

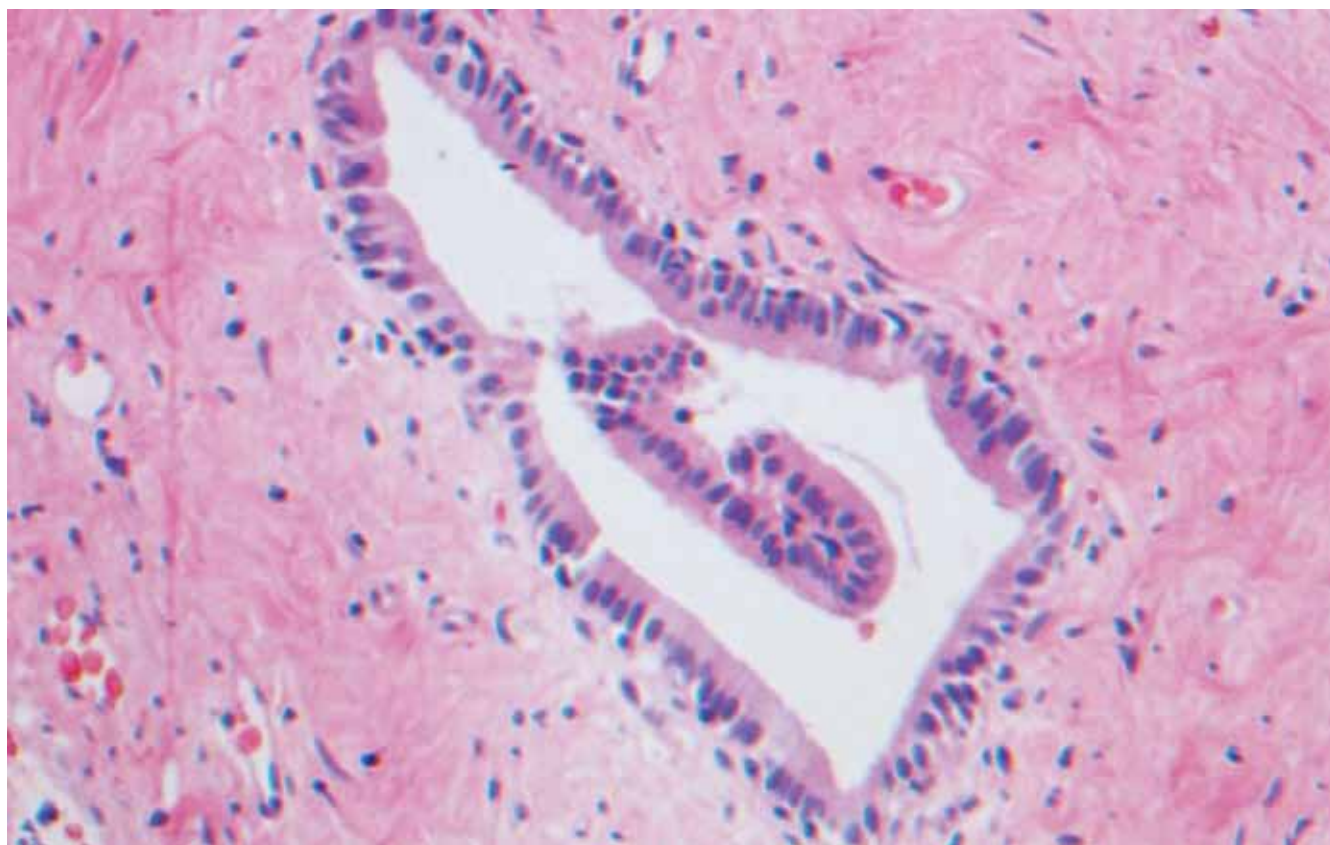
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)
CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2012 年 3 月 8 日 第 20 卷 第 7 期 (Volume 20 Number 7)



7 / 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®

编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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
张宗明教授
姚登福教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
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
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
樊晓明教授
房静远教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
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
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
陆伦根教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛高平教授
孟庆华教授
倪润洲教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
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
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
王晓艳副教授
夏冰教授
夏时海副教授
徐可树教授
杨建民教授

姚树坤教授
张国梁主任医师
张军教授
张小晋主任医师
张筱茵副教授
张志坚教授
郑培永副教授
郑鹏远教授
郑素军副主任医师
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

白雪巍副主任医师
蔡开琳副教授
蔡三军主任医师
曹杰主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏副主任医师
陈凇教授
陈汝福教授
陈亚军主任医师
陈钟教授
程爱国教授
程树群副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
丁义涛教授
杜顺达副教授
房林教授
傅红副教授
傅华群教授
傅志仁主任医师
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
何晓顺教授
何裕隆教授
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
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
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗教授
李旭副教授
李永翔教授
李志霞教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘建教授
刘颖斌主任医师
陆云飞教授
禄韶英副教授
吕云福教授
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
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
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙学英教授
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
田晓峰教授
汪波主任医师
汪根树副教授
王德盛副主任医师
王凤山教授
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
徐决副主任医师
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
于则利教授
禹正杨副教授
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
赵刚副教授
智绪亭教授
周伟平教授
邹小明教授

消化感染病学

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
高润平教授
高泽立副教授
龚国忠教授
管世鹤副教授
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
刘正稳教授
钱林学主任医师

世界华人消化杂志®

编辑委员会

孙殿兴主任医师
谭德明教授
汤华研究员
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
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
南极星教授
牛英才研究员
王富春教授
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
李璦教授
刘宝瑞教授
刘平教授
刘云鹏教授
沈克平主任医师
王阁教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
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
赵卫主任医师

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
袁友红副教授

消化中西医结合学

唐文富副教授
王学美研究员
魏睦新教授
杨钦河教授
张春虎副教授

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
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授

黄园教授
李刚教授
李君文研究员
李增山副教授
刘克辛教授
刘森副教授
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
田文静副教授
汪思应教授
王钦红教授
魏继福研究员
吴道澄教授
吴军研究员

吴俊华副教授
徐宁志研究员
许文燮教授
阴赅宏研究员
郁卫东副研究员
喻荣彬教授
周南进研究员
周素芳教授
周晓武副主任医师

消化病理学

杜祥教授
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
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 3 月 8 日 第 20 卷 第 7 期 (总第375期)

述 评

- 541 Akt介导VEGF信号通路在促进胃癌淋巴管新生中的作用
关润年, 周晓东

基础 研究

- 546 HCTB006联合5-FU对胃癌细胞系MKN28、7901的作用及其机制
张择伟, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣, 赵亚娟, 王巧梅
- 552 耳-体穴电针对家兔胆道功能的调节及迷走神经的作用
朱元根, 贲卉, 叶燕燕, 徐青燕
- 558 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响
葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖

临 床 研 究

- 563 SOCS2和STAT3蛋白的表达及其与胃癌生物学行为的关系
闫斌斌, 褚燕君, 李芳芳

文 献 综 述

- 568 食管内脏高敏感及其相关研究进展
孟庆伟, 许树长
- 574 胃癌干细胞的研究进展
刘龚孜子, 周鐔, 谢川, 杨楦, 吕农华
- 580 肛管直肠周围脓肿的手术治疗研究进展
李华山, 陈琴

研 究 快 报

- 585 回直肠吻合分流术对慢传输型便秘大鼠血浆SP及VIP的影响
张卫平, 江滨, 霍明东, 丁曙晴, 吴银亚, 徐速, 皇甫少华

临 床 经 验

- 590 HIF-1 α 、Tiam1表达对食管癌侵袭、淋巴结转移以及放疗的影响
范小玲, 刘文其, 毛艳, 康敏
- 596 64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值
林家威, 黄顺荣, 吴东波, 徐胜, 钟晓刚, 周小燕
- 601 ER81在GISTs中的表达与临床病理因素及CD117、ki-67的相关性
谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛
- 605 自身免疫性肝病活检组织病理学特征分析109例
尧颖, 徐智媛, 高建鹏, 申丽娟, 王辉, 龙云, 杨晋辉
- 610 AFP、h-TERT及VEGF基因在肝细胞癌患者外周血中的诊断价值
邱谢武, 于聪慧, 聂洪峰, 王剑飞, 奈超, 王伟
- 615 射频消融治疗肝内血管旁转移瘤24例
赵健, 畅智慧, 马羽佳, 单明, 刘兆玉
- 619 早期集束化治疗对急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后的影响
逯锦涛, 张津华, 林磊, 罗松平, 张艳凯, 何勇, 段宝民

病 例 报 告

- 622 食管结核合并结核性腹膜炎1例
崔敏虎, 任粉玉, 张媛, 朴熙绪

附 录	624 《世界华人消化杂志》投稿须知 629 2012年国内国际会议预告
志 谢	630 志谢世界华人消化杂志编委
消 息	545 《世界华人消化杂志》外文字符标准 557 《世界华人消化杂志》参考文献要求 584 《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》 589 《世界华人消化杂志》修回稿须知 595 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 600 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.694 604 《世界华人消化杂志》出版流程 614 《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆2008年版《中文核心期刊要目总览》
封面故事	尧颖, 徐智媛, 高建鹏, 申丽娟, 王辉, 龙云, 杨晋辉. 自身免疫性肝病活检组织病理学特征分析109例. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 605-609 http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/605.asp
本期责任人	编务 周媛; 送审编辑 李军亮, 张姗姗; 组版编辑 何基才; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 张姗姗; 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

世界华人消化杂志 Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (旬刊) 创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2012-03-08 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胃肠内科 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
---	---	---

World Chinese Journal of Digestology

March 2012 Contents in Brief Volume 20 Number 7

EDITORIAL	541 Role of Akt-mediated VEGF signaling pathway in lymphangiogenesis in gastric cancer <i>Guan RN, Zhou XD</i>
BASIC RESEARCH	546 Effect of combined HCTB006 and 5-fluorouracil on the growth of human gastric cancer cell lines SGC-7901 and MKN28 <i>Zhang ZW, Ning SB, Shen EY, Guo LM, Zhao YJ, Wang QM</i> 552 Regulatory effect of electroacupuncture at auriculo-body acupoints on the functions of the biliary system and actions of the vagus nerve <i>Zhu YG, Ben H, Ye YY, Xu QY</i> 558 Effect of ethyl pyruvate on high mobility group box 1 protein expression and serum cytokine levels in rats with experimental colitis <i>Ge WS, Wu JX, Chen YW, Fan JG, Hu Y</i>
CLINICAL RESEARCH	563 Relationship between expression of SOCS2 and STAT3 and biologic behaviors of gastric carcinoma <i>Yan BB, Chu YJ, Li FF</i>
REVIEW	568 Advances in research of esophageal visceral hypersensitivity <i>Meng QW, Xu SC</i> 574 Recent advances in research of gastric cancer stem cells <i>Liu GMZ, Zhou C, Xie C, Yang Z, Lv NH</i> 580 Recent progress in surgical management of perianal abscess <i>Li HS, Chen Q</i>
RAPID COMMUNICATION	585 Effect of colonic bypass with ileorectal anastomosis on plasma levels of SP and VIP in rats with slow transit constipation <i>Zhang WP, Jiang B, Huo MD, Ding SQ, Wu YY, Xu S, Huangfu SH</i>
CLINICAL PRACTICE	590 Association of HIF-1α and Tiam1 expression with tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in patients with esophageal carcinoma <i>Fan XL, Liu WQ, Mao Y, Kang M</i> 596 Value of 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning for preoperative evaluation of lymph node dissection in patients with gastric cancer <i>Lin JW, Huang SR, Wu DB, Xu S, Zhong XG, Zhou XY</i> 601 Correlation of ER81 expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in GISTs <i>Xie T, Zhang XF, Guo DP, Zhai ET</i> 605 Histopathological changes in the liver of patients with autoimmune liver diseases: an analysis of 109 cases <i>Yao Y, Xu ZY, Gao JP, Shen LJ, Wang H, Long Y, Yang JH</i> 610 Diagnostic value of AFP, h-TERT and VEGF mRNAs in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma <i>Qiu XW, Yu CH, Nie HF, Wang JF, Nai C, Wang W</i> 615 Radiofrequency ablation for liver metastases in contact with blood vessels: an analysis of 24 cases <i>Zhao J, Chang ZH, Ma YJ, Shan M, Liu ZY</i> 619 Early bundle therapy improves the prognosis of patients with severe acute pancreatitis and septic shock

	<i>Lu JT, Zhang JH, Lin L, Luo SP, Zhang YK, He Y, Duan BM</i>
CASE REPORT	622 Esophageal tuberculosis with tuberculous peritonitis: a case report <i>Cui MH, Ren FY, Zhang Y, Piao XX</i>
APPENDIX	624 Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> 629 Meeting events calendar in 2012
ACKNOWLEDGMENT	630 Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Yao Y, Xu ZY, Gao JP, Shen LJ, Wang H, Long Y, Yang JH.</i> Histopathological changes in the liver of patients with autoimmune liver diseases: an analysis of 109 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(7): 605-609 http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/605.asp
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Yuan Zhou</i> Review Editor: <i>Jun-Liang Li, Shan-Shan Zhang</i> Electronic Page Editor: <i>Ji-Cai He</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Shan-Shan Zhang</i> Proof Editor: <i>Jun-Liang Li</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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 March 8, 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*

Akt介导VEGF信号通路在促进胃癌淋巴管新生中的作用

关润年, 周晓东

关润年, 周晓东, 南昌大学第一附属医院 江西省南昌市 330006

周晓东, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的病因与预防研究。

作者贡献分布: 本文综述由关润年完成; 周晓东审校。

通讯作者: 周晓东, 副教授, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. kingpnin@163.com

电话: 0791-8692505

收稿日期: 2011-11-15 修回日期: 2011-12-19

接受日期: 2012-01-16 在线出版日期: 2012-03-08

Role of Akt-mediated VEGF signaling pathway in lymphangiogenesis in gastric cancer

Run-Nian Guan, Xiao-Dong Zhou

Run-Nian Guan, Xiao-Dong Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Dong Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. kingpnin@163.com

Received: 2011-11-15 Revised: 2011-12-19

Accepted: 2012-01-16 Published online: 2012-03-08

Abstract

Tumor lymphangiogenesis plays a vital role in lymphatic metastasis of solid tumors and is an important index for evaluation of prognosis. However, due to the lack of understanding of lymphatic endothelium-specific factors and the limitation of detection techniques, the specific mechanisms of lymphatic metastasis and molecule pathways involved in tumor lymphangiogenesis are not well understood. Akt signal pathway is an important transduction pathway that is closely related with the occurrence, proliferation, anti-apoptosis and metastasis of tumors. It has been found that Akt signaling has a close relationship with VEGF signal pathway and mediates lymphatic metastasis or tumor lymphangiogenesis. This article will summarize the role of Akt-mediated VEGF signaling pathway in lymphangiogenesis in gastric cancer.

Key Words: Lymphangiogenesis; Akt; Tumor metastasis

Guan RN, Zhou XD. Role of Akt-mediated VEGF signaling pathway in lymphangiogenesis in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 541-545

摘要

随着研究的深入, 肿瘤淋巴管新生已被证实, 在实体肿瘤淋巴转移途径中起着至关重要的作用, 并可作为一个评价肿瘤预后的重要指标。但长期以来由于缺乏对淋巴管内皮特异因子和淋巴管检测技术的认识, 对淋巴管转移具体机制与肿瘤淋巴管新生分子途径尚未完全明确。Akt信号通路是细胞内一条重要的信号传导通路, 与肿瘤发生、增殖、抗凋亡、转移等密切相关。近年来发现Akt在介导VEGF信号通路与肿瘤淋巴管转移或肿瘤淋巴管新生的也存在着密切关系。本文对Akt信号通路在胃癌淋巴管新生中重要作用与研究进展作一综述。

关键词: 淋巴管新生; Akt; 肿瘤转移

关润年, 周晓东. Akt介导VEGF信号通路在促进胃癌淋巴管新生中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20(7): 541-545

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/541.asp>

0 引言

目前手术切除协同区域淋巴结清除是治疗胃癌的主要手段之一, 但其疗效与预后并不理想。肿瘤的转移与术后复发是影响胃癌治疗的疗效与预后的主要原因。在很多实体肿瘤中淋巴转移早于血管转移, 胃癌也不例外, 这可能与淋巴管本身薄、不连续性、低压的属性有关。研究证实胃癌淋巴结转移个数与淋巴结转移率与术后存活期相关, 淋巴结转移可作为影响胃癌预后的独立危险因素^[1,2]。Zhu等^[3]的研究更提示淋巴管转移是早期胃部术后复发的主要原因之一。因此, 肿瘤淋巴管转移及其调控机制的研究对于了解肿瘤的发生发展机制乃至治疗具有迫切而现实的意义。此外, 近年来研究发现肿瘤淋巴管新生在实体肿瘤淋巴转移机制中起着重要作用, 并证实淋巴管新生与Akt信号转导通路存在

■背景资料

Akt已被证实, 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用, 而淋巴管新生在肿瘤的发展及预后中的作用不容忽视。近年来越来越多研究证实Akt的活化与肿瘤淋巴管新生相关。

■同行评议者

徐宁志, 研究员, 中国医学科学院肿瘤医院

■研发前沿

近年来随着对肿瘤淋巴管新生分子机制的研究深入, 针对淋巴新生分子通路的靶向治疗已成为国内外的研究热点。

密切的关系. 通过抑制PI3K/Akt信号通路抗淋巴管新生与肿瘤淋巴管转移的已成为治疗靶点研究的新热点。

1 Akt信号转导通路简介

Akt也称蛋白激酶B, 结构由N端包含能与磷脂酰肌醇结合的PH结构域、催化结构域和调节结构域构成, 其相对分子量约为56 kDa, 位于PI3K/AKT信号通路的核心部位. Akt的激活需接受其上游因子3-磷酸肌醇激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)的调控. 各种生长因子作用于细胞表面酪氨酸蛋白激酶偶联受体和G蛋白偶联受体等从而激活PI3K, 后者活化的结果是生成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3). PIP3作为细胞第二信使, 在细胞膜与Akt结合, 并使其获得自身催化活性, 在3-磷酸肌醇依赖性蛋白1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(the mammalian target of rapamycin complex (mTORC)-2)作用下分别使Thr308和Ser473残基磷酸化而完全活化^[4,5]. 随后活化的Akt转移到细胞质或细胞核, 作用于下游的蛋白, 如mTORC1、P21、p27kip1、GSK3、c-Myc和cyclin D1、FasL和Bim和抑制凋亡蛋白BAD和DAX等, 从而对细胞增殖、生存、代谢、凋亡起到调节作用. 此外, 还可通过诱导细胞HIF-1与血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达使肿瘤血管与淋巴管新生实现对肿瘤转移的调控等。

目前, Akt过活化与多种肿瘤恶性表型相关已得到证实. 研究还发现在胰腺癌的小鼠模型中, 雷帕霉素可显著减少肿瘤淋巴管的生成, 从而抑制肿瘤的淋巴转移^[6]. Zhang等^[7]通过用短发夹RNA技术下调胰岛素受体表达, 使Akt的激活减少, 可使肿瘤生长与淋巴新生减少, 其结果与VEGF-C的表达下调一致. Tsutsui等^[8]发现Akt的表达与VEGF-C以及淋巴管密度相关, 认为Akt激活通过增加VEGF-C的表达来诱导淋巴管新生. Hu等^[9]发现可用鱼藤素下调Akt从而抑制VEGF-D诱导的淋巴管新生. 至今越来越多的研究提示VEGF信号途径介导的淋巴管新生受Akt信号通路调节。

2 VEGF信号通路介导的胃癌淋巴管新生

经过近年对淋巴管识别技术的探索与研究, 淋巴管注射法、酶组织化学染色方法、电镜技

术、放射性核素示踪技术、免疫组织化学方法等淋巴管识别技术的已趋成熟. 但以免疫组织化学染色法最为精确和简单, 特别与血管内皮细胞相鉴别方面. 目前最常用的淋巴管特异性标志物有D2-40、podoplanin、prox-1、淋巴管透明质酸盐受体-1(hyaluronan receptor-1, LYVE-1)和VEGFR-3等. D2-40是一种能与癌胚抗原M2A特异性结合的单克隆抗体, 最初在生殖细胞肿瘤表面被发现, 是一种高选择性的淋巴内皮标志物. 有研究将LYVE-1、podoplanin、Prox-1、D2-40和VEGFR-3进行对比, 结果发现D2-40明显比其他标记物所染肿瘤内淋巴管量更多, 说明D2-40较其他淋巴内皮细胞标记物的敏感性更高^[10,11]. 随着对淋巴管识别技术与淋巴管特异识别因子的认识以及在动物实验和临床病理研究中的广泛应用, 实体肿瘤淋巴转移已日益受到重视。

实体肿瘤组织环境存在高间质压力, 可影响肿瘤细胞进入淋巴管. 肿瘤细胞一般可通过侵蚀已存在的淋巴管和诱导淋巴管新生的方式进入淋巴管. 研究表明大多数实体肿瘤淋巴转移有赖于淋巴管新生. 后者受VEGF-C/VEGF-D及VEGFR-3, 胰岛素样生长因子-1/2(insulin-like growth factor-1/-2, IGF-1/-2)、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、神经生长因子-4等分子的生长介导与调控^[12-18]. 但目前研究多数认为VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3信号途径尤为重要. 认为最具代表性的淋巴管生成因子是VEGF-C和VEGF-D^[12,13,19-21]. 两者都属于VEGF家族, VEGF家族是内皮细胞的特异性有丝分裂原, 是一类多肽生长因子, 能增强内皮细胞的生存能力, 促进有丝分裂, 增强趋化性和血管渗透性. VEGF-C与VEGF-D在结构上都含有VEGF同源结构域VHD(含受体结合位点). VEGFR-3是VEGF-C和VEGF-D的特异性受体, 在成体组织中, VEGFR-3表达于淋巴管内皮细胞上和少量肿瘤血管上. 在多种恶性肿瘤浸润组织与基质细胞都发现VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3的高表达^[22]. 研究表明VEGF-C/VEGF-D与肿瘤淋巴管转移、淋巴管密度、肿瘤浸润深度及预后密切相关^[8,12,19,23,24]. Onogawa等对黏膜下层浸润胃癌样本检测发现, VEGF-C表达与淋巴浸润、淋巴转移相关, 在未分化型胃癌, VEGF-C阴性表达提示无淋巴转移, VEGF-C阳性表达才提示有淋巴转移^[25]. Wang等^[26]对123例胃癌研究

■相关报道

Zhou等指出淋巴新生有赖于Akt信号通路的活化, 并可作为评价肿瘤预后的指标。

中也得到类似的结果,提示瘤周淋巴结密度与VEGF-C、VEGF-D、VEGFR3表达强度呈正相关。另外体外及在体实验验证了VEGF-C/D促进淋巴管新生和肿瘤淋巴转移的作用^[14,27,28]。Ari-gami等^[29]对80例早期胃癌进行研究发现,23.8%的病例存在淋巴结微转移,VEGF-C/D的表达与淋巴结的微转移具有高度的一致性,因此认为检测VEGF-C/-D的表达可以用来预测早期胃癌的淋巴结微转移。VEGF-C/D通过其特异性受体VEGFR-3结合产生活化信号,诱导淋巴管内皮细胞增殖、迁徙,促进瘤内及瘤周淋巴管新生。此作用可被VEGFR-3抑制剂或RNA干扰技术所阻断^[22,30]。VEGF-C还可调控肿瘤细胞周围原发淋巴管内皮细胞之间相互旁分泌的关系,使原有淋巴管增生、扩张并与新生淋巴管连接、再通,使肿瘤细胞易于侵入淋巴管,向外扩散^[22]。

3 Akt信号转导通路在胃癌淋巴管新生的作用

VEGF-C/VEGF-D与VEGFR-3信号途径在肿瘤淋巴管新生中起着关键的作用。但对于该途径的调节,特别是VEGF-C/VEGF-D的调节仍不清楚。但现有研究发现VEGF-C/VEGF-D及VEGFR-3、IGF-1/-2、FGF-2、IL-2、神经生长因子-4等分子对淋巴管新生的作用都是间接或直接地通过Akt信号转导通路来实现的。Matsuo等^[14]报道FGF-2促进大鼠淋巴内皮细胞新生的作用有赖于mTOR/p70S6信号通路的活化,提示mTOR/p70S6活化信号通路在淋巴管新生中扮演重要的角色。Murayama等^[31]通过原位胃癌组织的研究发现pmTOR的表达与胃癌的浸润、淋巴结转移及肿瘤分期皆密切相关。Yu等^[32]的研究更揭示了pmTOR的表达是预测淋巴管转移与胃癌预后的独立预测因子。近期Zhou等^[33]也证实Akt信号通路是淋巴管网形成、重塑与发展所必需的。Li等^[34]在胃癌细胞中通过腺病毒使胰岛素-1受体显性失活,从而使Akt活化减少,结果导致淋巴管新生受抑制,研究中还结合贝伐单抗得到高效抑制种植肿瘤的结果。Yoo等^[35]也通过抑制Akt信号通路阻断了胃癌淋巴管新生;该项研究提供了Akt信号通路参与肿瘤淋巴管新生乃至淋巴结转移的直接证据。

4 针对Akt信号转导通路对淋巴管新生靶向治疗

既然Akt信号转导通路在肿瘤淋巴管新生及肿瘤淋巴管转移途径的作用如此重要,那么阻断Akt信号通路上的分子对淋巴管新生有什么样

的作用? Matsuo等^[15]分别利用PI3K的抑制剂LY492002和mTOR的抑制剂雷帕霉素发现可使FGF-2诱导淋巴管的形成受抑制。Kobayashi等^[6]在体内外实验中利用雷帕霉素作用于Akt信号通路可使VEGF-C的表达下调并抑制淋巴管新生和肿瘤淋巴管转移。Mouta-Bellum等^[36]删除PI3K调节亚基的基因PIK3r1可使VEGF-C表达下调,阻碍淋巴管发芽与成熟,并引起淋巴管畸形。另外,一些药物也可通过抑制Akt的活化从而抑制VEGF-C和(或)VEGF-D诱导的淋巴管新生与淋巴管转移,如苏尼替尼、和厚朴酚等^[19,21]。以上种种研究提示通过阻断Akt信号通路来阻断VEGF信号途径介导的淋巴管新生已成为研究人员针对实体肿瘤淋巴管转移治疗研究的热点。

5 结论

鉴于Akt信号转导通路在肿瘤淋巴管新生以及在肿瘤发生、增殖、抗凋亡中发挥着至关重要的作用,目前对Akt信号转导通路的研究越来越受关注。但现阶段人们对PI3K/Akt信号通路与淋巴管新生之间的关系仍存在很多盲区,比如Akt信号转导通路在肿瘤淋巴管新生中的具体作用机制及调节机制,以及PI3K/Akt信号通路与VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3分子途径交互作用乃至对其他淋巴生长因子的交互的作用等仍不甚清楚。期待对该通路的研究深入,全面了解其在肿瘤发生、发展特别是肿瘤淋巴管新生和淋巴管转移的作用机制,为针对该通路的肿瘤诊断及靶向治疗等提供理论依据。

6 参考文献

- 1 Liu C, Lu P, Lu Y, Xu H, Wang S, Chen J. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 200
- 2 Kim JJ, Song KY, Hur H, Hur JI, Park SM, Park CH. Lymph node micrometastasis in node negative early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 409-414
- 3 Zhu M, Li MY, Wu BY. [Factors for the recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2011; 50: 366-369
- 4 Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307: 1098-1101
- 5 Hresko RC, Mueckler M. mTOR.RICTOR is the Ser473 kinase for Akt/protein kinase B in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 40406-40416
- 6 Kobayashi S, Kishimoto T, Kamata S, Otsuka M, Miyazaki M, Ishikura H. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci* 2007; 98: 726-733
- 7 Zhang H, Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, Sachdev

■创新盘点

本文针对Akt介导VEGF信号通路促进肿瘤淋巴管新生进行综述,探讨通过Akt信号通路来调节胃癌淋巴管新生的研究进展。

■应用要点

本文总结了近年来关于Akt信号通路、VEGF信号通路与淋巴管新生之间关系的研究,有利于了解淋巴管新生的分子机制及针对其的靶向治疗。

- D, Yee D. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010; 29: 2517-2527
- 8 Tsutsui S, Matsuyama A, Yamamoto M, Takeuchi H, Oshiro Y, Ishida T, Maehara Y. The Akt expression correlates with the VEGF-A and -C expression as well as the microvessel and lymphatic vessel density in breast cancer. *Oncol Rep* 2010; 23: 621-630
- 9 Hu J, Ye H, Fu A, Chen X, Wang Y, Chen X, Ye X, Xiao W, Duan X, Wei Y, Chen L. Deguelin--an inhibitor to tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by downregulation of vascular endothelial cell growth factor-D in lung tumor model. *Int J Cancer* 2010; 127: 2455-2466
- 10 Van der Auwera I, Van den Eynden GG, Colpaert CG, Van Laere SJ, van Dam P, Van Marck EA, Dirix LY, Vermeulen PB. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7637-7642
- 11 Ozmen F, Ozmen MM, Ozdemir E, Moran M, Seçkin S, Guc D, Karaagaoglu E, Kansu E. Relationship between LYVE-1, VEGFR-3 and CD44 gene expressions and lymphatic metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3220-3228
- 12 Gou HF, Chen XC, Zhu J, Jiang M, Yang Y, Cao D, Hou M. Expressions of COX-2 and VEGF-C in gastric cancer: correlations with lymphangiogenesis and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 14
- 13 Issaka RB, Oommen S, Gupta SK, Liu G, Myers JL, Ryu JH, Vlahakis NE. Vascular endothelial growth factors C and D induces proliferation of lymphangioma cells through autocrine crosstalk with endothelium. *Am J Pathol* 2009; 175: 1410-1420
- 14 Björndahl M, Cao R, Nissen LJ, Clasper S, Johnson LA, Xue Y, Zhou Z, Jackson D, Hansen AJ, Cao Y. Insulin-like growth factors 1 and 2 induce lymphangiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15593-15598
- 15 Matsuo M, Yamada S, Koizumi K, Sakurai H, Saiki I. Tumour-derived fibroblast growth factor-2 exerts lymphangiogenic effects through Akt/mTOR/p70S6kinase pathway in rat lymphatic endothelial cells. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1748-1754
- 16 Hammer T, Tritsarlis K, Hübschmann MV, Gibson J, Nisato RE, Pepper MS, Dissing S. IL-20 activates human lymphatic endothelial cells causing cell signalling and tube formation. *Microvasc Res* 2009; 78: 25-32
- 17 Larrieu-Lahargue F, Welm AL, Thomas KR, Li DY. Netrin-4 induces lymphangiogenesis in vivo. *Blood* 2010; 115: 5418-5426
- 18 Sachdev D, Zhang X, Matise I, Gaillard-Kelly M, Yee D. The type I insulin-like growth factor receptor regulates cancer metastasis independently of primary tumor growth by promoting invasion and survival. *Oncogene* 2010; 29: 251-262
- 19 Kodera Y, Katanasaka Y, Kitamura Y, Tsuda H, Nishio K, Tamura T, Koizumi F. Sunitinib inhibits lymphatic endothelial cell functions and lymph node metastasis in a breast cancer model through inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 3. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R66
- 20 Spinella F, Garrafa E, Di Castro V, Rosanò L, Nicotra MR, Caruso A, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 stimulates lymphatic endothelial cells and lymphatic vessels to grow and invade. *Cancer Res* 2009; 69: 2669-2676
- 21 Wen J, Fu AF, Chen LJ, Xie XJ, Yang GL, Chen XC, Wang YS, Li J, Chen P, Tang MH, Shao XM, Lu Y, Zhao X, Wei YQ. Liposomal honokiol inhibits VEGF-D-induced lymphangiogenesis and metastasis in xenograft tumor model. *Int J Cancer* 2009; 124: 2709-2718
- 22 He Y, Rajantie I, Pajusola K, Jeltsch M, Holopainen T, Yla-Herttuala S, Harding T, Jooss K, Takahashi T, Alitalo K. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res* 2005; 65: 4739-4746
- 23 Wang XL, Ai ZS, Fang JP, Tang RY, Chen XM. [Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF)-A, -C and -D and their prognostic significance and relationship with angio- and lymphangiogenesis in gastric cancer]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2008; 30: 837-843
- 24 Sugiura T, Inoue Y, Matsuki R, Ishii K, Takahashi M, Abe M, Shirasuna K. VEGF-C and VEGF-D expression is correlated with lymphatic vessel density and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: Implications for use as a prognostic marker. *Int J Oncol* 2009; 34: 673-680
- 25 Onogawa S, Kitada Y, Amioka T, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ochiiumi T, Kimura S, Kuwai T, Tanaka S, Chayama K. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in early gastric carcinoma: correlation with clinicopathological parameters. *Cancer Lett* 2005; 226: 85-90
- 26 Wang XL, Fang JP, Tang RY, Chen XM. Different significance between intratumoral and peritumoral lymphatic vessel density in gastric cancer: a retrospective study of 123 cases. *BMC Cancer* 2010; 10: 299
- 27 Hoshida T, Isaka N, Hagendoorn J, di Tomaso E, Chen YL, Pytowski B, Fukumura D, Padera TP, Jain RK. Imaging steps of lymphatic metastasis reveals that vascular endothelial growth factor-C increases metastasis by increasing delivery of cancer cells to lymph nodes: therapeutic implications. *Cancer Res* 2006; 66: 8065-8075
- 28 Kopfstein L, Veikkola T, Djonov VG, Baeriswyl V, Schomber T, Strittmatter K, Stacker SA, Achen MG, Alitalo K, Christofori G. Distinct roles of vascular endothelial growth factor-D in lymphangiogenesis and metastasis. *Am J Pathol* 2007; 170: 1348-1361
- 29 Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, Yanagita S, Ehi K, Arima H, Mataka Y, Nakajo A, Ishigami S, Aikou T. Vascular endothelial growth factor-C and -D expression correlates with lymph node micro-metastasis in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99: 148-153
- 30 Sun P, Gao J, Liu YL, Wei LW, Wu LP, Liu ZY. RNA interference (RNAi)-mediated vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) reduction interferes with lymphangiogenesis and enhances epirubicin sensitivity of breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 308: 161-168
- 31 Murayama T, Inokuchi M, Takagi Y, Yamada H, Kojima K, Kumagai J, Kawano T, Sugihara K. Relation between outcomes and localisation of p-mTOR expression in gastric cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 782-788
- 32 Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, Jia Z, Li

- Q, Yao JC, Xie K. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1821-1829
- 33 Zhou F, Chang Z, Zhang L, Hong YK, Shen B, Wang B, Zhang F, Lu G, Tvorogov D, Alitalo K, Hemmings BA, Yang Z, He Y. Akt/Protein kinase B is required for lymphatic network formation, remodeling, and valve development. *Am J Pathol* 2010; 177: 2124-2133
- 34 Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Min Y, Ohashi H, Ii M, Arimura Y, Endo T, Lee CT, Carbone DP, Imai K, Shinomura Y. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45. *Cancer* 2011; 117: 3135-3147
- 35 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070
- 36 Mouta-Bellum C, Kirov A, Miceli-Libby L, Mancini ML, Petrova TV, Liaw L, Prudovsky I, Thorpe PE, Miura N, Cantley LC, Alitalo K, Fruman DA, Vary CP. Organ-specific lymphangiectasia, arrested lymphatic sprouting, and maturation defects resulting from gene-targeting of the PI3K regulatory isoforms p85alpha, p55alpha, and p50alpha. *Dev Dyn* 2009; 238: 2670-2679

■同行评价

本文就Akt介导VEGF信号通路促进胃癌淋巴管新生中的作用进行综述,重点阐明了针对Akt信号通路来实现对淋巴管新生的靶向治疗。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

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, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}¹, V_{max}不能写成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, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

HCTB006联合5-FU对胃癌细胞系MKN28、7901的作用及其机制

张择伟, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣, 赵亚娟, 王巧梅

■背景资料

胃癌一经发现大多数处于晚期, 且治疗手段以化疗为主, 但目前胃癌化疗没有统一方案, 如何通过药物联合增加肿瘤细胞的凋亡是研究的关键。

张择伟, 河北北方学院 河北省张家口市 175000
宁守斌, 中国人民解放军北京空军总医院消化内科 北京市 100142
沈恩允, 郭雷鸣, 赵亚娟, 王巧梅, 北京同为时代技术有限公司 北京市 100176
张择伟, 硕士, 主要从事胃癌基础研究。
作者贡献分布: 此课题设计由宁守斌完成; 张择伟完成实验主要内容, 并归纳整理; 沈恩允与郭雷鸣负责信息采集; 赵亚娟与王巧梅负责数据分析。
通讯作者: 宁守斌, 副主任医师, 100142, 北京市, 中国人民解放军北京空军总医院消化内科。ningshou-bin@163.com
收稿日期: 2011-10-14 修回日期: 2012-01-29
接受日期: 2012-02-15 在线出版日期: 2012-03-08

Effect of combined HCTB006 and 5-fluorouracil on the growth of human gastric cancer cell lines SGC-7901 and MKN28

Ze-Wei Zhang, Shou-Bin Ning, En-Yun Shen, Lei-Ming Guo, Ya-Juan Zhao, Qiao-Mei Wang

Ze-Wei Zhang, Hebei North University, Zhangjiakou 175000, 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, Ya-Juan Zhao, Qiao-Mei Wang, Cotimes Biotech Corporation, Beijing 100176, 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: 2011-10-14 Revised: 2012-01-29
Accepted: 2012-02-15 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of combined anti-human death receptor 5 (DR5) monoclonal antibody HCTB006 and 5-fluorouracil (5-FU) on the growth of human gastric cancer cell lines SGC-7901 and MKN28 and to explore possible mechanisms involved.

METHODS: The ability of HCTB006 and 5-FU, alone or in combination, to inhibit the proliferation of SGC-7901 and MKN28 cells was measured by ATP-Lite assay. The expression of DR5 on the surface of gastric cancer cells was exam-

ined by flow cytometry. The level of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) and caspase 3 in treated cells was detected by Western blot.

RESULTS: SGC-7901 and MKN28 cells were less sensitive to HCTB006. Concentration- and time-dependent cytotoxicity of 5-FU was exhibited in SGC-7901 and MKN28 cells. The combination of 5-FU and HCTB006 exhibited a synergistic effect on the proliferation of SGC 7901 and MKN28 cells. The positive rates of DR5 expression on the surface of SGC-7901 and MKN28 cells were 93.8% and 87.7%, respectively. Western blot analysis revealed that combined HCTB006 and 5-FU induced XIAP degradation and caspase 3 activation.

CONCLUSION: The combination of 5-FU and HCTB006 exhibited a synergistic effect on the growth of SGC-7901 and MKN28 cells possibly via a mechanism associated with XIAP degradation. The *in vitro* sensitivity of gastric cancer cells to HCTB006 has no direct association with DR5 expression.

Key Words: Death receptor 5; Combination agents; X-linked inhibitor of apoptosis; Gastric cancer

Zhang ZW, Ning SB, Shen EY, Guo LM, Zhao YJ, Wang QM. Effect of combined HCTB006 and 5-fluorouracil on the growth of human gastric cancer cell lines SGC-7901 and MKN28. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 546-551

摘要

目的: 探讨肿瘤坏死因子相关诱导配体受体 (DR5) 的单克隆抗体HCTB006联合5-FU对入胃癌细胞系7901、MKN28的作用以及机制。

方法: 用ATPlite法检测HCTB006单药组、5-FU单药组及两药物合用对胃癌细胞存活率的影响, 研究两者之间的关系; 采用流式细胞技术检测胃癌细胞系7901以及MKN28表面DR5的表达水平; Western blot检测上述3组用药后胃癌细胞内XIAP, caspase3的变化。

■同行评议者

张俊, 副研究员, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

结果: 胃癌细胞系7901、MKN28对HCTB006不敏感; 5-FU对二者的增殖抑制作用具有时间以及浓度依赖效应; 联合用药组具有很好的协同抑制胃癌细胞系增殖的效果, 且具有浓度依赖效应, 与给药次序无关. 流式细胞技术检测胃癌细胞系7901, MKN28表面死亡受体DR5的表达依次为: 93.8%以及87.7%. 免疫印记结果表明, 联合用药组可以引发胃癌细胞内凋亡抑制蛋白XIAP的降解, 激活最终凋亡执行蛋白caspase3, 引起细胞死亡.

结论: HCTB006与5-FU联合应用具有协同杀伤胃癌细胞的作用. 胃癌细胞7901、MKN28对于HCTB006的敏感程度与细胞表面DR5的表达量不相关; 联合用药作用机制可能与细胞内抑制凋亡蛋白XIAP降解有关.

关键词: 死亡受体5; 药物联合; 连锁凋亡抑制蛋白; 胃癌

张择伟, 宁守斌, 沈恩允, 郭雷鸣, 赵亚娟, 王巧梅. HCTB006联合5-FU对胃癌细胞系MKN28、7901的作用及其机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 546-551

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/546.asp>

0 引言

胃癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 全球每年新发病例数占新发癌症病例总数的17%^[1]. 胃癌一经发现大多数处于晚期, 且治疗手段以化疗为主, 但目前胃癌化疗没有统一方案, 如何通过药物联合增加肿瘤细胞的凋亡是研究的关键. 而胃癌的靶向药物治疗提供了新的治疗思路, 其中针对肿瘤细胞表面死亡受体DR5的抗体药物是目前研究热点, 它能够选择性地诱导肿瘤细胞或转化细胞发生凋亡, 而对正常细胞无明显毒性^[2]. 本实验室通过研究DR5单克隆抗体HCTB006联合5-FU作用于胃癌细胞系7901, MKN28, 观察其联合应用有无协同杀伤肿瘤细胞的作用, 并初步探讨其可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞系MKN28, 7901购自美国模式菌种收藏所(ATCC); 将胃癌细胞系MKN28, 7901培养于含有100 mL/L的胎牛血清, 0.1%青霉素+链霉素的DMEM培养基中, 置于孵箱内, 37 °C, 50 mL/L CO₂, 饱和湿度下培养, 实验时取对数生长期的细胞. 抗人DR5单克隆抗体HCTB006由北京同为时代公司提供; caspase3购自sellsignaling公司; XIAP, 山羊抗鼠单克隆抗体

以及ECL显影试剂盒均购自Santa Cruz公司; 胃癌细胞培养材料、胎牛血清购自GIBCO公司; ATPlite检测试剂盒购自美国PerkinElmer公司; 羊抗人IgG(H+L)RPE、羊抗人RPE购自Southern Biotech公司; 5-FU为上海旭东海普药业有限公司产品. 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; 流式细胞仪(Cytomics™ FC500)为美国Beckman Coulter公司生产; 垂直电仪以及电转装置为Thermo EC公司产品.

1.2 方法

1.2.1 ATPlite法检测HCTB006与5-FU联合应用对胃癌细胞系MKN28, 7901的杀伤^[3]: 取对数生长期胃癌细胞系MKN28, 7901, 胰酶消化后, 细胞计数, 3000个/孔铺于96孔板中培养过夜. 药物分为4组: HCTB006单药组, 5-FU单药组, HCTB006+5-FU联合用药组以及空白对照组. HCTB006U药物浓度梯度为: 500 ng/L, 250 ng/L, 125 ng/L, 62.5 ng/L, 31.25 ng/L, 15.625 ng/L; 5-FU药物浓度为: 500 μmol/L, 400 μmol/L, 300 μmol/L, 200 μmol/L, 100 μmol/L, 50 μmol/L, 联合用药为各单药浓度梯度的联合. 联合用药组给药次序为: 序贯给药, 5-FU预处理24 h之后加入HCTB006组共同作用24 h; 同时给药组: 两药同时作用48 h. ATPlite检测细胞存活率. 每孔加入50 μL细胞裂解液, 震荡3 min; 吸取裂解上清50 μL于酶标板中; 在酶标板中加入25 μL的发光液, 震荡10 s后, 避光静置3 min. 将孵育好的酶标板放入发光仪, 读取发光值. 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%. 实验重复3次, 取平均值.

1.2.2 流式细胞术检测胃癌细胞系MKN28, 7901死亡受体DR5的表达: 收集对数生长期的细胞, 用含2% FBS的预冷PBS洗液1 500 r/min, 4 min, 洗1次, 调整细胞密度为 2×10^6 个/mL, 分50 μL/孔加入96孔圆底板中. 设空白对照、底物对照、HCTB006组3组, 底物对照组加入小鼠IgG, HCTB006终浓度为10 mg/L. 冰上孵育1 h. 洗液洗2次, 再于每管中加入山羊抗小鼠IgG-RPE, 冰上孵育15 min, PBS洗2次, 每管加入300 μL洗液重悬上流式细胞仪检测. 用流式专用软件WinMI-D 2.9软件分析结果, 求出各株细胞结合率(%). 实验重复3次, 取平均值.

1.2.3 Western blot检测胃癌细胞7901, MKN28细胞XIAP, caspase3的变化: 将胃癌细胞系7901, MKN28调整成 1×10^6 个/mL. 培养于6孔板中过

■研发前沿
研究表明胃癌细胞对于TRAIL耐药, 通过药物联合杀伤肿瘤细胞是研究的热点.

■相关报道

研究表明许多肿瘤,如结肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌等均表达DR5或者DR4,且DR5的表达量高于DR4,而正常的细胞二者的表达量很低或者不表达,DR5是在TRAIL中诱导细胞凋亡过程中起主要作用的受体。

表 1 不同给药次序细胞存活率的比较 (mean±SD)

HCTB006+5-FU (ng/L + μmol/L)	MKN28		7901	
	同时	序贯	同时	序贯
500+600	13.48 ± 0.028	2.89 ± 0.115	8.17 ± 0.068	4.49 ± 0.009
250+400	13.71 ± 0.059	3.56 ± 0.062	13.89 ± 0.058	7.95 ± 0.019
125+300	15.01 ± 0.031	3.51 ± 0.251	21.72 ± 0.202	9.48 ± 0.121
62.5+125	16.39 ± 0.116	8.24 ± 0.340	69.08 ± 2.036	27.66 ± 0.168
31.25+62.5	51.86 ± 0.186	47.20 ± 0.272	90.27 ± 0.279	87.10 ± 0.141
15.625+31.25	98.38 ± 0.239	88.26 ± 0.221	110.56 ± 0.412	101.23 ± 1.738

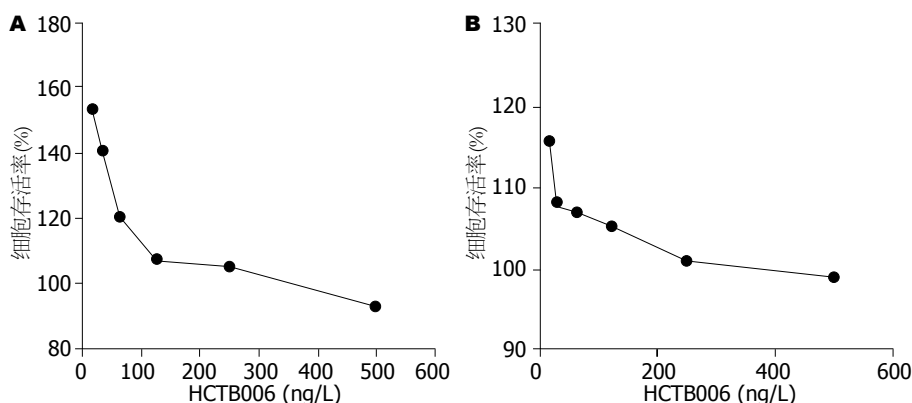


图 1 HCTB006单药作用于胃癌细胞7901以及MKN28 24 h后细胞存活率。A: 胃癌细胞7901; B: 胃癌细胞MKN28。

夜培养。第2天药物处理, 给药浓度: 5-FU组: 250 μmol/L; 500 μmol/L; HCTB006: 500 μg/L组: 联合给药组: HCTB006(con: 500 ng/L)+5-FU(250 μmol/L); HCTB006(500 ng/L)+5-FU(500 μmol/L); 体积为2 mL, 培养24 h。收集胃癌细胞7901, MKN28, 3 000 r/min; 离心5 min, 吸取上清, BCA蛋白定量。配制SDS-PAGE胶, 上层胶10%, 下层胶5%。每个泳道上样的蛋白量均为30 mg/L, 电泳至预染的Marker充分分离。以30 V电压转膜1 h转至PVDF膜上。5%的脱脂牛奶封闭过夜。caspase3, XIAP, β-actin按照说明稀释抗体, 室温孵育2 h, TBST洗膜3次, 10 min/次。加入1:3 000稀释的山羊抗小鼠二抗, 室温孵育1 h, TBST洗去未结合的抗体, ECL显影, 曝光并拍照。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 计量资料采用mean ± SD表示, 采用One-way ANOVA进行组间比较, 差异显著应用SNK-q检验进行组间多重比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HCTB006单药作用于胃癌细胞7901以及MKN28 24 h后细胞存活率 胃癌细胞系7901以及MKN28对HCTB006不敏感; HCTB006高浓度(500 ng/L)时对癌细胞系7901的抑制率仅为8%, 对MKN28的抑制率为6%, 低浓度的药物对2株

胃癌细胞系存活率无明显影响(图1)。

2.2 5-FU单药作用于胃癌细胞系7901、MKN28 24 h及48 h对细胞存活率的影响 不同浓度的5-FU对胃癌细胞系7901, MKN28具有明显的抑制细胞增殖作用, 48 h细胞存活率低于24 h; 5-FU对胃癌细胞系7901, MKN28的增殖抑制作用具有时间以及浓度依赖效应, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图2)。

2.3 不同给药次序对胃癌系7901以及MKN28存活的影响 联合用药组具有很好的协同抑制胃癌细胞系7901以及MKN28增殖作用, 同时对细胞增殖的抑制作用具有浓度依赖效应, 但无统计学意义, 尚不能认为不同给药方式对细胞存活的影响有明显差别(表1)。

2.4 5-FU组、HCTB006组以及联合用药组对于胃癌细胞系MKN28, 7901存活率的影响 联合应用5-FU以及HCTB006对胃癌细胞有很好的协同抑制胃癌细胞系7901以及MKN28的作用, 与HCTB006组比较, 联合用药组和5-FU组差异显著($P < 0.05$, 图3)。

2.5 流式细胞术检测胃癌细胞系表面受体DR5表达 胃癌细胞系7901, MKN28死亡受体DR5表达量分别为: 93.8%及87.7%(图4)。

2.6 Western blot检测胃癌系细胞7901、MKN28细胞XIAP, caspase3的变化 MKN28细胞内与调

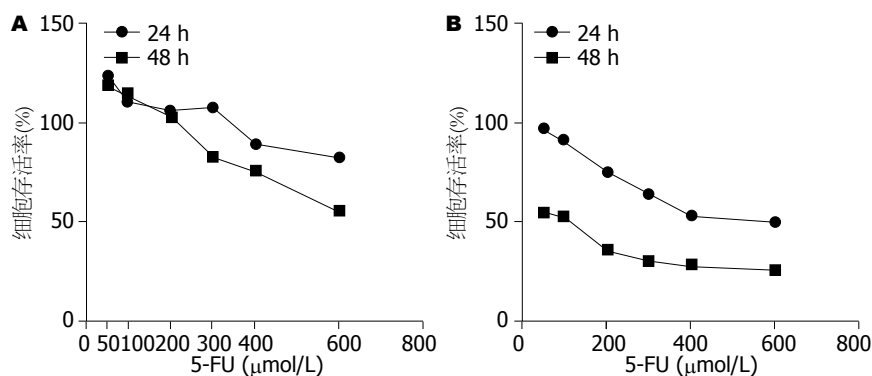


图 2 5-FU单药作用于胃癌细胞系7901、MKN28 24 h及48 h对细胞存活率的影响. A: 胃癌细胞系7901; B: 胃癌细胞系MKN28.

■应用要点

本研究发现, 死亡受体DR5单克隆抗体药物对正常细胞无作用, 只特异杀伤肿瘤细胞. 通过与化疗药物联合应用, 不仅可以降低化疗用药剂量, 而且具有良好的靶向性, 能够特异性消灭肿瘤而对正常组织没有损伤.

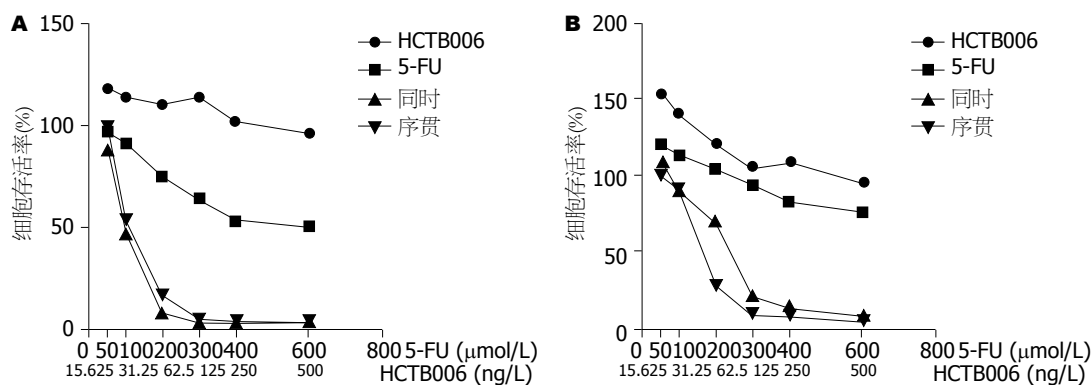


图 3 5-FU组, HCTB006组以及联合用药组对于胃癌细胞系MKN28, 7901存活率的影响. A: 胃癌细胞系7901; B: 胃癌细胞系MKN28.

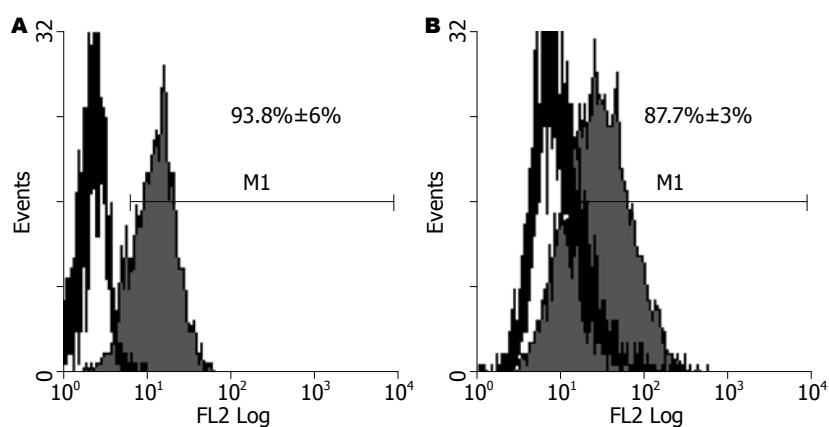


图 4 胃癌细胞系表面DR5表达水平的差异($n = 3$). A: 胃癌细胞系7901; B: 胃癌细胞系MKN28.

亡相关蛋白XIAP, caspase3的表达变化见图5. 研究表明HCTB006以及5-FU联合应用引起胃癌细胞7901, MKN28胞内XIAP, caspase3的降解, 降解程度与药物浓度有关. 单独应用HCTB006, 5-FU未见XIAP, caspase3的降解.

3 讨论

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)能够通过细胞表面死亡受体DR4或者DR5介导肿瘤细胞凋亡^[4,5]. DR4或者DR5可以通过胞内段完整的死亡结构域(death domain, DD)形成三聚体

募集胞质的某些连接蛋白, 形成死亡起始信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC)继而活化caspase系统并触发细胞凋亡^[6]. 研究表明许多肿瘤, 如结肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌等均表达DR5或者DR4, 且DR5的表达量高于DR4, 而正常的细胞二者的表达量很低或者不表达, DR5是在TRAIL中诱导细胞凋亡过程中起主要作用的受体^[7,8]. 目前许多体内外实验证实, 针对DR5的单克隆抗体能够起到很好地抑制肿瘤细胞生长的作用^[9,10], 而且较TRAIL具有更好的特异性. 然而胃癌细胞对TRAIL不敏感甚至耐药^[11], 目前为止DR5单抗作用于胃癌研究较少.

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 具有较好的临床参考价值.

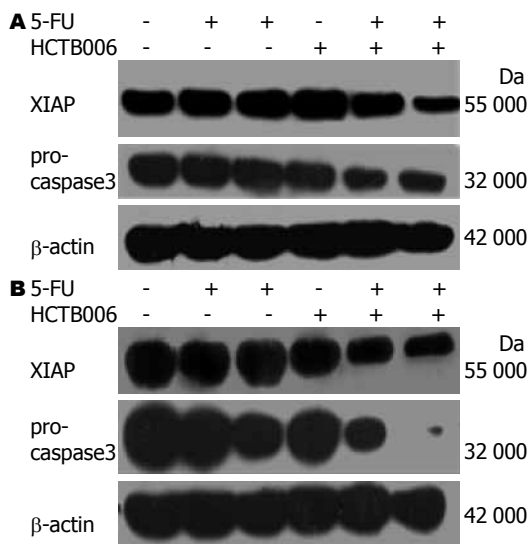


图 5 Western blot检测胃癌细胞7901、MKN28细胞XIAP, caspase3的变化. A: 胃癌细胞系7901; B: 胃癌细胞系MKN28. 从左向右依次为: 空白对照; 5-FU: 250 μ mol/L; 500 μ mol/L; HCTB006(con: 500 ng/L); HCTB006(con: 500 ng/L)+5-FU(250 μ mol/L); HCTB006(con: 500 ng/L)+5-FU(500 μ mol/L).

HCTB006是DR5的单克隆抗体, 本研究结果表明高浓度HCT006(500 ng/L)作用于胃癌细胞系7901以及MKN28, 24 h后细胞抑制率仅为8%以及6%, 表明胃癌细胞系7901以及MKN28对于抗体HCTB006不敏感, 与文献报道胃癌细胞对于TRAIL耐药结果一致. 据文献报道, 某些化疗药物与TRAIL联合作用于胃癌细胞可以起到协同杀伤肿瘤细胞的作用^[12-14].

为此我们采用临床胃癌一线化疗药物5-FU联合HCTB006共同作用于肿瘤细胞, 观察其抑制肿瘤效果. 研究结果表明, 5-FU与HCTB006联合作用于胃癌细胞系可以起到很好地协同抑制肿瘤细胞增殖的作用, 减少化疗药物剂量. 通过与单药组比较, 联合用药组明显降低胃癌细胞7901以及MKN28的存活率, 差异具有统计学意义. 这与文献报道5-FU联合TRAIL作用协同作用胃癌细胞结果一致^[15].

目前为止胃癌细胞对于DR5激动剂的耐药性机制尚未完全研究清楚, 与肿瘤细胞表面受体表达量以及凋亡通路中多种促凋亡因子以及抗凋亡因子相关. 为进一步研究5-FU以及HCTB006联合应用杀伤胃癌细胞的作用机制, 本研究从胃癌细胞表面DR5表达以及细胞内信号通路凋亡相关蛋白XIAP, caspase3两方面进行研究. 流式细胞技术结果表明: 胃癌细胞系7901以及MKN28死亡受体呈高表达, 但HCTB006对

二者无明显抑制效果, 表明DR5的表达量高低与胃癌细胞系对于DR5抗体药物敏感性无明显相关, 这与目前研究结果一致^[16]. 研究结果提示我们: 胃癌细胞对于抗体药物的耐受以及联合用药的作用有更深的机制需要进一步研究.

连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)是凋亡抑制蛋白家族中最有效的caspase抑制物, 近年来发现XIAP在肿瘤中高表达, 与肿瘤分化程度以及预后有关^[17]. XIAP可以直接抑制caspase9, caspase3, caspase7, 而发挥作用, 而最主要的是抑制caspase3的活性从而抑制肿瘤细胞的凋亡^[18]. 目前研究采用多种方法如基因敲除^[19], siRNA干预XIAP的合成^[20]等证实XIAP在凋亡通路中起重要的抗凋亡作用. 有研究报道, 人乳腺癌DMA-231细胞对TRAIL的抵抗与XIAP的表达和ERK激活有关^[21], XIAP的降解可以增加肿瘤细胞对TRAIL的敏感性^[22].

本研究采用Western blot技术研究HCTB006, 5-FU单独以及联合作用对于胃癌细胞系7901, MKN28死亡受体通路信号蛋白XIAP, caspase3的变化, 初步探讨其协同作用的机制. 结果表明, 单独应用5-FU不能引起XIAP的降解, 但是联合应用5-FU和HCTB006能够明显引起XIAP的降解, 同时相应的凋亡执行蛋白caspase3也相应降解, 而且与联合用药浓度正相关. 这与最新的研究结果^[23]一致, 通过化疗药物硼替唑米以及多柔比星联合单克隆抗体TRA-8作用于耐乳腺癌细胞, 细胞内BCL-2, XIAP蛋白降解, 激活内源性凋亡通路.

本实验研究表明, HCTB006对胃癌细胞7901以及MKN28的细胞增殖抑制作用较低, 通过联合化疗药物5-FU可以极大增加对胃癌细胞的杀伤作用, HCTB006对胃癌细胞的杀伤作用与肿瘤细胞的表面DR5的表达量无明显相关; 联合用药能够引起细胞内抗凋亡蛋白XIAP的降解, 最终激活caspase3引起细胞凋亡, 但由于肿瘤细胞耐药机制复杂, 抑制凋亡蛋白只是研究的一个方面, 其中还有更多的机制需要进一步探讨. 由于联合用药可在保证药效的同时降低药物的剂量, 同时降低药物的不良反应, 对临床应用有一定的指导意义.

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
- 邵萍, 吴雪昌. 肿瘤细胞抗TRAIL凋亡诱导的分子机

- 制. 细胞生物学杂志 2006; 28: 153-159
- 3 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
 - 4 Schneider P, Thome M, Burns K, Bodmer JL, Hofmann K, Kataoka T, Holler N, Tschopp J. TRAIL receptors 1 (DR4) and 2 (DR5) signal FADD-dependent apoptosis and activate NF-kappaB. *Immunity* 1997; 7: 831-836
 - 5 Papenfuss K, Cordier SM, Walczak H. Death receptors as targets for anti-cancer therapy. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2566-2585
 - 6 Thomas LR, Henson A, Reed JC, Salisbury FR, Thorburn A. Direct binding of Fas-associated death domain (FADD) to the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor DR5 is regulated by the death effector domain of FADD. *J Biol Chem* 2004; 279: 32780-32785
 - 7 Tolcher AW, Mita M, Meropol NJ, von Mehren M, Patnaik A, Padavic K, Hill M, Mays T, McCoy T, Fox NL, Halpern W, Corey A, Cohen RB. Phase I pharmacokinetic and biologic correlative study of mapatumumab, a fully human monoclonal antibody with agonist activity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1390-1395
 - 8 Rowinsky EK. Targeted induction of apoptosis in cancer management: the emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9394-9407
 - 9 Hunter TB, Manimala NJ, Luddy KA, Catlin T, Antonia SJ. Paclitaxel and TRAIL synergize to kill paclitaxel-resistant small cell lung cancer cells through a caspase-independent mechanism mediated through AIF. *Anticancer Res* 2011; 31: 3193-3204
 - 10 Forero-Torres A, Shah J, Wood T, Posey J, Carlisle R, Copigneaux C, Luo FR, Wojtowicz-Praga S, Percent I, Saleh M. Phase I trial of weekly tigatuzumab, an agonistic humanized monoclonal antibody targeting death receptor 5 (DR5). *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 13-19
 - 11 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
 - 12 Nam SY, Jung GA, Hur GC, Chung HY, Kim WH, Seol DW, Lee BL. Upregulation of FLIP(S) by Akt, a possible inhibition mechanism of TRAIL-induced apoptosis in human gastric cancers. *Cancer Sci* 2003; 94: 1066-1073
 - 13 Xu L, Qu X, Zhang Y, Hu X, Yang X, Hou K, Teng Y, Zhang J, Sada K, Liu Y. Oxaliplatin enhances TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells by CBL-regulated death receptor redistribution in lipid rafts. *FEBS Lett* 2009; 583: 943-948
 - 14 Xu L, Qu X, Luo Y, Zhang Y, Liu J, Qu J, Zhang L, Liu Y. Epirubicin enhances TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells by promoting death receptor clustering in lipid rafts. *Mol Med Report* 2011; 4: 407-411
 - 15 Lee KC, Hamstra DA, Bhojani MS, Khan AP, Ross BD, Rehemtulla A. Noninvasive molecular imaging sheds light on the synergy between 5-fluorouracil and TRAIL/Apo2L for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1839-1846
 - 16 Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Ligand-based targeting of apoptosis in cancer: the potential of recombinant human apoptosis ligand 2/Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rhApo2L/TRAIL). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3621-3630
 - 17 Li M, Song T, Yin ZF, Na YQ. XIAP as a prognostic marker of early recurrence of nonmuscular invasive bladder cancer. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 469-473
 - 18 Schimmer AD, Dalili S, Batey RA, Riedl SJ. Targeting XIAP for the treatment of malignancy. *Cell Death Differ* 2006; 13: 179-188
 - 19 Zhang Y, Wang Y, Gao W, Zhang R, Han X, Jia M, Guan W. Transfer of siRNA against XIAP induces apoptosis and reduces tumor cells growth potential in human breast cancer in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 267-277
 - 20 Shrikhande SV, Kleeff J, Kaye H, Keleg S, Reiser C, Giese T, Büchler MW, Esposito I, Friess H. Silencing of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) decreases gemcitabine resistance of pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2006; 26: 3265-3273
 - 21 Lee TJ, Lee JT, Park JW, Kwon TK. Acquired TRAIL resistance in human breast cancer cells are caused by the sustained cFLIP(L) and XIAP protein levels and ERK activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 1024-1030
 - 22 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
 - 23 Amm HM, Zhou T, Steg AD, Kuo H, Li Y, Buchsbaum DJ. Mechanisms of drug sensitization to TRA-8, an agonistic death receptor 5 antibody, involve modulation of the intrinsic apoptotic pathway in human breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 403-417

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

耳-体穴电针对家兔胆道功能的调节及迷走神经的作用

朱元根, 贲卉, 叶燕燕, 徐青燕

■背景资料

临床上已经证实针灸治疗胆道系统疾病确有疗效, 但基础研究仍不够深入, 针灸调节胆道功能的诸多问题还未解决。近年来有些研究涉及到中枢神经递质、脑肠肽等在针灸调节中的作用, 但外周神经的研究还未见报道。

朱元根, 贲卉, 叶燕燕, 徐青燕, 中国中医科学院针灸研究所北京市 100700

朱元根, 研究员, 主要从事消化系统疾病的针灸生理研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 39270833

科研院所技术开发研究专项基金资助项目, No. 2011EG152313

作者贡献分布: 本研究主要由朱元根提出课题设想并担任主要设计; 由贲卉、叶燕燕及徐青燕进行实验操作; 朱元根、叶燕燕及徐青燕负责数据提取和分析; 论文写作主要由朱元根与贲卉完成。

通讯作者: 朱元根, 研究员, 100700, 北京市东直门内南小街16号, 中国中医科学院针灸研究所。zhuyuangeneijing@163.com
电话: 010-64051338

收稿日期: 2011-10-25 修回日期: 2012-01-09

接受日期: 2012-01-16 在线出版日期: 2012-03-08

Regulatory effect of electroacupuncture at auriculo-body acupoints on the functions of the biliary system and actions of the vagus nerve

Yuan-Gen Zhu, Hui Ben, Yan-Yan Ye, Qing-Yan Xu

Yuan-Gen Zhu, Hui Ben, Yan-Yan Ye, Qing-Yan Xu, Department of Physiology, Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 39270833; the Special Fund of Research Institute Technology Development, No. 2011EG152313.

Correspondence to: Yuan-Gen Zhu, Researcher, Department of Physiology, Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, 16 Nanxiao Street at Dongzhimen, Beijing 100700, China. zhuyuangeneijing@163.com

Received: 2011-10-25 Revised: 2012-01-09

Accepted: 2012-01-16 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To study the mechanism of electroacupuncture at auriculo-body acupoints in treating disorders of the biliary system and the actions of the vagus nerve in regulating biliary functions.

METHODS: A rabbit model of common bile duct stones was created. The influence of the vagus nerve on the functions of the biliary system was evaluated using bile current capacity, biliary duct pressure, and Oddi sphincter myoelectricity. The changes in these parameters were observed after electroacupuncture at a frequency of 20 Hz for 30 minutes at "Yi-Dan" area, Auriculo-

acupoint and "Danshu".

RESULTS: A pathological increase in bile current capacity, biliary duct pressure, and Oddi sphincter myoelectricity was observed in rabbits with common bile duct stones. Oddi sphincter myoelectricity was transformed from orderly electric discharge into disorder and paroxysmal discharge. Electroacupuncture at ear-body acupoints further increased bile current capacity. The myotensity of the Oddi sphincter was decreased and myoelectricity was restored into rhythmicity. The regulatory effect of electroacupuncture at ear-body acupoints on biliary duct functions was not obvious in rabbits whose vagus nerve was removed. Increased bile current capacity and reduced biliary duct pressure were observed 30 minutes after stopping electroacupuncture.

CONCLUSION: The integrity of the vagus nerve is necessary for maintaining the normal functions of the biliary system in rabbits. Electroacupuncture at ear-body acupoints regulates biliary duct function mainly through modulating the vagus nerve.

Key Words: Auriculo-body acupoints; Biliary system; Common bile duct; Vagus nerve

Zhu YG, Ben H, Ye YY, Xu QY. Regulatory effect of electroacupuncture at auriculo-body acupoints on the functions of the biliary system and actions of the vagus nerve. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 552-557

摘要

目的: 探讨耳-体穴电针对胆道系统疾病的治疗及迷走神经在调节胆道系统功能中的作用。

方法: 建立家兔实验性胆总管结石症的模型; 以家兔胆汁流量、胆道压力及奥狄氏括约肌(odd)肌电为指标, 观察迷走神经对胆道系统功能的影响; 以20 Hz频率电针耳穴“胰胆区”及体穴“胆俞”30 min, 观察各项指标的变化。

结果: 结石症家兔因结石的存在, 诱发了胆汁

■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学

流量、胆道压力、oddi括约肌放电病理性地增加, od di括约肌肌电从有规律发放转变为无序的爆发性发放(胆汁流量、胆道各部位压力分别为 15.50 ± 5.10 vs 11.35 ± 4.06 , 41.26 ± 2.31 vs 16.70 ± 2.33 , 41.30 ± 2.56 vs 16.70 ± 2.43 , 52.80 ± 3.10 vs 29.33 ± 3.73 , 均 $P < 0.01$); 耳-体穴电针的调节作用促使胆石症模型家兔的胆汁流量进一步增加, 以利结石排出(针后立即及针后30 min依次为 17.25 ± 7.29 , 18.16 ± 5.05 vs 15.66 ± 5.66 , $P < 0.05$, $P < 0.01$), 针后30 min胆道上端压力稍有增加(43.58 ± 1.77 vs 42.00 ± 1.70 , $P < 0.01$), 但胆总管压力和oddi括约肌张力皆降低(前者 40.03 ± 0.77 vs 41.25 ± 1.72 , $P < 0.05$; 后者 48.25 ± 2.91 vs 53.50 ± 3.20 , $P < 0.01$), 并恢复节律性放电; 耳-体穴电针对去除迷走神经的胆石症家兔胆道功能的即时调整作用不明显, 但停电针30 min后可见胆汁流量增加, 胆总管压力和oddi括约肌张力降低(均 $P < 0.05$).

结论: 迷走神经对维持家兔的正常胆道系统功能是必须的; 耳-体穴电针主要通过迷走神经对胆道功能失常动物发挥及时的、快速的调整作用, 可能有体液途径对胆道系统功能发挥缓慢的、持久的调整作用.

关键词: 耳-体穴电针; 胆道系统功能; 胆总管; 迷走神经

朱元根, 贵卉, 叶燕燕, 徐青燕. 耳-体穴电针对家兔胆道功能的调节及迷走神经的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 552-557

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/552.asp>

0 引言

临床上已经证实针灸治疗胆道系统疾病有确定疗效, 而以往的临床治疗中, 大多采用单纯的体针或耳针进行治疗. 本课题的前期研究以及近来有些单位的临床观察皆表明^[1-3], 采用耳-体穴联合电针的方法, 其治疗作用要强于单纯性耳针或体针. 因此本实验采用耳穴加体穴电针的方法进行研究; 同样, 关于针刺对胆道系统疾病影响的实验研究, 目前的相关文献报道尚不多. 而且大部分报道仅限于观察针灸治疗中一些临床指标的变化, 基础研究尚不够深入, 针灸调整机制的诸多问题尚未解决^[4-6]. 本实验正是基于以往研究的基础上, 观察耳-体穴联合电针对实验性胆石症家兔的胆道系统功能影响以及迷走神经的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 家兔62只, 体重2.5-3.0 kg, 雌雄不限, 随机分为5组. 正常家兔对照组(control, C组, $n = 10$), 实验性胆石症电针组(choledocholithiasis in the electric acupuncture, CE组, $n = 12$), 实验性胆石症非电针组(choledocholithiasis no electric acupuncture, CNE组, $n = 12$), 实验性胆石症家兔切除迷走神经电针组(choledocholithiasis and vagotomy in the electric acupuncture, CVE组, $n = 15$), 实验性胆石症家兔切除迷走神经非电针组(choledocholithiasis and vagotomy no electric acupuncture, CVNE组, $n = 13$).

1.2 方法

1.2.1 实验装置和模型制作: 在模型组家兔, 将直径约2 mm大的人工结石(可以用浸泡过的半粒大米或无菌沙粒)通过胆管切口放到oddi括约肌壶腹处, 使胆汁排出受阻, 形成胆总管结石症^[7]. 所有家兔在麻醉状态下打开腹腔, 找到总胆管, 在距离oddi括约肌乳头约3 cm处切断胆总管. 之后将一“Y”型玻璃插管的上端分别插入胆总管切口的两端, 然后再将插管下端连接至压力换能器和多导生理记录仪. 分别在“Y”型插管的3个方向上装有三通开关, 通过控制各端开关的方法分别测定胆道上端压力(为胆管上端张力、肝内胆汁分泌压和胆囊内压的综合压力)、下端压力(为下端胆管的张力、oddi括约肌压力和胰管压力的综合压力, 但主要为oddi括约肌的压力, 故也可作为oddi括约肌张力)和胆总管压力(上述二者的综合压力); 在“Y”型管下端与压力换能器分开后可计数胆汁流量. 另外, 再以一对铂金丝电极穿过oddi括约肌乳头壁, 引导括约肌肌电, 在多导生理记录仪上与oddi括约肌张力同步记录.

1.2.2 电针: 根据家兔的耳穴、体穴定位方法^[8], 在左/右耳的耳穴“胰胆”区和同侧体穴的“胆俞”穴分别以频率为20 Hz的连续脉冲刺激30 min, 强度以肌肉微抖动为度.

1.2.3 去迷走神经: 在完成上述实验装置之前先在胃贲门左右两侧找到胃迷走神经, 然后向下追踪其分支至胆总管方向处, 分离并切断迷走神经. 手术中注意保留通向肠道方向的迷走神经.

1.2.4 观察程序: 各组家兔在完成上述实验步骤后, 休息数分钟即可进行观察记录. 首先, 检测并记录电针前上述各项指标(胆汁流量、胆道上、下端压力、胆总管压力、oddi括约肌放电)

■ 研发前沿

使用动物病理模型, 将胆道动力学与电生理学结合, 研究外周神经在电针调节胆道功能中的作用, 是本领域的热点之一.

■相关报道

孙世晓等通过向侧脑室注射受体阻断剂的方法,证实了电针曲泉穴的利胆作用有中枢神经参与,Ach递质和M型胆碱能受体在针刺效应中发挥了重要作用。

表 1 电针对各组家兔胆汁流量的影响 (滴/min, mean $\pm$ SD)

	C(n = 10)	CE(n = 12)	CNE(n = 12)	CVE(n = 15)	CVNE(n = 13)
电针前	11.35 $\pm$ 4.06	15.66 $\pm$ 5.66 ^d	15.50 $\pm$ 5.10 ^d	7.45 $\pm$ 2.20 ^d	7.40 $\pm$ 2.33 ^d
针后立即	12.25 $\pm$ 3.76	17.25 $\pm$ 7.29 ^a	15.45 $\pm$ 4.72	8.80 $\pm$ 2.25	7.65 $\pm$ 2.35
针后30 min	11.70 $\pm$ 3.73	18.16 $\pm$ 5.05 ^b	15.46 $\pm$ 4.85	9.70 $\pm$ 2.36 ^a	7.55 $\pm$ 2.21

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 电针前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

表 2 电针对各组家兔胆总管压力的影响 (cmH₂O, mean $\pm$ SD)

	C(n = 10)	CE(n = 12)	CNE(n = 12)	CVE(n = 15)	CVNE(n = 13)
电针前	16.70 $\pm$ 2.33	41.25 $\pm$ 1.72 ^d	41.26 $\pm$ 2.31 ^d	10.60 $\pm$ 0.70 ^d	10.70 $\pm$ 1.12 ^d
针后立即	17.90 $\pm$ 2.43	40.05 $\pm$ 0.61 ^a	40.80 $\pm$ 1.91	10.46 $\pm$ 0.80	10.42 $\pm$ 0.96
针后30 min	16.86 $\pm$ 3.96	40.03 $\pm$ 0.77 ^a	40.72 $\pm$ 2.03	9.33 $\pm$ 1.84 ^a	10.22 $\pm$ 0.23

^a $P < 0.05$ vs 电针前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

的数值。休息10 min后,耳-体穴电针30 min。分别在电针停针后立即和停针后30 min,检测并记录上述各指标变化;对oddi括约肌放电则于停电针后每隔5 min观察记录1次,以医用信号处理机进行处理分析。所有观察数据用 t 检验法进行统计。

2 结果

2.1 胆汁流量的变化 电针对正常组家兔的胆汁流量影响不大;总胆管结石症家兔在电针前由于下端阻塞,胆汁淤滞。故在胆管中段开口测定时,其胆汁流量即显著高于正常家兔,电针后的调节作用促使胆汁流量进一步增加,以利结石排出。针后30 min继续缓慢增加;非电针组无变化;去迷走神经家兔在电针前的胆汁流量显著低于正常家兔,电针后胆汁流量仅稍有增加,针后30 min方有显著变化(表1)。

2.2 胆总管压力的变化 胆总管结石症家兔的胆总管压力由于结石的存在,诱发了病理性增高;而去迷走神经家兔的胆总管压力却显著低于正常家兔;电针对正常家兔的胆总管压力影响不大,对总胆管结石症家兔可在电针后即刻和电针后30 min胆总管压力显著降低,但对去迷走神经家兔,仅能在电针后30 min有较为显著的降低;非电针的家兔各时期的压力皆无变化(表2)。

2.3 胆道上端压力的变化 胆总管结石症家兔的胆道上端压力同样出现病理性增高,而去迷走神经家兔的胆道上端压力却显著低于正常家兔;电针对正常组家兔的胆道上端压力影响不大,对胆总管结石症家兔在电针后压力因胆汁流量

的增加而有上升趋势,针后30 min达到显著值,对去迷走神经家兔,电针的影响也不大;非电针家兔各时期压力皆无变化(表3)。

2.4 oddi括约肌张力的变化 胆总管结石症家兔的oddi括约肌张力由于结石阻塞而显著高于正常家兔,而去迷走神经家兔的oddi括约肌张力又显著低于正常家兔;电针对正常家兔的oddi括约肌张力影响不大,对胆总管结石症家兔,在电针后立即和电针后30 min测量,其oddi括约肌张力明显降低,并有非常显著性差异;对胆总管结石症同时又去迷走神经的家兔,其oddi括约肌张力,在针后30 min有非常显著性降低;非电针组家兔各时期皆无变化(表4)。

2.5 oddi括约肌肌电的变化 正常家兔的oddi括约肌肌电,是由平均每隔2-3 s产生的包含1-8个峰电位放电所组成。在未进食的安静状态下,括约肌放电较为稀少,但始终是有规则的节律性发放(图1)。实验性胆总管结石症家兔,由于胆总管阻塞,oddi括约肌的肌电发放转变为不规则,肌电峰电位的频率和幅度显著升高,出现频繁发放的爆发性冲动,这与oddi括约肌张力的增加是一致的(图2)。切断迷走神经的胆总管结石症家兔,其肌电发放强度较对照组只有轻微的增加。电针后,正常对照组家兔的oddi括约肌肌电发放无明显变化;胆总管结石症家兔的肌电发放频率和幅度在电针后5 min即表现出明显降低,放电由不规则的爆发性冲动转变为节律明显的低幅电位,并能连续维持30 min以上(图3)。迷走神经切断后的胆石症家兔,在停针后20 min方能看

表 3 电针对各组家兔胆道上端压力的影响 (cmH₂O, mean ± SD)

	C(n = 10)	CE(n = 12)	CNE(n = 12)	CVE(n = 15)	CVNE(n = 13)
电针前	16.70 ± 2.43	42.00 ± 1.70 ^d	41.30 ± 2.56 ^d	11.00 ± 0.70 ^d	11.20 ± 0.82 ^d
针后立即	17.30 ± 2.37	42.56 ± 1.56	41.10 ± 2.42	10.47 ± 0.77	10.56 ± 0.79
针后30 min	17.63 ± 3.05	43.58 ± 1.77 ^a	41.53 ± 2.82	10.80 ± 0.89	10.22 ± 0.31

^aP<0.05 vs 电针前; ^dP<0.01 vs 对照组.表 4 电针对各组家兔Oddi括约肌张力的影响 (cmH₂O, mean ± SD)

	C(n = 10)	CE(n = 12)	CNE(n = 12)	CVE(n = 15)	CVNE(n = 13)
电针前	29.33 ± 3.73	53.50 ± 3.20 ^d	52.80 ± 3.10 ^d	12.86 ± 1.03 ^d	12.62 ± 1.22 ^d
针后立即	30.83 ± 3.85	48.75 ± 3.04 ^b	52.12 ± 2.88	12.86 ± 0.86	12.56 ± 1.30
针后30 min	30.96 ± 3.12	48.25 ± 2.91 ^b	51.70 ± 2.18	11.06 ± 0.66 ^b	12.50 ± 1.10

^bP<0.01 vs 电针前; ^dP<0.01 vs 对照组.

图 1 正常对照组家兔的Oddi括约肌肌电.

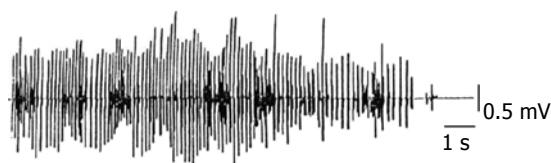


图 2 实验性胆总管结石症家兔电针前的Oddi括约肌放电.



图 3 实验性胆总管结石症家兔电针后5 min的Oddi括约肌放电.

到肌电发放强度有一定减弱; 非电针组的肌电发放亦无变化. 这些皆与Oddi括约肌的张力变化一致. 将Oddi括约肌的发放频率以医用信号处理机进行处理分析, 可以看到结石症家兔在电针后5 min, 肌电发放频率即明显降低, 接近30%. 至电针后35 min, 降低约为45%. 去迷走神经的结石症家兔在电针后20 min, 肌电频率方降低至不足20%. 此后继续降低, 电针后35 min, 达30%. 其他各组的肌电变化频率在各相应时间段皆无明显变化(图4).

3 讨论

众所周知, 针灸对机体功能的影响主要是起调整

■创新盘点

利用动物的病理模型进行实验, 更接近于临床状况; 将总胆管的压力分解和分时测定, 并与Oddi括约肌肌电结合观察, 更能说明胆道功能的变化.

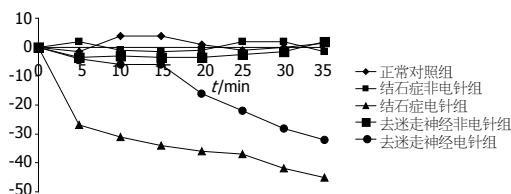


图 4 各组家兔在电针后各时段Oddi括约肌肌电频率的变化率(以电针前的频率为0).

作用, 这在以往的临床治疗中也得到过证实^[9,10]. 有资料表明, 在以往的研究中, 人们对针刺治疗胆石症的作用认识不一^[11-13]. 部分研究证明, 针刺可使Oddi括约肌紧张度增高^[14]; 另有研究证明, 针刺可使括约肌紧张度降低^[11]; 还有研究显示, 针刺的排石作用强于药物^[15]. Toouli等^[16]和 Hutton等^[17]认为, 胆总管排出胆汁的主要机制是Oddi括约肌的顺行性收缩. 当胆总管有结石存在时, Oddi括约肌的收缩由顺行性变为逆行性, 这种异常的逆行性收缩是造成胆汁淤积胆石不能排出的重要原因. 括约肌的运动状态及其产生的压力变化可反映胆道功能的正常与否^[18,19].

目前, 关于针刺影响Oddi括约肌放电活动的相关研究未见报道, 也无相关权威性的数据可以参考. 有些学者认为, 直接采撷Oddi括约肌的肌电情况比仅测量Oddi括约肌的压力更能反映其功能变化. 并认为, 将电生理学与胆道动力学结合, 在Oddi括约肌测压的同时采撷其肌电变化, 以此明确Oddi括约肌电活动的具体形式与各种肌电活动相耦联的胆道运动及其确切的神经调控机制意义重大. 这将为深入研究病理状态

■应用要点

本研究证实迷走神经是耳体穴电针调节胆道运动功能的重要途径,但不是唯一途径。这为研究经穴脏腑相关理论提供了新的思路,也为临床上用针灸治疗胆道疾病提高疗效提供了广阔的前景。

下胆道系统疾病的发病机制,以及临床诊治提供有力的科学依据^[20]。

关于针灸调整胆道功能的机制,近年来有人从中枢神经递质、脑肠肽等方面做过一些研究^[14,21-23]。这些物质在针灸调节胆道功能中是起作用的,而且证实了胆碱能神经系统在中枢神经中对电针调节的作用。这与我们对外周神经所做的实验结论是一致的。但是具体通过什么神经途径在起作用,尚缺少这方面的工作。而且也未能应用动物病理模型进行实验,对更确切地说明临床问题有一定距离。

本实验研究表明,在正常健康家兔,针刺的作用是不显著的。因此,我们采用动物造模的方法,造成实验家兔的胆总管结石症模型。我们观察到,造模后的家兔其各项指标皆显著高于正常对照组。在正常情况下,胆囊和oddi括约肌的活动表现为协调的相互关系:oddi括约肌收缩时胆囊舒张,使胆汁存入胆囊,胆囊收缩时oddi括约肌舒张,胆汁流入十二指肠。但在胆结石或胆囊炎等情况下,胆囊及oddi括约肌功能失调,相互不能协调工作,胆汁排出受阻。而且胆结石通常会卡在oddi括约肌开口处,刺激括约肌,使括约肌张力增加,从而阻碍胆石的排出,并造成患者的极度疼痛。电针不仅可以促进胆汁分泌与排出,同时可以有效缓解oddi括约肌的异常性紧张,使oddi括约肌的肌电从不规则的爆发性冲动式发放,转变为有节律性的低幅电位,从而达到有利于排出胆石,调节胆道功能,缓解疼痛的作用。在去除迷走神经支配后,上述各项指标均呈现明显降低,且电针的即时作用不明显,说明针刺的这一调节过程,有赖于迷走神经的完整性。

对胆石症模型家兔的观察表明,在电针后立即和电针后30 min,能使家兔的胆汁流量有显著和非常显著的增加。对胆总管上端压力,在电针后30 min有显著增强。电针使模型家兔的oddi括约肌紧张度明显降低,即放电频率下降,峰值减弱,且呈现规律性放电;同时电针也使模型家兔的胆总管压力降低。这些都有利于胆汁及胆石的排出。总之,实验证实了电针确有促进胆汁排量增加、胆石排出的作用。而非电针组模型家兔的各项指标基本无有效改观。

实验证明,迷走神经对维持胆道系统的正常功能必不可少。当迷走神经被切断后,胆道系统功能处于低下状态,胆汁排出量少于正常,胆道各部位的压力降低,oddi括约肌松弛。在迷走神经完好的情况下,耳-体穴电针可使模型动物

胆汁分泌及排出量增加,胆道上端压力呈顺应性增加,使胆汁逐渐移向胆囊,排入十二指肠。同时,oddi括约肌由紧张状态变为有规律的收缩,胆总管压力降低。但在去除迷走神经的模型动物,所测各项指标均明显低于正常组,且针刺的即时效应不明显;但在经历了相对较长一段时间后(电针停针后30 min),仍然可见胆汁排出增加,oddi括约肌张力和胆总管压力降低的反应。由此可以推断,电针的作用可能主要是通过神经途径实现的;但去除神经支配后,针刺的调整作用并未完全消失,只是转而呈现出缓慢发生的特点,分析可能是体液因素在起作用。

本实验采用耳穴胰胆区和体穴胆俞,这是临床上用来治疗胆道疾病最常用的穴位^[24,25]。胰胆区位于耳迷走神经分布的耳甲艇部位,通过刺激此部位,产生的迷走-迷走反射对胆道系统功能进行双向调节。胆俞穴是治疗胆道疾病中使用频度最高的穴位,位于T10、11神经节段,分布有10、11胸神经后支的内侧皮支和外侧皮支。通过刺激此部位,影响同一节段的胃肠和胆道系统,亦或是通过胃肠迷走神经引起某些胃肠激素的分泌而调节胆道系统的功能。

总之,耳体穴电针可调节因胆石症引起的胆道功能失常;迷走神经对维持胆道系统的正常功能是必须的,同时也是电针调节的重要途径,其调节特点是迅速而及时,但不排除有体液途径来进行缓慢而持久的调节。

4 参考文献

- 1 朱元根,叶燕燕,徐青燕,贲卉,龚传美,袁明东.耳-体穴电针对实验性胆石症家兔的胆道功能影响及其神经机制的研究.中国针灸 1995; 15: 158-159
- 2 李忠仁.实验针灸学.第1版.北京:中国中医药出版社, 2003: 225
- 3 曹双凤,沈保强.耳压结合体针治疗慢性胆囊炎88例.陕西中医 2010; 31: 216-217
- 4 朱清,韩靖.针灸调整胆道系统功能的实验研究概况.云南中医中药杂志 2010; 31: 75-76
- 5 金淑英,孙世晓,张江红.针灸利胆作用研究进展.中医药信息 2001; 18: 51-52
- 6 余小夏,陈婷,刘旭光.针刺对胆囊系统功能调整的研究与思考.针灸临床杂志 2009; 25: 48-49
- 7 李乐天.结石阻塞总胆管后胆道运动功能变化的实验观察.中西医结合杂志 1985; 5: 7, 47
- 8 李忠仁.实验针灸学.第1版.北京:中国中医药出版社, 2003: 316
- 9 李文波,刘诗.针刺疗法治疗功能性肠疾病的研究进展.世界华人消化杂志 2006; 14: 197-200
- 10 易受乡,林亚平,严洁,常小荣,杨昱.电针对大鼠胃运动、P物质和胃动素的影响.世界华人消化杂志 2001; 9: 284-287
- 11 金渊光.针灸治疗胆石症研究进展.中医药信息 2005; 22: 31-34
- 12 Wong HN, Frey CF, Gagic NM. Intraoperative com-

- mon duct pressure and flow measurements. *Am J Surg* 1980; 139: 691-695
- 13 White TT, Waisman H, Hopton D, Kavlie H. Radiomanometry, flow rates, and cholangiography in the evaluation of common bile duct disease. A study of 220 cases. *Am J Surg* 1972; 123: 73-79
- 14 常小荣, 严洁, 刘玉群, 张泓, 易受乡, 林亚平. 电针足三里和阳陵泉穴对家兔胃胆运动及脑肠肽的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1662-1668
- 15 蔡要平, 李莉. 耳穴兴奋对Oddi氏括约肌压力影响的临床实验研究. *中国针灸* 1990; 10: 31-32
- 16 Toouli J. Sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1984; 71: 251-256
- 17 Hutton SW, Sievert CE, Vennes JA, Duane WC. Inhibition of gallstone formation by sphincterotomy in the prairie dog: reversal by atropine. *Gastroenterology* 1982; 82: 1308-1313
- 18 Kuo KK, Utsunomiya N, Nabae T, Takahata S, Yokohata K, Chijiwa K, Sheen PC, Tanaka M. Sphincter of Oddi motility in patients with hepatolithiasis and common bile duct stones. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1714-1718
- 19 Deng ZL, Nabae T, Konomi H, Takahata S, Yokohata K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Effects of proximal duodenal transection and anastomosis on interdigestive sphincter of Oddi cyclic motility in conscious dogs. *World J Surg* 2000; 24: 863-869
- 20 樊凌, 常小荣. 针刺治疗胆道系统疾病的独特优势. *中国临床康复* 2006; 10: 108-112
- 21 孙世晓, 沈宁, 李树学. 电针曲泉穴中枢利胆作用机制的实验研究. *针灸临床杂志* 2008; 24: 40-41
- 22 易受乡, 张泓, 严洁, 常小荣, 刘玉群, 林亚平, 邓元江. 电针足阳明足少阳对胃窦及奥狄括约肌收缩胆素-A受体基因表达的影响. *中国临床康复* 2004; 8: 2292-2293
- 23 张乱, 易受乡, 严洁, 常小荣, 刘玉群, 林亚平, 邓元江. 电针足三阳经穴对家兔脑肠肽类物质影响的比较研究. *中国临床康复* 2004; 8: 2290-2291
- 24 郭振丽, 郭珊珊, 陈少宗. 耳针治疗胆囊炎、胆结石的选穴现状分析. *针灸临床杂志* 2008; 24: 43-45
- 25 陈少宗, 郭珊珊, 郭振丽. 针刺治疗慢性胆囊炎、胆结石的取穴现状分析. *针灸临床杂志* 2009; 25: 10-12

■同行评价

本文通过建立家兔胆道结石症模型, 对电针耳穴、体穴后的结石症家兔胆汁流量、胆道压力、Oddi括约肌放电等影响进行了观察和分析, 得出的数据真实可信, 学术价值较好。

编辑 张姗姗 电编 何基才

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角码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响

葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖

■背景资料

高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是启动和维持炎症瀑布反应的中心分子,与实验性结肠炎等疾病的发病机制关系密切;丙酮酸乙酯(EP)是一种稳定的丙酮酸衍生物,体内外实验已证明它是一种有效的抗炎因子。

葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 上海市 200092

葛文松, 医学博士, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。

黎介寿院士肠功能屏障基金资助项目, No. LJS_201111

上海市卫生局重点课题基金资助项目, No. 2010005

上海市小儿消化与营养重点实验室基金资助项目, No. 11DZ2260500

作者贡献分布: 此课题由葛文松、吴建新、范建高及胡颖设计; 研究过程由葛文松与陈颖伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡颖提供; 数据分析由葛文松完成; 本论文写作由葛文松与胡颖完成。

通讯作者: 胡颖, 主任医师, 200092, 上海市控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科。smmugws@126.com
电话: 021-25078999

收稿日期: 2011-11-23 修回日期: 2012-01-22

接受日期: 2012-02-24 在线出版日期: 2012-03-08

Effect of ethyl pyruvate on high mobility group box 1 protein expression and serum cytokine levels in rats with experimental colitis

Wen-Song Ge, Jian-Xin Wu, Ying-Wei Chen,
Jian-Gao Fan, Ying Hu

Wen-Song Ge, Jian-Xin Wu, Ying-Wei Chen, Jian-Gao Fan, Ying Hu, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

Supported by: Li Jieshou Intestinal Barrier Function Academy Foundation, No. LJS_201111; the Key Project of Shanghai Public Health Bureau, No. 2010005; and the Fund of Shanghai Key Laboratory of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, No. 11DZ2260500

Correspondence to: Ying Hu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China. smmugws@126.com

Received: 2011-11-23 Revised: 2012-01-22

Accepted: 2012-02-24 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of ethyl pyruvate (EP) on the expression of high mobility group box 1 protein (HMGB1) and cytokine levels in rats with experimental colitis.

METHODS: Thirty-six rats were randomly and equally divided into three groups: blank control

group, model control group, and EP treatment group. Experimental colitis was induced in mice by giving dextran sodium sulfate (DSS). The impact of EP on disease activity index (DAI) and histopathological score (HPS) in experimental colitis was evaluated. The expression of HMGB1 mRNA and protein was measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot, respectively. Serum levels of TNF- α and IL-6 were determined by ELISA.

RESULTS: DAI and HPS were higher in the model control group than in the blank control group (7.20 ± 2.28 vs 0.45 ± 0.16 , 13.60 ± 0.72 vs 6.4 ± 0.85 , both $P < 0.01$). The expression levels of HMGB1 mRNA and protein were significantly higher in the model control group than in the blank control group (both $P < 0.01$). The levels of TNF- α and IL-6 in serum were also significantly higher in the model control group than in the blank control group (190.40 ± 24.55 vs 43.65 ± 8.79 , 238.75 ± 26.58 vs 74.3 ± 7.92 , both $P < 0.01$). Compared to the model control group, EP inhibited the body weight loss and occurrence of diarrhea as well as rectal bleeding in rats. DAI, HPS, TNF- α , IL-6 as well as the expression levels of HMGB1 mRNA and protein in the EP treatment group were significantly lower than those in the model control group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of HMGB1 is up-regulated in experimental colitis, which is closely related with the development and progression of experimental colitis. EP exerts significant therapeutic effects on DSS-induced experimental colitis in rats possibly by down-regulating the expression of HMGB1 and ameliorating the levels of inflammatory factors.

Key Words: Experimental colitis; Cytokines; High mobility group box 1 protein; Ethyl pyruvate

Ge WS, Wu JX, Chen YW, Fan JG, Hu Y. Effect of ethyl pyruvate on high mobility group box-1 protein expression and serum cytokine levels in rats with experimental colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 558-562

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

摘要

目的: 观察丙酮酸乙酯(EP)对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及炎症因子的影响。

方法: SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、EP治疗组, 每组12只; 模型组、治疗组大鼠用DSS溶液复制实验性结肠炎大鼠模型, 观察各组实验大鼠DAI评分、大体形态学及组织病理学评分(HPS)改变, 采用应用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫印迹法(Western blot)检测结肠组织HMGB1表达; 酶联免疫吸附法检测细胞因子(TNF- α 、IL-6)的含量。

结果: DAI和HPS在DSS模型组中高于空白对照组(7.20 ± 2.28 vs 0.45 ± 0.16 , 13.60 ± 0.72 vs 6.4 ± 0.85 , $P < 0.01$), 在空白对照组结肠组织中HMGB1低表达, 但在模型组表达显著上调($P < 0.01$); 模型组血清TNF- α 、IL-6水平高于空白对照组(190.40 ± 24.55 vs 43.65 ± 8.79 , 238.75 ± 26.58 vs 74.3 ± 7.92 , $P < 0.01$); 与DSS模型组相比, EP可以缓解大鼠体质量的减轻, 减少腹泻及便血的发生, 并且能够显著下调结肠组织DAI、HPS、HMGB1 mRNA和蛋白的表达, 下调血清TNF- α 、IL-6水平($P < 0.05$)。

结论: HMGB1参与了实验性结肠炎大鼠的发病过程, 应用EP治疗可有效抑制实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1的表达, 可以明显下调TNF- α 、IL-6等促炎因子的水平, 有助于减轻实验性结肠炎大鼠炎症反应。

关键词: 实验性结肠炎; 细胞因子; 高迁移率族蛋白B1; 丙酮酸乙酯

葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖. 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 558-562
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/558.asp>

0 引言

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一类广泛存在于真核细胞内的非组核蛋白。研究表明, HMGB1是启动和维持炎症瀑布反应的中心分子, 与实验性结肠炎等疾病的发病机制关系密切^[1-3], 持续和规范的HMGB1抑制已成为一种治疗手段。丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)是一种稳定的丙酮酸衍生物, 体内外实验中已证明他是一种有效的抗炎因子^[4]。但实验性结肠炎时EP是否可以通过抑制HMGB1的表达, 进而减轻结肠炎目前尚不清楚。

本研究通过观察EP对实验性结肠炎大鼠干预后模型大鼠病理学/结肠组织HMGB1表达和血清炎症因子的影响, 探讨EP治疗实验性结肠炎的可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 EP为Sigma公司产品, 以Ringer's液配制(1L含EP 28 mmol/L, 钠离子130 mmol/L、钾离子4 mmol/L、钙离子27 mmol/L、氯离子139 mmol/L, pH7.02); DSS为Sigma公司产品, 以蒸馏水配制成5%溶液; RNA提取试剂盒为美国Promega公司产品; 鼠抗人HMGB1单克隆抗体为美国Santa Cruz公司产品。TNF- α 、IL-6检测试剂盒均购于R&D公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物与模型制备: ♂ SD大鼠36只, 体质量220-250 g, 由中国人民解放军第二军医大学实验动物中心提供, 实验前在本院动物喂养中心适应性饲养1 wk。实验前、后分别禁食12 h, 自由饮水。模型组及治疗组均按照Cooper等^[5,6]的经典方法, 让大鼠自由饮用5% DSS溶液连续7 d, 建立大鼠急性期UC动物模型。造模后, 使动物保持平躺, 自由饮食。

1.2.2 实验分组: 将36只SD大鼠随机分为空白对照组、DSS模型对照组和EP治疗组。空白对照组饮用蒸馏水7 d, DSS模型对照组和EP治疗组饮用5% DSS溶液7 d, 建立急性期UC模型; DSS模型对照组未给予任何治疗; EP治疗组从给DSS第3天开始给予EP(40 mg/kg, ip, qd), 共5 d; 第8天用颈椎脱臼法处死所有大鼠, 采集大鼠血清标本和结肠标本备检。

1.2.3 疾病活动指数评分: 观察各组大鼠的体质量变化、大便秘状、便血情况, 参照Cooper等^[1]的经典的评分系统方法, 根据体质量、大便秘状和隐血或便血情况的进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分。

1.2.4 结肠组织学评分(histopathological score, HPS): 各组分别剖腹取全结肠, 纵行切开后, 于距肛门6 cm处取结肠组织0.5 cm。组织石蜡包埋, 连续切片, 片厚4 μ m, 行HE染色和Cooper经典组织学损伤评分标准进行评分^[5]。剩余结肠组织置入-80 $^{\circ}$ C冰箱保存待测。

1.2.5 RT-PCR测定结肠组织HMGB1 mRNA表达: 使用TRIzol试剂提取细胞总RNA并进行逆转录反应。PCR引物, HMGB1: 5'-ACCCGGATGCTTCTGTCAAC-3'(上

■ 研究前沿

在DSS、TNBS、IL-10^{-/-}诱导的大鼠实验性结肠炎模型中, HMGB1表达显著升高, 抑制HMGB1释放后, 结肠炎病理损害的指标显著减轻, 局部或循环中的细胞炎症因子水平显著降低。

■同行评价

本研究立意清晰, 实验设计合理, 结果明确, 对临床认识和治疗炎症性肠病有一定的参考意义。

表 1 各组DAI和HPS的比较 ($n = 12$)

分组	DAI	HPS
空白对照组	0.45 ± 0.16	6.40 ± 0.85
模型对照组	7.20 ± 2.28 ^b	13.60 ± 0.72 ^b
EP治疗组	1.25 ± 1.84 ^c	7.36 ± 0.63 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型对照组。

表 2 各组TNF- α 、IL-6的表达与比较 (ng/L, $n = 12$)

分组	TNF- α	IL-6
空白对照组	43.65 ± 8.79	74.3 ± 7.92
模型对照组	190.40 ± 24.55 ^b	238.75 ± 26.58 ^b
EP治疗组	88.36 ± 19.76 ^c	126.45 ± 18.84 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 模型对照组。

游), 5'-AGAAGAAGGCCGAAGGAGGC-3'(下游), 扩增产物219 bp; 内参GAPDH: 5'-CAGTGCCAGCCTCGTCTCAT-3'(上游), 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'(下游), 扩增产物595 bp. PCR条件: 94 °C 5 min; 94 °C 30 s, 50 °C 30 s, 72 °C 1 min(循环30次). PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳检测。

1.2.6 Western blot测定结肠组织HMGB1蛋白表达: 用蛋白裂解液提取结肠组织蛋白并测定浓度, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后将蛋白转印至硝酸纤维素膜, 在封闭液中与一抗(抗HMGB1抗体)结合, 而后再与二抗(辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG, 上海钰森试剂公司)室温孵育3 h, ECL检测、曝光和显影。

1.2.7 血清TNF- α 、IL-6的检测: ELISA法检测细胞因子TNF- α 、IL-6含量, 参照试剂盒说明书操作并绘制标准曲线, 根据标准曲线方程计算大鼠血清TNF- α 、IL-6的浓度。

统计学处理 实验数据均以mean ± SD表示。全部资料利用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 组间的比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 DAI评分情况 DSS造模后, 大鼠出现黏液稀便, 且逐渐加重; 造模1 d后, 开始逐渐出现大便次数增多、软便或稀便、大便末端有黏液或脓点等表现; 第3天, 大鼠大便完全为稀便, 有部分出现肉眼血便, 体质量有所减轻; 1 wk左右可见脓血便、体质量明显减轻、毛发无光泽、饮食明显减少、懒动等。EP治疗后大鼠饮食、体质量逐渐增加、毛色逐渐恢复光泽, 便血或大便隐血逐渐减少至消失或隐血。DSS模型组与空白对照组相比, DAI评分明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); EP治疗组与DSS模型组对比, DAI明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); EP治疗组与空白对照组相比, 差异无统计学意义(表1)。

2.2 结肠黏膜损伤及HPS评分 模型组大鼠结肠黏膜明显充血、水肿, 光镜下可见黏膜上皮坏死脱落、溃疡形成, 固有层内有大量中性粒细胞, 广泛黏膜糜烂、隐窝炎及脓肿形成, 腺管排列紊乱; EP治疗组肠黏膜上皮脱落缺损较轻, 溃疡区域减少, 黏膜周围上皮可见增生修复, 炎症细胞浸润减少(图1); 模型组HPS显著高于空白对照组($P < 0.01$), EP治疗组与DSS模型组对比, HPS明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); EP治疗组与空白对照组相比, HPS差异无统计学意义(表1)。

2.3 结肠组织HMGB1 mRNA表达 正常对照组大鼠结肠组织中HMGB1 mRNA低表达, 模型组HMGB1 mRNA表达显著升高; 给予EP处理后, HMGB1 mRNA表达显著降低(图2)。

2.4 Western blot法检测HMGB1蛋白表达 正常对照组大鼠结肠组织中HMGB1蛋白低表达。与正常对照组相比, 模型组HMGB1蛋白表达显著升高; 给予EP处理后, HMGB1蛋白表达显著降低(图3)。

2.5 EP对血清TNF- α 、IL-6水平的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清TNF- α 、IL-6表达明显升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 治疗组大鼠血清TNF- α 、IL-6表达均明显降低($P < 0.01$, 表2)。

3 讨论

我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率增长较快^[7]。这一以慢性、进行性胃肠道损毁为主要特征的自身免疫性疾病, 严重危害患者的生命质量。近20年, 国内外对IBD胃肠黏膜免疫损伤机制、尤其是炎症因子调控网络的研究和认识在不断深化^[8-12]。免疫应答模式识别及其损伤相关模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)理论的提出以及对DAMP分子中最主要成分HMGB1研究, 为我们从新的视角认识IBD炎症因子网络、寻找新的抗炎靶点打开了另一扇门户^[13-15]。

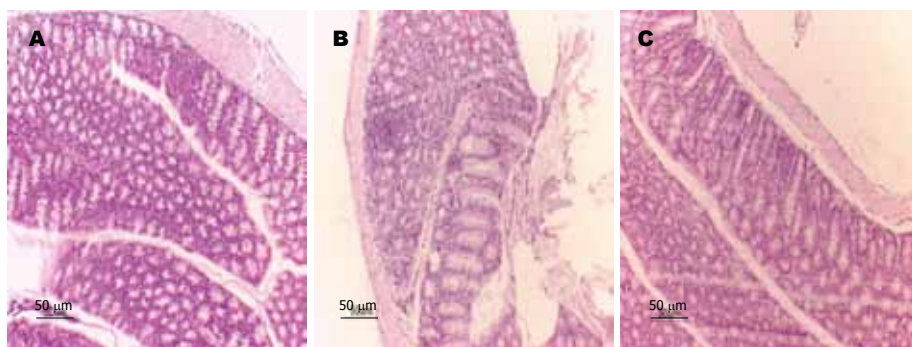


图 1 EP对DSS诱导的结肠炎大鼠结肠组织病理学的影响(HE × 200). A: 正常对照组; B: 模型组; C: EP治疗组.

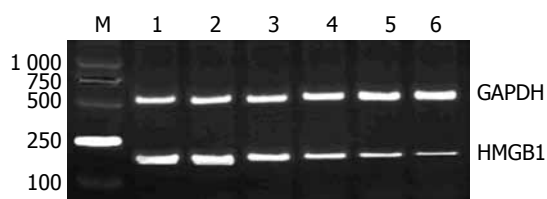


图 2 RT-PCR检测肠组织中HMGB1 mRNA的表达. M: Marker; 1-2: 模型组; 3-4: EP治疗组; 5-6: 正常对照组.

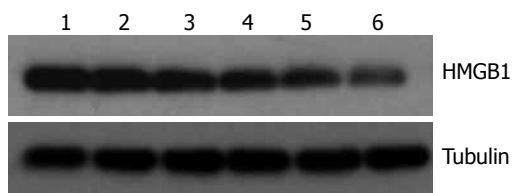


图 3 Western blot检测肠组织中HMGB1蛋白的表达. 1-2: 模型组; 3-4: EP治疗组; 5-6: 正常对照组.

HMGB1作为一种重要的炎症介质和致炎细胞因子,是启动和维持炎症瀑布反应的中心分子,不仅自身分泌有级联放大效应,而且还可以调节其他炎症因子的分泌,与炎症性肠病等自身免疫性疾病的发病关系密切. HMGB1分子质量小,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中表现为快速迁移而得以命名.他是主要由坏死细胞被动释放以及单核/巨噬细胞受脂多糖(LPS)等刺激后表达的信息分子,处在核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)上游. HMGB1主要功能为在细胞活化过程中通过影响DNA复制、转录和重组等,调控修复信号,使炎症反应趋向于良性或恶性发展.他是近年研究发现的一种强大的致炎细胞因子,并可与IL-1、IL-6和TNF- α 等重要炎症因子相互诱生^[16,17].因此, HMGB1成为治疗炎症性疾病的重要靶物质,并为炎症性疾病开辟了一个新的研究领域^[18,19].

HMGB1可能是调控胃肠黏膜的免疫损伤机制的重要信息分子^[20].在DSS、TNBS、IL-

10⁻⁷诱导的大鼠实验性结肠炎模型中, HMGB1表达显著升高,抑制HMGB1释放后,结肠炎病理损害的指标显著减轻,局部或循环中的细胞炎症因子水平显著降低^[21,22].我们在噻唑酮(OXZ)诱导大鼠实验性结肠炎模型上发现模型组大鼠结肠组织中HMGB1 mRNA及蛋白表达升高,并与结肠黏膜损伤积分呈正相关;模型组大鼠结肠组织TLR2和NF- κ B蛋白表达亦明显升高; HMGB1蛋白与TLR2和NF- κ B蛋白表达呈显著正相关.这提示,实验性结肠炎的形成、发展和维持,可能与局部异常表达的HMGB1启动炎症级联反应有关^[23].

EP作为稳定的丙酮酸酯化物,不仅具有抗氧化作用,还具有调节炎症因子的表达、维持机体的抗炎和促炎平衡及保护脏器的功能^[24-26].他可通过抑制由NF- κ B和p38 MAPK介导的信号转导,并能通过浓度依赖的方式抑制巨噬细胞释放HMGB1而发挥抗炎作用^[27-30].本研究应用HMGB1拮抗剂EP对DSS诱导的实验性结肠炎大鼠进行了干预治疗,并观察EP对大鼠结肠组织HMGB1表达及血清细胞因子的影响.结果显示, EP干预显著降低了实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1 mRNA和蛋白水平;结肠组织病理学检查亦显示EP干预组大鼠结肠组织学得到明显的改善;血清炎症因子水平显著下调.

总之,本研究说明EP具有一定的抗炎和减轻肠黏膜损伤的作用,能有效防止大鼠实验性结肠炎的发生及发展,其作用机制可能与其通过影响实验性结肠炎炎症反应过程中的关键炎症因子HMGB1而实现,进而下调促炎细胞因子的产生和表达有关,但其中的具体作用机制尚不十分清楚,有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 Voll RE, Urbanaviciute V, Herrmann M, Kalden JR.

- High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 26-28
- 2 Jiang W, Pisetsky DS. Mechanisms of Disease: the role of high-mobility group protein 1 in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 52-58
- 3 Ostberg T, Kawane K, Nagata S, Yang H, Chavan S, Klevenvall L, Bianchi ME, Harris HE, Andersson U, Palmblad K. Protective targeting of high mobility group box chromosomal protein 1 in a spontaneous arthritis model. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2963-2972
- 4 Fink MP. Ethyl pyruvate. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 160-167
- 5 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249
- 6 Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bloemena E, Peña AS, Meuwissen SG, Van Rees EP. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 385-391
- 7 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161
- 8 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- 9 Rakoff-Nahoum S, Bousvaros A. Innate and adaptive immune connections in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 572-577
- 10 欧阳钦. 炎症性肠病的病因和发病机理. 临床内科杂志 1998; 15: 59-60
- 11 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594
- 12 Lehmann FS. Pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ther Umsch* 2003; 60: 127-132
- 13 Huang W, Tang Y, Li L. HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine* 2010; 51: 119-126
- 14 van Zoelen MA, Yang H, Florquin S, Meijers JC, Akira S, Arnold B, Nawroth PP, Bierhaus A, Tracey KJ, van der Poll T. Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation end products (rage) in hmgb1 induced inflammation in vivo. *Shock* 2008 Jul 24. [Epub ahead of print]
- 15 Toiyama Y, Araki T, Yoshiyama S, Hiro J, Miki C, Kusunoki M. The expression patterns of Toll-like receptors in the ileal pouch mucosa of postoperative ulcerative colitis patients. *Surg Today* 2006; 36: 287-290
- 16 Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191-195
- 17 Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, Janson A, Kokkola R, Zhang M, Yang H, Tracey KJ. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000; 192: 565-570
- 18 Mantell LL, Parrish WR, Ulloa L. Hmgb-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders. *Shock* 2006; 25: 4-11
- 19 Wang H, Ward MF, Sama AE. Novel HMGB1-inhibiting therapeutic agents for experimental sepsis. *Shock* 2009; 32: 348-357
- 20 Sanderson IR, Walker WA. TLRs in the Gut I. The role of TLRs/Nods in intestinal development and homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G6-G10
- 21 Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Yanai A, Ogura K, Yamada S, Omata M. Essential roles of high-mobility group box 1 in the development of murine colitis and colitis-associated cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 394-400
- 22 Davé SH, Tilstra JS, Matsuoka K, Li F, DeMarco RA, Beer-Stolz D, Sepulveda AR, Fink MP, Lotze MT, Plevy SE. Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 633-643
- 23 葛文松, 沈天天, 周韵澜, 吴建新. HMGB1/TLR2/NF- κ B在溃疡性结肠炎小鼠结肠组织中的表达及意义. 中华保健医学杂志 2010; 12: 452-455
- 24 杨恒, 吕和平, 周蒙滔, 张启瑜. 丙酮酸乙酯对大鼠重症急性胰腺炎肾损伤的保护作用. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 89-95
- 25 Uchiyama T, Delude RL, Fink MP. Dose-dependent effects of ethyl pyruvate in mice subjected to mesenteric ischemia and reperfusion. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2050-2058
- 26 陈敏英, 梁力建, 欧阳彬, 管向东, 徐鸿绪, 陈娟. 丙酮酸乙酯调节脓毒症小鼠炎症反应的研究. 中华实验外科杂志 2006; 23: 1573-1575
- 27 Miyaji T, Hu X, Yuen PS, Muramatsu Y, Iyer S, Hewitt SM, Star RA. Ethyl pyruvate decreases sepsis-induced acute renal failure and multiple organ damage in aged mice. *Kidney Int* 2003; 64: 1620-1631
- 28 杨智勇, 王春友, 陶京, 熊炯忻, 万赤丹, 周峰, 李晓辉. 丙酮酸乙酯对重症急性胰腺炎大鼠血清高迁移率蛋白-1水平的影响及意义. 中华实验外科杂志 2004; 21: 1306-1308
- 29 栾正刚, 何志野, 张成, 董明, 马晓春, 郭仁宣. 丙酮酸乙酯对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜HMGB1表达的影响. 中国普通外科杂志 2008; 17: 214-218
- 30 Karabeyoğlu M, Unal B, Bozkurt B, Dolapçı I, Bilgihan A, Karabeyoğlu I, Cengiz O. The effect of ethyl pyruvate on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. *J Surg Res* 2008; 144: 59-63

编辑 张姗姗 电编 何基才

SOCS2和STAT3蛋白的表达及其与胃癌生物学行为的关系

闫斌斌, 褚燕君, 李芳芳

闫斌斌, 褚燕君, 李芳芳, 郑州大学第一附属医院消化内科
三病区 河南省郑州市 450052

闫斌斌, 硕士, 主要研究方向是消化系统肿瘤。

作者贡献分布: 此课题主要由闫斌斌与褚燕君设计; 研究过程由闫斌斌、褚燕君及李芳芳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由褚燕君提供; 数据分析由闫斌斌、褚燕君及李芳芳完成; 本论文写作由闫斌斌、褚燕君及李芳芳完成。

通讯作者: 褚燕君, 教授, 450052, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院消化内科. yanjunchu003@163.com

电话: 0371-66295927

收稿日期: 2011-12-19 修回日期: 2012-01-19

接受日期: 2012-02-24 在线出版日期: 2012-03-08

Relationship between expression of SOCS2 and STAT3 and biologic behaviors of gastric carcinoma

Bin-Bin Yan, Yan-Jun Chu, Fang-Fang Li

Bin-Bin Yan, Yan-Jun Chu, Fang-Fang Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Yan-Jun Chu, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. yanjunchu003@163.com

Received: 2011-12-19 Revised: 2012-01-19

Accepted: 2012-02-24 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between expression of suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and biological behaviors of gastric carcinoma.

METHODS: The expression of SOCS2 and STAT3 in 55 cases of gastric carcinoma and 55 cases of normal gastric tissue was detected by immunohistochemistry. The correlation of SOCS2 and STAT3 expression with tumor differentiation grade, lymph node metastasis, depth of invasion, clinical stage and patients' gender and age was analyzed.

RESULTS: The positive rate of SOCS2 expression in gastric carcinoma was significantly lower than that in normal gastric tissues (25.5% vs 91.1%, $P < 0.05$). SOCS2 expression in gastric

carcinoma was significantly associated with tumor differentiation grade, lymph node metastasis and clinical stage (all $P < 0.05$). The positive rate of STAT3 expression in gastric carcinoma was significantly higher than that in normal gastric tissue (72.7% vs 18.2%, $P < 0.05$). STAT3 expression in gastric carcinoma was significantly associated with tumor differentiation grade, lymph node metastasis, depth of invasion, and clinical stage (all $P < 0.05$). There was a significant negative relation between the expression of SOCS2 and that of STAT3 in gastric carcinoma ($r = -0.486$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: SOCS2 is lowly expressed in gastric carcinoma, while STAT3 is highly expressed in gastric carcinoma. Interaction between SOCS2 and STAT3 may contribute to gastric carcinogenesis.

Key Words: Gastric carcinoma; Suppressor of cytokine signaling 2; Signal transducer and activator of transcription 3; Immunohistochemistry

Yan BB, Chu YJ, Li FF. Relationship between expression of SOCS2 and STAT3 and biologic behaviors of gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 563-567

摘要

目的: 探讨SOCS2和STAT3蛋白在胃癌组织中的表达及其与胃癌生物学行为的关系。

方法: 应用免疫组织化学方法检测55例胃癌组织和55例正常胃组织中SOCS2和STAT3蛋白的表达情况, 并分析二者与胃癌分化程度、淋巴结转移、浸润深度和临床分期及患者性别、年龄之间的关系, 同时分析二者的相关性。

结果: SOCS2在胃癌组织中的阳性表达率为25.5%, 明显低于正常胃组织中的91.1% ($P < 0.05$), 且表达与分化程度、淋巴结转移、临床分期相关 ($P < 0.05$); STAT3在胃癌组织中的阳性表达率为72.7%, 明显高于正常组织的18.2% ($P < 0.05$), 且表达与分化程度、淋巴

■背景资料

胃癌是目前全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一, 确切的发病机制仍不明确, 进一步研究胃癌的发生机制, 将为胃癌的诊断治疗提供理论依据。

■同行评议者

傅春彬, 吉化集团公司总医院消化内科

■研发前沿

SOCS2是JAK-STAT通路中重要的抑制子,但是在肿瘤发生、发展中是促进还是抑制作用仍不明确,且在胃癌中研究罕见。STAT3被认为是一种癌基因,其持续激活导致细胞异常增殖和恶性转化。

结转移、浸润深度和临床分期相关($P<0.05$), SOCS2与STAT3的表达呈负相关($r = -0.486$, $P<0.01$)。

结论: SOCS2在胃癌组织中低表达, STAT3异常活化可促进细胞的过度增殖,促进胃癌的发展,二者的相互调节在胃癌发生发展中起重要作用。

关键词: 胃癌; 细胞因子信号转导抑制因子2; 信号转导子与转录激活子家族3; 免疫组织化学

闫斌, 褚燕君, 李芳芳. SOCS2和STAT3蛋白的表达及其与胃癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 563-567
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/563.asp>

0 引言

胃癌是目前全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一,但其确切的发病机制仍不明确。细胞信号通路的异常在胃癌发生中起着至关重要的作用,细胞因子信号转导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling, SOCS2)是JAK-STAT通路中重要的抑制子,但在肿瘤发生、发展中是促进还是抑制作用仍不明确^[1,2],且在胃癌中研究罕见。信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)被认为是一种癌基因,其持续激活导致细胞异常增殖和恶性转化^[3-5]。本研究通过免疫组织化学方法检测胃癌组织中SOCS2和STAT3的表达,并研究两者在胃癌发生中的相互作用,期望为胃癌的发生发展提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 参照“全国胃癌诊治规范”,选取2010-01/2011-04郑州大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治术并均经术后病理检查证实为胃癌标本55例,相应的癌旁正常组织(距肿瘤边缘 ≥ 5 cm)55例。所有患者术前均未予放化疗,其中男35例,女20例;年龄27-69(中位年龄51)岁;中高分化腺癌24例,低分化腺癌31例;浸润深度T1/T2者16例, T3/T4者39例;无淋巴结转移者25例,有淋巴结转移者30例;胃癌的临床分期按国际抗癌联盟新TNM分期: I期+II期28例, III期27例。SOCS2抗体、STAT3抗体和免疫组织化学SP试剂盒均购自北京博奥森生物技术有限公司; DAB染色剂试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;所有标本均做苏木素染色。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 采用免疫组织化学SP法,一抗选用SOCS2兔抗人多克隆抗体(稀释度为1:100)和STAT3兔抗人多克隆抗体(稀释度为1:100)。用SP法免疫组织化学检测试剂盒操作,操作步骤根据试剂盒说明进行,每组试验均以PBS代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 实验结果判定: SOCS2蛋白以细胞质染棕黄色为阳性细胞, STAT3蛋白以细胞质或细胞核染棕黄色为阳性细胞。首先在低倍镜下选取具有代表意义的视野,然后高倍镜下进行计数,每例计数5个高倍视野,至少1 000个细胞,然后计算阳性细胞占总细胞数的百分率,以阳性细胞数大于5%为阳性标准。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计学分析,计数资料采用四格表 χ^2 检验,相关性采用Spearman相关分析,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 SOCS2蛋白的表达 SOCS2定位于细胞质中(图1), SOCS2在胃癌组织中的阳性表达率为25.5%,明显低于正常胃组织中的91.1%,差异有统计学意义($\chi^2 = 49.230$, $P<0.05$, 表1)。SOCS2在不同年龄组、性别组、浸润深度组的表达差异无统计学意义($P>0.05$),中高分化组的表达明显高于低分化组,无淋巴结转移组明显高于有淋巴结转移组, TNM分期 I期+II期的表达明显高于III期,差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.2 STAT3蛋白的表达 STAT3主要定位于细胞质中,部分在细胞核中有表达(图2), STAT3在胃癌组织中的阳性表达率为72.7%,明显高于正常组织的18.2%,差异有统计学意义($\chi^2 = 33.000$, $P<0.05$, 表1)。STAT3在不同性别和年龄组的表达差异无统计学意义($P>0.05$),中高分化组的表达明显低于低分化组,浸润深度T1/T2组的表达明显低于T3/T4组,无淋巴结转移组的表达明显低于有淋巴结转移组, TNM分期 I期+II期的表达明显低于III期,差异均有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 胃癌组织中SOCS2与STAT3表达的相互关系 在胃癌组织中SOCS2与STAT3蛋白表达强度呈负相关($r = -0.486$, $P<0.01$, 表3)。

3 讨论

SOCS蛋白在JAK-STAT信号通路活化过程中起着重要的负性调控作用, SOCS2是SOCS家族中

■相关报道

Haffner等采用RT-PCR、免疫印迹、免疫组织化学方法对乳腺癌组织进行研究,发现SOCS2在乳腺正常组织的表达高于乳腺癌组织。

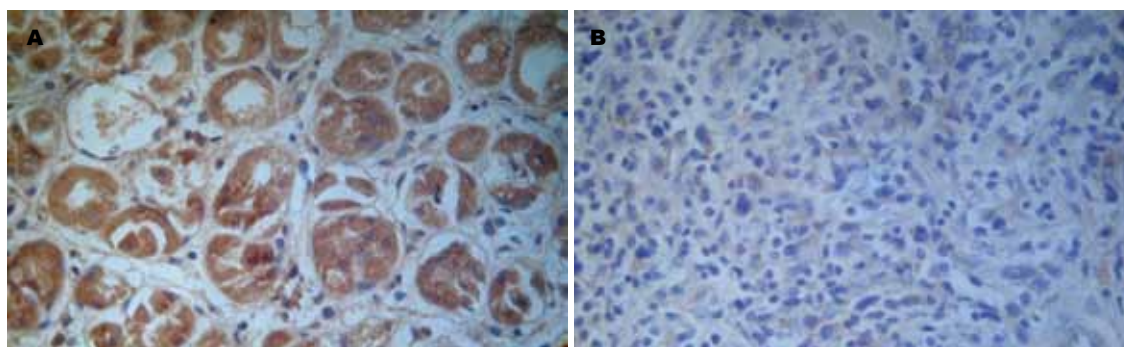


图 1 SOCS2蛋白的表达(SP × 400). A: 正常组织的阳性表达; B: 胃癌组织中的阴性表达.

■创新盘点
SOCS2蛋白在胃癌中的研究罕见, 本研究联合检测SOCS2及STAT3蛋白在胃癌组织中的表达, 从而在蛋白水平探讨二者与胃癌临床病理因素之间的关系, 为判断胃癌的生物学行为提供理论依据.

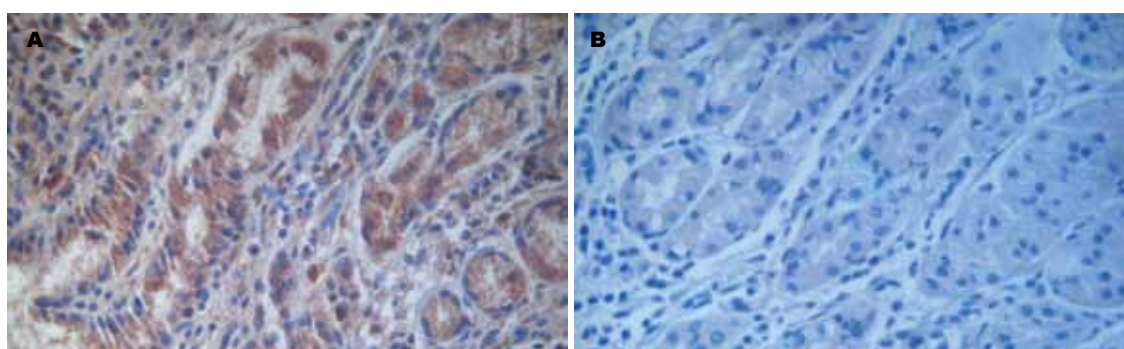


图 2 STAT3蛋白的表达(SP × 400). A: 胃癌组织的阳性表达; B: 正常组织中的阴性表达.

表 1 SOCS2和STAT3蛋白在胃癌及正常组织中的表达 ($n = 55$)

分组	SOCS2阳性表达				STAT3阳性表达			
	n	表达率%	χ^2 值	P 值	n	表达率%	χ^2 值	P 值
胃癌组织	14	25.5	49.230	<0.05	40	72.7	33.000	<0.05
正常组织	51	91.1			10	18.2		

重要的成员之一. 目前SOCS1和SOCS3在多种肿瘤中的作用已得到一定证实^[6,7], SOCS2在肿瘤发生发展中起促进作用还是抑制作用还不十分明确. Raccurl等^[12]通过对乳腺癌细胞和乳腺肿瘤组织的研究发现, SOCS2是高表达的, 可能与肿瘤的发生有关; 而Sutherland等^[8]发现SOCS2在乳腺癌细胞中表现为生长抑制作用; 原发性卵巢癌中同样有SOCS2基因的甲基化而沉默. Farabegoli等^[9]运用免疫组织化学和免疫荧光原位杂交的方法分析50例术前未行新辅助化疗的乳腺癌患者的临床病理标本后发现: SOCS2的丢失与乳腺癌细胞的生长、扩增相关, 但SOCS2在胃癌组织中研究罕见, 本研究显示SOCS2蛋白在胃癌组织中的表达明显低于正常组织, 起抑癌作用.

SOCS2基因定位于12q21.3-q23区, 编码198个氨基酸. SOCS2的负性调节角色与生长激素

(growth hormone, GH)、类胰岛素生长因子1受体(insulin like growth factors-1 receptor, IGF-1R)等密切相关^[10-12], 其激活可能有潜在抑癌作用. 另外研究发现, 体内有益菌可通过激活SOCS2蛋白, 抑制JAK2的表达, 发挥其抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作用^[13,14], 提示SOCS2的激活可能存在抑制*H. pylori*的作用, 而*H. pylori*被公认为一种致癌因子, 是胃癌的发病因素之一, SOCS2起抑癌作用可能与其抑制*H. pylori*有关. 但研究显示, SOCS2对GH信号转导可能有双重作用, 失活和过表达能增加生长信号, 促进生长; 生理情况下则抑制GH^[15], 加之该通路中STAT3的激活部分负反馈激活SOCS2的表达, 可能与其在肿瘤组织中有强阳性表达有关, 本研究显示在胃癌组织中有SOCS2的强阳性表达. 研究发现, SOCS2在雌二醇的作用下抑制GH的作用可能更强^[16], 但本研究显示女性胃

■应用要点

本研究对SOCS2及STAT3蛋白在胃癌中的表达及二者相关性研究,发现二者在胃癌的发生发展中所起的作用,从而对胃癌的临床病理诊断提供理论依据。

表 2 SOCS2和STAT3蛋白与胃癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	SOCS2阳性表达				STAT3阳性表达			
		n	表达率%	χ^2 值	P值	n	表达率%	χ^2 值	P值
性别									
男	35	8	22.9	0.342	0.559	26	74.2	0.118	0.731
女	20	6	30.0			14	70.0		
年龄(岁)									
≤50	17	5	29.4	0.203	0.652	11	64.7	0.320	0.572
>50	38	9	23.7			29	76.3		
分化程度									
中、高分化	24	10	41.7	5.898	0.015	13	54.2	7.396	0.007
低分化	31	4	12.9			27	87.1		
浸润深度									
T1/T2	16	3	18.8	0.535	0.465	8	50.0	4.371	0.037
T3/T4	39	11	28.2			32	82.1		
淋巴结转移									
无	25	10	40.0	5.110	0.024	14	56.0	6.464	0.011
有	30	4	13.3			26	86.7		
TNM分期									
I - II 期	28	12	42.9	9.103	0.003	17	60.7	4.150	0.042
III 期	27	2	7.4			23	85.2		

表 3 胃癌组织中SOCS2与STAT3的关系 (n)

SOCS2 表达	STAT3表达		合计	r值	P值
	阳性	阴性			
阳性	5	9	14	-0.486	<0.01
阴性	35	6	41		
合计	40	15	55		

癌患者中SOCS2的表达并不高于男性组,推测雌激素在胃癌的发生中并不起主要作用,亦可能与胃癌组织中雌激素受体表达率低有关^[17,18],因此针对雌激素的内分泌治疗有待进一步探讨^[19,20]。

STAT3是一类关键性的核转录因子,研究已证实STAT3的持续激活、表达水平升高以及核异位与许多恶性肿瘤的发生、发展相关,其作为一种癌基因的观点也得到了广泛的支持^[21-24]。多项研究已证实,STAT3在胃癌组织中的同样高表达^[25-29]。本研究结果也证实胃癌组织中存在STAT3高表达,并且与胃癌的TNM分期、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤分级密切相关,与以往研究结果一致。

本研究还显示,胃癌组织中SOCS2的表达与STAT3的表达呈负相关,研究表明,SOCS2基因和STAT3基因分别位于JAK-STAT信号转导通路的上下游^[30],SOCS2可抑制细胞因子与相应受体的结合,抑制与STAT3相应的JAK的激活,从而

起到抑制STAT3的作用^[31];而STAT3的激活同样可以通过负反馈机制激活SOCS2,这可能与胃癌组织中同样有SOCS2的激活有关。因此研究某些药物针对STAT3诱导或增强SOCS2蛋白的表达,可能会阻止信号分子的转导,起到抑制肿瘤发生、发展的作用。

志谢:感谢郭迎迎、杜兰霞同志在本实验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- Haffner MC, Petridou B, Peyrat JP, Révillion F, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Marth C, Doppler W. Favorable prognostic value of SOCS2 and IGF-I in breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 136
- Raccurt M, Tam SP, Lau P, Mertani HC, Lambert A, Garcia-Caballero T, Li H, Brown RJ, McGuckin MA, Morel G, Waters MJ. Suppressor of cytokine signalling gene expression is elevated in breast carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 89: 524-532
- Gao L, Zhang L, Hu J, Li F, Shao Y, Zhao D, Kalvakolanu DV, Kopecko DJ, Zhao X, Xu DQ. Down-regulation of signal transducer and activator of transcription 3 expression using vector-based small interfering RNAs suppresses growth of human prostate tumor in vivo. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6333-6341
- Snyder M, Huang XY, Zhang JJ. Signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) directly regulates cytokine-induced fascin expression and is required for breast cancer cell migration. *J Biol Chem* 2011; 286: 38886-38893
- Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, Zhao

- Y, Pestell RG, Albanese C, Darnell JE. Stat3 as an oncogene. *Cell* 1999; 98: 295-303
- 6 Mallette FA, Calabrese V, Ilangumaran S, Ferbeyre G. SOCS1, a novel interaction partner of p53 controlling oncogene-induced senescence. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 445-452
- 7 Pierconti F, Martini M, Pinto F, Cenci T, Capodimonti S, Calarco A, Bassi PF, Larocca LM. Epigenetic silencing of SOCS3 identifies a subset of prostate cancer with an aggressive behavior. *Prostate* 2011; 71: 318-325
- 8 Sutherland KD, Lindeman GJ, Choong DY, Wittlin S, Brentzell L, Phillips W, Campbell IG, Visvader JE. Differential hypermethylation of SOCS genes in ovarian and breast carcinomas. *Oncogene* 2004; 23: 7726-7733
- 9 Farabegoli F, Ceccarelli C, Santini D, Taffurelli M. Suppressor of cytokine signalling 2 (SOCS-2) expression in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1046-1050
- 10 Metcalf D, Greenhalgh CJ, Viney E, Willson TA, Starr R, Nicola NA, Hilton DJ, Alexander WS. Gigantism in mice lacking suppressor of cytokine signalling-2. *Nature* 2000; 405: 1069-1073
- 11 Vesterlund M, Zadjali F, Persson T, Nielsen ML, Kessler BM, Norstedt G, Flores-Morales A. The SOCS2 ubiquitin ligase complex regulates growth hormone receptor levels. *PLoS One* 2011; 6: e25358
- 12 Isshiki K, He Z, Maeno Y, Ma RC, Yasuda Y, Kuroki T, White GS, Patti ME, Weir GC, King GL. Insulin regulates SOCS2 expression and the mitogenic effect of IGF-1 in mesangial cells. *Kidney Int* 2008; 74: 1434-1443
- 13 Lee JS, Paek NS, Kwon OS, Hahm KB. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 194-202
- 14 Kim KK, Kim HB. Protein interaction network related to *Helicobacter pylori* infection response. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4518-4528
- 15 Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, Corbin JE, Uren R, Morgan PO, Fabri LJ, Zhang JG, Martin HM, Willson TA, Billestrup N, Nicola NA, Baca M, Alexander WS, Hilton DJ. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-40184
- 16 Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjogren K, Watts CK, Low TH, Leong GM, Ross RJ, Ho KK. Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1016-1021
- 17 Kominea A, Konstantinopoulos PA, Kapranos N, Vondoros G, Gkermepesi M, Andricopoulos P, Artelaris S, Savva S, Varakis I, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG. Androgen receptor (AR) expression is an independent unfavorable prognostic factor in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 253-258
- 18 Motohashi M, Wakui S, Muto T, Suzuki Y, Shirai M, Takahashi H, Hano H. Cyclin D1/cdk4, estrogen receptors α and β , in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat gastric carcinogenesis: immunohistochemical study. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 373-378
- 19 许建明, 张洪福, 李帮库, 霍建玲. 胃癌雌激素受体表达的病理研究. *实用医学杂志* 1996; 12: 649-650
- 20 Amegbeguie Komlan Agbessi, 蔡端, 朱虹光, 张延龄. 胃癌雌激素受体表达及新一代抗受体药物在胃癌治疗中的探讨. *复旦学报(医学版)* 2002; 29: 379-382
- 21 Wu WY, Li J, Wu ZS, Zhang CL, Meng XL. STAT3 activation in monocytes accelerates liver cancer progression. *BMC Cancer* 2011; 11: 506
- 22 Mora LB, Buettner R, Seigne J, Diaz J, Ahmad N, Garcia R, Bowman T, Falcone R, Fairclough R, Cantor A, Muro-Cacho C, Livingston S, Karras J, Pow-Sang J, Jove R. Constitutive activation of Stat3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of Stat3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells. *Cancer Res* 2002; 62: 6659-6666
- 23 童强, 舒晓刚, 卢晓明, 黎维勇, 陶凯雄, 陈道达, 王国斌. shRNA干扰STAT3基因表达对胃癌细胞MKN-45体内外生物学特性的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1568-1572
- 24 Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller R, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2000-2008
- 25 Gong W, Wang L, Yao JC, Ajani JA, Wei D, Aldape KD, Xie K, Sawaya R, Huang S. Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts expression of vascular endothelial growth factor in and angiogenic phenotype of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1386-1393
- 26 Jackson CB, Giraud AS. STAT3 as a prognostic marker in human gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 505-507
- 27 孙莹, 吴荒, 王波, 张灵, 赵雪俭. Stat3、Survivin和Bcl-2在胃癌组织中的表达. *中国实验诊断学* 2010; 14: 73-75
- 28 Lee J, Kang WK, Park JO, Park SH, Park YS, Lim HY, Kim J, Kong J, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Kim S, Lim do H, Kim KM, Park CK. Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts poor clinical outcome in gastric adenocarcinoma. *APMIS* 2009; 117: 598-606
- 29 尚春香, 王雪红, 范钟麟. STAT3与PCNA在胃癌中的表达及其临床意义. *临床消化病杂志* 2010; 22: 215-217
- 30 Duronio V, Scheid MP, Ettinger S. Downstream signalling events regulated by phosphatidylinositol 3-kinase activity. *Cell Signal* 1998; 10: 233-239
- 31 Kim DY, Cha ST, Ahn DH, Kang HY, Kwon CI, Ko KH, Hwang SG, Park PW, Rim KS, Hong SP. STAT3 expression in gastric cancer indicates a poor prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 646-651

同行评价

本研究学术价值好, 可指导临床病理检查诊断胃癌的可靠性。

编辑 张姗姗 电编 何基才

食管内脏高敏感及其相关研究进展

孟庆伟, 许树长

■背景资料

近年来越来越多的学者研究发现, 部分胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者食管对酸和(或)机械性刺激的感受性增高, 进而导致不适、疼痛等知觉改变, 即食管高敏感性的存在与GERD有着密切的关系。

孟庆伟, 许树长, 上海市同济大学附属同济医院消化内科 上海市 200065

作者贡献分布: 此课题由许树长选题; 资料收集由孟庆伟完成; 写作过程由孟庆伟完成; 修改及审校由许树长完成。

通讯作者: 许树长, 主任医师, 博士生导师, 200065, 上海市, 同济大学附属同济医院消化科, xschang@163.com

电话: 021-66111287 传真: 021-56050191

收稿日期: 2011-12-16 修回日期: 2012-01-18

接受日期: 2012-02-20 在线出版日期: 2012-03-08

Advances in research of esophageal visceral hypersensitivity

Qing-Wei Meng, Shu-Chang Xu

Qing-Wei Meng, Shu-Chang Xu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Correspondence to: Shu-Chang Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, 200065, Shanghai, China. xschang@163.com

Received: 2011-12-16 Revised: 2012-01-18

Accepted: 2012-02-20 Published online: 2012-03-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disorder that is often associated with unpleasant symptoms requiring utilization of health care resource. Both animal and clinical studies suggest that a variety of receptors on afferent nerves sensitized upon exposure to acid increase afferent input to the spinal cord dorsal horn neurons and lead to a reduction in threshold of these neurons together with an increase in their receptive field. This increased sensitivity of primary afferent nerves is described as peripheral sensitization, whereas the consequent increase in sensitivity of the spinal dorsal horn neurons is described as central sensitization. Once these mechanisms have been established, they can cause a long-term increase in sensitivity of tissues to previously innocuous stimuli. Furthermore, psychological stress and mechanical stimulation both have been shown to increase DIS and may therefore facilitate peripheral sensitization. Currently peripheral and central sensitizations are considered to be important mechanisms of esophageal pain hypersensitivity

and occurrence of symptoms to even physiological amounts of acid. In these patients treatments aimed at reducing neuronal sensitivity may be effective. This article mainly focuses on the recent advances in research of esophageal visceral hypersensitivity.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Non-erosive reflux disease; Esophageal pain hypersensitivity; Central sensitization; Peripheral sensitization; Hyperalgesia; Cortical evoked potential

Meng QW, Xu SC. Advances in research of esophageal visceral hypersensitivity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 568-573

摘要

胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种较普遍的疾病, 经常伴随各种不适症状, 需要利用健康护理资源。在动物实验与人类实验研究中均表明, 各种传入神经的受体在暴露于酸的情况下均可以敏感化, 以至于使更多的感觉刺激通过传入神经输入到脊髓背角神经元, 导致了这些神经元的阈值降低, 使得他们的感受范围增大。这种敏感性增高的初级传入神经被形容为外周敏感化, 而随之增加敏感性的脊髓背角神经元被描述为中央敏感化。一旦这些机制建立起来, 可以使组织对以前原本无害的刺激发生敏感, 并且会保持一个长期的过程。此外, 心理压力和机械刺激都已经被证实可以使细胞间隙增宽, 因此可能促进外周敏感化。目前, 外周与中枢敏感化被认为是食管疼痛和高敏感的重要机制, 甚至生理量的酸亦可以导致症状的发生。对于这些患者的治疗目的主要是降低神经的敏感性。本文主要围绕食管内脏感觉高敏感作一简要综述。

关键词: 胃食管反流病; 非糜烂性反流病; 食道疼痛过敏; 中央敏感; 外周敏感; 痛觉过敏; 皮肤诱发电位

孟庆伟, 许树长. 食管内脏高敏感及其相关研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(7): 568-573

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/568.asp>

■同行评议者

袁红霞, 教授, 天津中医药大学消化科

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)大致可分为糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)。胃食管反流症状可以很广泛, 经典症状比如烧心、消化不良、腹胀等, 也有些非典型的症状, 比如吸入性肺炎^[1]和蛀牙^[2]。目前有很多存在症状并且对常规治疗无效的患者, 本身并没有器质性病变, 而是由于食管功能紊乱引起的功能性疾病。功能性食管病是指出现原因不明的慢性症状, 排除了组织结构的病变、炎症和代谢性疾病。食管内脏感觉高敏感性在功能性食管病中发挥着关键作用^[1-3]。功能性食管病包括胃灼热、非心源性胸痛、吞咽困难等。通常会有一些重叠的症状发生在这些疾病之中, 例如胃灼热通常是形容胸部有燃烧感, 从上腹部到胸部, 有时不适甚至会延长至颌下, 这种症状常常会与心源性胸痛相混淆; 功能性胸痛, 通常被称为非心源性胸痛, 是一种非常常见的疾病, 其症状很容易与心绞痛相混淆。胸痛患者大约15%-30%的血管造影是正常的, 而冠状动脉痉挛并不能解释这些症状。在美国, 至少有500 000人因为胸部疼痛进行冠状动脉造影, 这些患者中大约15 000到75 000人是由于功能失调引起的, 而生理机制的问题出现的很少。临床研究表明, 大多数患者给予低于正常阈值的刺激, 即可引起剧烈的反应, 据推测病因涉及周边敏感的感觉传入神经元和在脊髓与大脑中的中央神经元^[4]。

食管内脏感觉高敏感性及其发生机制的研究越来越受到重视。近年来随着内脏感觉神经-电生理学、功能性脑显像等技术的发展^[5,6], 人们逐步认识到食管内脏感觉异常和食管功能性疾病的发生发展密切相关, 被认为是NERD、功能性烧心(functional heartburn, FH)、非心源性胸痛(non cardiac chest pain, NCCP)等重要的发病机制之一, 是此类患者产生症状的基础和症状多样化的原因^[7,8]。因此, 目前越来越多的学者把重心转向食管内脏感觉、内脏高敏感性及其发生机制的研究。

1 食管高敏感性的表现

由于中枢或外周食管神经元功能缺陷导致食管对各种刺激的感觉增强, 临床上表现为感觉异常或感觉过敏。感觉异常是指不被正常人感知的刺激水平即产生反应; 感觉过敏是指在同样

的刺激水平, 产生较正常人更为强烈的反应。主要表现为给予低于正常阈值的刺激, 即可引起剧烈的反应、不适、痛觉; 给予正常生理刺激, 即可引起烧心、胸痛等症状; 如果给予高于正常阈值的刺激, 则会引起更为剧烈的反应。这种对疼痛和不适的阈值降低, 呈多部位、弥漫性分布, 易被正常或异常刺激因子激惹, 当存在心理压力和症状恶化时高敏感性可增强, 这种情况在功能性食管病中广泛存在。

有研究表明, 约50%的NERD患者的酸反流在正常生理范围内, 其中一部分患者症状的产生由非酸相关性刺激引起, 表明生理量的酸反流足以让这些患者产生烧心、反酸等症状, 提示这些患者可能对酸高度敏感^[9,10]。邹多武等^[11]通过比较食管扩张刺激-脑诱发电位(OD-CEP)的改变, 发现GERD患者经食管时相性扩张后产生特征性CEP改变, 证明其食管存在机械高敏感性, 食管-中枢内脏感觉传导通路的失调。目前认为, NERD的食管高敏感性可能与食管感觉神经纤维末梢致敏和(或)脊髓、大脑中枢致敏有关。

2 食管中枢调节的结构与功能

食管同时接受迷走神经、脊神经的支配^[12], 并受肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的调节, 这些神经共同参与调控食管的各项功能。迷走源性感觉纤维分布于食管壁全层, 为低阈值感受器, 与食管生理性感觉传导有关, 在内脏感觉信息的传导中不起直接作用。脊神经纤维也分布于食管壁全层, 为高阈值感受器, 对生理性及有害性刺激均可发生反应, 伤害感受器则直接参与内脏不适、疼痛等感觉的传导。分布于黏膜上皮层内的脊神经末梢则主要参与酸暴露时酸诱导的疼痛感觉的传导。支配食管的脊神经纤维投射到颈1至腰2(C1-L2)节段的脊髓背根神经节。这些节段的脊髓背根神经元同时还接受前胸壁及前臂的躯体感觉信息, 并共同沿脊髓丘脑束上传至大脑中枢^[13]。

脑桥臂旁核在将内脏传入信息由孤束核传向丘脑的过程中起着重要的作用, 继之再从丘脑投射向岛叶。脑岛是初级内脏感觉皮层, 也是接受痛觉和温度觉的初级皮层区域。当人类受到内脏伤害性刺激时, 脑岛可被活化。脑岛与杏仁核、外侧下丘脑、脑干相连。前额和边缘皮层及杏仁核通过与下丘脑和脑干的联系调节自主神经。ENS主要在局部起调节食管运动、分泌

■研究前沿

研究有关食管内脏高敏感发生机制及食管感觉异常与GERD的确切关系, 从而在内脏感觉方面着手对GEDR的预防和治疗。

■应用要点

本文对内脏高敏感进行了概括描述,从而对胃食管反流患者有了更深入的了解,再对待此类患者时,可在内脏感觉方面入手,进行有效的预防和治疗。

功能的作用,其传入神经元并没有向肠道以上次级神经元投射,故在内脏感觉传导中不起作用^[14]。内脏初级感觉神经纤维不但与ENS的各种神经末梢相互混合,还与Cajal细胞密切联系。消化系同一部位的感觉可由多个部位的神经元调控,而一个神经节又可参与消化系多部位的神经调控。Capsaicin受体VRI在食管感觉纤维中有广泛的表达^[15]。

3 食管敏感的引起因素

可以引起食管感觉敏感的因素,最主要的就是化学刺激(酸刺激)^[16],其他还有内在刺激(如心理因素、压力)、机械刺激(例如球囊扩张和高振幅蠕动收缩)和温度刺激(例如冷、热流体),都可在正常情况下诱发胸痛刺激等。食管疼痛通常是胸骨后的位置,可能与心脏引发的疼痛位置相似。这种相似性是由于收敛心脏和食管的感觉传入纤维在颈椎和胸椎的同一脊髓背角神经元^[17]。

3.1 化学因素 主要是指酸刺激。一些动物实验显示,当给予食管酸刺激,食管内脏感觉敏感度增高。Nagahara等^[18]认为,肠内初级传入神经元包括迷走和脊髓初级传入神经末梢都在食管黏膜层,浸润的酸能刺激神经末梢,从而导致NERD患者的食管高敏感性。Lawal等^[19]也认为食管酸灌注时,岛叶和扣带回参与了中枢致敏。酸灌注导致了食管至中枢的感觉通路的致敏与异化。

3.2 心理因素 一般来说,患者的心理精神方面有一定的压力,这种压力的大小可能会造成对症状的感觉轻重不一。往往这种心理负担过重的,感受到的症状也会比较严重。精神心理因素和应激影响胃肠道功能主要是通过中枢神经系统和内分泌系统的一系列变化实现。Hollerbach等^[20]通过对心理、精神猜测的量化,确定了内脏感知与食管刺激的相关性,并认为注意力可以增强内脏感觉。心理精神压力可调节食管痛觉感,这些因素经常会使患者出现内脏感觉高敏感,即给予低于阈值的刺激即会出现痛觉。

3.3 机械因素 主要是指球囊扩张和高振幅蠕动收缩。Larsen等^[21]研究认为,对周围环境变化敏感的依赖张力的食管机械感受器存在于食管肌层。食管内脏高敏感性形成的外周致敏化发生在感受各种刺激的神经末梢受体水平,可能是由于组织损伤或炎症使机械敏感纤维感知阈值下降。

4 食管敏感引起的机制

有文献报道,在外周神经末梢、脊髓及大脑皮

层等多个水平发生的病理生理改变均可以影响、调节内脏感觉的产生。所以食管敏感引起的机制,可分为周围机制与中枢机制,中枢机制又分为脊髓机制与皮质机制。

4.1 外周机制 胃肠疼痛是脊髓内脏传入纤维介导的,主要是迷走神经传入纤维发挥作用^[22]。

食管黏膜内分泌细胞接受刺激后,释放5-羟色胺(5-HT)、缓激肽、前列腺素、组胺等介质,可直接作用于位于神经末梢内在初级传入神经元非选择性阳离子通道的5-HT₃及5-HT₄等相关受体,导致相应离子通道开放或关闭。肾上腺素、组胺、PG、肥大细胞所释放的类胰蛋白酶、凝血酶则可作用于G蛋白偶联受体(蛋白酶激活受体, PAR),使Ca²⁺依赖离子通道活化,导致感觉神经末梢去极化,发生放电反应,导致信号传导^[23],发生致敏,并刺激降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、谷氨酰胺、P物质等的释放,进一步促进信号向中枢传导。电压门控钠通道亦在感觉神经激活过程中起重要调节作用^[24]。

4.2 脊髓机制 在正常情况下,刺激的存在将会激活外周受体然后通过激活钠/钾通道产生动作电位,通过外周传入神经将冲动发送到脊髓。重复刺激或高强度的刺激可导致脊髓不断产生动作电位^[25]。伤害感受器的信号输入的增强反过来能激活脊髓背角神经元细胞元内的信号级联,由于促进了兴奋性突触反应和抑制性信号的反应导致中枢敏感性并扩大伤害和无害的信号输出^[26-28]。这是由于促进了触发突触前的神经递质和神经调质如谷氨酸^[29,30]、P物质^[31,32]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor gene, BDNF)^[33]和前列腺素^[34,35]等物质的释放,这些神经递质和神经调质激活配体门控离子通道,因此钙依赖的酶如蛋白激酶A^[36]、蛋白激酶C^[37]和酪氨酸激酶等被激活,导致NMDA受体磷酸化^[24]。这极大地改变了NMDA的受体动力学,降低了其电压依赖性^[38],从而扩充了随后释放的谷氨酸,并且增加了突触强度,使先前的低阈值输入到细胞并激活^[26,30,38]。由此改变了感受阈值的范围和疼痛的敏感性,引起组织过敏,使组织感受的症状远远超出原本损伤的程度。除了产生中枢敏感化,短时间内适当的激活脊髓背角神经元以外,伤害性输入也会在背根神经节和背角神经元的转录中产生活动依赖性的变化^[26,30,38]。这些变化的发生是一个复杂的机制,涉及神经元的数量增长和性状改变。

先前躯体不会感觉到的非伤害性刺激会诱发躯体疼痛, 以及躯体对伤害性刺激产生高度敏感, 这是触感表型转变的结果, 需要新基因的诱导与表达. 这些变化需要时间来体现, 变化形成后, 导致对刺激反应特性的长期改变. 证据表明, 中枢敏感化成分已经被证实在人类的躯体疼痛模型中存在并且起关键作用^[39]. 在动物实验中, 从脊髓神经元的电生理记录中也表明, 中枢敏感化是内脏感觉过敏很重要的原因^[40-42]. 然而, 直到最近, 类似研究在人体中还是不可能的, 由于缺乏合适的人体实验模型和评估内脏传入途径的非侵入性技术.

人类食管模型的外周和中枢敏感化在人类食管酸灌注的具体的实验模型中已描述. 萨卡等^[43]采用双盲随机方式以生理盐水或酸性溶液灌注食管远端分别进行暴露. 在正常人远端食管暴露可导致食管远端酸暴露部位和近端未暴露部位电刺激敏感性增强, 而在盐暴露则不会. 除此之外, 食管酸暴露后前胸壁疼痛阈值下降. 虽然在酸暴露的食管部位的敏感性增加可考虑为外周敏感, 但前胸壁和酸未暴露的近端食管敏感性增加被认为是脊髓背角神经元敏感^[43-45]. 萨卡等^[46]证明, 胃食管反流病患者的内脏疼痛高敏感性在给予抑酸药物治疗后高敏感可逆转. 这种敏感性降低的作用机制可能与以下内容有关. 反酸治疗后, 减少了由外周输入到脊髓的刺激因素, 因而可能会减少由此产生的中枢敏感程度^[47]. 然而, 对食管化学刺激导致的疼痛敏感仍不能被完全理解, 尤其当患者进行pH监测发现大部分酸反流未被感知^[48]. 酸诱导食管疼痛过敏的模型重复性研究已经证明, 在主体之间的致敏幅是变化的^[49]. 最近又发现焦虑状态也可能是调节这个模型的食管酸化敏度的一个因素^[50,51]. 由此预测心理状态可通过调节下行的脊髓抑制和易化调节损害刺激的中枢敏感性和疼痛敏感度. Drewes等^[52]表明, 酸浸润诱发的疼痛高敏和加强的食管收缩有关. 同一组中也表明, 食管酸敏感使他对于热比冷的感觉更敏感^[53]. 这可能是与周边因素如TRPV1受体上调有关. 酸灌注对其他变化模型进行了探讨如观察到的性别差异. 例如, 报告表示, 女性被证明酸灌注后的前胸壁疼痛区域, 相比男性而言是一个更广泛的解剖区域. 然而报告中却发现, 相比女性而言, 男性的化学和机械刺激的敏感性显著增加^[54]. 在解释性别差异症状的临床的背景下, 这一点很重要. 食管远端酸暴露诱发的敏感性可发生在肠道的

不同部位. 食管、十二指肠敏感性均增加在食管酸暴露后, 而食管盐暴露则不能诱发高敏感^[55]. 这些器官的神经分布在脊髓水平重叠, 因此这种交叉敏感性可能与酸刺激导致的脊髓背角神经元中枢敏感有关.

4.3 皮质机制 大部分内脏超敏性研究的一个主要限制因素是, 他们依赖主观的方法报告感觉强度^[56]. 为了克服这个问题, 一种常用的与食管激动相关的神经心理学技术, 即皮层诱发电位(cortical evoked potential, CEP), 已被采用. 皮层诱发电位可以记录周围神经刺激皮层神经元电场产生的响应. 皮质电活性的平均信号达到200时对食管进行刺激会产生最佳的信号噪声比, 同时皮质的时空格局获得激活. 由于这种技术有非常好的时间分辨率(1 ms), 使得他能研究从食管到皮层这一段传入神经的传导速度. 利用这项技术在食管酸灌注前后出现的皮层诱发电位的传入性减低和食管电刺激的延迟被认为是伴随着中枢敏感化的神经通路的异化^[57]. 最近一项关于非糜烂性反流病和功能性胃灼热^[58]患者的研究表明, 痛阈和酸暴露之间是有相关性的, 食管敏感性的增加与DeMeester评分偏低也是有关系的. 因此相对存在反流的患者和对照组而言, 不存在反流的患者(功能性胃灼热)痛阈比较低. 皮层诱发电位在不存在反流的患者组是正常的, 但在存在反流的患者组显著推迟. 这表明在功能性胃灼热患者, 食管疼痛的敏感性增加与传入敏感性的正常潜伏期的提高有关. 诱发可以减少传入输入引起的潜在反应. 在非心源性胸痛患者组中使用皮层诱发电位会出现类似的传入反应^[59].

功能性磁共振以前被用在研究酸诱导食管过敏后对大脑的处理. 拉瓦尔A等^[19]研究大脑处理机械刺激, 依次在食管近端至远端灌注酸或控制缓冲液. 与控制缓冲液相比, 远端食管酸灌注, 近端食管阈下水平的扩张, 皆导致扣带皮质和脑岛皮质^[60]在大脑活动的显着增加. 这表明, 酸诱导导致的食管机械扩张的敏感性, 是伴随着2处大脑感觉方面的活跃, 即处理感觉区(岛皮质)和认知区(扣带皮质). 在胃食管反流患者最近的fMRI研究中发现, 酸诱导的胃灼热是与大脑的感觉/运动区域顶枕叶、扣带回和前额叶区域以及岛叶的活动增加有关的. 那些没有胃灼热症状的正常人给予酸灌注后也会观察到类似部位的激活. 然而, 相比于健康对照组, 有胃食管反流症状的患者发生酸暴露时这些部位的活

■同行评价

该论文条理清晰、论述详尽、选题新颖, 符合该病研究的热点与前沿, 是一篇对临床具有较大参考价值的综述.

动会更快更强。这表明, 在患者的传入途径中有高度敏感的存在。

5 结论

胃食道反流症状的基本起因是食管中的酸, 胃酸具有腐蚀性并且正常人的食管能感受胃酸的酸度, 虽然食管的间歇性酸暴露可能会导致大多数人偶尔烧心, 但是人体能适应。功能性食管病有胃食管反流症状主要是由于产生了内脏感觉高敏感。内脏感觉高敏感的产生是一个多因素多机制的过程。通过时间与经验得知, 食管疼痛过敏可由于初级传入神经的外周致敏和脊髓背角神经元的中枢致敏触发, 造成慢性的更持久的症状。想要对胃食道反流患者症状的理解和未来的治疗更加细致, 就需要全面了解和析析所有影响食管疼痛过敏的因素包括自主神经系统、功能障碍以及情绪、压力等方面的因素。从而得到一个更有效的预防和治疗措施。

6 参考文献

- Foroutan HR, Ghafari M. Gastroesophageal reflux as cause of chronic respiratory symptoms. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 137-139
- Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. Dental erosion, gastro-oesophageal reflux disease and saliva: how are they related? *J Dent* 2004; 32: 489-494
- Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, Ohkawa A, Asaoka D, Kurosawa A, Ohkusa T, Sato N. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 112-117
- Peghini PL, Johnston BT, Leite LP, Castell DO. Mucosal acid exposure sensitizes a subset of normal subjects to intra-oesophageal balloon distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 979-983
- Chahal PS, Rao SS. Functional chest pain: nociception and visceral hyperalgesia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S204-S29; discussion S210
- Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128: 771-778
- Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S194-203; discussion S210
- Drossman DA. What does the future hold for irritable bowel syndrome and the functional gastrointestinal disorders? *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S251-S256
- Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, Kurosawa A, Asaoka D, Terai T, Ohkusa T, Sato N. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 891-895
- Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. [Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease: a nationwide online survey in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 364-370
- 邹多武, 杨敏, 李兆申, 许国铭, 徐晓蓉, 屠振兴, 房殿春, 孙振兴. 非糜烂性胃食管反流病患者大脑皮质诱发电位的研究. *中华内科杂志* 2005; 44: 684-686
- Neuhuber WL, Raab M, Berthoud HR, Wörl J. Innervation of the mammalian esophagus. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006; 185: 1-73, back cover
- Brooks JC, Zambreau L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 2005; 27: 201-209
- 许树长, 郑芳芳, 陈锡美. 食管感觉与胃食管反流病. *国际消化病杂志* 2008; 28: 208-211
- Bhat YM, Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 263-270
- Phua SY, McGarvey L, Ngu M, Ing A. The differential effect of gastroesophageal reflux disease on mechanostimulation and chemostimulation of the laryngopharynx. *Chest* 2010; 138: 1180-1185
- 杨敏, 陈东风. 内脏高敏感性-中枢敏感化机制的研究进展. *重庆医学* 2009; 38: 1958-1960
- Waetzig GH, Seegert D, Rosenstiel P, Nikolaus S, Schreiber S. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2002; 168: 5342-5351
- Lawal A, Kern M, Sanjeevi A, Antonik S, Mepani R, Rittmann T, Hussaini S, Hofmann C, Tatro L, Jesmanowicz A, Verber M, Shaker R. Neurocognitive processing of esophageal central sensitization in the insula and cingulate gyrus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G787-G794
- 吴曦, 邹多武. 食管内脏高敏感机制的研究. *国际消化病杂志* 2007; 27: 339-341
- Allen LF, Sebolt-Leopold J, Meyer MB. CI-1040 (PD184352), a targeted signal transduction inhibitor of MEK (MAPKK). *Semin Oncol* 2003; 30: 105-116
- Ozaki N, Sengupta JN, Gebhart GF. Mechanosensitive properties of gastric vagal afferent fibers in the rat. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2210-2220
- Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411
- Collins S. Putative therapeutic targets in the treatment of visceral hyperalgesia. *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii19-ii21
- Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228-246
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-1615
- Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-534
- Lovinger DM, Weight FF. Glutamate induces a depolarization of adult rat dorsal root ganglion neurons that is mediated predominantly by NMDA receptors. *Neurosci Lett* 1988; 94: 314-320
- Jahr CE, Jessell TM. Synaptic transmission between dorsal root ganglion and dorsal horn neurons in

- culture: antagonism of monosynaptic excitatory postsynaptic potentials and glutamate excitation by kynurenate. *J Neurosci* 1985; 5: 2281-2289
- 31 Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360-364
- 32 Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997; 386: 721-724
- 33 Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP, Holstege JC, Ji RR, Acheson A, Lindsay RM, Wilkinson GA, Woolf CJ. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 9385-9390
- 34 Rackham A, Ford-Hutchinson AW. Inflammation and pain sensitivity: effects of leukotrienes D4, B4 and prostaglandin E1 in the rat paw. *Prostaglandins* 1983; 25: 193-203
- 35 Kamei D, Yamakawa K, Takegoshi Y, Mikami-Nakanishi M, Nakatani Y, Oh-Ishi S, Yasui H, Azuma Y, Hirasawa N, Ohuchi K, Kawaguchi H, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Murakami M, Kudo I. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin synthase-1. *J Biol Chem* 2004; 279: 33684-33695
- 36 Aley KO, Levine JD. Role of protein kinase A in the maintenance of inflammatory pain. *J Neurosci* 1999; 19: 2181-2186
- 37 Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992; 356: 521-523
- 38 Woolf CJ. Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 523-533
- 39 Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 142-156
- 40 Gebhart GF. Visceral pain-peripheral sensitisation. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv54-iv55; discussion iv58
- 41 McMahon SB, Abel C. A model for the study of visceral pain states: chronic inflammation of the chronic decerebrate rat urinary bladder by irritant chemicals. *Pain* 1987; 28: 109-127
- 42 Garrison DW, Chandler MJ, Foreman RD. Viscerosomatic convergence onto feline spinal neurons from esophagus, heart and somatic fields: effects of inflammation. *Pain* 1992; 49: 373-382
- 43 Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000; 356: 1154-1159
- 44 Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004; 126: 683-692
- 45 Rice AS, McMahon SB. Pre-emptive intrathecal administration of an NMDA receptor antagonist (AP-5) prevents hyper-reflexia in a model of persistent visceral pain. *Pain* 1994; 57: 335-340
- 46 Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, Hobson AR, Millane T, Aziz Q. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1998-2006
- 47 Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 81-85
- 48 Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892
- 49 Lagraize SC, Guo W, Yang K, Wei F, Ren K, Dubner R. Spinal cord mechanisms mediating behavioral hyperalgesia induced by neurokinin-1 tachykinin receptor activation in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 2010; 171: 1341-1356
- 50 Sharma A, Van Oudenhove L, Paine P, Gregory L, Aziz Q. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia. *Psychosom Med* 2010; 72: 802-809
- 51 Willert RP, Delaney C, Kelly K, Sharma A, Aziz Q, Hobson AR. Exploring the neurophysiological basis of chest wall allodynia induced by experimental oesophageal acidification - evidence of central sensitization. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 270-278
- 52 Drewes AM, Reddy H, Staahl C, Pedersen J, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Gregersen H. Sensory-motor responses to mechanical stimulation of the esophagus after sensitization with acid. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4367-4374
- 53 Pedersen J, Reddy H, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. Cold and heat pain assessment of the human oesophagus after experimental sensitisation with acid. *Pain* 2004; 110: 393-399
- 54 Reddy H, Arendt-Nielsen L, Staahl C, Pedersen J, Funch-Jensen P, Gregersen H, Drewes AM. Gender differences in pain and biomechanical responses after acid sensitization of the human esophagus. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2050-2058
- 55 Frøkjaer JB, Andersen SD, Gale J, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. An experimental study of viscerovisceral hyperalgesia using an ultrasound-based multimodal sensory testing approach. *Pain* 2005; 119: 191-200
- 56 Whitehead WE, Gibbs NA, Li Z, Drossman DA. Is functional dyspepsia just a subset of the irritable bowel syndrome? *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 443-461
- 57 Sarkar S, Hobson AR, Furlong PL, Woolf CJ, Thompson DG, Aziz Q. Central neural mechanisms mediating human visceral hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1196-G1202
- 58 Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q. Oesophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 877-883
- 59 Hobson AR, Furlong PL, Sarkar S, Matthews PJ, Willert RP, Worthen SF, Unsworth BJ, Aziz Q. Neurophysiologic assessment of esophageal sensory processing in noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 2006; 130: 80-88
- 60 Kern M, Hofmann C, Hyde J, Shaker R. Characterization of the cerebral cortical representation of heartburn in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G174-G181

编辑 张姗姗 电编 何基才

胃癌干细胞的研究进展

刘龚孜子, 周 鎔, 谢 川, 杨 桢, 吕农华

■背景资料

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 病死率居高不下, 严重影响人们健康, 其发病机制目前仍不清楚, 近来研究提示胃癌可能是一种干细胞疾病。

刘龚孜子, 周鎔, 谢川, 杨桢, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化系疾病研究所 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本文综述由刘龚孜子、周鎔及谢川完成; 杨桢修改; 吕农华审核。

通讯作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。

lunonghua@163.com

电话: 0791-8692705 传真: 0791-8623153

收稿日期: 2011-11-11 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-01-21 在线出版日期: 2012-03-08

Recent advances in research of gastric cancer stem cells

Gong-Meizi Liu, Chun Zhou, Chuan Xie, Zhen Yang, Nong-Hua Lv

Gong-Meizi Liu, Chun Zhou, Chuan Xie, Zhen Yang, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; The Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Nong-Hua Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2011-11-11 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-01-21 Published online: 2012-03-08

Abstract

Gastric cancer is a common malignancy of the digestive tract that has a high mortality and seriously affects people's health. At present, the pathogenesis of gastric cancer is still unclear. According to the cancer stem cell theory, cancer stem cells are malignant cells with the characteristics of normal stem cells, probably formed by the mutation of normal stem cells. Tumor stem cells have been identified in a variety of solid tumors. Recent studies have shown that the location of gastric cancer is consistent with the settlement area of stem cells, indicating that gastric cancer may be a kind of stem cells disease. In this article we will review the existence, origin, identification and separation of cancer stem cells.

Key Words: Gastric cancer stem cells; Bone marrow mesenchymal stem cells; Isolation and purification

Liu GMZ, Zhou C, Xie C, Yang Z, Lv NH. Recent advances in research of gastric cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 574-579

摘要

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 病死率居高不下, 严重影响人们健康, 其发病机制目前仍不清楚。随着对肿瘤与干细胞之间关系的研究, 提出了肿瘤干细胞理论, 认为肿瘤干细胞是具有正常干细胞特性的恶性细胞, 可能是由正常干细胞突变而来。目前已在多种实体肿瘤中鉴定出肿瘤干细胞。近来研究表明胃癌发生部位与胃干细胞定居部位一致, 提示胃癌可能是一种干细胞疾病, 本文就胃癌干细胞的存在、来源、鉴定及其分离方法等进行综述。

关键词: 胃癌干细胞; 骨髓间充质干细胞; 分离纯化

刘龚孜子, 周鎔, 谢川, 杨桢, 吕农华. 胃癌干细胞的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(7): 574-579

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/574.asp>

0 引言

正常干细胞存在于多数成体组织中, 包括脑、骨髓以及胃肠道。这些干细胞具有自我更新能力, 并可不对称分裂产生祖细胞, 并最终分化为上皮细胞。近年来, 随着对肿瘤起源和发病机制的认识加深, 提出了肿瘤干细胞理论。目前胃癌的发病机制不清楚, 但越来越多的研究提示胃癌可能是一种干细胞疾病, 认为干细胞的分化异常与胃癌发生密切相关, 胃癌细胞中可能存在胃癌干细胞。但由于缺乏特异性表面标志物, 目前还没有理想的技术分离纯化出人胃癌干细胞, 我们只能通过形态学与功能上的特点分离鉴定胃癌干细胞。

1 肿瘤干细胞学说

19世纪欧洲病理学家首次提出肿瘤干细胞假说, 认为肿瘤组织本身是一个异质体, 与正常组织一样, 均由处于各种分化阶段的细胞组成。其中有少数的干细胞样细胞, 具有自我更新和分化

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

潜能, 为肿瘤形成细胞. 因为其能通过不对称分裂产生大量具有增殖能力的子代细胞, 所以, 在肿瘤发生、发展和转移中起重要作用. 这种细胞就即称为肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC). 但限于当时的条件, 该学说仅限于理论^[1,2]. 直至 Dick等^[3,4]十多年前第1次在人急性髓系细胞白血病中发现了肿瘤干细胞的存在, 这些表面标记CD34+/CD38-的白血病干细胞能够在非肥胖糖尿病/严重联合免疫缺陷型小鼠(non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mice, NOD/SCID)体内形成急性髓系白血病的转移灶. 目前国内外把候选肿瘤干细胞种植入NOD/SCID小鼠, 观察其致瘤、分化潜能, 同时体外无血清培养观察是否具有致瘤性已成为确定肿瘤干细胞的金标准^[5]. 大量研究报道, 已成功地从乳腺癌^[6]、脑肿瘤^[7]、前列腺癌^[8]、黑色素瘤^[9]、肝癌^[10]、胰腺癌^[11, 12]、结肠癌^[13-15]、头颈部肿瘤^[16]及多发性骨髓瘤^[17]等肿瘤中分离出了肿瘤干细胞. 新近报道显示, 已有研究者从胰腺癌中分离出肿瘤干细胞^[18], 同时在这些研究中发现, 这些肿瘤干细胞只占肿瘤细胞中极少一部分但却有很强的致瘤性. 美国科学家在最近的癌症协会研讨会上达成共识, 定义肿瘤干细胞即肿瘤细胞中具有自我更新能力并且能够导致肿瘤组织异质性的细胞^[19].

近年来, “肿瘤启动细胞”已逐渐取代“肿瘤干细胞”一词在实验研究中被广泛采用^[20]. 这也揭示了肿瘤干细胞学说存在争议, 但对其存在和基本特性已得到公认. 虽然目前还没有明确证据证明胃癌干细胞的存在, 但仍然很多数据支持肿瘤干细胞存在于大多数实体肿瘤的学说^[21, 22].

2 胃癌干细胞

2.1 肿瘤干细胞的鉴定标准 通常用两种不同的方法来鉴定肿瘤干细胞, 一种是体外法. 体外培养法又称“球形集落形成法”, 根据肿瘤干细胞定义可知肿瘤干细胞具备自我更新和增殖、分化能力, 同时具有致瘤性. 该法应用只含表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的无血清、无黏附间质培养法从候选细胞中分离出具有球形集落能力的细胞, 证明细胞具有自我更新能力^[23-27]. 目前, 已有大量研究员运用体外培养法筛选出具有球形集落能力的肿瘤细胞. 另一种是体内法, 将所筛选出的具有球形集落能力的肿瘤细胞转移至SCID/NOD鼠皮下或特异

器官位点, 证明其具有致瘤性, 这已成为证明肿瘤干细胞存在的金标准^[23, 28].

2.2 胃癌干细胞的存在依据 2008年, Takaishi等^[21], 采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)和荧光流式细胞激活分选技术(FACS)检测发现人胃癌细胞株中可分出CD44+和CD44-细胞亚群. 将CD44+表型细胞移植入NOD/SCID鼠皮下和胃浆膜下能形成胃癌转移瘤. CD44-表型的细胞植入NOD/SCID鼠体内未形成肿瘤, 表明CD44+细胞具有很强致瘤能力. 进一步研究发现CD44+表达的胃癌细胞中约有1%-10%的细胞在体外无血清培养液中可以形成球形集落, 而CD44-表达细胞则不能形成集落, 由此证明该种细胞具有自我更新能力. 2011年, 张朝军等^[29]同样采用RT-PCR和FACS技术从人胃癌细胞株AGS中分出CD44+CD24+和CD44-CD24-细胞亚群, 并证实CD44+CD24+细胞植入NOD/SCID鼠体内有很高成瘤率同时在体外无血清培养可形成球形集落以证实该细胞具有自我更新能力. 以上研究证明CD44+CD24+细胞极有可能为胃癌肿瘤干细胞.

Oct-4是一种维持细胞自我更新和调节细胞多能性状态最主要的转录因子, 是干细胞相关标志物^[30, 31]. Ezech等^[32]和Yaser等^[33]分别在乳腺癌、膀胱癌组织中检测到了Oct-4的表达, 并与癌旁组织比较差异有统计学意义, 但Oct-4在胃癌中的表达情况文献报道甚少^[34]. 秦薇等^[35]研究发现, Oct-4在63例胃癌患者癌组织中的阳性表达率为80.95%, 显著高于癌旁组织阳性表达率(5.20%). 表明胃癌组织中可能含有表达Oct-4的胃癌干细胞, 具有促进胃癌形成和维持胃癌干细胞自我更新或不断增殖的活性^[31]. 以上研究进一步证明胃癌干细胞的客观存在.

2.3 胃癌干细胞与胃成体干细胞 目前对于胃癌干细胞的起源尚无明确的结论, 普遍认为可能来源于由胃正常成体干细胞转化. 胃干细胞是有自我更新和复制能力的原始细胞, 主要位于胃颈、峡部的生发中心, 可分化为不同类型的上皮细胞, 属于成体干细胞^[36, 37]. 正常状态下, 干细胞处在自己的微环境中, 在各种因子的调控下, 不断增殖分化来维持组织与机体的稳定^[38], 当干细胞所处的微环境发生改变或干细胞内部基因发生突变时, 干细胞的增殖分化不再受调控, 从而转变成了癌干细胞, 因此在胃癌的发生发展过程中, 胃成体干细胞很有可能就是向胃癌干细胞转变的靶细胞^[39]. 虽然胃成体干细胞或

■研发前沿

明确胃癌干细胞的存在、功能来源及其分离纯化方法, 进而探索胃癌诊断与干细胞靶向治疗, 是目前乃至今后的研究热点.

■相关报道

目前已有大量研究证实,在多种实体肿瘤中存在并分离出了肿瘤干细胞。

祖细胞可能是胃癌干细胞的来源,但无明确的实验依据来证实。

2.4 胃癌干细胞与骨髓来源细胞 骨髓来源细胞(bone marrow derived dendritic cell, BMDC)被认为是最原始的非定向分化的成体干细胞,他们与骨髓间充质干细胞均有广泛的可塑性并可以通过外周器官迁移至炎症或组织损伤部位。骨髓来源细胞或骨髓间充质干细胞分化模式和生长调控很大程度上取决于迁移部位提供的相应信号和提示^[40-42]。

目前已有研究证实在鼠和人体内,骨髓间充质干细胞可以分化为肠上皮下肌纤维细胞^[40]、成纤维细胞及平滑肌细胞^[20],这些结果证明了在人类炎症性疾病的治疗过程中成人骨髓基质细胞的重要性,提示骨髓来源细胞可能有助于消化系多个细胞系的再生。而最新的研究表明,骨髓干细胞移植可能引起胃癌。

2004年, Houghton等^[43]应用已经建立的半乳糖苷酶转基因小鼠模型,进行致死剂量放疗后输入表达半乳糖苷酶的转基因小鼠的骨髓,用半乳糖苷酶染色来追踪骨髓细胞。研究发现在感染幽螺杆菌时,骨髓来源的干细胞会移植到小鼠胃,并通过组织化生和异型增生产生胃癌,而非感染幽门螺杆菌小鼠胃中未检测到骨髓来源干细胞的定植,这项研究提示胃癌干细胞可能起源骨髓干细胞。

骨髓来源细胞可能通过细胞模拟、细胞融合或者是直接异常分化而导致胃癌发生。最近研究表明细胞融合是骨髓来源肝细胞或肠道细胞形成的机制^[44-48],但是否为胃上皮细胞形成的机制尚不确定,待进一步研究。现研究普遍认为胃肠道间质瘤起源于间质干细胞。

3 胃癌干细胞的分离纯化

现阶段缺乏特异性标志物,对调节胃癌干细胞增殖分化的分子通路了解甚少,且不能运用理想的技术分离纯化出人类胃癌干细胞,因此分离纯化人类胃癌干细胞也就成为目前研究的热点和方向。目前为止,肿瘤干细胞的分离纯化主要运用下列方法:(1)肿瘤细胞表面的特异性标志物筛选肿瘤干细胞;(2)SP侧群法。近年来国内外学者仍不断寻找一些新的方法分离纯化胃癌干细胞。

3.1 胃癌干细胞表面特异性标志物 近年利用流式细胞分离法和免疫磁珠分离法的研究比较多,这两种方法主要利用肿瘤干细胞表面特异标记,

结合特异性抗体,将细胞分离出来^[49]。

利用上述方法,国内学者研究了干细胞表面标志物Oct4、Nanog和ABCG2在胃癌中的表达,研究结果显示胃癌组织中Oct4、Nanog和ABCG2的表达水平均显著高于癌旁组织。Oct4、Nanog和ABCG2在胃癌的发生、发展和转移中起作用,可作为胃癌新的分子标志物。CD133是一个被肯定的干(祖)细胞标志物,也是目前被鉴定的最重要的肿瘤干细胞标志,目前已明确CD133蛋白在胃癌中的表达谱,认为CD133可以作为胃癌干细胞表面标志物进行深入探讨^[50]。

Takaishi等^[21]研究认为在胃腺癌中只有表达CD44的细胞才具有肿瘤干细胞的特征,CD44是胃癌的癌干细胞标记分子。然而也有学者通过研究证实,虽然CD133/CD44在人类胃癌细胞中表达,但其既没有干细胞样特征,在动物异种移植实验中也没有体现肿瘤启动细胞的特性,无法作为人类胃癌干细胞的表面标志物^[51]。对于胃癌干细胞特异性的标志物的寻找仍是研究热点,需进一步研究。

3.2 SP侧群法分离鉴定胃癌干细胞 由于缺乏胃癌干细胞表面特异性标记,因此对胃癌干细胞筛选研究较多的是侧群细胞筛选法,SP首次由Goodell等^[52]描述,认为某些癌细胞和干细胞可以将荧光染料Hoechst 33342排出细胞,表现为细胞核不着色或者着色程度很低,利用流式细胞仪可以将这些不着色细胞加以分离,人们将这种可以排出Hoechst 33342的细胞称为侧群(side population, SP)细胞^[53]。SP细胞能向不同类型和不同胚层的组织细胞分化,很可能代表了一群更原始的干细胞。目前研究已证明胃癌组织中存在SP细胞^[54]。但SP细胞代表干细胞学说面临挑战。Burkert^[55]等研究发现SP和非SP细胞集落形成率无差异,在体内的致癌能力无差异,多向分化潜能也无差异,体外培养发现SP能产生非SP细胞,而非SP细胞也能产生SP细胞,因此对于SP侧群法分离胃癌干细胞有待进一步研究。

3.3 大网膜乳斑对胃癌干细胞的筛选 根据肿瘤干细胞理论学说,肿瘤生长和转移是由一小群肿瘤干细胞所致^[56],并运用上述方法已在多种实体肿瘤中分离出肿瘤干细胞^[57]。对如何找到明确的能自身形成新的肿瘤的单一胃癌干细胞仍然是一个未知数。Cao等^[58]提出大网膜乳斑(Omental milky spots)为我们针对单一胃癌干细胞分离提供一个机会。

乳斑是存在于人和动物腹腔中的一种特殊的淋巴样组织, Tsujimoto等^[59]首先报道在腹膜上存在乳斑, 并强调集中在大网膜上, 其他依次为盆腔腹膜、肠系膜、后腹膜。值得注意的是, 大网膜乳斑是由大量巨噬细胞和淋巴细胞聚集而成, 参与腹腔颗粒、细菌和肿瘤细胞的清除^[60]。大量研究已经表明胃癌腹腔转移早期, 胃癌细胞主要选择性的渗透到大网膜乳斑上形成肿瘤启动细胞, 随后增殖分化形成微小转移灶^[59]。Oosterling等^[61]将胃肿瘤细胞注射入腹腔, 4 h后发现肿瘤细胞会优先黏附到网膜乳斑上, 这种快速而又有选择性的黏附机制, 是由受体和配体的结合实现的, Cui等^[62]研究发现乳斑, 间皮细胞表面以微绒毛为主的区域表达细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的水平高于网膜其他区域, 而且间皮细胞孔上也有纤维连接蛋白的存在, 这也提高了大网膜的优先黏附作用。然而, 在注射72 h后, 大网膜乳斑区的肿瘤细胞出现了急剧下降, 但同时在其中发现了一团增殖的肿瘤细胞群, 并浸润形成了肿瘤微转移灶^[61]。

结合Oosterling的实验结果和之前的研究基础, 研究者提出, 由于大网膜乳斑巨噬细胞的杀伤作用, 所有成熟的肿瘤细胞和部分肿瘤干细胞已被清除, 而其他存活的肿瘤干细胞, 增殖分化为胃癌祖细胞并最终形成胃癌微小转移灶。

这表明大网膜乳斑成了一个“胃癌干细胞”的高效过滤器。收集这些微小转移灶中的肿瘤干细胞或祖细胞, 将其移植入NOD/SCID鼠以证明其致癌性^[58], 即可分离出肿瘤干细胞。

3.4 上皮间质转化与胃癌干细胞 上皮细胞脱黏附而转变成具迁移能力的间质细胞的现象称为上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[63], 其可促进癌症的转移, 使得上皮癌细胞失去上皮细胞表型转而获得间质细胞表型^[64]。已有大量研究证实具有播散、球形集落形成及侵袭能力的肿瘤干细胞中富含EMT^[65-68]。研究显示许多化疗药物, 例如阿霉素、5-氟尿嘧啶及顺铂等可诱导乳腺癌、胰腺癌细胞发生EMT^[69,70], 通过高通量(high-throughput)实验筛选出这些产生EMT的细胞, 体外可培养稳定细胞系^[71]。综合以上研究基础, 樊代明等^[72]通过长春新碱(VCR)短暂预处理的方法诱导胃癌细胞SGC-7901发生EMT而存活, 再经高通量实验分离出这些未被VCR杀死的胃癌细胞即胃癌干细胞候选细胞,

将其移植入NOD/SCID鼠体内, 证实其具有较高的致癌性, 成功分离出了胃癌干细胞样细胞(cancer stem-like cells, CSLCs), 为胃癌干细胞的分离纯化提供了新的思路。

4 结论

CSC是存在于肿瘤组织中的一小群细胞, 具有自我更新能力和转移潜能, 可以促进肿瘤增长。大量研究结果充分证实了CSC存在于多种实体肿瘤中。对胃癌干细胞起源的深入研究显示了BMDC作为胃癌干细胞起源的候选细胞的证据越来越多, 但仍未明确, 需进一步研究。目前的肿瘤治疗方法, 无论是化疗还是放疗, 都是靶向针对肿瘤组织中成熟的肿瘤细胞, 而不是肿瘤的起源—肿瘤干细胞, 这也解释了为什么常出现治疗失败。因此癌症唯一有效的治疗方法即靶向消除CSC, 研究探索一种有效分离鉴定纯化胃癌CSC的方法, 这将对胃癌的干细胞靶向治疗提供新策略。

5 参考文献

- 1 Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2876-2882
- 2 Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007; 17: 191-203
- 3 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737
- 4 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648
- 5 Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 675-699
- 6 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3983-3988
- 7 Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 5821-5828
- 8 Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10946-10951
- 9 Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005; 65: 9328-9337
- 10 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556

■同行评价

本文学术性较好, 对胃癌的靶向治疗及进一步研究具有重要的参考价值。

- 11 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323
- 12 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037
- 13 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110
- 14 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115
- 15 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10158-10163
- 16 Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 973-978
- 17 Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, Smith BD, Civin CI, Jones RJ. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 103: 2332-2336
- 18 Clues to pancreatic cancer stem cells. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 136-137
- 19 Clarke MF, Fuller M. Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell* 2006; 124: 1111-1115
- 20 Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 2010; 13: 11-24
- 21 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020
- 22 Fukuda K, Saikawa Y, Ohashi M, Kumagai K, Kitajima M, Okano H, Matsuzaki Y, Kitagawa Y. Tumor initiating potential of side population cells in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 1201-1207
- 23 Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. Brain tumour stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 425-436
- 24 Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, Huang Y, Hu X, Su F, Lieberman J, Song E. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007; 131: 1109-1123
- 25 Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS. Role of Notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R605-R615
- 26 Phillips TM, McBride WH, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1777-1785
- 27 Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, Suri P, Wicha MS. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6063-6071
- 28 Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 659-672
- 29 Zhang C, Li C, He F, Cai Y, Yang H. Identification of CD44+CD24+ gastric cancer stem cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1679-1686
- 30 Trosko JE. From adult stem cells to cancer stem cells: Oct-4 Gene, cell-cell communication, and hormones during tumor promotion. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 36-58
- 31 严宁, 张汉东, 宋娟, 董继华, 丁玉梅. 口腔鳞癌组织中转录因子Oct-4的表达及其与肿瘤干细胞相关性研究. *临床口腔医学杂志* 2006; 22: 664-667
- 32 Ezech UI, Turek PJ, Reijo RA, Clark AT. Human embryonic stem cell genes OCT4, NANOG, STELLAR, and GDF3 are expressed in both seminoma and breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2255-2265
- 33 Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA, Bahrami AR. OCT-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1598-1602
- 34 Cheng CJ, Wu YC, Shu JA, Ling TY, Kuo HC, Wu JY, Chang EE, Chang SC, Huang YH. Aberrant expression and distribution of the OCT-4 transcription factor in seminomas. *J Biomed Sci* 2007; 14: 797-807
- 35 秦薇, 张晓伟, 章莉, 张凤春. Oct-4在胃癌组织中的表达及临床意义. *上海交通大学学报(医学版)* 2009; 29: 733-736
- 36 Karam SM, Straiton T, Hassan WM, Leblond CP. Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. *Stem Cells* 2003; 21: 322-336
- 37 Karam SM, Li Q, Gordon JL. Gastric epithelial morphogenesis in normal and transgenic mice. *Am J Physiol* 1997; 272: G1209-G1220
- 38 Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001; 414: 98-104
- 39 Alison MR, Poulson R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 419-423
- 40 Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369-377
- 41 Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J, Watanabe M. Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 2002; 8: 1011-1017
- 42 Avital I, Moreira AL, Klimstra DS, Leversha M, Papadopoulos EB, Brennan M, Downey RJ. Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplantation. *Stem Cells* 2007; 25: 2903-2909
- 43 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571
- 44 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897-901
- 45 Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003; 422: 901-904

- 46 Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alvarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425: 968-973
- 47 Camargo FD, Finegold M, Goodell MA. Hematopoietic myelomonocytic cells are the major source of hepatocyte fusion partners. *J Clin Invest* 2004; 113: 1266-1270
- 48 Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H, Grompe M, Fleming WH, Wong MH. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6321-6325
- 49 陈晶, 蔡荣, 钱程. 肿瘤干细胞起源及其生物学特性. *细胞生物学杂志* 2007; 29: 202-206
- 50 唐毕锋, 马立业, 翟羽佳, 余永伟, 张敏峰, 刘小康. 肿瘤干细胞标志物CD133在胃癌中的表达及其临床意义. *临床肿瘤学杂志* 2008; 13: 495-498
- 51 Rocco A, Liguori E, Pirozzi G, Tirino V, Compare D, Franco R, Tatangelo F, Palaia R, D'Armiento FP, Pollastrone G, Affuso A, Bottazzi EC, Masone S, Persico G, Nardone G. CD133 and CD44 Cell surface markers do not identify cancer stem cells in primary human gastric tumors. *J Cell Physiol* 2012; 227: 2686-2693
- 52 Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, Marks DF, DeMaria M, Paradis G, Grupp SA, Sieff CA, Mulligan RC, Johnson RP. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Med* 1997; 3: 1337-1345
- 53 Zhou S, Morris JJ, Barnes Y, Lan L, Schuetz JD, Sorrentino BP. Bcrp1 gene expression is required for normal numbers of side population stem cells in mice, and confers relative protection to mitoxantrone in hematopoietic cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12339-12344
- 54 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513
- 55 Burkert J, Otto WR, Wright NA. Side populations of gastrointestinal cancers are not enriched in stem cells. *J Pathol* 2008; 214: 564-573
- 56 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- 57 Boman BM, Wicha MS. Cancer stem cells: a step toward the cure. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2795-2799
- 58 Cao L, Hu X, Zhang Y. Omental milky spots--highly efficient "natural filter" for screening gastric cancer stem cells. *Med Hypotheses* 2009; 73: 1017-1018
- 59 Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S, Ohyama T, Ohgaki M, Imanishi T, Yamazaki J, Takahashi T. Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 590-595
- 60 Berberich S, Dähne S, Schippers A, Peters T, Müller W, Kremmer E, Förster R, Pabst O. Differential molecular and anatomical basis for B cell migration into the peritoneal cavity and omental milky spots. *J Immunol* 2008; 180: 2196-2203
- 61 Oosterling SJ, van der Bij GJ, Bögels M, van der Sijp JR, Beelen RH, Meijer S, van Egmond M. Insufficient ability of omental milky spots to prevent peritoneal tumor outgrowth supports omentectomy in minimal residual disease. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 1043-1051
- 62 Cui L, Johkura K, Liang Y, Teng R, Ogiwara N, Okouchi Y, Asanuma K, Sasaki K. Biodefense function of omental milky spots through cell adhesion molecules and leukocyte proliferation. *Cell Tissue Res* 2002; 310: 321-330
- 63 Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134
- 64 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428
- 65 Ansieau S, Bastid J, Doreau A, Morel AP, Bouchet BP, Thomas C, Fauvet F, Puisieux I, Doglioni C, Piccinin S, Maestro R, Voeltzel T, Selmi A, Valsesia-Wittmann S, Caron de Fromental C, Puisieux A. Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell* 2008; 14: 79-89
- 66 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715
- 67 Morel AP, Lièvre M, Thomas C, Hinkal G, Ansieau S, Puisieux A. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2008; 3: e2888
- 68 Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? *Nat Med* 2009; 15: 1010-1012
- 69 Arumugam T, Ramachandran V, Fournier KF, Wang H, Marquis L, Abbruzzese JL, Gallick GE, Logsdon CD, McConkey DJ, Choi W. Epithelial to mesenchymal transition contributes to drug resistance in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 5820-5828
- 70 Li QQ, Xu JD, Wang WJ, Cao XX, Chen Q, Tang F, Chen ZQ, Liu XP, Xu ZD. Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2657-2665
- 71 Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659
- 72 Xue Z, Yan H, Li J, Liang S, Cai X, Chen X, Wu Q, Gao L, Wu K, Nie Y, Fan D. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line. *J Cell Biochem* 2012; 113: 302-312

编辑 李军亮 电编 何基才

肛管直肠周围脓肿的手术治疗研究进展

李华山, 陈琴

■背景资料

肛管直肠周围脓肿是肛肠科的常见病、多发病, 其病因相对明确, 诊断也不难, 关键就是治疗。若治疗失当, 则容易复发或后遗为肛瘘, 经久不愈, 给患者生活带来很大困扰。

李华山, 陈琴, 中国中医科学院广安门医院肛肠科 北京市 100053

陈琴, 硕士, 主要从事肛肠疾病的防治与研究工作。

作者贡献分布: 本文选题设计及审校由李华山完成; 文献资料搜集由陈琴完成; 写作由李华山与陈琴共同完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市宣武区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科, lihuashan@263.net

电话: 010-88001025 传真: 010-63014195

收稿日期: 2011-11-20 修回日期: 2012-01-06

接受日期: 2012-01-15 在线出版日期: 2012-03-08

Recent progress in surgical management of perianal abscess

Hua-Shan Li, Qin Chen

Hua-Shan Li, Qin Chen, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xuanwu District, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2011-11-20 Revised: 2012-01-06

Accepted: 2012-01-15 Published online: 2012-03-08

Abstract

Perianal abscess is one of the common rectal diseases. Surgical management is still the most effective way. Surgical methods have roughly experienced three phases of landmark development: initially simple incision/drainage combined with surgery for the second time when fistula-in-ano is formed, followed by primary curative incision, and finally sphincter-preserving surgery, which reinforces the importance of protecting the function of the anus. The use of these surgical methods not only reduces the recurrence of abscess and the incidence of anal fistula, but also protects the fine function and integrity of the anus, greatly reducing the pain in patients and raising their quality of lives.

Key Words: Perianal abscess; Surgical management; Anus

Li HS, Chen Q. Recent progress in surgical management of perianal abscess. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 580-584

摘要

肛管直肠周围脓肿为肛肠科常见病之一, 手术仍然是治疗该病最有效的方式。手术方式大体经历了以下3个标志性阶段的演变, 即从最初的单纯切开引流, 待形成肛瘘后行二期手术, 发展到一期根治术, 再到以强调保护肛门功能为主的保留括约肌术式。随着这些术式在临床的推广运用, 不仅使脓肿复发率和肛瘘发生率逐渐减少, 还从很大程度上保护了肛门的精细功能及外观的完整性, 大大减轻了患者痛苦并提高了生活质量。

关键词: 肛管直肠周围脓肿; 手术治疗; 肛门

李华山, 陈琴. 肛管直肠周围脓肿的手术治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(7): 580-584

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/580.asp>

0 引言

肛管直肠周围脓肿是由肛门直肠周围软组织发生急慢性化脓性感染所致。公认的发病原因是肛腺感染学说, 治疗上仍以手术为主, 本文就近年来肛管直肠周围脓肿的手术治疗进展综述如下。

1 单纯切开引流术

该术式是治疗肛管直肠周围脓肿最传统的方法。操作方式为: 截石位下, 采用局麻或腰麻, 在脓肿波动明显处作放射状切口, 脓肿范围大者需作弧形切口, 放出脓液后, 伸入食指充分分离脓腔间隔以利引流。单纯切开引流术在临床运用较广泛, 国内外学者对此做了大量研究和报道。在国外, 有很多学者对于行单纯切开引流术时是否寻找并处理瘘管以及怎样处理瘘管提法颇多并各持己见。其中, 有少部分人肯定单纯切开引流术的疗效, 如Macfie等^[1]通过治疗219例急性浅表脓肿, 认为切开引流对大多数肛管直肠周围脓肿来说是最安全的治疗方式。Schouten等^[2]做了一项前瞻性随机研究, 得出大多数肛管直肠周围脓肿患者行单纯切开引流术后不会发生后遗症。然而大部分人认为行单纯切开引流术, 后遗肛瘘数较高, 需要积极寻找并处理瘘管, 如

■同行评议者

刘宝林, 教授, 主任医师, 中国医科大学附属盛京医院普通外科; 郝立强, 副主任医师, 副教授, 上海长海医院肛肠外科

Malik等^[3]通过复习大量文献明确提出对于瘻管性脓肿, 不应该单纯切开引流, 而应该按处理肛痿的方法对待, 这样减少了脓肿复发或形成肛痿而再次手术的风险. 同意此观点的大有人在^[4-7]. 在如何处理瘻管方面, Hebjørn等^[8]推荐瘻管切开只用于复发性脓肿. Cox等^[9]指出瘻管切开是治疗坐骨直肠脓肿较理想的术式. Hämäläinen等^[10]认为只有对女性的前侧浅表脓肿才需考虑将瘻管切开. Quah等^[11]通过系统分析后, 认为对于合并瘻管的肛管直肠周围脓肿在行单纯切开引流时是否将瘻管切开还尚无定论, 指出需作随机试验以进一步论证. 另外, John等^[12]明确指出儿童肛管直肠周围脓肿最好采用切开引流的方式, 而不能拖延时间, 虽然部分脓肿经过简单引流后会合并肛痿的形成, 但在二期手术时切开瘻管是安全的, 同时还需排除脓肿和某些潜在疾病的关系. 肛管直肠周围脓肿的分类方式较多, 其中Eisenhammer分类法根据有无肛窦、肛腺感染而将肛管直肠周围脓肿分为“腺源性脓肿”和“非腺源性脓肿”. 研究证明, 该分类法对采用单纯切开引流术具有较好的临床指导意义. 国内认为对于“非腺源性脓肿”, 单纯切开引流即可治愈; 而对于“腺源性脓肿”, 若仅切开引流, 有内口而术中未找到者, 则脓肿及瘻的复发率为42%-65%^[13].

2 一次性根治术

20世纪50年代末期, 曹吉勋等^[14]开始对肛管直肠周围脓肿一期根治手术进行研究. 近半个世纪以来, 临床医师不断将一次性根治术运用于临床. 据我们检索, 采用一次性根治术治疗肛管直肠周围脓肿的文献150余篇, 报道的治愈率皆在95%-99%之间. 根治术在临床上运用最多的术式是脓肿切开根治术和切开挂线术, 还有部分改良术式.

2.1 切开根治术 主要适用于低位肛管直肠周围脓肿, 如肛周皮下脓肿等. 具体操作方法是在腰俞麻醉下, 于脓肿波动最明显处切开引流, 冲洗脓腔并彻底排尽脓液, 然后仔细查找到内口, 切开内口与切口间组织, 将坏死组织全部清除, 适当修剪创缘两侧以利于引流, 最后在创腔内置入油纱条, 纱布包扎而术毕. 柳著等^[15]用该法治疗198例肛管直肠周围脓肿患者, 治愈195例(98.5%), 术后随访0.5-1年, 126例有随访结果, 无肛痿复发, 无肛门失禁. 低位肛管直肠周围脓肿因其内口多数都在相应的肛窦附近, 便于准确

寻找, 运用一次性切开法时, 能直接将内口彻底切开而不会损伤肛管直肠环, 既去除了感染源, 又保持引流通畅, 因此, 其临床根治率高.

2.2 切开挂线术 切开挂线术适用于高位肛管直肠周围脓肿, 如骨盆直肠间隙脓肿、高位坐骨直肠间隙脓肿等. 采用挂线可较好地保护肛管直肠环的完整性, 避免术后失禁的发生. Held等^[16]指出挂线可以促进伤口引流和防止伤口假性愈合. 切开挂线术的具体步骤为: 先在肛缘外侧脓肿顶部与内口对应的位置作一放射状小切口, 用球头银质探针找到内口后, 在内口与小切口之间沿探针切开皮肤和皮下组织, 露出肛管直肠环, 然后用7号丝线将橡皮筋固定在探针上, 绕过直肠环拖出探针, 再用止血钳将橡皮筋两端勒紧, 最后用丝线将橡皮筋结扎牢固以防止滑脱. 孙健等^[17]通过对近1000例肛管直肠周围脓肿患者实施一期切开挂线术, 获得99.2%的治愈率, 在平均随访40 mo里, 只有7例复发. 梁晓东等^[18]报道采用切开引流挂线术治疗92例高位肛管直肠周围脓肿, 达到了100%的治愈率, 平均疗程18 d, 无1例发生肛门失禁、肛管直肠狭窄及肛门畸形. 有少部分学者认为切开挂线术还是存在一定的弊端, 如张海鹰等^[19]和陈洪林等^[20]都报道运用挂线术时, 会对肛门组织形成一定损伤, 术后遗留瘢痕, 出现部分肛门失禁.

2.3 改良切开挂线术 改良切开挂线术的途径多种多样: 如挂线方式经历了由实挂到虚挂的转变; 挂线数量也由单挂发展到双挂甚至多股挂线; 挂线材料更是种类繁多, 如橡皮筋、橡皮片、丝线、药线等; 还有对手术部位的切口大小、形状(弧形、纵行、放射状)、位置、数量(单切口、双切口及多切口)的选择以及切口间开窗留桥的距离问题的把握等, 由此而衍生出多种术式, 思路较新颖, 效果也明显. 如周戎二等^[21]针对坐骨直肠窝及骨盆直肠窝脓肿这样位置较深的肛管直肠周围脓肿, 采用改良虚挂引流术, 即挂线挂到脓腔顶端, 使顶端不残留死腔和保持引流通畅, 较切开挂线术治愈率高, 且肛门轻度失禁发生率、术后疼痛发生率均低. 侯毅等^[22]用推移皮瓣挂线术治疗瘻管性肛管直肠周围脓肿10例, 在术后疼痛及肛门漏气、漏液、漏固体等方面与一次切开挂线术相比有显著性差异($P<0.05$), 在保护肛门自制功能方面明显优于一次性切开挂线引流术. 陈玉根等^[23]提出了一种浅挂线法, 即挂线挂到内口与脓腔最高位连线中上1/3交界处或中1/2处, 暂不紧线. 与传

■研究前沿

手术仍然是目前治疗肛管直肠周围脓肿最有效的方式, 但一直存在着提高治愈率与保护肛门功能两难的矛盾, 如何最大程度平衡这两者之间的矛盾是今后研究的重要方向.

■相关报道

孙健等通过对近1 000例肛管直肠周围脓肿患者实施一期切开挂线术, 获得99.2%的治愈率, 在平均随访40 mo里, 只有7例复发。

统切开挂线引流法相比, 术后缺损深度明显减轻, 未再出现溢液现象。

临床上, 对于高位马蹄形脓肿, 常规的处理是采用分期手术, 主要是担心其位置高, 跨间隙多, 操作不慎有可能导致感染扩散, 甚至引起败血症。但让患者接受多次手术痛苦相当大。而采用改良切开挂线术后, 不仅能一次根治, 还较好地保留了肛门功能。刘庆圣等^[24]用浮线对口引流顶端挂线术(在齿线处内口以下部位完全切开、内口以上部位脓腔顶端挂线, 后位切口虚挂橡皮筋对口引流), 治疗50例高位后马蹄形肛管直肠周围脓肿, 全部治愈, 疗程15-35 d, 无后遗症, 无肛门失禁、狭窄、畸形、缺损, 肛门功能正常。赵浩翔等^[25]用多切口切挂术治疗96例, 均获临床治愈, 肛门功能正常, 随访3-12 mo均无复发, 无肛门狭窄、肛门失禁等并发症发生。

3 保留括约肌术式

保留括约肌术式也属于根治手术, 但更强调对肛门功能的保护。正如美国结直肠医师协会指出的: 脓肿治疗应注意权衡括约肌切断的程度、术后治愈和功能损伤程度^[26]。比较有代表性的术式如下。

3.1 直肠内壁挂线术 1990年, 徐子鹏等^[27]最早提出直肠内壁挂线术。他将中医挂线疗法与Shafik中央间隙感染学说相结合而创立此术式, 主要适用于高位肛管直肠周围脓肿(如高位马蹄形肛管直肠周围脓肿等)。该术式的特色之处就在于, 挂线途经原发内口-中央间隙-括约肌间隙-直肠周围间隙这条生理解剖通道, 而完全不会损伤括约肌, 将脓肿复发的几率降到极限。他用该法治疗的24例肛管直肠周围脓肿患者, 全部治愈, 无脓肿复发, 肛瘘形成及肛门功能下降, 与赵世华^[28]和张艳等^[29]报道的结果与其一致。

3.2 肛管直肠周围脓肿保存括约肌一次性根治术 该术式由高野正博等^[30]根据肛瘘的保存括约肌术式提出, 分别针对低位肌间脓肿、高位肌间脓肿、坐骨直肠间隙脓肿及骨盆直肠间隙脓肿而设。高野正博治疗了314例肛管直肠周围脓肿, 仅有5例复发, 无肛门移位、变形、失禁等并发症。周在龙等^[31]采用保留括约肌一期根治术治疗25例低位肛管直肠周围脓肿, 术后未出现漏液漏气和疤痕畸形。周氏认为保留外括约肌皮下部和浅部, 对维持肛门功能, 防止术后疤痕形成, 同样具有重要的临床意义。

3.3 缝合内口提脓化腐保存括约肌术 1996年, 史

仁杰^[32]首创此术式。他报道用该术式治疗了21例患者, 获得95.23%的治愈率, 只有1例未一次治愈而成低位肌间瘘。手术要点: (1)正确处理脓腔后, 逐步切除或清除内口、内括约肌的肛门腺管以及内外括约肌间的肌间脓肿; (2)冲洗脓腔后无张力缝合内口, 以避免污染; (3)在肛门外置紫草油纱条, 在脓腔内放置渴龙奔江丹纱条, 目的是利用提脓化腐药可通过毛细血管作用渗透到细小的管腔或残余脓腔中清除脓腐以弥补手术的不足而防止复发。最后换药直至创面愈合。整个术式没有切开外括约肌, 对内括约肌损伤也较小, 因此达到了保存括约肌的目的。

3.4 保留括约肌挂线术 谷云飞等^[33]于2006年首先提出保留括约肌挂线术。手术步骤为: 先在内口相应方位的肛缘外脓肿上作放射切口排尽脓液, 然后用探针探通内口, 以内口为中心自齿线上0.5 cm至括约肌间沟下0.5 cm作宽1 cm的放射状切口, 暴露原发感染灶, 予搔刮清除, 两切口间松弛状挂入橡皮筋, 作对口引流。冯静娟等^[34]用该法治疗18例肛管直肠周围脓肿, 达到了既一次性治愈瘘管性肛管直肠周围脓肿, 又完整保留肛门外括约肌的目的。

4 应注意的几个关键问题

4.1 内口的寻找与处理 内口是肛管直肠周围脓肿的原发病灶, 即被感染的肛窦肛腺。准确寻找并正确处理好内口是根治肛管直肠周围脓肿的关键。一般情况下, 可运用索罗门(Solomon)定律、探针、美兰染色等手段, 易于寻找。在脓肿急性炎症期时, 不可强行寻找内口, 以免形成假道。李师等^[35]结合索罗门定律和彩超技术, 对内口位置的定位更科学、更准确, 治疗的112例肛管直肠周围脓肿患者全部治愈, 为肛管直肠周围脓肿一次根治术填补了理论上的空白。关于内口的处理, 张波等^[36]主张将内口黏膜结扎, 结扎后形成的三角形创面可防止黏膜上皮的内卷, 预防新内口形成。吴龙欣等^[37]认为正确寻找内口后, 要扩大切除范围, 以彻底清除原发病灶(感染的肛门腺)。

4.2 脓腔的处理 赵自星等^[38]认为, 脓腔的产生主要是因为脓液形成, 脓腔内压推挤周围组织所致, 在切开排脓后脓腔周围的组织在数天内就可恢复原来的位置, 使脓腔缩小很多。主张除在术后当天填塞止血外, 此后的换药均不填塞脓腔。只需将引流纱条轻轻置入脓腔底部以促进愈合。Tonkin等^[39]与赵氏观点一致, 也认为术后

不需要持续填塞脓腔。

4.3 关于引流 保证创面和创腔引流通畅是治疗肛管直肠周围脓肿成功的重要条件。Onaca等^[40]报道导致肛管直肠周围脓肿复发而再次手术的主要因素是引流不充分, 尤其是马蹄形肛管直肠周围脓肿高达50%的手术失败率。Marcus等^[41]也提到要有效处理肛管直肠周围脓肿需及时、充分引流并辅助使用抗生素。引流可借助橡皮筋、橡皮片、药线等, 甚至有用直肠钩^[42]、输血管^[43]作引流的。常用的引流方法有开窗引流、挂浮线引流、置管引流等。郑伟琴等^[44]还提到一种小切口负压球引流术, 该项新技术能使引流区内达到“零聚积”。

5 结论

至今, 肛管直肠周围脓肿的手术治疗仍然存在着提高治愈率与保护肛门功能之间的矛盾。临床实践证明, 手术仍然是治疗肛管直肠周围脓肿最有效的方式。手术原则为: (1)脓肿一旦形成, 应及时切开排脓, 以免脓液向周围组织蔓延扩散; (2)切口要足够大, 使脓液引流通畅, 不留死腔; (3)对肛提肌以下的脓肿, 尽量找到内口, 争取一次性彻底处理, 以防形成肛瘘; 若确实找不到内口, 不必勉强, 以免造成假道; (4)对肛提肌以上的脓肿, 不能一次切开, 注意保护肛管直肠环, 以免引起肛门失禁。每一种术式都有其严格的适应证和优缺点, 应根据不同类型、不同部位的脓肿, 并结合患者的自身状况等多种因素, 合理地选择相应的术式。对于复杂性肛管直肠周围脓肿, 可以尝试联合两种或两种以上的术式, 正如Rosen等^[45]指出的马蹄形肛管直肠周围脓肿需要综合采用多种术式, 才能达到满意的远期疗效。Malik等^[46]还强调了高年资医师在手术治疗肛管直肠周围脓肿中的重要地位。适当采用彩超、CT、MRI等辅助检查手段, 对手术时机和手术方式的选择不无裨益。Caliste等^[47]报道CT诊断肛管直肠周围脓肿的灵敏度为77%。而CT检查为阴性的, 可用MRI做进一步检查。Maruyama等^[48]报道MRI对诊断坐骨直肠间隙脓肿的准确性可达到95%。国内吴国柱等^[49]还研究经直肠双平面腔内超声对脓肿分期的符合率为97.9%, 对脓肿分型的诊断符合率98.8%, 该项检查为临床选择治疗方式提供了准确的信息。相信随着肛肠科基础及临床研究的进一步深入, 以及肛肠科医师整体技能的提高, 对以上问题的解决定会趋于更加完善。

6 参考文献

- 1 Macfie J, Harvey J. The treatment of acute superficial abscesses: a prospective clinical trial. *Br J Surg* 1977; 64: 264-266
- 2 Schouten WR, van Vroonhoven TJ. Treatment of anorectal abscess with or without primary fistulotomy. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 60-63
- 3 Malik AI, Nelson RL, Tou S. Incision and drainage of perianal abscess with or without treatment of anal fistula. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006827
- 4 Read DR, Abcarian H. A prospective survey of 474 patients with anorectal abscess. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 566-568
- 5 Ho YH, Tan M, Chui CH, Leong A, Eu KW, Seow-Choen F. Randomized controlled trial of primary fistulotomy with drainage alone for perianal abscesses. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1435-1438
- 6 Knoefel WT, Hosch SB, Hoyer B, Izbicki JR. The initial approach to anorectal abscesses: fistulotomy is safe and reduces the chance of recurrences. *Dig Surg* 2000; 17: 274-278
- 7 King SK. Should we seek a fistula-in-ano when draining a perianal abscess? *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 273-274
- 8 Hebjørn M, Olsen O, Haakansson T, Andersen B. A randomized trial of fistulotomy in perianal abscess. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 174-176
- 9 Cox SW, Senagore AJ, Luchtefeld MA, Mazier WP. Outcome after incision and drainage with fistulotomy for ischiorectal abscess. *Am Surg* 1997; 63: 686-689
- 10 Härmäläinen KP, Sainio AP. Incidence of fistulas after drainage of acute anorectal abscesses. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1357-1361; discussion 1361-1362
- 11 Quah HM, Tang CL, Eu KW, Chan SY, Samuel M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing drainage alone vs primary sphincter-cutting procedures for anorectal abscess-fistula. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 602-609
- 12 Abercrombie JF, George BD. Perianal abscess in children. *Ann Roy Coll Surg* 1992; 74: 385-386
- 13 吴阶平, 裘法祖. 黄家驷外科学. 第6版(中册). 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1169
- 14 杨向东, 安辉, 曹哲剑, 汪丽娜, 彭国琴, 张琦, 顾尽辉. 曹吉勋教授一期手术根治肛管直肠周围脓肿的经验. 中华中医药学会第十二次大肠肛门病学术会议, 2006: 171-173
- 15 柳著, 刘丽娟, 张岚. 一次性切开根治术治疗肛周脓肿198例. *西部医学* 2008; 20: 637
- 16 Held D, Khubchandani I, Sheets J, Stasik J, Rosen L, Riether R. Management of anorectal horseshoe abscess and fistula. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 793-797
- 17 孙健, 彭宝坤. 一期切开挂线治疗直肠肛管周围脓肿的临床研究. *中国社区医师(综合版)* 2007; 9: 55
- 18 梁晓东. 切开引流挂线术治疗高位肛周脓肿92例临床观察. *中外健康文摘* 2009; 6: 46-47
- 19 张海鹰, 邱运梅, 金艳玲. 保留皮桥切开根治术治疗肛管直肠周围脓肿临床观察. *牡丹江医学院学报* 2007; 28: 67-68
- 20 陈洪林, 施耀辉, 封以生, 唐英, 盛薇, 项亚军. 虚挂线保留肛门括约肌配合中药坐浴治疗高位肛周脓肿17例. *河北中医* 2009; 31: 1788
- 21 周戎二, 高聚伟. 坐骨直肠窝及骨盆直肠窝脓肿挂线术式探讨. *中国中西医结合外科杂志* 2009; 15: 225-227

■创新盘点

本文所涉及的内容基本涵盖了治疗肛管直肠周围脓肿的主要术式, 通过系统介绍各种术式的适应证及优缺点, 深入阐述手术治疗取得的成效, 并指出其存在的问题, 对指导临床实践具有一定意义。

■同行评价

本文综述了肛管直肠周围脓肿的手术治疗及研究进展,选题结合临床实践,文献较全面,分析客观,重点强调了手术的适应证和注意事项,有一定临床指导意义。

- 22 侯毅,谷云飞.推移皮瓣挂线术治疗瘻管性肛周脓肿临床研究.实用中医药杂志 2010; 26: 29-31
- 23 陈玉根,孙桂东,李国年,史仁杰,黄继成,谷云飞,朱秉宜.浅挂线法治疗高位肛管直肠周围脓肿的临床研究.辽宁中医杂志 2007; 34: 591-592
- 24 刘庆圣,姜春英.浮线对口引流顶端挂线治疗高位后马蹄形肛周脓肿(附50例报告).结直肠肛门外科 2009; 15: 303-305
- 25 赵浩翔,吴可,陈博.多切口切挂术治疗肛周蹄铁形脓肿.结直肠肛门外科 2009; 15: 407-408
- 26 Whiteford MH, Kilkenny J, Hyman N, Buie WD, Cohen J, Orsay C, Dunn G, Perry WB, Ellis CN, Rakinic J, Gregorcyk S, Shellito P, Nelson R, Tjandra JJ, Newstead G. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1337-1342
- 27 徐子鹏,王跃,王艳.直肠内壁挂线术的治疗机理.中国肛肠病杂志 1990; 10: 12-13
- 28 赵世华.直肠内壁挂线术治疗高位肛管直肠周围脓肿27例.湖南中医药导报 2003; 9: 32-33
- 29 张艳,李海峰.肛门直肠内壁挂线治疗肛周脓肿50例.中国社区医师 2004; 6: 25
- 30 黄乃健.中国肛肠病学.第1版.济南:山东科学技术出版社,1996: 720-725
- 31 周在龙,谷云飞.保留括约肌一期根治低位肛周脓肿25例.长春中医药大学学报 2007; 23: 51-52
- 32 史仁杰.中西医结合保存括约肌治疗肛门直肠周围脓肿的临床研究.中国中西医结合外科杂志 1996; 2: 10-11
- 33 谷云飞.挂线疗法在肛周脓肿治疗中的临床应用.江苏中医药 2006; 27: 7-8
- 34 冯静娟.采用保留括约肌挂线术治疗肛周脓肿的临床观察.西部医学 2009; 21: 1188-1189
- 35 李师,辛世勇,温镜民,高戈.拓展经典理论—运用索罗门(Solomen)定律一次性根治肛周脓肿的临床对照研究.全国第十三次中医肛肠学术交流大会论文集,2009: 256-258
- 36 张波,冯海龙,沈云天,毛宽荣.内口粘膜结扎对肛周脓肿一次性根治率的临床观察.全国第十三次中医肛肠学术交流大会论文集,2009: 319-320
- 37 吴龙欣,崔久英.内口扩大切除一次性根治术治疗肛周脓肿35例体会.中国实用医药 2009; 4: 55-56
- 38 赵自星.实用痔瘻学.第1版.成都:四川科学技术出版社,2003: 156
- 39 Tonkin DM, Murphy E, Brooke-Smith M, Hollington P, Rieger N, Hockley S, Richardson N, Wat- tchow DA. Perianal abscess: a pilot study comparing packing with nonpacking of the abscess cavity. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1510-1514
- 40 Onaca N, Hirshberg A, Adar R. Early reoperation for perirectal abscess: a preventable complication. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1469-1473
- 41 Marcus RH, Stine RJ, Cohen MA. Perirectal abscess. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 597-603
- 42 Johnson TA. Use of a rectal hook for perirectal abscess drainage. *J Fam Pract* 1977; 5: 1017-1018
- 43 D'Costa H, Bloor C, Maskell GF, Farrow R. Technical report: perirectal abscess drainage—a simple modification in technique using a vascular sheath. *Clin Radiol* 1997; 52: 469-471
- 44 郑伟琴,颜景颖,姜雨昕,宋乃忠,张大景.小切口负压球引流术治疗高位肛周脓肿的研究.现代中西医结合杂志 2010; 19: 3416-3417
- 45 Rosen SA, Colquhoun P, Efron J, Vernava AM, Nogueras JJ, Wexner SD, Weiss EG. Horseshoe abscesses and fistulas: how are we doing? *Surg Innov* 2006; 13: 17-21
- 46 Malik A, Hall D, Devaney R, Sylvester H, Yalam- arthi S. The impact of specialist experience in the surgical management of perianal abscesses. *Int J Surg* 2011; 9: 475-477
- 47 Caliste X, Nazir S, Goode T, Street JH, Hockstein M, McArthur K, Trankiem CT, Sava JA. Sensitivity of computed tomography in detection of perirectal abscess. *Am Surg* 2011; 77: 166-168
- 48 Maruyama R, Noguchi T, Takano M, Takagi K, Morita N, Kikuchi R, Uchida Y. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosing deep ano- rectal abscesses. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: S2-S5
- 49 吴国柱,吴长君,刘银龙,王俊峰,李舒,张锋,汪勇.经直肠双平面腔内超声诊断肛管直肠周围脓肿的应用价值.中华医学超声杂志(电子版) 2011; 8: 1058-1063

编辑 张姗姗 电编 何基才

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)

回直肠吻合分流术对慢传输型便秘大鼠血浆SP及VIP的影响

张卫平, 江滨, 霍明东, 丁曙晴, 吴银亚, 徐速, 皇甫少华

张卫平, 霍明东, 吴银亚, 徐速, 皇甫少华, 南京中医药大学
江苏省南京市 210000

江滨, 丁曙晴, 南京市中医院全国中医肛肠医疗中心 江苏省
南京市 210000

张卫平, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠科的研究.

南京市卫生局重点基金资助项目, No. ZKX11004

南京市科学技术委员会基金资助项目, No. 201108004

江苏省中医药局基金资助项目, No. LZ11105

作者贡献分布: 此课题由江滨、丁曙晴及张卫平共同设计; 研究
过程由张卫平、霍明东、吴银亚、徐速及皇甫少华共同完成;
数据分析由张卫平完成; 论文写作由张卫平与江滨完成.

通讯作者: 江滨, 副教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市, 南
京市中医院全国中医肛肠医疗中心. jbfirsh@yahoo.com.cn
电话: 025-86626137

收稿日期: 2011-12-19 修回日期: 2012-01-16

接受日期: 2012-02-23 在线出版日期: 2012-03-08

Effect of colonic bypass with ileorectal anastomosis on plasma levels of SP and VIP in rats with slow transit constipation

Wei-Ping Zhang, Bin Jiang, Ming-Dong Huo,
Shu-Qing Ding, Yin-Ya Wu, Su Xu, Shao-Hua Huangfu

Wei-Ping Zhang, Ming-Dong Huo, Yin-Ya Wu, Su Xu,
Shao-Hua Huangfu, Nanjing University of Chinese Medi-
cine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Bin Jiang, Shu-Qing Ding, National Medical Centre for
Colorectal Diseases, Nanjing Hospital of Traditional Chi-
nese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: the Key Project of Nanjing Municipal
Health Bureau, No. ZKX11004; the Scientific and Techno-
logical Development Program of Nanjing, No. 201108004;
and the Chinese Medical Project of Jiangsu Province, No.
LZ11105

Correspondence to: Bin Jiang, Associate Professor, Na-
tional Medical Center for Colorectal Diseases, Nanjing
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000,
Jiangsu Province, China. jbfirsh@yahoo.com.cn

Received: 2011-12-19 Revised: 2012-01-16

Accepted: 2012-02-23 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the influence of colonic by-
pass with ileorectal anastomosis on plasma lev-
els of substance P (SP) and vasoactive intestinal
peptide (VIP) in rats with slow transit constipa-
tion (STC).

METHODS: A total of 72 rats were used in the
study, of which 10 were included in normal

control group, and 62 were used to induce STC
by intragastric administration of gradually in-
creasing doses of rhubarb suspension. STC was
successfully induced in 57 rats, and 12 of them
were used as model controls and killed before
operation. The remaining 45 rats were random-
ized into operation group ($n = 35$) and recovery
group ($n = 10$). Plasma levels of SP and VIP were
measured in each group.

RESULTS: SP: Compared to the normal control
group, plasma levels of SP decreased significantly
in the model group (63.364 ± 4.211 vs $81.032 \pm$
 4.237 , $P < 0.01$). Plasma levels of SP were lower
in the recovery group than in the model group
(50.138 ± 5.283 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.01$), but
were higher in the operation group than in the
recovery group (58.165 ± 6.592 vs 50.138 ± 5.283 ,
 $P < 0.05$). Compared to the normal control group,
plasma levels of VIP increased significantly in
the model group (32.152 ± 6.204 vs 25.469 ± 4.523 ,
 $P < 0.01$). Plasma levels of VIP were lower in the
recovery group than in the model group ($25.217 \pm$
 3.517 vs 32.152 ± 6.204 , $P < 0.05$), but showed no
significant difference between the normal control
group and recovery group.

CONCLUSION: Colonic bypass with ileorectal
anastomosis significantly improves symptoms
and reduces the further deterioration of colonic
function in STC rats.

Key Words: Slow transit constipation; Colonic by-
pass with ileorectal anastomosis; Substance P;
Vasoactive intestinal peptide

Zhang WP, Jiang B, Huo MD, Ding SQ, Wu YY, Xu S,
Huangfu SH. Effect of colonic bypass with ileorectal
anastomosis on plasma levels of SP and VIP in rats with
slow transit constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*
2012; 20(7): 585-589

摘要

目的: 完成STC大鼠回肠直肠吻合分流手术,
观察该术式对STC大鼠血浆SP、VIP的影响.

方法: 72只SD大鼠, 随机取10只作为正常对照

■背景资料

慢传输型便秘病
因不明、症状顽
固、治疗困难、
内科治疗效果不
佳, 患者依赖泻
药, 多合并腹胀、
焦虑、睡眠障碍
等症状, 严重影响
生活质量的患者,
最终需要外科手
术干预.

■同行评议者

刘宝林, 教授, 主
任医师, 中国医科
大学附属盛京医
院普通外科

■相关报道

目前用于STC的手术方式主要有:结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。2010年江滨等在临床中采用腹腔镜下回肠直

组,其余62只用大黄小剂量递增灌胃造模。造模过程中死亡5只,剩余57只,手术前处死12只作为模型对照组。剩余的45只大鼠,随机35只手术组,10只自然恢复组,测定并比较各组大鼠血浆中SP及VIP的含量。

结果: SP水平:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆SP水平显著降低(63.364 ± 4.211 vs 81.032 ± 4.237 , $P < 0.01$);恢复组对比模型组SP水平降低显著(50.138 ± 5.283 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.01$);术后1 mo,手术组对比恢复组数值增高(58.165 ± 6.592 vs 50.138 ± 5.283 , $P < 0.05$);但仍然低于模型组(58.165 ± 6.592 vs 63.364 ± 4.211 , $P < 0.05$)。VIP水平:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆VIP水平显著升高(32.152 ± 6.204 vs 25.469 ± 4.523 , $P < 0.01$);恢复组较模型组下降(25.217 ± 3.517 vs 32.152 ± 6.204 , $P < 0.05$),且与正常对照组无显著差异。手术组对比恢复组无显著差异。

结论: 回直肠吻合分流术明显改善STC大鼠的便秘症状,减轻结肠负担后能减轻结肠功能的进一步恶化,但能否促进大鼠结肠功能恢复尚待进一步研究。

关键词: 慢传输型便秘;回直肠吻合分流术;P物质;血管活性肽

张卫平,江滨,霍明东,丁曙晴,吴银亚,徐速,皇甫少华.回直肠吻合分流术对慢传输型便秘大鼠血浆SP及VIP的影响.世界华人消化杂志 2012; 20(7): 585-589

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/585.asp>

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是由于结肠传输减弱,肠内容物通过缓慢而致的便秘,是多种病理机制导致的结肠推进性蠕动严重损害的结果。STC病因不明,症状顽固,治疗困难,内科治疗效果不佳,患者依赖泻药,多合并腹胀、焦虑、睡眠障碍等症状。严重影响生活质量的患者,最终需要外科手术干预^[1]。针对传统术式手术时间长,创伤大,术中、术后并发症比较多,患者生活质量受到很大影响。2010年江滨等^[2]在临床中采用腹腔镜下回肠直侧侧吻合分流术治疗顽固性STC,取得了较好的近期疗效。我们利用大黄灌胃复制了大鼠STC模型,完成回直肠吻合分流术,通过检测手术、自然恢复对STC大鼠血浆中P物质(P substance, SP)、血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

的水平影响,探讨该术式能否在减轻结肠负担的同时有助于结肠功能的恢复。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠,200-250 g,72只,由东南大学医学院动物中心提供(购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司)。生大黄购自南京大众药房,打磨成粉,过100目筛;戊巴比妥钠5 g(美国进口)购自南京奥多福尼生物有限公司。SP及VIP放免试剂盒购于北京华英生物制品研究所。

1.2 方法

1.2.1 模型建立及分组: 72只SD大鼠,随机取10只作为正常对照组,其余62只采用大黄小剂量递增灌胃造模。造模阶段,除正常对照组大鼠外,用生大黄粉冲开水泡制成的混悬液灌胃,每日1次,首次给药剂量为800 mg/kg(含生粉),此后每日剂量增加200 mg/kg直至半数大鼠粪便变稀,保持剂量至80%大鼠稀便消失,继续加量给药,至半数大鼠粪便变稀,如此循环3次。待第3次80%的稀便消失1 wk后,采用活性炭灌胃法测定首粒黑便排出时间(大鼠禁食24 h,经口灌入100 g/L活性炭悬液2 mL,从活性炭灌胃完毕开始计时,记录从灌胃到首粒黑便排出的时间),证实首粒黑便排出时间显著延长,肠道传输速度明显减慢,停止建模;空白组以对等体积蒸馏水灌胃。建立模型时间73 d,首次出现半数致泻大黄粉用量1 200 mg/kg,最后一次调整剂量为3 000 mg/kg。造模过程中大鼠死亡5只(死亡原因不详),剩余57只,手术前处死12只作为造模对照组。剩余的45只大鼠随机分为手术组35只,自然恢复组10只。

1.2.2 分流手术过程: 大鼠禁食24 h,1%戊巴比妥钠0.4 mL/100 g腹腔注射麻醉后,四肢分别固定在自制手术台上,除去局部鼠毛,碘伏溶液常规消毒,取腹正中切口长约3 cm,打开大鼠腹腔,在腹腔中寻找盲肠,仔细观察小肠、结肠与盲肠的位置关系,以及血液供应。将大鼠末端回肠拉至直肠处,行浆膜层缝合固定;距大鼠肛门上约3 cm处直肠以及距盲肠上1 cm处回肠各切开一吻合口(大小与直肠直径相当),行回肠直肠侧侧吻合。仔细观察吻合口有无漏气现象,确保吻合口正常后,关闭腹腔。术后大鼠分笼饲养,禁食24 h,不禁水。手术组大鼠35只,死亡3只,手术成功32只。术后1月处死手术组及恢复组大鼠。

1.2.3 取材: 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,心脏取血,按放免试剂盒说明书要求添加抗凝剂,4 ℃,1 500 r/min离心10 min,取上清,-20 ℃保存,待

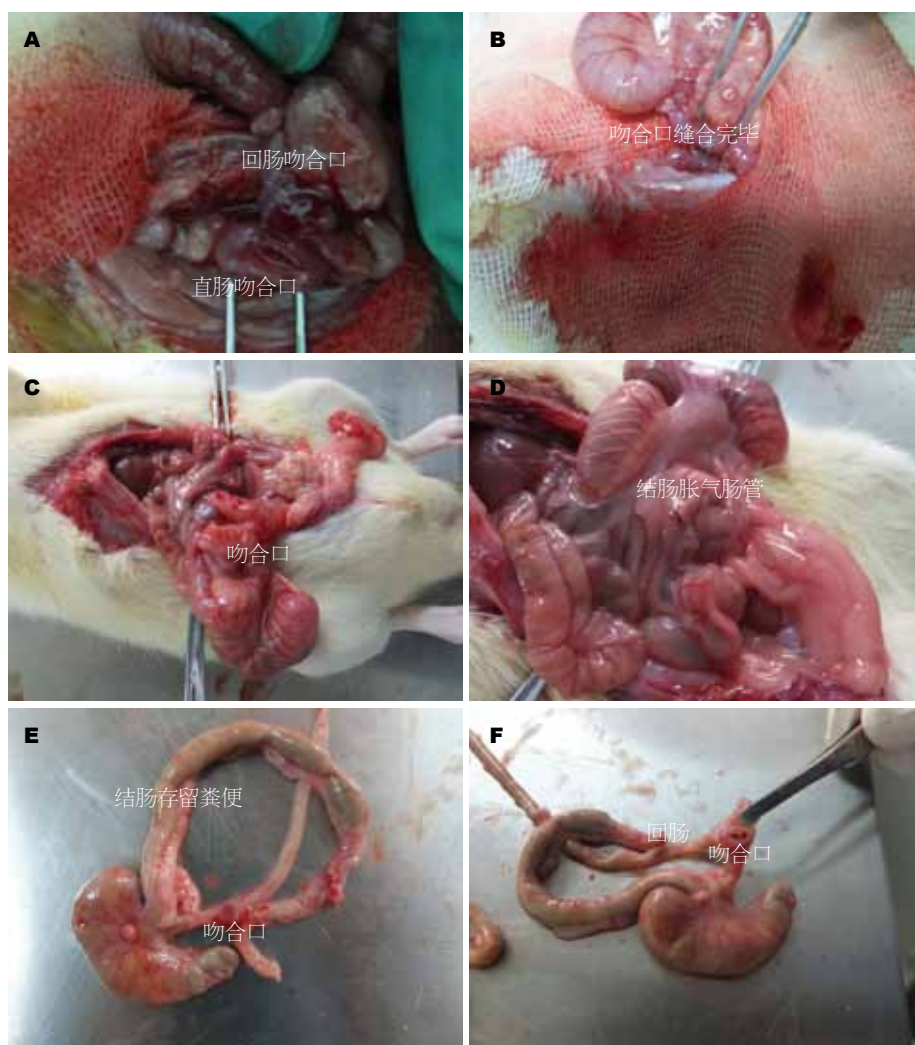


图1 回直肠吻合分流术的操作。A: 确定吻合口; B: 缝合吻合口; C: 处死大鼠, 观察吻合口良好; D: 手术组部分大鼠出现结肠胀气扩张; E: 手术组结肠内粪便存留; F: 回-直肠吻合口通。

■应用要点

本研究利用大黄灌胃复制了大鼠STC模型, 完成回直肠吻合分流术, 通过检测P物质、血管活性肠肽的水平, 探讨该术式能否在减轻结肠负担的同时有助于结肠功能的恢复, 对临床治疗有一定的指导作用。

实验结束后交由北京华英生物技术研究所完成SP及VIP的检测。

统计学处理 实验结果以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用SPSS16.0统计软件进行统计分析。采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠回直肠吻合分流手术前后一般情况及大便的变化 分流手术过程见图1。在分流手术后, 成功32只, 手术组大鼠死亡3只, 死因分别为: 麻醉意外、肠梗阻和肠痿。手术前, STC大鼠粪便干燥, 呈颗粒状, 圆形或椭圆形。手术后, 大鼠大便次数增多, 解出大量稀便, 且偶尔夹有干燥粪便排出, 后稀便逐渐成形, 成为软便。术后1 mo将手术组大鼠及自然恢复组大鼠同时处死, 观察手术组大鼠回-直肠吻合口通畅, 与周围组织形成包裹, 分流后的结肠肠管蠕动良好, 肠管

内储留有成形粪便, 且有部分大鼠出现肠管部分扩张。

2.2 回直肠吻合分流术对STC模型大鼠血浆SP、VIP水平的影响 **SP水平:** 与正常对照组相比, 模型组大鼠血浆SP水平显著降低($P < 0.01$); 恢复组对比模型组SP水平降低显著($P < 0.01$); 术后1 mo, 手术组对比恢复组数值增高($P < 0.05$); 但仍然低于模型组($P < 0.05$)。 **VIP水平:** 与正常对照组相比, 模型组大鼠血浆VIP水平显著升高($P < 0.01$); 恢复组较模型组下降($P < 0.05$), 且与正常对照组无统计学差异。手术组对比恢复组无统计学差异(表1)。

3 讨论

100年来用于STC治疗的手术方式主要可分为^[3]: 结肠切除类手术、结肠旷置类手术、回肠造口术等。但是手术治疗STC仍存在适应证、疗效及

■同行评价

该动物模型的建立并用于便秘外科治疗效果的研究具有一定新意,并具有一定临床指导意义。

表 1 各组大鼠血浆中SP及VIP含量的比较 (ng/L)

分组	n	SP	VIP
正常对照组	10	81.032 ± 4.237	25.469 ± 4.523
模型组	12	63.364 ± 4.211 ^b	32.152 ± 6.204 ^b
恢复组	10	50.138 ± 5.283 ^d	25.217 ± 3.517 ^d
手术组	32	58.165 ± 6.592 ^{de}	29.589 ± 5.536

^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05 vs 恢复组。

并发症等许多争议^[4,5]。结肠全切除、回直肠吻合是国外治疗结肠STC的常用术式,术后长期有效率高。但是,术后有20%-35%患者出现腹泻或肛门失禁,术后粘连性肠梗阻发生率为17%,总的再手术率为12%^[6],创伤大,并发症多。许多学者^[7,8]不赞成用该术式治疗STC。回肠直肠侧侧吻合分流术具有手术打击小、术式简化、术后恢复快、术后并发症少的特点,最大限度地保留有部分功能的结肠,术后部分粪便可以经由结肠通过,刺激结肠的蠕动,避免结肠的废用性萎缩,使结肠的功能逐渐恢复;大部分粪便直接进入直肠,减轻了结肠的负担,又促进了排便。本实验采用大黄悬液灌胃建立大鼠“泻剂结肠”模型,在STC大鼠体内施行回-直吻合分流术,发现便秘大鼠术后便秘症状明显改善,大便次数增多,形状变稀,偶尔夹有干燥粪便排出,1 mo后逐渐成形。实验结束处死大鼠时,发现吻合口良好,分流后的结肠肠管蠕动良好,其中部分大鼠出现肠管部分扩张,且留有成形粪便,推断可能是粪便在传输乏力的结肠内积聚而成。

近年来的研究表明肠神经递质在STC的发生发展过程中具有重要的作用。P物质为调节肠道作用最强的兴奋性递质,具有强烈促进肠道平滑肌收缩,刺激小肠、结肠黏膜分泌水和电解质,促进胃肠蠕动的的作用。国内外学者对STC患者结肠进行研究后认为STC的产生可能与SP的含量减少相关,这可能是导致结肠传输功能损害的原因之一^[9-11]。本实验结果显示:与正常对照组相比,模型组大鼠血浆SP下降,与文献报道相一致。STC大鼠自然恢复1 mo后SP水平未能恢复,反而下降,手术组大鼠较于恢复组大鼠SP值增高,但仍然低于模型组。我们认为,长期服用泻剂使肠神经系统内相关内分泌细胞出现耐受,SP释放相对减少,不足以维持胃肠道运动及分泌,出现便秘。同时,由于长期服用刺激性泻剂,导致结肠黏膜损伤,削弱了其对肠道的保护功

能;另外由于结肠蠕动减慢,粪便在肠内存留时间过长,肠内细菌大量繁殖,分解产生大量有害物质如吲哚、酚类、色氨酸代谢产物等,进一步导致结肠黏膜、肠壁内神经系统和肌肉损害^[12],导致大鼠造模后1 mo,恢复组和手术组SP水平下降;但回直肠吻合分流手术后,大量粪便直接进入直肠,减轻了结肠负担,减少了结肠功能的进一步损害,故手术组大鼠SP值下降幅度明显小于恢复组大鼠。

VIP作为一种抑制性神经递质,参与大小肠的舒张,抑制胃酸及胃泌素分泌,并可刺激大小肠分泌肠液,松弛胃肠道平滑肌、抑制结肠和直肠的紧张性。尽管VIP是胃肠道抑制性神经递质,但国内外大量学者通过对STC患者及动物模型的研究认为VIP有减少趋势,其含量减少可能导致结肠出现过度的阶段性蠕动,使有效蠕动减弱,从而出现结肠传输障碍^[13,14]。但也有报道指出:随着结肠运输延缓,血中的VIP水平逐渐上升,VIP水平增高可以松弛胃肠道平滑肌、抑制结肠和直肠的紧张性,以致蠕动机性收缩不易发生,导致便秘^[15,16]。我们的实验中,模型组血浆中VIP值增加;自然恢复1 mo后的STC大鼠VIP值较模型组下降,恢复至正常水平(与正常对照组无统计学差异);手术组VIP值与恢复组无明显差异。其结果与SP持续下降不一致,我们猜测可能是长期服用刺激性泻剂对肠神经系统中的VIP的影响较小,损害是可逆的。

STC病因及发病机制尚不完全清楚,手术只针对传输延迟的结肠,并未治疗导致传输延迟的病因,属对症治疗。实验中我们发现术后STC大鼠便秘症状明显改善,大大减轻了结肠负担,但血浆SP、VIP检测未能发现结肠功能有好转趋势,SP结果显示手术可能减少结肠功能的进一步恶化。故我们认为手术不是STC治疗的终极手段,我们认为术后仍需要配合经肛门中药顺行灌肠、生物反馈、针灸等治疗,进一步改善生活质量。

4 参考文献

- 1 江滨,王业皇.结肠慢传输型便秘外科治疗现状与思考.腹部外科 2011; 24: 255-256
- 2 江滨,丁曙晴,丁义江,金洵,倪敏,杨忠华,叶辉,谭妍妍.腹腔镜回肠直肠侧侧吻合分流术治疗顽固性结肠慢传输型便秘的临床研究.临床外科杂志 2010; 18: 18-22
- 3 刘志,钱群.便秘的手术适应证和术式选择.腹部外科 2008; 21: 134-136
- 4 Pfeifer J. Surgery for constipation. Acta Chir Lugosl 2006; 53: 71-79

- 5 Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 4-10
- 6 Alves A, Coffin B, Panis Y. [Surgical management for slow-transit constipation]. *Ann Chir* 2004; 129: 400-404
- 7 Riss S, Herbst F, Birsan T, Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation--is surgery an appropriate approach? *Colorectal Dis* 2009; 11: 302-307
- 8 Di Fabio F. Poor quality of life in patients undergoing total colectomy and ileorectal anastomosis for intractable slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 959-960
- 9 丁义江, 哈楠林, 丁曙晴, 徐文华, 耿建祥. 结肠慢传输型便秘与突触素和P物质及血管活性肠肽的临床研究. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 485-487
- 10 高峰, 张胜本, 张连阳, 陈俐. 慢传输型便秘乙状结肠VIP、SP免疫组化研究. *中华消化杂志* 1998; 18: 34-36
- 11 Wedel T, Roblick UJ, Ott V, Eggers R, Schiedeck TH, Krammer HJ, Bruch HP. Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 54-62
- 12 Shafik A, El-Sibai O, Mostafa RM, Shafik I. Study of the mechanism of rectal motility: the 'mass squeeze contraction'. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 418-423
- 13 El-Salhy M. Gastrointestinal transit in an animal model of human diabetes type 2: relationship to gut neuroendocrine peptide contents. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 101-110
- 14 Forrest A, Parsons M. The enhanced spontaneous activity of the diabetic colon is not the consequence of impaired inhibitory control mechanisms. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 149-158
- 15 徐胜生, 焦俊, 曾曦, 张兰花. 结肠运动与血胃动素、血管活性肠肽和P物质的关系. *贵阳医学院学报* 2004; 29: 416-420, 423
- 16 李丽娜、陈萌、张冬梅、许红、洪庆涛、孟康. 济川煎及其拆方对STC模型大鼠血清SP VIP水平的影响. *中华中医药学刊* 2008; 26: 2567-2568

编辑 张姗姗 电编 何基才

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.

HIF-1 α 、Tiam1表达对食管癌侵袭、淋巴结转移以及放疗的影响

范小玲, 刘文其, 毛艳, 康敏

■背景资料

HIF-1 α 是细胞在缺氧状态下的一种转录因子, 在动物以及人体许多肿瘤中有大量表达, 在多种细胞事件中如细胞凋亡、能量代谢、血管活性、细胞黏附、细胞骨架、放化疗抗拒等起着重要作用。

范小玲, 刘文其, 毛艳, 康敏, 广西医科大学第一附属医院放疗科 广西壮族自治区南宁市 530007

范小玲, 在读硕士, 主要从事食管癌、肺癌等胸腹部肿瘤的放疗研究。

作者贡献分布: 此课题由范小玲与刘文其共同设计; 研究过程、统计学分析由范小玲、毛艳及康敏共同完成; 研究所使用的材料由刘文其提供; 论文写作由范小玲与刘文其完成。

通讯作者: 刘文其, 副教授, 530007, 广西壮族自治区南宁市大学西路32号, 广西医科大学第一附属医院放疗科。

liuwenqi999@yahoo.com.cn

电话: 0771-3276313

收稿日期: 2011-12-17 修回日期: 2012-01-17

接受日期: 2012-02-19 在线出版日期: 2012-03-08

Association of HIF-1 α and Tiam1 expression with tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in patients with esophageal carcinoma

Xiao-Ling Fan, Wen-Qi Liu, Yan Mao, Min Kang

Xiao-Ling Fan, Wen-Qi Liu, Yan Mao, Min Kang, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Wen-Qi Liu, Associate Professor, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 32 Daxue West Road, Nanning 530007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liuwenqi999@yahoo.com.cn

Received: 2011-12-17 Revised: 2012-01-17

Accepted: 2012-02-19 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the association of expression of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) and T-cell lymphoma invasion and metastasis factor1 (Tiam1) with tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in patients with esophageal carcinoma.

METHODS: The protein expression of HIF-1 α and Tiam1 was detected by immunohistochemistry in 33 esophageal carcinoma specimens and 15 normal esophageal mucosal specimens.

RESULTS: The positive rates of HIF-1 α and

Tiam1 protein expression in esophageal carcinoma were significantly higher than those in normal esophageal mucosa (66.7% vs 6.7%, 72.7% vs 6.7%, both $P < 0.05$). High expression of HIF-1 α was positively correlated with N stage ($P < 0.05$), while high expression of Tiam1 was positively correlated with TNM stage and N stage (both $P < 0.05$). The expression of HIF-1 α and Tiam1 did not correlate with age, gender, tumor length or T stage. The complete effective rate and mean survival period after radiotherapy were significantly lower in HIF-1 α -positive patients than in HIF-1 α -negative ones (9.1% vs 63.6%, 9 months vs 25 months, both $P < 0.05$). The 1-, 2-, and 3-year survival rates were also significantly lower in the HIF-1 α -positive group than in the HIF-1 α -negative group (40.9% vs 90.9%, 13.6% vs 54.5%, 6.8% vs 36.4%), and log-rank test suggested that the difference was significant ($P = 0.007$). The expression of HIF-1 α protein was significantly correlated with that of Tiam1 protein in esophageal carcinoma ($r = 0.433$, $P = 0.012$).

CONCLUSION: High expression of HIF-1 α and Tiam1 proteins is associated with lymph node metastasis in patients with esophageal carcinoma. Overexpression of HIF-1 α may be linked to resistance to radiotherapy in patients with esophageal carcinoma and may affect the efficacy of radiotherapy.

Key Words: Esophageal carcinoma; Hypoxia inducible factor-1 alpha; T-cell lymphoma invasion and metastasis factor 1; Radiotherapy

Fan XL, Liu WQ, Mao Y, Kang M. Association of HIF-1 α and Tiam1 expression with tumor invasion, lymph node metastasis, and prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 590-595

摘要

目的: 探讨食管鳞癌组织中的乏氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、T淋巴瘤侵袭转移诱导因子1(Tiam1)表达对食管癌侵袭性、淋巴结转移

■同行评议者

程英升, 教授, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

以及放疗疗效的影响。

方法: 应用免疫组织化学染色法(SP)检测HIF-1 α 、Tiam1在33例食管癌组织、15例正常食管黏膜的表达水平, 并分析其与食管癌临床病理因素之间的关系, 以及对食管癌放疗疗效和预后的影响。

结果: 食管癌组织HIF-1 α 及Tiam1蛋白阳性表达率分别是66.7%和72.7%, 均明显高于正常组织(阳性表达率为6.7%, $P<0.05$); HIF-1 α 蛋白的表达程度与N分期有显著正相关性($P<0.05$), Tiam1蛋白表达程度与临床分期及N分期有显著正相关性($P<0.05$), 而两者均与年龄、性别、病变长度、组织学分级、T分期无明显相关性; HIF-1 α 蛋白表达阳性组和阴性组放疗后近期完全缓解率及中位生存期分别是9.1%, 9 mo和63.6%, 25 mo, 两者比较有统计学意义($P<0.05$), HIF-1 α 蛋白阳性组与阴性组放疗后1、2、3年生存率分别为40.9%、13.6%、6.8%和90.9%、54.5%、36.4%, log-rank检验他们之间生存曲线有显著性差异($P<0.01$); 经相关分析, HIF-1 α 及Tiam1蛋白具有一定的相关性($r=0.433$, $P<0.05$)。

结论: HIF-1 α 及Tiam1蛋白过表达对食管癌的淋巴结转移有促进作用; HIF-1 α 过表达对食管癌放疗有抗拒作用, 因此影响了放疗的疗效。

关键词: 食管肿瘤; 乏氧诱导因子-1 α ; T淋巴瘤侵袭转移诱导因子1; 放射疗法

范小玲, 刘文其, 毛艳, 康敏. HIF-1 α 、Tiam1表达对食管癌侵袭、淋巴结转移以及放疗的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 590-595
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/590.asp>

0 引言

长期以来食管癌治疗疗效一直不佳, 其主要原因是食管癌具有高侵袭性、高转移性的特点, 因此大多数食管癌患者确诊时已是中晚期, 失去了手术指征. 放射治疗是治疗食管癌的主要方法, 尽管近年来放疗技术及设备不断更新, 但迄今为止疗效仍不满意, 而影响治疗疗效的内在因素是受到基因的调控. 乏氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)是细胞在缺氧状态下的一种转录因子, 在动物以及人体许多肿瘤中有大量表达, 在多种细胞事件中如细胞凋亡、能量代谢、血管活性、细胞

黏附、细胞骨架、放化疗抗拒等起着重要作用. T淋巴瘤侵袭转移诱导因子1(T-cell lymphoma invasion and metastasis factor1, Tiam1)是一个细胞骨架调节因子, 而细胞骨架结构的重排是引起细胞侵袭运动的重要因素. 因此, 我们推测: HIF-1 α 和Tiam1在肿瘤的侵袭及迁移中发挥一定的作用. 本实验采取免疫组织化学的方法探讨食管癌组织中HIF-1 α 和Tiam1蛋白表达在食管癌侵袭与转移以及放疗后预后中的作用及临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集广西医科大学第一附属医院放疗科2006-08/2010-08经胃镜活检病理证实为食管鳞状细胞癌患者33例, 其中男26例, 女7例, 年龄范围39-89岁, 平均年龄62岁. 所有患者卡氏评分 ≥ 70 分, 无放化疗禁忌证; 无恶性肿瘤病史; 对象为拒绝手术或不宜进行手术的食管癌初治患者. 所有患者均做了放射治疗前常规胸部CT扫描、腹部B超或者CT扫描、常规血生化 and 外周血象检查. 按万钧等^[1]提出的非手术治疗食管癌临床分期标准, 33例中 I - II 期12例, III-IV期21例; T1-2期2例, T3期13例, T4期18例; N0期13例, N1期13例(均为纵膈淋巴结转移), N2期7例(纵膈和锁骨上淋巴结转移4例, 仅锁骨上淋巴结转移3例). 所有活检标本均经85%酒精固定, 常规脱水后石蜡包埋, 部分连续切片5-6张, 每张切片厚5 μ m, 采用SP法进行免疫组织化学染色. 一抗HIF-1 α 为兔抗人单克隆抗体, 购于博奥森生物技术有限公司; Tiam1抗体为兔抗人多克隆抗体, 购于美国Santa Cruz公司; SP免疫组织化学试剂盒及DAB显色剂购自福州迈新有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 患者均采用西门子6MV-15MV的电子直线加速器进行三维适形放射治疗: 先真空垫进行体位固定, CT模拟扫描后进行靶区勾画、三维放射治疗计划的设计, GTV为CT扫描所见的结合食管造影、食管镜检查所显示的原发肿瘤及区域肿大的淋巴结, CTV为GTV周围0.5-1.0 cm的区域, 包括GTV及其临近的区域、相应的淋巴引流区、肿瘤上下外扩3.0 cm的正常食管, PTV为在CTV的基础上外扩0.5-1.0 cm. 处方剂量5 400-7 000 cGy, 中位处方剂量6400 cGy, 单次剂量200 cGy, 1次/d, 5次/wk. 其中24例患者采用同步放化疗, 化疗方案: 顺铂(DDP)80 mg/m², 分第1、2天, 5-氟脲嘧啶(5-FU)

■ 研发前沿

HIF-1 α 和Tiam-1在食管癌侵袭、转移及放疗疗效中的作用国内外尚未见有报道, 关于HIF-1 α 和Tiam-1与恶性肿瘤的关系的研究已成为热点。

■相关报道

已有很多学者在宫颈癌、口咽癌、头颈部肿瘤等多数恶性肿瘤中均发现HIF-1 α 蛋白的表达上调,并且认为HIF-1 α 蛋白可作为预测放疗疗效及预后的一个肿瘤标志物。

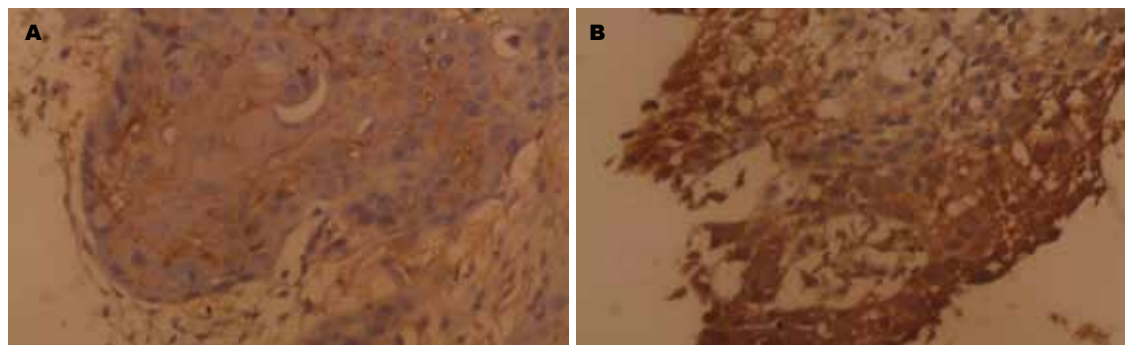


图1 HIF-1 α 和Tiam1在食管癌组织中呈阳性表达($\times 400$)。A: HIF-1 α ; B: Tiam1。

500 mg/m², 第1-5天, 或紫杉醇135-175 mg/m², 第1天, 顺铂80 mg/m², 分第2、3天。21 d化疗为1周期, 化疗共1-3个周期。

1.2.2 标本检测: 采用SP法, HIF-1 α 与Tiam1一抗的工作浓度均为1:100, DAB显色, 苏木素复染, 其余步骤均按SP试剂盒说明书进行。以PBS缓冲液代替一抗作阴性对照组, 用已知的阳性标本作为阳性对照。

1.2.3 结果判定: (1)放疗结束时及结束后3 mo内, 参照X线片评价标准评价疗效^[2]: 完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、无效(no remission, NR); (2)HIF-1 α 蛋白表达的阳性判断标准: (-)未着色或<1%的细胞核着色, (+)1%-10%的细胞核着色或/和较弱的胞质着色, (++)11%-50%的细胞核着色或/和明显的胞质着色, (+++) >50%的细胞核着色或/和较强的胞质着色; (3)Tiam1蛋白表达的阳性评判标准: 着色强度: 无色0分, 浅黄1分, 棕黄2分, 黄褐色3分; 阳性细胞数: 在400倍光学显微镜下至少计数200个肿瘤细胞, <10%为0分, 10%-25%为1分, 25%-50%为2分, >50%为3分。两项相乘得分结果0分为阴性(-), 1-2分为弱阳性(+), 3-4分为阳性(++), >5分为强阳性(+++)。

1.2.4 随访: 通过查阅病历及影像学资料, 电话和信访的方式, 随访至2011-10-25, 随访率100%。全组27例患者死亡, 6例患者仍在随访中。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 单个抗体与临床病理特征的关系采用秩和检验, 相关分析用Spearman等级相关检验, 生存率计算采用Kaplan-Meier生存分析, 预后采用Cox模型多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIF-1 α 、Tiam-1在食管癌组织中的表达及相关性 食管癌组织中, HIF-1 α 蛋白阳性表达主

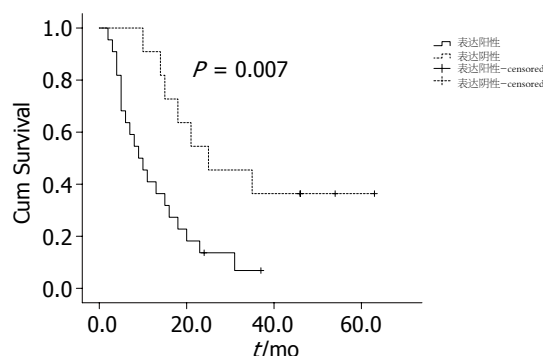


图2 HIF-1 α 表达与食管癌患者生存率的关系。

要见于细胞质和(或)细胞核中, 肿瘤坏死组织周围表达明显增多; Tiam-1蛋白阳性表达仅见于细胞质中(图1), 本组患者中阳性表达率分别是66.7%(22/33)及72.7%(24/33), 明显高于15例食管正常黏膜(阳性表达均为6.7%), 比较均有显著性差异(均 $P < 0.01$), 经Spearman等级相关性分析, HIF-1 α 与Tiam1蛋白在食管癌组织中表达有一定相关性($r = 0.433$, $P < 0.05$)。

2.2 HIF-1 α 、Tiam1蛋白表达与患者临床病理因素 HIF-1 α 蛋白的表达程度与N分期有显著正相关性($P < 0.05$), Tiam1蛋白的表达程度与临床分期及N分期有显著正相关性($P < 0.05$), 而与性别、年龄、病变长度、组织学分级、T分期均无明显相关性($P > 0.05$, 表1)。

2.3 HIF-1 α 、Tiam1蛋白表达对食管癌放疗疗效的影响 33例食管癌放疗后近期有效率(CR+PR)为90.9%, HIF-1 α 蛋白表达阳性组和阴性组的放疗后近期完全缓解率及中位生存期分别是9.1%, 9 mo和63.6%, 25 mo, 两者比较有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。HIF-1 α 蛋白阳性组与阴性组放疗后1、2、3年生存率分别为40.9%、13.6%、6.8%和90.9%、54.5%、36.4%, Log-rank检验二者之间生存曲线有显著性差异($P < 0.01$, 图2)。单因素分析临床分期、T分期、N分期、是否化

表 1 HIF-1 α 、Tiam-1在食管癌中的表达与临床病理因素的关系

因素	<i>n</i>	HIF-1 α				<i>P</i> 值	Tiam1				<i>P</i> 值
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
年龄(岁)											
≤60	15	4	5	4	2	0.955	4	4	2	2	0.295
>60	18	7	3	3	5		5	3	7	5	
性别											
男	26	9	8	5	4	0.186	7	10	4	5	0.423
女	7	2	0	2	3		2	1	1	3	
临床分期											
I-II	12	5	2	4	2	0.760	6	3	2	1	0.037
III-IV	21	6	6	3	5		3	8	3	7	
N分期											
N1+N2	20	6	2	5	7	0.047	3	6	4	7	0.034
N0	13	5	6	2	0		6	5	1	1	
病变长度											
≤5	7	4	0	1	2	0.758	2	3	1	1	0.561
>5-7	13	4	4	3	2		5	3	2	3	
>7	13	3	4	3	3		2	5	2	4	
组织学分级											
I	10	5	2	2	1	0.291	4	1	1	4	0.784
II	14	5	3	2	4		4	5	2	3	
III	9	1	2	3	2		1	5	2	1	
T分期											
T2-3	15	6	1	3	4	0.937	6	3	3	3	0.398
T4	18	5	6	4	3		3	8	2	5	

■创新盘点

本文首次探讨食管癌组织中HIF-1 α 和Tiam-1蛋白表达的相关性及二者在食管癌肿瘤侵袭转移过程中的共同作用以及及预后的关系。

表 2 HIF-1 α 蛋白表达与食管癌放疗后近期疗效和生存期的关系

HIF-1 α	<i>n</i>	CR	PR	NR	<i>P</i> 值	中位生存期(<i>t</i> /mo)	<i>P</i> 值
阳性	22	2	17	3	0.02	10	0.007
阴性	11	7	4	0		25	

疗、Tiam1均与生存期无关,与HIF-1 α 蛋白的过表达有关(表3)。Cox模型多因素分析结果显示HIF-1 α 为独立的预后因素($P<0.05$, $\beta = 1.163$, $SE = 0.453$, $OR = 6.579$, $P = 0.01$, 95%CI 0.129-0.760)。

3 讨论

大量研究证明,乏氧在实体肿瘤普遍存在,影响肿瘤的形成、侵袭和转移,并影响着放化疗的疗效,而在这个过程中HIF-1被认为是起着关键性的作用。HIF-1是细胞在缺氧条件下产生的一种转录因子,于1992年首次被Semenza和Wang在缺氧诱导的细胞核提取物中发现的一种蛋白^[3]。HIF-1 α 是HIF-1的1个亚单位,研究表明HIF-1 α 对氧的依赖性较强,当周围环境的氧浓度降低

时,HIF-1 α 表达明显呈指数增加,并且其表达增加表现在多个水平上,包括转录及蛋白等水平,但主要是蛋白水平表达的改变^[4]。已有很多学者在宫颈癌、口咽癌、头颈部肿瘤等多数恶性肿瘤中均发现HIF-1 α 蛋白的表达上调,并且认为HIF-1 α 蛋白可作为预测放疗疗效及预后的一个肿瘤标志物^[5-7]。本研究采用了免疫组织化学的方法检测了HIF-1 α 在食管癌组织中的表达,结果发现33例患者中有22例食管癌患者有阳性表达,其表达率是67.7%,明显高于食管正常黏膜组织($P<0.05$),说明HIF-1 α 在食管癌发生发展中可能起到重要促进作用。本实验显示HIF-1 α 蛋白的表达程度与淋巴结转移是有显著相关性($P<0.05$),可以认为HIF-1 α 蛋白高表达的食管癌患者具有较高的淋巴结转移率,与Katsuta等^[8]的

■同行评价

本研究实验设计合理,对食管癌的侵袭、转移以及放疗疗效的研究有一定的参考意义。

表 3 食管癌放疗预后的单因素分析

影响因素	n	生存率(%)			χ^2 值	P值
		1年	2年	3年		
临床分期						
I – II	12	58.3	41.7	25.0	0.556	0.456
III – IV	21	57.1	19.0	12.7		
T分期						
T2–3	15	53.3	40.0	20.0	0.257	0.612
T4	18	61.1	16.7	16.7		
N分期						
N1+N2	20	55.0	25.0	12.5	0.475	0.491
N0	13	61.5	36.9	27.7		
治疗方式						
放化疗组	23	60.9	30.4	20.3	1.079	0.299
单纯放疗组	10	50.0	20.0	10.0		
Tiam1蛋白						
阳性	24	54.2	20.8	15.6	1.086	0.297
阴性	9	66.7	44.4	22.2		
HIF-1 α 蛋白						
阳性	22	45.5	13.6	6.8	6.626	0.010
阴性	11	81.8	54.5	36.4		

研究结论相一致. Katsuta等在研究中认为其转移机制是HIF-1 α 通过诱导VEGF-C促进淋巴管浸润及淋巴结的转移. 我们的研究中发现HIF-1 α 与病变长度、临床分期、T分期等无明显相关性, 因而认为可能HIF-1 α 对肿瘤的侵袭性所起的作用不大, 而对淋巴结转移有明显的促进作用.

本研究还显示HIF-1 α 蛋白表达阳性组和阴性组的放疗后近期完全缓解率及中位生存期分别是9.1%, 9 mo和63.6%, 25 mo, 两者比较有统计学意义($P<0.05$), 阳性表达的患者总生存率明显低于阴性表达的患者($P<0.01$), 提示HIF-1 α 在食管癌患者的预后中有重要价值. 经Cox模型多因素分析后发现HIF-1 α 为独立的预后因素($OR = 6.579, P<0.05$), 这一结果与Ogane等^[9]研究结果一致, 说明HIF-1 α 蛋白阳性表达在食管癌患者中是预后不良的一个重要危险因素, 其高表达说明肿瘤放疗不敏感, 近期疗效差, 预后不佳. Kurokawa等^[10]报道HIF-1 α 高表达患者的生存率明显低于低表达的患者, 只是HIF-1 α 并不是独立的预后因素.

Tiam1是T细胞淋巴瘤侵袭转移诱导因子, 是RhoA、Rac1、Cdc42等Rho样GTPase的鸟苷酸交换因子. Tiam1蛋白具有胞质蛋白亲水性, 含有许多重要功能区域, 其中主要结构功能区

域是DH和PH, DH主要发挥鸟核苷酸交换因子功能, 与PH串联参与激活RhoGTP酶活性, Rho样小GTP酶改变肌动蛋白调节细胞骨架的组成和排列, 对于控制细胞形态、黏附及运动、信号传导都有重要作用, 这些功能影响了细胞迁移, 增加了肿瘤的侵袭性. Hordijk等^[11]研究发现Tiam1在上皮细胞中能通过持续活化Rho样蛋白, 并使Rho样蛋白高表达促进肿瘤细胞的侵袭、转移. 本研究中发现Tiam1在食管癌组织中的阳性表达明显高于食管正常黏膜组织, Tiam1蛋白表达的程度与临床分期及N分期有显著正相关性($P<0.05$), 与大多数文献报道基本一致^[12-14], 证实Tiam1对食管癌的侵袭、转移有促进作用.

另外研究^[15,16]发现Rho蛋白活性的上调引起HIF-1 α 的升高, 从而引起肿瘤细胞的乏氧. 说明在乏氧状态之下, 可以影响骨架蛋白的重排而影响肿瘤的侵袭、转移. 本研究对两者进行相关性分析显示HIF-1 α 与Tiam1蛋白在食管癌组织中表达呈正相关($r = 0.433, P<0.05$), 提示HIF-1 α 与Tiam1蛋白在食管癌的发生发展中密切相关, 可能是他们共同调节Rho蛋白的活性促进肿瘤的侵袭、转移.

总之, 本研究初步探讨HIF-1 α 和Tiam1表达对食管癌的侵袭、淋巴结转移影响, 二者都对淋巴结的转移有显著促进作用, 并且HIF-1 α 过

表达对放疗有抗拒作用, 影响了放疗的疗效, 因此HIF-1 α 高表达的患者放射治疗后预后较差. 但具体的作用机制仍需深入研究, 进一步发现食管癌侵袭、转移的信息传导以及基因的调控, 寻找到肿瘤治疗的调控基因, 为食管癌的临床预防及治疗提供新的方法.

4 参考文献

- 1 万钧. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案). 中华放射肿瘤学杂志 2010; 19: 179-180
- 2 万钧, 肖爱勤, 高淑珍, 郭宝仲, 王雅棣, 周道安. 食管癌放疗后近期疗效评价标准-附1000例分析. 中国放射肿瘤学 1989; 3: 205-207
- 3 Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5680-5684
- 4 Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1474-1480
- 5 Bachtary B, Schindl M, Pötter R, Dreier B, Knocke TH, Hainfellner JA, Horvat R, Birner P. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α indicates diminished response to radiotherapy and unfavorable prognosis in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2234-2240
- 6 Aebersold DM, Burri P, Beer KT, Laissue J, Djonov V, Greiner RH, Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α : a novel predictive and prognostic parameter in the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 2911-2916
- 7 Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, Turley H, Talks K, Gatter KC, Harris AL. Hypoxia-inducible factor (HIF1A and HIF2A), angiogenesis, and chemoradiotherapy outcome of squamous cell head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1192-1202
- 8 Katsuta M, Miyashita M, Makino H, Nomura T, Shinji S, Yamashita K, Tajiri T, Kudo M, Ishiwata T, Naito Z. Correlation of hypoxia inducible factor-1 α with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 2005; 78: 123-130
- 9 Ogane N, Yasuda M, Shimizu M, Miyazawa M, Kamoshida S, Ueda A, Takata K, Sakuma Y, Miyagi Y, Kameda Y. Clinicopathological implications of expressions of hypoxia-related molecules in esophageal superficial squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 23-29
- 10 Kurokawa T, Miyamoto M, Kato K, Cho Y, Kawarada Y, Hida Y, Shinohara T, Itoh T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. Overexpression of hypoxia-inducible-factor 1 α (HIF-1 α) in oesophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologic stage. *Br J Cancer* 2003; 89: 1042-1047
- 11 Hordijk PL, ten Klooster JP, van der Kammen RA, Michiels F, Oomen LC, Collard JG. Inhibition of invasion of epithelial cells by Tiam1-Rac signaling. *Science* 1997; 278: 1464-1466
- 12 李新元, 张建中, 王登顺, 赵尔增, 柏文田, 王华荣. 肿瘤侵袭诱导基因蛋白在正常及癌组织中的表达及意义. 中华病理学杂志 2000; 29: 294-295
- 13 Liu H, Shi G, Liu X, Wu H, Fan Q, Wang X. Overexpression of Tiam1 predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2011; 25: 841-848
- 14 刘帅, 曲蕴慧, 鄢文海. Tiam1和Rac1在食管鳞癌组织中蛋白表达的相关性及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3869-3873
- 15 Turcotte S, Desrosiers RR, Béliveau R. HIF-1 α mRNA and protein upregulation involves Rho GTPase expression during hypoxia in renal cell carcinoma. *J Cell Sci* 2003; 116: 2247-2260
- 16 Wojciak-Stothard B, Tsang LY, Paleolog E, Hall SM, Haworth SG. Rac1 and RhoA as regulators of endothelial phenotype and barrier function in hypoxia-induced neonatal pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L1173-L1182

编辑 张姗姗 电编 何基才

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)

64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值

林家威, 黄顺荣, 吴东波, 徐胜, 钟晓刚, 周小燕

■背景资料

胃癌主要通过淋巴途径转移, 术后复发、转移的主要原因是转移淋巴结清扫不够彻底, 而术中过多地清扫未发生转移的淋巴结, 将破坏淋巴系统的屏障作用, 失去对肿瘤的免疫能力, 增加术后并发症和死亡率; 因此术前影像学判断淋巴结有无转移有重要的临床意义。

林家威, 广西医科大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530021

黄顺荣, 徐胜, 钟晓刚, 广西区人民医院胃肠外科 广西壮族自治区南宁市 530021

吴东波, 广西区人民医院普通外科 广西壮族自治区南宁市 530021

周小燕, 广西区人民医院放射科 广西壮族自治区南宁市 530021
广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0991216

作者贡献分布: 林家威与黄顺荣对此文所作贡献均等; 此课题由黄顺荣、林家威、吴东波、徐胜及钟晓刚设计; 研究过程由黄顺荣、吴东波、钟晓刚、林家威、周小燕及徐胜操作完成; 数据收集、整理、分析由林家威与周小燕完成; 本论文写作由林家威完成; 黄顺荣、钟晓刚及吴东波校审。

通讯作者: 黄顺荣, 主任医师, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区桃源路6号, 广西区人民医院胃肠外科。

hsr01391@126.com

收稿日期: 2011-11-11 修回日期: 2012-01-09

接受日期: 2012-02-16 在线出版日期: 2012-03-08

Value of 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning for preoperative evaluation of lymph node dissection in patients with gastric cancer

Jia-Wei Lin, Shun-Rong Huang, Dong-Bo Wu, Sheng Xu, Xiao-Gang Zhong, Xiao-Yan Zhou

Jia-Wei Lin, Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Shun-Rong Huang, Sheng Xu, Xiao-Gang Zhong, Department of Gastrointestinal Surgery, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Dong-Bo Wu, Department of General Surgery, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Yan Zhou, Department of Radiology, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi, No. Guikezi0991216

Correspondence to: Shun-Rong Huang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. hsr01391@126.com

Received: 2011-11-11 Revised: 2012-01-09

Accepted: 2012-02-16 Published online: 2012-03-08

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Abstract

AIM: To analyze the value of 64-slice spiral com-

puted tomography (CT) triple-phase enhanced scanning for preoperative evaluation of lymph node dissection in patients with gastric cancer.

METHODS: Thirty-eight patients with gastric cancer underwent preoperative 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning to comprehend the anatomic distribution of the celiac trunk, its three branches and their tributaries (common hepatic artery, right hepatic artery, left hepatic artery, splenic artery, and left gastric artery) through volume rendering and three dimensional vascular imaging. The lymph nodes were detected using group orientation method, and N staging was performed to compare with postoperative pathological results.

RESULTS: Surgical results verified that 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning through volume rendering and three dimensional vascular imaging had an accuracy rate of 100% in preoperative evaluation of the distribution of the celiac trunk, its three branches and their tributaries. Compared to postoperative pathological results, the accuracy rate was 92.1% (35/38) in evaluating perigastric lymph node metastasis, and 71.4% (5/7), 62.5% (5/8), 81.82% (9/11), 75% (6/8), 25% (1/4) and 68.42% (26/38) in preoperatively evaluating stages N0-N3b and N gastric cancer, respectively.

CONCLUSION: Preoperative 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning is an objective way to assess the distribution of the celiac artery trunk and related tributaries in patients with gastric cancer, and it allows to reliably judge whether there is perigastric lymph node metastasis and can guide intraoperative lymph node dissection and reduce intraoperative injury to the artery.

Key Words: 64-slice spiral computed tomography; Gastric cancer; Lymph node staging; Lymph node dissection

Lin JW, Huang SR, Wu DB, Xu S, Zhong XG, Zhou

XY. Value of 64-slice spiral CT triple-phase enhanced scanning for preoperative evaluation of lymph node dissection in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(7): 596-600

摘要

目的: 探讨64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值。

方法: 确诊为胃癌的患者, 术前行64排螺旋CT三期增强扫描, 通过容积再现三维血管成像了解腹腔干3大动脉及其分支(肝总动脉、肝右动脉、肝左动脉、脾动脉、胃左动脉)的解剖走行情况, 用分组定位法检出淋巴结, 进行N分期, 与术后病理分期相对照。

结果: 38例胃癌患者术前行64排螺旋CT三期增强扫描及通过容积再现三维血管重建成像评估3大动脉分支及其属支走行情况, 术中探查验证, 准确率为100%; 通过与术后病理对照, 在判断胃癌胃周有无淋巴结转移的准确率为: 92.1%(35/38); 对胃癌N0-N3b分期及N分期的准确率分别为71.4%(5/7)、62.5%(5/8)、81.82%(9/11)、75%(6/8)、25%(1/4)及68.42%(26/38)。

结论: 64排螺旋CT三期增强扫描能较客观地评估胃癌患者术前腹腔干3大动脉及其分支的解剖走行情况以及对胃周淋巴结有无转移做出比较可靠的判断, 对指导术中淋巴结清扫、减少术中动脉损伤等方面有重要的作用。

关键词: 64排螺旋CT; 胃癌; 淋巴结分期; 淋巴结清扫

林家威, 黄顺荣, 吴东波, 徐胜, 钟晓刚, 周小燕. 64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 596-600

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/596.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 主要通过淋巴途径转移。目前手术仍然是胃癌获得痊愈的唯一途径, 胃癌根治术中规范性清扫淋巴结越来越受到重视^[1]。胃镜和上消化道钡餐检查难以发现胃周血管的异常情况, 多层螺旋CT血管造影(multislice spiral computed tomography angiography, MSCTA)能弥补上述2种检查方法的不足。现通过分析胃癌患者术前64排螺旋CT三期增强扫描的检查结果, 通过容积再现三维血管

重建成像了解腹腔干3大动脉及其分支的解剖情况及胃周淋巴结的分布、分期情况, 与术中情况及术后病理对照, 评价64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-09/2011-08行胃癌D2根治术的胃癌患者38例, 其中男23例, 女15例, 年龄22-82(平均年龄为58.5)岁, 术前均经胃镜病理证实为胃癌, 并行上腹部64排螺旋CT三期增强扫描检查, 检查后1 wk内行胃癌D2根治手术。

1.2 方法

1.2.1 扫描和图像处理: 使用德国西门子64排螺旋CT, 所有患者检查前1 wk内不服重金属药物及禁食8-12 h, 扫描前10-15 min肌注盐酸山莨菪碱(654-2)10 mg, 口服温开水800-1200 mL, 使胃充盈程度大于总体积3/4, 病灶完全被水掩盖。扫描范围为: 膈顶至脐平面, 扫描时吸气末屏气1次完成, 增强扫描选用非离子对比剂(优维显300 mgI/mL)80-100 mL(总量按1.5 mg/kg体质量, 经高压注射器肘正中静脉注入, 注入速度3.0 mL/s, 行三期动态增强扫描; 动脉期选用自动触发扫描, 门脉期距动脉扫描后20-40 s, 平衡期距动脉扫描后1 min。扫描参数: 螺旋准直64×0.625, 螺距1.0, 层厚1.5 mm, 进床速度12 mm/s, 管电压120 kV, 管电流260-320 mA, 机架旋转时间0.7 s。横断图像重组层厚1 mm, 层间距为0.7 mm; 冠状和矢状图像重组层厚为3 mm。将上腹部动脉期原始扫描资料传送至CT机后台工作站进行三维血管重建等图像后处理。

1.2.2 影像学资料的分析: 术前由放射科和胃肠外科(参与手术者)各1名资深的医师在CT机的后台工作站看片共同讨论, 对MSCTA结果进行分析, 了解腹腔干3大动脉分支及其属支肝总动脉、脾动脉、胃左动脉的起源, 按胃周淋巴结的分组定位法^[2], 对检出的淋巴结记录其组别、大小、数目、形态、CT值、融合情况。淋巴结分组标准参照日本胃癌学会《胃癌处理规约》(第13版)。

1.2.3 CT判断淋巴结性质及N分期的判断标准: (1)淋巴结门静脉期CT值≥70 Hu; (2)淋巴结短径≥6 mm; (3)淋巴结短长径比≥0.6; (4)环形强化淋巴结; (5)群集或粘连成团或串珠状排列的淋巴结; (1)-(3)项有两项达到要求或淋巴结的形态符合(4)、(5)之一的考虑为癌转移淋巴结^[3]。CT未检出的淋巴结为阴性。CT上有判断为癌转移性

■研发前沿

随着CT设备的不断更新, 特别是64排螺旋CT的出现, 能够进行胃的三期增强扫描及连续扫描, 但在判断淋巴结转移方面尚无统一标准, 螺旋CT检出的淋巴结与术中清扫出的淋巴结较难达到一一对应。



图1 按分组定位法检出的淋巴结。A: 箭头所指a: 第9组淋巴结, b: 第7组淋巴结; B: 箭头所指第6组淋巴结; C: 箭头所指a: 第12组淋巴结, b: 第6组淋巴结; D: 箭头所指a: 第4组淋巴结, b: 第3组淋巴结; 术后病理检查A、B、C均为癌转移性淋巴结, D淋巴结未见癌转移。

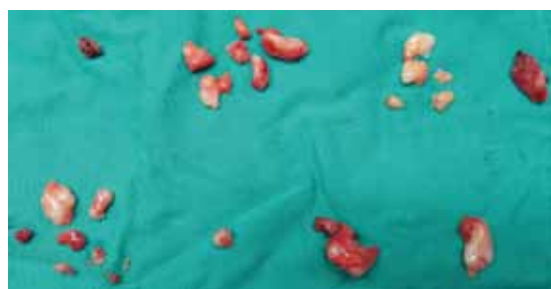


图2 按组分出的淋巴结。

布状态及腹腔干3大动脉及其分支的解剖情况,有利于指导术中淋巴结的清扫。

腹腔干3大动脉及其分支变异类型较多的是肝动脉,包括起源异常,变异率为20.4%-42.2%^[5-8],以肝右动脉异常居多,其次为肝左动脉异常。变异肝动脉在肝内有其相对独立的分布和供血区域^[9],损伤变异的血管将导致肝脏血供受到影响,直接影响患者的预后。MSCTA利用CT扫描与三维重建技术将血管进行重建,能全面、清晰地了解血管的走行及血管与脏器的关系,是一种无创性的检查。术前通过胃的CT三期增强扫描可以充分了解肝动脉及其分支有无异常,有利于第8、12组淋巴结的清扫,术前如果明确肝左动脉起源于胃左动脉,术中可以避免误伤肝左动脉对肝脏血供的影响;了解脾动脉走行及弯曲部位及程度,有利于术中第11组淋巴结的彻底

清扫及减少损伤脾动脉的风险。通过容积再现进行三维血管造影,能清晰显示腹腔动脉解剖和正确的空间关系,为进展期胃癌D2根治术时提供清扫相关血管周围淋巴结的线索^[10]。

随着CT设备的不断更新,特别是64排螺旋CT的出现,扫描速度不断提高,能够进行胃的三期增强扫描及连续扫描,在判断胃癌胃周淋巴结有无转移的准确率方面有了明显的提高,为选择胃癌治疗策略提供参考。Shinohara等^[11]认为MDCT能准确的检出至少一个胃周淋巴结转移癌,为早期胃癌选择更有效和安全的治疗策略。胃癌新版N分期以淋巴结的计数为标准,N1与N2期的跨度小,由于CT对胃周淋巴结的检出及计数受较多条件的限制,如淋巴结聚集、融合;胃周脂肪少,淋巴结无法显示;胃与胃周脏器拥挤在一起,肿大的淋巴结不易分辨;肿大的淋巴结与浸润到浆膜外的肿瘤融合等均会引起淋巴结计数减少^[12,13],要达到准确的N分期比较困难。国内外文献报道MSCT对胃癌N分期总的准确率为60.0%-81.8%^[14-18],本组为68.42%。本组有1例消瘦的患者,胃周无明显的脂肪组织,CT未检出发肿大的淋巴结,术后病理分期为N2期。胃周脂肪丰富的患者比较容易找出肿大的淋巴结,对判断胃癌有无淋巴结转移的准确性较高。因此我们认为胃癌术前行多层螺旋CT三期增强扫描及

■创新盘点

本文采用64排螺旋CT三期增强扫描,动脉期采用自动激发,避免了人为因素的影响;采用多个指标综合判断淋巴结有无转移,通过一致性检验了解64排螺旋CT判断胃癌各组淋巴结有无转移与术后病理结果的符合情况。

■同行评价

本研究显示64排螺旋CT三期增强扫描能较客观地评估胃癌患者胃周淋巴结有无转移。可将MSCT的三期增强扫描列入胃癌选择个性化治疗策略的常规检查,对临床应用有一定参考价值。

容积再现三维血管重建成像,为选择个性化的治疗策略提供有较高价值的参考信息,有利于选择个性化的治疗策略,减少手术的盲目性,具有十分重要的临床指导意义。

总之,胃癌患者治疗前行多层螺旋CT三期增强扫描及通过容积再现三维血管重建成像,初步了解腹腔干3大动脉及其分支的解剖情况及胃周淋巴结的分布状态,对淋巴结有无转移做出较为准确的判断,指导术中淋巴结的清扫,避免血管损伤。故我们建议将MSCT的三期增强扫描列入胃癌选择个性化治疗策略的常规检查。

4 参考文献

- 1 Sun Z, Xu HM. Stage and microscopic positive margins in the treatment of patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 943-945
- 2 李国立, 郑玲, 刘福坤, 黎介寿. 胃癌淋巴结转移的CT分组定位诊断法. *外科理论与实践* 2003; 8: 226-228, 239
- 3 郭华, 高剑波, 杨学华, 李荫太. 螺旋CT对胃癌浸润及转移的诊断价值. *临床放射学杂志* 2003; 22: 684-687
- 4 Ajani J, D'Amico TA, Hayman JA, Meropol NJ, Minsky B. Gastric cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 28-39
- 5 杨扬, 姜楠, 陆敏强, 许赤, 蔡常洁, 李华, 易述红, 汪根树, 张剑, 张俊峰, 陈规划. 843例肝移植供肝动脉的解剖变异分析. *南方医科大学学报* 2007; 27: 1164-1166
- 6 Stemmler BJ, Paulson EK, Thornton FJ, Winters SR, Nelson RC, Clary BM. Dual-phase 3D MDCT angiography for evaluation of the liver before hepatic resection. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1551-1557
- 7 Xu X, Zheng SS. Variations and reconstruction of the hepatic artery in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 170-172
- 8 López-Andújar R, Moya A, Montalvá E, Berenguer M, De Juan M, San Juan F, Pareja E, Vila JJ, Orbis F, Prieto M, Mir J. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1,081 transplanted livers. *Liver Transpl* 2007; 13: 1401-1404
- 9 叶启发. 肝动脉变异与肝移植的关系. *中国现代手术学杂志* 2006; 10: 401-403
- 10 何威, 余江, 张策, 王亚楠, 胡彦锋, 成官迅, 李国新. 多层螺旋CT腹腔干重建在腹腔镜胃癌根治术术前评价的价值. *中国微创外科杂志* 2009; 9: 1119-1121
- 11 Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Kato Y, Urashima M. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 743-748
- 12 Hur J, Park MS, Lee JH, Lim JS, Yu JS, Hong YJ, Kim KW. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 372-377
- 13 伍兵, 路涛, 陈心足, 孙家瑜, 李真林, 黄子星, 杨志刚. 64排螺旋CT对两种胃癌淋巴结分期的评估. *临床放射学杂志* 2008; 27: 1060-1064
- 14 黄子星, 陈心足, 宋彬, 伍兵, 胡建昆, 张波, 周成. 64排螺旋CT对IV期胃癌术前分期的价值. *中国普外基础与临床杂志* 2008; 15: 623-627
- 15 曲宁, 罗娅红. 多层螺旋CT在胃癌TNM分期中的诊断价值. *实用肿瘤学杂志* 2007; 21: 551-554
- 16 Lee JJ, Lee JM, Kim SH, Chang S, Han JK, Choi BI, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Helical CT evaluation of the preoperative staging of gastric cancer in the remnant stomach. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 902-908
- 17 Kim AY, Kim HJ, Ha HK. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging* 2005; 30: 465-472
- 18 Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 619-626

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

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)

ER81在GISTs中的表达与临床病理因素及CD117、ki-67的相关性

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450000

作者贡献分布: 谢天对此文所作贡献最大; 此课题由谢天与张谢夫设计; 研究过程由谢天与郭大鹏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张谢夫提供; 数据分析由谢天与翟二涛完成; 本论文写作由谢天与张谢夫完成。

通讯作者: 张谢夫, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院胃肠外科. zhangxiefu@medmail.com.cn

收稿日期: 2011-11-11 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-02-09 在线出版日期: 2012-03-08

Correlation of ER81 expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in GISTs

Tian Xie, Xie-Fu Zhang, Da-Peng Guo, Er-Tao Zhai

Tian Xie, Xie-Fu Zhang, Da-Peng Guo, Er-Tao Zhai, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2011-11-11 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-02-09 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the correlation of ER81 protein expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect the expression of ER81 in 17 cases of normal gastric mucosal tissue specimens and 80 cases of GISTs tissue specimens. The correlation of ER81 expression with age, NIH risk, CD117, and ki67 was then analyzed.

RESULTS: The positive rate of ER81 expression was significantly lower in GISTs than in normal gastric tissue (11.7% vs 75%, $P < 0.05$). ER81 expression had no relationship with sex or age, but was associated with NIH risk classification ($P < 0.05$). ER81 expression was positively correlated

with NIH risk levels. ER81 expression was also correlated with CD117 and ki67 expression in GISTs (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: ER81 expression is associated with the incidence and risk level of GISTs. ER81 expression also correlates with CD117 and ki67 expression. ER81 may represent a new target for molecular diagnosis of GISTs.

Key Words: ER81; Gastrointestinal stromal tumors; CD117; ki67; NIH risk classification

Xie T, Zhang XF, Guo DP, Zhai ET. Correlation of ER81 expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in GISTs. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(7): 601-604

摘要

目的: 研究胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)组织中ER81蛋白的表达与临床病理因素的相关性。

方法: 采用免疫组织化学检测17例正常胃黏膜下层组织、80例GISTs组织中ER81的表达, 分析ER81表达与患者年龄、NIH危险度、CD117、ki-67的关系。

结果: ER81正常胃组织、GISTs中的表达率分别为11.7%, 75%, 差异具有统计学意义, 且ER81的表达与性别、年龄无关, 但与NIH危险度分级相关($P < 0.05$)。其中ER81的表达与NIH危险度分级呈正相关。且ER81的表达CD117在GISTs患者人群中的表达无统计学差异($P < 0.05$), 与ki-67的表达在NIH危险度的各个分期的表达无统计学差异($P < 0.05$)。

结论: ER81的表达与GISTs的发生及危险度相关; ER81的表达水平还与CD117、ki-67的表达相关。ER81有望成为GISTs分子病理诊断的新指标。

关键词: ER81; 胃肠道间质瘤; CD117; ki-67; NIH

■背景资料

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)患者分子病理诊断分型对GISTs患者早期靶向药物治疗、手术干预及预后起直接影响。选择特异性、敏感性合理的分子病理诊断因子对于病理诊断又有着巨大的意义。

■同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

■应用要点

本研究结果显示, ER81既可以帮助判断*kit*基因的变异与否, 也可以辅助判断GISTs的危险度, 对患者预后及指导靶向药物治疗给予帮助。

危险度分级

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛. ER81在GISTs中的表达与临床病理因素及CD117、ki-67的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 601-604

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/601.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)患者分子病理诊断分型对GISTs患者早期靶向药物治疗、手术干预及预后起直接影响。选择特异性、敏感性合理的分子病理诊断因子对于病理诊断又有着巨大的意义^[1]。ER81的基因ETV1(ETS translocation variant 1 gene)是ETS转录因子家族中的一员, 参与细胞生长分化、创伤愈合、胚胎和器官的发生^[2]。近期有报道认为ER81是ICC细胞中*kit*基因变异过程中必不可少的转录因子^[3]。本研究通过检测GISTs组织中ER81蛋白的表达, 探讨ER81在GISTs发生、发展中的作用, 以期为GISTs的病理诊断及分型提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-09/2010-09郑州大学第一附属医院胃肠外科GISTs外科治疗术后大体标本80例, 其中男55例, 女25例, 年龄33-76岁, 中位年龄53岁。鼠抗人ER81(H70)单克隆抗体购自于Santa Cruz Biotechnology, INC(产品编号sc-28681)。SP试剂和DAB显色剂购自福州迈新生物技术有限公司。采用免疫组织化学SP法进行检测试验, 步骤按照试剂盒及实验室相关规定严格进行。用临床确诊病理片作阳性对照, 用PBS代替一抗作阴性对照。

1.2 方法 所选GISTs外科治疗病例均行胃大部切除术或胃局部切除术, 术前均未进行相关辅助治疗(包括临床可选用的甲磺酸伊马替尼及舒尼替尼, 或未病理诊断为GISTs前所进行的针对其他肿瘤的相关放化疗), 并排除家族史。所有患者术前均行电子内窥镜检查, 有完整的临床、病理资料。根据2008年改良NIH危险度评估: 极低危险4例, 低危险18例, 中都危险24例, 高度危险34例; 手术时影像学检查已发现其他器官直接侵犯及远处转移4例, 其中大网膜3例, 肝脏1例; 术中发现其他器官直接侵犯及远处转移1例, 为肝转移。术中行淋巴结清扫者3例。另取同期胃腺癌(14例突破至浆膜层, 3例突破至胃肌层, 均病理证实)手术中切除标本边缘正常胃黏膜下层

表 1 ER81的表达与GISTs临床病理因素之间的关系

临床特征	ER81表达(+)	ER81表达(-)	表达率(%)	χ^2 值	P值
性别					
男	41	14	74.54	0.019	>0.05
女	19	6	76.00		
年龄(岁)					
<60	36	11	76.60	0.155	>0.05
≥60	24	9	72.70		
NIH分期					
I 期	0	3	0.00	13.673	<0.05
II 期	13	8	61.90		
III 期	20	5	80.00		
IV 期	27	4	87.10		

表 2 2种免疫标志物ER81与CD117在GISTs中表达的关系

标志物	表达(+)	表达(-)	表达率(%)	χ^2 值	P值
ER81	60	20	75.00	0.917	0.339
CD117	65	15	81.25		

标本(包括黏膜下层、胃肌层、浆膜层、病理标本未见肿瘤细胞)17例作为对照组。所有组织均经过HE染色及免疫组织化学染色(CD117、CD34、ki-67免疫化学染色后, 对表达细胞进行计数评估, 确定是否表达), 病理确认为GISTs。

对于ER81的表达实验室判定, 没有相关文献及统一的实验室标准, 故采取实验室一般标准, ER81为胞核染色, 阳性信号为黑色。每张标本载玻片计数5个高倍视野, 根据染色胞核比例: 阳性细胞<20%为阴性表达, ≥20%为阳性表达。

统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 ER81在正常胃黏膜和GISTs组织中的表达 ER81在正常胃黏膜组织中的阳性表达2例, 表达率为11.7%。在GISTs组织中的表达60例, 表达率为75%。两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 24.30$, $P < 0.05$)。

2.2 ER81的表达与GISTs临床病理因素的关系 GISTs患者ER81的表达阳性率与性别, 与年龄无关($P > 0.05$), 但与NIH危险度分级相关($P < 0.05$)。其中ER81的表达与NIH危险度分级呈正相关(表1)。

2.3 CD117表达与ER81表达之间的关系 ER81与CD117对比, 在GISTs患者中的表达无统计学差

表 3 各个NIH分期ER81的表达与ki-67的表达比较

NIH分期	ER81表达(+)	ER81表达(-)	ER81表达率(%)	ki-67表达(+)	ki-67表达(-)	Ki-67表达率(%)	χ^2 值	P值
I 期	0	3	0.00	1	2	33.33	1.200	0.273
II 期	13	8	61.90	17	4	80.95	1.867	0.172
III 期	20	5	80.00	23	2	92.00	1.495	0.221
IV 期	27	4	87.09	29	2	93.55	0.738	0.390

■同行评价

本研究通过检测GISTs组织中ER81蛋白的表达,探讨ER81在GISTs发生、发展中的作用,具有一定临床研究意义。

异($P>0.05$, 表2)。

2.4 ER81与ki-67在各NIH危险度分期GISTs中的表达的关系 在NIH分级的每一期中ER81的表达与ki-67的表达均无差异各危险度分期比较中均 $P>0.05$ 。但各期ki-67的表达率均高于ER81(表3)。

3 讨论

GISTs的发病过程中, ICC细胞早期的C-kit转录改变可能发生在外源性ETV刺激因子的作用下^[4], 而当外源性的ETV通过级联机制导致ICC内源性的ETV1表达量改变, ER81过表达, 促使C-kit的变异, 最终导致ICC向GISTs的转变。有研究表明只有在具有明显性周期改变的组织(乳腺、前列腺)中ER81才会高表达、过表达^[5,6]。本研究发现, GISTs组织中ER81的表达明显高于正常胃组织, 二者的比较差异有统计学意义, 提示ER81的表达与GISTs的发生有密切关系。本研究还发现ER81的表达与NIH危险度分级成正先关, 提示ER81的表达水平的上升与GISTs的进展及危险度相关($P<0.05$)。同时考虑GISTs的发生与发展是多个调节蛋白表达失调所完成的多步骤、多阶段过程, NIH危险度分级本身为对GISTs肿瘤大小的镜下病理分析, 及肿瘤位置(破裂)的总体评价, 是对GISTs的综合客观评价。GISTs细胞ER81表达水平升高带来的kit基因的变异继而导致周期蛋白的变化^[7]从而导致一系列形态、病理学的变化可能是危险度上升的因素。

CD117作为判断kit基因变异的标志物广泛应用于临床。ER81在GISTs中的表达与CD117的表达对比无统计学差异($P>0.05$)。而ki-67为临床判定GISTs危险度的一个重要指标, 该指数的升高提示GISTs危险度的增加, 但目前国内大多数医疗卫生单位不具备对ki-67增殖指数的检测条件, 故临床常以ki-67的表达与否替代增殖指数作为诊断标准^[8]。其在GISTs NIH危险度分期各期中的表达与ER81的表达对比亦无统计学差异($P>0.05$)。但ki-67不仅仅作为GISTs一个的诊

断标志物存在, 他在胃、肠其他肿瘤中亦有高表达, 且具备诊断价值(ki-67可作为胃腺癌病理分期的重要依据^[9,10])。NIH各期危险度分级各期ki-67的表达率均高于ER81。灵敏度优于ER81。

故ER81既可以帮助判断kit基因的变异与否, 也可以辅助判断GISTs的危险度。对于ER81在GISTs表达中的敏感性与特异性的进一步研究提示, ER81可对明确GISTs的NIH危险度分级和当形态学难以明确诊断时给予旁证, 提示患者预后及指导靶向药物治疗给予帮助。

4 参考文献

- 1 杨欣艳, 李世荣. 胃肠道间质瘤的研究进展. 中华消化杂志 2005; 25: 702-704
- 2 Wei GH, Badis G, Berger MF, Kivioja T, Palin K, Enge M, Bonke M, Jolma A, Varjosalo M, Gehrke AR, Yan J, Talukder S, Turunen M, Taipale M, Stunnenberg HG, Ukkonen E, Hughes TR, Bulys ML, Taipale J. Genome-wide analysis of ETS-family DNA-binding in vitro and in vivo. *EMBO J* 2010; 29: 2147-2160
- 3 Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, Fletcher JA, Dewell S, Maki RG, Zheng D, Antonescu CR, Allis CD, Sawyers CL. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010; 467: 849-853
- 4 Flames N, Hobert O. Gene regulatory logic of dopamine neuron differentiation. *Nature* 2009; 458: 885-889
- 5 Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, Hartmann A, Schneider-Stock R, Chetty R. Sporadic segmental Interstitial cell of cajal hyperplasia (microscopic GIST) with unusual diffuse longitudinal growth replacing the muscularis propria: differential diagnosis to hereditary GIST syndromes. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 549-556
- 6 Cave JW, Akiba Y, Banerjee K, Bhosle S, Berlin R, Baker H. Differential regulation of dopaminergic gene expression by Er81. *J Neurosci* 2010; 30: 4717-4724
- 7 Dorn J, Spatz H, Schmieder M, Barth TF, Blatz A, Henne-Bruns D, Knippschild U, Kramer K. Cyclin H expression is increased in GIST with very-high risk of malignancy. *BMC Cancer* 2010; 10: 350
- 8 胡静姿, 刘慧敏, 李玉莉, 何金, 徐毅. 胃肠道间质瘤CD117、CD34、Ki-67的表达及其与临床病理因素和危险度的相关性. 第二军医大学学报 2005; 26: 798-801
- 9 Joo YE, Chung IJ, Park YK, Koh YS, Lee JH, Park

CH, Lee WS, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 871-876

10 Zhao P, Li Y, Lu Y. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 218

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

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. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

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

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

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章4个月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-08)

自身免疫性肝病活检组织病理学特征分析109例

尧颖, 徐智媛, 高建鹏, 申丽娟, 王辉, 龙云, 杨晋辉

尧颖, 高建鹏, 王辉, 龙云, 昆明医学院附属延安医院消化内科 云南省昆明市 650051

徐智媛, 杨晋辉, 昆明医学院第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

申丽娟, 昆明医学院病理教研室 云南省昆明市 650101

尧颖, 主治医师, 主要从事慢性肝病的基础和临床研究.

作者贡献分布: 此课题由尧颖与杨晋辉设计; 研究过程由尧颖、徐智媛、高建鹏、王辉及龙云操作完成; 病理阅片由申丽娟完成; 本论文写作由尧颖与徐智媛完成.

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 教授, 650101, 云南省昆明市, 昆明医学院第二附属医院肝胆胰内科. cnyaoying@gmail.com

收稿日期: 2011-12-15 修回日期: 2012-01-25

接受日期: 2012-02-09 在线出版日期: 2012-03-08

Histopathological changes in the liver of patients with autoimmune liver diseases: an analysis of 109 cases

Ying Yao, Zhi-Yuan Xu, Jian-Peng Gao, Li-Juan Shen, Hui Wang, Yun Long, Jin-Hui Yang

Ying Yao, Jian-Peng Gao, Hui Wang, Yun Long, Department of Gastroenterology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical College, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Zhi-Yuan Xu, Jin-Hui Yang, Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Li-Juan Shen, Department of Pathology, Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China. cnyaoying@gmail.com

Received: 2011-12-15 Revised: 2012-01-25

Accepted: 2012-02-09 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To analyze and compare the histopathological characteristics of autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and their overlap syndromes.

METHODS: The histopathological changes in the liver of 27 patients with AIH, 67 patients with PBC, 4 patients with PSC, 1 patient with AIH-PSC overlap syndrome, and 10 patients with AIH-PBC overlap syndrome were investigated retrospectively.

RESULTS: Autoimmune liver diseases most frequently affected middle-aged women (73.3%). The main histological change in the liver was interface hepatitis (77.7%), and bridging necrosis was observed in severe AIH cases. Approximately 28.3% of PBC patients had early disease (stages I and II) and late disease (stages III and IV). The AIH-PBC overlap syndrome is not rare, and its pathological characteristics showed both characteristics of PBC and AIH.

CONCLUSION: Autoimmune liver diseases are not rare in China, and their diagnosis should be based on clinical presentations, biochemical, immunological and histological changes.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Liver cirrhosis; Primary sclerosing cholangitis; Overlap syndrome; Pathology

Yao Y, Xu ZY, Gao JP, Shen LJ, Wang H, Long Y, Yang JH. Histopathological changes in the liver of patients with autoimmune liver diseases: an analysis of 109 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 605-609

摘要

目的: 分析比较自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)及其重叠综合征的组织病理学变化, 提高对自身免疫性肝病(AILD)的认识.

方法: 对27例AIH、67例PBC、4例PSC、1例AIH-PSC重叠综合征和10例AIH-PBC重叠综合征患者的肝穿组织病理资料进行回顾性分析.

结果: AILD患者多发于中年女性(73.3%), 肝组织病理变化以界面性肝炎为主(77.7%), 在重度患者则出现重度界面性肝炎、桥样坏死等. PBC患者早期(I、II)占28.3%, 而晚期(III、IV)占71.7%, 肝组织病理变化以小胆管减少甚至消失为主(62.6%). AIH-PBC重叠综合征患者并非罕见, 他的肝组织病理学具有AIH和PBC的双重特征.

■背景资料

自身免疫性肝病可表现为严重的肝脏病变, 并进展至肝硬化. 肝穿刺活检病理学检查是诊断自身免疫性肝病重要而可靠的依据.

■同行评议者

宣世英, 主任医师, 青岛市市立医院

■相关报道

研究表明AIH、PBC和PSC被认为是具有相同的自身免疫性发病机制和相似的病理变化,即疾病早期炎症位于门管区及汇管区周围,疾病的终末期均发生肝硬化。然而在这些相似的病变背景下,AIH、PBC和PSC出现明显的组织病理学变化的差异。

结论: AILD是非病毒性肝病的重要组成部分,其诊断需综合临床表现、生化、免疫指标和组织学变化。

关键词: 自身免疫性肝炎; 肝硬化; 原发性硬化性胆管炎; 重叠综合征; 病理学

尧颖, 徐智媛, 高建鹏, 申丽娟, 王辉, 龙云, 杨晋辉. 自身免疫性肝病活检组织病理学特征分析109例. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 605-609

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/605.asp>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一组与自身免疫异常有关的肝胆疾病,包括以肝实质细胞损害为主的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、以胆管损害及胆汁淤积为主的原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及其重叠综合征。在疾病早期,各型AILD的临床表现并不明显,主要根据生化、免疫学、影像学和组织病理学特点进行综合诊断;因此,肝活检对于AILD的诊断以及严重程度和预后判断有着非常重要的临床价值,本研究对109例AILD患者的组织病理学特征进行回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-01/2011-05昆明医学院附属延安医院和昆明医学院第二附属医院住院并经肝穿刺病理学检查确诊的AILD患者共109例,所有患者多次检查常见血清肝炎病毒标志物均阴性,无大量饮酒或服用已知对肝脏有损害的药物史,亦无致肝脏损害的其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: (1)一般情况:包括患者的性别、年龄;(2)肝穿刺组织学检查: B超引导下采用快速穿刺法取肝组织,标本长1.2-2.0 cm,镜下包括至少6个汇管区,常规脱水、石蜡包埋、切片,行HE染色、Masson染色和网状纤维染色,常规行HBsAg、HBcAg、HCV免疫组织化学检查,由昆明医学院病理教研室采用同一标准阅片^[1]。

1.2.2 诊断标准: AIH的诊断根据1999年国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)推荐的标准^[2]进行记分诊断或进行描述性诊断,总分在入院时超过15分为确定诊断AIH, 10-15分者为可能的AIH; PBC的诊断符合2000年美国肝脏病研究协

表 1 自身免疫性肝病109例 (n, %)

	女:男	年龄	n	百分比(%)
AIH	22:5	53.4±7.6	27	24.8
PBC	46:21	52.1±14.7	67	61.5
PSC	3:1	39.0±16.2	4	3.7
AIH-PBC	8:2	45.7±12.4	10	9.1
AIH-PSC	1:0	39	1	0.9
合计	80:29	50.8±13.4	109	100.0

会(AASLD)的PBC处理指南^[3]; PSC的诊断符合2002年美国胃肠病学会(ACG)的PSC处理指南^[4]; AIH-PBC重叠综合征的诊断参照文献^[5]标准。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行统计分析,计量资料以mean±SD表示;计数资料以例数或百分比表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 AILD患者中女性多见(80/109, 73.3%),年龄在16-78岁,平均年龄(50.8±13.4)岁,AIH、PBC及AIH-PBC重叠综合征发病以中年女性为主,女性所占比重分别为(22/27, 81.4%)、(46/67, 68.6%)、(8/10, 80%),平均年龄分别为53.4岁±7.6岁、52.1岁±14.7岁、45.7岁±12.4岁,而PSC发病年龄则相对较小,平均年龄为39.0岁±16.2岁,具体年龄分布见表1。

2.2 病理学检查 所有患者均进行了肝穿病理学检查,未发生出血和胆漏等并发症,具体镜下表现见表2。

2.2.1 自身免疫性肝炎: AIH患者病变程度从G1S1至G4S4不等,AIH的主要组织学特征为界面性肝炎(21/27, 77.7%),22例出现汇管区淋巴细胞浸润(22/27, 81.4%),并形成淋巴滤泡(图1A),其中12例出现重度界面炎(12/27, 44.4%),10例重症患者出现桥样坏死(10/27, 37.1%),具体发病年龄及性别分布见表3。

2.2.2 原发性胆汁性肝硬化: PBC主要的组织学特征为肉芽肿形成和小胆管缺失(图1B),本组资料有5例早期患者出现PBC特征性的肉芽肿,42例患者出现小胆管减少甚至消失(42/67, 62.6%),67例PBC患者早期(I、II)占28.3%,而晚期(III、IV)占71.7%(表4)。

2.2.3 原发性硬化性胆管炎: 本组资料中,有3例PSC患者出现胆管减少甚至消失伴有淋巴细胞浸润,其中1例女性患者出现典型的组织学表现即增生的纤维组织包绕胆管呈同心圆排列(图

表 2 4组资料病理结果分析

分组	n	界面性肝炎	汇管区周围肝炎	桥接坏死	淋巴细胞浸润	肉芽肿	小胆管增生	小胆管减少、消失	假小叶
AIH	27	21	0	10	22	0	0	0	8
PBC	67	5	15	9	24	5	14	42	22
PSC	4	2	0	0	2	0	1	3	1
AIH-PBC	10	6	0	3	4	0	2	6	2

■应用要点

本文研究表明肝脏活检组织病理学对于自身免疫性肝病的诊治具有重要的临床意义,一方面可以发现一些早期病变;另一方面,对于明确疾病组织学分期,从而更好的指导临床治疗方案的选择。

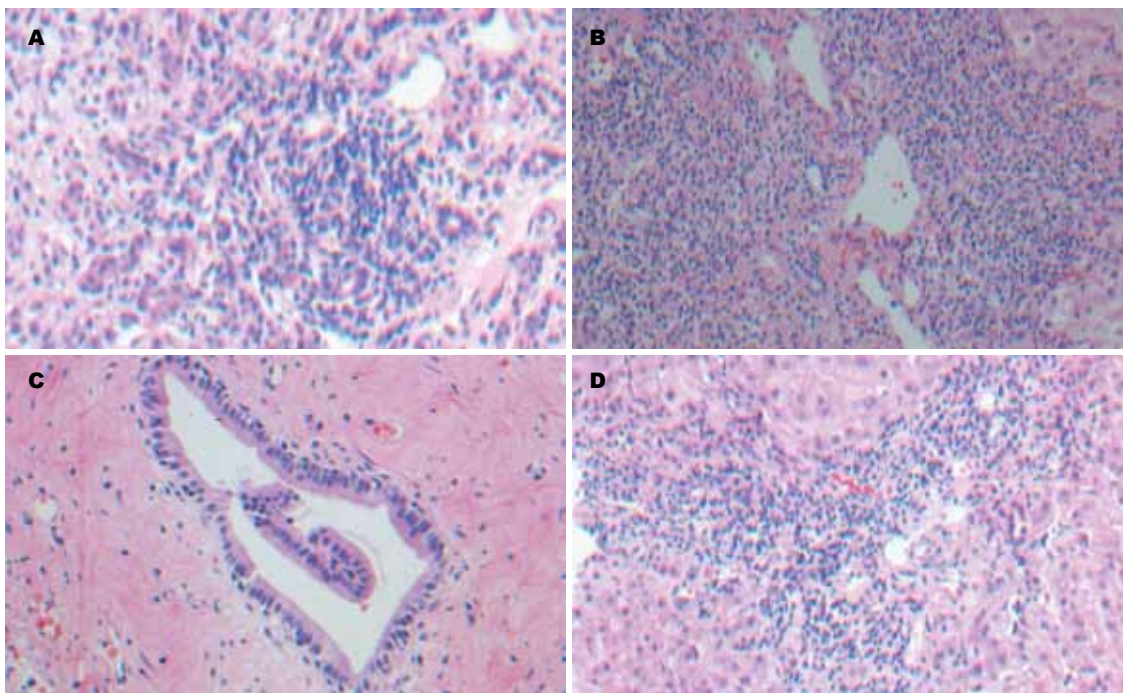


图 1 自身免疫性肝病不同发病阶段的病理学变化(H&E染色). A: AIHG3S期, 汇管区大量淋巴细胞浸润并形成淋巴滤泡(×400); B: PBC IV期, 小胆管消失、假小叶形成(×400); C: PSC IV期, 增生的纤维组织包绕胆管, 呈同心圆结构排列(×200); D: AIHG4S4-PBC IV期, 重度界面性肝炎伴小胆管消失、假小叶形成(×400).

1C), 4例患者均为中晚期病例(表5).

2.2.4 重叠综合征: 10例AIH-PBC重叠综合征在组织学上则兼有AIH和PBC的双重特点(表2, 6), 其中6例患者见到中、重度界面性肝炎, 伴有小胆管的增生或消失(图1D), 值得注意的是, 本研究发现AILD中罕见的AIH-PSC重叠综合征1例.

3 讨论

AIH、PBC和PSC被认为是具有相同的自身免疫性发病机制和相似的病理变化. 即疾病早期炎症位于门管区及汇管区周围. 疾病的终末期均发生肝硬化. 然而在这些相似的病变背景下, AIH、PBC和PSC出现明显的组织病理学变化的差异, 提示这些疾病有着不同的发病机制, 即各有特定的损害部位(自身免疫的靶区)^[6].

AIH关键性的组织病理学变化是界面性肝炎, 即碎屑样坏死. 门管区和门管区周围炎是

AIH的主要组织病理学表现, 其特点为炎症始于门管区, 然后破坏肝界板, 进而引起门管周围慢性渐进性单个或小簇肝细胞坏死, 此种变化从肝细胞坏死角度称为碎屑样坏死, 由于碎屑样坏死伴有的炎性细胞浸润位于肝小叶实质区与间质区交界处, 从炎症角度又称为界面性肝炎^[7]. AIH的另一组织病理学特点为门管区和门管区周围浸润的炎性细胞主要为淋巴-浆细胞, 这种碎屑样坏死又称淋巴细胞性碎屑样坏死. PBC最主要的病变是破坏性肉芽肿性胆管炎, 病变始于小叶间胆管基底膜破裂, 淋巴细胞通过胆管基底膜破口进入胆管上皮细胞内, 引起胆管上皮变性坏死, 进而引起上皮样组织细胞增生, 形成肉芽肿, 这种形态学特点提示胆管上皮是PBC免疫攻击的目标^[8].

从PBC早期发展为肝硬化, 组织病理学上分4期: I期(门管期), 表现为门管性肝炎、汇管区

■同行评价

本文学术性较好, 肝脏组织病理学对于自身免疫性肝病的诊治具有较好的实用价值, 对进一步认识自身免疫性肝病的病理学变化有重要的意义。

表 3 自身免疫性肝炎27例

病理分期	n	女:男	年龄(岁)				
G1S1	5	5:0	42	48	56	57	61
G2S1	4	4:0	45	52	64	65	
G2S2	1	1:0	45				
G3S2	5	3:2	47	50 ¹	58	58	60 ¹
G3S3	6	4:2	47	48	48 ¹	50 ¹	53
G3S4	2	2:0	46	46			59
G4S4	4	3:1	44	64	65	65	

¹男性患者

表 4 原发性胆汁性肝硬化67例

病理分期	n	女:男	年龄(岁)					
			0-25	26-35	36-45	46-55	56-65	>65
PBC I 期	7	6:1	0	0	0	3	4(1)	0
PBC II 期	12	9:3	0	1	1	3	3(1)	4(2)
PBC III 期	20	13:7	2(1)	6(1)	3(1)	3(1)	4(2)	2(1)
PBC IV 期	28	18:10	2	0	4(2)	9(4)	7(2)	6(2)

括号内为其中男性患者数量,

表 5 原发性硬化性胆管炎4例

病例	性别	年龄(岁)	病理分期
1	男	27	PSC II 期
2	女	32	PSC IV 期
3	女	63	PSC III 期
4	女	34	PSC IV 期

扩大、淋巴细胞浸润; II 期(门管周围期), 表现为门管周围性肝炎, 汇管区炎症进一步加重, 波及汇管区周围肝细胞, 伴汇管区及周围小胆管明显增生, 形成胆汁性碎屑样坏死; III 期(间隔期), 表现为汇管区之间纤维间隔形成, 胆管数量明显减少, 汇管区周围肝细胞胆汁淤积呈羽毛状变性; IV 期(硬化期)^[9], 表现为特征性的胆汁性肝硬化, 正常肝小叶结构毁坏, 汇管区之间纤维间隔包绕肝细胞再生结节, 形成假小叶, 胆管甚至消失, 合并肝实质内严重的胆汁淤积^[10,11]. PSC 的特征性组织病理学变化是纤维性阻塞性胆管炎, 表现为胆管及胆管周围炎症, 浸润的炎症细胞主要为淋巴细胞, 增生的纤维结缔组织像一团纤维线团围绕在胆管周围新出洋葱皮样同心圆结构^[12], 早期表现为胆管上皮变性, 逐渐进展至上皮缺损、消失, 被纤维疤痕组织取代。

表 6 重叠综合征11例

病例	性别	年龄(岁)	病理分期
1	女	53	AIHG2S2-PBC II 期
2	女	55	AIHG2S2-PBC II 期
3	女	50	AIHG3S3-PBC III 期
4	女	27	AIHG3S4-PBC IV 期
5	男	33	AIHG3S3-PBC III 期
6	女	56	AIHG2S2-PBC II 期
7	女	57	AIHG3S3-PBC III 期
8	女	59	AIHG3S3-PBC III 期
9	女	31	AIHG3S4-PBC IV 期
10	男	36	AIHG3S3-PBC III 期
11	女	39	AIHG3S3-PSC III 期

PSC 从早期进展到肝硬化, 组织学上分为4期, I、II 期病变在肝穿标本中难以和PBC鉴别, 晚期则形成纤维间隔, 胆管消失. 重叠综合征的组织病理学表现, 必须兼顾肝炎性和胆管炎性成分的组织病理学证据^[13], 只有当有典型的界面性肝炎, 同时出现明确的坏死性肉芽肿胆管炎或纤维性阻塞性胆管炎时, 才考虑真正重叠综合征, 同时还必须结合实验室自身免疫抗体检测, 才能做出诊断. 肝穿刺活检病理学检查是诊断 AILD 重要而可靠的依据^[14], 一方面可排除少部

分血清病毒标志物阴性的隐匿性病毒性肝炎、脂肪性肝病及遗传代谢性肝病等, 另一方面可明确AILD患者的组织学分期, 以便进一步指导临床诊治, 尤其对于AIH的炎症活动分级的评估、免疫抑制剂的使用和撤除具有重要的参考价值。

本研究结果显示, 组织学分期在G2S2以上的中晚期AIH患者数较多(18/27, 66.6%), 多表现为中、重度界面性肝炎, 伴汇管区淋巴细胞浸润, 其中10例患者病情较重, 出现桥样坏死。本组资料有4例PBC患者无任何临床症状, 仅单位体检发现单纯GGT升高前来就诊, AMA/AMA-M2阴性, 后经肝穿刺病理学检查诊断为PBC I期, 但大多数PBC患者就诊时病情较严重, 其中(III、IV)期占71.7%, 22例患者出现肝硬化特征性的病理表现假小叶, 说明PBC已进入晚期, 药物治疗效果不佳, 预后差, 需考虑肝移植^[15]; 4例PSC患者中有1例出现PSC特征性的纤维组织增生包绕胆管, 形成洋葱皮样同心圆结构; 而AIH-PBC重叠综合征患者有6例同时见到中、重度界面性肝炎, 伴有小胆管的增生或消失, 提示这部分患者同时有肝细胞和胆管的损害。

总之, AILD在我国日趋增多, 当患者尤其是中年女性出现不明原因的肝功能异常时, 在排除其他常见原因引起的肝病后, 应想到AILD的可能, 尤其对于疾病早期、症状不典型、血清自身抗体阴性的患者, 及早行肝穿刺活检, 进一步明确诊断和组织学分期, 为患者作出早期诊断和及时治疗。

4 参考文献

- 1 潘敏鸿, 周晓军. 自身免疫性肝病的病理诊断. 中华病理学杂志 2007; 36: 772-776
- 2 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938
- 3 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013
- 4 Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 528-534
- 5 Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-1084
- 6 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病基础与临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 64-70
- 7 周晓军, 张丽华. 肝脏诊断病理学. 第1版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2006: 88-94
- 8 姚光弼. 中国人原发性胆汁性肝硬化的前瞻性研究. *肝脏* 2002; 7: 146-149, 198
- 9 张福奎, 贾继东, 王宝恩, 钱林学, 尹珊珊, 王宇, 崔焱, 尤红, 王惠吉, 张长淮, 马红. 45例原发性胆汁性肝硬化的临床特征. *中华内科杂志* 2002; 41: 163-167
- 10 姚定康, 谢渭芬, 陈伟忠, 刘海英, 屠小卿, 范丽英. 抗线粒体抗体及其分型对原发性胆汁性肝硬化的诊断价值. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 9-11
- 11 张利方, 阎有功, 付利萍, 徐娟. 自身免疫性肝病患者自身抗体免疫学特点分析. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 66-67
- 12 Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948
- 13 曾珍, 韩玉坤, 张晓峰, 耿华. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化重叠综合征患者的临床特点. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 3-5
- 14 陈贻胜, 李新民. 加强对自身免疫性肝病重叠综合征的认识. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2865-2868
- 15 Bjørø K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 69-79

编辑 张姗姗 电编 何基才

AFP、h-TERT及VEGF基因在肝细胞癌患者外周血中的诊断价值

邱谢武, 于聪慧, 聂洪峰, 王剑飞, 奈超, 王伟

■背景资料

目前用于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)早期诊断的AFP蛋白阳性率并不高, 且由于肝癌的生物学特性并不能用于监测患者的预后, 寻找出一种或几种可能用于早期诊断HCC或判断预后情况的指标迫在眉睫。

邱谢武, 于聪慧, 聂洪峰, 王剑飞, 奈超, 安徽医科大学北京军区总医院临床学院 北京市 100700

王伟, 北京唯辉生物技术有限公司 北京市 100075

邱谢武, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病基础与临床研究。

首都医学发展科研基金资助项目, No. 2007-3024

作者贡献分布: 设计由邱谢武与于聪慧共同完成; 标本搜集, 数据处理由邱谢武、聂洪峰、王剑飞及奈超共同完成; 实验操作由邱谢武与王伟共同完成; 文章撰写由邱谢武完成; 于聪慧审校。

通讯作者: 于聪慧, 教授, 主任医师, 100700, 北京市东城区朝内北小街2号, 安徽医科大学北京军区总医院临床学院。

ychst@sina.com

电话: 010-66721896

收稿日期: 2011-12-10 修回日期: 2012-01-16

接受日期: 2012-02-19 在线出版日期: 2012-03-08

Diagnostic value of AFP, h-TERT and VEGF mRNAs in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma

Xie-Wu Qiu, Cong-Hui Yu, Hong-Feng Nie, Jian-Fei Wang, Chao Nai, Wei Wang

Xie-Wu Qiu, Cong-Hui Yu, Hong-Feng Nie, Jian-Fei Wang, Chao Nai, Clinical Medicine College of Anhui University, General Hospital of Beijing Military Region of Chinese PLA, Beijing 100700, China
Wei Wang, Weihui Bio-tech Company, Beijing 100075, China

Supported by: the Medical Development Foundation of Beijing, No. 2007-3024

Correspondence to: Cong-Hui Yu, Professor, Clinical Medicine College of Anhui University, General Hospital of Beijing Military Region of Chinese PLA, Beijing 100700, China. ychst@sina.com

Received: 2011-12-10 Revised: 2012-01-16

Accepted: 2012-02-19 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic significance of alpha-fetoprotein (AFP), human telomerase reverse transcriptase (h-TERT) and vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNAs in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: Fluorescence quantitative PCR (FQ-PCR) was used to detect the levels of AFP, h-TERT and VEGF mRNAs in peripheral blood samples from 40 patient with HCC, 20 patients

with liver disease and 10 normal controls.

RESULTS: The positive rates of all three parameters were significantly higher in HCC patients than in controls (all $P < 0.01$). The positive expression of AFP and VEGF was not correlated with serum AFP levels in HCC patients ($P > 0.05$), whereas h-TERT mRNA had a correlation with serum AFP levels ($P = 0.01$). The positive rates of all three parameters were highly correlated with TNM stage in HCC patients (all $P < 0.01$). The specificity of AFP mRNA in the diagnosis of HCC was higher, and combined detection of AFP and h-TERT mRNAs had a higher accuracy.

CONCLUSION: AFP, h-TERT and VEGF mRNAs in peripheral blood can be used as auxiliary parameters for the diagnosis of HCC, and combined detection of AFP and h-TERT mRNAs in peripheral blood can increase the sensitivity and specificity for diagnosing HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Fluorescence quantitative polymerase chain reaction; Alpha-fetal protein; Human telomerase reverse transcriptase; Vascular endothelial growth factor

Qiu XW, Yu CH, Nie HF, Wang JF, Nai C, Wang W. Diagnostic value of AFP, h-TERT and VEGF mRNAs in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 610-614

摘要

目的: 探讨肝细胞癌(HCC)患者外周血中甲胎蛋白(AFP)、端粒酶逆转录酶(h-TERT)及血管内皮生长因子(VEGF) mRNA的表达及联合检测对诊断HCC的应用价值。

方法: 应用荧光定量PCR(FQ-PCR)对40例HCC、20例肝外良性疾病及10例正常体检人群的外周血AFP mRNA、h-TERT mRNA及VEGF mRNA的表达量进行检测。

结果: 3种指标在HCC患者中阳性率分别为

■同行评议者

禄韶英, 副主任医师, 西安交通大学医学院第一附属医院普通外科

77.5%、85%及72.5%, 与对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$). 且AFP mRNA、VEGF mRNA的阳性表达与HCC患者血清AFP水平无关($P>0.05$), h-TERT mRNA与患者血清AFP水平存有相关性($P=0.01$); 3种指标与HCC患者的TNM分期高度相关($P<0.01$). AFP mRNA在诊断HCC特异性较高, 而AFP mRNA和h-TERT mRNA联合检测效果更好(敏感度92.%, 特异度80%).

结论: 3种指标对诊断HCC均能起到良好的参考作用, 联合检测AFP mRNA及h-TERT mRNA能增加诊断HCC的敏感度及特异度.

关键词: 肝细胞肝癌; 荧光定量聚合酶链式反应; 甲胎蛋白; 端粒酶逆转录酶; 血管内皮生长因子

邱谢武, 于聪慧, 聂洪峰, 王剑飞, 奈超, 王伟. AFP、h-TERT及VEGF基因在肝细胞癌患者外周血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 610-614

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/610.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种来源于肝细胞的恶性肿瘤, 占到所有原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLA)的90%, 因其起病隐匿、对放化疗不敏感及术后易复发严重威胁着人们的健康. 而对于HCC的早期诊断目前还缺乏有效手段, AFP在诊断HCC时仍有部分患者为阴性表达, 存在敏感度不高的问题, 因此寻找新的检测方法能提高HCC诊断敏感性. 目前荧光定量PCR技术被广泛用于肝癌的早期诊断^[1], 本文也应用FQ-PCR技术对HCC患者外周血中AFP mRNA、h-TERT mRNA及VEGF mRNA的表达量进行检测, 旨在寻找出血清学诊断HCC更为合理的方案.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我科2008-01/2010-01收治肝癌手术患者(Pringle's术式), 术前影像学资料及其他相关实验室检查证实为原发性肝癌, 术后病理学检查确诊为HCC患者40例(排除标准: 继发性肝癌、胆管细胞癌及混合型肝癌). 其中男性患者28例, 女性患者12例, 年龄53.3岁 $\pm$ 14.3岁, 其他临床资料见结果部分. 对照组30例均为肝外良性疾病或健康人.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 研究对象均于入院后第2天清晨空腹采集外周静脉血5 mL, 抗凝方式为肝素

表 1 AFP、h-TERT及VEGF 3种基因引物设计

设计引物	探针序列	产物大小
AFP正向	5'-AAATGCGTTTCTCGTTGCTT-3'	121 bp
反向	5'-TTTGTCTCACTGAGTTGGC-3'	
VEGF正向	5'-CCTCCGAAACCATGAACCTT-3'	134 bp
反向	5'-CACCACTTCGTGATGATTCTG-3'	
h-TERT正向	5'-TGAGTGTGTACGTCGTCGAG-3'	131 bp
反向	5'-GTGCTGTCTGATTCCAATGC-3'	
GAPDH正向	5'-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3'	143 bp
反向	5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3'	

抗凝. 血液采集后立即送往实验室进行总RNA提取, 具体方法为: 密度离心法抽提出单个核细胞层后重悬至1 mL TRIzol(Invitrogen公司)中, 总RNA提取按照说明书进行. 通过核酸紫外分光光度计(Biophotometer公司)检测出RNA的吸光度(A)值, 计算RNA浓度. 获取合格样本冻存-80 °C冰箱中.

1.2.2 cDNA合成: 提取RNA原液3 μ L, 加入Oligo dT 1 μ L, 置入9.5 μ L DEPC处理水(Sigma公司)中, 70 °C孵育5 min, 后迅速放置冰上; 加之M-MLV反转录试剂盒(TaKaRa公司, 内含5 $\times$ Buffer 5 μ L, dNTP(10 mmol/L) 5 μ L, Ribonuclease inhibitor 0.5 μ L, M-MLV RT 1 μ L), 42 °C孵育60 min, 后70 °C 10 min.

1.2.3 FQ-PCR: 据GenBank中AFP、h-TERT及VEGF 3种基因的RNA序列设计引物(生工生物工程(上海)有限公司, 表1).

按照Real-time PCR扩增试剂盒(北京泽平生物技术有限公司)建立20 μ L体系(cDNA 1.5 μ L, 上游引物(10 μ mol/L)0.5 μ L, 下游引物(10 μ mol/L)0.5 μ L, SYBR mix 10 μ L, 双蒸水7.5 μ L), 采用Real-Time PCR仪(ABI 7500, 美国)检测, Real-Time PCR程序设置: 94 °C预变性15 min; 94 °C 15 s, 60 °C 34 s, 72 °C 15 s, 共计40个循环; 72 °C 10 min. 反应结束后软件自动计算出测试样本中3种指标含量.

统计学处理 用相对定量 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析结果, Ct值反映了模板扩增到一定量拷贝数时所需反应循环数大小, Ct值越大, 参与反应的起始的模板量就越小, 反之则越大. 应用SPSS17.0统计软件对样本资料进行统计. 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用mean $\pm$ SD、*t*检验、方差分析, 预测概率应用Logistic回归求出PRE_1、PRE_2, 联合检测应用ROC曲线分析, 并计算曲线下面积(AUC).

■ 相关报道

目前该研究方向是国内外研究肝癌新的热点之一, 但关于3种因子的联合应用并研究其诊断及判断预后价值的文献目前国内外尚未有报道.

■应用要点

寻找出一种或多种在诊断和判断HCC患者预后上灵敏度及特异度均较高的因子有助于HCC患者的早期诊断和治疗。

表 2 3种指标在不同人群中的定性表达情况

分组	n	AFP mRNA			h-TERT mRNA			VEGF mRNA		
		阳性(%)	χ^2 值	P值	阳性(%)	χ^2 值	P值	阳性(%)	χ^2 值	P值
HCC(术前)	40	31(77.5)			34(85.0)			29(72.5)		
肝外良性疾病	20	2(10.0)	24.14	0.00 ^b	4(20.0)	23.85	0.00 ^b	7(35.0)	7.81	0.00 ^b
正常人群	10	0(0.0)	19.99	0.00 ^b	1(10.0)	21.00	0.00 ^b	2(20.0)	9.17	0.00 ^b

^b $P < 0.01$ vs 肝外良性疾病及正常人群。

表 3 3种指标在不同人群中的定量表达情况

分组	AFP mRNA		h-TERT mRNA		VEGF mRNA	
	平均CT	$2^{-\Delta\Delta CT}$	平均CT	$2^{-\Delta\Delta CT}$	平均CT	$2^{-\Delta\Delta CT}$
HCC(术前)	26.30 ± 2.89	462.64 ± 523.22 ^b	23.12 ± 4.19	455.09 ± 429.12 ^b	21.49 ± 5.19	392.02 ± 643.31 ^b
HCC(术后)	27.50 ± 3.02	306.52 ± 368.16	25.68 ± 4.62	87.43 ± 267.23	22.46 ± 5.92	302.33 ± 388.11
肝外良性疾病	30.83 ± 2.93	75.96 ± 174.76	28.60 ± 3.14	9.38 ± 39.31	26.01 ± 4.73	20.82 ± 51.74
正常人群	34.10 ± 1.97	1	32.34 ± 3.27	1	30.41 ± 4.78	1

^b $P < 0.01$ vs HCC(术后)、肝外良性疾病及正常人群组。

2 结果

2.1 3种指标在不同人群中的定性及定量表达
AFP mRNA、h-TERT mRNA及VEGF mRNA在HCC组(术前)中的表达分别为77.5%、85%、72.5%，均明显高于肝外良性疾病组及正常人群组($P < 0.01$, 表2)。以正常人群作为参照, 3种指标在HCC患者术后均出现了不同程度的下降, 而其表达量在肝外良性疾病中并不高(表3)。

2.2 3种指标在诊断HCC患者上的价值
AFP mRNA及VEGF mRNA与HCC患者(术前)的血清AFP水平无明显相关性, 而h-TERT mRNA则与之有关($P = 0.01$); 3种指标与患者TNM分期均存在高度相关性($P < 0.01$, 表4)。单个检测时3种指标的稳定性均较好, 且AFP mRNA及h-TERT mRNA曲线下面积较VEGF mRNA明显要高, 而联合应用AFP+h-TERT(PRE_1)及AFP+h-TERT+VEGF(PRE_2)对肝癌患者进行诊断时曲线下面积相差不大(表5, 图1)。对3种指标及联合检测进一步检测可以得出, 本次试验中在诊断HCC方面特异度最高的为AFP mRNA(93.7%), 3种指标联合检测时敏感度最高(95.0%), 但特异度不高(60%), 而联用AFP mRNA与h-TERT mRNA时敏感度为92.%, 特异度为80%(表6)。

3 讨论

肝癌是世界上第5大常见癌症, 其中位生存时间

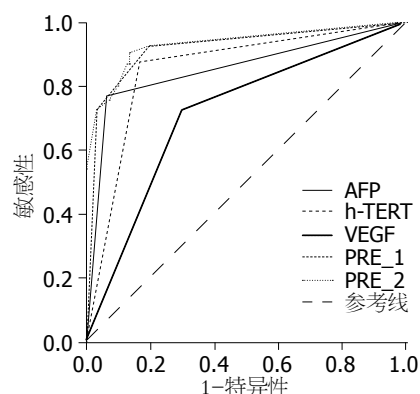


图 1 不同指标在曲线下的分布情况。

为6-16 mo. 在我国也是最常见的恶性肿瘤之一, 发病患者约占全球总数的55%, 相关死亡率排第2, 仅次于肺癌^[2]。肝癌起病隐匿, 早期症状缺乏特异性, 患者就诊时肿瘤往往已处于晚期而失去手术机会; 肝癌手术切除的5年生存率仅有20%^[3], 研究资料表明, 影响肝癌患者生存率的最主要因素为肝癌的术后复发^[4], 而Ding等^[5]的研究则发现即便肝癌患者行根治性切除, 5年内仍约70%出现复发。

AFP是诊断HCC方面应用最为成功的指标之一, 其定位在第4号染色体上, 全长约20 kb。李鹏等^[6]研究发现应用酶联免疫测得AFP>400 μg/L时, 其敏感度在28.8%, 特异度为100%。而Zhang等^[7]的研究应用FQ-PCR测得HCC患者外

表 4 3种指标与HCC患者(术前)临床资料关系

一般资料		n	AFP mRNA			h-TERT mRNA			VEGF mRNA		
			阳性	χ^2 值	P值	阳性	χ^2 值	P值	阳性	χ^2 值	P值
AFP(ng/mL)	>25	34	27	0.463	0.50	31	6.61	0.01	26	1.75	0.19
	≤25	6	4			3			3		
TNM分期	I	5	2	20.500	0.00	3	23.13	0.00	2	19.63	0.00
	II	19	14			16			12		
	III	16	15			15			15		

■同行评价

本研究设计合理, 结论可靠, 对于肝癌的早期诊断和术后复发的早期发现有参考价值。

表 5 不同指标在曲线下的面积

检验结果变量	面积(AUC)	标准误	渐进 Sig	渐近95%CI	
				下限	上限
AFP	0.854	0.048	0.000	0.760	0.948
h-TERT	0.854	0.050	0.000	0.756	0.952
VEGF	0.712	0.064	0.002	0.588	0.837
AFP+ h-TERT(PRE_1)	0.920	0.035	0.000	0.851	0.989
AFP+ h-TERT+ VEGF(PRE_2)	0.933	0.030	0.000	0.874	0.992

表 6 不同指标在诊断HCC上的价值

检测指标	敏感度(%)	特异度(%)
AFP	77.5	93.7
h-TERT	87.5	83.3
VEGF	72.5	70.0
AFP+ h-TERT	92.5	80.0
AFP+ h-TERT+ VEGF	95.0	60.0

周血中AFP基因的阳性率在69.8%, 并且研究发现HCC患者的AFP基因出现去甲基化激活, 因此大多数AFP基因可转录翻译成AFP蛋白, 致使HCC患者外周血中出现阳性表达。由于血液中多种酶破坏AFP mRNA, 所以部分患者AFP蛋白就出现阴性表达。因此直接检测血中AFP mRNA较AFP更能准确诊断HCC及判断预后^[8]。

h-TERT及VEGF是近年来在诊断实体肿瘤及判断其预后方面研究较多的2个基因^[9-11]。研究表明, h-TERT mRNA的高表达可以促进肿瘤细胞的生长, Luan等^[12]的实验表明HBV蛋白preS2抗原可激活h-TERT基因从而促进肝癌细胞的生长。张利国等^[13]检测发现h-TERT mRNA在HCC的阳性表达明显高于AFP, 同时肿瘤切除前后对比h-TERT mRNA显著降低, 而随访半年后高表达h-TERT mRNA的患者预后明显不良, 而阴性患者未发现复发。研究表明肿瘤细胞生长依赖

大量VEGF表达, 肝癌患者血清中VEGF的表达与肿瘤组织及预后相关^[14]。Tseng等^[15]的研究也报道肝癌患者VEGF表达与肿瘤的微血管密度有直接相关性, 且是患者预后的独立影响因素。

本课题通过检测3种基因在HCC中表达情况, 试图寻找更为敏感的诊断HCC的方法。在本组实验中, 单一检测3种指标在HCC中均有较高的敏感度及特异度, 与对照组相比差异明显, 联用3种指标能增加诊断HCC的敏感度(95%)。其中联合检测AFP mRNA及h-TERT mRNA, 其敏感度及特异度分别达到92.5%及80%。实验证实此次联合检测项目可能为HCC的早期诊断提供更敏感有效的方法。

4 参考文献

- 余俊, 王毅军, 高英堂, 石文霞, 王瞿辉, 刘彤, 许彦杰, 杨斌, 杜智. 肝癌相关基因表达的荧光定量PCR检测及分子诊断指数的建立. 世界华人消化杂志 2011; 19: 588-595
- 杨秉辉, 丛文铭, 周晓军, 陈孝平, 杨甲梅, 樊嘉, 王建华, 杨仁杰, 李槐, 蒋国梁, 曾昭冲, 陈敏华, 陈敏山, 梁萍, 吕明德, 罗荣城, 刘鲁明, 秦叔逵, 叶胜龙, 吴孟超, 汤钊猷, 孙燕, 管忠震. 原发性肝癌规范化诊治专家共识. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 259-269
- Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery* 2010; 147: 676-685
- Ono K, Kokubu S, Hidaka H, Watanabe M, Nakazawa T, Saigenji K. Risk factors of delay in restoration

- of hepatic reserve capacity and local recurrence after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatol Res* 2005; 31: 172-177
- 5 Ding Y, Chen B, Wang S, Zhao L, Chen J, Ding Y, Chen L, Luo R. Overexpression of Tiam1 in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients. *Int J Cancer* 2009; 124: 653-658
 - 6 李鹏, 翟云, 刘晖, 吕福东, 李宁, 丁惠国. 血清AFP、GPC3、VEGF、IGF-II 单独及联合检测对原发性肝细胞癌的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2702-2706
 - 7 Zhang Y, Li Q, Liu N, Song T, Liu Z, Guo R, Meng L. Detection of MAGE-1, MAGE-3 and AFP mRNA as multimarker by real-time quantitative PCR assay: a possible predictor of hematogenous micrometastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2200-2206
 - 8 Marubashi S, Dono K, Nagano H, Sugita Y, Asaoka T, Hama N, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Monden M. Detection of AFP mRNA-expressing cells in the peripheral blood for prediction of HCC recurrence after living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 576-582
 - 9 Chrysovergis A, Gorgoulis VG, Giotakis I, Tsiambas E, Karameris A, Kittas C, Kyroudi A. Simultaneous over activation of EGFR, telomerase (h TERT), and cyclin D1 correlates with advanced disease in larynx squamous cell carcinoma: a tissue microarray analysis. *Med Oncol* 2011; 28: 871-877
 - 10 Silva J, García JM, Peña C, García V, Domínguez G, Suárez D, Camacho FI, Espinosa R, Provencio M, España P, Bonilla F. Implication of polycomb members Bmi-1, Mel-18, and Hpc-2 in the regulation of p16INK4a, p14ARF, h-TERT, and c-Myc expression in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6929-6936
 - 11 Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 1785-1788
 - 12 Luan F, Liu H, Gao L, Liu J, Sun Z, Ju Y, Hou N, Guo C, Liang X, Zhang L, Sun W, Ma C. Hepatitis B virus protein preS2 potentially promotes HCC development via its transcriptional activation of hTERT. *Gut* 2009; 58: 1528-1537
 - 13 张利国, 周杰, 林建华. 外周血AFP mRNA、h-TERT mRNA检测对肝细胞肝癌患者预后的意义. *山东医药* 2010; 50: 5-7
 - 14 An FQ, Matsuda M, Fujii H, Matsumoto Y. Expression of vascular endothelial growth factor in surgical specimens of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 153-160
 - 15 Tseng PL, Tai MH, Huang CC, Wang CC, Lin JW, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Hu TH. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. *J Surg Oncol* 2008; 98: 349-357

编辑 张姗姗 电编 何基才

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》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或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80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

射频消融治疗肝内血管旁转移瘤24例

赵健, 畅智慧, 马羽佳, 单明, 刘兆玉

赵健, 畅智慧, 马羽佳, 单明, 刘兆玉, 中国医科大学附属盛京医院放射科 辽宁省沈阳市 110004

赵健, 住院医师, 主要研究方向是肝脏肿瘤的介入治疗.

作者贡献分布: 本文由刘兆玉指导设计; 赵健、畅智慧及马羽佳共同搜集临床资料及数据; 刘兆玉与单明指导数据分析及论文撰写; 论文写作由赵健完成.

通讯作者: 刘兆玉, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院放射科. liuzy@sj-hospital.org

电话: 024-96615-73611

收稿日期: 2011-12-18 修回日期: 2012-01-18

接受日期: 2012-02-21 在线出版日期: 2012-03-08

Radiofrequency ablation for liver metastases in contact with blood vessels: an analysis of 24 cases

Jian Zhao, Zhi-Hui Chang, Yu-Jia Ma, Ming Shan, Zhao-Yu Liu

Jian Zhao, Zhi-Hui Chang, Yu-Jia Ma, Ming Shan, Zhao-Yu Liu, Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Liu Zhao-Yu, Professor, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. liuzy@sj-hospital.org

Received: 2011-12-18 Revised: 2012-01-18

Accepted: 2012-02-21 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of computed tomography (CT)-guided radiofrequency thermal ablation (RFA) for liver metastases that were in contact with blood vessels.

METHODS: RFA was performed in 24 patients with liver metastases that were in contact with blood vessels (>3 mm in diameter). Tumor diameter ranged from 1.7 to 5.1 cm. Twenty-five patients with liver metastases that were not in contact with blood vessels or cholecyst also underwent RFA and were used as controls. Imaging follow-up was performed at 1, 3, 6, and 12 months post RFA, and every year thereafter.

RESULTS: All of 24 patients were treated for a total of 24 sessions. Complete ablation of the tumor was achieved in 20 (83%) patients, and

the remaining 4 (17%) patients showed irregular peripheral enhancement and underwent a second session. At 1-year follow-up, one patient showed a recurrent lesion and a new ablation was performed. The local tumor progression rate at 2-year follow-up was 50%. Complications occurred in only one patient, and he developed a small subcapsular hematoma.

CONCLUSION: RFA is safe and effective even in patients with high risk liver metastases adjacent to large blood vessels and can lead to good results with minimal complications and a low rate of tumor progression.

Key Words: Liver tumors; Radiofrequency ablation; Percutaneous catheter ablation

Zhao J, Chang ZH, Ma YJ, Shan M, Liu ZY. Radiofrequency ablation for liver metastases in contact with blood vessels: an analysis of 24 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 615-618

摘要

目的: 评价CT引导下射频消融治疗肝内血管(直径>3 mm)旁转移瘤的疗效及安全性.

方法: 24例单发肝转移瘤患者行RFA治疗(年龄范围: 36-95岁, 男女比例18:6), 所有病灶均在肝内直径>3 mm的血管旁. 肿瘤直径为: 1.7-5.1 cm. 对照组选择同期行RFA的单发肝脏转移瘤患者, 且病灶远离血管或者胆囊等, 共25例. 术后1、3、6、12、24 mo分别行影像学检查随访.

结果: 24例患者共24个病灶接受了治疗. 20例患者(83%)获得了完全的肿瘤坏死. 4例患者出现了病灶周边不规则的强化, 接受了再次治疗. 2年随访肿瘤局部控制率为50%. 试验组仅1例患者出现肝内小血肿, 其余患者均未发生血管相关并发症.

结论: 即使紧邻肝内大血管的转移瘤, 行RFA仍然安全、有效, 并发症少, 肿瘤进展率低.

关键词: 肝肿瘤; 射频消融术; 导管消融术

■背景资料

肝脏是恶性肿瘤最常见的好发脏器之一. 虽然外科切除仍然是治疗肝转移瘤的最佳手段, 但受到肿瘤的大小、位置、患者的身体状况等因素的影响, 事实上仅有5%-20%的肝转移瘤患者可行外科手术.

■同行评议者

杜顺达, 副主任医师, 北京协和医院肝胆外科

■研发前沿

射频消融治疗肝脏恶性肿瘤以其创伤小、患者痛苦少、安全有效、操作简便等优点在临床应用越来越普遍。已有动物实验表明, RFA治疗大血管旁病灶仍有较好的安全性。

赵健, 畅智慧, 马羽佳, 单明, 刘兆玉. 射频消融治疗肝内血管旁转移瘤24例. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 615-618

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/615.asp>

0 引言

肝脏是恶性肿瘤最常见的好发脏器之一^[1]。虽然外科切除仍然是治疗肝癌及肝转移瘤的最佳手段, 但受到肿瘤的大小、位置、患者的身体状况等因素的影响, 事实上仅有5%-20%的肝脏恶性肿瘤患者可行外科手术^[2,3]。近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝脏恶性肿瘤以其创伤小、患者痛苦少、安全有效、操作简便等优点在临床应用越来越普遍^[4,5]。目前普遍认为紧靠大血管的病灶不适合射频治疗, 因为血管中血液的流动将会带走部分热量, 热量的散失必将影响疗效。同时, 这样的病灶在治疗过程中, 电极针的直接损伤以及肿瘤内的热效应间接损伤, 都可以损伤临近的血管。不过, 已有动物实验表明^[6], RFA治疗大血管旁病灶仍有较好的安全性。2007-12/2010-12共有24例肝内血管旁的转移瘤患者于我科接受射频消融治疗, 本文旨在回顾性分析其疗效及报道其安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 2007-12/2010-12, 共有24例肝内血管旁转移瘤患者(共24个病灶)行RFA治疗。所有患者均不适合或不愿意接受外科手术治疗。其中男18例、女6例, 年龄范围: 36-95岁, 所有患者均经临床或病理结果证实, 其中原发癌为结直肠癌18例, 胃癌4例, 胰腺癌1例, 子宫内膜癌1例。病灶最大径为1.7-5.1 cm。每个病灶均临近肝内直径>3 mm的血管(CT显示肿瘤同血管壁之间无肝实质), 其中6例病灶紧邻下腔静脉, 4例紧邻门脉左支, 2例紧邻门脉右支, 12例病灶紧邻肝静脉。对照组选择同期行RFA的单发肝转移瘤患者, 且病灶远离血管或者胆囊等, 共25例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均在CT引导下RFA治疗, 术前常规进行呼吸训练, CT扫描层厚2.5 mm, 必要性行MPR重建, 将针尖定位于病灶中心, 逐渐展开针, 展开的电极头紧靠血管腔以达到更好的消融效果。为了防止病灶周边血流的造成热量散失的影响, 我们依据病变情况, 对病灶一次烧灼完成后, 适当调整针尖位置行重复消融, 术闭电凝针道。对于术前增强CT示血供丰富的病灶, 先行肝动脉化疗栓塞术, 术后1-2 wk内行

表 1 两组病例RFA术后局部肿瘤控制率

随访时间	病例组(%)	对照组(%)	P值
1 mo	83.3	82.7	0.12
3 mo	83.3	80.0	0.08
6 mo	79.2	77.3	0.08
1年	79.2	74.7	0.06
2年	50.0	53.3	0.09

RFA治疗。

1.2.2 术中及术后观察: 记录患者术中、术后近期及远期的与RFA相关的并发症。常规随访时间点为术后1 mo、3 mo、6 mo、1年及2年。随访内容主要为肿瘤标志物及影像学检查。

统计学处理 数据统一采用SPSS13.0进行处理分析。病例组同对照组进行t检验, 以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 不良反应及并发症 所有患者均能安全平稳完成治疗, 病灶的穿刺次数为1-5次, 其中16例患者为1次穿刺成功。没有因超出患者的耐受性而终止治疗的病例。

2.2 随访 术后即刻CT平扫显示病灶部分或完全的低密度影以及少许气体影, 均未出现血管内的并发症(破裂、血栓形成等)。最终肿瘤坏死的结果依据1 mo时的复查。20/24患者没有强化, 呈完全坏死, 其余4例可见残留瘤组织, 残留肿瘤强化方式同术前病灶。这些病灶再次接受RFA治疗(图1, 2)。

24例肝转移瘤患者至今有6例出现肝内多发转移, 2例失访, 8例死亡, 仅8例病情稳定, 未见复发及新发。病例组与对照组在不同随访时间点, 局部肿瘤控制率上均无差异(表1)。

3 讨论

外科切除是治愈肝脏恶性肿瘤最有效的方法, 20%-35%的患者通过手术能够获得长期生存, 然而, 受到肿瘤位置、数量、肝功能等的影响, 仅有20%左右的患者能够行外科手术^[7]。在过去的20多年里, 射频消融这种微创技术得到了深入发展, 并经受住了临床考验。其原理为射频发生器能够产生高频射频波, 通过插入肿瘤组织中的电极针发出射频电流, 再经辅助电极形成回路, 通过周围组织中的分子摩擦和离子逸散而产热, 局部温度可达90 °C-100 °C, 使得病灶变

■相关报道

Lu等的研究表明, 肿瘤临近直径>3 mm的血管, 是肿瘤无法彻底坏死的重要因素。

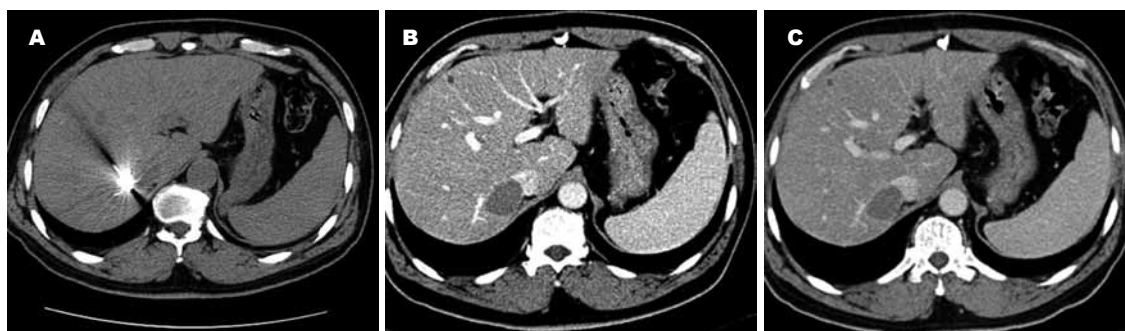


图 1 紧邻下腔静脉病灶的射频消融治疗后CT横断面图像. A: 病灶内展开电极, 射频消融治疗3 mo后复查CT; B, C: 类圆形低强化消融区域.

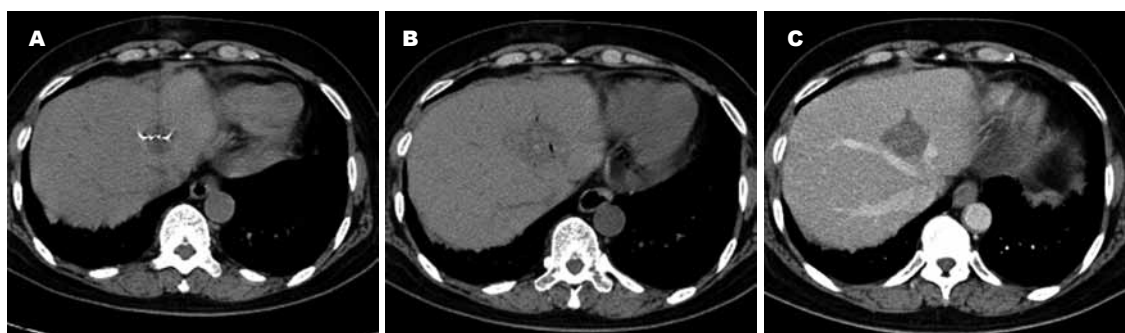


图 2 肝静脉旁病灶射频消融治疗后CT图像. A: 病灶内展开电极, 射频消融治疗后立即行CT检查; B: 类圆形低密度区, 内有少许气泡影, 射频消融治疗后6 mo行肝脏螺旋CT扫描; C: 类圆形低强化消融区域.

■创新盘点

本研究通过多次加热、多点加热的手段, 有效地提高了射频消融治疗血管旁肿瘤疗效.

为一个热凝固体, 其大小应该等于或者大于原病灶^[8,9].

许多患者不适合行外科切除就是因为病灶临近重要的血管结构^[10], RFA能克服病灶周围血管的影响, 彻底毁损血管旁的病灶吗? 已有研究表明, 受到病灶周围大血管内血流冷却效应的影响, 肿瘤的彻底毁损率较低. Wood等^[11]的研究认为肿瘤临近血管使肿瘤无法得到彻底坏死, 局部肿瘤进展率高. Lu等^[12]的研究表明, 肿瘤临近直径>3 mm的血管, 是肿瘤无法彻底坏死的重要因素.

彻底消融依靠高的能量凝聚以及高的组织加热. 除了肿瘤接近大血管会导致热量散失外, 肿瘤本身的血管多少也影响热量的凝聚. 血供丰富的转移瘤和肝细胞癌由于本身血管的冷却作用也将导致射频过程中的温度降低^[9]. 只有增加消融过程中的热量, 才能克服血管的冷却作用. 对于病灶小于3 cm的, 消融持续10 min后再重复1次, 对于3.1-5.0 cm的, 第1次持续10 min后再重复1次, 然后适当调整针尖位置后再次消融, 并再重复1次.

一些研究采用门静脉或肝动脉或两者临时阻断来减少热量的散失, 减少血液流到能够增

加消融后的凝固性坏死区域. 不少研究报道了关于单独动脉阻断与动、静脉联合阻断对坏死面积的区别. 临时的血管阻断是一个有创的过程, 在RFA前增加了手术复杂程度、费用、患者的痛苦^[13,14]. 近几年来, TAE联合RFA的报道较多^[15-17], 这种方法虽然无法改变肿瘤周围大血管的血流影响, 但可以减少肿瘤内部血流, 并可缩小肿瘤范围.

为了观察肿瘤旁血管对RFA疗效的影响, 我们设立同期行RFA的单发肝脏转移瘤为对照组, 主要比较血管相关并发症发生率及局部肿瘤控制率. 结果表明, 无论在疗效上, 还是在血管相关并发症上, 实验组及对照组均无差异. 这同之前部分研究结果不符, 分析原因主要考虑为, 对于部分原发性肝癌及富血供的肝转移瘤, 我们先行TAE治疗, 减少了肿瘤本身的血供, 也可以缩小肿瘤范围; 其次, 本研究中, 大部分肿瘤最大径<3 cm, 也减少了因肿瘤过大影响肿瘤效果. 另外, 我们还采取了重复消融, 调整针尖位置后再次消融等策略.

总之, RFA治疗肝脏恶性肿瘤是一个安全、有效的方法, 即使对于临近血管的病灶, 仍然可以得到满意的治疗效果. 重复消融、延长消融

同行评价

本文通过射频消融治疗紧邻大血管的病灶来探讨治疗的可能性,紧密结合临床前沿,具有重要的临床指导价值。

时间能够避免热量散失而导致的消融不彻底,且没有严重的血管相关并发症。对于血供丰富的肿瘤, RFA前可行TAE栓塞血管,减少肿瘤内部血供。对每一个病灶进行仔细评估,认真筛选,采用个体化的RFA方案,同样可以有效地治疗血管旁的肝转移瘤,改善患者预后,延长患者生存时间。

参考文献

- Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253-1257
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houdelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Blumgart LH, Brennan MF. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-946
- Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Simpson D, McMaster KM. Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. *Am J Surg* 2001; 182: 552-557
- Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 2005; 237: 1056-1062
- 赵明, 吴沛宏, 谢强, 姜勇, 李旺, 张海波. 活体猪肝第一、二肝门区的单极灌注式射频消融的安全性观察. *癌症* 2007; 26: 1194-1198
- Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1-8
- Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, Tsuchihashi T, Saigenji K. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 480-488
- Thanos L, Mylona S, Galani P, Pomoni M, Pomoni A, Koskinas I. Overcoming the heat-sink phenomenon: successful radiofrequency thermal ablation of liver tumors in contact with blood vessels. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 51-56
- Wu MC, Shen F. Progress in research of liver surgery in China. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 773-776
- Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 593-600
- Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1267-1274
- de Baere T, Bessoud B, Dromain C, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Smayra T, Girish BV, Roche A, Elias D. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 53-59
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchianò A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126
- 吴沛宏, 张福君, 赵明, 范卫君, 黄金华, 顾仰葵, 李立. 肝动脉栓塞化疗联合CT导向射频消融术治疗中晚期肝癌的评价. *中华放射学杂志* 2003; 37: 901-904
- Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669
- Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M, Shiraki K, Nakano T, Takeda K. Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Short-term recurrences and survival. *Oncol Rep* 2004; 11: 105-109

编辑 张姗姗 电编 何基才

早期集束化治疗对急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后的影响

逯锦涛, 张津华, 林磊, 罗松平, 张艳凯, 何勇, 段宝民

逯锦涛, 张津华, 林磊, 罗松平, 张艳凯, 何勇, 段宝民, 开封市第一人民医院急诊科 河南省开封市 475000

逯锦涛, 主任医师, 主要研究方向为急诊和危重症医学。

作者贡献分布: 本研究由逯锦涛负责课题设计; 张津华、林磊、罗松平、张艳凯及何勇负责收集资料和临床观察; 张津华负责资料汇总和统计学分析; 段宝民负责业务指导和文章撰写。

通讯作者: 段宝民, 副主任医师, 475000, 河南省开封市河道街85号, 开封市第一人民医院急诊科。dbm1@163.com
电话: 0378-5672811

收稿日期: 2011-12-07 修回日期: 2012-01-09

接受日期: 2012-01-18 在线出版日期: 2012-03-08

Early bundle therapy improves the prognosis of patients with severe acute pancreatitis and septic shock

Jin-Tao Lu, Jin-Hua Zhang, Lei Lin, Song-Ping Luo, Yan-Kai Zhang, Yong He, Bao-Min Duan

Jin-Tao Lu, Jin-Hua Zhang, Lei Lin, Song-Ping Luo, Yan-Kai Zhang, Yong He, Bao-Min Duan, Emergency Department, the First People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Correspondence to: Bao-Min Duan, Associate Chief Physician, Emergency Department, the First People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, Henan Province, China. dbm1@163.com

Received: 2011-12-07 Revised: 2012-01-09

Accepted: 2012-01-18 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the influence of early bundle therapy on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis and septic shock.

METHODS: A total of 63 patients with severe acute pancreatitis and septic shock were included in the study. The vital signs of all patients were monitored continuously, and all patients were given operational treatment within 72 hours of admission. These cases were divided into two groups: group A ($n = 31$) was treated with anti-infection and fluid infusion to elevate blood pressure, and group B ($n = 32$) underwent early bundle therapy. The curative effect of anti-shock therapy within 24 hours and mortality within one month were observed.

RESULTS: The curative effect of anti-shock within 24 hours was significantly lower in group A than in group B (38.71% vs 68.75%, $P = 0.017$), and the mortality within one month was significantly higher in group A than in group B (70.97% vs 43.75%, $P = 0.029$).

CONCLUSION: Early bundle therapy can improve prognosis and reduce mortality in patients with severe acute pancreatitis and septic shock.

Key Words: Bundle therapy; Septic shock; Severe acute pancreatitis; Prognosis

Lu JT, Zhang JH, Lin L, Luo SP, Zhang YK, He Y, Duan BM. Early bundle therapy improves the prognosis of patients with severe acute pancreatitis and septic shock. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 619-621

摘要

目的: 观察早期集束化治疗对于急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后的影响。

方法: 63例急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者分为2组, 所有患者进行生命体征监测, 并且均在入院72 h内进行手术治疗, 后返回重症监护室进行加强治疗。A组($n = 31$)进行一般性抗感染和补液升压治疗, 维持血压在90/60 mmHg以上; B组($n = 32$)进行集束化治疗。1 h内给予抗生素治疗; 补液20 mL/kg; 维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg, 中心静脉压 ≥ 8 mmHg, 控制血糖3.3 mmol/L内, 应用甲强龙、机械通气等。观察抗休克治疗24 h的疗效和1 mo内死亡率。

结果: 两组患者在性别、年龄、APACHE II评分方面没有统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。A组患者抗休克治疗有效率38.71%(12/31), 死亡率70.97%(22/31), B组患者抗休克治疗有效率68.75%(22/32), 死亡率43.75%(14/32), $P < 0.05$ 。

结论: 早期集束化治疗可以改善急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后。

■背景资料

急性重症胰腺炎治疗方法很多, 各人和各地均有不同的治疗亮点, 但是目前急性重症胰腺炎仍然是具有较高并发症和死亡率的严重疾病。

■同行评议者

谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

■研究前沿

集束化治疗在危重病治疗领域已有一定基础,在维持和抢救患者生命等方面已经取得了一些成绩。如休克/呼吸/感染等。

关键词: 集束化治疗; 急性重症胰腺炎; 脓毒症休克; 预后

逯锦涛, 张津华, 林磊, 罗松平, 张艳凯, 何勇, 段宝民. 早期集束化治疗对急性重症胰腺炎并发脓毒症休克患者预后的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 619-621

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/619.asp>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)并发感染在临床上不少见,有些患者由于感染出现脓毒症休克(septic shock)^[1],甚至导致死亡^[2,3]。同时,这些患者经过早期积极治疗后,能获得很大程度的改善,治疗价值很大^[4,5]。我们观察了早期集束化治疗对于SAP并发脓毒症休克患者的疗效,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 对2008-06/2011-06在我院急诊科重症监护室住院的SAP患者进行回顾性研究。SAP的诊断按照中华医学会外科学分会胰腺外科学组于2007年制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》推荐的标准^[6]。脓毒症休克的诊断按照《2004严重感染和感染性休克治疗指南》推荐的标准^[7]。入选标准: 年龄30-65岁,从SAP发病到住院在12 h内,经过影像学检查明确为SAP,住院后10 d内发生脓毒症休克。排除标准: 发病超过12 h,在外院进行手术治疗后转入我院,入院前已经存在脓毒症休克,治疗期间放弃治疗措施或自动出院者。

共有63例资料完整的SAP并发脓毒症休克患者纳入回顾性分析研究。分为2组: A组进行一般性抗感染和补液升压治疗, B组进行早期集束化治疗^[2]。A组患者31例,男20例,女11例,年龄32-60(平均年龄 42.03 ± 19.41)岁, APACHE II评分^[8] 16.50 ± 5.56 。B组患者32例,男19例,女13例,年龄30-65(平均年龄 40.76 ± 18.90)岁。APACHE II评分 14.64 ± 6.93 。两组患者具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 试验分组及处理: 所有患者入院后进行生命体征监测,禁食,持续胃肠减压,抑制胰液分泌,适当补液,镇痛镇静,纠正水电解质失衡,监测血糖和动脉血气分析,给予适当的营养支持和抗感染,并且均在入院72 h内进行手术治疗,术后返回重症监护室进行加强治疗。

A组患者在确定脓毒症休克后立即进行一般性抗感染和补液升压治疗,维持血压在90/60

mmHg以上即可; B组患者在确定脓毒症休克后立即进行早期集束化治疗,即在6 h内做到下列几点^[7]: 测定血乳酸; 抗生素治疗前获取病原学标本; 1 h内给予广谱抗生素治疗; 快速补液,在1 h内给予晶体液20 mL/kg; 如低血压不能纠正,加用多巴胺和/或去甲肾上腺素,维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,中心静脉压 ≥ 8 mmHg,监控血糖至8.3 mmol/L以下,静脉应用40-80 mg甲强龙,机械通气患者维持平台压 < 30 cmH₂O。两组患者均在抗休克治疗的前提下视病情决定是否再次手术。

1.2.2 观察项目: (1)抗休克疗效: 观察患者抗休克治疗48 h内休克纠正情况和脏器功能改变,休克纠正并减少血管活性药物使用为好转,休克不能纠正或需要持续应用血管活性药物维持血压而不能减量者为无效,或休克已经纠正但发生新的脏器功能障碍者也视为无效; (2)预后: 统计手术后1 mo内在医院内死于脓毒症休克及其并发症者,计算死亡率。

统计学处理 以SPSS17.0统计软件包进行统计学分析。计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者在性别、年龄、APACHE II评分方面没有统计学差异($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 两组患者抗休克疗效和预后比较 A组患者抗休克治疗有效率38.71%(12/31),死亡率70.97%(22/31); B组患者抗休克治疗有效率68.75%(22/32),死亡率43.75%(14/32),两组间均有统计学差异($P < 0.05$),提示B组患者抗休克疗效高于A组,预后较A组好(表2)。

3 讨论

SAP是急诊科和重症监护室的常见疾病,是由于胆石症、高脂血症和暴饮暴食等多种原因引起胰液大量分泌而又不能顺利从胰管排出,无活性的胰酶在胰腺组织内被大量激活,使得胰腺组织发生自身消化坏死,引起一系列神经体液因子激活,引起强烈的全身性炎症反应,导致全身性炎症反应综合征^[6]。由于血管内皮细胞受损,一些炎症因子直接舒张血管或抑制心肌收缩力,易于出现休克;而炎症因子造成的脏器灌注相对不足、对脏器的直接损伤等因素,易于并发腹腔、胃肠道、呼吸道感染,造成脓毒症休克^[7]。

对于脓毒症休克的病理生理过程认识和临

■名词解释

集束化治疗: 按照循证医学的证据和指南,结合具体医疗单位的实际情况,将一种针对某种疾病的治疗方法联合或捆绑在一起的治疗套餐。他是在指南的框架下将有效的治疗措施逐步实施的过程。

表 1 两组患者一般情况比较

分组	n	男/女(n)	平均年龄(岁)	APACHE II评分
A组	31	20/11	42.03 ± 19.41	16.50 ± 5.56
B组	32	19/13	40.76 ± 18.90	14.64 ± 6.93
		$\chi^2 = 0.176$	$t = 15.252$	$t = 10.221$
		$P = 0.674$	$P = 0.338$	$P = 0.163$

同行评价

早期集束化治疗在SAP并发脓毒症休克的治疗中有十分重要的地位,应严格执行,积极推广。

表 2 两组患者抗休克疗效和预后比较

分组	n	抗休克疗效(有效/无效)	预后(生存/死亡)
A组	31	12/19	9/22
B组	32	22/10	18/14
		$\chi^2 = 5.720$	$\chi^2 = 4.763$
		$P = 0.017$	$P = 0.029$

重要的地位,应严格执行,积极推广。

参考文献

- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005; 9: R816-R824
- Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 50-60
- Kleespies A, Thasler WE, Schäfer C, Meimarakis G, Eichhorn ME, Bruns CJ, Jauch KW, Zügel N. [Acute pancreatitis: is there a need for surgery?]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 790-798
- 夏铭. 重症急性胰腺炎急性期液体复苏. 临床医学 2009; 29: 106-107
- 殷向党. 重症急性胰腺炎急性期控制性液体复苏的治疗. 吉林大学, 2010: 2-47
- 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-555
- 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准(经庐山95全国危重病急救医学学术会讨论通过). 中国危重病急救医学 1995; 7: 346-347
- 陈齐红, 郑瑞强, 汪华玲, 林华, 邵俊, 於江泉, 窦英茹. 提高集束治疗依从性对感染性休克预后的影响. 中华急诊医学杂志 2010; 19: 150-153
- 陈齐红, 郑瑞强, 林华. 感染性休克集束治疗对病死率影响的前瞻性临床研究. 中国危重病急救医学 2008; 20: 534-537
- 浙江省早期规范化液体复苏治疗协作组. 危重病严重脓毒症/脓毒性休克患者早期规范化液体复苏治疗—多中心、前瞻性、随机、对照研究. 中国危重病急救医学 2010; 22: 331-334
- 郭琦, 黎毅敏, 农凌波, 徐远达, 何国清, 何为群, 陈思蓓, 刘晓青, 李静, 江梅, 徐永昊, 肖正伦, 钟南山. 重症肺炎及感染性休克的集束治疗. 中华急诊医学杂志 2009; 18: 286-291
- 薛平, 黄宗文, 张鸿彦, 游真, 李永红, 郭佳. 重症急性胰腺炎并发休克的临床探讨. 华西医学 2006; 21: 441-442

床决策的研究, 经历了一个漫长的过程. 从最初的血容量绝对不足, 到由于心脏、神经体液因素以及血液重新分布等原因造成有效循环血量的不足; 从最初意识、血压、心率、尿量等的宏观指标的监测, 到反应微循环灌注和代谢的乳酸、氧输送、氧消耗等的监测; 从最初改善症状为复苏目标, 到改善预后为复苏目的, 人们对于休克和微循环的认识正在逐步加深^[7]. 2004年发表的《2004严重感染和感染性休克治疗指南》具有里程碑式的意义, 大大促进了临床医师对于脓毒症休克的认识和治疗水平.

抗休克治疗只是一种手段, 目的是改善脏器灌注和最大限度的维持器官功能, 防治多脏器功能衰竭, 从而改善预后. 我们将早期集束化治疗应用于SAP并发脓毒症休克患者^[9-12], 取得良好疗效, 休克治疗的效果良好, 死亡率明显降低. 集束化治疗强调早期、充分的液体复苏和毫不犹豫的积极的抗感染策略, 强调抗休克治疗的时相性, 一经诊断, 立即治疗, 否则可能错过了最佳治疗时机, 突出了重视危重症患者病情急演变快的特点和与之相对应的强有力的治疗策略, 更加客观的监测指标更能早期治疗和疗效评价提供可靠依据^[13]. 对于机体而言, 早期集束化治疗可有效地纠正休克, 防止持续的休克状态对机体的进一步损伤, 阻断了多脏器功能衰竭的启动和恶性循环, 改善预后. 可见, 早期集束化治疗在SAP并发脓毒症休克的治疗中有十分

编辑 张姗姗 电编 何基才

食管结核合并结核性腹膜炎1例

崔敏虎, 任粉玉, 张媛, 朴熙绪

■背景资料

食管结核是结核杆菌侵及食管壁导致的一种少见的炎性肉芽肿性病变, 其发病率低, 易误诊。尤其是食管结核合并结核性腹膜炎更是少见。

崔敏虎, 任粉玉, 张媛, 朴熙绪, 吉林省延边大学附属医院消化内科 吉林省延吉市 133000

崔敏虎, 主治医师, 主要从事消化内科研究工作。

通讯作者: 任粉玉, 教授, 133000, 吉林省延吉市, 延边大学附属医院消化内科。fenyu65@yahoo.com.cn

电话: 0433-2660061

收稿日期: 2011-10-20 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-01-28 在线出版日期: 2012-03-08

Esophageal tuberculosis with tuberculous peritonitis: a case report

Min-Hu Cui, Fen-Yu Ren, Yuan Zhang, Xi-Xu Piao

Min-Hu Cui, Fen-Yu Ren, Yuan Zhang, Xi-Xu Piao, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China.

Correspondence to: Fen-Yu Ren, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China. fenyu65@yahoo.com.cn

Received: 2011-10-20 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-01-28 Published online: 2012-03-08

Abstract

Esophageal tuberculosis is a rare clinical entity diagnosed based on the presence of inflammatory granulomatous lesions caused by *Mycobacterium tuberculosis* invading the esophageal wall. It is often misdiagnosed as esophageal cancer or esophageal leiomyoma. Esophageal tuberculosis often presents as difficulty in swallowing, chest pain, weight loss and fever. These symptoms are unspecific and are often insufficient to establish a preoperative diagnosis. Esophageal tuberculosis with tuberculous peritonitis is very rare. Here, we report a case of esophageal tuberculosis with tuberculous peritonitis. We also performed a literature review to summarize the diagnosis and treatment of this rare disease.

Key Words: Esophageal tuberculosis; Tuberculous peritonitis; *Mycobacterium tuberculosis*

■同行评议者

邵先玉, 教授, 泰山医学院附属医院消化内科

Cui MH, Ren FY, Zhang Y, Piao XX. Esophageal tuberculosis with tuberculous peritonitis: a case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 622-623

摘要

食管结核是结核杆菌侵及食管壁导致的一种少见的炎性肉芽肿性病变, 其发病率低, 易误诊。最容易混淆的疾病是食管癌和食管平滑肌瘤。食管结核常见症状为吞咽困难, 胸骨后疼痛, 消瘦和发热等, 这些症状与食管平滑肌瘤、食管癌比较无特异性, 术前诊断较困难。尤其是食管结核合并结核性腹膜炎更是少见。本文报道1例食管结核合并结核性腹膜炎, 并结合文献, 就诊断及治疗进行复习。

关键词: 食管结核; 结核性腹膜炎; 结核杆菌

崔敏虎, 任粉玉, 张媛, 朴熙绪. 食管结核合并结核性腹膜炎1例. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 622-623

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/622.asp>

0 引言

食管结核是结核杆菌侵及食管壁导致的一种少见的炎性肉芽肿性病变, 其发病率低, 易误诊, 文献报道食管结核误诊率67.7%^[1]。最容易混淆的疾病是食管癌和食管平滑肌瘤。食管结核常见症状为吞咽困难, 胸骨后疼痛, 消瘦和发热等, 这些症状与食管平滑肌瘤、食管癌比较无特异性, 术前诊断较困难。

1 病例报告

男, 38岁, 以吞咽困难6 mo, 腹胀2 mo入院。病程中伴有发热, 咳嗽, 体质量减轻5 kg。查体: 腹膨隆, 揉面感, 轻压痛, 移动性浊音(+)。辅助检查: PPD一般阳性; CRP 35.8 μg/L; 血沉82 mm/h; 腹水检查白细胞1 360个/μL, 分叶15%, 单核85%, 李凡他(+), LDH 468 IU/L, 腹水脱落细胞3次均(-)。肺CT: 双肺中等量胸水, 双肺下斑片状影, 考虑腹水压迫所致; 腹部B超大量腹水, 肝大, 脾大; 胃镜: 距门齿30 cm处见2.0 cm×2.0 cm不规则黏膜隆起伴溃疡, 考虑食管癌。病理: 黏膜息肉样增生, 坏死肉芽组织形成, 黏膜下见多个结核样结节, 周围见大量炎症细胞浸润, 另见炎性渗出物。病理诊断: 食管结核。经抗结核治疗2 wk后始吞咽困难、腹胀明显缓解, 腹水量显著减少, 提

示抗结核治疗效果良好. 最后诊断为食管结核合并结核性腹膜炎.

2 讨论

食管结核发病率较低, 对死于结核病的患者进行病理解剖, 合并有食管结核者仅见于0.04%-0.2%^[2]. 食管结核好发于食管中段, 其次是下段、上段. 食管结核临床表现多种多样, 最常见的症状为吞咽困难, 出现于75%的食管结核患者^[3], 其次为胸骨后疼痛. 此外, 全身表现可有低热、乏力、体质量减轻等结核感染中毒症状, 因此有时容易与食管癌混淆^[4]. 如果未能及时诊断与处理, 可产生一些并发症, 如食管-气管瘘或食管-支气管瘘.

食管结核胃镜表现多种多样, 溃疡、隆起和狭窄性病变最常见. 溃疡常表浅, 大小不一、单发或多发, 基底成灰白色, 周围黏膜有黄色小结节^[5,6]. 内镜下活检是食管结核重要的诊断手段, 但阳性率仅40%左右, 其典型的表现为上皮肉芽肿及干酪样坏死物, 活检组织进行抗酸染色, 若为阳性结果则可确诊. 内镜检查对于判断病变部位有较大帮助, 但确诊存在一定难度. 虽然内镜下活检是手术前最好的确诊手段, 但镜下活检因取材影响, 常不易取到干酪样坏死组织, 涂片也较少发现结核杆菌, 常常难以确诊. 内镜检查可以直接观察病变, 病理活检查可以直接发现干酪样肉芽肿, 偶尔可找到抗酸杆菌, 但镜下病理活检最重要的目的是排除恶性病变的存在. 酶联免疫吸附试验对胃肠道结核的敏感性可达到80%左右, 如果活检未能确定特异性改变, PCR细胞学检查对诊断可能有帮助^[7]. 超声内镜可发现食管壁增厚, 纵膈淋巴结穿刺活检也是一种诊断方法^[8]. 我们在复习文献基础上总结经验, 诊断食管结核时注意以下几点有助于诊断: (1)食管结核最常见的临床表现是吞咽困

难, 其次是胸骨后疼痛, 此外有低热、乏力、体质量减轻等症状, 容易与食管癌混淆. 但是食管结核吞咽困难常不如食管癌明显, 注意吞咽障碍症状的进展过程中有无结核中毒症状的出现; (2)在怀疑食管结核时, 必须做结核病相关检查, 如PPD试验、血清结核抗体等检查, 同时应尽量完善胸部CT, 胸腰椎X线等检查, 注意食管周围如肺、纵隔或脊柱是否并存结核. 尽管这些检查并非诊断食管结核的金标准, 但动态观察有助于进行鉴别诊断; (3)注意观察内镜下的不同表现, 食管结核在内镜下可见病变部位的上、下边界与正常食管分界不清楚, 而食管癌或食管平滑肌瘤的上、下边界与正常食管分界清楚; (4)对反复数次活检已排除恶性病变者可考虑食管结核的可能性.

3 参考文献

- 1 Munn S. Pseudoazygos lobe caused by lymph node pneumatocele. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 310-313
- 2 Fujiwara Y, Osugi H, Takada N, Takemura M, Lee S, Ueno M, Fukuhara K, Tanaka Y, Nishizawa S, Kinoshita H. Esophageal tuberculosis presenting with an appearance similar to that of carcinoma of the esophagus. *J Gastroenterol* 2003; 38: 477-481
- 3 Vahid B, Huda N, Esmaili A. An unusual case of dysphagia and chest pain in a non-HIV patient: esophageal tuberculosis. *Am J Med* 2007; 120: e1-e2
- 4 Jain SK, Jain S, Jain M, Yaduvanshi A. Esophageal tuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 287-291
- 5 Leung VK, Chan WH, Chow TL, Luk IS, Chau TN, Loke TK. Oesophageal tuberculosis mimicking oesophageal carcinoma. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 473-476
- 6 Abid S, Jafri W, Hamid S, Khan H, Hussainy A. Endoscopic features of esophageal tuberculosis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 759-762
- 7 李向楠, 潘雪, 张春阳, 程会芳, 赵芳, 杨忠信. 食管结核7例诊治分析. *中国误诊学杂志* 2009; 9: 42-44
- 8 Han XM, Yang JM, Xu LH, Nie LM, Zhao ZS. Endoscopic ultrasonography in esophageal tuberculosis. *Endoscopy* 2008; 40: 701-702

■同行评价

本文病例罕见, 对临床医师有参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

《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》(2008年版)内科学类的核心期刊、《中国学术期刊评价研究报告-RCES权威、核心期刊排行榜与指南》和

中国知识资源总库收录。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1998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。

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_{1/2}, Vmax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, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), $T_{\max}$, $C_{\max}$, Vd, $T_{1/2}$ CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 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% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

《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, 2008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: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 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 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1\,000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号

分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、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

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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认

《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。

为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿时间需要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、补充或删除时, 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>

2012年国内国际会议预告

2012-01-04/10

2011全国中医药创新发展学术交流大会

会议地点: 南宁市

联系方式: yxhy2000@163.com

2012-03-16/19

第三十二期全国超声诊断新进展暨介入超声高级研修班

会议地点: 北京市

联系方式: 13311335788@163.com

2012-03-22/25

2012年北京第六届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: cmameeting@163.com

2012-03-23/25

国际肝胆胰协会中国分会第五届全国学术研讨会

会议地点: 武汉市

联系方式: lilu19870509@163.com

2012-03-31

第二届国际消化道内镜活检和病理学诊断研讨会

会议地点: 杭州市

联系方式: fyanfei@sina.com

2012-04-06/08

2012年脂质代谢与器官损害国际学术研讨会

会议地点: 重庆市

联系方式: islt2012@yahoo.com.cn

2012-04-27/30

中华医学会2012年第十三届中华肝胆胰脾外科专业学术论坛

会议地点: 九江市

联系方式: zhgdwz@vip.163.com

2012-04-20/22

中国医学影像技术研究会第二十六次全国学术大会

会议地点: 济南市

联系方式: camit@vip.163.com

2012-05-26/31

2012年世界医学物理与生物医学工程大会

会议地点: 北京市

联系方式: info@wc2012.org

2012-06-01/03

2012中国北京超声医师学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: zhumin301@163.com

2012-06-15/17

第一届糖尿病大会、第二届内分泌与代谢大会

会议地点: 北京市

联系方式: medical585@163.com

2012-06-15/17

第九届全国抗菌药物临床药理学术会议

会议地点: 北京市

联系方式: doctorzhengbo@163.com; liyun1907@sina.com

2012-06-29/07-01

第二十四次全国中西医结合消化学术会议

会议地点: 宁波市

联系方式: qgzxyjhxh@163.com

2012-06-30/07-01

中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 哈尔滨市

联系方式: lilyjia@163.com

2012-07-01/31

第一届全国普通外科青年医师学术论坛

会议地点: 北京市

联系方式: cmacjs@cma.org.cn

2012-07-01/31

第二届全国普通外科手术技术学术会议

会议地点: 青岛市

联系方式: lining@126.com

2012-08-25/29

第八届世界华人药物化学研讨会暨第九届IUPAC化学生物学国际研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: liangren@bjmu.edu.cn

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

2012-09-14/16

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

2012-10-25/28

第13届亚太临床微生物暨感染病会议(APCCMI)

会议地点: 北京市

联系方式: bianxiaoxue@mpco.cn

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!

陈卫昌 教授

苏州大学附属第一医院消化内科

白爱平 副教授

南昌大学第一附属医院消化内科

白雪巍 副教授

哈尔滨医科大学第一临床医学院肝胆胰外科

陈建杰 主任医师

上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科

陈其奎 教授

中山大学附属第二医院消化内科

陈贻胜 教授

福建省立医院消化内科

陈治水 主任医师

中国人民解放军第211医院中医科

冯志杰 主任医师

河北医科大学第二医院消化内科

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

顾国利 副主任医师

中国人民解放军空军总医院普通外科

莫卫东 教授

安徽省立医院肝胆外科

姜春萌 教授

大连医科大学附属第二医院消化科

李革 副教授

延边大学附属医院普外1科

李胜 研究员

山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

李瑜元 教授

广州市第一人民医院内科

刘丽江 教授

江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

禄韶英 副主任医师

西安交通大学医学院第一附属医院普外科11病区

倪润洲 教授

南通大学附属医院消化内科

邱伟华 副主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

沈克平 主任医师

上海龙华医院肿瘤五科

谭晓冬 副教授

中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

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

王娅兰 教授

重庆医科大学基础医学院病理教研室

王振宁 教授

中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

吴泰璜 教授

山东省立医院肝胆外科

肖恩华 教授

中南大学湘雅二医院放射教研室

薛东波 教授

哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科

杨桦 教授

中国人民解放军第三军医大学新桥医院普通外科

周南进 研究员

江西省医学科学研究所

邹小明 教授

哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科