2009)Cao等[18]	86	118	63	118	13.30%	1.37 [1.12, 1.67]
(2009)吕进等[19]	86	119	63	119	13.30%	1.37 [1.11, 1.67]
(2010)Lv等[20]	51	80	41	80	8.70%	1.24 [0.95, 1.63]
(2010)谢军等[21]	22	35	11	35	2.30%	2.00 [1.15, 3.47]
(2011)张文山等[22]	16	29	14	40	2.50%	1.58 [0.92, 2.69]
(2011)金芳玲等[23]	13	30	7	30	1.50%	1.86 [0.86, 4.00]
(2012)van Hagen等[24]	103	178	83	188	17.10%	1.31 [1.07, 1.61]
Subtotal(95%CI)		1 312		1 320	100.00%	1.38 [1.26, 1.50]
Total events	649		476			
Heterogeneity: Chi^2 = 20.32, df = 19 (P = 0.38); I^2 = 6%						
Test for overall effect: Z = 7.27 (P<0.00001)						
1.1.3 5年生存率						
(1994)Apinop等[6]	8	35	3	34	1.10%	2.59 [0.75, 8.95]
(1997)Bosset等[9]	37	143	33	139	11.80%	1.09 [0.73, 1.64]
(2001)Urba等[10]	10	50	5	50	1.80%	2.00 [0.74, 5.43]
(2003)安丰山等[11]	19	48	12	49	4.20%	1.62 [0.88, 2.95]
(2005)Burmeister等[13]	34	128	30	128	10.60%	1.13 [0.74, 1.73]
(2006)Natsugoe等[14]	12	22	9	23	3.10%	1.39 [0.74, 2.63]
(2008)Tepper等[15]	12	30	4	26	1.50%	2.60 [0.95, 7.08]
(2008)彭林等[16]	16	40	10	40	3.50%	1.60 [0.83, 3.09]
(2009)Cao等[18]	59	118	45	118	15.90%	1.31 [0.98, 1.76]



(2009)吕进等[19]	60	119	36	119	12.70%	1.67 [1.20, 2.31]
(2010)Lv等[20]	35	80	27	80	9.60%	1.30 [0.87, 1.92]
(2011)张文山等[22]	10	29	7	40	2.10%	1.97 [0.85, 4.56]
(2012)van Hagen等[24]	84	178	64	188	22.00%	1.39 [1.08, 1.78]
Subtotal(95%CI)		1 020		1 034	100.00%	1.41 [1.25, 1.60]
Total events	396		285			

Heterogeneity: Chi^2 = 7.77, df = 12 (P = 0.80); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 5.48 (P<0.00001)

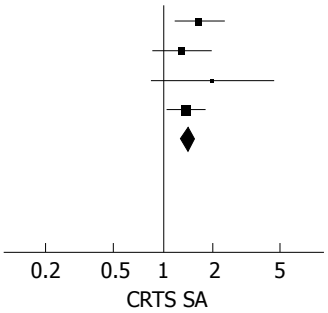


图 1 CRTS组与SA组的1年、3年、5年生存率的比较(固定效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95%CI
3.1.1 西方患者3年生存率						
(1992)Nygaard等[5]	8	47	4	41	4.80%	1.74 [0.57, 5.37]
(1994)Le Prise等[7]	8	41	6	45	6.10%	1.46 [0.55, 3.86]
(1996)Walsh等[8]	18	58	3	55	4.50%	5.69 [1.77, 18.25]
(1997)Bosset等[9]	51	143	47	139	21.30%	1.05 [0.77, 1.45]
(2001)Urba等[10]	15	50	8	50	8.80%	1.88 [0.87, 4.02]
(2005)Burmeister等[13]	47	128	41	128	20.60%	1.15 [0.82, 1.61]
(2008)Tepper等[15]	19	30	5	26	7.80%	3.29 [1.43, 7.58]
(2012)van Hagen等[24]	103	178	83	188	26.00%	1.31 [1.07, 1.61]
Subtotal(95%CI)		675		672	100.00%	1.47 [1.13, 1.93]
Total events	269		197			
Heterogeneity: Tau^2 = 0.06; Chi^2 = 14.68, df = 7 (P = 0.04); I^2 = 52%						
Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)						
3.1.2 腺癌患者3年生存率						
(1996)Walsh等[8]	18	58	3	55	15.80%	5.69 [1.77, 18.25]
(2005)Burmeister等[13]	23	78	22	80	36.50%	1.07 [0.65, 1.76]
(2012)van Hagen等[24]	90	134	65	141	47.70%	1.46 [1.18, 1.80]
Subtotal(95%CI)		270		276	100.00%	1.62 [0.93, 2.82]
Total events	131		90			
Heterogeneity: Tau^2 = 0.16; Chi^2 = 6.93, df = 2 (P = 0.03); I^2 = 71%						
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)						
Test for subgroup differences: Chi^2 = 0.09, df = 1 (P = 0.77), I^2 = 0%						

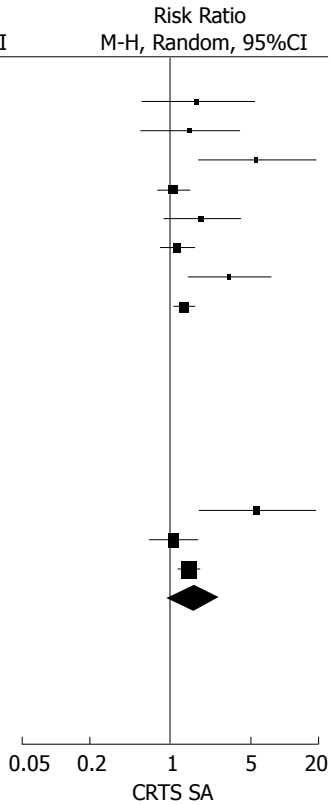
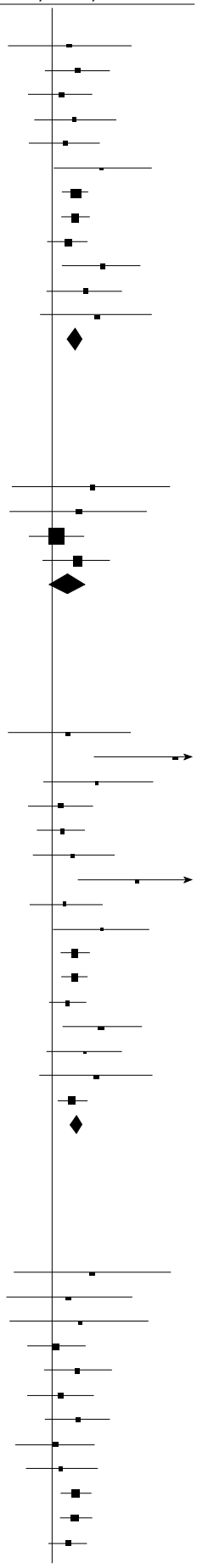


图 2 CRTS组与SA组中西方、腺癌亚组3年生存率的比较(随机效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

类型不同的患者3、5年生存率行亚组分析(图2-4). CRTS组比SA组提高了东方、西方、同步放化疗和鳞癌患者3、5年生存率, 其3年生存率相比RR(95%CI, P值)分别为1.38(1.24-1.54, P<0.00001)、1.47(1.13-1.93, P = 0.005)、1.41(1.29-1.55, P<0.00001)、1.34(1.21-1.48, P<0.00001); 其5年生存率相比RR(95%CI, P值)分别为1.50(1.27-1.78, P<0.00001)、1.32(1.11-1.58, P = 0.002)、1.45(1.27-1.65, P<0.00001)、1.37(1.17-1.59, P<0.0001), 差异均有统计学意义. 两组序贯放化疗、腺癌患者3年生存率相比RR(95%CI, P值)分别为1.24(0.94-1.64, P = 0.13)、1.62(0.93-2.82, P = 0.09); 5年生存率相比RR(95%CI, P值)分别为1.23(0.88-1.72, P = 0.23)、1.17(0.90-1.52, P = 0.24), 差异均无统计学意义.

2.4 术后分析 均以实际手术人数进行分析. 12篇RCT报道了手术率、11篇报道了手术根治率、4篇报道了R0切除率(图5), 18篇RCT报道了术后并发症发生率、9篇报道了术后远处转移率、17篇报道了术后死亡率(图6), 各RCT间均有异质性, 均采用随机效应模型进行Meta分析; 9篇RCT报道了术后局部复发率(图7), 各RCT间无异质性, 采用固定效应模型分析. 结果显示: SA组比CRTS组有较高的手术率, 差异有统计学意义, RR(95%CI, P值)为0.89(0.84-0.94, P<0.0001); 而CRTS组比SA组有更显著的治切除率、R0切除率和较低的术后局部复发率, 差

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
3.2.1 东方患者3年生存率						
(1994)Apinop等[6]	9	35	7	34	2.60%	1.25 [0.52, 2.97]
(2003)安丰山等[11]	25	48	18	49	6.40%	1.42 [0.90, 2.24]
(2004)Lee等[12]	24	51	21	50	7.70%	1.12 [0.72, 1.73]
(2006)Natsugoe等[14]	13	22	10	23	3.50%	1.36 [0.76, 2.43]
(2008)彭林等[16]	19	40	16	40	5.80%	1.19 [0.72, 1.96]
(2008)金明根[17]	16	30	8	30	2.90%	2.00 [1.01, 3.95]
(2009)Cao等[18]	86	118	63	118	22.80%	1.37 [1.12, 1.67]
(2009)吕进等[19]	86	119	63	119	22.80%	1.37 [1.11, 1.67]
(2010)Lv等[20]	51	80	41	80	14.80%	1.24 [0.95, 1.63]
(2010)谢军等[21]	22	35	11	35	4.00%	2.00 [1.15, 3.47]
(2011)张文山等[22]	16	29	14	40	4.30%	1.58 [0.92, 2.69]
(2011)金芳玲等[23]	13	30	7	30	2.50%	1.86 [0.86, 4.00]
Subtotal(95%CI)		637		648	100.00%	1.38 [1.24, 1.54]
Total events	380		279			
Heterogeneity: Ch^2 = 5.58, df = 11 (P = 0.90); I^2 = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.97 (P<0.00001)						
3.2.2 序贯放化疗患者3年生存率						
(1992)Nygaard等[5]	8	47	4	41	6.70%	1.74 [0.57, 5.37]
(1994)Le Prise等[7]	8	41	6	45	9.00%	1.46 [0.55, 3.86]
(1997)Bosset等[9]	38	143	35	139	56.10%	1.06 [0.71, 1.57]
(2003)安丰山等[11]	25	48	18	49	28.10%	1.42 [0.90, 2.24]
Subtotal(95%CI)		279		274	100.00%	1.24 [0.94, 1.64]
Total events	79		63			
Heterogeneity: Ch^2 = 1.44, df = 3 (P = 0.70); I^2 = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)						
3.2.3 同步放化疗患者3年生存率						
(1994)Apinop等[6]	9	35	7	34	1.80%	1.25 [0.52, 2.97]
(1996)Walsh等[8]	18	58	3	55	0.80%	5.69 [1.77, 18.25]
(2001)Urba等[10]	15	50	8	50	2.00%	1.88 [0.87, 4.02]
(2004)Lee等[12]	24	51	21	50	5.30%	1.12 [0.72, 1.73]
(2005)Burmeister等[13]	47	128	41	128	10.30%	1.15 [0.82, 1.61]
(2006)Natsugoe等[14]	13	22	10	23	2.50%	1.36 [0.76, 2.43]
(2008)Tepper等[15]	19	30	5	26	1.30%	3.29 [1.43, 7.58]
(2008)彭林等[16]	19	40	16	40	4.00%	1.19 [0.72, 1.96]
(2008)金明根[17]	16	30	8	30	2.00%	2.00 [1.01, 3.95]
(2009)Cao等[18]	86	118	63	118	15.90%	1.37 [1.12, 1.67]
(2009)吕进等[19]	86	119	63	119	15.90%	1.37 [1.11, 1.67]
(2010)Lv等[20]	51	80	41	80	10.30%	1.24 [0.95, 1.63]
(2010)谢军等[21]	22	35	11	35	2.80%	2.00 [1.15, 3.47]
(2011)张文山等[22]	16	29	14	40	3.00%	1.58 [0.92, 2.69]
(2011)金芳玲等[23]	13	30	7	30	1.80%	1.86 [0.86, 4.00]
(2012)van Hagen等[24]	103	178	83	188	20.30%	1.31 [1.07, 1.61]
Subtotal(95%CI)		1 033		1 046	100.00%	1.41 [1.29, 1.55]
Total events	557		401			
Heterogeneity: Ch^2 = 17.82, df = 15 (P = 0.27); I^2 = 16%						
Test for overall effect: Z = 7.32 (P<0.00001)						
3.2.4 鳞癌患者3年生存率						
(1992)Nygaard等[5]	8	47	4	41	1.30%	1.74 [0.57, 5.37]
(1994)Apinop等[6]	9	35	7	34	2.20%	1.25 [0.52, 2.97]
(1994)Le Prise等[7]	8	41	6	45	1.70%	1.46 [0.55, 3.86]
(1997)Bosset等[9]	38	143	35	139	10.80%	1.06 [0.71, 1.57]
(2003)安丰山等[11]	25	48	18	49	5.40%	1.42 [0.90, 2.24]
(2004)Lee等[12]	24	51	21	50	6.40%	1.12 [0.72, 1.73]
(2005)Burmeister等[13]	23	45	18	50	5.20%	1.42 [0.89, 2.27]
(2006)Natsugoe等[14]	12	22	12	23	3.60%	1.05 [0.61, 1.81]
(2008)彭林等[16]	19	40	17	40	5.20%	1.12 [0.69, 1.82]
(2009)Cao等[18]	87	118	63	118	19.10%	1.38 [1.13, 1.69]
(2009)吕进等[19]	86	119	63	119	19.10%	1.37 [1.11, 1.67]
(2010)Lv等[20]	51	80	41	80	12.40%	1.24 [0.95, 1.63]



(2010)谢军等[21]	22	35	11	35	3.30%	2.00 [1.15, 3.47]
(2012)van Hagen等[24]	28	41	15	43	4.40%	1.96 [1.24, 3.10]
Subtotal(95%CI)		865		866	100.00%	1.34 [1.21, 1.48]
Total events	440		331			

Heterogeneity: Chi^2 = 8.82, df = 13 (P = 0.79); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 5.62 (P<0.00001)

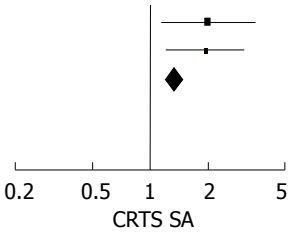


图 3 CRTS组与SA组中东方、序贯放化疗、同步放化疗、鳞癌亚组3年生存率的比较(固定效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	RS Events	RS Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
5.2.1 东方患者5年生存率						
(1994)Apinop等[6]	8	35	3	34	2.20%	2.59 [0.75, 8.95]
(2003)安丰山等[11]	19	48	12	49	8.60%	1.62 [0.88, 2.95]
(2008)彭林等[16]	16	40	10	40	7.20%	1.60 [0.83, 3.09]
(2009)Cao等[18]	59	118	45	118	32.40%	1.31 [0.98, 1.76]
(2009)吕进等[19]	60	119	36	119	25.90%	1.67 [1.20, 2.31]
(2010)Lv等[20]	35	80	27	80	19.50%	1.30 [0.87, 1.92]
(2011)张文山等[22]	10	29	7	40	4.20%	1.97 [0.85, 4.56]
Subtotal(95%CI)		469		480	100.00%	1.50 [1.27, 1.78]
Total events	207		140			

Heterogeneity: Chi^2 = 3.00, df = 6 (P = 0.81); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 4.69 (P<0.00001)

5.2.2 西方患者5年生存率						
(1997)Bosset等[9]	37	143	33	139	23.30%	1.09 [0.73, 1.64]
(2001)Urba等[10]	10	50	5	50	3.50%	2.00 [0.74, 5.43]
(2005)Burmeister等[13]	34	128	30	128	20.90%	1.13 [0.74, 1.73]
(2006)Natsugoe等[14]	12	22	9	23	6.10%	1.39 [0.74, 2.63]
(2008)Tepper等[15]	12	30	4	26	3.00%	2.60 [0.95, 7.08]
(2012)van Hagen等[24]	84	178	64	188	43.30%	1.39 [1.08, 1.78]
Subtotal(95%CI)		551		554	100.00%	1.32 [1.11, 1.58]
Total events	189		145			

Heterogeneity: Chi^2 = 3.94, df = 5 (P = 0.56); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.002)

5.2.3 同步放化疗患者5年生存率						
(1994)Apinop等[6]	8	35	3	34	1.30%	2.59 [0.75, 8.95]
(2001)Urba等[10]	10	50	5	50	2.10%	2.00 [0.74, 5.43]
(2005)Burmeister等[13]	34	128	30	128	12.60%	1.13 [0.74, 1.73]
(2006)Natsugoe等[14]	12	22	9	23	3.70%	1.39 [0.74, 2.63]
(2008)Tepper等[15]	12	30	4	26	1.80%	2.60 [0.95, 7.08]
(2008)彭林等[16]	16	40	10	40	4.20%	1.60 [0.83, 3.09]
(2009)Cao等[18]	59	118	45	118	19.00%	1.31 [0.98, 1.76]
(2009)吕进等[19]	60	119	36	119	15.20%	1.67 [1.20, 2.31]
(2010)Lv等[20]	35	80	27	80	11.40%	1.30 [0.87, 1.92]
(2011)张文山等[22]	10	29	7	40	2.50%	1.97 [0.85, 4.56]
(2012)van Hagen等[24]	84	178	64	188	26.20%	1.39 [1.08, 1.78]
Subtotal(95%CI)		829		846	100.00%	1.45 [1.27, 1.65]
Total events	340		240			

Heterogeneity: Chi^2 = 6.02, df = 10 (P = 0.81); I^2 = 0%

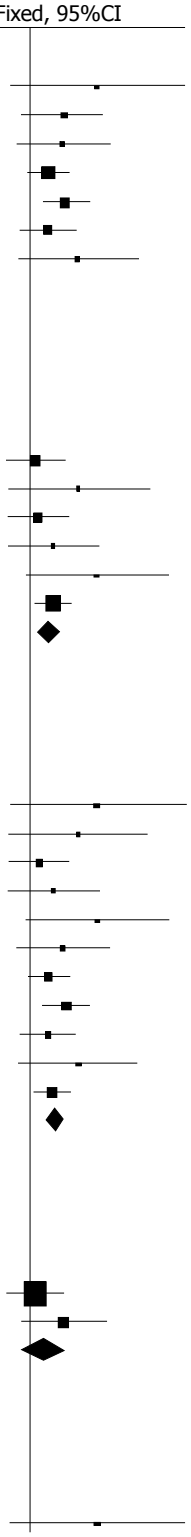
Test for overall effect: Z = 5.47 (P<0.00001)

5.2.4 序贯放化疗患者5年生存率						
(1997)Bosset等[9]	37	143	33	139	73.80%	1.09 [0.73, 1.64]
(2003)安丰山等[11]	19	48	12	49	26.20%	1.62 [0.88, 2.95]
Subtotal(95%CI)		191		188	100.00%	1.23 [0.88, 1.72]
Total events	56		45			

Heterogeneity: Chi^2 = 1.13, df = 1 (P = 0.29); I^2 = 11%

Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)

5.2.5 鳞癌患者5年生存率						
(1994)Apinop等[6]	8	35	3	34	1.60%	2.59 [0.75, 8.95]



(1997)Bosset等[9]	10	143	12	139	6.50%	0.81 [0.36, 1.81]
(2003)安丰山等[11]	19	48	12	49	6.30%	1.62 [0.88, 2.95]
(2005)Burmeister等[13]	15	50	19	45	10.70%	0.71 [0.41, 1.22]
(2006)Natsugoe等[14]	12	22	10	23	5.20%	1.25 [0.69, 2.29]
(2008)彭林等[16]	16	40	10	40	5.30%	1.60 [0.83, 3.09]
(2009)Cao等[18]	58	118	43	118	22.90%	1.35 [1.00, 1.82]
(2009)吕进等[19]	60	119	36	119	19.20%	1.67 [1.20, 2.31]
(2010)Lv等[20]	35	80	27	80	14.40%	1.30 [0.87, 1.92]
(2012)van Hagen等[24]	23	41	15	43	7.80%	1.61 [0.99, 2.62]
Subtotal(95%CI)		696		690	100.00%	1.37 [1.17, 1.59]
Total events	256		187			

Heterogeneity: Chi^2 = 10.71, df = 9 (P = 0.30); I^2 = 16%

Test for overall effect: Z = 4.07 (P < 0.0001)

5.2.6 腺癌患者5年生存率

(2005)Burmeister等[13]	16	78	14	80	20.80%	1.17 [0.61, 2.24]
(2012)van Hagen等[24]	60	134	54	141	79.20%	1.17 [0.88, 1.55]
Subtotal(95%CI)		212		221	100.00%	1.17 [0.90, 1.52]
Total events	76		68			

Heterogeneity: Chi^2 = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)

Test for subgroup differences: Chi^2 = 3.70, df = 5 (P = 0.59), I^2 = 0%

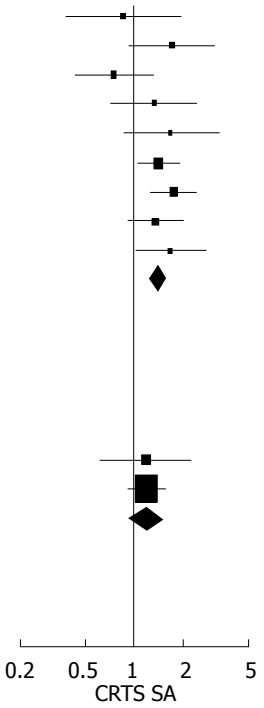


图 4 CRTS组与SA组中种族、放化疗顺序、病理类型不同亚组5年生存率的比较(固定效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95%CI
4.1.1 手术率						
(1992)Nygaard等[5]	34	47	38	41	5.20%	0.78 [0.64, 0.95]
(1994)Apinop等[6]	26	35	34	34	5.10%	0.75 [0.61, 0.91]
(1994)Le Prise等[7]	35	41	42	45	7.20%	0.91 [0.79, 1.06]
(1997)Bosset等[9]	138	143	137	139	13.70%	0.98 [0.94, 1.02]
(2001)Urba等[10]	47	50	50	50	11.30%	0.94 [0.87, 1.02]
(2004)Lee等[12]	35	51	48	50	5.30%	0.71 [0.59, 0.87]
(2005)Burmeister等[13]	105	128	110	128	9.50%	0.95 [0.86, 1.06]
(2006)Natsugoe等[14]	20	22	23	23	6.90%	0.91 [0.78, 1.06]
(2008)Tepper等[15]	26	30	26	26	6.90%	0.87 [0.75, 1.02]
(2010)谢军等[21]	25	35	35	35	4.70%	0.72 [0.58, 0.89]
(2012)van Hagen等[24]	168	178	186	188	13.60%	0.95 [0.92, 0.99]
(2012)杨弘等[25]	49	54	69	69	10.60%	0.91 [0.83, 0.99]
Subtotal(95%CI)		814		828	100.00%	0.89 [0.84, 0.94]
Total events	708		798			

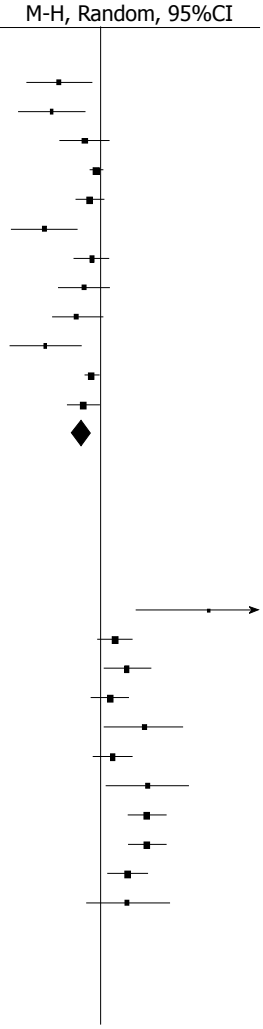
Heterogeneity: Tau^2 = 0.01; Chi^2 = 42.78, df = 11 (P<0.0001); I^2 = 74%

Test for overall effect: Z = 4.01 (P<0.0001)

4.1.2 手术根治率						
(1992)Nygaard等[5]	26	34	15	38	2.40%	1.94 [1.25, 2.99]
(1994)Le Prise等[7]	35	35	38	42	11.90%	1.10 [0.99, 1.23]
(1997)Bosset等[9]	112	138	94	137	10.20%	1.18 [1.03, 1.36]
(2001)Urba等[10]	45	47	45	50	11.80%	1.06 [0.95, 1.19]
(2003)安丰山等[11]	41	48	32	49	6.00%	1.31 [1.03, 1.65]
(2008)彭林等[16]	39	40	36	40	11.60%	1.08 [0.97, 1.21]
(2008)金明根[17]	28	30	21	30	5.50%	1.33 [1.04, 1.72]
(2009)Cao等[18]	116	118	87	118	11.80%	1.33 [1.19, 1.49]
(2009)吕进等[19]	117	119	88	119	11.90%	1.33 [1.19, 1.48]
(2010)Lv等[20]	76	80	64	80	11.20%	1.19 [1.05, 1.34]
(2010)谢军等[21]	22	25	26	35	5.80%	1.18 [0.93, 1.51]
Subtotal(95%CI)		714		738	100.00%	1.21 [1.12, 1.30]
Total events	657		546			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.01; Chi^2 = 26.62, df = 10 (P = 0.003); I^2 = 62%

Test for overall effect: Z = 5.12 (P<0.00001)



4.1.3 R0 切除率

(2004)Lee等[12]	35	35	42	48	25.30%	1.14 [1.01, 1.28]
(2005)Burmeister等[13]	103	105	76	110	24.70%	1.42 [1.25, 1.61]
(2012)van Hagen等[24]	148	168	111	186	24.50%	1.48 [1.30, 1.68]
(2012)杨弘等[25]	47	49	59	69	25.50%	1.12 [1.00, 1.26]
Subtotal(95%CI)		357		413	100.00%	1.28 [1.09, 1.50]
Total events	333		288			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.02; Chi^2 = 20.96, df = 3 (P = 0.0001); I^2 = 86%

Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)

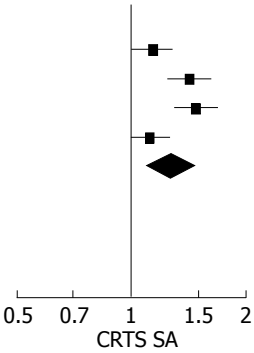


图 5 CRTS组与SA组手术率、手术根治率、R0切除率的比较(随机效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

Study or Subgroup	CRST Events	CRST Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95%CI
4.2.1 术后并发症发生率						
(1992)Nygaard等[5]	16	34	13	38	4.80%	1.38 [0.78, 2.43]
(1994)Apinop等[6]	8	26	5	34	1.90%	2.09 [0.77, 5.65]
(1994)Le Prise等[7]	14	35	18	42	5.20%	0.93 [0.55, 1.59]
(1996)Walsh等[8]	47	58	50	55	15.70%	0.89 [0.77, 1.04]
(1997)Bosset等[9]	45	138	36	137	8.40%	1.24 [0.86, 1.79]
(2001)Urba等[10]	8	47	7	50	2.10%	1.22 [0.48, 3.09]
(2003)安丰山等[11]	16	48	16	49	4.80%	1.02 [0.58, 1.80]
(2004)Lee等[12]	13	35	19	48	4.90%	0.94 [0.54, 1.63]
(2005)Burmeister等[13]	63	105	70	110	13.40%	0.94 [0.76, 1.16]
(2006)Natsugoe等[14]	7	20	7	23	2.40%	1.15 [0.49, 2.72]
(2008)Tepper等[15]	24	26	24	26	15.40%	1.00 [0.85, 1.17]
(2008)彭林等[16]	20	40	15	40	5.60%	1.33 [0.80, 2.21]
(2008)金明根[17]	11	30	6	30	2.40%	1.83 [0.78, 4.32]
(2009)Cao等[18]	6	118	4	118	1.30%	1.50 [0.43, 5.18]
(2009)吕进等[19]	6	119	4	119	1.30%	1.50 [0.43, 5.18]
(2010)Lv等[20]	27	80	18	80	5.60%	1.50 [0.90, 2.50]
(2010)谢军等[21]	10	35	8	35	2.70%	1.25 [0.56, 2.79]
(2011)金芳玲等[23]	16	30	4	30	2.00%	4.00 [1.51, 10.57]
Subtotal(95%CI)		1 024		1 064	100.00%	1.13 [0.98, 1.30]
Total events	357		324			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.03; Chi^2 = 29.54, df = 17 (P = 0.03); I^2 = 42%

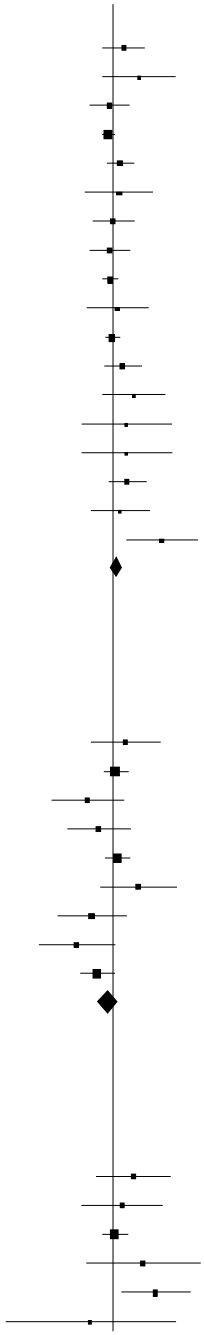
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)

4.2.2 术后远处转移率						
(1994)Le Prise等[7]	8	41	6	45	6.80%	1.46 [0.55, 3.86]
(2001)Urba等[10]	28	43	27	45	21.60%	1.09 [0.79, 1.50]
(2003)安丰山等[11]	5	46	10	46	6.50%	0.50 [0.19, 1.35]
(2004)Lee等[12]	6	35	12	48	7.90%	0.69 [0.29, 1.65]
(2005)Burmeister等[13]	46	105	42	110	21.70%	1.15 [0.83, 1.58]
(2006)Natsugoe等[14]	8	22	4	23	6.00%	2.09 [0.73, 5.96]
(2008)Tepper等[15]	5	26	9	26	7.00%	0.56 [0.22, 1.43]
(2008)彭林等[16]	4	40	11	40	5.90%	0.36 [0.13, 1.05]
(2010)Lv等[20]	20	80	31	80	16.60%	0.65 [0.40, 1.03]
Subtotal(95%CI)		438		463	100.00%	0.88 [0.66, 1.17]
Total events	130		152			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.07; Chi^2 = 14.40, df = 8 (P = 0.07); I^2 = 44%

Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)

4.2.3 术后死亡率						
(1992)Nygaard等[5]	8	34	5	38	9.40%	1.79 [0.65, 4.94]
(1994)Apinop等[6]	5	26	5	34	8.20%	1.31 [0.42, 4.05]
(1994)Le Prise等[7]	26	41	27	45	19.50%	1.06 [0.76, 1.47]
(1996)Walsh等[8]	5	58	2	55	5.00%	2.37 [0.48, 11.72]
(1997)Bosset等[9]	17	138	5	137	9.90%	3.38 [1.28, 8.89]
(2001)Urba等[10]	1	47	2	50	2.60%	0.53 [0.05, 5.67]



(2003)安丰山等[11]	0	48	0	49		Not estimable
(2004)Lee等[12]	1	35	1	48	2.00%	1.37 [0.09, 21.18]
(2005)Burmeister等[13]	5	105	6	110	8.00%	0.87 [0.27, 2.77]
(2006)Natsugoe等[14]	1	20	0	23	1.60%	3.43 [0.15, 79.74]
(2008)Tepper等[15]	0	26	1	26	1.50%	0.33 [0.01, 7.82]
(2008)彭林等[16]	0	40	0	40		Not estimable
(2008)金明根[17]	0	30	0	30		Not estimable
(2009)Cao等[18]	0	118	0	118		Not estimable
(2009)吕进等[19]	0	119	0	119		Not estimable
(2010)Lv等[20]	33	80	60	80	20.20%	0.55 [0.41, 0.74]
(2012)van Hagen等[24]	10	168	13	186	12.10%	0.85 [0.38, 1.89]
Subtotal(95%CI)		1 133		1 188	100.00%	1.10 [0.73, 1.65]
Total events	112		127			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.19; Chi^2 = 24.59, df = 11 (P = 0.01); I^2 = 55%
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)

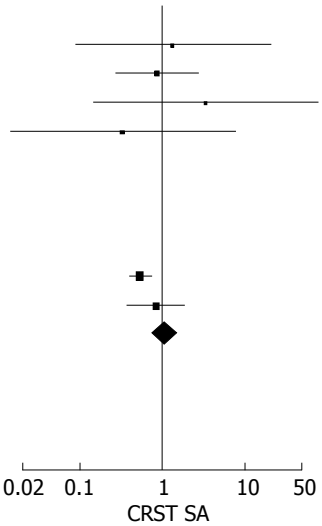


图 6 CRTS组与SA组术后并发症发生率、远处转移率、死亡率的比较(随机效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

Study or Subgroup	CRTS Events	CRTS Total	SA Events	SA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95%CI
4.3.1 术后局部复发率						
(1994)Le Prise等[7]	7	41	9	45	9.10%	0.85 [0.35, 2.08]
(2001)Urba等[10]	8	43	19	45	19.70%	0.44 [0.22, 0.90]
(2003)安丰山等[11]	4	46	8	46	8.50%	0.50 [0.16, 1.55]
(2004)Lee等[12]	8	35	5	48	4.50%	2.19 [0.78, 6.14]
(2005)Burmeister等[13]	11	105	14	110	14.50%	0.82 [0.39, 1.73]
(2006)Natsugoe等[14]	1	22	1	23	1.00%	1.05 [0.07, 15.70]
(2008)Tepper等[15]	1	26	3	26	3.20%	0.33 [0.04, 3.00]
(2008)彭林等[16]	5	40	9	40	9.60%	0.56 [0.20, 1.51]
(2010)Lv等[20]	9	80	28	80	29.80%	0.32 [0.16, 0.64]
Subtotal(95%CI)		438		463	100.00%	0.60 [0.44, 0.81]
Total events	54		96			

Heterogeneity: Chi^2 = 11.88, df = 8 (P = 0.16); I^2 = 33%
Test for overall effect: Z = 3.36 (P = 0.0008)

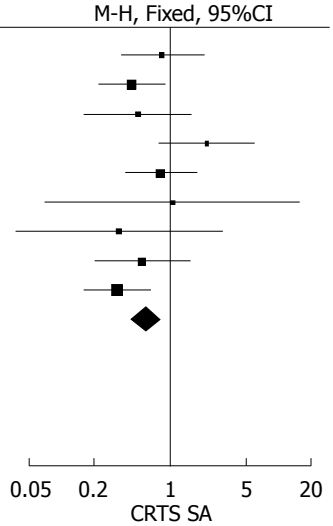


图 7 CRTS组与SA组术后局部复发率的比较(固定效应模型). CRTS: 术前放化疗; SA: 单纯手术.

异均有统计学意义, RR(95%CI, P值)分别为1.21(1.12-1.30, P<0.00001)、1.28(1.09-1.50, P = 0.003)和0.60(0.44-0.81, P = 0.0008). 两组术后并发症发生率、远处转移率及死亡率比较, RR(95%CI, P值)分别为1.13(0.98-1.30, P = 0.10)、0.88(0.66-1.17, P = 0.37)及1.10(0.73-1.65, P = 0.66), 差异均无统计学意义.

2.5 敏感性分析及发表偏倚 剔除任意一篇文献前后, 两组3年生存率、5年生存率、手术率、手术根治率、R0切除率、术后死亡率、术后局部复发率及术后远处转移率Meta分析均未发生明显变化, 结论的性质没有改变. 剔除Jadad质量记分为1和2的研究后, 两组1年生存率Meta分析未发生明显变化; 剔除Burmeister等[13]研究后, 两组术后并发症发生率差异有统计学意义(RR = 1.19, 95%CI = 1.001.41; P = 0.05), 结论的性质改变, 但处在统计学意义的边缘, 稳健性较低, 尚待更进一步验证. 以RR值为横坐标, SE[log(RR)]为纵坐标绘制漏斗图均基本对称, 纳入本研究的文献没有发表偏倚.

3 讨论

食管癌早期诊断较困难, 远处转移是食管癌远期生存的重要影响因素. 目前, 任何单一治疗方式都难以大幅度提高食管癌患者的生存率, 而研究显示多学科综合治疗能显著提高食管癌治疗效果[26]. 与传统术后辅助放化疗相比, 理论上术前放化疗具有一定优势[23]. 本文对21篇RCT行Meta分析, 收集文献较齐全, 行生存率和手术情况发生率详细分类比较, 并对远期生存率给予

亚组、敏感性和漏斗图分析, 综合评估了CRTS与SA治疗可切除食管癌的优缺点. 本Meta分析结果显示: 与SA治疗可切除食管癌相比, CRTS降低了肿瘤术后局部复发率, 提高了患者生存率、肿瘤根治率、R0切除率, 提高了东西方、同步放化疗、鳞癌患者远期生存率, 且未增加术后并发症发生率、死亡率和远处转移率, 但术后并发症发生率稳健性较低. 有报道证明CRTS治疗食管癌可降低远处转移率, 部分不良反应增加, 但患者能够耐受, 可提高局部晚期食管癌的有效率、总生存率[27]. 一项更新的荟萃分析[28]显示: CRTS较SA改善了可切除食管癌患者的生存, 可能成为标准治疗措施; 这种治疗方案应用之所以在增加, 是因为其没有表现重大的不良并发症导致死亡率的增加, 可在患者中安全应用[29]; 且适当的营养支持可增加患者获得充分放化疗剂量和根治手术的可能性[30]. 本Meta分析显示CRTS对序贯放化疗及腺癌患者远期生存率未改善(P>0.05), 间接提示食管同步放化疗及鳞癌患者是CRTS的真正受益者, 也许术后放化疗能够使序贯放化疗及腺癌获益, 结果尚未明确. 同时本文还显示SA较CRTS有更高的手术率(P<0.05), 这可能跟有些术前放化疗的不良反应导致患者体质耐受较差有关. 目前CRTS的最佳方案与最佳用药剂量均未明确, 新药应用相对较少, 每项研究的化疗剂量也各不相同, 本项Meta所纳入研究中多采用“5-fluorouracil+cisplatin”方案, 因此下一步应研究术后放化疗及不同化疗方案、剂量联合术前放疗治疗可切除食管癌的差异, 期待进一步提高临床疗效.

食管癌综合治疗新辅助策略的管理是复杂的, 并和现有证据冲突, 试验设计已经取得初步建议并试图解决, 但这仍是开放的讨论和审议[31]. CRTS较术前化疗间尚未建立明显优势. 迫切需要允许个体化的多学科综合治疗局部晚期食管癌的预测指标[32]. 到目前为止, 治疗食管癌尚无公认的标准治疗方案, 但多数临床研究显示, 局部晚期食管癌CRTS并手术是一个可提高临床有效率和长期生存率较为现实可行的、有发展前景的、值得进一步研究的三联综合治疗模式, 可能会成为标准治疗方案.

总之, 与SA治疗可切除食管癌相比, CRTS降低了肿瘤术后局部复发率, 提高了患者生存率、肿瘤根治率、R0切除率, 提高了东西方、同步放化疗、鳞癌患者远期生存率, 且未增加患者术后并发症发生率、死亡率和远处转移率, 但其手术率较低. 然而, 序贯放化疗及腺癌患者的远期生存率未能从CRTS中受益. 本Meta分析来自不同种族人群, 病理类型不同; 各研究在放化疗剂量、方法及手术方式有差异, 时间跨度大等方面存在一定的局限性, 尚需更多更高质量的大型临床研究来进一步明确RCTS的作用, 并探索更为有效、安全的RCTS治疗方案.

4 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90

2 Rutegård M, Charonis K, Lu Y, Lagergren P, Lagergren J, Rouvelas I. Population-based esophageal cancer survival after resection without neoadjuvant therapy: An update. *Surgery* 2012; 152: 903-910

3 毛友生, 赫捷, 程贵余, 张汝刚. 食管癌分期与治疗的共识、争议和建议. 中国癌症杂志 2011; 21: 511-517

4 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12

5 Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mäntyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104-1109; discussion 1110

6 Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 391-393

7 Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-1784

8 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467

9 Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-167

10 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-313

11 安丰山, 黄金球, 谢映涛, 陈少湖, 戎铁华. 食管癌新辅助放化疗的前瞻性临床研究. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 376-379

12 Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, Song HY, Cho KJ, Kim WK, Lee JS, Kim SH, Min YI. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable

esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 947-954
13 Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659-668
14 Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Yokomakura N, Ishigami S, Owaki T, Aikou T. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus* 2006; 19: 468-472
15 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092
16 彭林, 谢天鹏, 韩泳涛, 郎锦义, 李涛, 付彬玉, 陈利华, 方强. 术前放化疗与单纯手术治疗食管鳞癌的随机对照研究. 肿瘤 2008; 28: 620-622
17 金明根, 姜盛春, 陈智文, 王致全. 术前同步放化疗与单纯手术治疗食管癌的临床对比观察. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 1815-1817
18 Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 477-481
19 吕进, 曹秀峰, 朱斌, 纪律, 陶磊, 王冬冬. 手术联合术前放化疗治疗食管鳞癌. 中华实验外科杂志 2009; 26: 1378-1380
20 Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1649-1654
21 谢军, 崔继承, 王根彩. 新辅助放化疗在局部晚期食管癌治疗中的价值. 南通大学学报(医学版) 2010; 30: 488, 490
22 张文山, 潘开云, 蔡志仕, 林涌. 术前同期放化疗并手术治疗局部晚期食管癌的前瞻性临床研究. 中国肿瘤外科杂志 2011; 3: 266-268
23 金芳玲, 胡祖良, 马海锋, 杜锦跃. 新辅助放化疗联合手术与单纯手术治疗局部晚期食管癌的疗效比较. 实用肿瘤杂志 2011; 26: 523-526
24 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084
25 杨弘, 傅剑华, 刘孟忠, 方文涛, 王家明, 陈于平, 陈志坚, 相加庆, 杨焕军, 毛伟敏, 郑晓, 朱成楚, 孔敏, 韩泳涛, 李涛. 术前放化疗并手术治疗局部晚期食管鳞癌的多中心随机对照临床研究. 中华医学杂志 2012; 92: 1028-1032
26 Kelly P, Appleyard V, Murray K, Paulin F, Lamont D, Baker L, Suttie S, Exon D, Thompson A. Detection of oesophageal cancer biomarkers by plasma proteomic profiling of human cell line xenografts in response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2010; 103: 232-238
27 李峰, 周远, 张立成, 魏红梅, 郭双双, 马文静. 紫杉醇联合放疗同步治疗中晚期食管癌的临床观察. 中华肿瘤防治杂志 2011; 18: 1635-1638
28 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-692
29 Bagheri R, RajabiMashhadi MT, Ghazvini K, Asnaashari A, Zahediyan A, Sahebi MA. The effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on airway colonization and postoperative respiratory complications in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 725-728
30 Zemanova M, Novak F, Vitek P, Pazdro A, Smejkal M, Pazdrova G, Petruzelka L. Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *J BUON* 2012; 17: 310-316
31 Hingorani M, Crosby T, Maraveyas A, Dixit S, Bateman A, Roy R. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer--do we need another randomised trial? *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2011; 23: 696-705
32 Vallböhmer D, Schröder W, Brabender J, Hölscher AH. [Oesophageal cancer: current status of multimodality therapy]. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 312-316

编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3154-3158
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

内镜下治疗肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石52例

李素萍, 薛迪强, 杜宏伟, 何晓霞

■背景资料
由于肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石患者肝功能差, 常合并各种并发症, 不宜进行外科手术治疗, 可采用内镜下乳头括约肌切开取石术治疗, 但在治疗过程中可能造成曲张静脉破裂出血, 制定个性化治疗方案既治疗胆管结石及食管胃底曲张静脉, 又避免严重并发症的发生.

李素萍, 薛迪强, 杜宏伟, 何晓霞, 兰州市第二人民医院消化科 甘肃省兰州市 730046
李素萍, 主治医师, 主要从事消化内镜检查及治疗方面的研究.
兰州市科委基金资助项目, No. 2012Y0288
作者贡献分布: 李素萍与薛迪强对此文所作贡献均等; 本文由李素萍设计; 治疗过程由薛迪强与杜宏伟主要操作; 李素萍辅助操作完成; 病例随访由李素萍与何晓霞完成; 病例收集、整理、论文写作由李素萍完成.
通讯作者: 薛迪强, 主任医师, 730046, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院消化科. xdq_sey@163.com
电话: 0931-8361904
收稿日期: 2012-09-22 修回日期: 2012-10-31
接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-18

Endoscopic therapy for choledocholithiasis with liver cirrhosis and esophagogastric varices: An analysis of 52 cases

Su-Ping Li, Di-Qiang Xue, Hong-Wei Du, Xiao-Xia He

Su-Ping Li, Di-Qiang Xue, Hong-Wei Du, Xiao-Xia He, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu province, China
Supported by: the Funding of Lanzhou Science and Technology Project, No. 2012Y0288
Correspondence to: Di-Qiang Xue, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, Gansu Province, China. xdq_sey@163.com
Received: 2012-09-22 Revised: 2012-10-31
Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To assess the curative effect and safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis with liver cirrhosis and esophagogastric varices.

METHODS: Fifty-two patients were divided into three groups according to their conditions and treated with individualization regimens. The first group was treated simultaneously by sclerotherapy or embolization of esophagogastric varices and endoscopic sphincterotomy. The second group was treated by endoscopic sphincterotomy 10-30 d after sclerotherapy or embolization of esophagogastric varices. The third group was treated by endoscopic sphincterotomy or endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis at the appropriate time after sclerotherapy or embolization of esophagogastric varices and endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD).

RESULTS: Bile duct stones were removed completely in 49 patients, and the success rate is 94.2%. The incidence of overall postoperative complications was 9.62% (5/52), and the incidences of cholangitis, hemorrhage, and acute pancreatitis rate were 3.85% (2/52), 3.85% (2/52) and 1.92% (1/52), respectively. Two patients died of chronic liver failure and the death was not related with the endoscopic procedure. Stent migration occurred in one case and was managed surgically.

CONCLUSION: Endoscopic treatment is currently the best treatment for cirrhotic patients with choledocholithiasis and esophagogastric varices.

Key Words: Endoscopic treatment; Choledocholithiasis; Liver cirrhosis; Esophagogastric varices

Li SP, Xue DQ, Du HW, He XX. Endoscopic therapy for choledocholithiasis with liver cirrhosis and esophagogastric varices: An analysis of 52 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3154-3158

摘要

目的: 探讨肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石内镜下治疗的疗效及安全性.

方法: 根据病情对52例肝硬化食管胃底静脉曲张合并胆总管结石患者采用个体化治疗方案. 第1组(同步治疗组)曲张静脉硬化栓塞与十二指肠乳头括约肌切开取石术同步进行; 第2组(先后治疗组)硬化栓塞治疗曲张静脉10-30 d后再行十二指肠乳头括约肌切开取石; 第3组(择期治疗组)硬化栓塞治疗曲张静脉及胆道塑料支架置入术后择期行十二指肠乳头括约肌切开取石或十二指肠乳头球囊扩张取石.

结果: 52例患者中取石成功率为(49/52)94.2%, 总体并发症发生率为(5/52)9.62%, 消化道出血(2/52)3.85%, 胆管炎(2/52)3.85%, 急性胰腺炎(1/52)1.92%. 2例死于慢性肝功能

■同行评议者
丁惠国, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

衰竭, 死亡原因与内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)无关; 1例胆道支架移位, 改为外科手术治疗.

结论: 肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石内镜下治疗是目前最佳治疗方法.

关键词: 内镜治疗; 胆总管结石; 肝硬化; 食管胃底静脉曲张

李素萍, 薛迪强, 杜宏伟, 何晓霞. 内镜下治疗肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石52例. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3154-3158
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3154.asp

0 引言

目前内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术, 已经取代外科开腹胆管切开取石术, 成为胆管结石治疗的首选方法, 但术中仍存在一些问题, 如胆管结石合并肝硬化食管胃底静脉曲张和凝血功能障碍患者的内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石治疗患者的选择, 肝硬化失代偿并食管胃底静脉曲张患者往往一般状况差, 肝功能损害较重, 且合并腹水, 不能进行外科胆囊切除及胆管切开取石术, 而进行内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术, 由于食管胃底静脉曲张, 操作过程中和术后放置鼻胆引流管易造成曲张静脉破裂出血, 所以胆总管结石并肝硬化食管胃底静脉曲张患者的治疗较为棘手, 目前很多患者均采取保守治疗, 但患者胆管结石反复发作, 甚至形成胆汁淤积性肝炎, 造成肝功能进一步损害, 有可能出现肝功能衰竭而危及生命. 针对肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石的治疗难点, 开展了曲张静脉硬化栓塞治疗和内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术同步进行和先行内镜下胆道支架置入术, 再行食管胃底曲张静脉硬化栓塞治疗, 最后择期行内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石或十二指肠乳头括约肌球囊扩张取石术. 本疗法降低了开腹手术的风险, 从而为肝硬化食管胃底静脉曲张合并胆总管结石患者提供了有效的治疗方法.

1 材料和方法

1.1 材料 52例患者为我院2005-01/2011-12排除消化道内镜检查禁忌者, 经胃镜、腹部B超或核磁检查确诊为肝硬化食管胃底静脉曲张合并胆总管结石的住院患者. 肝功能用Child-Pugh分级; 将52例肝硬化食管胃底静脉曲张合并胆总管结石的患者, 根据患者肝功能损害程度、曲张静脉程度、凝血酶原时间、有无梗阻和化脓性胆管炎分3组, 即同步治疗组、先后治疗组和择期治疗组; 同步治疗组为凝血酶原时间正常, 肝功能状况较好的患者; 先后治疗组为凝血酶原时间异常, 曲张静脉为中-重度, 肝功能轻度受损, 无化脓性胆管炎或有轻度胆管炎表现, 经内科保守治疗好转的患者; 择期治疗组的患者为凝血酶原时间异常, 肝功能损害较重, 且合并化脓性胆管炎的患者. 采用日本Olympus GIF-Q260型胃镜, 美国COOK公司21 G和23 G内镜注射针, 北京瞬康公司康派特医用胶, 陕西天宇制药有限公司聚桂醇注射液, 日本Olympus JF260型十二指肠镜, 德国EMBE高频电发生器, 拉式乳头切开刀, 左刀, Boston黄斑马导丝, 针型刀、碎石器及取石网篮、气囊导管、扩张管、塑料内支架、鼻胆管引流管等.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 患者术前禁食6 h, 检查前肌注654-2 10 mg、安定10 mg、杜冷丁50 mg, 咽部浅表麻醉, 取左侧卧位.

1.2.2 操作方法: (1)同步治疗组: 先用胃镜对食管静脉曲张行聚桂醇或5%鱼肝油酸钠硬、化栓塞治疗, 每点曲张静脉内注射硬化剂5-10 mL, 每次总量约30-40 mL, 如有胃底曲张静脉同时行组织黏合剂栓塞治疗. 术毕用镜身压迫注射点3-5 min, 并用冰盐水冲洗胃腔, 将积血清除, 观察针眼有无渗血后换电子十二指肠镜, 找到十二指肠乳头, 拉直镜身, 用高频切开刀带导丝超选胆管, 在乳头括约肌切开过程中, 如切口有明显渗血, 用切开刀顶住渗血部位注入去甲肾上腺素盐水冲洗, 如出血不止, 给予1/10 000肾上腺素盐水局部注射, 然后插入取石网篮取石, 结石<1.2 cm时, 使用普通网篮取石, 对于结石在胆管内浮动较大或泥沙样结石往往采用气囊取石; 结石≥1.2 cm时先行机械网篮碎石, 碎石后用网篮取石, 最后用球囊导管对胆总管进行清扫, 并造影确认取净结石. 其中16例轻-中度曲张静脉患者放置鼻胆引流管, 中-重度曲张静脉患者9例确定结石取净后退镜, 未放置鼻胆引流管; (2)先后治疗组: 先硬化栓塞治疗曲张静脉10-30 d后再行十二指肠乳头括约肌切开取石和球囊扩张取石术, 术后放置鼻胆引流管3-7 d后拔出. (硬化栓塞治疗方法同同步治疗组)凝血酶原时间正常的行十二指肠乳头括约肌切开取石

■研发前沿
内窥镜逆行胰胆管造影术(ERCP)成为目前的研究热点, ERCP操作有一定的难度、风险与相关并发症, 对肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石患者更是高风险. 国内尚未见曲张静脉硬化、栓塞治疗同步联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术方面的报道.

■**创新盘点**
在国内率先开展了曲张静脉硬化栓塞治疗同步联合十二指肠乳头括约肌切开取石术. 本课题针对肝硬化食道胃底静脉曲张并胆总管结石的治疗难点进行研究, 根据患者的凝血功能, 曲张静脉程度, 采用个体化治疗方案并评估了其疗效.

表 1 3组患者的一般资料与病因

分组	n	性别		年龄(岁)	病因		
		男	女		肝炎后肝硬化	酒精性肝硬化	胆汁淤积性肝硬化
同步治疗组	25	17	8	35-68	15(乙型肝炎) 5(丙型肝炎)	3	2
先后治疗组	16	9	7	36-73	13(乙型肝炎) 1(丙型肝炎)	0	2
择期治疗组	11	6	5	32-67	7(乙型肝炎) 0(丙型肝炎)	2(隐源性)	1

表 2 3组患者的肝功能、凝血功能及合并化脓性胆管炎的情况

分组	Child 分级			凝血酶原时间(s)		合并化脓性胆管炎	
	A	B	C	正常	异常	有	无
同步治疗组	8	17	0	25	0	15	10
先后治疗组	0	8	8	0	16	3	13
择期治疗组	0	2	9	0	11	11	0

术, 凝血酶原时间异常的5例行内镜下十二指肠乳头括约肌球囊扩张后取石; (3)择期治疗组: 11例均放置塑料胆道支架, 其中有6例患者先行曲张静脉硬化栓塞治疗, 然后放置胆管塑料支架, 3例放置1根10F的塑料支架, 7例放置2根8F、1例放置3根8F塑料支架. 术后1 mo有8例均行行内镜下十二指肠乳头括约肌球囊扩张后取石术, 其中6例同时再次行硬化、栓塞治疗, 术后放置鼻胆引流管.

1.2.3 随访: 所有患者术后随访其临床疗效及生存期, 随访期为1年.

2 结果

3组患者的一般临床资料见表1和表2.

2.1 *取石成功情况* 52例患者中取石成功率为(49/52)94.2%. 择期治疗组有2例慢性肝功能衰竭患者, 经保肝、人工肝血浆置换等对症治疗病情无好转, 术后1 mo内死亡, 死亡原因与ERCP无关. 1例因胆囊切除术后胆管形成V字畸形, 放置1枚10F 12 cm的圣诞树支架, 于术后第2天支架脱出顶在对侧肠壁, 再次进镜用圈套器、网篮、鼠齿钳反复套取支架不成功, 改为外科胆管切开胆管结石和胆管支架取出术, 术后出现低蛋白血症、大量腹水, 伤口不长, 经大量蛋白输注支持对症治疗2 mo后, 伤口愈合出院. 其余49例患者胆管结石全部取净, 其中5例2次取石. 胆汁淤积性肝硬化患者有肝内外胆管多发结石, 经3次取石, 仍有肝内胆管结石残余. 6例结石超过1.2 cm, 机械碎石后取出结石.

2.2 *并发症发生情况* 总体并发症发生率为9.62%(5/52), 其中消化道出血3.85%(2/52), 胆管炎3.85%(2/52), 急性胰腺炎1.92%(1/52). 同步治疗组9例未放置鼻胆引流管的患者中, 有2例出现术后发热, 其中1例术后第3天出现39.5 ℃的高热, 再次做ERCP取出少量泥沙样结石, 并留置鼻胆引流管, 术后当天发热停止; 另外1例加强抗生素抗炎治疗后发热逐渐消退. 有2例放置鼻胆引流管后出现上消化道少量出血, 其中有1例经胃镜证实为十二指肠乳头切口处渗血, 但由于曲张静脉已行硬化治疗, 所以拔除鼻胆引流管, 局部注射1 g/L肾上腺素盐水后再予电凝, 并给予生长抑素降门脉压、凝血酶止血等对症治疗后出血很快停止, 另外1例术后鼻胆引流管引流出血性胆汁, 给予去甲肾上腺素鼻胆引流管内缓慢静点24 h后出血停止. 术后有5例发生高淀粉酶血症, 另外1例为急性水肿型胰腺炎, 经胃肠减压、抗感染和应用生长抑素等综合治疗痊愈, 无重症胰腺炎发生.

3 讨论

肝硬化常合并胆胰疾病, 据报道, 肝硬化合并胆石症的发生率为23%-50%, 是非肝硬化患者的2-3倍[1]. 在肝硬化合并胆总管结石病例中, 94%患者会发生胆道梗阻症状, 包括上腹痛、黄疸和发热, 而加剧肝功能损伤[2]. 因此, 肝硬化合并胆总管结石病例, 不论是否有胆管炎症状, 都要

积极处理[3].

针对肝硬化食管胃底静脉曲张并胆管结石的治疗外科采用脾脏切除术+食管胃底曲张静脉断流术和胆管切开取石术, 或胆肠吻合术, 但是对于术前明确合并肝硬化的胆胰疾病患者, 国内外报道已经明确该类手术风险高, 包括术中出血、较高的病死率等[3-7]. 其主要由于肝硬化失代偿患者肝功能功能差, 常常合并腹水, 行外科手术后会加重肝脏损害, 易形成腹水和低蛋白血症, 造成伤口愈合困难和胆瘘. 本组病例中有1例支架移位嵌顿无法取出, 转外科手术行胆管切开取石术, 术后出现低蛋白血症和腹水, 切口长期不愈合, 说明这类患者具有较大的手术风险.

目前采用内镜下ERCP+内窥镜下括约肌切开术取石术(endoscopic sphincterotomy, EST)是治疗胆管结石首选的治疗方案, 报道显示内镜下治疗肝硬化并胆总管结石也是相对安全有效的治疗方法[8-12], 但由于患者食管胃底静脉曲张和凝血功能障碍增加了内镜下ERCP+EST治疗胆管结石的风险, 有报道显示在肝硬化患者中采用EST取石容易引起出血, 导致的死亡率高达14.3%-16.0%[13,14]. 对于进展期肝硬化伴有凝血功能异常的患者近年兴起的胆道球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)取石, 可明显减少EST导致的出血, 且效果优于常规EST[15]. 利用上述两种内镜治疗方法, 通过做好充分的术前准备及患者可使用个体化治疗选择, 尽量避免并发症发生, 本组病例除25例凝血酶原时间正常外, 其余27例患者首次化验凝血酶原时间均异常, 经治疗后仍有11例凝血酶原时间不正常, 故采用EPBD.

在合并食管胃底静脉曲张患者进行十二指肠乳头括约肌切开取石术过程中, 因内镜反复牵拉和放置鼻胆引流管及放置和取出圣诞树支架适均易造成曲张静脉破裂出血, 所以在行ERCP+EST时, 提前或同时处理曲张静脉, 以减少曲张静脉出血的风险. 在凝血功能异常时, 先纠正肝功, 待凝血功能正常后再行十二指肠乳头括约肌切开取石或十二指肠乳头括约肌球囊扩张取石术. 对于胆总管结石梗阻和化脓性胆管炎患者, 由于患者一般状况差, 无法耐受十二指肠乳头括约肌切开取石和球囊扩张取石术, 或操作过程中易至消化道出血者, 可采用先行曲张静脉硬化栓塞治疗或直接放置胆道可取式支架, 待病情好转、生命体征平稳后再行进一步治疗. 值得注意的是ERCP术后放置鼻胆引流管, 可保证胆管引流通畅, 降低胆管内压力, 避免因十二指肠乳头括约肌切开取石所产生的一过性切口水肿和残余结石引起的胆管梗阻和胆道感染的发生, 但在曲张静脉未消失前放置鼻胆引流管易造成对曲张静脉的压迫和摩擦, 易引起曲张静脉破裂出血, 故放置鼻胆引流管时应慎重. 本组病例中有2例留置鼻胆引流管后出现消化道出血, 其中1例内镜证实为乳头括约肌切口渗血, 另1例也考虑为切口处渗血, 未出现因留置鼻胆引流管而诱发曲张静脉大出血的病例, 可能与同步硬化栓塞治疗曲张静脉有关, 尚需大量数据进一步证实, 经查询目前也无类似病例报道, 但在我科曾有1例患者因放置胃肠减压管后出现曲张静脉大出血的病例.

总之, 目前内镜下经十二指肠乳头取石成为胆总管结石主要的治疗方法, 尤其是肝硬化食管胃底静脉曲张并胆总管结石患者, 其优点在于将复杂的外科手术简单化, 患者不需麻醉, 从而减少了麻醉带来的风险, 且创伤小、疼痛轻、并发症少、对正常胃肠道及全身机能干扰小、术后恢复快、住院时间缩短、疗效肯定等优点.

■应用要点

我们研究行十二指肠乳头括约肌切开术或EPBD取石术联合曲张静脉硬化栓塞术治疗肝硬化食道胃底静脉曲张并胆总管结石, 是为肝硬化食道胃底静脉曲张合并胆总管结石的患者寻找一个有效、安全、理想的治疗方法, 能够替代一部分外科手术, 可作为肝硬化食道胃底静脉曲张合并胆总管结石患者的首选治疗方法, 此方法具有损伤小、疗效好的作用, 值得广泛推广和应用.

4 参考文献

1 Zhang Y, Liu D, Ma Q, Dang C, Wei W, Chen W. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1455-1458

2 Sierra Y, Waxman I. Choledocholithiasis in the Setting of Portal Hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 133-137

3 Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A, Muto T. Treatment of choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis. Surgical treatment or endoscopic sphincterotomy? *Ann Surg* 1993; 218: 68-73

4 Dunnington G, Alfrey E, Sampliner R, Kogan F, Putnam C. Natural history of cholelithiasis in patients with alcoholic cirrhosis (cholelithiasis in cirrhotic patients). *Ann Surg* 1987; 205: 226-229

5 楼颂梅, 张啸, 张筱凤. 内镜下乳头切开术与外科手术治疗胆总管结石并肝硬化的回顾性分析. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 67-70

6 董峰, 陈国学. 胆石症和并肝硬化48例手术治疗分析. 中国药物与临床 2011; 11: 105-106

7 乐明辉, 梁鸿斌. 胆石症合并肝硬化的外科治疗探讨. 遵义医学院学报 2005; 28: 442-444

8 令狐恩强, 杨云生, 李志群, 李闻, 蔡逢春, 孙刚, 黄启阳, 杜红, 王向东, 孟江云, 孔金艳.食管胃静脉曲张患者伴胆胰疾病内镜下治疗研究.中华腔镜外科杂志 2011; 4: 362-364

9 楼颂梅, 张啸, 张筱凤. 肝硬化并胆总管结石两种内镜治疗方案疗效的比较. 浙江医学 2009; 31: 1279-1280

10 吴正奇, 范志宁, 王敏. 十二指肠镜在治疗胆胰疾病合并肝硬变中的价值. 中国微创外科杂志 2011; 11: 700-703

11 徐琳, 王峰, 张宇飞, 宣佶. 内镜下乳头切开与开腹胆

■同行评价
本文报告肝硬化合并胆总管结石内镜治疗的经验, 资料较可靠, 对临床有一定的指导价值.

道探查治疗胆总管结石合并肝硬化的疗效比较. 外科理论与实践 2011; 16: 587-588
12 Moreira VF, Arribas R, Sanroman AL, Meroño E, Larena C, Garcia M, Torres G. Choledocholithiasis in cirrhotic patients: is endoscopic sphincterotomy the safest choice? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1006-1010
13 李小平, 王金波, 孙柯科. Oddi括约肌气囊扩张取石治疗肝硬化合并胆总管结石的安全性探讨. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 215-217
14 Chijiiwa K, Kozaki N, Naito T, Kameoka N, Tanaka M. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg* 1995; 170: 356-360
15 Park DH, Kim MH, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Song MH, Seo DW, Min YI. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 180-185

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3159-3163
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

直肠黏膜间断缝扎注射术在直肠黏膜脱垂治疗中的应用

朱 军, 丁健华, 汤海燕, 赵玉涓, 赵 克

朱军, 丁健华, 汤海燕, 赵玉涓, 赵克, 中国人民解放军第二炮兵总医院肛肠外科 全军肛肠病专病中心 北京市 100088
朱军, 主治医师, 主要从事结直肠肿瘤和肛门部疾病的基础与临床研究.
作者贡献分布: 此论题由朱军、丁健华及赵克设计; 研究过程由赵克、丁健华、朱军、赵玉涓及汤海燕操作完成; 数据收集及分析由朱军、汤海燕及赵玉涓完成; 本论文写作由朱军与丁健华完成.
通讯作者: 赵克, 100088, 北京市, 中国人民解放军第二炮兵总医院肛肠外科, 全军肛肠病专病中心. 99zhujun@163.com
电话: 010-66343441
收稿日期: 2012-02-23 修回日期: 2012-04-20
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Discontinuous suture ligation and injection for the treatment of rectal mucosal prolapse

Jun Zhu, Jian-Hua Ding, Hai-Yan Tang, Yu-Juan Zhao, Ke Zhao

Jun Zhu, Jian-Hua Ding, Hai-Yan Tang, Yu-Juan Zhao, Ke Zhao, Department of Colorectal Surgery, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China
Correspondence to: Ke Zhao, Department of Colorectal Surgery, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China. 99zhujun@163.com
Received: 2012-02-23 Revised: 2012-04-20
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To evaluate the effectiveness and safety of discontinuous suture ligation and injection in the treatment of rectal mucosal prolapse.

METHODS: Thirty-two patients with rectal mucosal prolapse were treated by discontinuous suture ligation from January 2009 to December 2011. The incidence of preoperative and postoperative symptoms was compared. Symptomatic relief was also scored and compared.

RESULTS: The average operative time was 52 min. The average visual analogue scale pain score was 3.5 points in the first 3 dafter operation. The mean follow-up period was 11 mo after surgery, and no recurrence or anal incontinence occurred. Postoperatively, the incidence of symptoms declined significantly, the obstructive defecation scored decreased by 84%, and the scores for all the other symptoms were reduced by > 70% (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Discontinuous suture ligation and injection is a simple, less invasive, and less painful treatment for rectal mucosal prolapse with fewer complications and more satisfactory short-term effect.

Key Words: Discontinuous suture ligation and injection; Rectal mucosal prolapse; Operation

Zhu J, Ding JH, Tang HY, Zhao YJ, Zhao K. Discontinuous suture ligation and injection for the treatment of rectal mucosal prolapse. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3159-3163

摘要

目的: 评估直肠黏膜柱状缝扎注射术治疗直肠黏膜脱垂的疗效及安全性.

方法: 2009-01/2011-12对32例直肠黏膜脱垂患者行直肠黏膜间断缝扎注射术, 比较术前和术后临床症状缓解情况, 并量化评分比较.

结果: 手术时间平均52 min, 术后3 d内模拟视觉评分法(visual analogue scale, VAS)疼痛评分平均3.5分. 术后平均随访11 mo, 无复发, 无肛门失禁, 各项症状发生率较术前均显著下降. 量化评分后比较, 术后排便梗阻感积分较术前下降84%, 其余症状积分下降幅度均达70%以上, 差异均有统计学意义($P<0.05$).

结论: 直肠黏膜柱状缝扎注射术治疗直肠黏膜脱垂操作简单、创伤小、痛苦少、并发症少, 近期疗效较满意.

关键词: 直肠黏膜柱状缝扎注射术; 直肠黏膜脱垂; 手术

朱军, 丁健华, 汤海燕, 赵玉涓, 赵克. 直肠黏膜间断缝扎注射术在直肠黏膜脱垂治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3159-3163
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3159.asp

0 引言

直肠黏膜脱垂, 又称直肠部分脱垂、直肠不完

■背景资料
直肠黏膜脱垂的病因不甚清楚, 可能与直肠冗长, 固定直肠的周围组织松弛, 或直肠黏膜下层组织松弛有关, 在此基础上, 如长期过于用力摒便, 就可能发生直肠黏膜脱垂. 直肠黏膜脱垂严重影响患者生活质量, 以手术治疗为主, 其术式较多, 各有利弊, 手术方式的选择要因人、因病而异.

■同行评议者
郝立强, 副教授, 上海长海医院普外二科

■研发前沿
现在人们注重的已不单是恢复正常的解剖结构, 更重要的是恢复正常的生理功能. 如何进一步提高手术疗效、降低复发率、减少并发症, 是目前关注的问题.

全脱垂, 是由于直肠黏膜与肌层分离后, 直肠下端黏膜脱出肛门外, 黏膜皱襞呈放射状, 脱垂部为两层黏膜组成[1]. 由于造成直肠脱垂的原因复杂, 患者的局部与全身情况亦不相同, 所以针对直肠脱垂而进行的手术种类较多. 根据不同的病情寻找创伤小、疗效可靠的方法, 是临床工作者面临的重要课题. 我们观察直肠黏膜间断缝扎注射术治疗直肠黏膜脱垂32例患者, 总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2009-01/2011-12, 我科采用直肠黏膜间断缝扎注射术治疗直肠黏膜脱垂32例, 其中女19例, 男13例. 年龄20-70岁(平均45.3岁). 病程10-35年(平均18.1年). 所有患者术前经结肠传输试验、结肠镜检查. 本组患者做排便动作时从肛门脱出直肠黏膜长度3-7 cm(平均4.6 cm), 脱垂直肠黏膜皱襞呈放射状, 黏膜与肛门之间无环状凹沟, 无明显痔核, 需用手推才能复位. 均合并肛门括约肌松弛, 均无脱出黏膜嵌顿、绞窄及坏死表现. 术后随访1-24 mo(平均11 mo).

1.2 方法

1.2.1 研究对象纳入标准: (1)临床表现、体格检查符合直肠黏膜脱垂诊断标准[1], 全部为直肠黏膜外脱垂; (2)以下症状中至少存在3项: 肛门下坠感、大便失禁、排便梗阻感、排便不尽感、需服用泻药辅助排便、需使用开塞露或通过灌肠辅助排便; (3)腹盆腔CT检查、排粪造影、盆腔造影未发现盆底疝、会阴下降, 肛提肌和外括约肌形态基本正常; (4)内科保守治疗疗效不满意, 既往无外科手术史; (5)结肠传输试验等检查排除结肠慢传输或便秘型肠易激综合征者.

1.2.2 手术: 术前常规肠道准备. 手术采用腰麻或硬膜外麻醉, 患者取截石位或左侧卧位. 用0.5%碘伏消毒术野皮肤, 用0.1%新洁尔灭冲洗脱垂直肠表面和直肠腔. 充分暴露松弛脱垂的直肠黏膜. 在直视下分别在左侧、右前、右后3个方位柱状间断缝扎松弛的直肠黏膜, 具体步骤如下, 从脱出最高点以组织钳夹住脱垂的直肠黏膜, 轻轻牵起, 弯止血钳夹住牵起的直肠黏膜, 7号丝线自钳下“8”字缝扎肠壁黏膜和黏膜下层, 顺直肠长轴方向由近端至远端缝合至齿状线上方, 缝合宽度1.5-2.0 cm, 针距1.0 cm, 使间断缝扎黏膜沿直肠长轴呈柱状, 根据黏膜脱垂长度决定缝合距离, 避免在同一平面上缝扎多点. 左侧、右前、右后方位柱状间断缝扎完毕后, 在脱垂的黏膜下点状注射1∶1(0.5%利多卡因: 消痔灵)的消痔灵注射液, 每点0.5-1.0 mL, 总量为10-20 mL, 使黏膜下均匀隆起. 观察无活动性出血, 环纳肠管入肛门内, 指诊肠腔无狭窄, 肛内置橡胶肛管排气. 术后留置肛管3 d, 禁食3 d, 流质饮食3 d, 后改为半流食, 予以静脉营养支持和抗生素3 d. 术后以润肠通便药物辅助排便, 复方角菜酸酯栓每日纳肛. 术后2 wk内尽量卧床休息, 3 mo内避免重体力劳动.

1.2.3 观察指标和疗效评估标准: (1)手术相关指标: 手术时间, 手术并发症; (2)术后疼痛评分: 采用模拟视觉评分法(visual analogue scale, VAS)对术后3 d内疼痛评分, 0-10分, 0表示无疼痛, 10表示剧烈疼痛不能耐受, 并记录应用止痛药情况; (3)采用调查问卷及电话随访方式, 比较术前术后症状: 包括肛门下坠感、大便失禁情况、排便梗阻感、排便不尽感、需服用泻药辅助排便、需使用开塞露或通过灌肠辅助排便, 对各症状进行评分量化比较, 各症状评分标准见表l; (4)采用Kirwan肛门功能分级(Ⅰ级: 控便良好, Ⅱ级: 无法控制排气, Ⅲ级: 偶然粪污, Ⅳ级: 经常粪污, Ⅴ级: 完全大便失禁)[2]对肛门功能进行评价; (5)总体满意度调查: 患者对治疗过程、术后恢复、手术疗效及治疗费用进行总体评分, 0-10分, 0分为很不满意, 10分为非常满意. 满意(每日排便不超过3次, 无或仅偶有内衣污粪, 无直肠脱垂, 日常生活正常), 基本满意(每日排便4-6次, 时有内衣污粪, 无直肠脱垂, 日常生活受轻度影响), 不满意(每日排便6次以上, 有内衣污粪, 直肠脱垂复发, 影响日常生活).

统计学处理 采用SPSS13.0软件对数据进行统计分析, 各症状术前术后缓解率的比较采用χ^2检验, 各症状积分的术前术后比较采用Wilcoxon秩和检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术相关结果 本组患者手术过程顺利, 平均手术时间52 min(40-80 min). 脱垂直肠术后均自然回缩至肛门内, 全部患者均痊愈出院. 无大出血、感染、直肠阴道瘘等并发症发生, 无肛门狭窄. 术后3 d内VAS疼痛评分平均3.5分(0-10分, 表1), 5例患者术后当日口服曲马多缓释片1片, 1例患者术后当日肌肉注射盐酸布桂嗪100 mg镇痛. 手术步骤见图1.

2.2 术后疗效 所有患者随访1-24 mo, 平均11 mo. 随访期间所有患者排便和正常活动时均未再次

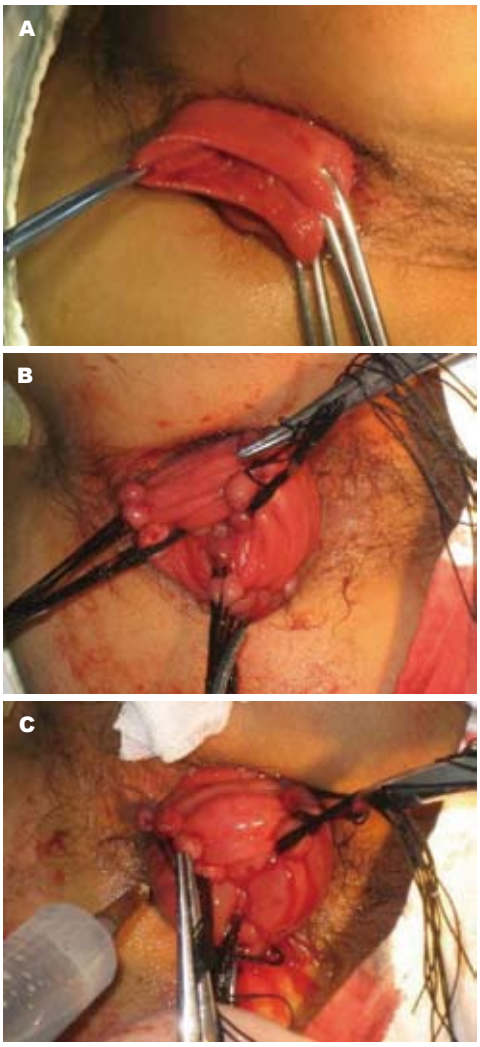


图 1 手术步骤. A: 术中充分暴露松弛脱垂的直肠黏膜; B: 直肠黏膜柱状间断缝扎; C: 黏膜下均匀注射消痔灵注射液.

出现直肠黏膜脱垂症状. 部分患者术后早期便频, 经过功能锻炼和保守治疗后逐渐恢复规律及正常排便, 7例患者Kirwan Ⅲ级, 有内衣偶然粪污, 其余患者均Kirwan Ⅰ-Ⅱ级. 术前术后各症状发生例数和评分比较见表2. 患者总体满意度评分平均8.1分(0-10分)(表2).

3 讨论

直肠黏膜脱垂的病因不甚清楚, 可能与直肠冗长, 固定直肠的周围组织松弛, 或直肠黏膜下层组织松弛有关, 在此基础上, 如长期过于用力摒便, 就可能发生直肠黏膜脱垂. 本病发病缓慢, 早期排便有时有肿块脱出肛门外, 便后自行还纳; 随着病情加重, 肛提肌及肛管括约肌收缩无力, 便时肿块脱出肛门后, 不能自行还纳, 需用手推回; 甚至咳嗽、喷嚏或举重物等腹内压增高时也脱出肛门外. 脱出的直肠黏膜可发生溃疡、出血. 由于直肠反复脱出肛门, 可致肛管括

表 1 直肠黏膜脱垂患者各症状评分标准 (分)

临床症状	从不	很少	有时	经常	总是
肛门下坠感	0	1	2	3	4
大便失禁	0	1	2	3	4
排便梗阻感	0	1	2	3	4
便不尽感	0	1	2	3	4
服用泻药	0	1	2	3	4
使用开塞露或灌肠	0	1	2	3	4

很少为<1次/mo; 有时为<1次/wk, ≥1次/mo; 经常为<1次/d, ≥1次/wk; 总是为≥1次/d.

约肌松弛, 常有分泌物流出肛门污染内裤. 部分患者有便秘, 排粪困难, 肛门下坠酸胀感等. 直肠黏膜脱垂严重影响患者生活质量, 以手术治疗为主, 其术式较多, 各有利弊[3-5], 手术方式的选择要因人、因病而异[6]. 现在人们注重的已不单是恢复正常的解剖结构, 更重要的是同时要恢复正常的生理功能. 如何进一步提高手术疗效、降低复发率、减少并发症, 是目前关注的问题[7].

直肠黏膜脱垂与直肠全层脱垂不同, 一般不伴随直肠系膜化、直肠骶骨间距加大、盆底疝等直肠外解剖异常[8]. 区分直肠黏膜内脱垂和直肠全层内脱垂, 有利于治疗方法的选择[9]. 根据腹盆腔CT、排粪造影、盆腔造影可明确直肠黏膜脱垂及有无盆底疝. 若为直肠全层脱垂或直肠黏膜脱垂伴有盆底疝、会阴下降则应采取经腹手术同时纠正盆底变化[9-11]. 本组选取的病例均无盆底疝、会阴下降, 肛提肌和外括约肌形态基本正常. 经肛门手术有以下优点: (1)避免经腹手术可能出现的骶前出血、盆腔脓肿、黏连性肠梗阻等严重并发症; (2)能最大限度缝扎、注射脱垂的直肠黏膜, 深浅易于控制, 纠正了病理解剖改变; (3)创伤小、恢复快, 尤其对年老体弱患者更有利.

单纯的硬化剂注射疗法虽能起黏连固定作用, 但加强支持力量较弱, 且未能去除脱垂多余的黏膜, 无法改变直肠腔容积, 整体复发率较高[12]; 单纯的缝扎术虽能消除脱垂的黏膜, 但缺乏一定的黏连固定作用, 如果处理不当, 还会引起术后大出血. 本术式的原理是将注射与缝扎术式的优点结合起来, 间断缝扎脱垂的直肠黏膜, 缝扎达到一定的高度、宽度, 在缝扎点直肠黏膜坏死脱落, 并引起黏膜下层炎症反应, 形成胶原瘢痕纤维组织黏连固定直肠黏膜层于直肠

■相关报道

Kleinübing等对17例保守治疗无效的直肠黏膜脱垂患者, 应用直肠黏膜间断纵向橡皮筋结扎手术, 中位随访12 mo, 有14例(87.5%)患者症状完全缓解, 2例仍有症状的患者接受第二次相同术式, 其中1例成功缓解. 只有1例患者术后持续疼痛7 d, 未发现其他并发症.

■同行评价
本研究设计合理，方法得当，结果可靠，论述严谨，对临床工作有很好的借鉴意义.

表 2 手术前后直肠黏膜脱垂患者临床情况比较 (mean ± SD)

临床症状	术前		术后		P值
	n	评分	n	评分	
肛门下坠感	32	3.46 ± 0.37	4	0.91 ± 1.13	< 0.05
大便失禁	5	2.79 ± 0.82	0	0.43 ± 0.95	< 0.05
排便梗阻感	18	3.99 ± 0.39	2	0.79 ± 1.24	< 0.05
便不尽感	27	3.97 ± 0.31	4	1.17 ± 0.81	< 0.05
服用泻药	5	2.91 ± 0.49	1	0.56 ± 0.66	< 0.05
需开塞露或灌肠	8	3.18 ± 0.43	3	0.69 ± 0.97	< 0.05

肌层, 可以使已经松弛脱垂的直肠黏膜得以提拉、悬吊, 直肠黏膜得以维持较高张力, 从而解除了用力排便时的套叠、梗阻, 同时也可改变直肠腔容积, 使之有效地扩大, 达到改善症状的效果. 不同患者的脱垂程度和脱垂黏膜高低的不同, 缝扎时根据个体化治疗的原则, 进行合理有效的纠正解剖异常. 硬化剂注射于缝扎线之间的黏膜下层, 产生无菌性炎性反应, 使黏膜下层与肌层组织黏连而达到固定直肠黏膜的目的, 同时也有效地防止了当坏死组织脱落时容易引起的大出血; 外加缝扎处形成的瘢痕挛缩固定, 共同产生局部纤维化, 相互协同作用加强直肠黏膜紧缩的作用, 加固了局部的支撑, 从而巩固了疗效, 提高了直肠张力和顺应性, 改善了排便功能, 达到防止复发的目的. 本组所用硬化剂为消痔灵, 其主要成分是硫酸钾铝及鞣酸, 作用是收敛、固脱, 并且具有很强的止血作用, 通过局部较强的无菌性物理炎性反应, 局部形成胶原纤维, 从而使直肠黏膜与肌层, 直肠与周围组织之间形成黏连[13,14].

Kleinübing等[15]对17例保守治疗无效的直肠黏膜脱垂患者, 应用直肠黏膜间断纵向橡皮筋结扎手术, 中位随访12 mo, 有14例(87.5%)患者症状完全缓解, 2例仍有症状的患者接受第2次相同术式, 其中1例成功缓解. 只有1例患者术后持续疼痛7 d, 未发现其他并发症. 本组患者手术时间短, 术后疼痛小, 疼痛多因术中扩肛及术后留置肛管所致, 多不需止痛治疗. 1例术后肌肉注射盐酸布桂嗪镇痛患者, 为扩肛导致肛裂, 疼痛剧烈, 后自行愈合. 术后各项临床不适症状发生率均有明显下降. 经量化评分后比较, 术后肛门下坠感积分较术前下降73%, 大便失禁积分较术前下降84%, 排便梗阻感积分较术前下降84%, 排便不尽感积分较术前下降70%, 服用泻药情况积分较术前下降80%, 排需开塞露或灌肠情况积分较术前下降78%. 部分患者术后仍有一些临床不适症状, 但症状程度较术前已明显减轻. 本组病例中, 患者术后早期有便频症状, 经过功能锻炼和保守治疗后, 逐渐恢复规律及正常排便, 12例患者Kirwan Ⅲ级, 有内衣偶然粪污, 其余患者均Kirwan Ⅰ-Ⅱ级. 患者总体满意度评分为8.1分(0-10分), 显示了较好的患者依从性.

本术式的操作需要注意以下几点: (1)结合患者症状、体格检查和各项辅助检查全面分析病情, 严格掌握手术适应证, 若为直肠全层脱垂或直肠黏膜脱垂伴有盆底疝、会阴下降则不适合此术式, 需经腹手术同时纠正盆底变化; (2)黏膜缝扎的范围: 麻醉后充分暴露并缝扎脱垂的直肠黏膜, 避免遗漏病灶; (3)间断缝扎的数量及间距: 这决定了治疗效果, 分别在左侧、右前、右后3个方位, 顺直肠长轴方向由远端至近端间断缝扎至齿状线以上, 缝合宽度1.5-2.0 cm, 针距1.0 cm. 根据黏膜脱垂长度决定缝合距离, 避免在同一平面上结扎多点引起肠腔狭窄; (4)间断缝扎深度: 应达直肠黏膜下层, 但缝扎不宜过深, 避免损伤肌层, 造成术后顽固性疼痛或局部形成坏死、溃疡. 女性患者直肠阴道隔薄弱, 靠近前壁缝扎时应确定未缝扎至阴道后壁, 以免术后直肠阴道瘘; (5)术中避免过度牵拉直肠黏膜, 以免黏膜撕裂, 术中认真仔细止血; (6)消痔灵注射液的浓度及注射量不宜过大, 否则易引起局部黏膜坏死; (7)消痔灵注射液只注入病变部位的黏膜下层, 过浅达不到黏连固定作用, 过深注入肌层, 会造成肠壁感染、坏死; (8)术后注意饮食调节, 适当使用润肠通便药物软化大便、纠正便秘, 避免用力排便和腹压增高, 防止脱垂复发.

我们认为, 直肠黏膜间断缝扎注射术操作简单、创伤小、并发症少, 近期疗效满意, 但需严格掌握适应证. 只有明确直肠黏膜脱垂, 无盆底疝、会阴下降, 肛提肌和外括约肌形态基本正常的患者才可考虑本手术, 其远期疗效尚有待

进一步研究.

4 参考文献

1 吴孟超, 吴在德. 黄家驷外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1623-1627

2 Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001; 234: 633-640

3 Marderstein EL, Delaney CP. Surgical management of rectal prolapse. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 552-561

4 马树梅, 王晓锋, 李华山. 直肠脱垂常见的经会阴术式选择. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3391-3395

5 马树梅, 王晓锋, 李华山. 直肠脱垂常见的经腹术式选择. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3281-3286

6 Schiedeck TH, Schwandner O, Scheele J, Farke S, Bruch HP. Rectal prolapse: which surgical option is appropriate? *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 8-14

7 Gourgiotis S, Baratsis S. Rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 231-243

8 张连阳, 刘宝华, 文亚渊, 罗东林, 王亚旭, 沈康强. 圆形吻合器直肠黏膜环切术治疗直肠黏膜脱垂的疗效. 第三军医大学学报 2004; 26: 1042-1044

9 余苏萍, 丁义江, 叶辉, 潘世友, 丁曙晴, 王小峰. 直肠黏膜脱垂与直肠全层内脱垂的肛管直肠动力学差异. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3709-3713

10 张胜本. 大便排出障碍性疾病的诊断与治疗. 临床外科杂志 2004; 12: 327-329

11 Madiba TE, Baig MK, Wexner SD. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg* 2005; 140: 63-73

12 李华山, 崔国策, 王晓锋. 注射疗法治疗直肠脱垂的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2480-2485

13 李志鹏, 李霞, 贺平, 谢敏江. 消痔灵注射辅助PPH术治疗直肠黏膜内脱垂的临床观察. 结直肠肛门外科杂志 2008; 14: 82-84

14 韩宝, 聂广军. 消痔灵注射治疗直肠脱垂266例. 人民军医 2008; 51: 165

15 Kleinübing H, Pinho MS, Ferreira LC. Longitudinal multiple rubber band ligation: an alternative method to treat mucosal prolapse of the anterior rectal wall. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 876-878

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3164-3166
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

老年上消化道出血210例

雷天霞, 史美娜, 雷晓毅, 徐桂华, 黄玉林

■背景资料
上消化道出血可发生在各年龄阶段, 由于患者的生理、心理以及病理的不同, 在临床上, 老年患者与中青年患者就上消化道出血的特点存在着许多差异.

雷天霞, 史美娜, 雷晓毅, 徐桂华, 黄玉林, 厦门大学附属第一医院 福建省厦门市 361003
雷天霞, 主治医师, 主要从事消化内科及内镜方面的研究.
作者贡献分布: 此课题由雷天霞设计; 研究过程由雷天霞与史美娜实施完成; 数据分析由雷晓毅、徐桂华及黄玉林完成; 本论文写作由雷天霞、史美娜、雷晓毅、徐桂华及黄玉林共同完成.
通讯作者: 雷天霞, 主治医师, 361003, 福建省厦门市思明区镇海路55号, 厦门大学附属第一医院. leitianxia@163.com
收稿日期: 2012-09-23 修回日期: 2012-10-23
接受日期: 2012-11-09 在线出版日期: 2012-11-18

Upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: An analysis of 210 cases

Tian-Xia Lei, Mei-Na Shi, Xiao-Yi Lei, Gui-Hua Xu, Yu-Lin Huang

Tian-Xia Lei, Mei-Na Shi, Xiao-Yi Lei, Gui-Hua Xu, Yu-Lin Huang, the First Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China
Correspondence to: Tian-Xia Lei, Attending Physician, the First Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China. leitianxia@163.com
Received: 2012-09-23 Revised: 2012-10-23
Accepted: 2012-11-09 Published online: 2012-11-18

Abstract
AIM: To summarize the clinical features of upper gastrointestinal bleeding in elderly patients.

METHODS: The clinical data for 420 patients with upper gastrointestinal bleeding who were treated at our hospital from January 2010 to January 2012 were retrospectively analyzed. These patients were divided into two groups based on their age: elderly patients and young patients.

RESULTS: The rates of hematemesis and other diseases were significantly higher in the elderly patient group than in the young patient group ($P < 0.01$). The major cause of upper gastrointestinal bleeding was peptic ulcer in both elderly and young patient group. The incidence of gastric ulcer and that of duodenal ulcer showed no significant difference in elderly patients ($P > 0.05$); however, the incidence of gastric ulcer was significantly lower than that of duodenal ulcer in young patients ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Upper gastrointestinal bleeding in elderly patients is associated with a higher risk of hematemesis, more complications, and a higher mortality rate.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Gastric ulcer; Duodenal ulcer; Elderly patients

Lei TX, Shi MN, Lei XY, Xu GH, Huang YL. Upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: An analysis of 210 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3164-3166

摘要
目的: 总结老年上消化道出血的临床特点.

方法: 收集我院2010-01/2012-01收治并确诊为上消化道出血的患者432例, 其中老年组210例, 非老年组222例, 比较并分析两组患者的临床资料.

结果: 老年组患者呕血率与伴随疾病率均高于非老年组, 两组差异具有统计学意义($P<0.01$). 从发病原因来看, 无论是老年组还是非老年组, 引起上消化道出血最主要的原因均为消化性溃疡, 其中老年组患者以胃溃疡多见, 而非老年组中以十二指肠溃疡为主, 两组间的差异具有统计学意义($P<0.05$); 老年组中胃癌的发生率明显高于非老年组, 而食管静脉曲张的发生率低于非老年组, 两组间差异均有统计学意义($P<0.05$).

结论: 非老年上消化道出血患者以十二直肠溃疡和食管静脉曲张多见; 老年上消化道出血患者, 以胃溃疡和胃癌多见, 同时伴有较多的并发症, 死亡率较高.

关键词: 上消化道出血; 胃溃疡; 十二指肠溃疡; 老年

雷天霞, 史美娜, 雷晓毅, 徐桂华, 黄玉林. 老年上消化道出血210例. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3164-3166
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3164.asp

■同行评议者
邵先玉, 教授, 泰山医学院附属医院消化内科; 林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

0 引言
上消化道出血是临床常见急诊之一, 指屈氏韧

表 1 老年组与非老年组患者出血原因比较 n(%)

分组	胃溃疡	十二指肠溃疡	急性胃黏膜病变	食管静脉曲张	胃癌	其他
老年组	65(30.95)[a]	53(25.24)[a]	29(13.81)	20(9.52)[a]	32(15.24)[a]	11(5.24)
非老年组	57(25.68)	73(32.88)	34(15.32)	35(15.76)	15(6.76)	8(3.60)

[a]P<0.05 *vs* 非老年组.

带以上的食管、胃、十二指肠、胰腺和胆囊等病变以及胃空肠吻合术后空肠上段病变引起的出血[1]. 上消化道出血可发生在各年龄阶段, 由于患者的生理、心理以及病理的不同, 在临床上, 老年患者与中青年患者就上消化道出血的特点存在着诸多差异[2,3]. 为了更好地掌握老年上消化道出血的临床特点, 本文回顾性比较老年组和非老年组上消化道出血患者的临床特点, 以期对临床医师特别是基层临床医师起到借鉴作用, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 收集我院2010-01/2012-01收治并确诊为上消化道出血的患者432例, 根据年龄分组, ≥60岁为老年组, <60岁为非老年组. 其中老年组210例, 男140例, 女70例, 年龄62-89岁, 平均年龄72.0岁±2.9岁; 非老年组222例, 男162例, 女60例, 年龄16-58岁, 平均年龄38.0岁±4.6岁.

1.2 *方法* 根据患者不同的临床表现, 如呕血和便血等进行初次判定, 再对其进行大便潜血试验以及胃镜检查, 排除患者为下消化道出血的可能, 从而确诊为上消化道出血.

统计学处理 两组患者间的显著性差异的处理均使用χ^2检验, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *出血原因* 老年组患者出血原因从高到低分别是: 消化性溃疡118例(56.19%), 胃癌32例(15.24%), 急性胃黏膜病变29例(13.81%), 食管静脉曲张20例(9.52%), 其他11例(5.24%); 非老年组中消化性溃疡130例(58.56%), 急性胃黏膜病变34例(15.32%), 食管静脉曲张35例(15.76%), 胃癌15例(6.76%), 其他8例(3.60%). 两组患者中出血的首要原因均为消化性溃疡, 无显著差异(P>0.05), 但老年组患者以胃溃疡多见, 而非老年组中以十二指肠溃疡为主, 两组间的差异具有统计学意义(P<0.05); 老年组中胃癌的发生率也明显高于非老年组, 而食管静脉曲张的发生率低于非老年组, 两组间差异均有统计学意义(P<0.05); 其他原因则无统计学意义(P<0.01, 表1).

2.2 *并发症* 老年组患者中出现肺部感染26例, 心血管疾病21例, 多器官功能衰竭8例, 肝性脑病6例; 非老年组患者中出现肺部感染11例, 多器官功能衰竭7例, 肝性脑病4例. 经过对两组患者的并发症情况进行分析, 可知老年组的并发症明显高过非老年组, 其结果具有统计学意义(P<0.01).

2.3 *再出血率* 老年组患者再出血38例, 再出血发生率18.1%, 其中消化性溃疡18例, 胃癌10例, 食管静脉曲张7例, 其他3例; 非老年组患者中再出血39例, 再出血发生率17.57%, 其中消化性溃疡24例, 胃癌4例, 食管静脉曲张8例, 其他3例. 经过比较分析两组间的差异具有统计学意义(P<0.01).

2.4 *死亡率* 老年组患者死亡24例, 死亡率为11.43%, 死亡原因中: 失血性休克20例, 多器官功能衰竭6例; 非老年组死亡11例, 死亡率为4.95%, 死亡原因中: 失血性休克9例, 多器官功能衰竭2例, 两组患者间的死亡率差异具有统计学意义(χ^2 = 4.852, P<0.05).

2.5 *治疗* 两组患者的用药和治疗方式基本相同. 急性出血时以内科保守治疗为主, 同时积极配合胃镜下治疗出血, 必要时行手术止血治疗.

3 讨论

急性上消化道出血是临床实践中最常见威胁生命, 需要紧急处理的内科急症. 流行病学研究显示年发病率为50/10万-150/10万, 且发病率随年龄增长而增加, 病死率为6%-10%[4,5]. 国外的成本分析显示每年为急性上消化道出血患者进行诊治的费用为750万美元[6-8], 为卫生医疗事业造成极大的经济负担. 上消化道如果短期内大量出血可导致休克, 所以一旦出血应及时就诊, 尽快进行胃镜检查并有效处置. 有些患者认识不够, 再加上地域差别, 交通不便, 经济困难等因素, 就医行为和条件均较差, 常常延误病情[9].

俞开敏等[10]回顾性分析经胃镜检查确诊的

■**相关报道**
俞开敏等回顾性分析经胃镜检查确诊的95例老年上消化道出血患者的临床资料, 并与同期139例非老年患者进行对比研究, 结果显示老年组上消化道出血病因依次为消化性溃疡、急性胃黏膜病变、食管胃底静脉曲张、胃癌, 其中因急性胃黏膜病变或胃癌出血的老年患者多于非老年组.

■同行评价
本研究结果可靠，对临床医师有一定的参考意义.

95例老年上消化道出血患者的临床资料, 并与同期139例非老年患者进行对比研究, 结果显示老年组上消化道出血病因依次为消化性溃疡(45.26%)、急性胃黏膜病变(21.05%)、食管胃底静脉曲张(16.84%)、胃癌(9.47%), 其中因急性胃黏膜病变或胃癌出血的老年患者多于非老年组(P<0.05). 老年组合并症、死亡率显著高于中非老年组(P<0.05). 本研究结果显示, 老年患者在上消化道出血中, 其发病的主要原因是消化性溃疡, 其中最常见是胃溃疡, 而十二指肠溃疡的比例则呈现出明显的下降趋势, 在非老年组中则刚好相反, 其发病的首位原因是十二指肠溃疡, 其次才是胃溃疡, 两组差异非常明显. 对于胃溃疡在老年患者组出现较多的原因, 与老年患者的身体因素有关, 如胃黏膜功能退化、分泌功能降低以及胃黏膜营养因子的流失等. 此外, 老年患者常有血管动脉硬化的情况, 会使胃黏膜的血流量受到影响, 从而成为其再生修复的一大障碍. 同时, 老年患者因其他疾病的困扰, 常需要服用如非甾体类药物, 此类药物对于胃黏膜的损害非常严重, 会使患者形成或加重消化性溃疡, 这是导致老年人患者消化道出血的重要原因之一, 所以老年人患者在用药方面要特别注意, 以免影响胃黏膜的正常保护功能[11-13].

另外, 老年患者因其自身的免疫功能不断降低, 使其吞噬细胞的功能也随之减弱, 导致恶性肿瘤的发生率较中青年有明显的增高, 其具有不易察觉、出血量较少及早期诊断困难等, 所以, 临床医生应给予其足够的重视, 利用各种有力手段对患者进行早期确诊[14,15].

本研究发现食管静脉曲张破裂出血的发生率非老年组高于老年组患者, 这与我国食管静脉曲张破裂出血主要由肝炎后肝硬化引起, 而肝硬化的发病高峰年龄在35-48岁有关. 目前我国的乙型肝炎的感染率和发病率逐年增加, 且发病的年龄年轻化, 加上酗酒、吸烟、精神压力大和生活不规律等因素影响, 乙型肝炎发展成肝硬化的时间缩短, 出现食管静脉曲张破裂出血的时间较早[12].

总之, 老年人上消化道出血仍以消化性溃疡和胃癌为多见, 其中因胃溃疡、胃癌导致出血的比例较中青年人高, 合并症多, 病情复杂, 病死率高, 必须引起临床医生的重视, 以免延误诊治.

4 参考文献

1 谭华斌, 边至慰. 老年人上消化道出血198例临床分析. 临床消化病杂志 2007; 19: 318-320
2 王玉玲, 周永宁, 王沁, 姬瑞, 张宏玲, 赵越, 郭庆红, 路红. 老年人上消化道出血临床分析. 临床消化病杂志 2010; 22: 267-269
3 杨卓. 老年人上消化道出血396例临床分析. 中国老年学杂志 2008; 28: 2483-2485
4 张守华, 王文丽. 老年人上消化道出血296例临床分析. 实用老年医学 2004; 18: 46
5 Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, De Saussure P, Armenian B, De Peyer R, Hadengue A. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 17-23
6 Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Lainé MJ, Bitoun A, Lémann M, Bouhnik Y, Valleur P. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 174-179
7 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1211-1215
8 Jenkins RL, Gedaly R, Pomposelli JJ, Pomfret EA, Gordon F, Lewis WD. Distal splenorenal shunt: role, indications, and utility in the era of liver transplantation. *Arch Surg* 1999; 134: 416-420
9 Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651
10 俞开敏. 老年患者上消化道出血95例的临床分析. 广西医学 2012; 34: 1365-1368
11 Sezgın O, Altintas E, Tombak A. Effects of seasonal variations on acute upper gastrointestinal bleeding and its etiology. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 172-176
12 汪春莲, 任海英, 欧阳春晖, 卢放根. 198例老年人急性上消化道出血的病因探讨. 中国内镜杂志 2006; 12: 648-649
13 周隽, 何继东, 欧阳晓波, 王一平. 红霉素在急性上消化道出血紧急内镜检查中应用的系统评价. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3273-3277
14 赵作成, 秦鸣放. 胃镜在腹腔镜治疗上消化道良性疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3800-3803
15 陈文科, 邹兵, 王成文, 郭海, 郑爱萍. 活检钳钳除法治疗上消化道小息肉样病变56例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1847-1850

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3167-3170
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

腹膜后神经鞘瘤误诊20例

金益峰, 周建平, 张丹华

金益峰, 周建平, 张丹华, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110000
金益峰, 硕士, 主要从事腹部外科学的研究.
作者贡献分布: 金益峰与周建平对此文所作贡献均等; 此课题由金益峰与周建平设计; 相关文献资料的收集由金益峰与周建平完成; 相关临床资料的收集及分析由金益峰与张丹华完成; 本论文写作由金益峰与周建平完成.
通讯作者: 周建平, 教授, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市和平区南京街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠外科.
zjphama@163.com
收稿日期: 2012-07-25 修回日期: 2012-08-22
接受日期: 2012-10-29 在线出版日期: 2012-11-18

Misdiagnosis of retroperitoneal schwannoma: A retrospective study of 20 cases

Yi-Feng Jin, Jian-Ping Zhou, Dan-Hua Zhang

Yi-Feng Jin, Jian-Ping Zhou, Dan-Hua Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China
Correspondence to: Jian-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of China Medical University, 155 Nanjing Street, Heping District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. zjphama@163.com
Received: 2012-07-25 Revised: 2012-08-22
Accepted: 2012-10-29 Published online: 2012-11-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of retroperitoneal schwannomas.

METHODS: A total of 113 patients with retroperitoneal neoplasms treated at the Department of General Surgery of the First Hospital of China Medical University in the past decade, of whom 20 were diagnosed with retroperitoneal schwannoma. The clinical data for the 20 patients were retrospectively reviewed.

RESULTS: All the patients underwent radiological examination and surgical excision, and were confirmed with retroperitoneal schwannoma by pathology. Except that two cases undergoing enucleation and partial excision were lost to follow-up, all others (18/20) were evaluable. Among the 18 cases, 17 were treated by complete surgical resection, had high quality lives, and showed no evidence of recurrence during a mean follow-up of 40.5 mo (range 11 to 83 mo), and 1 underwent enucleation and had the same favorable prognosis during the 28-month follow-up.

CONCLUSION: Retroperitoneal schwannomas are rare and preoperative diagnosis is difficult. Radiologic findings cannot make an accurate diagnosis. Complete surgical excision should be considered. Patients undergoing complete surgical resection tend to do well without evidence of recurrence.

Key Words: Schwannoma; Retroperitoneal tumor; Diagnosis; Treatment

Jin YF, Zhou JP, Zhang DH. Misdiagnosis of retroperitoneal schwannoma: A retrospective study of 20 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3167-3170

摘要

目的: 探讨腹膜后神经鞘瘤的一般资料、诊断、治疗及预后.

方法: 收集2004-11/2011-11中国医科大学第一附属医院普通外科收治的腹膜后肿物患者113例的临床资料(其中20例为腹膜后神经鞘瘤), 进行回顾性分析, 并回顾复习国内外现有相关文献资料.

结果: 本组患者均行影像学检查并且均行手术治疗, 术后进行病理诊断. 20例中除1例肿瘤部分切除, 1例包膜内切除外, 获得随访18例. 其中完整切除者17例, 随访时间最短11 mo, 最长83 mo, 平均随访时间40.5 mo, 中位随访时间41 mo, 生活质量均良好, 期间经复查均无复发迹象. 包膜内切除者1例, 随访时间28 mo, 预后良好, 无复发迹象.

结论: 腹膜后神经鞘瘤是一种罕见的肿瘤, 术前诊断困难缺乏特异性, 手术完整切除肿瘤是首选的治疗方法, 预后良好, 少见复发.

关键词: 神经鞘瘤; 腹膜后肿瘤; 诊断; 治疗

■背景资料
腹膜后神经鞘瘤是一种少见的软组织肿瘤. 本文探讨了腹膜后神经鞘瘤的一般资料、诊断、治疗及预后情况, 回顾了中国医科大学第一附属医院相关病人的临床资料, 并且复习回顾国内外现有文献.

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

金益峰, 周建平, 张丹华. 腹膜后神经鞘瘤误诊20例. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3167-3170
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3167.asp

■研发前沿
腹膜后神经鞘瘤少见, 术前诊断困难, 手术切除仍是主要的治疗手段, 预后良好. 但是影像学检查不能提供确切的诊断结果, 临床检验学上也没有特异性指标, 仍是目前尚待解决的问题.

0 引言

神经鞘肿瘤(neural sheath tumors)是一种软组织肿瘤, 包括了良、恶性神经鞘瘤(benign and malignant schwannomas)和神经纤维瘤(neurofibromas)[1]. Stout等[2]在1908年首次从组织学上定义了神经鞘瘤. 1932年, Masson[3]认识到并且神经鞘瘤起源于施万细胞(schwann cell). 腹膜后神经鞘瘤十分罕见, 其临床及影像学表现没有特异性, 术前误诊率较高. 我们通过对20例腹膜后神经鞘瘤(retroperitoneal schwannoma)的病历资料进行回顾性分析, 并结合国内外现有文献, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本组资料来源于2004-11/2011-11由中国医科大学第一附属医院普通外科收治的113例诊断为腹膜后肿物的病例, 其中经术后病理诊断为腹膜后神经鞘瘤的20例(19.5%), 男9例, 女11例, 男女比例1.0∶1.3. 年龄25-68岁, 平均年龄46.7岁. 病程2 d-2年, 平均3.7 mo. 住院天数7-48 d, 平均19 d.

1.2 方法 通过对本组病例术前的临床表现、辅助检查、治疗方法及术后病理、随访的回顾性分析, 并结合近十余年来国内外有关文献报道, 综合分析腹膜后神经鞘瘤的诊断及治疗状况.

2 结果

2.1 临床表现及辅助检查 体检发现未出现临床表现者11例(55%), 出现临床表现者9例(45%). 首发症状为腹部包块6例(30%), 腰背部疼痛3例(15%), 腹痛不适3例(15%), 左下肢麻木1例. 术前影像学检查中, 18例(90%)行CT检查. CT诊断提示神经源性肿瘤7例(35%), 腹膜后占位性质待定7例(35%), 腹膜后肿瘤1例, 3例诊断为其他肿瘤. CT显示肿瘤多形态规则呈球形或椭球形, 实性或囊实性, 表面光滑, 边界清楚(图1). 引起邻近组织或脏器受压移位8例(40%), 2例与邻近输尿管及血管黏连. 超声检查5例(25%), 均仅提示腹腔或腹膜后占位, 性质不确定, 其中1例彩超提示瘤体内血流丰富. 影像学检查提示囊性改变8例(40%). 3例(15%)行MRI, 提示腹膜后占位, 均表现为囊实性混杂信号, T1加权低或中等信号, T2高信号.

2.2 手术及术后恢复情况 本组病例均行手术治疗. 术后病理回报均为良性, 其中6例(30%)回报局部细胞增生活跃. 肿瘤完整切除17例(85%), 完整的包膜内切除2例(10%), 肿瘤部分切除术1例. 术中所见绝大多数(19例, 95%)肿瘤呈球形或椭球形, 有完整的包膜, 边界清楚, 对邻近组织有或没有压迫移位的现象. 1例(5%)包绕侵及肠系膜下动静脉, 输尿管及椎间孔, 并部分包绕主动脉, 遂行肿瘤部分切除术. 2例术中见肿瘤表面有神经纤维条索连接, 其中1例证实是股神经来源. 全组病例中17例(85%)术后恢复顺利, 仅3例出现术后并发症. 1例行包膜内切除术, 术后患者出现切口感染, 予以抗炎、理疗、换药对症治疗后愈合. 1例行肿瘤部分切除术, 由于肿瘤包绕侵及输尿管, 术中剥离肿瘤时损伤左侧输尿管, 术后尿瘘, 予以左侧输尿管插管及腹腔引流治疗14后治愈出院. 1例以主诉“左下肢麻木疼痛1年, 发现腹部包块1 mo”入院. 术中见肿瘤上下各与神经纤维相连, 判定为股神经来源. 行完整肿物切除术术后左下肢麻木疼痛, 左小腿不能伸直, 判定为左侧股神经损伤, 予以营养神经、止疼、理疗等对症治疗后症状好转.

2.3 随访情况 20例中除1例肿瘤部分切除, 1例包膜内切除外, 获得随访18例. 其中完整切除者17例, 随访时间最短11 mo, 最长83 mo, 平均随访时间40.5 mo, 中位随访时间41 mo, 生活质量均良好, 期间经复查均无复发迹象. 包膜内切除者1例, 随访时间28 mo, 预后良好, 无复发迹象.

3 讨论

腹膜后神经鞘瘤十分罕见[4]. 腹膜后神经鞘瘤占所有神经鞘瘤发病率的0.5%-5.0%, 而且其发病与神经纤维瘤病密切相关, 无神经纤维瘤病的病例, 腹膜后神经鞘瘤的发病率平均仅占腹膜后肿瘤的0.3%-6.0%[1,5]. 良性腹膜后施万细胞瘤好发于20-60岁, 男女比例为1∶2[6]. 腹膜后肿瘤临床症状通常没有特异性且一般发现较晚, 包括腹部肿物, 定位不准确的腹痛、腹胀、消化功能紊乱、腰背部疼痛、下肢的神经症状, 如果侵及泌尿生殖系统尚可出现肾绞痛伴或不伴血尿. 另外还有一些少见的不典型症状, 如头疼、继发性高血压等. 尚有病例报道其临床症状表现为大肠炎[7,8]. 本组病例中腹膜后神经鞘瘤在腹膜后肿瘤中的发病率达18%, 且男女比例为1.0∶1.3, 我们认为其可能的原因是由于地域

■相关报道
腹膜后神经鞘瘤的临床表现多变且不典型, 甚至可表现为大肠炎, 早期诊断困难. 退行性改变是其典型影像学表现, 如囊变率可高达66%, 肿瘤与神经轴突易于分离, 手术切除仍然是最好的治疗手段.

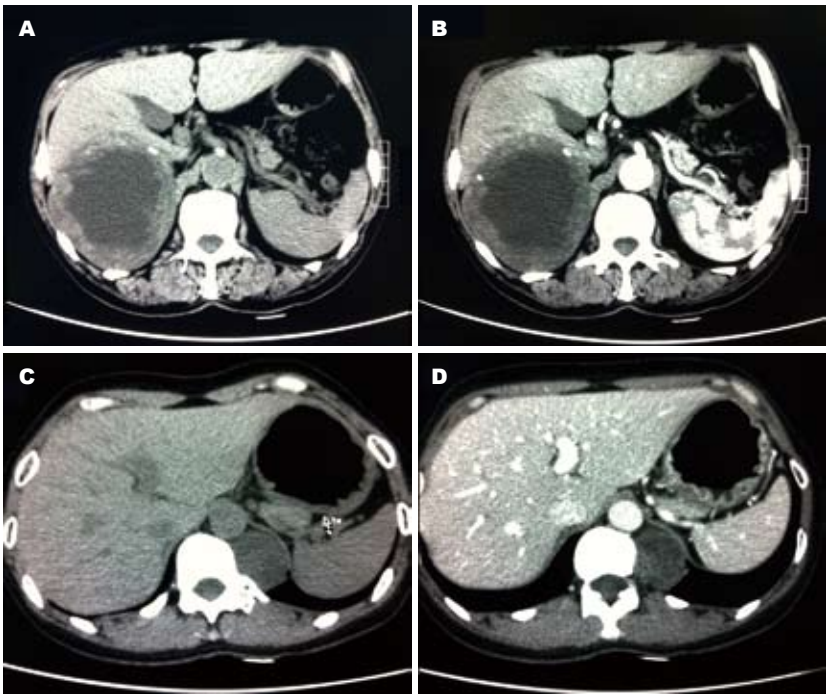


图 1 术前影像学检查. A, B: 男患66岁, 肝肾间隙见巨大肿块影, 边缘光滑, 可见多发点状高密度影, 大小约10.4 cm×10.7 cm, CT值约32−42 HU, 增强后局部可见斑片样或长条状强化. C, D: 女患45岁, 左侧约11胸椎脊柱旁, 膈肌上方见类圆形肿块影, 大小约3.0 cm×3.9 cm, 边缘光滑, 平扫CT值约18HU, 增强后呈不均匀强化, CT值约20−58 HU, 与主动脉分界清.

■创新盘点
本文对治疗腹膜后神经鞘瘤的一般资料、诊断、治疗、预后等方面的资料进行分析并与国内外相关文献相比较, 重点分析了腹膜后神经鞘瘤术前误诊率高的可能原因, 认为肿瘤完整切除治愈率高且术后复发率低.

及种族差异性, 并且有相当一部分病例资料由泌尿外科处理. 主诉以体检中发现者最多, 有症状者以腹部包块为主, 其次为腰背部疼痛, 腹痛不适, 仅1例表现为下肢神经系统受累.

腹膜后神经鞘瘤的术前诊断困难, 误诊率高. 其在CT上具有提示意义的表现为脊柱旁或骶骨前呈球形且边界清楚的肿物. 瘤体较小时, 增强CT通常表现为密度均匀的实性肿物. 而肿瘤较大时, 常表现出密度不均匀的囊性或囊实性肿物, 提示瘤体内存在变性及出血坏死等. 退行性改变是腹膜后神经鞘瘤的一大特点[9]. MRI能够更好的呈现出肿瘤的组成成分, 神经鞘瘤在MRI上的典型表现是T1加权低信号而T2加权高信号. 然而仍有学者提出其在MRI上信号表达的强度取决于高细胞含量的Antoni A型组织和低细胞含量的Antoni B型组织的比例. B型组织在MRI T2加权像上表现出相对的高信号, 而A型则相反[10]. 虽然影像学检查不能提供准确的术前诊断, 但是不可否认, CT和MRI能够直观的反映出肿瘤的部位、大小以及与周围脏器血管的关系. 而超声则仅能提示实性肿物及囊性肿物, 很显然是不具备诊断性的. 到目前为止, 尚未发现特异的血液生化学指标. CT引导下的细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration, FNA)虽然提供了一种可供选择的确诊方法, 但是许多学者并不推荐. FNA首先需要一定的可供显微镜下观察的细胞数. 并且由于瘤体内退行性变区域内的细胞的多形性, 其诊断并不可靠. 除此之外还增加了出血, 感染和肿瘤播散的危险[11]. 本组病例资料均行影像学检查, 但无一例术前提供明确诊断, 仅7例诊断为神经源性肿瘤, 误诊率极高. 囊变率仅为40%. 超声检查5例, 仅提示肿物的存在, 10人行肿瘤标志物检测(CA199, CEA, AFP, CA125, CA153), 仅一人CA199略高于正常值.

大体上, 腹膜后神经鞘瘤表现为灰色, 边界清楚, 单发, 有包膜且表面光滑, 质韧的球形或椭球形肿物, 肿瘤大小最小3.0 cm×3.0 cm×3.0 cm, 最大15.0 cm×12.0 cm×10.0 cm. 术后病理检查仍然是诊断神经鞘瘤的金标准, 其典型表现是富含梭形细胞的组织(Antoni A区)和少但为多形性细胞的组织(Antoni B区)的交替出现, 肿瘤细胞免疫组织化学染色S-100蛋白阳性, 且在瘤细胞胞浆内弥漫分布[12]. 恶变极为罕见. 事实上, 大部分恶性肿瘤并不是起源于良性肿瘤, 在病理学上应该考虑为不同的个体[13]. 恶性施万细胞瘤表现为一种高级别且容易产生局部复发和远处转移可能性的肉瘤. 恶性施万细胞瘤缺乏标准化的诊断标准, 但是可以不均匀变化的梭形性细胞致密成束排列成大理石样以及生物学行为作为诊断依据[12]. 本组资料中术后病理均明确诊断为神经鞘瘤, 无恶变, 免疫组织化学S-100蛋白染色均阳性.

探讨其术前误诊的原因, 我们认为: (1)腹膜后神经鞘瘤的临床表现没有特异性; (2)生化学检查尚未发现特异性指标; (3)肿瘤大小差异较

■应用要点
本文重点分析了腹膜后神经鞘瘤术前误诊的原因, 以期能够在临床工作中提高早期诊断率, 降低误诊率, 从而进一步降低手术风险, 改善预后.

■同行评价
腹膜后神经鞘瘤是一种少见的软组织肿瘤. 术前误诊率高, 但是手术治愈率较高, 复发率较低. 文中列举了典型的CT图片, 并详细分析了误诊原因. 值得同行们借鉴.

大, 并且本组病例中肿瘤较小(3.0 cm×4.0 cm)即出现囊变, 而肿瘤较大(10.0 cm×10.0 cm)仍为实性, 且囊变率仅40%, 未达文献报道的66%[9], 因此我们认为囊性变不能作为诊断或除外神经鞘瘤的影像学依据; (4)包括囊变、出血、钙化等退行性改变虽然有文献报道能提示神经鞘瘤的诊断, 我们认为这些特点不具备诊断性, 因为其他中胚层来源的肿瘤也具有相同的特点[8]; (5)腹膜后间隙的肿瘤生长没有限制, 生长方式没有规律, 在影像学上观察其生长形态也并不具备诊断价值; (6)MRI虽然能较明确的反应细胞组成, 但信号受Antoni区和退行性病变的影响, 也并不能明确的反应肿瘤的特性.

不同于神经纤维瘤, 神经轴突不通过瘤体而仅穿过肿瘤包膜, 手术中较易于分离[14], 因此其最好的治疗方法仍然是完整的手术切除[15,16]. 但是在决定外科治疗前, 我们仍应该考虑患者的年龄、一般状况、有无症状、肿瘤的性质以及与血管或邻近组织的关系. 目前争论的焦点是肿瘤切除后的组织边缘是否可以有肿瘤细胞的残留. 一些学者认为, 术前甚至是术中冰冻也并不能准确的确定肿瘤的良恶性, 因此应当行完整的外科切除. 并且如果有必要的话, 应该行联合周围组织或脏器的全部切除或部分切除[13]. 而其他观点则认为, 对于一个良性肿瘤来说, 单纯的包膜内核除或肿瘤部分切除就足够了. 有相关文献报道由于肿瘤本身切除的不完整, 可能会带来较高的复发率, 然而也有报道完整的肿瘤核除后, 患者预后良好并且没有复发[17]. 本组临床资料均行手术治疗(17例完整切除, 2例包膜内切除, 1例部分切除), 平均随访40.5 mo后, 预后均良好, 未出现一例复发. 我们认为完整手术切除肿瘤能够保证良好的预后和较低的复发率.

总之, 腹膜后神经鞘瘤是一种少见的软组织肿瘤. 通常是在正常体检中或者由于不特异的临床表现就诊时发现. 影像学检查不能提供准确的诊断, 术前误诊率高, 但是可以判定肿瘤的部位、大小、与周围组织脏器的关系等. 完整的肿瘤手术切除是首选的治疗方案, 且完整手术切除肿瘤预后良好, 复发率低.

4 参考文献

1 Gubbay AD, Moschilla G, Gray BN, Thompson I. Retroperitoneal schwannoma: a case series and review. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 197-200

2 Stout AP. The Peripheral Manifestations of the Specific Nerve Sheath Tumor (Neurilemoma). *Cancer Res* 1935; 24: 751-780

3 Masson P. Experimental and Spontaneous Schwannomas (Peripheral Gliomas): I. Experimental Schwannomas. *Am J Pathol* 1932; 8: 367-388.1

4 Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 476

5 Dede M, Yagci G, Yenen MC, Gorgulu S, Deveci MS, Cetiner S, Dilek S. Retroperitoneal benign schwannoma: report of three cases and analysis of clinico-radiologic findings. *Tohoku J Exp Med* 2003; 200: 93-97

6 Kim SH, Choi BI, Han MC, Kim YI. Retroperitoneal neurilemoma: CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 1023-1026

7 Singh V, Kapoor R. Atypical presentations of benign retroperitoneal schwannoma: report of three cases with review of literature. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 547-549

8 Fass G, Hossey D, Nyst M, Smets D, Saligheh EN, Duttmann R, Claes K, da Costa PM. Benign retroperitoneal schwannoma presenting as colitis: a case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5521-5524

9 Takatera H, Takiuchi H, Namiki M, Takaha M, Ohnishi S, Sonoda T. Retroperitoneal schwannoma. *Urology* 1986; 28: 529-531

10 Cerofolini E, Landi A, DeSantis G, Maiorana A, Canossi G, Romagnoli R. MR of benign peripheral nerve sheath tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 593-597

11 Regan JF, Juler GL, Schmutzer KJ. Retroperitoneal neurilemoma. *Am J Surg* 1977; 134: 140-145

12 Daneshmand S, Youssefzadeh D, Chamie K, Boswell W, Wu N, Stein JP, Boyd S, Skinner DG. Benign retroperitoneal schwannoma: a case series and review of the literature. *Urology* 2003; 62: 993-997

13 Giglio M, Giasotto V, Medica M, Germinale F, Durand F, Queirolo G, Carmignani G. Retroperitoneal ancient schwannoma: case report and analysis of clinico-radiological findings. *Ann Urol* (Paris) 2002; 36: 104-106

14 Berlin O, Stener B, Lindahl S, Irstam L, Lodding P. Vascularization of peripheral neurilemomas: angiographic, computed tomographic, and histologic studies. *Skeletal Radiol* 1986; 15: 275-283

15 Ghosh BC, Ghosh L, Huvos AG, Fortner JG. Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1973; 31: 184-190

16 Bair ED, Woodside JR, Williams WL, Borden TA. Perirenal malignant Schwannoma presenting as renal cell carcinoma. *Urology* 1978; 11: 510-512

17 Miller PL, Tessler A, Alexander S, Pinck BD. Retroperitoneal neurilemmoma. *Urology* 1978; 11: 619-623

编辑 李军亮 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3171-3173
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

胃内巨大结石诊断1例

杜阿帅, 杨 京

杜阿帅, 杨京, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004
杜阿帅, 在读硕士, 主要从事消化系疾病的研究.
作者贡献分布: 本文由杜阿帅负责收集资料及论文撰写; 杨京负责校审.
通讯作者: 杨京, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵阳医学院附属医院感染科.
yangjing-107@126.com
电话: 0851-6774044
收稿日期: 2012-07-20 修回日期: 2012-10-22
接受日期: 2012-11-02 在线出版日期: 2012-11-18

Diagnosis of large stomach stone: A report of one case

A-Shuai Du, Jing Yang

A-Shuai Du, Jing Yang, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Correspondence to: Jing Yang, Professor, Chief Physician, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, 28 Guiyi Street, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. yangjing-107@126.com
Received: 2012-07-20 Revised: 2012-10-22
Accepted: 2012-11-02 Published online: 2012-11-18

Abstract
Large gastric stone is a rare disease, and large gastric stone causing colonic obstruction is even rarer and is very hard to treat. Here we report a case of large gastric stone in a 29-year-old man. He developed left upper abdominal pain four days before admission, and gastroscopy showed that a large gastric stone measuring 8-9 cm × 6-7 cm almost occupied the entire gastric body. Abdominal orthostatic plain X-ray showed multiple air fluid levels in the upper abdomen, immense gas shadow, and sign of intestinal obstruction. Cutting lithotriptor could not completely cut the gastric stone. Finally, the large gastric stone measuring about 10 cm × 4 cm × 4 cm was removed by cutting open the gastric wall. The patient recovered well after surgery.

Key Words: Stomach stone; Complications; Surgical treatment

Du AS, Yang J. Diagnosis of large stomach stone: A report of one case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(32): 3171-3173

摘要
胃巨大结石在临床上较少见, 而胃内结石进入结肠后导致肠梗阻更为少见, 临床处理困难较大. 现报道1例异常坚硬巨大胃石, 男, 29岁, 因左上腹痛4 d入院,胃镜检查示: 胃体: 见约8-9 cm×6-7 cm巨大胃石占据整个胃体. 腹部立位平片示: 中上腹部新增多个长短不一、高低不等的液气平面. 结肠内见大量气体影, 肠梗阻征象. 经胃石切割碎石器, 分多次圈套结石表面及结石体部, 仅能切割崩解结石表面, 结石体部无法完全切割. 最终采取胃壁切开异物取出术, 术中见胃内有一包块, 约10 cm×4 cm×4 cm大小, 质硬, 灰褐色, 将胃内包块自切口取出. 术后恢复良好.

关键词: 胃结石; 并发症; 手术治疗

杜阿帅, 杨京. 胃内巨大结石诊治1例. 世界华人消化杂志 2012; 20(32): 3171-3173
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3171.asp

0 引言
胃石, 也叫胃内结块, 是指进食某些食物或药物, 在胃内聚集形成特殊的凝固物硬结. 国内有关文献报道将>3 cm, 不能经幽门自然排出的胃内结石定义为巨大胃石. 近几年来, 对于胃内巨大结石多采用胃石切割碎石器治疗. 但对于异常坚硬且巨大结石, 经内镜治疗效果不佳, 最终需考虑手术治疗, 现将1例胃内巨大结石诊治的病例报道如下.

1 病例报告
男, 29岁, 因左上腹痛4 d于2011-12-27入院. 患者4 d前饮250 g白酒后感左上腹疼痛, 伴有呕吐、腹泻症状, 自服复方维U颠茄铋铝片, 腹痛无明显缓解, 遂就诊我院, 追问病史, 患者发病前3 wk曾食入大量柿子. 查体: 痛苦面容, 心肺查体未见异常. 腹平, 未见胃肠型, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张, 在左上腹可扪及一约鹅蛋大小包块, 质地硬, 边界清楚, 可活动, 肠鸣音弱, 1-2次/min, 未闻及气过水音. 查血常规、血淀粉酶正常. 胃镜

■背景资料
胃结石是食物在胃内形成团块, 长久滞留在胃腔内不能排除所致.国内有关文献报道将>3 cm, 不能经幽门自然排出的胃内结石定义为巨大胃石.

■同行评议者
田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院

■研发前沿
目前, 国内治疗胃结石的方法主要有药物治疗、内镜碎石治疗及手术治疗. 对于较大的结石仍首先行内镜治疗, 或药物溶石与内镜下碎石联合治疗.

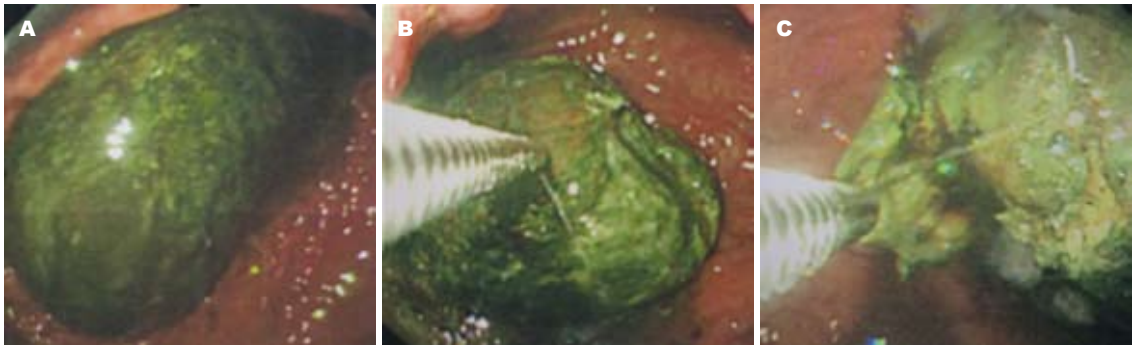


图 1 内镜下发现胃内巨大柿石行切割碎石器治疗过程. A: 内镜下见胃体大小约8−9 cm×6−7 cm宽巨大胃石; B: 圈套切割碎石; C: 胃石表面崩解, 切割下1块约0.8−1.0 cm大小结石.

图 2 腹部CT示胃腔内可见1块直径为38.19 mm×82.68 mm结石.

图 3 腹部立位平片示中上腹部液气平面, 肠梗阻征象.

检查示(图1): 胃体见约8-9 cm×6-7 cm巨大胃石占据整个胃体. (1)胃内巨大胃石; (2)胃窦多发溃疡(考虑胃石摩擦刺激所致); (3)食管下段炎症. 随后行腹部CT示(图2): 胃腔内可见一类圆形快影, 直径为38.19 mm×82.68 mm, 密度不均匀, 随体位移动可见块影位置改变. 腹部立位平片示(图3): 中上腹部新增多个长短不一、高低不等的液气平面. 结肠内见大量气体影, 肠梗阻征象. 由此诊断得出: (1)胃石症; (2)胃窦多发溃疡; (3)肠梗阻. 入院后3 d患者自行解出3 cm×4 cm的粪石, 随后腹痛症状缓解. 复查胃镜示: 胃腔内见巨大灰褐色胃石, 约10 cm×7 cm, 表面光滑, 胃窦幽门前区散在0.2-0.4 cm小溃疡, 表面少许白苔及陈旧性出血, 周边黏膜充血肿胀. 内镜下经活检钳道插入胃石切割碎石器, 分多次圈套结石表面及结石体部, 因结石异常坚韧且巨大, 仅能切割崩解结石表面, 结石体部无法完全切割. 经胃肠外科会诊, 拟行剖腹探查、胃壁切开异物取出术. 术中见胃内有一包块, 约10 cm×4 cm×4 cm大小, 质硬, 灰褐色, 可活动, 在胃体前壁纵向切开胃壁长约5 cm, 将胃内包块自切口取出. 术后恢复良好.

■相关报道
近几年来, 对于胃内巨大结石多采用胃石切割碎石器治疗. 但对于异常坚硬且巨大的结石, 经内镜治疗效果不佳, 最终需考虑手术治疗.

2 讨论

胃结石是食物在胃内形成团块, 长久滞留在胃腔内不能排除所致. 该病好发于秋季, 即柿子、黑枣、山楂等成熟季节, 绝大多数患者有空腹进食未成熟或未脱涩果实的嗜好[1]. 根据其来源及成分可分为植物性、动物性、药物性、毛发性或混合性胃石等[2]. 以植物性最为多见. 柿石梗阻多为空腹进食较多青柿引起, 常发生食后2-3 wk内, 青柿鞣酸含量达25%, 还含有柿胶酚、单宁及果胶, 经胃酸作用变成不溶于水的胶状物, 进一步凝集成硬块状柿石. 本病多有消化道症状, 轻者可见上腹部不适、饱胀、隐痛或阵发性痛、食欲不振、恶心、呕吐等. 重者则可造成胃黏膜的糜烂、溃疡、出血, 甚至引起肠穿孔、腹膜炎、幽门梗阻或肠梗阻等严重并发症[3-6]. 患者既往无慢性胃病史, 而在嗜食大量柿子后出现上消化道不适的症状, 排除其他急腹症, 应考虑到胃内结石的情况, 行胃镜检查得以确诊.

目前, 国内治疗方法主要有药物治疗、内镜碎石治疗及手术治疗[7-9]. (1)内镜治疗: 目前对于较大的结石仍先内镜治疗, 或药物溶石与内镜下碎石联合治疗. 目前报道以机械碎石法最多, 主要应用专用或非专用器械. 专用器械治疗主要指胃石切割碎石器, 可将胃石充分切碎成小

片, 反复多次切割, 直至胃石<1 cm, 留待从肠道自然排出. 如胃石过大或过多, 可将较大的碎石以网篮经活检孔道取出体外, 但此法进行次数增多, 可导致患者消化道不适. 非专用器械治疗: 包括普通活检钳、异物钳、鼠齿钳、碎石网篮等. 普通活检钳口径较小约0.5-1.5 cm, 每次只能夹掉很小一部分, 对体积小、较软的胃石适用, 对于较硬的结石可能无效[10]; (2)药物治疗: 主要为碳酸氢钠和抑酸剂, 因能中和部分胃酸, 使胃内变成中性或弱碱性, 使胃石松软、破裂达到治疗效果. 适用于形成不久、较软的胃石,可口服、结石表面喷洒、内部注射等. 因应用碳酸氢钠时会产生二氧化碳, 对胃石产生较高的膨胀力与冲击力, 增加胃内压, 导致溃疡、梗阻症状加重. 有关文献报道胃镜下碎石加碳酸氢钠治疗胃石较手法与推进排石成功率高, 痛苦少, 如无禁忌, 值得临床上推广应用. 此患者结肠内见大量气体影, 肠梗阻征象. 不适合应用药物治疗; (3)手术治疗: 适用于时间较长、体积较大、质地硬、内镜下治疗及药物治疗不理想, 或并发胃大量出血、穿孔、肠梗阻患者, 可采用腹腔镜手术治疗. 手术治疗易引起肠黏连、慢性肠梗阻、慢性胃肠炎等并发症, 且手术治疗创伤大、费用高、愈后时间长. 此患者结石异常坚硬且巨大, 经内镜切割碎石不能将其捣碎, 治疗效果不佳, 最终考虑手术治疗. 如患者强行行机械碎石或激光引爆碎石, 可导致胃黏膜糜烂、破溃、穿孔或出血. 故在治疗胃内巨大结石过程中, 应针对结石大小、质地、性状等, 采用不同的治疗方法, 方可获得较好的疗效.

■**同行评价**
有关胃内结石报道较多, 但本例结石较大, 临床资料完整, 作者进行了文献回顾和复习, 对临床医生有较好的借鉴意义.

3 参考文献

1 张书田, 李美芳. 胃结石进入空肠致肠梗阻一例. 临床误诊误治 2009; 22: 36
2 于皆平, 王小众, 张众眉. 胃部疾病的诊断和治. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 668
3 黄光明, 季国忠, 范志宁, 杨丽华, 浦福兴, 章爱春, 张秀华. 胃镜下激光结合机械碎石方法对胃内大结石的处理. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 65-66
4 Reissman P, Fich A, Eid A, Rivkind A. Esophageal phytobezoar causing acute dysphagia: a rare complication of gastric bezoar. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 159-160
5 Lowe AS, Stephenson S, Kay CL, May J. Duodenal obstruction by gallstones (Bouveret's syndrome): a review of the literature. *Endoscopy* 2005; 37: 82-87
6 Sakarya A, Erhan MY, Aydede H, Kara E, Ozkol M, Ilkgül O, Ozsoy Y. Gallstone ileus presenting as gastric outlet obstruction (Bouveret's syndrome): a case report. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 438-440
7 朱晓静, 李明. 内镜并碳酸氢钠治疗胃石症-附10例报告. 临床消化杂志 2006; 18: 168
8 梁品, 崔建华, 马晶, 刘从花. 自行改进式超大圈套治疗胃石36例. 中国内镜杂志 2000; 6: 40
9 唐井钢, 尹敬芬, 王新胜. 自制碎石蓝治疗胃石症(附101例报告). 中国内镜杂 2002; 8: 46-47
10 王东. 自制的钢丝切割器及钻头内镜下治疗难治性胃石32例. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1318 -1319

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布. 《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3174-3178
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《世界华人消化杂志》投稿须知

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊, 中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊. OA最大的优点是面向全国本领域专家及公众开放无需注册, 免费获取PDF等格式的全文, 切实破除了传统性期刊阻碍科学研究成果快速传播的障碍. OA是一项真正意义上的公益性科学传播工具, 编委、作者和读者利益的最大化的目标, 努力推进本学科的繁荣和发展.

《世界华人消化杂志》定价68.00元, 全年2448.00元, 邮发代号82-262, 由世界华人消化杂志编辑部出版. 《世界华人消化杂志》主要报道胃肠病学、肝胆病学、胰腺病学、内镜介入与消化外科等多学科的评论及基础研究和临床实践等各类文章, 具体内容涉及: 食管疾病, 如反流性食管炎、Barret's食管、食管静脉曲张和食管癌等; 胃部疾病, 胃食管反流性疾病、胃炎、胃动力障碍、胃出血、胃癌和幽门螺杆菌感染等; 肠道疾病, 如肠道出血、肠穿孔、肠梗阻、肠道炎症(如IBD/CD等)、肠道感染、大肠癌和大肠腺瘤等; 肝胆部疾病如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝纤维化、肝衰竭、胆石病、胆汁郁积、梗阻性黄疸、肝癌、胆囊癌、胆管癌和门静脉高压等; 胰腺疾病, 如胰腺炎和胰腺癌等; 全身性疾病涉及消化系统, 如自身免疫性及瘀胆性疾病、腹腔疾病、消化不良和代谢性疾病等; 以及与以上疾病相关的基因及基因组学、微生物及分子生物学、病因学、流行病学、免疫学、临床内外科诊断与治疗(如影像、化疗、移植、营养等); 除以上外, 本刊也报道诊断与筛选、内窥镜检查法、影像及先进技术.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析期刊(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》(2011年版)内科学类的核心期刊、《中国学术期刊评价研究报告-RCCS权威、核心期刊排行榜与指南》和中国知识资源总库收录. 《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3 458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1 998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17 963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01.

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP,

PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英

《世界华人消化杂志》为中国科技论文统计源核心期刊(2010年)和中文核心期刊要目总览(北京大学图书馆, 2011年版)收录的学术期刊.

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-5908-0035, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名，按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾

病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线"-"分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: "潘伯荣"的汉语拼写法为"Bo-Rong Pan".

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用"顺序编码制"的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在"Pang等"的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 潘伯荣等[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版. 北京报刊发行局发行, 邮发代号: 82-262.

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28 d. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件发表费, 文章发表后可获得1本样刊及10套单行本(稿酬).

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2012年11月18日; 20(32): 3179
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2012年国内国际会议预告

2012-08-29/09-01
中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议
会议地点: 广州市
联系方式: lilyjia@163.com

2012-08-30/09-02
2012年中华医学会全国麻醉学术年会
会议地点: 重庆市
联系方式: csa2012@live.cn

2012-09-01/30
中华医学会第三次全国肝纤维化、肝硬化学术会议
会议地点: 郑州市
联系方式: lijiuyi@cma.org.cn

2012-09-01/30
第十五届全国中西医结合大肠肛门病学术交流会
会议地点: 济南市
联系方式: doclf@163.com

2012-09-06/09
第七届中国肿瘤学术大会暨第十一届海峡两岸肿瘤学术会议
会议地点: 北京市
联系方式: shengwangyan@163.com

2012-09-14/16
中华医学会第十二次全国超声医学学术会议
会议地点: 青岛市
联系方式: lilyjia@163.com

2012-09-20/23
2012中国消化病学大会
会议地点: 上海市
联系方式: abstract@ccdd2012.org

2012-09-21/30
2012中华影像技术第20次全国学术大会暨国际影像技术论坛
会议地点: 长春市
联系方式: ting@dxyer.com

2012-09-28/10-02
第37届欧洲临床肿瘤学会年会(ESMO2012)
会议地点: 奥地利维也纳
lhgj_jihcc@163.com

2012-10-11/14
第三届国际肿瘤表观遗传学研讨会
会议地点: 北京市
联系方式: epigeneticmeeting2012@gmail.com

2012-10-12/15
国腹腔镜技术新进展与改良后手术治疗2型糖尿病手术教学研讨会
会议地点: 齐齐哈尔市
联系方式: bjgzgt@163.com

2012-10-19/21
中欧胰腺外科专业新技术、新进展学术研讨会
会议地点: 长沙市
联系方式: yu198610@163.com

2012-10-19/21
2012年(第二届)中日国际消化疾病论坛暨挑战直肠癌-战略与艺术综合研讨会
会议地点: 北京市
联系方式: cjds@htbr.cn

2012-10-19/21
中日友好医院国际肠胃外科高峰论坛
会议地点: 北京市
联系方式: lckyhy@126.com

2012-10-19/21
中华医学会第三次全国肝纤维化、肝硬化学术会议
会议地点: 郑州市
联系方式: lijiuyi@cma.org.cn

2012-10-21/11-10
第十四次全国中医肛肠学术交流大会
会议地点: 长沙市
联系方式: gcfh2012@163.com

2012-10-31/11-03
第十届中国介入放射学学术大会(2012CSIR)暨2012国际栓塞会议
会议地点: 南京市
联系方式: liufang@cyberzone.cn

2012-11-09/11
2012中国结直肠肛门外科学术会议暨中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组学术年会
会议地点: 广州市
联系方式: 15813300382

2012-11-16/18
2012中华消化病学年度讲坛
会议地点: 北京市
联系方式: cma_spa@163.com

2012-12-07/11
第12届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会暨2012内镜/介入/放射及肿瘤微创外科新技术国际论坛
会议地点: 昆明市
联系方式: 283409817@qq.com或7420hjh@sohu.com

• 志谢 •

志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

蔡开琳 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

程树群 副教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院, 天津市肝胆疾病研究所分子细胞室

戈之铮 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院消化科

管冬元 副教授
上海中医药大学基础医学院实验中医学教研室

何晓顺 教授
中山大学附属第一医院

何裕隆 教授
中山大学附属第一医院胃肠胰腺外科

黄志勇 教授
华中科技大学同济医院普外科

姜慧卿 教授
河北医科大学第二医院消化科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

金瑞 教授
首都医科大学附属北京佑安医院消化科

李涛 副主任医师
北京大学人民医院肝胆外科

李志霞 教授
首都医科大学附属北京同仁医院普外科

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

孙学英 教授
哈尔滨医科大学第一附属医院黑龙江省肝脾外科中心

汤朝晖 副主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学重点实验室

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

徐辉雄 教授
同济大学附属第十人民医院暨上海市第十人民医院超声科

徐泱 副主任医师
复旦大学附属中山医院肝外科复旦大学肝癌研究所

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨钦河 教授
暨南大学医学院中医系

袁友红 副教授
湖南省人民医院科研部(放射与介入科)

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院

张俊 副研究员
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

赵刚 副教授
协和医院胰腺病研究所

周国雄 主任医师
南通大学附属医院消化内科