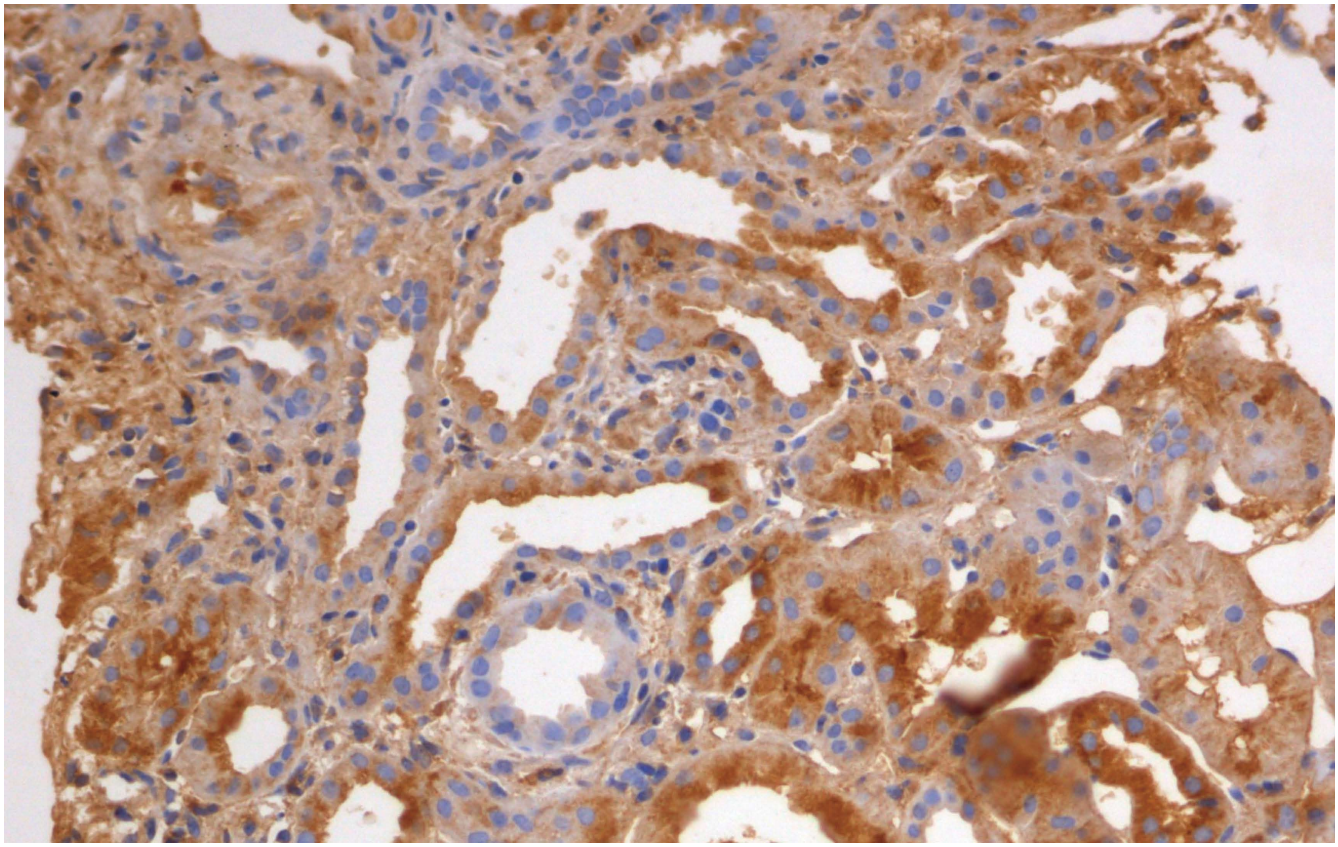
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

# WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2013 年 4 月 8 日　第 21 卷　第 10 期　(Volume 21 Number 10)



10/2013

《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(中国科技核心期刊)》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《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录.

ISSN 1009-3079
10>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一三年四月八日
第二十一卷
第十期

# 世界华人消化杂志®

## 编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com


《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由485位专家组成，分布在30个省市，自治区，特别行政区．其中，上海市81位、北京市71位、广东省40位、江苏省39位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位．


### 总顾问

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

### 名誉主编

潘伯荣教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

#### 消化外科学

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

# 世界华人消化杂志®

## 编辑委员会


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

### 消化感染病学

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

### 消化中医药学

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

### 消化肿瘤学

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

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

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

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

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

### 消化病理学

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

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目　次 ●　2013 年 4 月 8 日　第 21 卷　第 10 期　(总第414期)


## 临床研究


845 TRPC和CHRM在人类胃肠道间质瘤中的表达
徐昕, 王邦茂, 俞清翔, 孙超

851 Foxp3在乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中的表达及其意义
詹欣宇, 肖琳, 张泽高, 银皓, 鲁晓擘, 张跃新

858 基于去唾液酸糖蛋白受体的循环肝癌细胞磁性分选检测法及其改良
余锋, 陈磊, 徐文, 曹璐, 张妤, 施乐华, 殷正丰


## 文献综述


865 胃癌和大肠癌TS基因多态性的研究进展
李厚强, 余英豪

873 肝星状细胞与转移性肝肿瘤
徐向南, 肖永胜, 樊嘉

880 急性胰腺炎的评分系统
王东旭, 林连捷, 郑长青

886 从“肺与大肠相表里”理论谈COPD和IBD病理过程的肺肠串扰
刘元, 王新月


## 研究快报


894 miRNA干扰Rap1对肝癌细胞凋亡的影响
甘平, 查勇, 姚乾, 陈真, 谭晶


## 临床经验


899 新疆伊犁哈萨克族自治州10年食管癌内镜诊断476例
刘晓燕, 陈卫刚, 郑勇, 齐翠花, 赵强, 韩玉胜, 窦玉勤

904 年龄与胃食管反流病的关系
裴艳香, 尚占民, 郝建宇

908 组织黏合剂治疗胃底静脉曲张术后再出血的相关因素
田念念, 向慧玲, 吕洪敏, 王芳, 聂新华

915 胃肿瘤MSCT表现及其临床病理特征分析56例
林秉淞

920 胰腺实性假乳头状瘤的超声诊断及误诊相关因素
周爱香, 陈伟, 李凌, 李保田, 阴海霞, 屈娟娟, 李成群

925 特殊副脾的CT与MRI征象
彭俊红, 刘松, 周利华, 郭俊林, 王慧明

931 小肠黏液样脂肪肉瘤的临床病理特点
方三高, 马强, 马瑜, 李艳青, 曾英, 肖华亮

936 丹参多酚酸盐对溃疡性结肠炎的疗效
林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕

940 免疫微生态营养替代传统肠道准备在微创治疗结直肠癌中的应用
丁宏达, 苏琪, 殷红专

945 系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻的临床特点及预后
杨敏, 梁胜翔, 周润华, 莫汉有

| | |
|---|---|
| 附　　录 | Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知<br>Ⅰ　2013年国内国际会议预告 |
| 志　　谢 | Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委 |
| 消　　息 | 857　《世界华人消化杂志》正文要求<br>864　《世界华人消化杂志》修回稿须知<br>872　中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775<br>879　《世界华人消化杂志》出版流程<br>885　《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)<br>903　中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873<br>914　《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号<br>919　《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊<br>924　百世登出版集团推出12种开放获取生物医学期刊全部被PubMed和PMC收录<br>930　《世界华人消化杂志》参考文献要求<br>935　《世界华人消化杂志》栏目设置<br>944　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费 |
| 封面故事 | 詹欣宇，肖琳，张泽高，银皓，鲁晓璧，张跃新. Foxp3在乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 851-857<br>URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/851.asp<br>DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.851 |
| 本期责任人 | 编务 马帅; 送审编辑 闫晋利，鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 黄新珍; 形式规范审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编辑 马连生 |



世界華人消化雜志

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2013-04-08
原刊名 新消化病学杂志

**期刊名称**
世界华人消化杂志

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



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



**编辑部**
田滢, 主任
《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: 010-59080035
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

**出版**
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Co., Limited
Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

**制作**
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: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

《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.

**定价**
每期68.00元 全年36期2448.00元



© 2013年版权归Baishideng所有

World Chinese Journal of Digestology

# April 2013 Contents in Brief Volume 21 Number 10


**CLINICAL RESEARCH**

845 Expression of transient receptor potential channels and cholinergic muscarinic acetylcholine receptors in human gastrointestinal stromal tumors
*Xu X, Wang BM, Yu QX, Sun C*

851 Significance of expression of forkhead/winged helix transcription factor in HBV-associated glomerulonephrititis
*Zhan XY, Xiao L, Zhang ZG, Yin H, Lu XB, Zhang YX*

858 Detection of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using an improved asialoglycoprotein receptor-based separation method
*Yu F, Chen L, Xu W, Cao L, Zhang Y, Shi LH, Yin ZF*

**REVIEW**

865 TS gene polymorphisms in gastric cancer and colorectal cancer
*Li HQ, Yu YH*

873 Hepatic stellate cells and metastatic liver neoplasms
*Xu XN, Xiao YS, Fan J*

880 Acute pancreatitis scoring systems
*Wang DX, Lin LJ, Zheng CQ*

886 Pulmonary-intestinal crosstalk in the pathological process of COPD and IBD: A perspective from the lung and the large intestine being interior-exteriorly related theory
*Liu Y, Wang XY*

**RAPID COMMUNICATION**

894 miRNA interference-mediated Rap1 gene silencing increases apoptosis in hepatocellular carcinoma cell line HepG2
*Gan P, Zha Y, Yao Q, Chen Z, Tan J*

**CLINICAL PRACTICE**

899 Endoscopic diagnosis of esophageal carcinoma inYili Kazak Autonomous Prefecture in Xinjiang over the past ten years: An analysis of 476 cases
*Liu XY, Chen WG, Zheng Y, Qi CH, Zhao Q, Han YS, Dou YQ*

904 Relationship between age and gastroesophageal reflux disease
*Pei YX, Shang ZM, Hao JY*

908 Factors affecting re-bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices
*Tian NN, Xiang HL, Lv HM, Wang F, Nie XH*

915 MSCT manifestations and pathological features of gastric tumors: An analysis of 56 cases
*Lin BS*

920 Ultrasonic diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Causes of misdiagnosis
*Zhou AX, Chen W, Li L, Li BT, Yin HX, Qu JJ, Li CQ*

925 CT and MRI characteristics of special types of accessory spleen
*Peng JH, Liu S, Zhou LH, Guo JL, Wang HM*

931 Clinicopathologic features of myxoid liposarcoma of the small intestine
*Fang SG, Ma Q, Ma Y, Li YQ, Zeng Y, Xiao HL*

936 Therapeutic effect of salvianolate against ulcerative colitis
*Lin H, Dong Y, Fei ZY, Chen XT, Wang RW, Chen QF, Xu Y*

940 Use of immune micro-ecological nutrition as an alternative to traditional bowel preparation in minimally invasive treatment of colorectal cancer
*Ding HD, Su Q, Yin HZ*

945 Clinical characteristics and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with intestinal pseudo-obstruction
*Yang M, Liang SX, Zhou RH, Mo HY*

| | |
|---|---|
| **APPENDIX** | Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors of *World Chinese Journal of Digestology*<br>Ⅰ Meeting events calendar in 2013 |
| **ACKNOWLEDGMENT** | Ⅰ Acknowledgments to reviewers of *World Chinese Journal of Digestology* |
| **COVER** | *Zhan XY, Xiao L, Zhang ZG, Yin H, Lu XB, Zhang YX*. Significance of expression of forkhead/winged helix transcription factor in HBV-associated glomerulonephrititis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 851-857<br>URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/851.asp<br>DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.851 |
| **RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE** | Assistant Editor: *Shuai Ma* Review Editor: *Jin-Li Yan, Ya-Jing Lu* Electronic Page Editor: *Jin-Li Yan*<br>English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Xin-Zhen Huang* Proof Editor: *Ying Tian*<br>Layout Editor: *Lian-Sheng Ma* |



**Indexed/Abstracted by** Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica, Abstract Journals and Digital Object Identifier

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993
**Renamed** on January 25, 1998
**Publication date** April 8, 2013

**NAME OF JOURNAL**
*World Chinese Journal of Digestology*

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



**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, Hang-zhou 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



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

**PUBLISHER**
Baishideng Publishing Group Co., Limited
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpg@baishideng.com
http://www.wjgnet.com

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

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



**COPYRIGHT**
© 2013 Baishideng. Articles published by this Open Access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**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.

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 845-850
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# TRPC和CHRM在人类胃肠道间质瘤中的表达

徐 昕, 王邦茂, 俞清翔, 孙 超

徐昕, 王邦茂, 俞清翔, 孙超, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
徐昕, 主要从事胃肠动力与消化系肿瘤的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81000157
**作者贡献分布:** 此课题由徐昕、王邦茂及俞清翔设计; 免疫组织化学实验由徐昕与孙超完成; 论文写作由徐昕与王邦茂完成.
**通讯作者:** 王邦茂, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. gi.tmuh@sohu.com
收稿日期: 2012-11-27 修回日期: 2013-01-04
接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-04-08

## Expression of transient receptor potential channels and cholinergic muscarinic acetylcholine receptors in human gastrointestinal stromal tumors

Xin Xu, Bang-Mao Wang, Qin-Xiang Yu, Chao Sun

Xin Xu, Bang-Mao Wang, Qin-Xiang Yu, Chao Sun, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81000157
Correspondence to: Bang-Mao Wang, Professor, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. gi.tmuh@sohu.com
Received: 2012-11-27 Revised: 2013-01-04
Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of transient receptor potential channels (TRPCs) and cholinergic muscarinic acetylcholine receptors (CHRMs) in human gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

**METHODS:** Immunohistochemical method was used to detect the expression of TRPC and CHRM in GISTs.

**RESULTS:** GISTs expressed TRPC1, TRPC3, CHRM2 and CHRM3, and the positive rate was 57.5%, 47.5%, 22.5% and 55.0%, respectively. The expression levels of TRPC and CHRM decreased as the malignant potential grade of biological behaviors GISTs increased.

**CONCLUSION:** Our finding that GISTs express TRPC1, TRPC3, CHRM2 and CHRM3 provides new evidence for the origination of GIST from interstitial cells of Cajal.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Interstitial cells of Cajal; Transient receptor potential channels; Cholinergic muscarinic acetylcholine receptors

Xu X, Wang BM, Yu QX, Sun C. Expression of transient receptor potential channels and cholinergic muscarinic acetylcholine receptors in human gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 845-850
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/845.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.845

## 摘要

**目的:** 探讨瞬时受体电位通道(transient receptor potential channels, TRPC)和胆碱能毒蕈碱受体(muscarinic acetylcholine receptors, CHRM)在人类胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)中的表达及相关性.

**方法:** 以免疫组织化学的方法检测TRPC及CHRM在GIST肿瘤细胞中的表达及相关性分析.

**结果:** 人类GIST细胞中存在TRPC1、TRPC3、CHRM2、CHRM3的表达, 阳性率分别为57.5%、47.5%、22.5%、55.0%, 且随着GIST生物学行为恶性潜能分级的增高其表达水平分别下降.

**结论:** 本研究证明人类GIST细胞中存在TRPC和CHRM的表达, 为GIST起源于Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)提供了新的证据, 为GIST是否保留了部分ICC的胃肠起搏和介导神经递质传递功能奠定了基础.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 胃肠道间质瘤; Cajal间质细胞; 瞬时受体电位通道; 胆碱能毒蕈碱受体

**■背景资料**
胃肠道间质瘤(GIST)是消化系最常见的间叶组织源性肿瘤, 年发病率为1.2-1.4/10万. GIST具有潜在恶性的生物学行为, 目前普遍认为GIST起源于Cajal间质细胞(ICC)或向ICC分化的潜能干细胞. ICC是一类特殊的介于神经细胞与成纤维细胞之间的间质细胞, 通过发挥胃肠道基本电节律的起搏和介导神经递质传递的功能而调控胃肠道动力.

**■同行评议者**
陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■研发前沿
本研究通过检测瞬时受体电位通道(TRPC)及胆碱能毒蕈碱受体(CHRM)在人类GIST肿瘤细胞中的表达情况，分析TRPC及CHRM表达与GIST临床病理学特征的相关性，探讨人类GIST肿瘤细胞是否在其分化发展过程中保留了ICC发挥胃肠起搏和介导神经递质传递功能的关键结构，旨在为进一步研究GIST肿瘤细胞的电生理学特性奠定基础.

**核心提示**: 本研究首次探讨了人类胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)中瞬时受体电位通道和胆碱能毒蕈碱受体表达的相关性. 不仅为GIST起源于Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)或向ICC分化的潜能干细胞提供了佐证; 也提示GIST细胞很可能保留了ICC的部分生物学活性, 推测其具备细胞兴奋性和神经递质介导的功能.

徐昕, 王邦茂, 俞清翔, 孙超. TRPC和CHRM在人类胃肠道间质瘤中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 845-850 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/845.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.845

## 0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系最常见的间叶组织源性肿瘤, 年发病率为1.2-1.4/10万[1], 目前普遍认为GIST起源于Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)或向ICC分化的潜能干细胞[2]. ICC通过发挥胃肠道基本电节律的起搏和介导神经递质传递的功能而调控胃肠道动力, 而研究证实瞬时受体电位通道(transient receptor potential channels, TRPC)和胆碱能毒蕈碱受体(muscarinic acetylcholine receptors, CHRM)为ICC发挥以上作用的相关结构蛋白. 本研究旨在探讨TRPC和CHRM在GIST细胞中的表达及相关性分析, 探讨人类GIST细胞是否保留了ICC发挥胃肠起搏和介导神经递质传递功能的相关结构.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-01/2010-12我院病理科资料完整、诊断明确的40例GIST标本. 对照组为40例胃肠道平滑肌瘤标本. 一抗及SABC免疫组织化学染色试剂盒均为武汉博士德生物公司产品.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法: 40例GIST标本均经10%甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, HE染色和免疫组织化学染色. 免疫组织化学染色采用SABC法, 分别标记TRPC1、TRPC3、CHRM2和CHRM3. 阴性对照采用抗体稀释液代替一抗, 阳性对照采用已知的胃肠道平滑肌瘤组织标本. 免疫组织化学结果分析标准: TRPC1、TRPC3、CHRM2和CHRM3受体阳性表达棕黄色颗粒定位于胞膜或胞浆. 反应强度划分为4级: 阴性(-), 瘤细胞无阳性反应或阳性数<10%; 弱阳性(+), 瘤细胞阳性数10%-25%; 中度阳性(++), 瘤细胞阳性数25%-50%; 强阳性(+++), 瘤细胞阳性数≥50%.

1.2.2 GIST生物学行为恶性潜能分级标准[3]: 极低风险性: 肿块最大直径<2 cm, 核分裂相<5/50 HPF; 低风险性: 肿块最大直径2-5 cm, 核分裂相<5/50 HPF; 中风险性: 肿块最大直径5-10 cm, 核分裂相<5/50 HPF或最大直径<5 cm, 核分裂相6-10/50 HPF; 高风险性: 肿块任何大小、核分裂相>10/50 HPF或肿块最大直径>10 cm或肿块最大直径>5 cm, 核分裂相>5/50 HPF.

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件, 应用$\chi^2$检验精确概率法, $P<0.05$认为有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床资料 本组GIST 40例, 其中男19例, 女21例, 年龄26-73岁, 平均54.6岁, 中位年龄53.5岁. 其中16例以不同程度的消化道出血为主要临床表现, 13例表现为腹胀、上腹不适、消化不良等非特异性消化系症状, 6例表现为腹痛, 5例无任何症状仅为内镜检查时偶然发现.

2.2 病理组织学表现 本组GIST 40例, 位于胃21例, 小肠15例, 食管4例, 均无转移灶. 肿瘤最大直径为0.4-15.0 cm, 平均5.3 cm. 大多数GIST肿瘤呈膨胀性生长、无包膜, 切面灰白、实性、质韧. 镜检下肿瘤细胞形态有2种: 一种为梭形, 核呈杆状, 两端尖或钝圆, 胞浆略嗜酸性或嗜碱性, 排列呈交叉束状、漩涡状、车辐状; 一种为上皮样细胞呈圆形或多角形, 核圆, 胞浆丰富淡染, 常见空泡形成, 呈弥漫片状、巢索状排列. 本组40例GIST肿瘤标本, 27例为梭形细胞型, 4例为上皮样细胞型, 9例为混合型. 根据GIST生物学行为恶性潜能分级标准, 本组极低风险性9例, 低风险性11例, 中风险性10例, 高风险性10例.

2.3 免疫组织化学结果

2.3.1 TRPC和CHRM在GIST中的表达: 本组40例GIST中TRPC1表达阳性率57.5%(图1A), TRPC3表达阳性率47.5%(图1B). 阳性颗粒主要定位于胞质和胞膜, 呈棕黄色颗粒分布, 大多表现为弱阳性及中度阳性表达. 与对照组胃肠道平滑肌瘤相比, GIST组TRPC表达水平相对较高, 差异有统计学意义($\chi^2=5.051$, $P<0.05$; $\chi^2=4.381$, $P<0.05$).

本组40例GIST中CHRM2表达阳性率22.5%(图1C), CHRM3表达阳性率55.0%(图1D). 阳性颗粒主要定位于胞质和胞膜, 呈棕黄色颗粒分布, 大多表现为弱阳性及中度阳性表达. 与对照组胃肠道平滑肌瘤相比, GIST组CHRM蛋白表达水平较对照组表达水平相对较高, 差异

■相关报道
Furuzonoc等分离GIST细胞进行培养后, 应用全细胞膜片钳技术显示GIST细胞存在电压依赖性外向电流; 细胞内$Ca^{2+}$浓度测量显示GIST细胞具有自发振荡样改变, 认为GIST细胞保留了一些ICC起搏活性的离子机制.

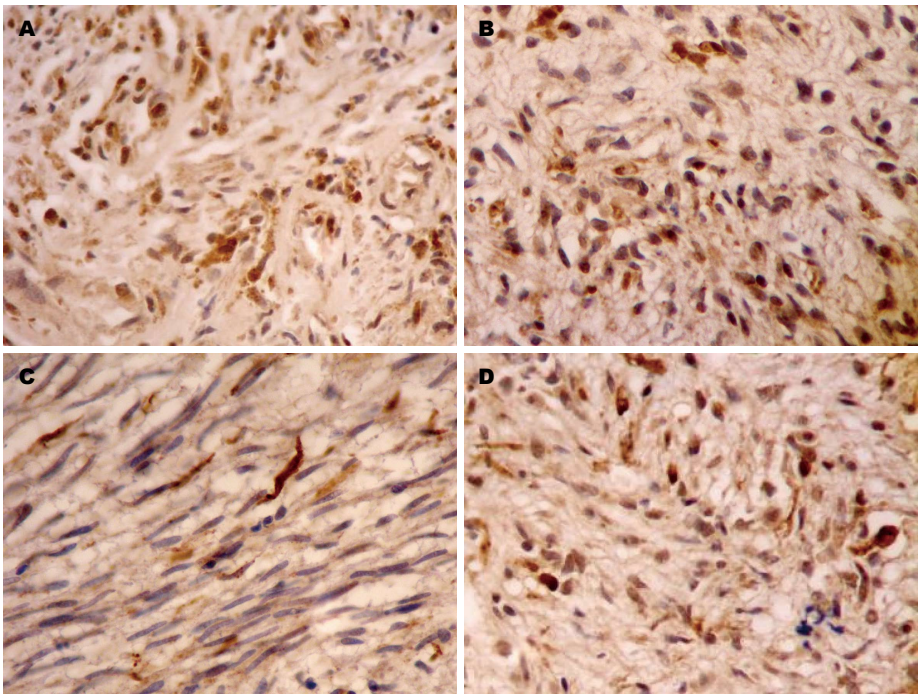



图 1 TRPC1, TRPC3, CHRM2, CHRM3在GIST中的表达(×400). A: TRPC1; B: TRPC3; C: CHRM2; D: CHRM3. TRPC: 瞬时受体电位通道; CHRM: 胆碱能毒蕈碱受体; GIST: 胃肠道间质瘤.

■应用要点
GIST保留了ICC发挥起搏胃肠道慢波运动和介导神经递质传递功能的结构, 那么, GIST很可能具备自律性电活动的生物学功能, 从而影响胃肠道正常慢波活动, 进一步影响正常的胃肠肌电活动. 因此, 本研究可能为功能性胃肠病的病因学研究和治疗开辟一条全新的思路.

有统计学意义($\chi^2$ = 4.679, $P$<0.05; $\chi^2$ = 5.920, $P$<0.05).

2.3.2 TRPC和CHRM与GIST临床病理特征的关系: 根据GIST临床病理学特征进行分类分组, 结果得出: TRPC在GIST性别分组和不同年龄分组中表达无显著性差异($P$>0.05); 就GIST肿瘤部位而言, 胃内GIST较食管和小肠GIST, 表达TRPC相对较高, 差异有统计学意义($\chi^2$ = 6.369、5.600, $P$<0.05); 就组织学类型而言, 梭形细胞型GIST较上皮细胞型和混合型GIST表达TRPC相对较高, 差异有统计学意义($\chi^2$ = 4.856、4.495, $P$<0.05); 就生物学行为恶性潜能分级而言, 极低危险度和低危险度GIST相对于中危险度和高危险度GIST, 表达TRPC较高, 差异有显著统计学意义($\chi^2$ = 8.286、14.545, $P$<0.01, 表1).

CHRM在GIST性别分组和不同年龄分组中表达差异无显著性($P$>0.05); 胃内GIST较食管和小肠GIST、CHRM3表达量较高, 差异有统计学意义($\chi^2$ = 4.822, $P$<0.05); 梭形细胞型GIST中CHRM3的表达量较上皮细胞型和混合型GIST中的高, 差异有统计学意义($\chi^2$ = 7.636, $P$<0.01); 极低危险度和低危险度GIST相对于中危险度和高危险度GIST、CHRM的表达量高, 差异有显著统计学意义($\chi^2$ = 7.025、10.101, $P$<0.01, 表2).

## 3 讨论

GIST是一种常见的消化系间叶组织源性肿瘤, 年发病率为1.2-1.4/10万[1], 占消化系所有恶性肿瘤的1%-3%[4]. GIST微小瘤, 可伴发于散发性GIST或仅在胃肠道术后标本或尸检中偶然发现, 检出率达9.1%-35.0%[5-8]. GIST可发生于全胃肠道, 主要位于胃, 其次为小肠, 少数发生于结直肠及食管, 临床症状主要包括消化道出血、腹痛、腹胀、腹部不适、肠梗阻及非特异性乏力体重减轻等[9]. 目前普遍认为GIST为起源于ICC或多潜能干细胞向ICC分化的肿瘤[2], ICC是一类特殊的胃肠道间质细胞, 呈网状结构分布于胃肠道肌层之间, 负责胃肠道基本电节律的起搏及介导神经递质的传递[10]. ICC产生起搏电流的机制目前主要认为其与细胞内三磷酸肌醇介导的钙库、线粒体和细胞膜上的非选择性阳离子通道3者有关[11], 而TRPC为其中重要的非选择性阳离子通道之一[12]. ICC的另一功能是接受肠神经系统神经元的信号传递, 神经冲动可通过ICC传至平滑肌, 并引发胃肠平滑肌细胞的收缩. 细胞分离和培养发现, ICC细胞膜上可表达多种受体如CHRM、神经激肽受体、血管活性肠肽受体等[13].

目前普遍认为GIST为起源于ICC或多潜能干细胞向ICC分化的肿瘤, 且有研究认为弥漫性ICC增生即为GIST的瘤前形式[6]. 二者不仅具有相似的细胞超微结构, 共同表达KIT和CD34, 而ICC是胃肠道中唯一表达KIT和CD34的细胞. 新近发现干蛋白、PKθ也可同时在ICC和GIST表达, 钾离子通道基因KCNK3、KCNK2亦同时表达于ICC和GIST[14]. DOG1是新近发现表达于

■名词解释
瞬时受体电位通道家族：近年来发现存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道，主要通透钙离子、钠离子和镁离子. TRP通道的人类同源物TRPC及其他类似物，构成TRP通道超家族，包括以下几个型：TRPC、TRPV、TRPM、TRPP、TRPML和TRPA. 最新研究结果证实，TRPC通道可能是钙库操控的离子通道中的一种，是细胞转运钙离子的新通道.

表 1 TRPC与GIST临床病理特征的关系

| 临床病理特征 | n | TRPC1 | | | | | TRPC3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | – | + | ++ | +++ | n(%) | – | + | ++ | +++ | n(%) |
| 性别 | | | | | | | | | | | |
| 男 | 19 | 8 | 4 | 5 | 2 | 11(57.9) | 10 | 4 | 3 | 2 | 9(47.4) |
| 女 | 21 | 9 | 4 | 6 | 2 | 12(57.1) | 11 | 5 | 2 | 3 | 10(47.6) |
| 年龄(岁) | | | | | | | | | | | |
| ＜54 | 20 | 9 | 3 | 6 | 2 | 11(55.0) | 11 | 3 | 3 | 3 | 9(45.0) |
| ≥54 | 20 | 8 | 5 | 5 | 2 | 12(60.0) | 10 | 6 | 2 | 2 | 10(50.0) |
| 部位 | | | | | | | | | | | |
| 食管 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0(0.0) | 3 | 0 | 1 | 0 | 1(25.0) |
| 胃 | 21 | 4 | 6 | 8 | 3 | 17(80.9) | 7 | 7 | 3 | 4 | 14(66.7) |
| 小肠 | 15 | 9 | 2 | 3 | 1 | 6(40.0) | 11 | 2 | 1 | 1 | 4(26.7) |
| 组织学 | | | | | | | | | | | |
| 梭型 | 27 | 7 | 7 | 9 | 4 | 20(74.1) | 10 | 8 | 4 | 5 | 17(62.9) |
| 上皮型 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0(0.0) | 3 | 0 | 1 | 0 | 1(0.0) |
| 混合型 | 9 | 6 | 1 | 2 | 0 | 3(33.3) | 8 | 1 | 0 | 0 | 1(11.1) |
| 风险分级 | | | | | | | | | | | |
| 极低 | 9 | 2 | 2 | 2 | 3 | 7(77.8) | 2 | 2 | 2 | 3 | 7(77.8) |
| 低 | 11 | 2 | 3 | 5 | 1 | 9(81.8) | 3 | 4 | 2 | 2 | 8(72.7) |
| 中等 | 10 | 5 | 2 | 3 | 0 | 5(50.0) | 7 | 2 | 1 | 0 | 3(30.0) |
| 高 | 10 | 8 | 1 | 1 | 0 | 2(20.0) | 9 | 1 | 0 | 0 | 1(10.0) |

TRPC: 瞬时受体电位通道; GIST: 胃肠道间质瘤.

表 2 CHRM与GIST临床病理特征的关系

| 临床病理特征 | n | CHRM2 | | | | | CHRM3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | – | + | ++ | +++ | n(%) | – | + | ++ | +++ | n(%) |
| 性别 | | | | | | | | | | | |
| 男 | 19 | 15 | 2 | 2 | 0 | 4(21.1) | 8 | 4 | 3 | 4 | 11(57.9) |
| 女 | 21 | 16 | 2 | 3 | 0 | 5(23.8) | 10 | 3 | 4 | 4 | 11(52.3) |
| 年龄(岁) | | | | | | | | | | | |
| ＜54 | 20 | 15 | 2 | 3 | 0 | 5(25.0) | 10 | 3 | 4 | 3 | 10(50.0) |
| ≥54 | 20 | 16 | 2 | 2 | 0 | 4(20.0) | 8 | 4 | 3 | 5 | 12(60.0) |
| 部位 | | | | | | | | | | | |
| 食管 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0(0.0) | 4 | 0 | 0 | 0 | (0.0) |
| 胃 | 21 | 14 | 2 | 5 | 0 | 7(33.3) | 5 | 5 | 4 | 7 | 16(76.2) |
| 小肠 | 15 | 13 | 2 | 0 | 0 | 2(13.3) | 9 | 2 | 3 | 1 | 6(40.0) |
| 组织学 | | | | | | | | | | | |
| 梭型 | 27 | 19 | 4 | 4 | 0 | 8(29.6) | 8 | 5 | 6 | 8 | 19(70.4) |
| 上皮型 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0(0.0) | 3 | 1 | 0 | 0 | 1(25.0) |
| 混合型 | 9 | 8 | 0 | 1 | 0 | 1(11.1) | 7 | 1 | 1 | 0 | 2(22.2) |
| 风险分级 | | | | | | | | | | | |
| 极低 | 9 | 6 | 1 | 2 | 0 | 3(33.3) | 2 | 3 | 1 | 3 | 7(77.8) |
| 低 | 11 | 6 | 2 | 3 | 0 | 5(45.5) | 2 | 2 | 3 | 4 | 9(81.8) |
| 中等 | 10 | 9 | 1 | 0 | 0 | 1(10.0) | 5 | 1 | 3 | 1 | 5(50.0) |
| 高 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0(0.0) | 9 | 1 | 0 | 0 | 1(10.0) |

CHRM: 胆碱能毒蕈碱受体; GIST: 胃肠道间质瘤.

GIST的一种钙离子调节相关门控蛋白，对GIST的诊断具有特异性，而其在动物及人类胃肠道各

型ICC同样特异性表达, 也证实了ICC与GIST的高度同源性[15]. 本研究首次证实人类GIST细胞表达TRPC1、TRPC3、CHRM2、CHRM3蛋白, 如前所属TRPC和CHRM分别为ICC所表达且为发挥电节律起搏和传递功能的关键结构. 因此, 本研究首先为GIST起源于ICC提供了新的证据.

TRPC为近年来发现存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道[16], 为钙库操控离子通道的一种, 参与ICC胃肠起搏机制[17]. 研究发现, 当胞内钙库被耗竭时, TRPC会引起一个增强的内向电流, 并伴随着[$Ca^{2+}$]水平上升[18], 且胞内钙库上的三磷酸肌醇与TRPC有相互作用, 进而引起胞外钙内流[19,20]. Kim等[21]发现小鼠胃肠道ICC起搏机制与非选择性阳离子通道TRPC4、TRPM7密切相关, 而TRPC4$^{-/-}$小鼠慢波表现异常. Chen等[22]发现小鼠小肠ICC中TRPC1、TRPC4的mRNA水平表达增高. Furuzonoc等[23]发现人类GIST细胞表达TRPC1、TRPC3、TRPC6、TRPC7等离子通道蛋白, 认为GIST保留了ICC潜在起搏活性的离子机制. 胆碱能神经为肠神经系统最重要的神经调节之一, 肠神经系统释放乙酰胆碱激活CHRM, 作用于ICC进一步引起平滑肌的收缩[24]. 研究证实, 在ICC缺乏的情况下, 胃底和胃窦部对胆碱能兴奋引起的突触后神经反应被极大减弱或者消失[25,26], 而在野生型动物缺少ICC的胃窦部纵形肌层对胆碱能反应也是减弱的[27]. Ward等[28]报道小鼠胃肠道ICC上的CHRM可接受乙酰胆碱刺激, 从而介导胆碱能神经的调节. Kim等[29]发现胆碱能刺激可以增加胃窦部和体部ICC的起搏频率, 且其效应是由CHMR3介导的. Mckay等[30]最新发现接受胆碱能神经调节的ICC通过激活CHRM3及下游磷脂酶C, 可进一步影响细胞内钾离子电流, 从而影响ICC细胞的兴奋性.

可见, TRPC和CHRM分别为ICC发挥胃肠起搏和介导神经递质传递功能的重要受体蛋白. 本研究发现人类GIST表达有TRPC和CHRM, 且生物学行为恶性潜能分级越低危的GIST表达TRPC和CHRM相对较高. 由此可见, GIST为起源于ICC的肿瘤, 且在其分化发展过程中保留了ICC发挥功能的相关受体蛋白TRPC和CHRM, GIST肿瘤很可能亦保留了部分ICC发挥胃肠起搏和介导胃肠神经递质传递的功能, 从而影响胃肠道慢波运动; 且生物学行为恶性潜能分级越低危的GIST越可能更好的保留其来源细胞ICC的结构, 越可能具备细胞兴奋性而发挥影响胃肠道正常慢波活动的作用, 从而影响正常胃肠道慢波活动, 进一步引起胃肠道运动功能紊乱, 有待于进一步研究.

**■同行评价**
本文可能为功能性胃肠病的病因学研究和治疗开辟一条全新的思路, 具有一定的指导意义.

## 4 参考文献


1 Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829 [PMID: 15648083 DOI: 10.1002/cncr.20862]

2 Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000; 156: 1157-1163 [PMID: 10751339 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64984-X]

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

4 Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, Decouvelaere AV, Méeus P, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010; 103: 165-170 [PMID: 20588273 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605743]

5 Agaimy A, Wünsch PH. Sporadic Cajal cell hyperplasia is common in resection specimens for distal oesophageal carcinoma. A retrospective review of 77 consecutive surgical resection specimens. *Virchows Arch* 2006; 448: 288-294 [PMID: 16308708 DOI: 10.1007/s00428-005-0117-x]

6 Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113-120 [PMID: 17197927 DOI: 10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0]

7 Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, Hosoya Y, Nakajima T, Funata N. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527-1535 [PMID: 16996566 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.002]

8 Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, Pastrello C, Gallina G, Marzotto A, Sartor C, Barbareschi M, Cantaloni C, Messerini L, Bearzi I, Arrigoni G, Mazzoleni G, Fletcher JA, Casali PG, Talamini R, Maestro R, Dei Tos AP. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1480-1491 [PMID: 20861712 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ef7431]

9 Lamba G, Gupta R, Lee B, Ambrale S, Liu D. Current management and prognostic features for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 14 [PMID: 23210689 DOI: 10.1186/2162-3619-1-14]

10 Yin J, Chen JD. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1118-1129 [PMID:

18429936 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00352.x]
11 Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 307-343 [PMID: 16460275 DOI: 10.1146/annurev.physiol.68.040504.094718]
12 Liu HN, Ohya S, Furuzono S, Wang J, Imaizumi Y, Nakayama S. Co-contribution of IP3R and Ca2+ influx pathways to pacemaker Ca2+ activity in stomach ICC. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 15-26 [PMID: 15654067 DOI: 10.1177/0748730404269572]
13 Faussone-Pellegrini MS. Relationships between neurokinin receptor-expressing interstitial cells of Cajal and tachykininergic nerves in the gut. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 20-32 [PMID: 16563219 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00288.x]
14 Allander SV, Nupponen NN, Ringnér M, Hostetter G, Maher GW, Goldberger N, Chen Y, Carpten J, Elkahloun AG, Meltzer PS. Gastrointestinal stromal tumors with KIT mutations exhibit a remarkably homogeneous gene expression profile. *Cancer Res* 2001; 61: 8624-8628 [PMID: 11751374]
15 Gomez-Pinilla PJ, Gibbons SJ, Bardsley MR, Lorincz A, Pozo MJ, Pasricha PJ, Van de Rijn M, West RB, Sarr MG, Kendrick ML, Cima RR, Dozois EJ, Larson DW, Ordog T, Farrugia G. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1370-G1381 [PMID: 19372102 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2009]
16 Holzer P. TRP channels in the digestive system. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 24-34 [PMID: 20932260 DOI: 10.2174/138920111793937862]
17 Villereal ML. Mechanism and functional significance of TRPC channel multimerization. *Semin Cell Dev Biol* 2006; 17: 618-629 [PMID: 17158075 DOI: 10.1016/j.semcdb.2006.10.010]
18 Zitt C, Zobel A, Obukhov AG, Harteneck C, Kalkbrenner F, Lückhoff A, Schultz G. Cloning and functional expression of a human Ca2+-permeable cation channel activated by calcium store depletion. *Neuron* 1996; 16: 1189-1196 [PMID: 8663995 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80145-2]
19 Kiselyov K, Xu X, Mozhayeva G, Kuo T, Pessah I, Mignery G, Zhu X, Birnbaumer L, Muallem S. Functional interaction between InsP3 receptors and store-operated Htrp3 channels. *Nature* 1998; 396: 478-482 [PMID: 9853757 DOI: 10.1038/24890]
20 Trost C, Bergs C, Himmerkus N, Flockerzi V. The transient receptor potential, TRP4, cation channel is a novel member of the family of calmodulin binding proteins. *Biochem J* 2001; 355: 663-670 [PMID: 11311128]
21 Kim BJ, So I, Kim KW. The relationship of TRP channels to the pacemaker activity of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Smooth Muscle Res* 2006; 42: 1-7 [PMID: 16702759 DOI: 10.1540/jsmr.42.1]
22 Chen H, Ordög T, Chen J, Young DL, Bardsley MR, Redelman D, Ward SM, Sanders KM. Differential gene expression in functional classes of interstitial cells of Cajal in murine small intestine. *Physiol Genomics* 2007; 31: 492-509 [PMID: 17895395 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00113.2007]
23 Furuzono S, Ohya S, Inoue S, Nakao A, Imaizumi Y, Nakayama S. Inherent pacemaker function of duodenal GIST. *Eur J Cancer* 2006; 42: 243-248 [PMID: 16343893 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.024]
24 Ward SM, Beckett EA, Wang X, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1393-1403 [PMID: 10662830]
25 Beckett EA, Horiguchi K, Khoyi M, Sanders KM, Ward SM. Loss of enteric motor neurotransmission in the gastric fundus of Sl/Sl(d) mice. *J Physiol* 2002; 543: 871-887 [PMID: 12231645 DOI: 10.1113/jphysiol.2002.021915]
26 Beckett EA, McGeough CA, Sanders KM, Ward SM. Pacing of interstitial cells of Cajal in the murine gastric antrum: neurally mediated and direct stimulation. *J Physiol* 2003; 553: 545-559 [PMID: 14500772 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.050419]
27 Suzuki H, Ward SM, Bayguinov YR, Edwards FR, Hirst GD. Involvement of intramuscular interstitial cells in nitrergic inhibition in the mouse gastric antrum. *J Physiol* 2003; 546: 751-763 [PMID: 12563001 DOI: 10.1113/jphysiol.2002.033365]
28 Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. *Anat Rec* 2001; 262: 125-135 [PMID: 11146435 DOI: 10.1002/1097-0185(20010101)262:1<125::AID-AR1017>3.0.CO;2-I]
29 Kim TW, Koh SD, Ordög T, Ward SM, Sanders KM. Muscarinic regulation of pacemaker frequency in murine gastric interstitial cells of Cajal. *J Physiol* 2003; 546: 415-425 [PMID: 12527728 DOI: 10.1113/jphysiol.2002.028977]
30 McKay CM, Huizinga JD. Muscarinic regulation of ether-a-go-go-related gene K+ currents in interstitial cells of Cajal. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1112-1123 [PMID: 16946103 DOI: 10.1124/jpet.106.109322]

编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 851-857
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# Foxp3在乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中的表达及其意义

詹欣宇, 肖 琳, 张泽高, 银 皓, 鲁晓擘, 张跃新

詹欣宇, 肖琳, 张泽高, 银皓, 鲁晓擘, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
詹欣宇, 硕士, 主要从事慢性肝病及乙型肝炎相关性肾炎的临床研究.
新疆医科大学第一附属医院科研奖励基金资助项目
新疆维吾尔自治区重点学科(内科学)经费(传染病学学科建设专项基金)资助项目, No. 2004-2009
**作者贡献分布**: 此课题由肖琳与詹欣宇设计; 肖琳负责审校; 标本收集由詹欣宇完成; 研究过程与数据分析由詹欣宇、张泽高及银皓完成; 分析工具由鲁晓擘与张跃新提供; 本论文写作由詹欣宇完成.
**通讯作者**: 肖琳, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院感染科. xiaolin1220@yahoo.com.cn
收稿日期: 2013-01-30 修回日期: 2013-02-27
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Significance of expression of forkhead/winged helix transcription factor in HBV-associated glomerulonephrititis

Xin-Yu Zhan, Lin Xiao, Ze-Gao Zhang, Hao Yin, Xiao-Bo Lu, Yue-Xin Zhang

Xin-Yu Zhan, Lin Xiao, Ze-Gao Zhang, Hao Yin, Xiao-Bo Lu, Yue-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: the Science and Technology Research Fund Awarded by the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; and the Key Subject (Internal Medicine) Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Special Fund for Infectious Disease Discipline Construction), No. 2004-2009
Correspondence to: Lin Xiao, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xiaolin1220@yahoo.com.cn
Received: 2013-01-30 Revised: 2013-02-27
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression and possible role of forkhead/winged helix transcription factor (Foxp3) in the kidney tissue of patients with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis (HBV-GN).

**METHODS:** Patients who were pathologically diagnosed by renal biopsy were divided into three groups. Group A had HBV-GN ($n$ = 58), group B had HBsAg-negative nephritis ($n$ = 52), and group C consisted of HBV controls ($n$ = 24), whose serum was HBsAg-positive, renal tissue HBsAg-negative and creatinine slightly elevated but without renal lesion. Immunohistochemistry was utilized to detect the expression of Foxp3 protein in kidney tissue of patients.

**RESULTS:** (1) There was no significant difference in age ($F$ = 1.02, $P$ = 0.36), gender ($\chi^2$ = 1.09, $P$ = 0.57), ethnicity composition ($\chi^2$ = 0.04, $P$ = 0.98), serum creatinine ($F$ = 0.05, $P$ = 0.61), or alanineaminotransferase ($F$ = 0.06, $P$ = 0.76) among the three groups. However, there was a statistical difference between group A and group B in urine protein (> 0.3 g/24 h); (2) There was no significant difference in pathological type between groups A and B ($\chi^2$ = 1.08, $P$ = 0.99); however, the extent of tubular interstitial injury ($\chi^2$ = 9.15, $P$ = 0.027) was more serious in group A; (3) Foxp3, CD4, and CD25 proteins were expressed mainly in the tubulointerstitial tissue. There were significant differences in the number of Foxp3$^+$ lymphocyte, CD4$^+$ T cells and CD25$^+$ T cells per high-power field between group A and group B (3.41 ± 1.16 *vs* 3.52 ± 1.27; 3.12 ± 0.17 *vs* 2.78 ± 0.15; 2.9 ± 0.2 *vs* 3.09 ± 0.18, all $P$ < 0.05). The numbers of Foxp3$^+$ lymphocyte, CD4$^+$ T cells, and CD25$^+$ T cells per high-power field in groups A and B were significantly lower than those in group C (all $P$ < 0.05).

**CONCLUSION:** The occurrence and development of HBV-GN may be related to reduced expression of Foxp3 in regulatory T cells.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Forkhead/winged helix transcription factor; Foxp3; Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis/HBV-GN; Pathogenesis

Zhan XY, Xiao L, Zhang ZG, Yin H, Lu XB, Zhang YX. Significance of expression of forkhead/winged helix transcription factor in HBV-associated glomerulonephrititis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 851-857 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/851.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.851

**■背景资料**
CD4$^+$CD25$^+$调节性T细胞(Treg)是一群能抑制其他免疫细胞活化、增殖的T淋巴细胞, 其在维持自身内环境稳定, 防止自身免疫性疾病的发生、抑制移植排斥反应等疾病中发挥重要的保护作用, 其数量和功能的降低与多种自身免疫性疾病有关. Foxp3又称叉状头/翅膀状螺旋转录因子, 是目前确定为最特异的Treg细胞分子标记而用于当前研究, 亦是其发育和功能的关键分子.

**■同行评议者**
郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

■研发前沿
关于Foxp3,最近研究的热点是Foxp3在恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病、移植排斥反应的发生、发展中的作用及通过抑制或增加其表达等手段达到可能的免疫治疗效果.


## 摘要

**目的:** 研究叉状头/翅膀状螺旋转录因子(Foxp3)在乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-GN)肾组织中的表达及其意义.

**方法:** 所有病例经肾组织活检病理诊断. 分组: A组为乙型肝炎相关性肾炎组($n$ = 58例); B组为非乙型肝炎肾炎组($n$ = 52例); C组为HBV感染对照组($n$ = 24例), 患者血清HBsAg阳性、肾组织中HBsAg阴性, 血清肌酐轻度升高经肾组织活检排除肾炎. 利用免疫组织化学法检测3组患者肾组织Foxp3、CD4、CD25蛋白表达情况.

**结果:** (1)A、B、C 3组患者在年龄($F$ = 1.02, $P$ = 0.36)、性别($\chi^2$ = 1.09, $P$ = 0.57)、民族构成($\chi^2$ = 0.04, $P$ = 0.98)、血清肌酐($F$ = 0.05, $P$ = 0.61)、谷丙转氨酶($F$ = 0.06, $P$ = 0.76)等方面差异均无统计学意义; 但A组与B组尿蛋白(>0.3 g/24 h)差异有统计学意义($P$<0.05); (2)A组和B组病理类型构成比较差异无统计学意义($\chi^2$ = 1.08, $P$ = 0.99), 但肾小管间质损伤程度比较差异有统计学意义($\chi^2$ = 9.15, $P$ = 0.027), 且A组肾小管间质损伤程度较B组重; (3)Foxp3、CD4、CD25蛋白主要表达于肾小管间质; 在A组与B组肾小管间质中, 每高倍镜视野下Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$ T细胞、CD25$^+$ T细胞数分别为(3.41±1.16) *vs* (3.52±1.27); (2.78±0.15 ) *vs* (3.12±0.17); (2.90±0.20) *vs* (3.09±0.18), 均明显低于C组Foxp3$^+$淋巴细胞数、CD4$^+$ T细胞、CD25$^+$ T细胞数(均$P$<0.05); A组与B组比较, 差异有统计学意义($P$<0.05), A组中, Foxp3、CD4、CD25的表达低于B组.

**结论:** 调节性T细胞Foxp3表达水平的下调可能与乙型肝炎病毒相关性肾炎的发生发展有关.


© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 叉状头/翅膀状螺旋转录因子; Foxp3; 乙型肝炎病毒相关性肾炎; 发病机制

**核心提示:** 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的肝外表现日益备受重视, 并且这种肝外表现的范围在不断扩大. 乙型肝炎相关性肾炎(HBV-GN)是其中最常见的疾病, 然而至今为止, 对HBV-GN的发病机制尚未取得共识. 对此, 我们进行了一项临床研究, 结果显示Foxp3主要表达于HBV-GN的肾小管间质, 半定量分析结果表明, 每高倍镜视野下的平均Foxp3$^+$淋巴细胞计数. 显著低于对照组, 因此, 我们推测HBV-GN的发生发展可能与Foxp3的表达下调有关.

詹欣宇, 肖琳, 张泽高, 银皓, 鲁晓擘, 张跃新. Foxp3在乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 851-857 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/851.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.851

## 0 引言

乙型肝炎病毒相关性肾炎是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肾脏损伤, 发病隐匿, 常为临床医师和患者所忽视, 目前其发病机制仍不清楚, HBV感染导致机体免疫功能失衡、诱发自身免疫损伤被认为可能是其发病机制之一. 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近年来确定的一类具有免疫调节功能的T细胞亚群, 他的发育和功能维持构成了周围淋巴器官中形成免疫耐受的重要机制, 若其发育和功能失调, 则会导致一系列疾病的发生, 包括自身免疫性疾病、炎症反应、急性及慢性传染性疾病、肿瘤免疫耐受、移植排斥以及过敏性疾病的生理病变进程密切相关[1,2]. Treg细胞有很多亚群, 其中CD4$^+$CD25$^+$ Treg细胞是目前研究最多的, 具有明确的免疫抑制功能, 在抑制自身反应性T细胞增殖, 维持免疫稳定方面起着重要亚群的作用. 该细胞数量的减少, 表面分子表达的缺陷, 抑制功能的受损, 都可能导致自身免疫性疾病、爆发性肝炎或移植排斥反应等的发生. Treg是一群能抑制其他免疫细胞活化、增殖的T淋巴细胞, 其在维持自身内环境稳定, 防止自身免疫性疾病的发生、抑制移植排斥反应等疾病中发挥重要的保护作用[3]. Foxp3又称叉状头/翅膀状螺旋转录因子, 是目前确定为最特异的Treg细胞分子标记而用于当前研究, 亦是其发育和功能的关键分子[4,5]. 研究表明[6], Foxp3$^+$CD4$^+$CD25$^+$ Treg细胞是自然免疫中调节自身耐受的关键细胞, 与多种免疫损伤性疾病的发病有关. Brunkow等[7]在2001年的研究中报道通过高通量基因组序列分析的方法发现Foxp3基因是决定CD4$^+$CD25$^+$Treg的重要转录因子. Onishi等[8]报道当Foxp3缺失、表达的下调或者Foxp3基因发生突变时, 人和动物都会产生严重的自身免疫性疾病. 本研究旨在通过观察Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$ T细胞、CD25$^+$ T细胞在肾组织中的表达, 揭示Treg在乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制中的作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-01/2011-11在新疆医科大学

表 1 3组患者一般资料及实验室检测指标比较 (mean ± SD)

| | A组 | B组 | C组 | $F$值/$\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| $n$ | 58 | 52 | 24 | | |
| 年龄(岁) | 26.7 ± 10.3 | 24.5 ± 5.5 | 27.8 ± 17.1 | 1.02 | 0.36 |
| 男$n$(%) | 40(68.9) | 32(61.6) | 14(58.3) | 1.09 | 0.57 |
| 汉族$n$(%) | 50(86.2) | 45(86.5) | 21(87.5) | 0.04 | 0.98 |
| 谷丙转氨酶(U/L) | 31.23 ± 12.12 | 34.37 ± 10.23 | 28.17 ± 9.14 | 0.06 | 0.76 |
| 尿蛋白>0.3 g/24 h | 53(91.4%) | 40(78.1%)[a] | – | 6.108 | 0.017 |
| 血清肌酐(μmol/L) | 38.9 ± 16.2 | 41.3 ± 14.4 | 37.7 ± 19.8 | 0.50 | 0.61 |

[a]$P$<0.05 *vs* A组.

**■相关报道**
Luo等报道, 通过在体外特异性扩增Foxp3$^+$Treg, 然后重新输回患者体内也可以实现免疫内环境的重建, 从而达到治疗自身免疫性疾病的目的.

第一附属医院行肾组织活检、病例资料完整的患者134例为研究对象, 根据病理诊断分为3组: A组58例患者肾组织活检诊断为乙型肝炎病毒相关性肾炎, 为乙型肝炎相关性肾炎组; B组52例患者肾组织活检证实为肾炎但血清及肾组织中HBsAg均阴性, 为非乙型肝炎肾炎组, C组24例患者血清HBsAg阳性、肾组织中HBsAg阴性, 血清肌酐轻度升高经肾组织活检排除肾炎, 为HBV感染对照组. HBV-GN诊断标准参照1989年在北京座谈会上制定的诊断意见. 所有入选患者排除狼疮性肾炎、糖尿病肾病、肿瘤相关性肾病等继发性肾损伤. 试剂: 浓缩型鼠抗人Foxp3单克隆抗体(236A/E7)、鼠抗人CD4单克隆抗体、鼠抗人CD25单克隆抗体均购自美国eBionscience公司, 工作液滴度1∶100.

1.2 *方法*

1.2.1 *临床资料*: 临床资料包括姓名、性别、民族、年龄、谷丙转氨酶、血肌酐、24 h尿蛋白定量、临床类型等一般资料, 以及肾穿刺病理报告资料. 石蜡标本进行4 μm连续切片, 病理常规染色, Foxp3、CD4、CD25免疫组织化学染色. 病理分型参照1995年WHO修订的肾小球病理分型标准, 包括膜性肾病(membranous nephropathy, MN), 膜增殖性肾小球肾炎(membrano-proliferativeglomerulonephritis, MPGN), IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN), 系膜增生性肾小球肾炎(mesangialproliferativeglomerulonephritis, MsPGN), 肾小球微小病变(minimal change disease, MCD), 局灶节段硬化性肾炎(primary focal segmental glomerulosclerosis, FsGs), 局灶系膜增生性肾小球肾炎, 增生硬化性肾病. 肾小管损伤程度参照肾小管-间质各项病理参数的半定量积分Katafuchi积分法: 包括间质性炎性细胞浸润(0-3分)、间质纤维化(0-3分)、肾小管萎缩(0-3分), 轻度损伤(1-3分), 中度损伤(4-6分), 重度损伤(7-9分).

1.2.2 *方法*: 免疫组织化学二步法Envision system, 即用型二抗购自上海长岛生物技术有限公司. 免疫组织化学染色: 采用Envision二步法进行免疫组织化学染色. 常规脱蜡, 柠檬酸钠缓冲液热抗原、$H_2O_2$阻断过氧化物酶、DAB显色剂显色、镜下观察、至棕色阳性结果出现即用水洗、苏木素复染、水洗、吹干、树胶封片、显微镜下观察结果. 计数光镜下观察阳性细胞呈棕黄色, 染色明显高于背景. 细胞核染色成黄色或棕黄色颗粒为Foxp3、CD4、CD25阳性染色. Foxp3$^+$、CD4$^+$、CD25$^+$淋巴细胞计数: 每个样本随机计数5个高倍(×400)视野的阳性细胞数, 根据阳性细胞显色的比例及染色的强度做半定量判断.

**统计学处理** 所有数据使用SPSS17.0软件进行统计学处理. 两样本均数之间的比较采用$t$检验; 多样本均数之间的比较采用单因素方差分析; 计数资料采用$\chi^2$检验和Fisher's精确检验.

## 2 结果

2.1 *一般资料* A组男40例, 女18例, 汉族50例, 少数民族8例, 平均年龄26.7岁±10.3岁, 临床上以肾病综合征为主要表现者有27例(46.6%), 以肾炎综合征为主要表现者有24例(41.4%); B组男32例, 女20例, 汉族45例, 少数民族7例, 平均年龄为24.5岁±5.5岁, 以肾病综合征为主要表现者占26例(50%), 肾炎综合征者21例(40.4%); C组女10例, 男14例, 汉族21例, 少数民族3例, 平均年龄为27.8岁±17.1岁, 3组患者年龄、性别、民族构成比较差异均无统计学意义($F$ = 1.02, $P$ = 0.36; $\chi^2$ = 1.09, $P$ = 0.57; $\chi^2$ = 0.04, $P$ = 0.98, 表1).

2.2 *实验室检查* 3组患者血清肌酐比较差异无统

■**创新盘点**
本研究首次应用免疫组织化学法检测乙型肝炎肾组织中Foxp3、CD4、CD25的表达，以探讨Foxp3在乙型肝炎相关性肾炎发生过程中的作用，发现Foxp3表达水平的下调与乙型肝炎相关性肾炎的发生发展有关.

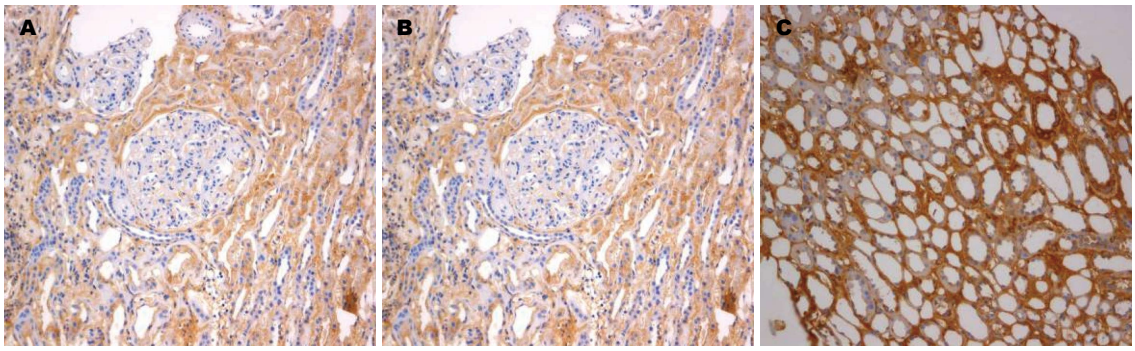



图 1 Foxp3在肾小管间质中的表达(×200). A: A组; B: B组; C: C组.

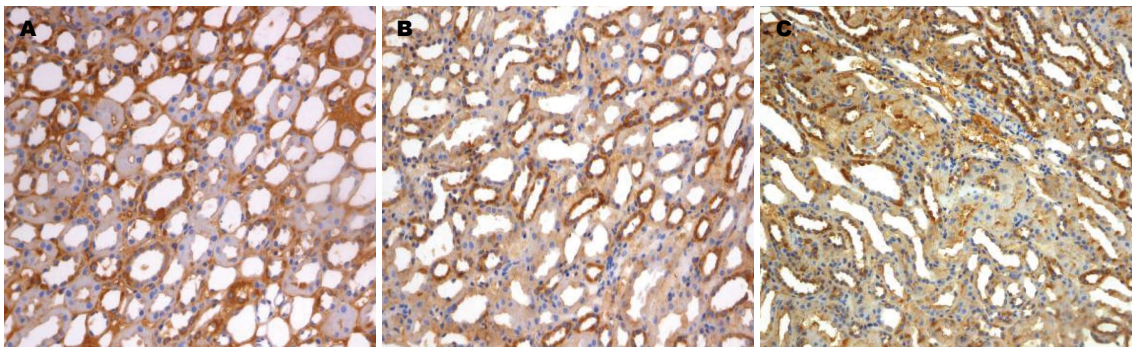



图 2 CD4在肾小管间质中的表达(×200). A: A组; B: B组; C: C组.

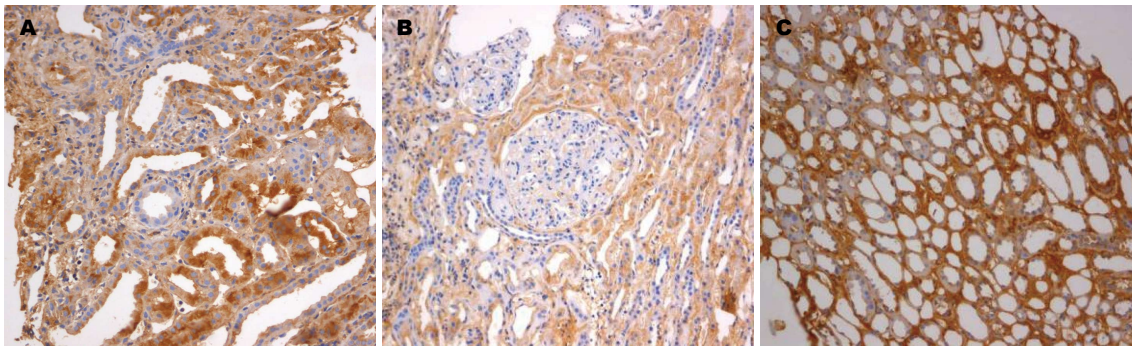



图 3 CD25在肾小管间质中的表达(×200). A: A组; B: B组; C: C组.

计学意义($F$ = 0.05, $P$ = 0.61). 但A组与B组尿蛋白(>0.3 g/24 h)比较差异有统计学意义($P$<0.05, 表1).

2.3 病理类型 A组和B组在病理类型构成上差异无统计学意义($\chi^2$ = 1.086, $P$ = 0.99), 但其肾小管间质损伤程度上差异有统计学意义($\chi^2$ = 9.15, $P$ = 0.027, 表2).

2.4 Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$ T细胞、CD25$^+$ T细胞在肾组织的表达与分布 Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$ T细胞、CD25$^+$ T细胞主要在肾小管间质中表达, 乙型肝炎相关性肾炎组(A组)、非乙型肝炎肾炎组(B组)、HBV感染对照组(C组)均可见阳性表达细胞(图1-3).

2.5 Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$T细胞、CD25$^+$T细胞半定量分析结果 对Foxp3$^+$淋巴细胞、CD4$^+$T细胞、CD25$^+$T细胞免疫组织化学染色切片进行半定量统计分析, 400倍光学显微镜下随机取5个视野进行阳性细胞计数和细胞总数计数, 取其平均数用于统计分析. Foxp3、CD4、CD25在3组患者肾组织中表达差异有统计学意义($F$ = 23.00, $P$ = 0.00), 乙型肝炎相关性肾炎组、非乙型肝炎肾炎组表达明显低于HBV感染对照组($P$<0.01); Foxp3、CD4、CD25在乙型肝炎相关性肾炎组和非乙型肝炎肾炎组间比较, 差异均有统计学意义($P$<0.05), 乙型肝炎相关性肾炎组中, 其表达低于非乙型肝炎肾炎组(表3).

表 2 A组患者与B组患者病理类型构成及肾小管损伤程度比较 $n$(%)

| | A组 | B组 | $\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 病理类型 | | | 1.086 | 0.99 |
| 膜性肾病 | 20(34.48) | 18(34.62) | | |
| 膜增殖性肾小球肾炎 | 9(15.52) | 8(15.38) | | |
| IGA肾病 | 6(10.34) | 7(13.46) | | |
| 系膜增生性肾小球肾炎 | 13(22.42) | 10(19.23) | | |
| 肾小球微小病变 | 5(8.62) | 4(7.69) | | |
| 局灶节段硬化性肾炎 | 1(1.72) | 2(3.85) | | |
| 局灶系膜增生性肾小球肾炎 | 2(3.45) | 1(1.92) | | |
| 增生硬化性肾病 | 2(3.45) | 2(3.85) | | |
| 肾小管间质损伤程度 | | | 9.15 | 0.027 |
| 轻度损伤 | 22(37.93) | 20(38.46) | | |
| 中度损伤 | 23(39.66) | 11(21.15) | | |
| 重度损伤 | 4(6.89) | 1(1.92) | | |
| 无肾小管损伤 | 9(15.52) | 20(38.47) | | |

表 3 Foxp3、CD24、CD25在3组患者肾组织中表达比较 (mean ± SD)

| 分组 | $n$ | Foxp3$^+$淋巴细胞 | CD4$^+$ T细胞 | CD25$^+$ T细胞 | $F$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 58 | 3.41 ± 1.16$^{bc}$ | 2.78 ± 0.15$^{bc}$ | 2.90 ± 0.20$^{bc}$ | 23 | 0.000 |
| B组 | 52 | 3.52 ± 1.27$^{b}$ | 3.12 ± 0.17$^{b}$ | 3.09 ± 0.18$^{b}$ | | |
| C组 | 24 | 5.73 ± 2.12 | 5.25 ± 0.25 | 5.90 ± 0.35 | | |

$^{b}P < 0.01$ *vs* C组; $^{c}P < 0.05$ *vs* B组.

■应用要点
Foxp3可能在乙型肝炎相关性肾炎的发生过程中起重要的作用，可能对其诊断及早期治疗具有重要的临床意义.

## 3 讨论

CD4$^+$CD25$^+$Treg细胞主要在机体免疫系统中发挥负向调节作用，对效应细胞的增殖，免疫活性的发挥起抑制作用. 转录因子Foxp3特异性地高表达于CD4$^+$CD25$^+$Treg细胞内，Foxp3为CD4$^+$CD25$^+$Treg细胞特异性分子标志[9]，是Treg细胞发育和功能所必需[10]，能反映Treg的水平和功能活性，目前被作为证实Treg的金标准. 有研究表明[11]，Foxp3是人天然Treg维持其抑制性功能的核心细胞内标志，主要通过基因转录水平下调促炎因子的表达，上调免疫抑制因子的表达，从而抑制机体免疫功能. 据报道，Foxp3$^+$Treg调节免疫抑制的机制是通过对效应性T细胞及抗原提呈细胞的抑制作用而体现. 有学者研究[12]显示，Treg细胞通过与效应性T细胞竞争消耗IL-2从而达到抑制Foxp3$^-$效应性T细胞的增殖，并通过前凋亡因子Bim介导的途径诱导效应性T细胞的凋亡. 此外，Treg细胞表面还可表达细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)，该分子是Treg表达的重要分子标记，高水平表达CTLA-4的Treg可以通过CTLA-4和CD80以及CD86的相互作用促使DC表达吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO). IDO能降解色氨酸，色氨酸缺失会抑制T细胞活化，从而导致T细胞凋亡[13]. 研究报道[14]Treg细胞还可分泌纤维蛋白原样蛋白2，该分子可通过与低亲和力的FCγRⅡB受体结合抑制DC的成熟，诱导B细胞的凋亡[15]，从而起到免疫抑制的效果. 当机体内Foxp3表达下降时，提示CD4$^+$CD25$^+$Treg细胞数量的减少或功能的减弱，从而导致自身免疫性疾病的发生. 王玮玮等[16]在BXSB狼疮小鼠动物实验中发现，Treg细胞数量的减少与狼疮肾炎肾小管间质损害相关. 机体内百分之一的Treg细胞水平的下降会导致自身免疫性疾病的发生发展[17]. 有研究[18]表明，诱导SWR×NZBF1(SNF1)小鼠黏膜免疫耐受后，小鼠的CD4$^+$CD25$^+$Treg细胞数目可恢复至正常水平，且随之肾小球肾炎的症状与病理改变可得到显著的改善. 认为Treg细胞的减少可能是疾病活动导致HBV-GN肾小管损害的原因之一.

本研究发现，乙型肝炎相关性肾炎组和非

■同行评价
本文选题新颖，方法科学，结果可靠，论据充分，对乙型肝炎相关性肾炎发病机制的研究有重要的参考价值.

乙型肝炎肾炎组肾组织Foxp3的表达明显低于无肾炎的HBV感染对照组，同时CD4、CD25的表达亦明显低于无肾炎的HBV感染对照组，此研究结果支持Foxp3表达水平的下降与$CD4^+CD25^+$Treg细胞数量的减少有关这一观点，也表明Treg细胞的减少可能是肾炎的发病机制之一，支持免疫功能失调参与乙型肝炎相关性肾炎的发生，通过诱导Foxp3表达水平的下调，导致自身免疫损伤. 本研究中Foxp3 、CD4、CD25在乙型肝炎相关性肾炎组中肾小管间质中的表达低于非乙型肝炎肾炎组，结合两者病理资料：乙型肝炎相关性肾炎组肾小管间质损伤程度较非乙型肝炎肾炎组为重，24 h尿蛋白比较，亦支持这一结果，分析原因考虑乙型肝炎相关性肾炎肾损伤有多种致病机制共同作用，除了经典的抗原抗体复合物沉积于肾小球毛细血管基底膜导致肾脏损伤、乙型肝炎病毒直接损伤，还存在自身免疫性损伤. 因此乙型肝炎相关性肾炎的早期诊断非常重要，抗乙型肝炎病毒治疗是不可忽视的方案之一. 在HBV感染对照组中Foxp3表达水平无下降，也未发生乙型肝炎相关性肾炎，认为其可能与遗传易感性有关.

在HBV-GN的发病过程中，大量的研究表明，$CD8^+$CTL介导的穿孔素途径，可能在引起肾脏损害中起一定的作用. 穿孔素是免疫活化细胞杀伤靶细胞的主要介质，是存在于CTL和NK细胞胞浆颗粒中的细胞毒素，可介导$CD8^+$CTL特异的细胞毒效应，引起感染细胞损伤和死亡[19]. 有研究表明[20]，穿孔素主要在HBV-GN患者的肾小管间质中表达，Treg可抑制$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞活性及其增殖能力[21]，本研究显示Foxp3在HBV-GN肾小管间质中表达下降，认为可能削弱了对$CD8^+$CTL T细胞的抑制功能，进一步通过$CD8^+$CTL介导的穿孔素途径造成肾小管间质的损伤，有待于后续实验的进一步证实.

本研究结果表明Treg Foxp3的表达下调可能与乙型肝炎病毒相关性肾炎的发生发展有关，HBV-GN可能是由于HBV感染引起T细胞免疫耐受调节功能失衡所致的免疫系统紊乱性疾病.

## 4 参考文献


1 Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-787 [PMID: 18510923 DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009]

2 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]

3 Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, Dainese S, Cozzi L, Punzi L. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 76-82 [PMID: 18718877 DOI: 10.1016/j.autrev.2008.07.035]

4 Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-352 [PMID: 15785760 DOI: 10.1038/ni1178]

5 Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6: 331-337 [PMID: 15785758 DOI: 10.1038/ni1179]

6 Lai FM, To KF, Wang AY, Choi PC, Szeto CC, Li PK, Leung CB, Lai KN. Hepatitis B virus-related nephropathy and lupus nephritis: morphologic similarities of two clinical entities. *Mod Pathol* 2000; 13: 166-172 [PMID: 10697274 DOI: 10.1038/modpathol.3880031]

7 Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paeper B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73 [PMID: 11138001 DOI: 10.1038/83784]

8 Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10113-10118 [PMID: 18635688 DOI: 10.1073/pnas.0711106105]

9 Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paeper B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73 [PMID: 11138001]

10 福军亮, 徐东平, 施明, 张辉, 金辉, 汤紫荣, 王福生. 乙型肝炎患者外周血CD4+CD25+调节性T细胞表型与功能分析. 中华内科杂志 2006; 45: 642-645

11 孙磊, 易寿南, 陈丽. 下调FOXP3基因表达对人调节性T细胞功能的影响. 中华医学杂志 2011; 91: 2124-2128

12 Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 1353-1362 [PMID: 17982458 DOI: 10.1038/ni1536]

13 Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, Orabona C, Vacca C, Bianchi R, Belladonna ML, Fioretti MC, Alegre ML, Puccetti P. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 1206-1212 [PMID: 14578884 DOI: 10.1038/ni1003]

14 Borsellino G, Kleinewietfeld M, Di Mitri D, Sternjak A, Diamantini A, Giometto R, Höpner S, Centonze D, Bernardi G, Dell'Acqua ML, Rossini PM, Battistini L, Rötzschke O, Falk K. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3+ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood* 2007; 110: 1225-1232 [PMID: 17449799 DOI: 10.1182/blood-2006-12-064527]

15 Shalev I, Liu H, Koscik C, Bartczak A, Javadi M, Wong KM, Maknojia A, He W, Liu MF, Diao J, Winter E, Manuel J, McCarthy D, Cattral M, Gommerman J, Clark DA, Phillips MJ, Gorczynski RR, Zhang L, Downey G, Grant D, Cybulsky MI, Levy

G. Targeted deletion of fgl2 leads to impaired regulatory T cell activity and development of autoimmune glomerulonephritis. *J Immunol* 2008; 180: 249-260 [PMID: 18097026]
16 王玮炜, 黄安斌, 杜戎, 刘宇宏, 宋优, 沈凌汛, 余立凯. 叉状头/翅膀状螺旋转录因子在BXSB狼疮小鼠肾脏中的表达. 华中科技大学学报(医学版) 2011; 40: 567-570
17 Lan RY, Cheng C, Lian ZX, Tsuneyama K, Yang GX, Moritoki Y, Chuang YH, Nakamura T, Saito S, Shimoda S, Tanaka A, Bowlus CL, Takano Y, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 729-737 [PMID: 16557534 DOI: 10.1002/hep.21123]
18 Wu HY, Staines NA. A deficiency of CD4+CD25+ T cells permits the development of spontaneous lupus-like disease in mice, and can be reversed by induction of mucosal tolerance to histone peptide autoantigen. *Lupus* 2004; 13: 192-200 [PMID: 15119549 DOI: 10.1191/0961203303lu1002oa]
19 洪森, 王义国. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的发病机制. 中国医药指南 2011; 9: 39-41
20 王湘, 赵英仁, 徐长福. 穿孔素在乙型肝炎相关性肾炎的表达及意义. 第四军医大学学报 2007; 28: 18-20
21 Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778 [PMID: 15791617 DOI: 10.1002/hep.20649]

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

# 《世界华人消化杂志》正文要求

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

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 858-864
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

# 基于去唾液酸糖蛋白受体的循环肝癌细胞磁性分选检测法及其改良

余 锋, 陈 磊, 徐 文, 曹 璐, 张 妤, 施乐华, 殷正丰

■背景资料
肿瘤转移是一个多阶段、多步骤的复杂过程. 存在于原发瘤和转移瘤之外的肿瘤细胞统称为游离肿瘤细胞(ITCs). 其中进入血流的又称循环肿瘤细胞(CTCs). 目前CTCs的临床意义在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤中逐渐得到肯定.

余锋, 陈磊, 徐文, 曹璐, 张妤, 施乐华, 殷正丰, 上海第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室 上海市 200438
余锋, 中国人民解放军第101中心医院肝胆外科 江苏省无锡市 214044
余锋, 主治医师, 主要从事肝胆疾病的外科治疗.
国家863基金资助项目, No. 2007AA02Z461
国家科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10002021
**作者贡献分布**: 此课题由余锋、施乐华及殷正丰设计; 研究过程由陈磊、徐文、曹璐及张妤操作完成; 研究所用试剂与实验材料由殷正丰提供; 数据分析由余锋完成; 本论文写作由余锋与殷正丰共同完成.
**通讯作者**: 殷正丰, 教授, 200438, 上海市杨浦区长海路225号, 上海第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室.
yinzfk@yahoo.com.cn
收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-02-18
接受日期: 2013-03-15 在线出版日期: 2013-04-08

## Detection of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using an improved asialoglycoprotein receptor-based separation method

Feng Yu, Lei Chen, Wen Xu, Lu Cao, Yu Zhang, Le-Hua Shi, Zheng-Feng Yin

Feng Yu, Lei Chen, Wen Xu, Lu Cao, Yu Zhang, Le-Hua Shi, Zheng-Feng Yin, Laboratory of Molecular Oncology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China
Feng Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, the 101st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuxi 214044, Jiangsu Province, China
Supported by: National High-Tech Research and Development Program of China, No. 2007AA02Z461; China National Key Projects, No. 2012ZX10002021
Correspondence to: Zheng-Feng Yin, Professor, Laboratory of Molecular Oncology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University, 225 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200438, China. yinzfk@yahoo.com.cn
Received: 2013-01-22 Revised: 2013-02-18
Accepted: 2013-03-15 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To introduce a novel magnetic cell separation system which allows for immunomorphological identification and enumeration of circulating tumor cells (CTCs) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).

**METHODS:** The asialoglycoprotein receptor (ASGPR) is a transmembrane protein expressed exclusively on the surface of hepatocytes. We have recently developed a sensitive and specific system mediated by the interaction of the ASGPR with its ligand to magnetically separate CTCs in HCC patients. In the system, HCC cells were bound by biotinylated asialofetuin, an ASGPR ligand, and subsequently labeled by anti-biotin antibody-coated magnetic beads, followed by magnetic separation. The separated HCC cells were then identified by immunofluorescence staining using the hepatocyte-specific antibody Hep Par 1. In this study, we used EDTA instead of heparin for anticoagulation because heparin could cause the presence of gels in cell suspension, which affected the passage of cells through the separation column and reduced the separation efficiency. The recovery, specificity and sensitivity of the HCC CTC separation and detection system were determined by performing Hep3B cell spiking experiments.

**RESULTS:** Calcium chelating agent EDTA was used for anticoagulation instead of heparin in some steps of the original method and gel phenomenon no longer appeared in the cell suspension. The cell spiking experiments showed that when there were 10, 30, 90, 270 and 810 Hep3B cells spiked into five milliliters of peripheral blood from healthy volunteers, the average recovery was ≥ 70% at each spiking level and the recovery of the modified method was higher than that of the original method ($P < 0.05$).

**CONCLUSION:** We have developed a new tool that allows for highly sensitive and specific separation and detection of CTCs in HCC patients. It may be clinically useful for diagnosis and monitoring of HCC. The cell spiking experiments showed that the recovery of the modified method was higher than that of the original method.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Circulating tumor cells; Asialoglycoprotein receptor; Hepatocellular carcinoma

■同行评议者
斯坎德尔.白克力, 教授, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室

Yu F, Chen L, Xu W, Cao L, Zhang Y, Shi LH, Yin ZF. Detection of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using an improved asialoglycoprotein receptor-based separation method. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 858-864 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/858.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.858

## 摘要

**目的:** 介绍一种肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)富集和检测系统, 并对该系统进行改良, 以提高循环肿瘤细胞的检出率.

**方法:** 去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)是一种特异表达于肝实质细胞膜的跨膜蛋白. 我们建立了一种基于ASGPR的磁性分选和Hep par 1免疫鉴定的循环肝癌细胞富集和计数系统. 首先以生物素化去唾液酸胎球蛋白作为配体与肝癌细胞结合, 然后用抗生物素抗体磁珠进行间接磁性标记, 从而磁性捕获循环肝癌细胞, 接着用Hep par 1进行免疫荧光染色鉴定, 并对阳性细胞进行计数. 文献报道和实际操作中发现, 检测过程中采用肝素抗凝会引起细胞悬液中出现凝胶, 影响细胞通过分离柱, 降低分离效率. 我们将部分步骤改用乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)替代肝素抗凝, 采用Hep3B肝癌细胞掺入试验对两种方法回收情况进行比较.

**结果:** 部分步骤改用EDTA抗凝后, 细胞悬液中未出现凝胶现象. 细胞掺入试验显示, 5 mL健康志愿者外周血中分别掺入10、30、90、270和810个Hep3B细胞, 在每个掺入水平, 改良法Hep3B细胞的平均回收率均≥70%, 回收效率明显增加($P$<0.05).

**结论:** 基于ASGPR的循环肝癌细胞富集和计数系统是一种具有临床应用潜能的循环肝癌细胞检测方法. 经改良后能够有效消除细胞悬液中凝胶形成的现象, 肝癌细胞回收效率较原检测法明显提高.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 循环肿瘤细胞; 去唾液酸糖蛋白受体; 肝细胞癌**

**核心提示:** 介绍并改良一种基于肝细胞膜表面去唾液酸糖蛋白受体的循环肝癌细胞富集和检测系统. 改良系统具有高度的敏感性和特异性. 该系统有望在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期诊断、预测转移复发、疗效监测以及筛选HCC肝移植受者等方面得到临床应用. 并有可能成为一个重要的技术平台, 推动HCC临床应用研究和基础研究的进步.

余锋, 陈磊, 徐文, 曹璐, 张婷, 施乐华, 殷正丰. 基于去唾液酸糖蛋白受体的循环肝癌细胞磁性分选检测法及其改良. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 858-864 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/858.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.858

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者体内的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs), 即循环肝癌细胞, 是HCC转移和复发的根源. 检测循环肝癌细胞对于预测HCC转移复发具有重要临床意义[1]. 目前分离CTCs的标准方法是基于肿瘤细胞表面上皮性抗原的磁性激活细胞分选技术(magnetic-activated cell separation, MACS)[2]. 由于缺乏针对肝癌细胞表面特异性抗原的单克隆抗体, 迄今少见MACS用于分离循环肝癌细胞的报道. 基于上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体磁珠的CellSearch系统已被美国FDA批准用于检测乳腺癌、结肠癌和前列腺癌CTCs[3]. 尽管肝癌细胞属于上皮性细胞, 但EpCAM仅在约35%左右的HCC组织标本中表达[4-6]. 因此, CellSearch系统并不适合用于分离、检测循环肝癌细胞.

去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)是一种特异表达于肝实质细胞膜的跨膜蛋白, 能结合和内吞以半乳糖基和N-乙酰半乳糖胺基为端基的分子[7]. 这一特性已被用于设计多种实验研究. 比如, 利用放射性核素标记这样的糖蛋白, 选择性地与肝细胞膜上的ASGPR相结合, 可以进行肝显像[8,9]; 而以这样的糖蛋白为载体将抗肿瘤药物、降胆固醇药物甚至治疗基因导向肝实质细胞, 则是药物肝靶向递送的一个重要研究命题[10,11]. 近期我们报道一种基于ASGPR的磁性分选和肝细胞特异性抗体Hep par 1免疫鉴定的循环肝癌细胞富集和计数系统[12], 即以生物素化去唾液酸胎球蛋白作为配体与肝癌细胞结合, 然后用抗生物素抗体磁珠进行间接磁性标记, 从而磁性捕获循环肝癌细胞, 接着用Hep par 1进行免疫荧光染色鉴定, 并对阳性细胞进行计数. 由于肝细胞通常不会脱落进入血循环, 除非演变成肿瘤细胞, 因此检测到的细胞即为循环肝癌细胞. 该系统解决了以前所报道方法的固有问题, 敏感性

**■研发前沿**
现有的CTCs分离、检测技术方法较多, 美国Veridex公司研发的专有技术CellSearch™ System可自动分选从上皮性肿瘤上脱落后进入血液中的肿瘤细胞, 该技术已经FDA批准应用于预测转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的无进展生存时间和总存活时间.

■相关报道
近年来分子生物学技术的发展，使分离和计数外周血中的CTCS成为可能. CTCs可能是原发肿瘤基因和表型特征的最好的代表. 对外周血中的CTCS进行分离和鉴定可能适用于各种肿瘤的诊断，而且，CTCs可能将用于干预治疗决策的制定，并且可以作为分子靶向应用的靶标.

高, 特异性好. 临床病例检测结果显示, HCC患者CTCs阳性率和数目均与HCC进展程度成显著正相关.

该检测系统全程采用肝素抗凝, 但文献报道和实际操作中发现, Ficoll分离单个核细胞过程中采用肝素抗凝会引起细胞悬液中出现凝胶, 影响细胞通过分离柱, 降低分离效率[13]. 我们将部分步骤改用钙离子螯合剂乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)替代肝素抗凝. 因配体和ASGPR的结合是$Ca^{2+}$依赖的, 反应体系中必须有$Ca^{2+}$存在, 故在去唾液酸胎球蛋白与肝癌细胞孵育过程中加入$Ca^{2+}$, 以补充抗凝过程中EDTA结合的$Ca^{2+}$. 我们采用Hep3B肝癌细胞掺入试验对这两种方法的回收情况进行了比较.

## 1 材料和方法

1.1 材料 所有血液标本均在东方肝胆外科医院(上海)采集. 选取7个健康志愿者, 每人抽取5份外周静脉血, 每份5 mL, 用含EDTA的5 mL抗凝管(Greiner bio-one)替代BD Vacutainer®管收集. 标本保存于4 ℃, 并且在采集后6 h内处理. 研究方案获得东方肝胆外科医院伦理审查委员会批准, 每个志愿者均签署书面知情同意书. Ficoll-Paque PLUS购自GE公司(GE Healthcare, Picataway, Nj, USA); 生物素抗体磁珠(Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany); 50 mL离心管(Corning Inc., Corning, NY, USA); 离心涂片机(Wescor Inc. UT, USA); 小鼠抗人肝细胞单克隆抗体(anti-human hepatocyte, Hep Par 1; Dako, Copenhagen, Denmark); 大鼠抗人CD45单抗(Santa Cruz, CA, USA); Sulfo-NHS-LC-Biotin(Pierce, Rockford, IL, USA); 去唾液酸胎球蛋白(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA); 大鼠抗人CD45单抗(Santa Cruz, CA, USA); 兔抗小鼠-Alexa Fluor 647 IgG(Invitrogen, CA, USA); 兔抗大鼠-Alexa Fluor 488(Invitrogen, CA, USA); 抗荧光淬灭剂(Vector Laboratory, Burlingame, CA, USA); Olympus SZX直立反射显微镜(Olympus America); 5 mL抗凝管(Greiner bio-one).

1.2 方法

1.2.1 去唾液酸胎球蛋白的生物素化: 按照厂家说明书, 用Sulfo-NHS-LC-Biotin标记去唾液酸胎球蛋白, 并纯化. 具体方法如下: (1)称取2.0 mg氨基生物素化试剂Sulfo-NHS-lC-Biotin, 加入360 μL双蒸水中, 终浓度为10 mmol/L; (2)称取9.6 mg去唾液酸胎球蛋白, 溶解于2 mL双蒸水中; (3)加入40 μL 10 mmol/L的Sulfo-NHS-lC-Biotin; (4)冰上反应2 h; (5)将反应液移入离心超滤管, 25 ℃ 4 000 *g*, 离心20 min; (6)在离心管中加入双蒸水和*L*-赖氨酸, 使总体积为3 mL, *L*-赖氨酸终浓度为0.08 mg/mL, 室温放置0.5 h; (7)将离心超滤管于25 ℃ 4000 *g*, 离心20 min; (8)吸出超滤管中残留液体, 加1 mL双蒸水稀释; (9)用BCA蛋白定量试剂盒按照说明书操作, 测定生物素化去唾液酸胎球蛋白浓度; (10)用双蒸水调整去唾液酸胎球蛋白浓度至所需浓度, 0.22 μm滤器无菌过滤后50 μL/管分装, -80 ℃保存备用.

1.2.2 单个核细胞富集: 根据厂家说明书, 从全血样本中分离单个核细胞(包括肿瘤细胞). 具体步骤如下: 5 mL全血与平衡盐溶液(NaCl溶液, 0.14 mol/L)等量混合, 仔细平铺于12 mL Ficoll-Paque PLUS分离液上, 400 *g*, 18 ℃, 于50 mL离心管中离心30 min. 然后收集单个核细胞层, 并用平衡盐溶液洗涤2次.

1.2.3 磁性标记: 将细胞与生物素化去唾液酸胎球蛋白充分混合, 加入2 mmol/L的氯化钙溶液200 μL, 于37 ℃孵育45 min. 稀释缓冲液洗涤2次, 用20 μL抗生物素抗体磁珠4 ℃作用15 min进行磁性标记, 然后将细胞用稀释缓冲液洗涤, 再用1 mL稀释缓冲液悬浮. 用稀释缓冲液平衡MS分离柱, 再使经磁性标记的细胞流经其中. 用稀释缓冲液(3×500 μL)将阴性细胞从分离柱中洗去. 然后将分离柱移开磁场, 用1 mL稀释缓冲液将残留在分离柱中的细胞快速冲出. 用离心涂片机将富集到的细胞组分在多聚赖氨酸玻片上制成细胞涂片, 37 ℃干燥15 min. 用4%甲醛固定15 min, 立刻进行免疫荧光染色, 或-80 ℃保存备用.

1.2.4 免疫荧光染色: 采用小鼠抗人肝细胞单克隆抗体鉴定肝癌细胞. 具体步骤: 用洗液(PBS-0.1% Tween 20)冲洗细胞片. 用含5%BSA的洗液孵育30 min封闭非特异结合位点. 然后用Hep Par 1单抗和大鼠抗人CD45单抗在湿盒中37 ℃孵育1 h. 再用兔抗小鼠-Alexa Fluor 647 IgG, 兔抗大鼠-Alexa Fluor 488作为二抗室温避光孵育30 min. 在经过4'6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)染色后, 采用抗荧光淬灭剂封片.

1.2.5 CTCs鉴定和计数: 采用带自动扫描平台

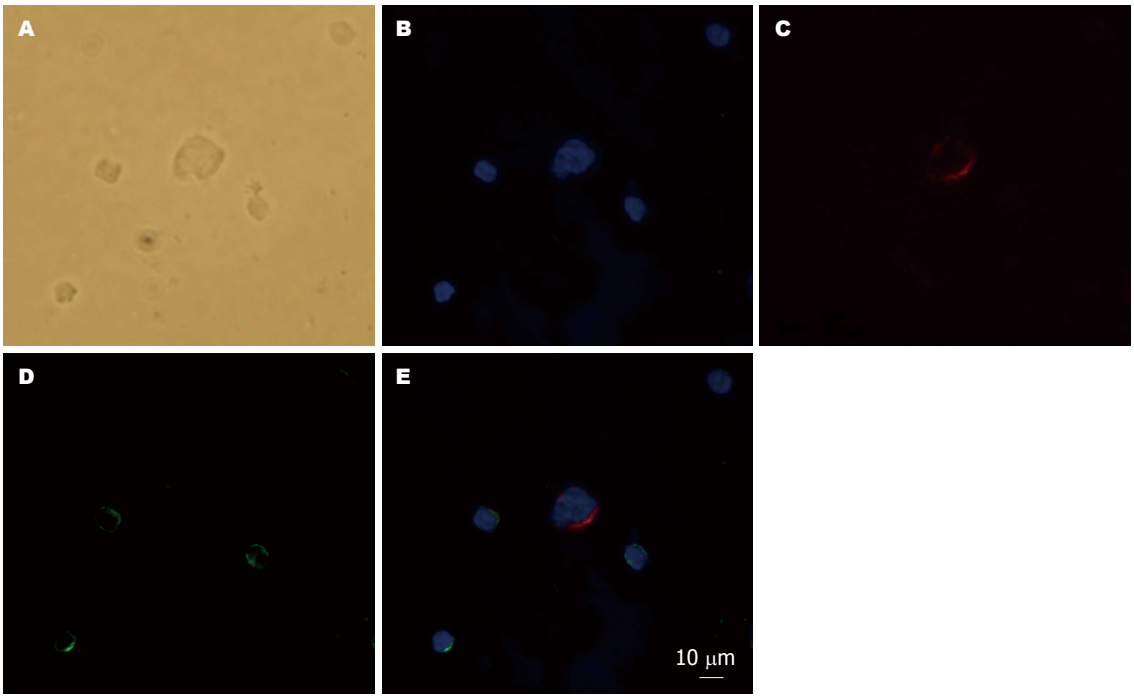



图 1 从掺入Hep3B细胞的健康志愿者外周血样本中分离到的Hep3B肝癌细胞(HepPar 1抗体染色×400). A: Bright Field Image; B: DAP1; C: Hep Par 1; D: CD45; E: Merge.

■创新盘点

本文系统地解决了以前所报道方法的固有问题, 敏感性高, 特异性好. 临床病例检测结果显示, HCC患者CTCs阳性率和数目均与HCC进展程度呈显著正相关. 针对Ficoll分离单个核细胞过程中采用肝素抗凝会引起细胞悬液中出现凝胶, 影响细胞通过分离柱, 降低分离效率的问题. 我们将部分步骤改用EDTA替代肝素抗凝, 改良后的循环肝癌细胞分离/检测系统具有高度的敏感性和特异性.

(Prior Scientific)的Olympus SZX直立反射显微镜观察细胞片. 采用可编程的平台和Qcapture Pro软件(Media Cybernetics)对细胞片进行1 mm×1 mm方格自动扫描. 仔细分析捕获的图像, 并计数符合预定标准的细胞. 颜色、亮度和细胞大小、形状、核大小等形态学特征符合标准的细胞被认为是潜在的CTCs, 排除细胞碎片和非特异染色的细胞. Hep Par 1阳性、DAPI阳性、CD45阴性, 并且符合形态学特征的细胞记为CTCs. 细胞计数表述为每5 mL血液CTCs细胞数.

1.2.6 细胞掺入试验评价系统的回收率、敏感性和特异性: 抽取健康志愿者外周静脉血, 每份5 mL, 用含EDTA的5 mL抗凝管收集. 每个志愿者的5份血液中分别掺入约10、30、90、270和810个Hep3B肝癌细胞. 掺入细胞计数采用COULTER® LH750型血液分析仪进行. 对于特异性分析, 另选2个健康志愿者, 每人各抽取5份外周静脉血, 每份5 mL. 来自其中1个健康志愿者的5份血样中每份掺入100个MCF-7乳腺癌细胞, 来自其中另1个健康志愿者的5份血样中每份掺入100个A498肾癌细胞. 然后将以上35个血样本用前述CTCs分离和鉴定方法进行处理和分析. 以上所有操作由同一位操作者进行.

## 2 结果

将不同数目的人肝癌细胞Hep3B掺入抽取的5 mL健康志愿者的外周血样本中, 然后用所建立的循环肝癌细胞分离/鉴定系统进行肝癌细胞分离鉴定. 分离后采用Hep Par 1抗体进行免疫荧光染色鉴定的肝癌细胞(图1). 对于免疫荧光染色, 肝癌细胞特征为: Hep Par 1阳性、DAPI阳性、CD45阴性, 细胞呈圆至椭圆形, 细胞核完整, 具有细胞体积大、核浆比高等恶性肿瘤细胞特征. 排除细胞碎片和非特异染色的细胞, 符合上述特征的细胞记为CTCs.

用含EDTA的5 mL抗凝管替代肝素抗凝管收集血液, 细胞悬液中未再出现凝胶现象. 将不同数目的人肝癌细胞Hep3B掺入抽取的5 mL健康志愿者的外周血样本中, 掺入数分别为10、30、90、270和810个, 每个掺入水平为5个血样本. 在各个掺入水平, 改良法的平均回收率分别为88%、75%、80%、73%和70%, 而原检测法在相应掺入水平的平均回收率分别为72%、69%、66%、64%、61%[6], 每个掺入水平的回收率差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1). 在掺入100个人乳腺癌细胞MCF-7的所有5个血样本和掺入100个人肾癌细胞系A498的所有5个血样本中, 没有1个样本检出Hep Par 1阳性肿瘤细胞.

## 3 讨论

CTCs检测已在乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等大量类型的肿瘤中得到广泛应用[14-16]. MACS是目

■应用要点
本文建立的基于去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的循环肝癌细胞分离/检测系统有望在HCC的早期诊断、预测转移复发、疗效监测以及筛选HCC肝移植受者等方面得到临床应用. 同时, 利用该系统分离到的循环肝癌细胞, 可进行直接分析和继续培养. 因此, 该系统有可能成为一个重要的技术平台, 推动HCC临床应用研究和基础研究的进步.

表 1 改良法与原检测法在各个细胞数掺入水平的回收率比较

| 掺入细胞数 | 原检测法 | | | 改良法 | | | P值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均回收数 | SD | 平均回收率(%) | 平均回收数 | SD | 平均回收率(%) | |
| 10 | 7 | 2 | 72 | 9 | 1 | 88 | 0.035 |
| 30 | 21 | 4 | 69 | 23 | 3 | 75 | 0.047 |
| 90 | 59 | 9 | 66 | 72 | 12 | 80 | 0.023 |
| 270 | 172 | 13 | 64 | 198 | 13 | 73 | 0.045 |
| 810 | 496 | 28 | 61 | 568 | 43 | 70 | 0.002 |

前临床检测CTCs的标准方法. 然而, 由于缺乏肝癌细胞特异性表面单克隆抗体, 少见用该方法分离循环肝癌细胞的报道. 本研究创造性地建立了基于肝实质细胞表面的特异性受体ASGPR及其配体相互作用的循环肝癌细胞磁性分选方法, 从而绕开了因缺少肝癌细胞表面特异性抗体而造成的瓶颈. 分离到的肝癌细胞采用肝细胞特异性抗体Hep Par 1的免疫荧光染色鉴定方法进行鉴定.

ASGPR特异表达于肝实质细胞和肝癌细胞[17-22], 且Hep Par 1抗体能识别包括正常细胞和肝癌细胞在内的肝源性细胞[23-26]. 通常认为正常肝细胞一般不会进入血循环, 除非演变成肿瘤细胞后才有这种可能, 因此可认为用我们的系统检测到的细胞即为肝癌细胞. 有报道显示感染了淋球菌的尿道上皮细胞和近端肾小管上皮细胞也表达ASGPR[27,28], 然而这些细胞一般不会出现在外周血中. 事实上, 即使有少量ASGPR阳性的非肝源性细胞存在于富集的细胞组分中, 也不会产生阳性结果, 因为我们采用肝细胞特异性抗体Hep Par 1检测肝癌细胞. 因为有30%左右HCC病例AFP阴性[29,30], 因此AFP抗体用于检测循环肝癌细胞可能会产生假阳性. 此外, 相比较于广谱角蛋白抗体CK3-6H5, 考虑到潜在的假阳性结果可能, 我们也更倾向于使用肝细胞特异性抗体Hep Par 1检测循环肝癌细胞.

Almeida等[13]报道, 当肝素浓度为到5-225 U/mL时, 将会和淋巴细胞形成凝胶状胶体, 胶体形成范围与肝素及淋巴细胞的浓度有关. 单核细胞分离液Ficoll-Paque Plus使用手册中亦指出: 细胞分离过程中, 样品中添加的肝素可能会导致细胞悬液形成凝胶. 我们在实际操作过程中也发现类似现象, 肝素与细胞悬液形成的凝胶通过磁性分离柱时, 流速十分缓慢, 影响了回收效率. 我们在改良法中使用EDTA抗凝管替代肝素抗凝管收集外周血. EDTA与钙离子结合成螯合物, 从而阻止血液凝固. 但配体和ASGPR的结合是$Ca^{2+}$依赖的, 反应体系中必须有$Ca^{2+}$存在, 故我们在去唾液酸胎球蛋白作为配体与肝癌细胞孵育过程中加入$Ca^{2+}$, 以补充抗凝过程中EDTA结合的$Ca^{2+}$. 细胞掺入试验结果显示, 改良法在各个掺入水平, 回收率均≥70%. 回收效率较原检测法明显提高(所有$P<0.05$). 在掺入100个人乳腺癌细胞MCF-7的所有5个血样本和掺入100个人肾癌细胞系A498的所有5个血样本中, 没有1个样本检出Hep Par 1阳性肿瘤细胞. 以上结果显示本研究所建立的循环肝癌细胞分离/检测系统具有高度的敏感性和特异性.

总之, 我们建立的基于ASGPR的循环肝癌细胞分离/检测系统有望在HCC的早期诊断、预测转移复发、疗效监测以及筛选HCC肝移植受者等方面得到临床应用. 同时, 利用该系统分离到的循环肝癌细胞, 可进行直接分析和继续培养. 因此, 该系统有可能成为一个重要的技术平台, 推动HCC临床应用研究和基础研究的进步.

## 4 参考文献


1 Funaki NO, Tanaka J, Seto SI, Kasamatsu T, Kaido T, Imamura M. Hematogenous spreading of hepatocellular carcinoma cells: possible participation in recurrence in the liver. *Hepatology* 1997; 25: 564-568 [PMID: 9049199 DOI: 10.1002/hep.510250312]

2 Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204 [PMID: 17314005 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014]

3 Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW. Significance of Circulating Tumor Cells Detected by the CellSearch System in Patients with Metastatic Breast Colorectal and Prostate Cancer. *J Oncol* 2010; 2010: 617421 [PMID: 20016752 DOI: 10.1155/2010/617421]

4 de Boer CJ, van Krieken JH, Janssen-van Rhijn CM, Litvinov SV. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver. *J Pathol* 1999; 188: 201-206 [PMID: 10398165 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199906)188: ]

5 Ruck P, Wichert G, Handgretinger R, Kaiserling E. Ep-CAM in malignant liver tumours. *J Pathol* 2000; 191: 102-103 [PMID: 10767726 DOI: 10.1002/(SICI)1

096-9896(200005)191: ]
6 Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, Budhu A, Zanetti KA, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 1451-1461 [PMID: 18316609 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6013]
7 Spiess M. The asialoglycoprotein receptor: a model for endocytic transport receptors. *Biochemistry* 1990; 29: 10009-10018 [PMID: 2125488 DOI: 10.1021/bi00495a001]
8 Sugahara K, Togashi H, Takahashi K, Onodera Y, Sanjo M, Misawa K, Suzuki A, Adachi T, Ito J, Okumoto K, Hattori E, Takeda T, Watanabe H, Saito K, Saito T, Sugai Y, Kawata S. Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using Tc-GSA SPECT. *Hepatology* 2003; 38: 1401-1409 [PMID: 14647051 DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.031]
9 Kaneta T, Hakamatsuka T, Ito H, Maruoka S, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Usefulness of asialoglycoprotein receptor imaging for the evaluation of liver metastasis of neuroblastoma. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 355-358 [PMID: 15359931 DOI: 10.1007/BF02984476]
10 Rensen PC, Sliedregt LA, van Santbrink PJ, Ferns M, Schifferstein HN, van Leeuwen SH, Souverijn JH, van Berkel TJ, Biessen EA. Stimulation of liver-directed cholesterol flux in mice by novel N-acetylgalactosamine-terminated glycolipids with high affinity for the asialoglycoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 169-175 [PMID: 16254203 DOI: 10.1161/01.ATV.0000193620.98587.40]
11 Wang S, Cheng L, Yu F, Pan W, Zhang J. Delivery of different length poly(L-lysine)-conjugated ODN to HepG2 cells using N-stearyllactobionamide-modified liposomes and their enhanced cellular biological effects. *Int J Pharm* 2006; 311: 82-88 [PMID: 16427225 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.014]
12 Xu W, Cao L, Chen L, Li J, Zhang XF, Qian HH, Kang XY, Zhang Y, Liao J, Shi LH, Yang YF, Wu MC, Yin ZF. Isolation of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using a novel cell separation strategy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3783-3793 [PMID: 21527564 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0498]
13 Almeida AP, Beaven MA. Gel formation with leucocytes and heparin. *Life Sci* 1980; 26: 549-555 [PMID: 6767888 DOI: 10.1016/0024-3205(80)90318-5]
14 Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, Anand A, Smith K, Maslak P, Doyle GV, Terstappen LW, Lilja H, Heller G, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2023-2029 [PMID: 17404082 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2701]
15 Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LW, Hayes DF. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 781-791 [PMID: 15317891 DOI: 10.1056/NEJMoa040766]
16 Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, García-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla MT, Díaz-Rubio E. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008; 19: 935-938 [PMID: 18212090 DOI: 10.1093/annonc/mdm583]
17 Ashwell G, Harford J. Carbohydrate-specific receptors of the liver. *Annu Rev Biochem* 1982; 51: 531-554 [PMID: 6287920 DOI: 10.1146/annurev.bi.51.070182.002531]
18 Trerè D, Fiume L, De Giorgi LB, Di Stefano G, Migaldi M, Derenzini M. The asialoglycoprotein receptor in human hepatocellular carcinomas: its expression on proliferating cells. *Br J Cancer* 1999; 81: 404-408 [PMID: 10507763 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690708]
19 Park JH, Cho EW, Shin SY, Lee YJ, Kim KL. Detection of the asialoglycoprotein receptor on cell lines of extrahepatic origin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 304-311 [PMID: 9514919 DOI: 10.1006/bbrc.1998.8256]
20 Park JH, Kim KL, Cho EW. Detection of surface asialoglycoprotein receptor expression in hepatic and extra-hepatic cells using a novel monoclonal antibody. *Biotechnol Lett* 2006; 28: 1061-1069 [PMID: 16799763 DOI: 10.1007/s10529-006-9064-0]
21 Díaz C, Vargas E, Gätjens-Boniche O. Cytotoxic effect induced by retinoic acid loaded into galactosylsphingosine containing liposomes on human hepatoma cell lines. *Int J Pharm* 2006; 325: 108-115 [PMID: 16870366]
22 Jain V, Nath B, Gupta GK, Shah PP, Siddiqui MA, Pant AB, Mishra PR. Galactose-grafted chylomicron-mimicking emulsion: evaluation of specificity against HepG-2 and MCF-7 cell lines. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 303-310 [PMID: 19222902 DOI: 10.1211/jpp.61.03.0004]
23 Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB. Hepatocyte paraffin 1: a monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Pathol* 1993; 143: 1050-1054 [PMID: 7692729]
24 Minervini MI, Demetris AJ, Lee RG, Carr BI, Madariaga J, Nalesnik MA. Utilization of hepatocyte-specific antibody in the immunocytochemical evaluation of liver tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 686-692 [PMID: 9237179]
25 Butler SL, Dong H, Cardona D, Jia M, Zheng R, Zhu H, Crawford JM, Liu C. The antigen for Hep Par 1 antibody is the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1. *Lab Invest* 2008; 88: 78-88 [PMID: 18026163 DOI: 10.1038/labinvest.3700699]
26 Lugli A, Tornillo L, Mirlacher M, Bundi M, Sauter G, Terracciano LM. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 721-727 [PMID: 15491968 DOI: 10.1309/KC09YTF2M4DLUYQ6]
27 Seow YY, Tan MG, Woo KT. Expression of a functional asialoglycoprotein receptor in human renal proximal tubular epithelial cells. *Nephron* 2002; 91: 431-438 [PMID: 12119473 DOI: 10.1159/000064283]
28 Harvey HA, Ketterer MR, Preston A, Lubaroff D, Williams R, Apicella MA. Ultrastructural analysis of primary human urethral epithelial cell cultures infected with Neisseria gonorrhoeae. *Infect Immun* 1997; 65: 2420-2427 [PMID: 9169783]
29 Murugavel KG, Mathews S, Jayanthi V, Shankar EM, Hari R, Surendran R, Vengatesan A, Raghuram K, Rajasambandam P, Murali A, Srinivas U, Palaniswamy KR, Pugazhendhi T, Thyagarajan SP. Alpha-fetoprotein as a tumor marker in hepa-

■**同行评价**
本文学术价值较高, 具有一定的指导意义.

tocellular carcinoma: investigations in south Indian subjects with hepatotropic virus and aflatoxin etiologies. *Int J Infect Dis* 2008; 12: e71-e76 [PMID: 18658001 DOI: 10.1016/j.ijid.2008.04.010]

30 Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34: 570-575 [PMID: 11394657 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00053-2]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 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、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

## 3 版权

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 865-872
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

# 胃癌和大肠癌TS基因多态性的研究进展

李厚强, 余英豪

李厚强, 余英豪, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025
李厚强, 主要从事肿瘤病理诊断及消化系肿瘤的基础应用研究.
福建省大学生创新创业训练计划基金资助项目, No. C12023
**作者贡献分布:** 本文综述由李厚强完成; 余英豪负责审校.
**通讯作者:** 余英豪, 教授, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科.
yuyinghao0808@126.com
电话: 0591-81737703
收稿日期: 2013-01-11 修回日期: 2013-03-04
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## TS gene polymorphisms in gastric cancer and colorectal cancer

Hou-Qiang Li, Ying-Hao Yu

Hou-Qiang Li, Ying-Hao Yu, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China
Supported by: the College Student Innovative Research Fund of Fujian Province, No. C12023
Correspondence to: Ying-Hao Yu, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. yuyinghao0808@126.com
Received: 2012-01-11 Revised: 2013-03-04
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract
Gastric cancer and colorectal cancer are the most common gastrointestinal tumors worldwide. The development, metastasis and recurrence of gastric cancer and colorectal cancer are complex and are affected and regulated by many factors. These factors have important significance in guiding treatment and predicting prognosis. Recent studies have shown that thymidylic acid synthase (TS) is closely related with the occurrence, chemotherapy and prognosis of gastric cancer and colorectal cancer; however, there is still some controversy over this view. This review discusses the relationship between TS gene polymorphisms and gastric cancer and colorectal cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Thymidylate synthase; Gene polymorphism; Drug resistance; Gastric cancer; Colorectal cancer

Li HQ, Yu YH. TS gene polymorphisms in gastric cancer and colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 865-872 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/865.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.865

## 摘要
胃癌和大肠癌是世界范围内常见的胃肠道肿瘤. 鉴于胃癌和大肠癌的发生发展、转移及复发为多因素、多步骤的错综复杂的过程, 受多种相关因子的调控, 因此对这一过程中相关调控因素及其对预后的判断及指导治疗的研究等引起了学术界的广泛关注. 近年研究表明胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)与上述过程关系密切, 主要涉及胃癌和大肠癌的发生发展、化疗效果及预后等诸多方面, 其中一些在学术界已达成共识, 但仍有许多问题存在较大的争议. 本文就TS基因多态性及其与胃癌和大肠癌的关系作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胸苷酸合成酶; 基因多态性; 耐药; 胃癌; 大肠癌

**核心提示:** 近年来, 关于逆转肿瘤细胞多药耐药作用的研究引起广泛的关注. 其中对逆转胸苷酸合成酶(thymidylate synthase)基因介导的多药耐药的研究取得了一定的成果. 一些新的逆转思路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)抑制剂, 钙蛋白酶抑制剂, 人细胞核dUTP焦磷酸酶抑制剂等也陆续展现出乐观的应用前景.

李厚强, 余英豪. 胃癌和大肠癌TS基因多态性的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 865-872 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/865.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.865

## 0 引言
胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)是一种由两个相同亚单位组成的二聚体蛋白质, 分子

**■背景资料**
胸苷酸合成酶(TS)在核苷酸代谢过程与叶酸的循环代谢中发挥着重要作用, 近年来研究表明其在肿瘤的发生发展、复发转移、化疗效果及预后等诸多方面起着重要作用.

**■同行评议者**
王承党, 教授, 福建医科大学附属第一医院消化内科

■研发前沿
目前国内外对TS基因SNP多态性和胃肠道肿瘤基因组不稳定性的研究报道不多, 逆转TS基因介导的多药耐药作用是目前研究的热点之一, 进行深入的耐药逆转研究将为胃肠道肿瘤患者的放化疗带来极大的帮助.

量为72 kDa. 在核苷酸代谢过程中发挥着重要作用, 负责催化尿嘧啶脱氧核苷酸dUMP甲基化成胸腺嘧啶核苷酸dTMP, 而这一步骤是DNA合成过程中的关键步骤. 因而TS的过表达将引起DNA的过度复制, 最终导致肿瘤的发生, 同时TS还参与叶酸的循环代谢. 因此, TS是抗击肿瘤的重要靶点, 也是各种化疗药物作用的重要靶点. TS基因位于人类染色体18p11.32上, 其损伤会导致染色体的损伤和遗传不稳定性. TS基因具有多态性, 可造成TS酶活性及功能的多态性, 进而对细胞代谢产生不同的影响, 导致肿瘤的发生发展, 且表现出明显的个体差异性.

## 1 TS基因多态性

1.1 TS基因多态性的种类 TS基因共有3种主要的多态性改变, 分别是: (1)TS基因5'非编码区(untranslated region, UTR)28 bp多态性重复序列; (2)TS基因3'-UTR多态性; (3)TS基因5'-UTR单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP). 其多态性都会影响TS的表达和叶酸代谢. 目前研究较多的为5'-UTR多态性重复序列和3'-UTR多态性, 而对5'-UTR SNP则研究较少, 尤其是2G、2C的研究尚处于起步阶段.

国外学者研究发现[1], TS基因启动子转录区起始点上游存在28 bp(CCGCGCCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCG)重复序列, 该序列和多种转录调节蛋白结合后能刺激和增强启动子的活性, 进而影响基因的表达效率, 因而被称为TS启动子增强区. 通过RT-PCR技术发现该多态性主要包括2次和3次重复序列(2R和3R), 尽管也有4R、5R、9R等更多重复等位基因的报道, 但出现的概率极小, 目前公认的3种常见基因型包括2R/2R、3R/3R、2R/3R.

TS基因3'-UTR多态性是指TS基因3'-UTR 1 494 bp处存在的6 bp核苷酸片段的插入/缺失多态性, 可分为+6/+6 bp、+6/-6 bp和-6/-6 bp 3种基因型. 5'-UTR SNP多态性最早由Mandola等[2]提出, 他们发现在TS基因的3R等位基因第2次重复的第12个核苷酸处存在G>C单核苷酸多态性, 这2个等位基因被分别称为3G和3C. 之后Lincz等[3]又发现了2R等位基因第1次重复序列中的G/C突变, 并命名为2G和2C. 至此, 5'-UTR多态性重复序列又被分为2G、2C、3G、3C. SNP是人类基因组中最广泛的多态性现象, 在目前人类基因组研究中备受关注. 新的TS基因SNP多态性不断被学者发现, 其中包括Ghosh等[4]最近发现的TS基因多态性重复序列侧翼遗传区存在的SNPs.

研究表明, TS基因多态性存在种族地域上的差异. Tang等[5]对包含11 315名肿瘤患者和15 877名健康人的33组研究样本进行荟萃分析时发现2R基因在亚洲人中基因频率为0.18(95%CI: 0.16-0.52), 在白种人中其基因频率0.46(95%CI: 0.41-0.52). 其他研究显示[6], 2R在中国人中的基因频率为0.25, 白种人中为0.40. 这种分布的显著差异也表现在3'-UTR的基因型中, -6 bp在亚洲人群中基因频率为0.31(95%CI: 0.30-0.32), 在白人中为0.56(95%CI: 0.38-0.73). Graziano等[7]对意大利139例健康人研究发现, 2R、3G、3C基因型出现频率分别为0.49、0.215与0.275, 在新加坡的中国人中分别为0.19、0.51及0.30.

1.2 TS基因多态性对TS蛋白表达的影响 目前关于TS的研究表明原发肿瘤组织中TS的表达水平明显高于正常组织. 免疫组织化学法[8-11]检测胃癌组织中的阳性表达率高达42.9%-46.3%. 在大肠癌组织中TS蛋白的阳性率为44%-76%, 而正常大肠组织不表达TS蛋白. 国内外学者目前多认为TS基因多态性是TS表达水平高低及其可能存在不同亚型的主要影响因素. 体外实验证明携带3R纯合子比2R纯合子具有更高的TS表达效率[12]. 这一点在多种肿瘤的多态性研究中得到了证明. Yu等[13]对68例中国结肠癌患者的研究显示, 3R/3R基因型较2R/3R及2R/2R基因型具有更高的TS表达. TS基因重复多态性对TS表达所产生的影响归咎于在3R基因型中有两个USF家族E-box, 2R基因型中则只有一个USF家族E-box, 3R中的这个额外的USF家族E-box使3R比2R具有更强的转录效率. 另外还发现3R的一个USF家族E-box存在G-C突变, G-C突变改变了USF家族E-box的蛋白位点, 从而改变了3R原有的转录效率, 使得3C基因型表达的蛋白量与2R相近[2]. 提示影响TS表达的最根本因素可能是没有发生G-C突变的E-box的数量. 现在多认为2R/2R、2R/3C、3C/3C为TS低表达的基因型, 而2R/3G、3C/3G、3G/3G是TS高表达的基因型. Mauritz等[12]的研究显示, 包含1个或2个3G的基因型表达蛋白量为其他基因型的2.4倍, 催化活性较其他基因型也明显增强. 3'-UTR多态性可能通过影响TS mNRA的稳定性调节TS的水平, 体外实验证明等位基因-6 bp能降低TS mRNA的稳定性. 而在体内实验中有学者研究

显示+6/+6 bp基因型携带者体内细胞表达TS的水平比-6/-6 bp高[14-16]. 少数学者认为基因多态性和蛋白表达间没有相关性[17], 另有学者认为TS基因多态性对蛋白表达的影响具有组织选择性. Mauritz等[12]对结直肠癌患者的研究显示, 在结直肠癌肿瘤转移病灶组织及原发病灶中未发现TS活性及含量与5'-UTR重复多态及SNP相关, 而二者对TS活性及含量的影响仅仅表现在正常组织中, 这些争议的产生可能是由于检测方法(包括免疫印迹, RT-PCR和免疫组织化学)的差异造成.

关于TS及其表达和肿瘤的关系, 多数认为二者联系紧密. 余之刚等[18]检测了164例胃癌标本, 显示TS表达水平高低与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移与否及临床病理分期密切相关($P$<0.001). TS高表达预示着肿瘤具有较强的侵袭性. Fariña-Sarasqueta[19]在对251例III期结肠癌的患者的研究中发现, 肿瘤分期与TS基因SNP多态性和5'-UTR重复多态性存在关联($P$<0.05), TS的表达和结直肠癌的临床分期成正相关, TS基因多态性与肿瘤不同病理参数间亦有相关性. 但华东等[20]在对51例胃癌组织中TS mRNA表达水平进行检测时发现, TS mRNA表达与年龄、性别、淋巴结转移、组织学分级及临床分期均无相关性($P$ = 0.05). 相似的结论也出现在Brücher等[21]的研究中, 他们发现TS的表达和ESCC患者的临床和病理各项参数间没有必然的相关性.

## 2 TS基因多态性与恶性肿瘤

2.1 *与肿瘤易感性的关系* 关于TS基因多态性和肿瘤易感性之间的关系, 国内外学者对胃癌、乳腺癌和结直肠癌等许多肿瘤做了大量研究, 但结论一直存在争议. 目前多态性的研究多集中在5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性上. 多数研究提示5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性和肿瘤易感性有相关性. Tang等[5]将筛选的37个不同地域人群患有不同肿瘤的患者的样本进行荟萃分析, 将样本中9 642名癌症患者和13 296名健康人用于3'-UTR多态性研究, 另外将样本中11 315名患者, 15 887名健康人用于5'-UTR重复多态性和易感性的研究. 荟萃分析结果显示肿瘤易感性和5'-UTR重复多态性(3R/3R *vs* 2R/2R, $OR$ = 1.06, 95%CI: 0.93-1.20)以及3'-UTR多态性(-6/-6 bp *vs* +6/+6 bp, $OR$ = 0.93, 95%CI: 0.81-1.08)均没有显示出任何关联. 同时, 在癌症种类和种族地域差异分层分析中, 也没有发现多态性和肿瘤易感性有相关性. Zhou等[22]在63个样本中的19 707名癌症患者和27 398名健康人的荟萃分析研究中发现, 联合分析所有病例并不能证明5'-UTR重复多态性和3'-UTR多态性和肿瘤易感性间有关联. 但是分层分析数据表明亚洲人种2R/2R的个体具有更高的胃癌患病风险(2R/2R *vs* 3R/3R; $OR$ = 1.24, 95%CI: 1.05-1.45; 隐性模型; $OR$ = 1.23, 95%CI: 1.05-1.44). 进一步分析显示2R/2R能显著增加亚洲人种胃食管部的肿瘤发生风险, 但他却可防止白种人患上大肠癌. Zhuang等[23]也得出了相似的结论,荟萃分析研究中对所有病例分析时没有显示出两种主要多态性与肿瘤患病风险的关系. 分层分析表明2R/2R在亚洲人种中更易导致胃癌发生, 在白人群体中, 携带+6/+6 bp基因型的个体具有更高的胃癌患病风险. 以上提示TS基因多态性对肿瘤易感性的影响有地域种族的差异. 在其他的一些研究中不少学者也提到了TS基因多态性和易感性的关系. Yoshimitsu等[24]对445名大肠腺癌患者及1 052名健康人的对照实验显示2R/2R基因型较其他基因型具有更高的易感性. Canalle等[25]对206名巴西ALL的儿童患者和364名健康人的研究中发现3R/3R基因型个体患ALL的概率较小($OR$ = 0.6, 95%CI: 0.37-0.99). Akisik等[26]与Zhou等[22]的研究表明3'-UTR多态性和乳腺癌的易感性息息相关, -6/-6基因可导致亚洲人对乳腺癌易感.

关于5'-UTR SNP多态性与肿瘤易感性的相关性, 目前研究较少, 有研究显示携带3C基因的个体比携带3G的个体对肿瘤更不易感觉. Rouissi等[27]对突尼斯的膀胱癌患者病例对照研究显示, 3C/3C基因型是膀胱癌的保护因素($P$ = 0.0001; $OR$ = 0.12; 95%CI: 0.03-0.40). Graziano等[7]对134名胃癌患者及139名健康人的研究发现携带3G的基因型(2R/3G, 3C/3G, 3G/3G)胃癌患病风险更高($OR$ = 2.06, 95%CI: 1.26-3.35). 此外, 联合分析显示3G_-6/+6 bp基因型($OR$ = 2.59, 95%CI: 1.36-4.49), 3G_-6/-6 bp基因型($OR$ = 2.81, 95%CI: 1.22-6.64)具有较高的肿瘤发病危险. 这表明含有3G_-6 bp的基因型有明显的肿瘤易感性($P$ = 0.01).

2.2 *与肿瘤转移复发的关系* 肿瘤转移复发是恶性肿瘤患者死亡的重要原因, 每年大约有90%的恶性肿瘤患者是最终死于肿瘤转移和复发. 如何早期预测肿瘤转移和复发已经成为当前治疗恶

**■创新盘点**
本文内容新颖, 涉及TS与5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药逆转的内容对基础研究和临床应用均有较重要的指导价值.

■应用要点
本文对TS基因多态性及其表达与胃肠道肿瘤的关系进行研究，有助揭开胃肠道肿瘤细胞耐药的机制，为胃肠道肿瘤防治带来重要的进步.

性肿瘤的热点研究. 当前关于TS与肿瘤复发和转移的研究还不是很多, 结论也有争议. 这些争议可能是由于TS基因多态性影响TS表达所致.

在相关的研究中, 大多数学者支持TS表达水平和肿瘤转移复发呈负相关. Kobayashi等[28]在原发性结直肠癌与结直肠癌肝转移中TS mRNA表达的研究中发现原发性的结直肠癌中TS mRNA的表达水平和肝转移中mRNA具有相关性($P$ = 0.0024). Tanaka等[29]研究显示直肠癌患者接受5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)化疗方案治疗后复发者体内TS表达水平更高($P$ = 0.01), 淋巴结转移率高($P$<0.01). 此外, Shimokawa等[30]对手术切除的183例肺腺癌肿瘤标本的研究发现, 在肺腺癌患者和术后无复发的肺腺癌患者中TS的表达率分别为39.3%和18.1%, 表明TS的高表达是肿瘤复发的一个独立因素. 强烈提示TS可作为肿瘤复发的检测指标. 与此相反, Brücher等[21]在研究中发现TS等相关基因的表达和ESCC患者化疗后的生存及复发转移没有必然性.

## 3 TS基因多态性对含5-FU化疗方案的影响

3.1 对含5-FU化疗方案疗效的影响 5-FU是胃肠道肿瘤化疗中最基本的药物, 其代谢产物氟尿嘧啶脱氧核苷酸FdUMP能和TS甲基辅基形成三聚体TS-FdUMP-C2H4, 阻断dTMP合成, 最终阻断DNA合成[31]. 许多因素都能影响5-FU化疗疗效, 而多态性的影响可能是最重要的. TS基因多态性与5-FU疗效的相关性一直都是国内外的研究热点, 国内外在许多问题上达成了一致, 但仍有不少观点存在较大分歧.

在5'-UTR重复多态性的研究中, Kaneko等[32]研究显示在接受了5-FU化疗的食管癌患者中基因型为2R/2R、2R/3R的个体和3R/3R个体相比3年生存率更好(2R/2R、2R/3R *vs* 3R/3R为38%: 9%, $P$ = 0.0110). 同样, Suh等[33]的研究显示, 121例Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者手术后给予5-FU化疗, 其中2R/2R、2R/3R基因型较3R/3R基因型具有较好的5年生存率(二者分别为80%及58%). Jennings等[34]的荟萃研究结果显示在2 402名接受5-FU治疗的肿瘤患者中2R/2R基因型的个体受益更明显. 以上数据提示对5'-UTR重复序列基因分型有助于指导个体5-FU化疗.

SNP多态性和5-FU疗效也可能有一定相关性. 多数学者认为含3G基因型的患者在接受治疗后临床有效率较差, 生存时间更短. Kuramochi等[35]对食管癌的研究发现, 含3G等位基因的患者术后行5-FU化疗的预后及总生存率较其他患者更差($P$ = 0.02). Huang等[36]的研究表明3'-UTR +6/+6 bp基因型的患者总生存率比-6/-6 bp基因型的患者差($P$ = 0.17), -6/+6的治疗有效率也高于+6/+6 bp基因型($P$ = 0.022), 表明3'-UTR多态性可能和5-FU化疗疗效相关. 目前多数学者认为, 采用5-FU化疗后TS高表达个体较低表达个体化疗有效率、预后等反应要差许多, 与上述关于基因型对5-FU化疗疗效的影响的观点相符, 因为多数研究显示基因型3R/3R较2R/2R表现为TS高表达, 含G基因型较不含G基因型表现为TS高表达.

但是持相反看法的学者也不占少数, Fariña-Sarasqueta等[19]对251例接受术前5-FU辅助化疗的结肠癌Ⅲ期患者进行研究, 认为TS基因多态性并不能作为评价直肠癌患者5-FU化疗的疗效检测指标. Sobajima等[37]在研究中发现食管鳞状细胞癌患者接受顺铂和5-FU联合化疗后的疗效和TS基因多态性没有相关性. Park等[38]在研究中也未发现多态性与5-FU化疗的临床有效率及无病生存率间存在任何关联. 因此有必要在今后采用新的实验设计对TS基因多态性及5-FU化疗方案疗效间相关性进行进一步研究, 以指导临床化疗方案制订, 利用多态性基因型帮助正确选择用药方案可能还需要更多体外实验的强有力支持[4].

3.2 与5-FU不良反应的关系 5-FU的使用一般依靠静脉滴注, 根据患者体表面积选择决定用药量, 这种给药方法最大的缺陷在于常常造成患者血浆中5-FU药量浓度浮动>100多倍. 这种患者间和患者本身的差异性可能是导致5-FU不良反应和化疗失败的主要原因, 而这种差异可能是与TS表达差异有关. 因此临床在用药前考虑到患者的耐受差异, 适当控制药物剂量是非常重要的. 关于TS基因多态性对5-FU化疗不良反应影响的研究较少. 相关研究[39-42]表明TS基因多态性基因型能够预测5-FU相关的不良反应. Ichikawa等[39]发现2R/2R比3R/3R基因型个体经化疗产生毒副作用更严重($OR$ = 19.2). 2R/2R、3R/3R和2R/3R化疗后中性粒细胞减少的概率分别为0.667、0.039及0.272($P$ = 0.0005). 发生腹泻的概率分别为0.667、0.098和0.364. Afzal等[40]对接受相同5-FU化疗方案的两组直肠癌患者进行研究, 显示TS基因3'-UTR多态性和5-FU不良反应相关. -6/-6 bp和-6/+6 bp的个体发生胃肠

道不良反应的风险较高. Peters等[41]的研究提示TS基因SNP多态性可能影响5-FU药物不良反应($P$<0.01).

另一种观点认为二者间的相关性不足, Kristensen等[43]将实验组分成TS高表达(2R/3G、3G/3C、3G/3G)和低表达(2R/2R、2R/3C、3C/3C)两组, 结果没有发现SNP和3'-URT多态性会影响5-FU不良反应. 但是实验却发现2R/2R与不良反应相关. 在另一个研究中, Martinez-Balibrea[44]对149名接受了伊立替康联合5-FU联合治疗的转移性结直肠癌患者进行毒性研究时没有发现TS基因多态性和药物不良反应的相关性. 这些毒性研究遭到了美国蓝十字会(Blue Cross Blue Shield, BCBS)的强烈反对, 称这些研究是毫无意义的研究, 并指出仅仅凭借多态性无法准确预测由FU化疗方案带来的不良反应.

3.3 与5-FU耐药逆转 由于肿瘤耐药越来越严重, 患者的放化疗有效率不理想. 近年来, 关于逆转肿瘤细胞多药耐药作用的研究引起了人们的关注. 其中, 逆转TS基因介导的多药耐药作用也是目前研究的热点之一, 在逆转TS基因介导的多药耐药中也取得了一定效果. 一些经典的逆转方法主要包括反义寡核苷酸、siRNA、酶催化下的激活治疗法、免疫治疗、新型的TS制剂如zDl694, 5-FU联用甲酰四氢叶酸等, 一些新的逆转思路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂, 钙蛋白酶抑制剂, 人细胞核dUTP焦磷酸酶(dUTP pyrophosphatase, dUTPase)抑制剂等也陆续展现出他们乐观的应用前景.

mTOR是细胞信号传导通路中的一种极其重要的分子, 对细胞正常生长增殖调控起着极为重要的作用. 以mTOR为靶点可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤细胞对细胞毒性药物的抗药性[45,46]. RAD001是雷帕霉素的一种衍生物, 他能阻止mTOR下游分子的磷酸化从而抑制mTOR. 以往RAD001临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应, 用于肿瘤耐药逆转的研究近年来逐渐引起了人们的关注. 在胃癌耐药逆转研究中, Lee等[45]发现联合使用RAD001和5-FU能显著降低胃癌肿瘤细胞中TS mRNA和蛋白质水平, 逆转胃癌耐药细胞株的耐药性. Markova等[46]在非小细胞肺癌的研究中也表明抑制mTOR通路能够逆转肿瘤细胞耐药. siRNA的研究中, Di Cresce等[47]的研究发现肿瘤细胞内联合转染特异性TS siRNA和TK1/TK2 siRNA后能明显降低TS mRNA的转录和表达, 恢复肿瘤细胞对药物的敏感性, 逆转肿瘤细胞的耐药性. 由于TK在合成dTMP中发挥着重要的作用, 而TS是从dTMP合成DNA途径所必需的关键酶, 这提示TK可作为将来抗癌治疗的新途径. 最新研究认为肿瘤细胞对5-FU化疗敏感性和TS的浓度没有关系, 而是和TS-FdUMP复合物有关. 相关学者[48]的研究显示钙蛋白酶可以降低TS-FdUMP的浓度, 进而降低化疗药物的敏感性. 因此相关的钙蛋白酶抑制剂将在未来的临床化疗中发挥巨大作用. dUTPase抑制剂在逆转TS靶向化疗药物中的作用陆续在培美曲塞, 5-FU等耐药研究中得到了证实[49,50]. 各种TS抑制剂能使体内dUTP积聚并抑制dUMP的转化, 而dUTPase可破坏这一过程, 促进dUTP水解成dUMP, 造成药效降低[51]. Miyohara等[50]率先进行了dUTPase的体内抑制实验, 证明dUTPase抑制剂能显著加强5-FU的化疗功效, 提高治疗治疗敏感度和化疗有效率, dUTPase抑制剂将对TS靶向药物产生深远的影响.

## 4 结论

胸苷酸合成酶TS在肿瘤尤其是胃肠道肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用, 可能是胃肠道肿瘤发生、预后判断、转移、复发和化疗耐药的重要指标. 进一步研究TS基因多态性及其表达与胃肠道肿瘤的关系, 将有望成为预测胃肠道肿瘤发生、化疗疗效评估、预后判断的重要指标, 将有助揭开胃肠道肿瘤细胞耐药的机制, 为胃肠道肿瘤防治带来重要的进步. 目前国内外对TS基因SNP多态性和胃肠道肿瘤的基因组不稳定性方面报道不多, 对TS相关耐药的逆转研究较少, 有待进一步研究.

■同行评价
本文选题好, 内容新, 对基础研究和临床应用都有较好的指导价值.

## 5 参考文献


1 Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H, Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995; 20: 191-197 [PMID: 7586009 DOI: 10.1247/csf.20.191]

2 Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, Cesarone G, Yu MC, Lenz HJ, Ladner RD. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63: 2898-2904 [PMID: 12782596]

3 Lincz LF, Scorgie FE, Garg MB, Ackland SP. Identification of a novel single nucleotide polymorphism in the first tandem repeat sequence of the thymi-

dylate synthase 2R allele. *Int J Cancer* 2007; 120: 1930-1934 [PMID: 17278107 DOI: 10.1002/ijc.22568]
4 Ghosh S, Hossain MZ, Borges M, Goggins MG, Ingersoll RG, Eshleman JR, Klein AP, Kern SE. Analysis of polymorphisms and haplotype structure of the human thymidylate synthase genetic region: a tool for pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2012; 7: e34426 [PMID: 22496803 DOI: 10.1371/journal.pone.0034426]
5 Tang J, Wang PP, Zhuang YY, Chen WJ, Huang FT, Zhang SN. Thymidylate synthase genetic polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 37 case-control studies. *Chin Med J* (Engl) 2012; 125: 2582-2588 [PMID: 22882943]
6 Hur H, Kang J, Kim NK, Min BS, Lee KY, Shin SJ, Keum KC, Choi J, Kim H, Choi SH, Lee MY. Thymidylate synthase gene polymorphism affects the response to preoperative 5-fluorouracil chemoradiation therapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 669-676 [PMID: 20932673 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.049]
7 Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Ruzzo A, Humar B, Santini D, Catalano V, Ficarelli R, Merriman T, Panunzi S, Testa E, Cascinu S, Bearzi I, Tonini G, Magnani M. Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility. *Int J Cancer* 2004; 112: 1010-1014 [PMID: 15386366 DOI: 10.1002/ijc.20489]
8 Kuniyasu T, Nakamura T, Tabuchi Y, Kuroda Y. Immunohistochemical evaluation of thymidylate synthase in gastric carcinoma using a new polyclonal antibody: the clinical role of thymidylate synthase as a prognostic indicator and its therapeutic usefulness. *Cancer* 1998; 83: 1300-1306 [PMID: 9762929]
9 Suda Y, Kuwashima Y, Tanaka Y, Uchida K, Akazawa S. Immunohistochemical detection of thymidylate synthase in advanced gastric cancer: a prognostic indicator in patients undergoing gastrectomy followed by adjuvant chemotherapy with 5-fluoropyrimidines. *Anticancer Res* 1999; 19: 805-810 [PMID: 10216496]
10 Aschele C, Debernardis D, Casazza S, Antonelli G, Tunesi G, Baldo C, Lionetto R, Maley F, Sobrero A. Immunohistochemical quantitation of thymidylate synthase expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1760-1770 [PMID: 10561213]
11 Edler D, Kressner U, Ragnhammar P, Johnston PG, Magnusson I, Glimelius B, Påhlman L, Lindmark G, Blomgren H. Immunohistochemically detected thymidylate synthase in colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 488-492 [PMID: 10690528]
12 Mauritz R, Giovannetti E, Beumer IJ, Smid K, Van Groeningen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Polymorphisms in the enhancer region of the thymidylate synthase gene are associated with thymidylate synthase levels in normal tissues but not in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 146-154 [PMID: 19632929 DOI: 10.3816/CCC.2009.n.024]
13 Yu KH, Wang WX, Ding YM, Li H, Wang ZS. Polymorphism of thymidylate synthase gene associated with its protein expression in human colon cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 617-621 [PMID: 18203297 DOI: 10.3748/wjg.14.617]
14 Mandola MV, Stoehlmacher J, Zhang W, Groshen S, Yu MC, Iqbal S, Lenz HJ, Ladner RD. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 319-327 [PMID: 15115918 DOI: 10.1097/00008571-200405000-00007]
15 Stoehlmacher J, Goekkurt E, Mogck U, Aust DE, Kramer M, Baretton GB, Liersch T, Ehninger G, Jakob C. Thymidylate synthase genotypes and tumour regression in stage II/III rectal cancer patients after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiation. *Cancer Lett* 2008; 272: 221-225 [PMID: 18722050 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.07.008]
16 Lamas MJ, Duran G, Gomez A, Balboa E, Anido U, Bernardez B, Rana-Diez P, Lopez R, Carracedo A, Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 138-144 [PMID: 21167658 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053]
17 Gosens MJ, Moerland E, Lemmens VP, Rutten HT, Tan-Go I, van den Brule AJ. Thymidylate synthase genotyping is more predictive for therapy response than immunohistochemistry in patients with colon cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1941-1949 [PMID: 18661526 DOI: 10.1002/ijc.23740]
18 余之刚, 张强, 贾红英, 王建新. 胸苷酸合成酶的表达及其与胃癌的相关性研究. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 259-262
19 Fariña-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten I, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Cell Oncol* (Dordr) 2011; 34: 327-335 [PMID: 21630057]
20 华东, 黄朝晖, 邓建忠, 茆勇. 胃癌组织中胸苷酸台成酶、胸苷磷酸化酶mRNA表达及其临床意义. 中国癌症杂志 2007; 17: 766-769
21 Brücher BL, Keller G, Werner M, Müller U, Lassmann S, Cabras AD, Fend F, Busch R, Stein H, Allescher HD, Molls M, Siewert JR, Höfler H, Specht K. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 69-77 [PMID: 18704459 DOI: 10.1007/s00384-008-0562-5]
22 Zhou JY, Shi R, Yu HL, Zeng Y, Zheng WL, Ma WL. The association between two polymorphisms in the TS gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cancer* 2012; 131: 2103-2116 [PMID: 22307944 DOI: 10.1002/ijc.27465]
23 Zhuang W, Wu XT, Zhou Y, Liu GJ, Wu TX, Yao X, Du L, Wei ML. Polymorphisms of thymidylate synthase in the 5'- and 3'-untranslated regions and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1379-1385 [PMID: 18989779 DOI: 10.1007/s10620-008-0511-8]
24 Yoshimitsu S, Morita M, Hamachi T, Tabata S, Abe H, Tajima O, Uezono K, Ohnaka K, Kono S. Methionine synthase and thymidylate synthase gene polymorphisms and colorectal adenoma risk: the self defense forces study. *Mol Carcinog* 2012; 51 Suppl 1: E151-E157 [PMID: 22407825 DOI: 10.1002/mc.21895]
25 Canalle R, Silveira VS, Scrideli CA, Queiroz RG, Lopes LF, Tone LG. Impact of thymidylate synthase promoter and DNA repair gene polymorphisms

on susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 1118-1126 [PMID: 21463130 DOI: 10.3109/10428194.2011.559672]
26 Akisik E, Dalay N. Functional polymorphism of thymidylate synthase, but not of the COMT and IL-1B genes, is associated with breast cancer. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 97-102 [PMID: 17385677]
27 Rouissi K, Ouerhani S, Oliveira E, Marrakchi R, Cherni L, Ben Othman F, Ben Slama MR, Sfaxi M, Ayed M, Chebil M, Amorim A, Prata MJ, Benammar Elgaaied A. Polymorphisms in one-carbon metabolism pathway genes and risk for bladder cancer in a Tunisian population. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 195: 43-53 [PMID: 19837268 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.007]
28 Kobayashi H, Sugihara K, Uetake H, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, Iida S, Azuma M, Mori R, Omori A, Lenz HJ, Danenberg KD, Danenberg PV. Messenger RNA expression of TS and ERCC1 in colorectal cancer and matched liver metastasis. *Int J Oncol* 2008; 33: 1257-1262 [PMID: 19020759]
29 Tanaka K, Saigusa S, Toiyama Y, Koike Y, Okugawa Y, Yokoe T, Inoue Y, Kobayashi M, Miki C, Kusunoki M. TS and DPD mRNA levels on formalin-fixed paraffin-embedded specimens as predictors for distant recurrence of rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 529-534 [PMID: 22006578 DOI: 10.1002/jso.22123]
30 Shimokawa H, Uramoto H, Onitsuka T, Iwata T, Nakagawa M, Ono K, Hanagiri T. TS expression predicts postoperative recurrence in adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2011; 72: 360-364 [PMID: 20970877 DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.08.024]
31 阎松, 牛荣丽, Edward Chu, 林秀坤. 胸苷酸合成酶表达调控的分子机制. 细胞生物学杂志 2005; 27: 105-108
32 Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Front Biosci* 2011; 16: 1036-1043 [PMID: 21196216]
33 Suh KW, Kim JH, Kim YB, Kim J, Jeong S. Thymidylate synthase gene polymorphism as a prognostic factor for colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 336-342 [PMID: 15749593 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.030]
34 Jennings BA, Kwok CS, Willis G, Matthews V, Wawruch P, Loke YK. Functional polymorphisms of folate metabolism and response to chemotherapy for colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 290-304 [PMID: 22388795 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351875d]
35 Kuramochi H, Tanaka K, Oh D, Lehman BJ, Dunst CM, Yang DY, De Meester SR, Hagen JA, Danenberg KD, De Meester TR, Danenberg PV. Thymidylate synthase polymorphisms and mRNA expression are independent chemotherapy predictive markers in esophageal adenocarcinoma patients. *Int J Oncol* 2008; 32: 201-208 [PMID: 18097560]
36 Huang ZH, Hua D, Li LH. The polymorphisms of TS and MTHFR predict survival of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 911-918 [PMID: 18704422 DOI: 10.1007/s00280-008-0815-6]
37 Sobajima J, Haga N, Kumamoto K, Ishibashi K, Ishida H. [ERCC1 and TS expression in chemoradiotherapy treated esophageal squamous cell carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 2394-2396 [PMID: 21224584]
38 Park CM, Lee WY, Chun HK, Cho YB, Yun HR, Heo JS, Yun SH, Kim HC. Relationship of polymorphism of the tandem repeat sequence in the thymidylate synthase gene and the survival of stage III colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-flurouracil-based chemotherapy. *J Surg Oncol* 2010; 101: 22-27 [PMID: 19798689 DOI: 10.1002/jso.21412]
39 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Sasaki Y, Hirayama R. Orotate phosphoribosyltransferase gene polymorphism predicts toxicity in patients treated with bolus 5-fluorouracil regimen. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3928-3934 [PMID: 16818689 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2665]
40 Afzal S, Gusella M, Vainer B, Vogel UB, Andersen JT, Broedbaek K, Petersen M, Jimenez-Solem E, Bertolaso L, Barile C, Padrini R, Pasini F, Jensen SA, Poulsen HE. Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3822-3829 [PMID: 21471424 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0304]
41 Peters EJ, Kraja AT, Lin SJ, Yen-Revollo JL, Marsh S, Province MA, McLeod HL. Association of thymidylate synthase variants with 5-fluorouracil cytotoxicity. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 399-401 [PMID: 19339911 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328329fdec]
42 Scalvini A, Ferrari V, Bodei S, Arcangeli G, Consoli F, Spano P, Sigala S. Involvement of target gene polymorphisms in 5-Fluorouracil toxicity: a case report. *Pharmacology* 2012; 89: 99-102 [PMID: 22343422 DOI: 10.1159/000335784]
43 Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen GV, Ellehauge J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 870-883 [PMID: 20819423]
44 Martinez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, Ginés A, Valladares M, Navarro M, Aranda E, Marcuello E, Benavides M, Massutí B, Carrato A, Layos L, Manzano JL, Moreno V. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *Br J Cancer* 2010; 103: 581-589 [PMID: 20628391 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605776]
45 Lee KH, Hur HS, Im SA, Lee J, Kim HP, Yoon YK, Han SW, Song SH, Oh DY, Kim TY, Bang YJ. RAD001 shows activity against gastric cancer cells and overcomes 5-FU resistance by downregulating thymidylate synthase. *Cancer Lett* 2010; 299: 22-28 [PMID: 20727673 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.020]
46 Markova B, Hähnel PS, Kasper S, Herbertz S, Schuler M, Breitenbuecher F. Pharmacologic inhibition of mTOR antagonizes the cytotoxic activity of pemetrexed in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 545-554 [PMID: 22203472 DOI: 10.1007/s00432-011-1123-9]
47 Di Cresce C, Figueredo R, Ferguson PJ, Vincent MD, Koropatnick J. Combining small interfering RNAs targeting thymidylate synthase and thymidine kinase 1 or 2 sensitizes human tumor cells to 5-fluorodeoxyuridine and pemetrexed. *J Pharmacol*

*Exp Ther* 2011; 338: 952-963 [PMID: 21673071 DOI: 10.1124/jpet.111.183178]
48 Nabeya Y, Suzuki T, Furuya A, Koide N, Ohkoshi M, Takiguchi M, Ochiai T, Matsubara H, Hiwasa T. Calpain regulates thymidylate synthase-5-fluoro-dUMP complex levels associated with response to 5-fluorouracil in gastric cancer cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1509-1515 [PMID: 21561529 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01978.x]
49 Wilson PM, LaBonte MJ, Lenz HJ, Mack PC, Ladner RD. Inhibition of dUTPase induces synthetic lethality with thymidylate synthase-targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 616-628 [PMID: 22172489 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0781]
50 Miyahara S, Miyakoshi H, Yokogawa T, Chong KT, Taguchi J, Muto T, Endoh K, Yano W, Wakasa T, Ueno H, Takao Y, Fujioka A, Hashimoto A, Itou K, Yamamura K, Nomura M, Nagasawa H, Shuto S, Fukuoka M. Discovery of a novel class of potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors remarkably enhancing the antitumor activity of thymidylate synthase inhibitors. *J Med Chem* 2012; 55: 2970-2980 [PMID: 22339362 DOI: 10.1021/jm201628y]
51 Ladner RD. The role of dUTPase and uracil-DNA repair in cancer chemotherapy. *Curr Protein Pept Sci* 2001; 2: 361-370 [PMID: 12374095 DOI: 10.2174/1389203013380991]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 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 0.775

**本刊讯** 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标; 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01.

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部).

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 873-879
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

# 肝星状细胞与转移性肝肿瘤

徐向南, 肖永胜, 樊 嘉

徐向南, 肖永胜, 樊嘉, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032
徐向南, 博士, 主要从事肿瘤微环境的相关研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81141087
**作者贡献分布**: 本文综述由徐向南与肖永胜完成; 樊嘉负责审校.
**通讯作者**: 樊嘉, 教授, 博士生导师, 200032, 上海市徐汇区医学院路136号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.
jiafan99@yahoo.com
收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-02-16
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Hepatic stellate cells and metastatic liver neoplasms

Xiang-Nan Xu, Yong-Sheng Xiao, Jia Fan

Xiang-Nan Xu, Yong-Sheng Xiao, Jia Fan, Liver Cancer Institute and Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Supported by: the National Nature Science Foundation of China, No. 81141087
Correspondence to: Jia Fan, Professor, Liver Cancer Institute & Zhongshan Hospital, Fudan University, 136 Yixueyuan Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. jiafan99@yahoo.com
Received: 2013-01-22 Revised: 2013-02-16
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

Hepatic stellate cells (HSCs) were first described in the 19th century as a type of multi-functional mesenchymal cells. They are considered as the component of liver microenvironment because of their capacity to differentiate into myofibroblasts which are highly proliferative and have collagen secretion capacity. This paper reviews the interactions between tumor cells and HSCs in liver microenvironment and discusses mechanisms by which tumor-derived factors activate HSCs, and in turn, activated HSC promotes metastatic tumor growth. The interactions between tumor cells and HSCs in liver microenvironment can be regarded as an "amplification loop". The activation of HSCs is a complex process that is regulated by multiple pathways, such as the transforming growth factor-β and platelet-derived growth factor signaling pathways. HSCs provide a possible therapeutic target for liver metastases to effectively increase the survival of patients.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stellate cells; Liver metastases; Microenvironment; Neoplasm

Xu XN, Xiao YS, Fan J. Hepatic stellate cells and metastatic liver neoplasms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 873-879 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/873.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.873

## 摘要

作为一种多能的间质细胞, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)最早是由Kupffer在19世纪首次描述, 因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞, 从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分. 本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系作一综述, 并讨论肿瘤来源因子激活HSC促进肿瘤生长转移的机制. 可以将肝肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系形象地视为一个"放大回路". HSC的激活是一个由转化生长因子-β(transforming growth factor-β)与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor)信号通路等多种因素调节的复杂过程. HSC为预防肿瘤转移提供了可能的治疗靶点, 进而有效地控制肿瘤的转移并提高患者的生存率.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 肝星状细胞; 肝转移; 微环境; 肿瘤

**核心提示**: 可以将肝肿瘤细胞与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)在肝脏微环境中的相互关系形象地视为一个"放大回路". HSC的激活是一个由转化生长因子-β(transforming growth factor-β)与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor)信号通路等多种因素调节的复杂过程. HSC为预防肿瘤转移提供了可能的靶点, 进而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率.

徐向南, 肖永胜, 樊嘉. 肝星状细胞与转移性肝肿瘤. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 873-879 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/873.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.873

**■背景资料**
肝星状细胞(HSC)因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞(MFB)从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分. 本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系做一综述.

**■同行评议者**
麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科; 徐泱, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

■研发前沿
HSC作为肝脏肿瘤微环境中重要的组成部分之一，其在肿瘤发生与转移中所起的作用及激活后促结缔组织增生与转移性肿瘤生长的机制是当前的研究热点.

## 0 引言

肝脏是诸如胃肠道癌、乳癌、肺癌、神经内分泌癌及肉瘤等许多原发性恶性肿瘤的通常转移器官[1], 并且肝转移癌仍是患者死亡的主要原因[2], 提示其可能为肿瘤细胞提供了一个利转移的微环境. 这样的微环境由细胞组分与非细胞组分两部分构成[1,3], 其中非细胞组分有生长因子与细胞因子, 例如: 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth Factor, HGF)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)以及金属蛋白酶的组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). 细胞组分有肝细胞、窦内皮细胞、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、成纤维细胞及免疫细胞, 如淋巴细胞与Kupffer细胞. HSC是一种肝脏特异性的多能间质细胞, 本文将着重阐述. HSC在肝纤维化与门脉高压中起决定性作用[4], 因其可以分化为高增殖性并具有胶原分泌能力的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 从而参与促结缔组织增生与转移性肿瘤生长而被视为肝脏微环境的一部分[1,3,5]. 除了HSC, 骨髓来源的纤维细胞, 门管区成纤维细胞, 肝细胞或是胆管细胞都是MFB的可能来源[4]. 本文旨在就肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系做一综述, 并讨论肿瘤来源因子激活HSC促进肿瘤生长转移的机制.

## 1 肝转移灶的形成依赖于肿瘤细胞与肝脏特异性基质因子的相互作用

现今有出两种理论可以用来解释肿瘤细胞这种优先转移至肝脏的器官特异性播散现象: (1)种子与土壤学说, 他认为这是由种子(即肿瘤细胞)对土壤(即特异性器官)的依赖性所决定的[6-8]; (2)1920s由Ewing提出的理论则假设机械因素(诸如循环模式、血流模式及肿瘤细胞初次接触的一级毛细血管床对其特异性地捕获)是这种器官特异性播散现象必须条件[8]. 现有的研究指出, 这两种理论并不互斥, 肿瘤细胞的器官特异性播散是在机械与种子-土壤通用性两种因素协同作用下而得以实现的[8].

肝脏的血流动力学特征及其独特的微环境使得肝脏成为最常见的肿瘤转移靶器官. 凭借肝脏独特解剖位置及其毛细血管窦内曲折的血流, 肝脏能有效地捕获循环肿瘤细胞, 尤其是胃肠道来源的癌细胞. 但是, 并非所有的肿瘤细胞都能在肝脏内形成存活的转移灶. 通过肝脏转移模型显示: 将B16F1黑色素瘤细胞从门静脉内注入, 只有不到0.02%的肿瘤细胞能在肝脏内发展为可见的转移灶[9]. 在发展为肉眼可见的转移灶前, 肿瘤细胞必须经历多个选择性步骤, 包括: (1)在先天性免疫反应下存活; (2)外渗至肝脏实质; (3)新生血管形成前的微转移; (4)新生血管增生与转移肿瘤细胞的增殖[1,2]. 在以上所有的步骤中, 第2及第4步是其中的限速步骤. 这就提示肝脏转移癌的形成高度依赖于肿瘤细胞与肿瘤细胞激活的肝脏特异性基质因子的相互作用. 最近的研究提示HSC可能就是其中一个重要的基质因子.

## 2 肿瘤细胞激活HSC

最近的研究证据显示HSC由肿瘤所激活. 通过将肿瘤细胞注入脾脏2 d后发现, 肿瘤细胞移居至肝脏Disse间隙内并紧邻HSC, 提示在体内肿瘤细胞与HSC有直接的相互作用; 另一方面我所通过比较肿瘤细胞诱导激活的HSC与常规培养激活的HSC之间基因表达情况发现, 诱导激活的HSC特异性地表达1 976个基因, 这些基因负责编码包括促炎因子、黏附分子、细胞表面分子、免疫及信号传导等一系列与肿瘤生成生存相关的基质因子, 也提示肿瘤细胞能特异性地激活HSC[10]. 体外实验中发现肿瘤细胞的条件培养基能激活HSC更进一步证实了这一结论[11]. 肿瘤的条件培养基以剂量依赖性的方式促进HSC的增殖与表达MFB特征性的α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)阳性应力纤维[11]. 体外实验发现, 肝癌微环境中所富有的TGF-β可以诱导HSC分化为MFB[12]. 结合之前所述HSC在肿瘤发生发展中所起的作用, 我们可以得出结论: HSC与肿瘤细胞存在双向作用并且以一种类似于"放大回路"的方式促进肝内肿瘤细胞的转移生长. HSC在肿瘤微环境中的激活是一个复杂的过程, 他需要在肿瘤细胞的旁分泌刺激与HSC的细胞内因子作用下共同完成. TGF-β与PDGF是体外调节HSC激活最有效的两个因子. TGF-β对于HSC激活的调节是通过TGF-β/Smd2依赖性信号通路介导的[12]. PDGF作为对HSC最有效的生存因子及分裂素之一, 他的作用是通过诸如Ras/Erk与PI3K等关键信号通

路达成的[13]. 除了TGF-β和PDGF, 受体介导的信号级联反应、ECM介导的整合素激活也参与其中[13,14]. 鉴于肝脏肿瘤微环境的复杂性, 肝脏的其他组分也可能会与肿瘤细胞及HSC互相作用, 从而有利于HSC的激活与肿瘤的转移生长. 例如: Kupffer细胞可通过释放TGF-β1调节HSC的激活[15], 而内皮细胞则通过产生一氧化氮来抑制HSC的激活[16,17], 肝内局部浸润调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)亦可能通过分泌TGF-β1及细胞间的直接接触促进HSC的增殖与透明质酸的分泌[18].

## 3 激活的肝星状细胞促进利转移微环境的形成

3.1 HSC通过转化为MFB促进肿瘤生长 与肝损伤后激活HSC的过程相似, 静息及未分化的HSC被肿瘤细胞激活后其表型获得了极大地改变并转化为MFB. 其表型的改变包括: 表达α-SMA与肌腱蛋白C, 运动性与增殖性的增强, 分泌更多的生长因子及细胞外基质. 尽管MFB可来源于HSC、骨髓来源的纤维细胞、门管区成纤维细胞以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)后的肝细胞与胆管细胞, 但是HSC始终是肝小叶肝血窦内发生肿瘤转移时被激活并转化为MFB数量最多的一种细胞[1]. 也有学者通过细胞发育制图技术研究证明HSC、肝细胞、胆管细胞极有可能来源于同一个祖先细胞, 在特定损伤刺激下, 通过EMT/(mesenchymal-epithelial transition, MET)转化而来[19], 共同参与肝纤维化的过程. 但Scholten等[20]所做的转基因鼠实验未能证实HSC可以发生MET, 表明直接的体内试验证据仍不充分. 综合体内与体外实验数据可以发现, 激活的HSC促进肿瘤细胞的侵袭、增殖与存活. 在体外实验中将肿瘤细胞与HSC共培养可以明显地提高肿瘤细胞的增殖与侵袭能力[21]. 在三维球形共培养系统中也可以得到了相似的结论, 激活的HSC能促进肿瘤细胞的生长并减少肿瘤球内部的坏死范围[22]. 与以上数据一致, 使用激活的HSC所制备的条件培养基也表现出了与体外实验一致的增强肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的能力[11,22-24]. 在体内实验中, 将激活的HSC或MFB与肿瘤细胞共同移植入裸鼠都可导致伴随血管增生的肿瘤形成[11,22,23,25]. 进一步将Lewis肺癌细胞植入裸鼠门静脉的实验则显示出肝内转移癌的生长与MFB的密度呈正相关[12]. 通过分析130例人肝细胞肝癌病例中激活的HSC用以评估预后的潜能, 发现激活的HSC是影响复发率与死亡率的独立影响因素[26]. 激活的HSC还与高早期转移率相关提示他能增强肿瘤细胞在肝内播散的能力[27]. 还有发现肝内胆管细胞癌并伴随高α-SMA表达的患者预后更差[21]. 综上所述, 激活的HSC可能提供了一个促转移性肿瘤细胞生长的微环境.

3.2 HSC为肿瘤细胞提供生长因子与细胞因子 激活的HSC能够分泌更多的生长因子与细胞因子刺激肿瘤细胞的增殖、黏附与迁移. Shimizu等[28]已鉴定出激活HSC的条件培养基中含有PDGF-AB、HGF与TGF-β, 能够在体外增强结肠癌细胞LM-H3的增殖与迁移能力. 由激活的HSC分泌的TGF-β以旁分泌的形式作用于肿瘤细胞, 从而导致肿瘤发生并诱导肿瘤细胞的自分泌TGF-β信号通路[25]. 研究发现在肝癌转移过程中激活的HSC分泌基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 而结直肠癌细胞则表达其配体CXCR4[27]. 体外实验显示SDF-1/CXCR4这一旁分泌信号传导通路能促进肿瘤细胞的侵袭并防止其凋亡[27]. 激活后HSC分泌的HGF可通过PI3K途径[29]促进肿瘤细胞EMT的发生[30]. 由此可见, 激活的HSC通过为肿瘤细胞提供生长因子与细胞因子促进肿瘤的生长与转移.

3.3 HSC重塑细胞外基质 ECM的高度重构有助于肿瘤细胞的侵袭与进展. MMPs与TIMP2在降解细胞基底膜中起着重要的作用, 使得肿瘤细胞得以穿过组织界限, 继而发展为远处转移. 原位杂交与免疫酶谱分析发现, 在肝转移发生前激活的HSC内就能表达MMP2与TIMP2 mRNA, 并且较之无瘤肝脏标本, 肝转移标本中发现了较高水平的MMP2 mRNA与酶活性; 另一方面, 在人肝癌转移发生前, 发现激活的HSC表达并分泌ADAM9, 他能破除层黏连蛋白并与肿瘤细胞结合, 从而促进肿瘤细胞的侵袭[24]. 激活的HSC分泌的HGF可以促进肝肿瘤细胞的EMT发生, 使其表达更多的MMP2及MMP9, 从而促进肿瘤的转移[31]. 以上数据都提示HSC在降解ECM过程中通过产生蛋白水解酶促进肿瘤细胞的侵袭. HSC是肝脏纤维化过程中分泌ECM最主要的一种细胞[4,5], 这一过程可能也有助于HSC的利转移与促生长功效. 在肝癌的微环境中, 肿瘤细胞分泌的TGF-β除了可以诱导HSC生产更多的纤维连接蛋白与Ⅰ型胶原等细胞外基质组分外, 还具有明显的促肝细胞EMT

**■创新盘点**
本文将肿瘤细胞与HSC之间的双向作用归纳为“放大回路”模式并进行阐述, 同时总结肿瘤细胞激活HSC的机制, 详细阐述了转化生长因子-β与血小板源性生长因子信号通路, 介绍了该领域的最新研究成果.

■应用要点
本文阐述了HSC作为肝脏肿瘤转移微环境中的一个组成部分，肿瘤细胞与HSC之间的双向作用以“放大回路”的方式促进肿瘤细胞的肝转移. HSC的激活是一个由TGF-β与PDGF信号通路等多种因素调节的复杂过程，提示其有可能成为预防肿瘤转移的靶点，从而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率.

作用，可以使上皮细胞极性消失，上调间质细胞相关蛋白如波形蛋白等，增加胶原合成，从而促进肝脏纤维化[32]. 正是这些细胞外基质组分为肿瘤细胞的黏附与生长提供了一个合适的微环境. 除了为肿瘤细胞提供物理性支持以外，细胞外基质组分还通过结合及激活肿瘤细胞表面的整合蛋白调控肿瘤细胞的黏附、侵袭及生存能力[29,33]. 例如：由ECM介导的PI3K的激活可以提高肿瘤细胞对化疗药物的抗性，从而减少肿瘤细胞的凋亡[34]. 另一方面，因结缔组织生成而导致的血供缺乏则为药物到达肿瘤细胞制造了障碍[35]. 总而言之，HSC调节导致的过量ECM在肿瘤的黏附、侵袭与生存过程中起着重要的作用.

3.4 HSC促进肿瘤血管生成 激活后的HSC除了表达α-SMA，而且还表达一些平滑肌细胞标记，包括平滑肌肌动蛋白重链、高-钙调蛋白及心肌蛋白等，这些都提示在肿瘤血管生成过程中，HSC拥有类似于血管周细胞的功能[36]. HSC与内皮细胞的三维共培养结果显示出一种生理性血管装配模型，即HSC作为内部核心而表面则由内皮细胞构成[36]. 机制上来说，激活的HSC通过分泌VEGF及血管生成素1，2等多种血管生成因子激活内皮细胞表面受体促进他们的功能[23,32,37,38]. 肿瘤微环境中常见的缺氧环境同样能增强HSC分泌VEGF的能力，林道浙等[39]认为门静脉血VEGF水平，大肠癌组织VEGF阳性表达与肝转移密切相关，门静脉血VEGF≥250 μg/L且癌组织VEGF表达阳性者肝转移发生率最高；另一方面，HSC来源的ECM通过激活内皮细胞内的信号级联放大通路促进血管生成[34]. 综上所述，HSC可以促进肿瘤血管生成，进而促进肿瘤转移性生长.

3.5 HSC抑制抗肿瘤免疫反应 尽管通过促结缔增生反应制造物理性屏障将肿瘤细胞与炎症细胞分隔开，从而逃避免疫打击早已被大家所认识，但HSC的免疫调节作用最近才受人关注. HSCs的免疫抑制功能表现在产生抑制性细胞因子、诱导特异性细胞毒性T细胞凋亡、促进Treg扩增等[40]. 体外实验中发现，HSC可以抑制T细胞的增殖，而这种免疫抑制能力是通过分泌B7-H1与T细胞表面受体结合继而抑制增殖与诱导凋亡达成的[41,42]. 在体内试验中，通过比较肿瘤组织内的浸润淋巴细胞发现，较之单纯的HCC植入组，HSC与HCC共植入组的肿瘤组织内含有更少的$CD3^+$、$CD4^+$及$CD8^+$淋巴细胞，并且共植入组的凋亡指数是单独组的两倍[23]. 除了以上数据，多项研究显示，激活的HSC还能产生具有强免疫抑制能力的TGF-β及白介素-10(interleukin-10, IL-10)[43,44]. 活化的HSCs与Treg在数量上呈正相关，且与患者的不良预后密切相关[23]. 另有学者研究发现，HSCs通过增加Treg，抑制效应性T的细胞不良反应，从而使HCC细胞逃避机体的免疫监视而迅速增殖[23,45]. 由此可见，HSC促进肿瘤细胞的侵袭与转移部分与其免疫抑制作用有关.

## 4 HSC可作为治疗转移性肿瘤转移的靶点

尽管TGF-β在肿瘤组织活检中体现出其作用的复杂性，因其根据肿瘤的恶性程度既能抑制又能促进肿瘤生长，但是TGF-β的过表达与肿瘤转移及较差的预后相关这一概念已被广泛接受[44,46]. 由于TGF-β是对于HSC激活及肿瘤结缔组织增生最有效的细胞因子之一，因此针对TGF-β通路的治疗则提供了一种肿瘤细胞与基质细胞并重的治疗策略. TGF-β拮抗剂的临床应用可以通过其在肿瘤微环境中的部分抑制效应而防止肿瘤转移. 用于肝细胞癌、肾癌治疗的索拉非尼体外具有抑制TGF-β信号通路的作用[47]. 此外格列卫、舒尼替尼及索拉非尼等已被认可的抗癌药物针对的都是HSC激活的另外一个细胞因子PDGF受体的多种酪氨酸激酶抑制剂，这些药物在一定程度上可抑制结缔组织增生反应及肿瘤-基质的相互作用. 事实上，通过肝纤维化动物模型试验已经验证了这些药物可以在体内抑制HSC的激活及肝脏纤维化并用以治疗癌症患者[40,48-50]，现已经投入临床应用并取得不俗的疗效. 此外，传统中药熊胆也已通过体外实验证明其抑制HSCs所介导的免疫抑制活性的作用[51]，显示其可能也有治疗及预防肿瘤转移的潜能.

## 5 结论

HSC可被视为肝脏利肿瘤转移微环境中的一个组成部分. 肿瘤细胞诱导HSC的激活，继而激活的HSC刺激转移性肿瘤细胞的生长. 肿瘤细胞与HSC之间的双向作用以“放大回路”的方式促进肿瘤细胞的肝转移. HSC的激活是一个由TGF-β与PDGF信号通路等多种因素调节的复杂过程，为预防肿瘤转移提供了可能的治疗靶点，从而有效地减少肿瘤的转移并提高患者的生存率.

## 6 参考文献


1 Vidal-Vanaclocha F. The prometastatic microenvironment of the liver. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 113-129 [PMID: 19308690 DOI: 10.1007/s12307-008-0011-6]

2 Ahmad SA, Berman RS, Ellis LM. Biology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 135-150 [PMID: 12735135 DOI: 10.1016/S1055-3207(02)00078-9]

3 Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]

4 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]

5 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401 [PMID: 16572188 DOI: 10.1038/nrc1877]

6 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet* 1889; 133: 571-573 [DOI: 10.1016/S0140-6736(00)49915-0]

7 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]

8 Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563-572 [PMID: 12154349 DOI: 10.1038/nrc865]

9 Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, Groom AC. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 1998; 153: 865-873 [PMID: 9736035 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65628-3]

10 Xia Y, Chen R, Song Z, Ye S, Sun R, Xue Q, Zhang Z. Gene expression profiles during activation of cultured rat hepatic stellate cells by tumoral hepatocytes and fetal bovine serum. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 309-321 [PMID: 19727817 DOI: 10.1007/s00432-009-0666-5]

11 Okabe H, Beppu T, Hayashi H, Ishiko T, Masuda T, Otao R, Horlad H, Jono H, Ueda M, Phd SS, Ando Y, Baba H. Hepatic stellate cells accelerate the malignant behavior of cholangiocarcinoma cells. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1175-1184 [PMID: 21042948 DOI: 10.1245/s10434-010-1391-7]

12 Tang LX, He RH, Yang G, Tan JJ, Zhou L, Meng XM, Huang XR, Lan HY. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signaling in vivo and in vitro. *PLoS One* 2012; 7: e31350 [PMID: 22363627 DOI: 10.1371/journal.pone.0031350]

13 Eng FJ, Friedman SL. Transcriptional regulation in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 385-395 [PMID: 11586467 DOI: 10.1055/s-2001-17553]

14 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]

15 Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, Brigstock D, George J. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 713-723 [PMID: 19375424 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.011]

16 Lee JS, Kang Decker N, Chatterjee S, Yao J, Friedman S, Shah V. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005; 166: 1861-1870 [PMID: 15920170 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62495-9]

17 Langer DA, Das A, Semela D, Kang-Decker N, Hendrickson H, Bronk SF, Katusic ZS, Gores GJ, Shah VH. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *Hepatology* 2008; 47: 1983-1993 [PMID: 18459124 DOI: 10.1002/hep.22285]

18 陆小蒟, 陈永平, 阳韬, 程瑗, 金晓芝, 申春燕, 刘俊, 王春莹, 王晓东, 林镯. 调节性T细胞对肝星状细胞增殖及透明质酸分泌的影响. 临床肝胆杂志 2012; 28: 39-43

19 Yang L, Jung Y, Omenetti A, Witek RP, Choi S, Vandongen HM, Huang J, Alpini GD, Diehl AM. Fate-mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers. *Stem Cells* 2008; 26: 2104-2113 [PMID: 18511600 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0115]

20 Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 987-998 [PMID: 20546735 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.005]

21 Okabe H, Beppu T, Hayashi H, Horino K, Masuda T, Komori H, Ishikawa S, Watanabe M, Takamori H, Iyama K, Baba H. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2555-2564 [PMID: 19548033 DOI: 10.1245/s10434-009-0568-4]

22 Amann T, Bataille F, Spruss T, Mühlbauer M, Gäbele E, Schölmerich J, Kiefer P, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells promote tumorigenicity of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 646-653 [PMID: 19175606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01087.x]

23 Zhao W, Zhang L, Yin Z, Su W, Ren G, Zhou C, You J, Fan J, Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 2651-2661 [PMID: 21213212 DOI: 10.1002/ijc.25920]

24 Mazzocca A, Coppari R, De Franco R, Cho JY, Libermann TA, Pinzani M, Toker A. A secreted form of ADAM9 promotes carcinoma invasion through tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 2005; 65: 4728-4738 [PMID: 15930291 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4449]

25 Mikula M, Proell V, Fischer AN, Mikulits W. Activated hepatic stellate cells induce tumor progression of neoplastic hepatocytes in a TGF-beta dependent fashion. *J Cell Physiol* 2006; 209: 560-567 [PMID: 16883581 DOI: 10.1002/jcp.20772]

26 Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, Xiao YS, Gao Q, Zhou J, Li YW, Tang ZY. Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 498-510 [PMID: 19289585 DOI: 10.1309/AJCP86PPBNGOHNNL]

27 Matsusue R, Kubo H, Hisamori S, Okoshi K, Takagi


**■同行评价**

本文总结了肿瘤细胞与HSC在肝脏微环境中的相互关系及HSC促进肿瘤生长转移的机制, 具有较好的参考价值; 文章内容较为全面, 基本反映该领域的最新研究成果, 学术价值很好.

H, Hida K, Nakano K, Itami A, Kawada K, Nagayama S, Sakai Y. Hepatic stellate cells promote liver metastasis of colon cancer cells by the action of SDF-1/CXCR4 axis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2645-2653 [PMID: 19588204 DOI: 10.1245/s10434-009-0599-x]

28 Shimizu S, Yamada N, Sawada T, Ikeda K, Kawada N, Seki S, Kaneda K, Hirakawa K. In vivo and in vitro interactions between human colon carcinoma cells and hepatic stellate cells. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 1285-1295 [PMID: 11123428 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2000.tb00916.x]

29 Nagaprashantha LD, Vatsyayan R, Lelsani PC, Awasthi S, Singhal SS. The sensors and regulators of cell-matrix surveillance in anoikis resistance of tumors. *Int J Cancer* 2011; 128: 743-752 [PMID: 20949625 DOI: 10.1002/ijc.25725]

30 Guarino M. Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 2153-2160 [PMID: 17825600 DOI: 10.1016/j.biocel.2007.07.011]

31 王庆军, 孙抒, 李宏丹, 魏嘉, 苏荣健. 肝细胞生长因子对肝细胞癌侵袭和转移的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3152-3156

32 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101 [PMID: 17513865 DOI: 10.1074/jbc.M700998200]

33 Cox D, Brennan M, Moran N. Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 804-820 [PMID: 20885411 DOI: 10.1038/nrd3266]

34 Hodkinson PS, Mackinnon AC, Sethi T. Extracellular matrix regulation of drug resistance in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Biol* 2007; 83: 733-741 [PMID: 17852559 DOI: 10.1080/09553000701570204]

35 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D, Frese KK, Denicola G, Feig C, Combs C, Winter SP, Ireland-Zecchini H, Reichelt S, Howat WJ, Chang A, Dhara M, Wang L, Rückert F, Grützmann R, Pilarsky C, Izeradjene K, Hingorani SR, Huang P, Davies SE, Plunkett W, Egorin M, Hruban RH, Whitebread N, McGovern K, Adams J, Iacobuzio-Donahue C, Griffiths J, Tuveson DA. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457-1461 [PMID: 19460966 DOI: 10.1126/science.1171362]

36 Wirz W, Antoine M, Tag CG, Gressner AM, Korff T, Hellerbrand C, Kiefer P. Hepatic stellate cells display a functional vascular smooth muscle cell phenotype in a three-dimensional co-culture model with endothelial cells. *Differentiation* 2008; 76: 784-794 [PMID: 18177423 DOI: 10.1111/j.1432-0436.2007.00260.x]

37 Torimura T, Ueno T, Kin M, Harada R, Taniguchi E, Nakamura T, Sakata R, Hashimoto O, Sakamoto M, Kumashiro R, Sata M, Nakashima O, Yano H, Kojiro M. Overexpression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 40: 799-807 [PMID: 15094228 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.027]

38 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685 [PMID: 12601365 DOI: 10.1053/jhep.2003.50068]

39 林道浙, 陈积贤, 潘升华, 郑一双, 李克诚, 余铭, 吴伟力, 张仁虎, 梁美珍, 林肖, 贺新伟. 门静脉血血管内皮生长因子测定联合免疫组化预测大肠癌患者肝转移的研究. 中国全科医学 2010; 13: 1416-1417

40 Yang HR, Chou HS, Gu X, Wang L, Brown KE, Fung JJ, Lu L, Qian S. Mechanistic insights into immunomodulation by hepatic stellate cells in mice: a critical role of interferon-gamma signaling. *Hepatology* 2009; 50: 1981-1991 [PMID: 19821484 DOI: 10.1002/hep.23202]

41 Yu MC, Chen CH, Liang X, Wang L, Gandhi CR, Fung JJ, Lu L, Qian S. Inhibition of T-cell responses by hepatic stellate cells via B7-H1-mediated T-cell apoptosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1312-1321 [PMID: 15565659 DOI: 10.1002/hep.20488]

42 Chen CH, Kuo LM, Chang Y, Wu W, Goldbach C, Ross MA, Stolz DB, Chen L, Fung JJ, Lu L, Qian S. In vivo immune modulatory activity of hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 2006; 44: 1171-1181 [PMID: 17058227 DOI: 10.1002/hep.21379]

43 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]

44 Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF-beta signalling inhibitors for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 1011-1022 [PMID: 15573100 DOI: 10.1038/nrd1580]

45 Zhao W, Su W, Kuang P, Zhang L, Liu J, Yin Z, Wang X. The role of hepatic stellate cells in the regulation of T-cell function and the promotion of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 457-464 [PMID: 22641338 DOI: 10.3892/ijo.2012.1497]

46 Nam JS, Terabe M, Mamura M, Kang MJ, Chae H, Stuelten C, Kohn E, Tang B, Sabzevari H, Anver MR, Lawrence S, Danielpour D, Lonning S, Berzofsky JA, Wakefield LM. An anti-transforming growth factor beta antibody suppresses metastasis via cooperative effects on multiple cell compartments. *Cancer Res* 2008; 68: 3835-3843 [PMID: 18483268 DOI: 10.1158/0008-5472]

47 Chen YL, Lv J, Ye XL, Sun MY, Xu Q, Liu CH, Min LH, Li HP, Liu P, Ding X. Sorafenib inhibits transforming growth factor β1-mediated epithelial-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53: 1708-1718 [PMID: 21360571 DOI: 10.1002/hep.24254]

48 Tugues S, Fernandez-Varo G, Muñoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodés J, Friedman SL, Carmeliet P, Jiménez W, Morales-Ruiz M. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919-1926 [PMID: 17935226 DOI: 10.1002/hep.21921]

49 Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, Ikenaka Y, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Masaki T, Fukui H. Imatinib mesylate (STI-571) attenuates liver fibrosis development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G907-G913 [PMID: 15618280 DOI: 10.1152/ajpgi.00420.2004]

50 Wang Y, Gao J, Zhang D, Zhang J, Ma J, Jiang H. New insights into the antifibrotic effects of sorafenib

on hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Hepatol* 2010; 53: 132-144 [PMID: 20447716 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.027]
51 Zhou CS, Yin ZY, Zhao WX, Zhang L, You JY, Su WX, Fan J, Wang XM. Bear bile inhibits the immunosuppression activity of hepatic stellate cells in vivo. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1529-1536 [PMID: 22683969 DOI: 10.5754/hge10637]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 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), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 880-885
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

# 急性胰腺炎的评分系统

王东旭, 林连捷, 郑长青

■背景资料
急性胰腺炎(AP)为常见急腹症, 重症预后不佳, 死亡率高, 因此早期对AP患者的严重程度进行预测评估有着至关重要. 目前有多种评分系统可用于AP患者严重程度及预后的早期评价, 各评分系统具有各自的优势和特点, 应注意掌握及区别应用.

王东旭, 林连捷, 郑长青, 中国医科大学附属盛京医院消化内科 辽宁省沈阳市110022
王东旭, 硕士, 主要从事胰腺炎的相关研究.
辽宁省科学技术基金资金资助项目, No. 2010225008
辽宁省博士科研启动基金资助项目, No. 20081048
沈阳市科学技术基金资助项目, No. F10-205-1-7
**作者贡献分布**: 本文综述由王东旭完成; 林连捷与郑长青审校.
**通讯作者**: 林连捷, 副教授, 副主任医师, 110022, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路39号, 中国医科大学附属盛京医院消化内科. audreylin73@hotmail.com
收稿日期: 2013-02-05 修回日期: 2013-03-04
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Acute pancreatitis scoring systems

Dong-Xu Wang, Lian-Jie Lin, Chang-Qing Zheng

Dong-Xu Wang, Lian-Jie Lin, Chang-Qing Zheng, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110022, Liaoning Province, China
Supported by: the Science and Technology Project of Liaoning Province, No. 2010225008; the Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province, No. 20081048; the Science and Technology Project of Shenyang, No. F10-205-1-7
Correspondence to: Lian-Jie Lin, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, 39 Huaxiang Street, Tiexi Distric, Shenyang 110022, Liaoning Province, China. audreylin73@hotmail.com
Received: 2013-02-05 Revised: 2013-03-04
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract
Acute pancreatitis (AP) is a common acute abdominal disease that can be divided into mild acute pancreatitis and severe acute pancreatitis (SAP). SAP accounts for 20%-30% of all AP cases, progresses rapidly and is associated with a high mortality rate. Early identification, diagnosis and treatment of SAP are important for improving the prognosis. This article will introduce common AP scoring systems and describe the characteristics of each system.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Scoring systems; APACHE Ⅱ; BISAP; CTSI

Wang DX, Lin LJ, Zheng CQ. Acute pancreatitis scoring systems. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 880-885 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/880.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.880

## 摘要
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为常见急腹症, 有轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)之分. 其中SAP占20%-30%, 进展迅速, 病死率高. 因此早期识别、诊断和治疗SAP对患者至关重要. 本文将介绍临床上常用的AP评分系统, 并对其各自的特点进行综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 急性胰腺炎; 评分系统; APACHE Ⅱ评分; BISAP评分; CTSI评分

**核心提示**: 本文对急性胰腺炎(acute pancreatitis)常用评分系统的研究进展进行总结, 有助于指导临床医生在工作中了解各评分系统的优势, 合理应用及选择评分系统.

王东旭, 林连捷, 郑长青. 急性胰腺炎的评分系统. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 880-885 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/880.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.880

## 0 引言
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为消化系常见的急腹症, 是指多种病因导致胰酶激活, 继而胰腺自身消化, 导致胰腺局部炎性反应和/或出现全身并发症, 临床上主要分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). AP患者中SAP占20%-30%, SAP病情凶险, 发展迅速, 病死率达10%-30%[1]. 因此, 早期对AP患者进行严重程度的评估有着至关重要的意义, 本文现将AP的主要的评分系统进行综述, 以期指导AP的诊疗.

## 1 国际常用的评分系统
1.1 Ranson评分 Ranson评分系统是第一个用于

■同行评议者
江建新, 副主任医师, 贵阳医学院附属医院肝胆外科; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

预测AP严重程度的评分系统, 由Ranson等[2]在1974年制定, 主要指标包括由入院时的5项指标(年龄、白细胞、血糖、乳酸脱氢酶和谷草转氨酶)和入院48 h内6项指标(血细胞容积下降率、尿素氮上升值、血钙值、血氧分压下降程度、剩余碱、液体隔绝量)共同组成, 满足1项者为1分, Ranson评分≥3分提示SAP. Forsmark等[3]进行了一个包含1 300例患者的Meta分析显示, Ranson评分判断AP严重程度的敏感性为75%, 特异性为77%, 阳性预测值为49%, 阴性预测值为91%. 罗建华[4]通过对200例SAP患者进行回顾性分析指出Ranson评分高低与患者发生死亡率、感染率、MODS发生率正相关, Ranson评分与患者死亡率呈线性相关. 刘岩等[5]认为Ranson评分在预测局部并发症, 禁食天数以及住院天数方面有一定的优势. Ranson评分最大的缺点[6]在于需要48 h的时间来完成评分, 错过了潜在的宝贵的治疗时间窗, 影响了其在早期评估AP患者严重程度上的应用, 且受治疗因素的影响, 一些指标不能重复应用, 影响其连续性与动态性. 但尽管如此, Ranson评分在临床工作的中的价值仍不能否认, 仍是临床中常用的评分系统之一.

1.2 Glasgow评分 Glasgow评分[7]又称Imrie标准, 由Imrie等于1978年提出, 1981年和1984年又进行了2次修改, 指标由年龄、白细胞、血糖、尿毒氮、动脉氧分压、血钙、白蛋白、乳酸脱氢酶、谷丙/谷草转氨酶构成, 主要依据实验室检查, 强调了客观检验数据. Blamey等[8]对405例AP患者研究表明Glasgow评分判断SAP的敏感性为56%, 特异性为83%, 阳性预测值为57%, 阴性预测值为90%. Glasgow评分对AP预后评估与Ranson评分无显著差异, 但多用于欧洲地区, 在此不做过多叙述.

1.3 APACHE Ⅱ评分 急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ). Knaus等[9]于1981年首先提出APACHE Ⅰ评分系统, 旨在加强危重患者的监测, 适用于大多数危重疾病严重程度的评价, 1985[10]年将APACHE Ⅰ评分进行修改, 得到APACHEⅡ评分, 虽后来又逐渐提出了APACHE Ⅲ评分及APACHE O评分, 但仍以APACHEⅡ评分在临床中的应用最为广泛, 且受到多项指南的推荐. APACHEⅡ评分由急性生理评分、年龄指数评分和慢性健康指数评分三者之和组成. 当APACHE Ⅱ评分≥8时提示SAP. Dambrauskas等[11]认为其预测SAP的敏感性97%, 特异性为100%. APACHEⅡ在入院24 h内即可完成, 且不受治疗因素的影响, 可以连续动态观察分值的变化. Khan等[12]认为SAP患者的APACHE Ⅱ评分在入院后48 h较入院时能更好地预测胰腺坏死、器官衰竭和死亡的发生. 于刚等[13]认为入院APACHE Ⅱ评分≥8的SAP患者若在48h内评分增长≥2, 则提示病情明显加重, 预后不佳. Singh等[14]认为APACHE Ⅱ与ICU患者的死亡率相关, APACHEⅡ评分≥12分时, 患者的死亡率>80%, 当APACHEⅡ评分<12分时, 患者的死亡率为23%. 此外, 段群欢等[15]认为入院时APACHEⅡ评分能较好地预测SAP患者深部真菌感染的发生, 尤其当APACHEⅡ评分>15分时, 高度提示发生深部真菌感染的可能, 必要时可行预防性抗真菌治疗. APACHEⅡ对患者治疗时机的选择也有一定的指导意义, 朱川等[16]认为早期(APACHEⅡ评分为20-29分)高容量血液滤过可明显改善SAP的预后, 当APACHEⅡ评分20-24分时行高容量血液滤过的疗效更佳. 总体来说, APACHE Ⅱ评分在AP的诊断、治疗、并发症、死亡率及预后等多个方面都有较为突出的指导意义, 但其对于局部并发症的预见能力相对较弱[17]. 且由于其参数数据较为复杂, 因此需要我们在临床工作中要详细地了解患者的病史及相关资料, 以免造成误差.

1.4 CTSI评分 Balthazar等[18]在1985年根据胰腺及胰周情况将AP的CT改变分为A-E 5个等级, 1990年在Balthazar分级的基础上增加了胰腺坏死程度, 形成了目前广泛使用的影像评分系统, CTSI评分. 目前公认的完善胰腺CT检查的最佳时间为AP发病后48-72 h[19], 而胰腺增强CT检查被认为是评价AP 严重程度、坏死范围、局部并发症及临床预后的金标准[20]. 张兴文等[21]认为增强CT不仅能观察胰腺轮廓和周围组织病变, 而且直接反映胰腺有无出血或坏死, 反映出血坏死的程度, 在预测胰腺坏死和外科引流及手术方面有较大优势. Leung等[22]认为CTSI≥5作为判断SAP的一个重要依据, 在评价并发症的发生率、病死率以及住院时间方面显示出更大的优越性. Simchuk等[23]认为CTSI评分与住院时间及是否手术切除坏死灶具有较好的相关性. 近年来, CTSI评分在儿童AP严重程度的评估中得到越来越多的证实与重视, Fabre等[24]对48名儿童AP的患者进行回顾性分析指出CTSI评分判断儿童AP严重程度的敏感性为80%, 特异性为86%, 受试者工作特征曲线下面积为0.898(95%

■研发前沿
BISAP评分、EPIC评分以及POP评分等为近年来提出的新的AP评分系统, 应在临床工作中进一步应用和推广, 以研究其在AP诊治中的价值. CTSI评分在儿童AP严重程度及预后评估中的价值应得到充分的重视.

■相关报道
2012年Fabre等进行的回顾性研究指出CTSI评分判断儿童AP严重程度的敏感性优于Ranson评分和Glasgow评分.

可信区间为0.73-1.00), 其灵敏度要高于Ranson评分和Glasgow评分. 无独有偶, Lautz等[25]的研究同样证实了CTSI对于儿童AP在发生严重并发症风险的识别上要优于临床评分. 因此, 要注重CTSI在儿童AP上的应用. CTSI评分存在的问题在于部分患者存在肾功能不全或对造影剂过敏的情况, 导致无法行胰腺增强CT检查, 影响CTSI评分的应用和准确性. 此外, 由于胰腺坏死不能在AP早期出现, 因此英国胃肠学协会[26]建议对SAP患者在入院后的3-10 d行动态增强CT检查, 但此举可能会加重患者的经济负担及病情.

1.5 BISAP评分 AP严重程度床边指数(bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP). BISAP评分是由Wu等[27]于2008年提出的新型评分标准, 由尿素氮、精神神经状态异常、系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、年龄和胸腔积液五项指标构成. Gompertz等[28]对128例AP患者进行分析指出使用BISAP评分预测AP患者发生器官衰竭的曲线下面积为0.977, 当BISAP评分≥3时预测SAP的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为71.4%、99.1%、83.3%和98.3%, 且BISAP评分与住院天数有显著的相关性, 其敏感性和特异性优于APACHE Ⅱ和CTSI评分. Singh等[29]通过研究指出BISAP≥3分预示着器官衰竭、持续性器官衰竭及胰腺坏死, 有更高的死亡风险. 但Papachristou等[30]认为, BISAP评分主要对AP病理生理过程中免疫反应所导致损伤的评估及老年患者的病情严重度的预测方面较为精确, 在预测SAP、胰腺坏死、持续性器官功能障碍以及死亡率时并没有比其他评分系统更精确, 且不易区分短暂的器官功能障碍和持续性器官功能障碍. 总之, BISAP评分作为较新型的评分标准, 指标构成简单但评估全面, 5项指标中唯一的主观指标精神神经系统异常, BISAP评分简化为只要出现定向力下降或其他精神行为异常即为阳性, 从而降低了评估者的主观偏倚. 因此, BISAP评分适用于AP的严重程度分层, 在临床中的作用也有待于进一步的研究和探索.

## 2 其他评分系统

2.1 JSS评分 日本严重度评分(Japanese severe score, JSS). JSS评分是由5项临床征象、10项血实验、CT表现、SIRS和年龄(≥70岁)作为临床预后的评分因素, 最高分为27, 严重程度分为5个等级(0-4级), 具体可参见相关文献[31]. 东西方人群在饮食结构、环境等多方面具有差异[32], 因此在AP的病因及病程变化上也有所差异, 刘晓颖等[33]认为由于JSS评分是在亚洲人群中指定, 故更适合亚洲人在AP严重度及预后的评估, 且通过对84例SAP患者进行JSS评分证实JSS评分在预测SAP患者的预后、MODS发生率以及手术次数方面均具有较好的优势. 但JSS评分包含了太多的评价项目, 限制了其应用, 且对患者在输氧或输血时所获得的资料进行解释较为困难[31].

2.2 EPIC评分 胰腺外炎症CT评分(extrapancreatic inflammation on CT score, EPIC). EPIC评分由De Waele等[34]于2007提出, 是一种较新的通过观察腹部CT表现(胸水、腹水、腹膜后炎症及肠系膜炎症)来评价AP早期全身炎症反应对预后的影响, De Waele等[34]通过对40例24 h内完成CT检查的AP患者的回顾性分析, 分别进行EPIC评分、Balthazar CT分级及CTSI评分, 发现当EPIC>4分时, 对SAP诊断的敏感性为100%, 特异性为70.8%. 此外, EPIC对SAP及死亡的预测ROC曲线下面积分别为0.91及0.85, 明显优于Balthazar CT分级及CTSI评分. 李峥艳等[35]对119例SAP患者的回顾性分析指出与传统的CT评分相比, EPIC评分预测SAP合并急性肾损伤的准确性优于CTSI评分及Balthazar CT分级, 并与急性肾损伤的发生具有良好的相关性. EPIC评分在AP严重程度的判断中具有较广泛的应用前景, 但仍需要更多高级别的证据和研究来证实其在临床的价值.

2.3 MEWS评分 改良早期预警评分(modified early warning score, MEWS). MEWS评分由Subbe等[36]于2001年提出, 是从患者心率、收缩压、呼吸频率、体温和意识5个方面进行评分. 王何滨[37]认为MEWS评分预测SAP的界值为7分, 特异度91.89%, 敏感度82.35%, 与APACHE Ⅱ评分具有同等预测价值, 且评分结构简单, 获取数据方便, 在其对AP严重程度的初步判断中有着重要的意义, 但MEWS的设定是基于针对急诊或入院前病人病情评估和危险分层的评分方法[36], 故其对AP的并发症及预后的判断还需要大规模的研究进一步证实.

2.4 SOFA评分 序贯器官衰竭估计评分(sequential organ failure assessment, SOFA). SOFA评分[38]由欧洲重症医学协会感染相关工作组制定, 评估SAP时肝脏、肾脏、凝血、心血管、神经及呼吸系统等器官功能状态. 任一器官功能评分≥2

分即可诊断为该器官功能障碍, 评分≥3分时可诊断该器官功能衰竭. Ho等[39]认为SOFA评分与APACHE Ⅱ联合评估, 可提高准确性. Juneja等[40]认为SOFA评分在预测AP患者的严重度及30 d内的病死率较其他评分系统更为优越. 但SOFA评分的缺陷在于其在精神方面的评分, 尤其是在患者精神状态恢复、结局有好转时, 其评分标准没有得到相应的修改[41].

2.5 Binder评分 Binder评分[42]主要从器官并发症(休克、全身感染、肺功能不全、肾功能不全、腹膜炎、出血、肠麻痹)和代谢并发症(低钙血症、凝血障碍、黄疸、高血糖、脑病、代谢性酸中毒)两个方面进行评分, 总分共29分. 金世龙等[43]认为评分>7分组的病死率显著高于评分<7分组. 曲永柏等[44]认为休克、急性呼吸窘迫综合征、胰性脑病和全身感染是SAP主要并发症和病死原因, Binder积分的高低与其有关, 积分越高, SAP的预后越差, Binder评分高低不仅可用于判定SAP病情轻重, 还可估计SAP的预后. 何家滨等[45]认为Binder并发症评分可以作为一项评价SAP手术治疗预后的良好指标.

2.6 POP评分 胰腺炎结局预测评分(pancreatitis outcome prediction, POP). POP评分[46]包含血PH、年龄、血尿素氮、平均动脉压、氧合指数和血清钙6项指标, 可用于对疾病的严重程度及全身并发症的预测, 但对局部并发症的预测效果不佳. 樊景云等[47]认为POP评分对死亡、中转手术、MODS发生的诊断阈值依次为14、8、10, POP评分可预测胰腺局部并发症以外的各项结局指标, 其对死亡的预测价值尤为突出, 当POP评分≥14时, 其预测死亡的敏感性为0.90, 特异性为0.92.

2.7 其他 POSSUM评分系统, 主要用于判断需手术治疗的AP患者的手术病死率和并发症的发生率, 并对需再次手术病例有一定的预警作用[48]; 无害性胰腺炎评分(harmless acute pancreatitis score)有助于筛选出MAP患者, 这些患者不需入住ICU, 有助于节约医疗资源以及减少住院费用[49]; 还有简单预后评分(simple prognostic score)评分[50]及BALI评分[51]等, 因应用较少, 在此不做过多综述.

## 3 结论

尽管AP的评分系统多种多样, 但对于AP, 尤其是SAP来讲, 作为一个既有局部病变又有全身反应的病理生理过程, 目前仍没有哪一种评分系统可以对疾病的严重程度及预后有最佳的判断. 因此, 在临床工作中, 我们应注重充分利用各种评分系统的优势, 从不同的角度利用多种评分系统进行综合、反复的评价, 从而更好地对AP患者的病情进行科学的评估及预测, 指导患者的诊疗.

**■应用要点**

在临床工作中要充分利用各评分系统的优势, 针对不同的目的选用合适的评分系统进行综合、反复的评价, 以充分发挥评分系统在AP诊治中的价值.

## 4 参考文献


1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华内科杂志 2004; 43: 236-238

2 Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81 [PMID: 4834279]

3 Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-2044 [PMID: 17484894 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.065]

4 罗建华. Ranson评分系统在重症急性胰腺炎中的应用价值. 华西医学 2008; 23: 1021-1022

5 刘岩, 路筝, 李兆申, 董元航, 张文俊, 潘雪. APACHE Ⅱ、Ranson和CT评分系统对重症急性胰腺炎预后评价的比较. 胰腺病学 2006; 6: 196-200

6 陈玉华, 古赛. 急性胰腺炎预后评分的进展. 医学综述 2012; 18: 401-404

7 Leese T, Shaw D. Comparison of three Glasgow multifactor prognostic scoring systems in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 460-462 [PMID: 3390678 DOI: 10.1002/bjs.1800750519]

8 Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346 [PMID: 6510766 DOI: 10.1136/gut.25.12.1340]

9 Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597 [PMID: 7261642 DOI: 10.1097/00003246-198108000-00008]

10 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829 [PMID: 3928249 DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009]

11 Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 959-970 [PMID: 20367283 DOI: 10.3109/00365521003770244]

12 Khan AA, Parekh D, Cho Y, Ruiz R, Selby RR, Jabbour N, Genyk YS, Mateo R. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. *Arch Surg* 2002; 137: 1136-1140 [PMID: 12361419]

13 于刚, 徐艳玲, 王福良, 王鹏志. 急性重症胰腺炎APACHE II评分与预后. 天津医科大学学报 2006; 12: 44-46

14 Singh RK, Poddar B, Baronia AK, Azim A, Gurjar M, Singhal S, Srivastava S, Saigal S. Audit of patients with severe acute pancreatitis admitted to an intensive care unit. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 243-252

■同行评价
本文回顾大量文献，对临床上常用的AP评分系统及其特点进行综述，基本反映了其目前的研究进展，具有很好的临床实用价值，尤其适用于一线临床工作者的需求，具有较高的应用价值.

[PMID: 22932963 DOI: 10.1007/s12664-012-0205-1]
15 段群欢, 唐朝晖, 卿伯华. 入院时APACHE Ⅱ评分对重症急性胰腺炎发生深部真菌感染的判断价值. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 197-199
16 朱川, 尹昌林, 周人杰. APACHE Ⅱ评分对重症急性胰腺炎患者行高容量血液滤过治疗时机选择的价值. 重庆医学 2012; 41: 2371-2374
17 邹晓平, 顾超, 刘明东, 李运红, 钱铖. 三种临床评分标准对急性胰腺炎预后的评估价值比较. 中华消化杂志 2007; 27: 32-35
18 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336 [PMID: 2296641]
19 Spitzer AL, Thoeni RF, Barcia AM, Schell MT, Harris HW. Early nonenhanced abdominal computed tomography can predict mortality in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 928-933 [PMID: 16137586]
20 Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9 [PMID: 15831893]
21 张兴文, 王湘英, 李想. APACHE Ⅱ、CTSI评分系统对重症急性胰腺炎诊治及预后评估的应用价值. 医学临床研究 2008; 25: 654-656
22 Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, Chen YY. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6049-6052 [PMID: 16273623]
23 Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179: 352-355 [PMID: 10930478]
24 Fabre A, Petit P, Gaudart J, Mas E, Vial J, Olives JP, Sarles J. Severity scores in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 266-267 [PMID: 22437470 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318254c1c7]
25 Lautz TB, Turkel G, Radhakrishnan J, Wyers M, Chin AC. Utility of the computed tomography severity index (Balthazar score) in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1185-1191 [PMID: 22703791 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.03.023]
26 Gurusamy KS, Farouk M, Tweedie JH. UK guidelines for management of acute pancreatitis: is it time to change? *Gut* 2005; 54: 1344-1345 [PMID: 16099804]
27 Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703 [PMID: 18519429 DOI: 10.1136/gut.2008.152702]
28 Gompertz M, Fernández L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C, Berger Z. [Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis: retrospective review of 128 patients]. *Rev Med Chil* 2012; 140: 977-983 [PMID: 23282769 DOI: 10.1590/S0034-98872012000800002]
29 Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Mortele KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971 [PMID: 19293787 DOI: 10.1038/ajg.2009.28]
30 Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441; quiz 442 [PMID: 19861954 DOI: 10.1038/ajg.2009.622]
31 Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 33-41 [PMID: 16463209 DOI: 10.1007/s00534-005-1049-1]
32 Teelucksingh S, Naraynsingh V, Hariharan S, Dan D, Harnarayan P, Budhooram S. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia--a case series of West Indians of Asian Indian ancestry. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28: 117-118 [PMID: 19907966 DOI: 10.1007/s12664 -009-0042-z]
33 刘晓颖, 陈尔真. 新日本严重度评分评估重症急性胰腺炎严重度及风险的价值. 上海交通大学学报(医学版) 2012; 32: 344-347
34 De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007; 34: 185-190 [PMID: 17312456]
35 李峥艳, 张凌, 金涛, 黄子星, 宋彬, 吴苾, 张薇薇, 钟欢欢, 刘曦娇, 刘丹. CT评分与重症急性胰腺炎合并急性肾损伤的相关性分析. 四川大学学报(医学版) 2011; 42: 695-698
36 Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94: 521-526 [PMID: 11588210]
37 王何滨. MEWS评分与APACHE Ⅱ评分在重症胰腺炎患者预后预测中的对比研究. 现代预防医学 2011; 38: 5137-5138
38 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710 [PMID: 8844239]
39 Ho KM. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 515-521 [PMID: 18020069]
40 Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? *J Crit Care* 2010; 25: 358.e9-358.e15 [PMID: 20149591 DOI: 10.1016/j.]
41 Tallgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 39-45 [PMID: 19032556 DOI: 10.1111/

j.1399-6576.2008.01825.x]
42 Binder M, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. Octreotide in the treatment of acute pancreatitis: results of a unicenter prospective trial with three different octreotide dosages. *Digestion* 1994; 55 Suppl 1: 20-23 [PMID: 8132134 DOI: 10.1159/000201184]
43 金世龙, 顾红光, 王仁云, 廖维健. 急性重症胰腺炎Binder综合评分及其预后. 中华肝胆外科杂志 2003; 9: 355-357
44 曲永柏, 卢华军, 隋武, 陈敏胜. 急性重症胰腺炎预后与Binder综合评分的关系. 实用医药杂志 2006; 23: 641-643
45 何家滨, 江展庆, 张帅. 手术治疗重症急性胰腺炎的预后影响因素分析. 海南医学 2012; 23: 73-76
46 Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1703-1708 [PMID: 17522578 DOI: 10.1097/01.CCM.0000269031.13283.C8]
47 樊景云, 黄宗文, 郭佳. 4项评分系统对重症急性胰腺炎预后评估的受试者工作特征曲线分析. 中西医结合学报 2009; 7: 34-40
48 朱岭, 全卓勇, 彭开勤, 张应天. 动态APACHE Ⅱ评分和POSSUM评分在重症急性胰腺炎治疗中的联合应用. 中国实用外科杂志 2004; 24: 113-115
49 李新, 钟碧慧, 晁康, 陈旻湖. 急性胰腺炎严重程度预测方法新进展. 中华胰腺病杂志 2011; 11: 375-377
50 Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141: 51-58 [PMID: 17188167 DOI: 10.1016/j.surg.2006.05.008]
51 Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, Barber A, Norman J, Grendell J, Harris HW. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg* 2006; 243: 380-388 [PMID: 16495704 DOI: 10.1097/01.sla.0000202213.22389.36]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

# 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)

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

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

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 886-893
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

# 从“肺与大肠相表里”理论谈COPD和IBD病理过程的肺肠串扰

刘 元, 王新月

■背景资料
中医学认为肺与肠具有生理上和病理上的密切相关性, 在肺与肠的疾病治疗中, 常常借助这种相关性而取得出人意料的临床疗效.

刘元, 王新月, 北京中医药大学东直门医院消化科 北京市 100700
刘元, 博士后, 主要从事炎症性肠病的研究.
国家重点基础研究发展计划“973计划”基金资助项目, No. 2009CB522705
中国博士后科学基金资助项目, No. 2012M510370
**作者贡献分布:** 本综述由刘元完成; 王新月负责审校.
**通讯作者:** 王新月, 教授, 主任医师, 100700, 北京市东城区海运仓5号, 北京中医药大学东直门医院消化科. wxy6687@sina.com
收稿日期: 2012-10-15 修回日期: 2013-02-16
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Pulmonary-intestinal crosstalk in the pathological process of COPD and IBD: A perspective from the lung and the large intestine being interior-exteriorly related theory

Yuan Liu, Xin-Yue Wang

Yuan Liu, Xin-Yue Wang, Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
Supported by: the National Key Basic Research Development Program ("973 Program"), No. 2009CB522705; the China Postdoctoral Science Foundation, No. 2012M510370
Correspondence to: Xin-Yue Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, 5 Haiyuncang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. wxy6687@sina.com
Received: 2012-10-15 Revised: 2013-02-16
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract
Traditional Chinese medicine theory believes that the lung and intestine are closely related physiologically and pathologically. With the help of this, unexpected clinical efficacy can be achieved in the treatment of lung and intestinal diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and inflammatory bowel disease (IBD) are chronic inflammatory diseases of mucosal tissues that affect the respiratory and gastrointestinal tracts, respectively. Both COPD and IBD are driven by recurrent cycles of inflammation that lead to tissue damage and remodeling and progressively worsen symptoms. There have been no cures for either disease and both require lifelong health maintenance. Exploration of the correlation in the pathological process between COPD and IBD will help us find new ways of treatment of these two diseases.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammatory bowel disease; Pulmonary-intestinal crosstalk; Inflammation

Liu Y, Wang XY. Pulmonary-intestinal crosstalk in the pathological process of COPD and IBD: A perspective from the lung and the large intestine being interior-exteriorly related theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 886-893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/886.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.886

## 摘要
中医学认为肺与肠具有生理上和病理上的密切相关性, 在肺与肠的疾病治疗中, 常常借助这种相关性而取得出人意料的临床疗效. 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是分别影响呼吸道和胃肠道黏膜组织的慢性炎症性疾病. 由于呼吸道和胃肠道系统的共同生理特性决定了慢性COPD和IBD在病理特征上有许多相似性, 表现为炎症的反复发作致组织损伤和重构, 使症状逐渐加重. 这两种疾病均无治愈方法并需要终身健康维护, 目前的治疗方法不是最理想的. 因此, 探讨慢性COPD和IBD病理过程的相关性研究有助于我们寻找这两类疾病的治疗的新途径.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 慢性阻塞性肺病; 炎症性肠病; 肺肠串扰; 炎症反应

**核心提示:** 本文从“肺与大肠相表里”的中医理论基础、西医理论基础、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)和炎症性肠病

■同行评议者
范恒, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科; 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

(inflammatory bowel disease)病理串扰的机制分析等方面深入分析了“肺肠串扰”的中医、西医理论基础, 探讨了“肺肠串扰”的分子机制, 揭示了“肺与大肠相表里”的科学性, 对基础医学脏器关系的研究有新的提示.

刘元, 王新月. 从“肺与大肠相表里”理论谈COPD和IBD病理过程的肺肠串扰. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 886-893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/886.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.886

■研发前沿
本文通过提出“肺肠串扰”的概念, 并对其分子机制进行深入的探讨, 对肺与肠的难治性疾病提供新的治疗途径, 也为临床复杂疾病特别是多系统损害病理转变提供了一个新的治疗思路.

## 0 引言

中医学认为肺与大肠之间的表里关系, 在肺与肠生理、病理等多方面相互影响, 互为补充, 形成了一种密不可分的依赖关系. 当前该理论一直有效地指导着临床实践, 在肺与肠的疾病治疗中, 常常借助这种相关性而取得出人意料的临床疗效. 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是分别影响呼吸道和胃肠道黏膜组织的慢性炎症性疾病. 由于呼吸道和胃肠道系统的共同生理特性决定了COPD和IBD在病理特征上有许多相似性, 表现为炎症的反复发作致组织损伤和重构, 使症状逐渐加重. 这两种疾病均无治愈方法并需要终身健康维护, 目前的治疗方法不是最理想的. 因此, 探讨COPD和IBD病理过程的相关性研究有助于我们寻找这两类疾病治疗的新途径.

## 1 “肺与大肠相表里”的中医理论基础

中医学说认为, 人体是一整体, 皮肤、经络、脏腑、骨髓等存在着连接内外, 表里沟通的关系, 诊疗疾病中的“有诸内必形于外”即是这一思想的重要应用. 《灵枢·本输》曰: “肺合大肠”, 也就是后世的“肺与大肠相表里”, 意指肺与大肠相互关联, 相互影响, 从而维持人体正常生命和功能活动. 肺居于人体上焦, 为五脏六腑之华盖, 主宣发肃降; 大肠传导之官, 变化出焉, 其生理功能为传化糟粕、主津. 肺与大肠通过经脉的络属而构成表里相合关系. 生理上大肠以通为用, 肺气以降为和, 两者通降相互联系, 互为因果. 肺之肃降有助于大肠的传导, 大肠传导功能正常, 有助于肺气肃降. 《医经精义·脏腑之官》曰: “大肠之所以能传导者, 以其为肺之腑. 肺气下达, 故能传导”. 病理上, 两者相互影响, 即肺病及肠, 肠病亦可及肺. 如《灵枢·四时气》曰: “腹中常鸣, 气上冲胸, 喘不能久立, 邪在大肠.”

中医学主要从功能角度认识人体, 其所说的脏腑主要指人体共同完成某类功能的器官或组织的集合体. 从当前的研究看, “肺”的定位主要与呼吸系统相关, “大肠”的定位主要与整个胃肠道相关. 只有明确了隶属中医概念的肺与大肠的定位, 下一步的研究才更有针对性和一致性.

## 2 “肺与大肠相表里”的西医理论基础

一段时期以来, 国内不少学者在“肺与大肠相表里”理论指导下, 广泛开展了肺与大肠常见病的临床疗效观察研究, 如COPD和IBD, 对肺与大肠的难治性疾病通过辨证, 采用肺病治肠、肠病治肺或肺肠同治的中医治疗取得了满意的疗效, 证实了该理论在临床上具有重要的实用价值[1-4]. 国外医学界也认识到呼吸系统与消化系统之间的相关性, 为此开展了广泛而深入的研究[5].

2.1 呼吸道和胃肠道具有共同的生理特性 呼吸道和胃肠道有许多组织结构上的相似性. 二者均有广泛的高度血管化的管腔表面积, 由选择性上皮屏障和覆盖其上的黏液层保护, 免于共生菌、病原体和外来抗原的侵袭. 这些上皮细胞表面覆盖了一层疏松结缔组织和黏膜相关淋巴组织构成的黏膜下层, 由常驻淋巴细胞组成. 这些淋巴组织调控抗原提呈、淋巴细胞转运和黏膜宿主防御. 呼吸道和胃肠道的上皮由原肠内胚层分化而成[6,7], 可能是二者在生理上相似的原因. 然而最有可能的是, 这些器官相似的炎症和免疫成分是造成呼吸系统和肠道黏膜疾病病理变化相似的原因.

2.2 COPD和IBD在致病因素上的相近性 COPD和IBD均是多因素疾病, 二者之间受很多共同危险因素影响, 如环境、遗传和微生物等. 此外, 这两种疾病在病理学上均表现出明确的免疫功能障碍.

COPD是以持续存在的气流受限和肺容积功能丧失为特征的一系列疾病的总称. 患者患有慢性支气管炎和肺气肿, 导致呼吸困难. 烟草烟雾等有害气体或颗粒的吸入造成了慢性炎症反应, 细菌或病毒感染引发的病情周期性恶化导致了这些症状的发生. 在西方国家, 吸烟是COPD发生的主要危险因素, 但是在其他国家或地区有害烟雾、空气污染和某些遗传因素也可增加COPD发病的危险性[8]. 近来研究表明, 儿童

■相关报道
近年来国内不少学者从肺肠相关角度开展了肺与大肠常见病的临床疗效观察, 对肺与大肠的难治性疾病通过辨证, 采用肺病治肠、肠病治肺或肺肠同治的中医治疗, 取得了满意的疗效.

期严重的呼吸道感染也会导致COPD的发生[9,10]. 下呼吸道的菌落已被认为是COPD发病机制之一, 这与传统理解有所出入, 传统研究主要基于对健康肺的无菌环境的细胞培养, 对独立的细胞培养技术的微生物分析的进展表明健康肺是其自身微生物菌群的宿主, 但疾病时会发生显著变化[11,12]. 然而, 肺微生物菌群在COPD发病机制中的具体作用和感染导致的COPD恶化的具体机制却知之甚少.

IBD是一系列胃肠道炎症性疾病的总称, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)是IBD最常见的两种形式, 均表现为每天过度排便、剧烈腹痛、腹泻、消瘦、营养不良和肠出血. 从生理上来说, UC和CD是截然不同的. UC是发生在结肠部位的连续浅表性溃疡, CD则是发生在消化道任何部位的透壁性散发病变. 肠道微生物菌群的变化与IBD的发病也存在一定的关系[13,14]. 微生物菌群失调导致了IBD的发生, 而慢性炎症又导致了微生物菌群多样性的丢失, 使疾病反复发作. 在COPD和IBD中肺与肠微生物的优势菌群发生了变化并使多样性减少, 但微生物数量并没有减少. 这些变化是炎症发生的原因还是结果尚不清楚, 但一个健康的微生物菌群在维持呼吸道和胃肠道健康方面起着重要作用. 借助粪便细菌疗法, 将一个已恢复健康的患者的微生物菌群移植到一个绞痛患者身上, 作为对UC的治疗方法已经在个案研究中显示出希望, 这表明微生物的构成在肠道炎症上发挥了重要作用, 健康微生物菌群的恢复可以促进病情的缓解[15,16].

2.3 上皮屏障功能障碍成为COPD和IBD的共有病理表现 上皮屏障功能正常是维持呼吸道和胃肠道黏膜健康状态的关键, 这是因为上皮屏障分隔了间质组织和黏膜腔中的抗原物质. 黏膜炎症的结果是屏障功能的丧失, 进而导致这些疾病转变为慢性. COPD患者易患支气管炎, 吸烟导致呼吸道上皮屏障损伤. Shaykhiev等[17]发现吸烟导致编码紧密连接蛋白和黏附蛋白的基因下调, 这在吸烟的COPD患者中尤为明显. 香烟提取物对支气管上皮细胞原代培养的体外实验表明内源性钙蛋白酶介导了紧密连接复合物的降解. IBD患者上皮通透性增加促进了慢性炎症的发生. Söderholm等[18]发现IBD患者的非炎症肠组织的上皮紧密连接更易被管腔抗原刺激破坏. 上皮的破坏导致细菌入侵感染, 经肠道微生物刺激患者体内产生较高浓度的IgG, 组织病理学结果显示紧密连接完整性的丧失. 以上研究提示上皮功能障碍是COPD和IBD的共有病理表现.

2.4 COPD和IBD炎性串扰病理学现象 在COPD和IBD上继发性器官疾病的发生已被广泛认可, 越来越多的临床资料开始关注COPD的肠道表现和IBD的肺部炎症的发生率. 在流行病学方面, COPD和CD的发病率有很强的关联性, Ekbom等[19]以人群为基础做了群组研究, 结果发现COPD患者罹患CD的风险是健康对照组的2.72倍; 家族因素也是危险因素之一, 如COPD患者一级血亲罹患CD的风险明显增加, 可能与共同居住环境有关. COPD是CD患者死亡的一个重要因素, 可使CD人群的死亡率提高2.5-3.5倍. Kuzela等[20]证明CD和UC患者肺功能异常的发病率很高. Tzanakis等[21]也发现类似的结果, 并建议IBD患者进行包括体检、胸片和肺功能测试在内的肺评估. Black等[22]进行了文献调研, 确定了55篇文章列有IBD患者出现胸腔疾病, 其中大气道病变占39%. 随机抽取的3个研究发现IBD患者肺受累的发病率分别为44%[23]、48%[24]和50%[25], 表现为间质性肺疾病、肺泡淋巴细胞数量增加、肺弥散能力降低. 因此, 在炎症性疾病中, 呼吸道和胃肠道之间确实存在一定的关系, 这已在临床治疗中被验证, 但对所涉及的炎症串扰机制尚缺乏基础方面的研究.

## 3 COPD和IBD病理串扰的机制与分析

虽然呼吸道和胃肠道具有共同的生理特性, COPD和IBD具有共同的致病因素 以及COPD和IBD发病过程中炎性串扰病理学现象的发生, 但是尚缺乏任何机制来解释肺肠器官之间的串扰. 而参与串扰的途径是多方面的, 如呼吸道和胃肠道黏膜均属于公共黏膜免疫系统的一部分, 可能参与肺肠之间的串扰(图1).

3.1 模式识别受体介导共性炎症反应 模式识别受体是一类高度保守的由先天免疫细胞表达的蛋白质家族, 可以识别病原相关分子模式, 如微生物、细胞刺激信号和受损组织. 他们可能是膜或胞浆结合受体, 当被激活时产生和分泌炎症介质和信号分子. 其中, 胞浆内NOD样受体家族和细胞膜上的Toll样受体家族在黏膜炎症反应中发挥了重要作用[26].

COPD患者肺部感染的风险增加, 具体机制不清. Kinose等[27]最近发现COPD患者NOD2 rs1077861单核苷酸多态性(single-nucleotide

■创新盘点
本文针对COPD和IBD在病理过程的相关性提出“肺肠串扰”的概念, 并提出肺肠器官之间病理串扰的可能机制, 具有重要的临床指导意义.

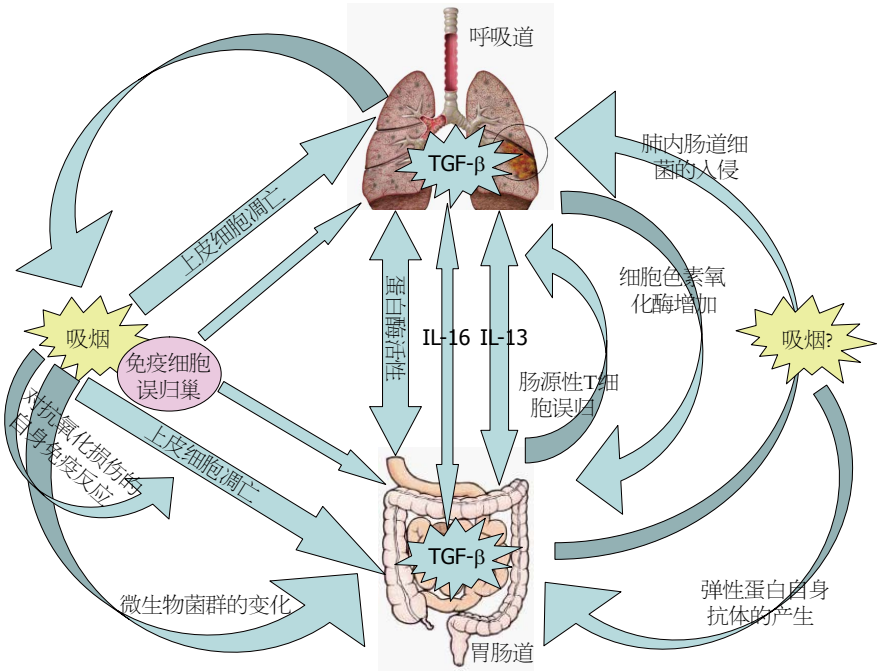



**图 1 肺肠炎性串扰病理学现象的机制**. IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子-β.

polymorphism, SNP)可使患病率增加. NOD2识别胞壁酰二肽, 他是细菌胞壁的重要组成成分, SNP可致NOD2构象变化, 引起一系列下游反应, 导致核因子κB活化和炎症反应扩大. NOD2与CD也有密切关系. NOD2信号缺陷导致上皮屏障功能受损, 白介素(interleukin, IL)-1β增加, TLR2过度代偿, 血清IL-12增加[28,29]. 15%的CD患者出现NOD2突变. 虽然Kinose并没有检查COPD的TLR2或IL-12, 但IL-12在COPD患者和小鼠模型上已被证明与$CD8^+$ T细胞毒性增加和自然杀伤细胞(natural killer cell, NKC)活化相关, 这是否与NOD2基因多态性有关需要进一步调查. 因此, NOD2可能是COPD和CD之间的共同连接点.

TLRs可识别病毒和细菌的蛋白质并维持黏膜的动态平衡, COPD和IBD患者存在TLRs的基因变异. 感染是COPD发病的主要原因, COPD患者TLRs降低了肺泡巨噬细胞对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的表达和反应[30], 这表明COPD患者黏膜内源性反应是有缺陷的. COPD患者与健康对照组相比TLR2上调外周血单核细胞, 表明这些患者有全身炎症. TLR4能识别LPS, 促进COPD发病. TLR2和TLR4在小儿IBD患者的结肠黏膜表达. Cantó等[31]确定外周血单核细胞TLR2表达增加, 这与活动期的UC和CD中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)浓度增高相关, 这表明全身炎症反应可能参与IBD发病. TLR4的D299G和T399I SNPs已被证明与UC和CD相关[32], 而T399I也已确定在COPD患者上表达, 这可能是COPD和IBD的共同连接点. 炎性细胞因子信号使TLR4在UC和CD患者肠上皮和固有层的巨噬细胞上的表达增加, 对LPS的反应增加. 因此, TLR4可能在黏膜炎性疾病上发挥了一个共同作用, 如炎性入侵和TLR4基因变异可导致肺和肠的过度免疫反应.

### 3.2 免疫细胞归巢的黏膜免疫细胞迁移

COPD和IBD均属于全身炎症性疾病, 外周血淋巴细胞活性可以诱导发病. 呼吸道和胃肠道黏膜都是公共黏膜免疫系统的一部分, 当一处黏膜发生炎症反应时, 可以通过黏膜免疫归巢迁移的途径影响传变到另一处. 肠道相关淋巴组织与支气管相关淋巴组织和其他部位黏膜的淋巴组织一起, 形成一个相对独立的免疫应答网络, 共同调节人体黏膜的免疫应答. 现代研究发现, 肺与大肠之所以相互联系, 主要通过黏膜免疫细胞的迁移而使消化道和呼吸道黏膜相互联系而实现的, 这使肺与大肠通过免疫途径生理上相互联系, 病理上彼此传变[33].

在健康状态下, 淋巴细胞通过循环系统不断迁移, 进入和退出抗原暴露的组织. 为了控制淋巴细胞转运至组织, 这些细胞表达特有的归巢受体, 在免疫反应过程中, 通过归巢分子与特异性受体-配体的结合, 淋巴细胞将返回其来源组织. 虽然在COPD体内循环的淋巴细胞的亚型和

■应用要点
本文探讨COPD和IBD病理过程的相关性, 有助于寻找这两类疾病治疗的新途径.

表型还没有被阐明, 但是有证据表明外周淋巴细胞功能异常可能导致COPD患者肺外疾病的发生. Sauleda等[34]发现外周血淋巴细胞的细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, CytOx)活性的增加与COPD的发病相关. 有趣的是, 在其他慢性炎性疾病中也观察到外周血中淋巴细胞的氧化反应增强, 如哮喘和风湿性关节炎.

对于IBD患者来说, 淋巴细胞-内皮细胞之间相互作用的选择性丧失. Salmi等[35]发现IBD患者肠道淋巴细胞归巢受体的表达并没有显示出组织特异性, 这种非特异归巢可能是IBD肠外疾病形成的原因. 据了解, 肠源性淋巴细胞具有结合滑膜和肝组织的能力, 这可以解释在IBD发病时这些器官也发生病变. IBD患者的支气管肺泡灌洗结果显示淋巴细胞数量增加, 痰的分析表明65%患者$CD4^+/CD8^+$ T细胞在肺组织中的比值增加[36], 这是否例证了淋巴细胞误归巢参与了IBD的肺表现需要被进一步确认. 最近的研究发现, UC患者人类原肌球蛋白亚型(human tropomyosin, hTM1-5)能够诱导自身抗体和T细胞反应[37], 解释了在炎性疾病中器官之间串扰的可能原因.

3.3 COPD和IBD的共性炎症通路 TNF-α与COPD并发症的发生密切相关, 也是CD病程进展的关键. TNF△ARE小鼠模型是一种过表达TNF-α的转基因小鼠模型, 表现为同时发生的克罗恩样回肠炎和近结肠炎[38]. 在此模型上已观察到眼和关节的受累, 但并没有累及到呼吸系统. 因此, 作为IBD并发症的肺表现, 呼吸道的累及可能需要亚临床、病理组织学和肺功能的进一步检测.

IL-6在炎症的急性期发挥了重要作用, 与COPD和IBD的发病相关. 肺气肿患者IL-6表达水平在整体上提高, 可与作为T辅助细胞的Th17亚群产生的转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)结合[39]. Th17细胞是T细胞亚群的效应子, 可分泌IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-26、TNF-α, 促进中性粒细胞趋化. 最近的工作已经确定COPD患者外周血Th17细胞增加. IL-6和Th17细胞也与CD和UC相关. 在IBD患者的炎症及非炎症黏膜和血液中发现与IL-6和Th17相关的细胞因子有高水平表达, 在动物模型上阻断IL-6通路有一定的治疗作用. 事实上IL-6在IBD患者非炎症肠黏膜的升高但未造成组织损伤, 这提示可能是继发组织侵袭. 由于TGF-β调节黏膜组织重构并与COPD和IBD密切相关, 可以想象的是全身IL-6的增加, 加上黏膜表面的TGF-β产生, 可能诱导继发器官T细胞向Th17细胞分化而发生炎症反应.

IL-13可能促进COPD的发展, 其启动子的基因突变可能促进这一疾病的发生. T细胞受体-NK细胞或DCs被呼吸道的细菌或病毒感染所活化, 分泌IL-13激活巨噬细胞, 反过来又导致IL-13的产生, 使信号转导和转录激活因子(signal-transducer and activator of transcription, STAT)6依赖的杯状细胞增生、平滑肌过度反应及气道重构. IL-13也参与了UC的发病, 微生物刺激了异常免疫反应, 导致肠上皮NK细胞的直接细胞不良反应, 分泌IL-13导致上皮屏障功能障碍, 增强了NK细胞的细胞不良反应. STAT6介导了上皮细胞IL-13的作用, 对COPD和UC来说STAT6通路是潜在的治疗靶点[40]. 此通路是否在COPD和IBD的作用是全身性的尚不可知, 但在COPD上血清IL-13含量增加, 可能驱动了NK细胞不良反应和巨噬细胞对各器官的异常反应.

## 4 COPD和IBD病理串扰的遗传因素分析

4.1 COPD和IBD的已知遗传危险因素 目前为止, COPD已被确定有4个遗传危险因素. α1-抗胰蛋白酶(α1 anti-trypsin, A1AT)是一种血清胰蛋白酶抑制剂, 可以保护呼吸道免于被蛋白酶重构, 他的缺乏解释了2%的COPD患病的原因[41]. α-烟碱乙酰胆碱受体(α-nicotinic acetylcholine receptor, CHRNA3/5)[42], 音猬因子相互作用蛋白(hedgehog-interacting protein, HHIP)[43]和铁调节蛋白-2(iron-regulatory protein 2, IREB2)[44]基因已被证明是COPD潜在的易感基因位点. IBD亦有已知的遗传危险因素. 核苷酸结合寡聚化结构2(nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, NOD2)[29]、自噬相关蛋白16-1(autophagy-related protein 16-1, ATG16L1)[45]、白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL23R)[46]和免疫相关的鸟嘌呤核苷-5'-三磷酸酯酶家族M蛋白[47]的基因突变大大提高了CD的患病风险. 最近的一项研究也发现COPD患者的NOD2突变, 这可能是COPD和CD之间的关联点. 编码蛋白质的这些基因控制了肠黏膜感染和自噬, 细菌清除缺陷可能是触发CD发病的关键之一. 人类白细胞抗原类基因多态性也与UC密切相关, 表明淋巴细胞的调节是UC发病的重要因素之一. 近来遗传与UC关系的研究已取得实质性进展, 已确定新的易感基因位点有层粘连蛋白亚

基β-1[48]、细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1, ECM1)[49]、肝细胞核因子4-α[48]、钙黏着蛋白-1(cadherin-1, CDH1)和CDH3[48]. 这些基因参与并维持上皮屏障的完整性, 表明上皮屏障功能障碍易患UC.

这些遗传危险因素也可能是COPD和IBD发生关联的原因. 如HHIP参与肠隐窝轴的发育, 因此需要确定该基因是否参与了COPD和IBD的共同发病. COPD和IBD的基因易感位点的多样性表明这些疾病的易感性可能涉及多个基因或等位基因, 在环境因素的诱导下导致了一些个体疾病的发生.

4.2 蛋白酶调控 蛋白酶活性的失调可能在COPD和IBD发病中发挥了作用. 在COPD患者和动物模型上已被证明升高的蛋白酶水平可破坏结缔组织成分, 尤其是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族可降解胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白、明胶等维持黏膜结构完整性的重要成分. 上皮细胞和白细胞上MMP-2、MMP-9和MMP-12高水平表达与COPD和IBD的发病相关, 导致“失控重构”的发生. A1AT在COPD上的作用已被确定, 但其参与IBD的发病有待进一步确定. A1AT中和蛋白酶, 如中性粒细胞弹性蛋白酶和MMP-12, 并参与组织重构[50]. 在黏膜炎症期间, A1AT产生不足, 在组织重构过程未被遏制的情况下导致广泛组织损伤. A1AT的缺乏导致肺气肿和COPD病情发展. 由于其在发炎组织重构中的作用, 粪便A1AT水平作为CD患者疾病严重程度的指标之一. 虽然一些研究表明UC患者体内高表达A1AT, 但是与A1AT缺陷相关的等位基因的高患病率以及带有这种等位基因的UC患者结肠炎发展为更严重的形式, 这需要进一步工作来解决分歧.

## 5 结论

COPD和IBD患者的器官外炎症反应被这两种疾病复杂病因所混淆, 他们均受环境刺激产生相似的免疫和病理反应. “肺与大肠相表里”是中医学脏腑相关理论的重要内容之一, 近年来国内不少学者从肺肠相关角度开展了肺与大肠常见病的临床疗效观察, 对肺与大肠的难治性疾病通过辨证, 采用肺病治肠、肠病治肺或肺肠同治的中医治疗, 取得了满意的疗效, 一方面证实了该理论在临床上具有重要的实用价值, 验证了“肺与大肠相表里”的科学性; 另一方面提示我们属于不同系统的相同胚层来源的脏器组织具有在病理上的相互感应, 这种关系具有相对特异性, 不仅给了基础医学脏器关系的研究新的提示, 也为临床复杂疾病特别是多系统损害病理转变提供了一个新的治疗思路.

■名词解释
COPD: 以持续存在的气流受限和肺容积功能丧失为特征的一系列疾病的总称.

## 6 参考文献


1 李宇航, 钟相根, 贾旭, 孙燕, 郑丰杰, 王蔚, 周晓卫, 祝小惠, 田彦, 刘晓辉. “通利大肠”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠氧化应激的影响. 中华中医药杂志 2010; 25: 1196-1198

2 杨雪, 王新月, 朱立, 景姗, 周波, 杨舒. 从肺论治法对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织VIP水平的影响及意义. 中国中医基础医学杂志 2011; 17: 282-283

3 王新月, 孙慧怡. 基于肺与大肠相表里理论探讨从肺论治溃疡性结肠炎. 北京中医药大学学报 2011; 34: 153-155

4 王新月, 田德禄. 溃疡性结肠炎病因病理特点与中医辨治思路对策. 北京中医药大学学报 2007; 30: 554-555

5 Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 7-18 [PMID: 22089028 DOI: 10.1038/mi.2011.55]

6 Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. *Development* 2000; 127: 2763-2772 [PMID: 10821773]

7 Shu W, Lu MM, Zhang Y, Tucker PW, Zhou D, Morrisey EE. Foxp2 and Foxp1 cooperatively regulate lung and esophagus development. *Development* 2007; 134: 1991-2000 [PMID: 17428829 DOI: 10.1242/dev.02846]

8 Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1295-1301 [PMID: 21596832 DOI: 10.1164/rccm.201010-1579PP]

9 Horvat JC, Starkey MR, Kim RY, Phipps S, Gibson PG, Beagley KW, Foster PS, Hansbro PM. Early-life chlamydial lung infection enhances allergic airways disease through age-dependent differences in immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 617-625, 625. e1-e6 [PMID: 20122715 DOI: 10.1016/j.jaci.]

10 O'Reilly M, Hooper SB, Allison BJ, Flecknoe SJ, Snibson K, Harding R, Sozo F. Persistent bronchiolar remodeling following brief ventilation of the very immature ovine lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297: L992-L1001 [PMID: 19717553 DOI: 10.1152/ajplung.00099.2009]

11 Harris JK, De Groote MA, Sagel SD, Zemanick ET, Kapsner R, Penvari C, Kaess H, Deterding RR, Accurso FJ, Pace NR. Molecular identification of bacteria in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20529-20533 [PMID: 18077362 DOI: 10.1073/pnas.0709804104]

12 Huang YJ, Kim E, Cox MJ, Brodie EL, Brown R, Wiener-Kronish JP, Lynch SV. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *OMICS* 2010; 14: 9-59 [PMID: 20141328 DOI: 10.1089/omi.2009.0100]

13 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z,

■同行评价
本文对COPD和IBD炎症串扰的机制进行总结，具有较高的理论创新性.


Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]

14 Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1816-1819 [PMID: 21029802 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.036]

15 Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475-483 [PMID: 15220681 DOI: 10.1097/01.mcg.0000128988.13808.dc]

16 Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551-561 [PMID: 20716985 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b]

17 Shaykhiev R, Otaki F, Bonsu P, Dang DT, Teater M, Strulovici-Barel Y, Salit J, Harvey BG, Crystal RG. Cigarette smoking reprograms apical junctional complex molecular architecture in the human airway epithelium in vivo. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 877-892 [PMID: 20820852 DOI: 10.1007/s00018-010-0500-x]

18 Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, Tagesson C, Sjödahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313 [PMID: 11839706 DOI: 10.1136/gut.50.3.307]

19 Ekbom A, Brandt L, Granath F, Löfdahl CG, Egesten A. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung* 2008; 186: 167-172 [PMID: 18330638 DOI: 10.1007/s00408-008-9080-z]

20 Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, Drugda B, Hronec J, Senkova A, Drugdova M, Oltman M, Novotna T, Brezina M, Kratky A, Kristufek P. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1714-1719 [PMID: 10430329]

21 Tzanakis NE, Tsiligianni IG, Siafakas NM. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 299-305 [PMID: 20082474 DOI: 10.3748/wjg.v16.i3.299]

22 Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524-532 [PMID: 17296657 DOI: 10.1378/chest.06-1074]

23 Songür N, Songür Y, Tüzün M, Doğan I, Tüzün D, Ensari A, Hekimoglu B. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 292-298 [PMID: 14506385 DOI: 10.1097/00004836-200310000-00006]

24 Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, Gillon J, Crompton GK, McHardy GJ. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: does it vary with disease activity? *Respir Med* 1989; 83: 389-394 [PMID: 2616823 DOI: 10.1016/S0954-6111(89)80070-8]

25 Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003; 70: 60-66 [PMID: 12584393 DOI: 10.1159/000068407]

26 Bauer S, Müller T, Hamm S. Pattern recognition by Toll-like receptors. *Adv Exp Med Biol* 2009; 653: 15-34 [PMID: 19799109 DOI: 10.1007/978-1-4419-0901-5_2]

27 Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology* 2012; 17: 164-171 [PMID: 21943069 DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02069.x]

28 Eckmann L, Karin M. NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? *Immunity* 2005; 22: 661-667 [PMID: 15963781 DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.004]

29 Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S5-S9 [PMID: 19079230 DOI: 10.1038/mi.2008.42]

30 Droemann D, Goldmann T, Tiedje T, Zabel P, Dalhoff K, Schaaf B. Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. *Respir Res* 2005; 6: 68 [PMID: 16004610 DOI: 10.1186/1465-9921-6-68]

31 Cantó E, Ricart E, Monfort D, González-Juan D, Balanzó J, Rodríguez-Sánchez JL, Vidal S. TNF alpha production to TLR2 ligands in active IBD patients. *Clin Immunol* 2006; 119: 156-165 [PMID: 16480927 DOI: 10.1016/j.clim.2005.12.005]

32 Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2010; 81: 69-77 [PMID: 20093834 DOI: 10.1159/000260417]

33 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831 [PMID: 16937463]

34 Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 32-35 [PMID: 10619794]

35 Salmi M, Granfors K, MacDermott R, Jalkanen S. Aberrant binding of lamina propria lymphocytes to vascular endothelium in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1994; 106: 596-605 [PMID: 8119529]

36 Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, Fireman E. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 730-734 [PMID: 10710066 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01843.x]

37 Mirza ZK, Sastri B, Lin JJ, Amenta PS, Das KM. Autoimmunity against human tropomyosin isoforms in ulcerative colitis: localization of specific human tropomyosin isoforms in the intestine and extraintestinal organs. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1036-1043 [PMID: 17075344 DOI: 10.1097/01.mib.0000231573.65935.67]

38 Pizarro TT, Arseneau KO, Cominelli F. Lessons from genetically engineered animal models XI. Novel mouse models to study pathogenic mechanisms of Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest*

*Liver Physiol* 2000; 278: G665-G669 [PMID: 10801257]
39 Vargas-Rojas MI, Ramírez-Venegas A, Limón-Camacho L, Ochoa L, Hernández-Zenteno R, Sansores RH. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; 105: 1648-1654 [PMID: 21763119 DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.017]
40 Rosen MJ, Frey MR, Washington MK, Chaturvedi R, Kuhnhein LA, Matta P, Revetta FL, Wilson KT, Polk DB. STAT6 activation in ulcerative colitis: a new target for prevention of IL-13-induced colon epithelial cell dysfunction. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2224-2234 [PMID: 21308881 DOI: 10.1002/ibd.21628]
41 de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimating the risk for alpha-1 antitrypsin deficiency among COPD patients: evidence supporting targeted screening. *COPD* 2006; 3: 133-139 [PMID: 17240615]
42 Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, Feng S, Hersh CP, Bakke P, Gulsvik A, Ruppert A, Lødrup Carlsen KC, Roses A, Anderson W, Rennard SI, Lomas DA, Silverman EK, Goldstein DB. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000421 [PMID: 19300482 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000421]
43 Van Durme YM, Eijgelsheim M, Joos GF, Hofman A, Uitterlinden AG, Brusselle GG, Stricker BH. Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* 2010; 36: 89-95 [PMID: 19996190 DOI: 10.1183/09031936.00129509]
44 Chappell SL, Daly L, Lotya J, Alsaegh A, Guetta-Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Morgan K, Millar AB, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, Stolk J, Hiemstra PS, Miniati M, Monti S, O'Connor CM, Kalsheker N. The role of IREB2 and transforming growth factor beta-1 genetic variants in COPD: a replication case-control study. *BMC Med Genet* 2011; 12: 24 [PMID: 21320324 DOI: 10.1186/1471-2350-12-24]
45 Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC, Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG. A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007; 132: 1665-1671 [PMID: 17484864]
46 Yano T, Kurata S. An unexpected twist for autophagy in Crohn's disease. *Nat Immunol* 2009; 10: 134-136 [PMID: 19148195 DOI: 10.1038/ni0209-134]
47 Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, Cardon L, Mathew CG. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007; 39: 830-832 [PMID: 17554261]
48 Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, Phillips A, Wesley E, Parnell K, Zhang H, Drummond H, Nimmo ER, Massey D, Blaszczyk K, Elliott T, Cotterill L, Dallal H, Lobo AJ, Mowat C, Sanderson JD, Jewell DP, Newman WG, Edwards C, Ahmad T, Mansfield JC, Satsangi J, Parkes M, Mathew CG, Donnelly P, Peltonen L, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Samani N, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood N, Spencer CC, Barrett JC, Bellenguez C, Davison D, Freeman C, Strange A, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Perez ML, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Waller M, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Deloukas P, Peltonen L, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin A, McCarthy MI, Spencer CC, Attwood AP, Stephens J, Sambrook J, Ouwehand WH, McArdle WL, Ring SM, Strachan DP. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 2009; 41: 1330-1334 [PMID: 19915572 DOI: 10.1038/ng.483]
49 Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, Nimmo ER, Massey D, Berzuini C, Johnson C, Barrett JC, Cummings FR, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson CE, Blaszczyk K, Inouye M, Ewels P, Ravindrarajah R, Keniry A, Hunt S, Carter M, Watkins N, Ouwehand W, Lewis CM, Cardon L, Lobo A, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Mansfield JC, Deloukas P, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40: 710-712 [PMID: 18438406 DOI: 10.1038/ng.145]
50 Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Pryzdial EL, Wright JL. Alpha1-antitrypsin suppresses TNF-alpha and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37: 144-151 [PMID: 17395890]

编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 894-898
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

研究快报 RAPID COMMUNICATION

# miRNA干扰Rap1对肝癌细胞凋亡的影响

甘 平, 查 勇, 姚 乾, 陈 真, 谭 晶

■背景资料
肝癌细胞的凋亡是一个多基因参与的复杂的调控体系，当促凋亡基因与抑制凋亡基因失去正常的调控导致肿瘤的发生与发展. 端粒酶是一种蛋白与小分子RNA组成的核糖核酸酶，与细胞周期和肿瘤凋亡基因表达关系密切.

甘平, 查勇, 姚乾, 陈真, 谭晶, 昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)腹部外科 云南省昆明市 650118
甘平, 主任医师, 主要从事腹部肿瘤外科的基础与临床研究.
云南省自然科学应用基础研究基金资助项目, No. 2011FB064
**作者贡献分布**: 此课题由查勇选题设计; 研究过程由甘平、查勇及姚乾完成; 谭晶指导实验并对文章审阅.
**通讯作者**: 谭晶, 主任医师, 650118, 云南省昆明市昆州路519号, 昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)腹部外科. ynzlfwk@sina. com
电话: 0871-8185656-2315
收稿日期: 2012-12-25 修回日期: 2013-01-11
接受日期: 2013-02-20 在线出版日期: 2013-04-08

## miRNA interference-mediated Rap1 gene silencing increases apoptosis in hepatocellular carcinoma cell line HepG2

Ping Gan, Yong Zha, Qian Yao, Zhen Chen, Jing Tan

Ping Gan, Yong Zha, Qian Yao, Zhen Chen, Jing Tan, Department of Abdominal Surgery, Yunnan Cancer Hospital, the Third Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan Province, China
Supported by: the Applied Basic Research Program of Science and Technology Commission Foundation of Yunnan Province, No. 2011FB064
Correspondence to: Jing Tan, Chief Physician, Yunnan Cancer Hospital, the Third Affiliated Hospital, Kunming Medical University, 519 Kunzhou Road, Kunming 650118, Yunnan Province, China. ynzlfwk@sina.com
Received: 2012-12-25 Revised: 2013-01-11
Accepted: 2013-02-20 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of repressor/activator protein 1 (Rap1) in nuclear factor-κB (NF-κB)-mediated apoptosis of liver cancer cells.

**METHODS:** Hepatocellular carcinoma HepG2 cells were divided into three groups: control group, empty plasmid-transfected group, and Rap1 miRNA group. Apoptosis was determined by flow cytometry 72 h after transfection. The expression of Rap1 protein was measured by Western blot, and the expression of NF-κB p65 mRNA was measured by RT-PCR.

**RESULTS:** Compared to the control group and empty plasmid-transfected group, the level of Rap1 was significantly decreased and apoptosis rate (33.0% ± 5.8% *vs* 8.2% ± 2.5%, 0.6% ± 0.2%, both $P < 0.05$) was significantly increased 72 h after miRNA transfection. Cells in the Rap1 miRNA group had a significant reduction in the level of NF-κB p65 mRNA compared to controls.

**CONCLUSION:** Rap1 miRNA increases apoptosis in hepatocellular carcinoma cell line HepG2 by decreasing the expression of NF-κB p65.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Repressor/activator protein; Apoptosis

Gan P, Zha Y, Yao Q, Chen Z, Tan J. miRNA interference-mediated Rap1 gene silencing increases apoptosis in hepatocellular carcinoma cell line HepG2. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 894-898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.894

## 摘要

**目的**: 探讨抑制/激活蛋白(repressor/activator protein, Rap1)对肝癌细胞凋亡的影响及其作用机制.

**方法**: 肝癌细胞HepG2实验分组为: Rap1 miRNA转染组、空质粒组、对照组(空白对照组). 用流式细胞仪检测各组肝癌细胞凋亡率. 采用Western blot检测各组细胞中Rap1的表达, 用逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)P65的表达.

**结果**: 流式细胞仪检测结果提示, 转染后72 h, Rap1 miRNA组肝癌细胞凋亡率, 比空质粒组和对照组高(33.0%±5.8% *vs* 8.2%±2.5%, 0.6%±0.2%, $P$<0.05). Rap1 miRNA转染组中Rap1, NF-κB p65表达下降.

**结论**: miRNA干扰Rap1能促进肝癌细胞凋亡. 同时伴有NF-κB p65表达下降.

© 2013年版权归Baishideng所有.

■同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

**关键词: 肝细胞肝癌; 抑制/激活蛋白; 凋亡**

**核心提示:** 原发性肝细胞癌是危害人类健康的重大疾病之一, 在世界范围内是位居第6位的常见肿瘤. 原发性肝癌的发生发展与凋亡障碍存在密切的联系. 现有研究表明, 端粒结合蛋白和一些肿瘤细胞的凋亡障碍有关. 抑制/激活蛋白(repressor/activator protein, Rap1)是端粒遮蔽蛋白的成分之一. 然而, Rap1在原发性肝癌发生、发展中的作用, 文献中鲜有报道. 本研究探讨Rap1在原发性肝癌细胞凋亡调节中的作用及其作用机制, 分析针对Rap1的靶向治疗对原发性肝癌的治疗价值.

甘平, 查勇, 姚乾, 陈真, 谭晶. miRNA干扰Rap1对肝癌细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 894-898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.894

## 0 引言

有效的DNA修复是肿瘤细胞对治疗产生耐受的一个重要原因[1]. 端粒是位于染色体末端的DNA-蛋白结构, 由TTAGGG重复序列和大量的端粒结合蛋白组成[1,2]. 遮蔽蛋白是端粒中的重要结构之一, 他由6个端粒结合蛋白构成: 端粒重复序列结合因子1(telomeric repeat binding factor 1, TRF1)、TRF2、端粒保护蛋白1(protection of telomeres protein 1, POT1)、端粒重复序列结合因子1相互作用核因子2(TRF1 interacting nuclear factor 2, TIN2)、三肽肽酶(tripeptidyl peptidase1, TPP1)和抑制/激活蛋白(repressor/activator protein, Rap1), 遮蔽蛋白复合体起着保护端粒的作用[3,4]. Rap1亦称为端粒重复序列结合因子2相互作用蛋白, 是端粒遮蔽蛋白中的重要成员之一[5,6]. 有研究发现端粒酶活性与肿瘤凋亡、肿瘤的发展、化学治疗耐受存在密切的关系[7-12]. 但有关Rap1与肝癌细胞及凋亡关系的报道较少. 在本研究中我们研究Rap1表达与肝癌细胞凋亡耐受的影响, 为探索有效的肝癌生物治疗的分子靶点提供实验依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 宿主菌大肠埃希菌DH5α、Rap1 miRNA(Invitrogen公司合成提供, Gene ID: 54386)、HepG2细胞株购自中科院上海细胞库; Rap1引物由上海生工生物公司合成(表1); 高糖DMEM培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)、胎牛血清购自Hyclone公司; Tunel细胞凋亡检测试剂盒、两步法逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒购自Invitrogen公司; 转染载体pcDNA6. 2-GW/EmGFP-miR(Invitrogen, Catalog no. K4936-00), 壮观霉素(Sigma, Catalog no. S4014, 培养基中的终浓度50 μg/mL), Western bolt检测一抗: RAP1(Santa公司、60 kDa、mouse)、β-actin(Abmart公司、43 kDa、mouse); 二抗: Goat anti-rabbit and mouse IgG-HRP(Abmart公司); RNA抽提液TRIzol、一步法RT-PCR试剂盒购自Invitrogen公司.

表 1 RT-PCR引物

| 目的基因 | 引物序列 |
|---|---|
| β-actin | 5'-TTAGCTCTCGCGCTACTCCTCTC-3' |
| | 3'-GTCGGATTGATGAAACCCAGACACA-5' |
| NF-κB p65 | 5'-GGGAAGGAACGCTGTCAGAG-3' |
| | 3'-TAGCCTCAGGGTACTCCATCA-5' |

1.2 方法

1.2.1 分组: HepG2肝癌细胞为研究对象, 按照处理因素的不同实验分组为: Rap1 miRNA转染组、空质粒组、对照组(空白对照组), 采用脂质体2000转染.

1.2.2 细胞培养: 采用高糖DMEM培养(Hyclone公司), 培养液中含100 mL/L的胎牛血清, 置入含50 mL/L $CO_2$的培养箱中, 温度为37 ℃.

1.2.3 细胞转染: 待HepG2细胞成对数期生长时, 用0.25%胰酶消化、铺板于6孔板中, 每孔细胞数约$2\times10^5$个, 采用含10% 0 mL/L胎牛血清的培养液培养, 待细胞生长至满60%-80%视野时, 开始转染试验. 以脂质体2000为载体, 具体操作步骤按照Invitrogen公司提供的实验方案. 转染后72 h在荧光倒置显微镜下观察绿色荧光, 评估转染效率.

1.2.4 采用Western blot检测miRNA干扰后Rap1的表达: 收集各组细胞, 裂解细胞并提取蛋白, 取30 μg总蛋白行12%聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电转移至聚偏二氟乙烯膜上, 5%脱脂奶粉封闭1 h后, RAP1鼠抗人单克隆抗体(1∶300稀释)4 ℃过夜. TBST洗膜后, 加辣根过氧化物酶标记的二抗(1∶5 000稀释)室温温育1 h. 同时以β-actin为参照: 转膜后蛋白先与β-actin一抗(1∶1 000稀释)反应, 再与其相应二抗(1∶5 000稀释)反应. TBST洗膜后, ECL增强发光, X线曝光1-5 min. 测定条带的吸光度代表蛋白表达强度, RAP1蛋白相对表达水平.

**■研发前沿**
抑制/激活蛋白(Rap1)是端粒酶中遮蔽蛋白的重要成员之一, 最近研究发现Rap1存在IκB激酶复合物中. 然而端粒与核因子κB(NF-κB)对肝癌细胞凋亡调节的关系尚未完全明确.

**■相关报道**
Teo等的研究发现, 抑制Rap1和IκB激酶2均可导致等比例的p65磷酸化水平降低, 同时增加TNF-α诱导MCF7凋亡的敏感性.

■创新盘点
本研究结果显示，抑制Rap1表达可促进肝癌细胞凋亡，伴有NF-κB p65表达下降.

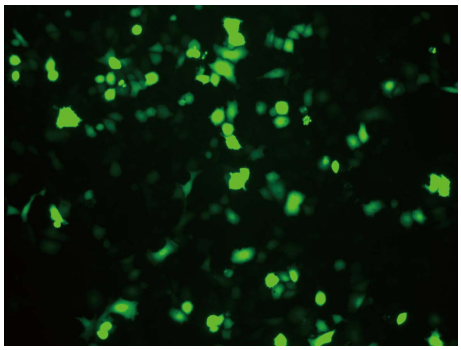


图 1 pcDNA6.2-GW/EmGFP-miR转染细胞，倒置荧光显微镜下观察细胞.

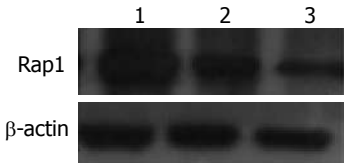



图 2 在Rap1 miRNA转染后72 h，Western blot检测HepG2细胞Rap1的表达. 1: 对照组; 2: 空质粒组; 3: Rap1 miRNA转染组.

1.2.5 流式细胞仪检测肝癌细胞的凋亡：收集72 h各组细胞，将细胞先用冷PBS洗涤. 用Tunel细胞凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡率，按试剂盒提供的方法进行染色，加入含有10 μg/mL PI和0.1% RNase A的PBS液500 μL，室温避光染色30 min后上流式细胞仪测定细胞周期及凋亡率. 流式细胞仪检测细胞凋亡率.

1.2.6 采用RT-PCR检测miRNA干扰后核因子κB p65的表达：采用TRIzol法提取各组细胞总RNA，总RNA紫外分光光度计测$A_{260}$、$A_{280}$值，标本的总RNA的$A_{260}/A_{280}$值均在1.6-1.8之间. RNA产物暂时保存于-80 ℃冰箱或直接用于RT-PCR实验.

按照Invitrogen一步法RT-PCR试剂盒设置反应体系. PCR反应条件，核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p65的反应参数为94 ℃ 45 s, 55 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环，最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为204 bp); β2-actin的反应参数为94 ℃ 45 s, 55.5 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环，最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为264 bp).

将PCR产物电泳后，用美国Gene-Genus凝胶电泳成像系统对DNA电泳条带进行光密度β扫描，以目标基因与β-actin的密度比值作为目标基因表达水平的参数.

**统计学处理** 采用SPSS11.0统计软件，计量资料用mean±SD表示，两样本均数比较采用成组$t$检验，计数资料比较采用$\chi^2$检验. $P<0.05$认为具有统计学意义.

■应用要点
Rap1是原发性肝癌中有意义的生物治疗靶点，其作用机制与NF-κB转录因子有关.

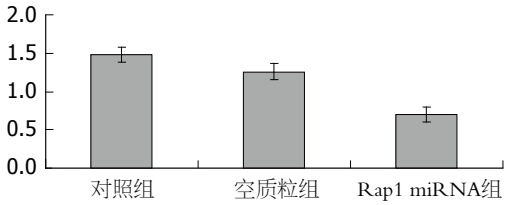



图 3 Rap1 miRNA转染后，Western blot检测Rap1与β-actin的相对表达.

## 2 结果

2.1 Rap1 miRNA的转染效率 pcDNA6.2-GW/EmGFP-miR转染细胞，倒置荧光显微镜下观察细胞，约80%以上的细胞发出较强的绿色荧光(图1).

2.2 Western blot检测Rap1的表达 为了观察脂质体转染Rap1 miRNA的效率，我们采用Western blot检测Rap1 miRNA转染后72 h Rap1的表达，并与对照组、空质粒组比较. 结果显示，Rap1 miRNA组Rap1表达量比对照组及空质粒组显著的降低. 提示Rap1 miRNA达到了对Rap1转录的有效抑制(图2, 3).

2.3 Rap1 miRNA对肝癌HepG2细胞凋亡的影响 为了检测Rap1 miRNA对肝癌细胞HepG2凋亡的影响，我们采用流式细胞仪检测各组肝癌细胞的凋亡率. 结果提示，Rap1 miRNA组肝癌细胞凋亡率，比空质粒组和对照组高(33.0%±5.8% *vs* 8.2%±2.5%, 0.6%±0.2%, $P<0.05$, 图4).

2.4 Rap1 miRNA抑制NF-κB p65的表达 为了进一步的明确Rap1对肝细胞癌凋亡的调节与NF-κB转录因子的关系，我们采用RT-PCR检测NF-κB p65的表达. 结果显示，Rap1 miRNA转染组中NF-κB p65表达下降，与对照组相比，差异具有显著性. 本研究结果提示，Rap1 miRNA促进肝癌细胞的凋亡可能是通过下调NF-κB p65表达而发挥生物学效应(图5, 6).

## 3 讨论

近年来研究表明，端粒和端粒酶在肿瘤的发生和发展中起着重要的作用，端粒酶的激活是恶性肿瘤发生学上的一个共同途径，而端粒酶则是各种恶性肿瘤细胞一个共同的分子标志物[13]. 亦有研究发现端粒和端粒酶参与肿瘤细胞的凋亡调节[7,14]. 遮蔽蛋白是一种重要的端粒酶复合物，他由6种蛋白复合物构成，亚单元TRF1独立的结合于TTAGGG重复序列，POT1识别悬挂于端粒末端的短链序列，TPP1、TIN2和Rap1在其中起着连接的作用，同时具有保护DNA避免损伤和

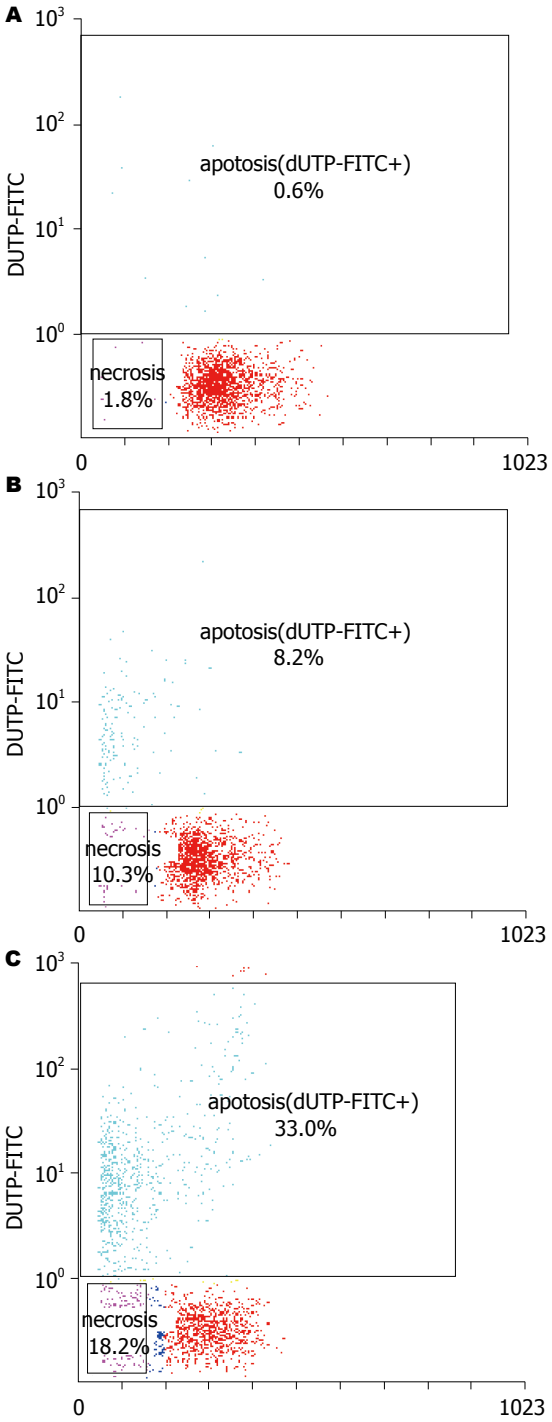



**图 4 流式细胞仪检测肝癌细胞HepG2凋亡**. A: 对照组; B: 空质粒组; C: Rap1 miRNA组.

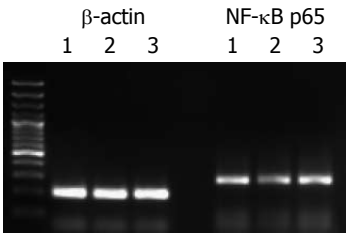



**图 5 各组细胞中NF-κB p65的表达**. 1: 空质粒组; 2: Rap1 miRNA转染组; 3: 对照组.

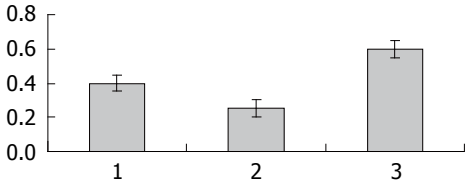



**图 6 不同治疗组肿瘤细胞NF-κB p65与β-actin miRNA的相对表达量**. 1: 空质粒组; 2: Rap1 miRNA转染组; 3: 对照组.

促进损伤DNA末端修复的功能[3,14]. Rap1是遮蔽蛋白的亚单元之一, 可与TRF2相互作用. Rap1在防止染色体端粒再结合、可防止姐妹染色单体互换、断裂中起着重要的作用, Rap1过度表达时可导致端粒延长[14]. 亦有发现Rap1同时具有端粒和非端粒功能, 与乳腺癌等肿瘤细胞的凋亡调节有关[15].

现有研究表明Rap1在一些肿瘤中表达增加, 与肿瘤分级及患者预后存在密切的关系. 在Teo等[16]的研究中, 作者采用免疫组织化学和组织芯片技术观察Rap1在乳腺癌中的表达, 结果显示在非肿瘤组织中阴性表达, 在肿瘤组织中有较高的阳性表达率, 在浸润性导管癌中的阳性表达率为96%, 在浸润性小叶癌中的阳性表达率为100%, 与肿瘤周围组织存在显著的差异, $P<0.01$. 而且Rap1的表达强度与浸润性导管癌的分级成正相关. Bailey等[17]的研究表明, Rap1可促进前列腺癌的进展和转移, 采用miRNA抑制Rap1A后, 前列腺癌细胞的侵袭、迁移能力受到抑制. 在本研究中我们发现, 采用Rap1 miRNA抑制Rapl表达后肝癌细胞凋亡率增加, 表明Rapl具有抑制肿瘤细胞凋亡的功能.

Martinez等[14]的研究表明Rap1同时具有端粒和非端粒功能, 位于端粒中Rap1可调节端粒的功能, 位于细胞浆中的Rap1与基因的转录有关, 端粒的长度可影响端粒结合Rap1和细胞浆中Rap1比例. 最近亦有研究采用免疫共沉淀的方法发现Rap1存在IKK复合物中, Teo等[16]的研究发现, 抑制Rap1和IκB激酶2(IκB Kinase 2, IKK2)均可导致等比例的p65磷酸化水平降低, 同时增加肿瘤坏死因子诱导MCF7凋亡的敏感性. 抑制Rap1和IKK2可产生同等强度的凋亡效应, 抑制Rap1同时可降低乳腺癌细胞的侵袭性. Guo等[18]研究表明在肝癌细胞株HepG2中顺铂可诱导NF-κB p65和hTERT的表达增加, 同时伴有端粒酶活性及NF-κB活性增强. 抑制hTERT和NF-κB均可使肝癌的化疗敏感性增强. 以上研究提示, Rap1在肿瘤凋亡调节中的作用可能与NF-κB转录因子有关. 我们的结果显示, Rap1

**■名词解释**

Rap1: 亦称为端粒重复序列结合因子2相互作用蛋白, 是端粒遮蔽蛋白中的重要成员之一, 其与肿瘤凋亡、肿瘤的发展、化学治疗耐受存在密切的关系.

■同行评价
本文主要是利用肝癌细胞系HepG2来研究miRNA干扰Rap1对肝癌细胞凋亡的影响，思路清楚，重点突出，有一定的科学意义.

miRNA转染组中NF-κB p65表达下降，与对照组相比，差异具有显著性. 本研究结果提示，Rap1 miRNA促进肝癌细胞的凋亡可能是通过下调NF-κB p65表达而发挥生物学效应.

总之，抑制Rap1可提高肝癌细胞增加凋亡率，提示Rap1是原发性肝癌中有意义的生物治疗靶点，其机制与NF-κB转录因子有关.

## 4 参考文献


1 Kang TH, Lindsey-Boltz LA, Reardon JT, Sancar A. Circadian control of XPA and excision repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4890-4895 [PMID: 20304803 DOI: 10.1073/pnas.0915085107]

2 Lu W, Zhang Y, Liu D, Songyang Z, Wan M. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res* 2013; 319: 133-141 [PMID: 23006819 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.09.005]

3 Giraud-Panis MJ, Teixeira MT, Géli V, Gilson E. CST meets shelterin to keep telomeres in check. *Mol Cell* 2010; 39: 665-676 [PMID: 20832719 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.024]

4 Mukherjee S, Firpo EJ, Wang Y, Roberts JM. Separation of telomerase functions by reverse genetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: E1363-E1371 [PMID: 21949400 DOI: 10.1073/pnas.1112414108]

5 Sfeir A, Kabir S, van Overbeek M, Celli GB, de Lange T. Loss of Rap1 induces telomere recombination in the absence of NHEJ or a DNA damage signal. *Science* 2010; 327: 1657-1661 [PMID: 20339076 DOI: 10.1126/science.1185100]

6 Arat NÖ, Griffith JD. Human Rap1 interacts directly with telomeric DNA and regulates TRF2 localization at the telomere. *J Biol Chem* 2012; 287: 41583-41594 [PMID: 23086976 DOI: 10.1074/jbc.M112.415984]

7 Demarse NA, Ponnusamy S, Spicer EK, Apohan E, Baatz JE, Ogretmen B, Davies C. Direct binding of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase to telomeric DNA protects telomeres against chemotherapy-induced rapid degradation. *J Mol Biol* 2009; 394: 789-803 [PMID: 19800890 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.09.062]

8 Cosconati S, Rizzo A, Trotta R, Pagano B, Iachettini S, De Tito S, Lauri I, Fotticchia I, Giustiniano M, Marinelli L, Giancola C, Novellino E, Biroccio A, Randazzo A. Shooting for selective druglike G-quadruplex binders: evidence for telomeric DNA damage and tumor cell death. *J Med Chem* 2012; 55: 9785-9792 [PMID: 23057850 DOI: 10.1021/jm301019w]

9 Taboski MA, Sealey DC, Dorrens J, Tayade C, Betts DH, Harrington L. Long telomeres bypass the requirement for telomere maintenance in human tumorigenesis. *Cell Rep* 2012; 1: 91-98 [PMID: 22832159 DOI: 10.1016/j.celrep.2011.12.004]

10 Tao SF, Zhang CS, Guo XL, Xu Y, Zhang SS, Song JR, Li R, Wu MC, Wei LX. Anti-tumor effect of 5-aza-2'-deoxycytidine by inhibiting telomerase activity in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2334-2343 [PMID: 22654424 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2334]

11 Miyazaki T, Pan Y, Joshi K, Purohit D, Hu B, Demir H, Mazumder S, Okabe S, Yamori T, Viapiano M, Shin-ya K, Seimiya H, Nakano I. Telomestatin impairs glioma stem cell survival and growth through the disruption of telomeric G-quadruplex and inhibition of the proto-oncogene, c-Myb. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1268-1280 [PMID: 22230766 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1795]

12 Xu T, He K, Wang L, Goldkorn A. Prostate tumor cells with cancer progenitor properties have high telomerase activity and are rapidly killed by telomerase interference. *Prostate* 2011; 71: 1390-1400 [PMID: 21321978 DOI: 10.1002/pros.21355]

13 纪冬，游绍莉，辛绍杰. 端粒酶的研究进展. 军医进修学院学报 2010; 31: 508-510

14 Martinez P, Thanasoula M, Carlos AR, Gómez-López G, Tejera AM, Schoeftner S, Dominguez O, Pisano DG, Tarsounas M, Blasco MA. Mammalian Rap1 controls telomere function and gene expression through binding to telomeric and extratelomeric sites. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 768-780 [PMID: 20622869 DOI: 10.1038/ncb2081]

15 Papai G, Tripathi MK, Ruhlmann C, Layer JH, Weil PA, Schultz P. TFIIA and the transactivator Rap1 cooperate to commit TFIID for transcription initiation. *Nature* 2010; 465: 956-960 [PMID: 20559389 DOI: 10.1038/nature09080]

16 Teo H, Ghosh S, Luesch H, Ghosh A, Wong ET, Malik N, Orth A, de Jesus P, Perry AS, Oliver JD, Tran NL, Speiser LJ,Wong M, Saez E, Schultz P, Chanda SK, Verma IM, Tergaonkar V. Telomere-independent Rap1 is an IKK adaptor and regulates NF-kappaB-dependent gene expression. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 758-767 [PMID: 20622870 DOI: 0.1038/ncb2080 DOI: 10.1038/ncb2080]

17 Bailey CL, Kelly P, Casey PJ. Activation of Rap1 promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Res* 2009; 69: 4962-4968 [PMID: 19470770 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4269]

18 Guo XL, Ma NN, Zhou FG, Zhang L, Bu XX, Sun K, Song JR, Li R, Zhang BH, Wu MC, Wei LX. Up-regulation of hTERT expression by low-dose cisplatin contributes to chemotherapy resistance in human hepatocellular cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 22: 549-556 [PMID: 19639202]


编辑 李军亮 电编 闫晋利

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 899-903
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 新疆伊犁哈萨克族自治州10年食管癌内镜诊断476例

刘晓燕, 陈卫刚, 郑 勇, 齐翠花, 赵 强, 韩玉胜, 窦玉勤

刘晓燕, 陈卫刚, 郑勇, 齐翠花, 赵强, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
韩玉胜, 新疆伊犁哈萨克族自治州友谊医院消化内科 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000
窦玉勤, 新疆生产建设兵团农四师医院消化内科 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000
刘晓燕, 硕士, 主要从事消化系疾病的研究.
**作者贡献分布**: 此课题由郑勇、陈卫刚、刘晓燕及齐翠花设计; 研究过程与论文写作由刘晓燕操作完成; 研究所有数据收集工作由韩玉胜与窦玉勤共同完成; 数据分析由赵强与刘晓燕完成.
**通讯作者**: 陈卫刚, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科. cwg_sh@126.com
收稿日期: 2013-01-22 修回日期: 2013-02-28
接受日期: 2013-03-21 在线出版日期: 2013-04-08

## Endoscopic diagnosis of esophageal carcinoma inYili Kazak Autonomous Prefecture in Xinjiang over the past ten years: An analysis of 476 cases

Xiao-Yan Liu, Wei-Gang Chen, Yong Zheng, Cui-Hua Qi, Qiang Zhao, Yu-Sheng Han, Yu-Qin Dou

Xiao-Yan Liu, Wei-Gang Chen, Yong Zheng, Cui-Hua Qi, Qiang Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Yu-Sheng Han, Department of Gastroenterology, Youyi Hospital of Yili Kazak Autonomous Prefecture, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Yu-Qin Dou, Department of Gastroenterology, Production and Construction Corps-Four Division Hospital, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Wei-Gang Chen, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. cwg_sh@126.com
Received: 2013-01-22 Revised: 2013-02-08
Accepted: 2013-03-21 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the composition ratio and epidemiological characteristics of 476 cases of esophageal cancer endoscopically diagnosed in Yili Kazak Autonomous Prefecture in Xinjiang over the past 10 years.

**METHODS:** Four hundred and seventy-six patients with endoscopically diagnosed and pathologically confirmed esophageal cancer, who were treated at Youyi Hospital of Yili Kazak Autonomous Prefecture and Production and Construction Corps-Four Division Hospital in Xinjiang from January 2002 to January 2012, were included in this study. The detection rate, age, sex ratio, lesion site and tumor type were analyzed.

**RESULTS:** Males accounted for 71.64% (341/476) of all cases, females accounted for 28.36% (135/476), and the male/female ratio was 2.53 : 1. The average age of esophageal cancer patients was 62.23 years, and 97.5% of the patients were more than 40 years old. The middle segment of the esophagus was most commonly affected, followed by the lower segment and upper segment. The most common type of esophageal carcinoma was squamous cell carcinoma (86.34%), followed by adenocarcinoma. A total of 476 cases of esophageal cancer were endoscopically detected in 31 613 patients, and the detection rate was 1.5%. The detection rate in Kazak patients was significantly higher than that in other ethnic groups (Han, Uygur, and Hui) ($P < 0.001$).

**CONCLUSION:** The detection rate and constituent ratio of esophageal cancer in Kazak are significantly higher than those in other ethnic groups.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Esophageal carcinoma; Kazak; Epidemiology

Liu XY, Chen WG, Zheng Y, Qi CH, Zhao Q, Han YS, Dou YQ. Endoscopic diagnosis of esophageal carcinoma inYili Kazak Autonomous Prefecture in Xinjiang over the past ten years: An analysis of 476 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 899-903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/899.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.899

## 摘要

**目的**: 探讨新疆伊犁哈萨克族自治州10年间

**■背景资料**
除河南省林县外, 新疆伊犁哈萨克族自治州也是我国食管癌高发区, 伊犁州哈萨克族食管癌高发与其遗传因素及独特的饮食习惯密切相关. 本研究旨在发现哈萨克族独特的流行病学特点, 为其一级预防提供重要的理论依据.

**■同行评议者**
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科; 吴建兵, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肿瘤科

■研发前沿
食管癌是我国最常见的恶性肿瘤. 早期可无症状, 一般出现进行性吞咽困难已为中晚期, 其预后极差, 5年生存率仅为10%左右. 故对食管癌早期发现、早期诊断及治疗成为近年来的研究热点.

476例食管癌构成比及流行病学特点.

**方法:** 对2002-01/2012-01新疆伊犁哈萨克族自治州友谊医院和新疆生产建设兵团农四师医院内窥镜诊断, 病理组织学确诊的476例食管癌患者为对象建立SPSS数据库, 统计各民族食管癌的检出率并分析各民族间这10年食管癌患病的性别比、患病年龄、病变部位和鳞腺癌方面的变化.

**结果:** (1)476例食管癌中, 男性占71.64%(341例), 女性占28.36%(135例), 男女之比为2.53∶1; (2)食管癌发病的平均年龄为62.23岁; (3)食管癌的病变部位以中段居多, 下段次之, 上段最少, 中老年易患, 97.5%的患者发病在40岁以后, 男性高于女性; (4)鳞状上皮癌最多见, 占总食管癌的86.34%, 腺癌次之; (5)31 613例胃镜结果中检出食管癌476例, 检出率1.5%; 其中哈族检出率显著高于其他民族(汉族、维族、回族), 差异有统计学意义($P$<0.001).

**结论:** 476例食管癌中哈萨克族的检出率及构成比显著高于其他民族, 在对其防治上具有重要的指导意义.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 食管癌; 哈萨克族; 流行病学

**核心提示:** 哈萨克族食管癌发病有其独特的流行病学特点, 我们应针对不同民族采取相应的教育和措施, 重视哈萨克族食管癌的防治, 尽可能的降低食管癌的发病率, 做到早诊早治, 提高食管癌的防治水平和哈萨克族农牧民的生活水平和生存质量.

刘晓燕, 陈卫刚, 郑勇, 齐翠花, 赵强, 韩玉胜, 窦玉勤. 新疆伊犁哈萨克族自治州10年食管癌内镜诊断476例. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 899-903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/899.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.899

## 0 引言

我国是食管癌高发国家, 又是食管癌死亡率最高的国家. 伊犁哈萨克族自治州是食管癌高发区, 位于中国新疆维吾尔自治区中西部, 西部紧邻欧亚国家哈萨克斯坦. 全州总面积35万平方公里, 人口500多万人, 有哈萨克、汉、维吾尔、回、蒙古、锡伯等47个民族成份, 其中哈萨克族占25.5%, 就发病地区与人群而言, 除河南林县是世界食管癌高发区之外, 我国新疆哈萨克族食管癌的发病率也远高于全国平均水平, 达33.9/10万, 与中亚地区哈萨克族食管癌发病率相当. 为了提高哈萨克族人群对食管癌的认识和食管癌的诊治水平, 我们对2002-01/2012-01在新疆伊犁哈萨克族自治州友谊医院和新疆生产建设兵团农四师医院接受胃镜检查的31 613例患者中确诊的476例食管癌病人进行分析, 结果如下.

■相关报道
周旭东、陈红梅报道的《新疆哈萨克族食管癌136例临床分析》中发现哈族食管癌检出率显著高于汉族和其他少数民族($P$<0.01)且哈族食管癌的发病年龄有前移现象.

## 1 材料和方法

1.1 材料 统计分析2002-01/2012-01在食管癌高发区伊犁友谊医院和兵团农四师人民医院经胃镜诊断、病理组织学确诊的476例食管癌患者, 其中男341例, 女135例, 其比例为2.53∶1; 中位年龄62岁, <40岁的12例, 占2.52%, 发病高峰年龄为60岁以上. 476例食管癌患者中哈族占43.28%(206/476)、汉族占31.93%(152/476)、维族占14.91%(71/476)、回族占4.62%(22/476).

1.2 方法 将全部476例食管癌患者的姓名、性别、年龄、民族及病理结果输入计算机, 建立SPSS数据库. 此工作由高年资医师和硕士研究生组成专职小组, 并集中培训, 再经人工复核完成. 用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 各民族检出率之间比较采用$\chi^2$检验, $P$<0.05有统计学意义.

## 2 结果

2.1 部位 上段食管癌79例, 占16.6%, 中段食管癌297例, 占62.39%, 下段食管癌100例, 占21%.

2.2 性别、年龄分布 476例食管癌患者中, 男性所占百分率均高于女性, 其中, 哈萨克族男性所占百分率最高, 为29.2%(139/476)(表1).

2.3 年龄、民族分布 476例食管癌患者中年龄≥60岁以上者居多, 占食管癌总人数的64.92%(309/476), 其次为年龄≥40岁且<60岁的年龄段占食管癌总人数的32.56%(155/476), <40岁的占2.52%(12/476)(表2).

2.4 病理类型分布 476例食管癌患者中, 鳞癌占总食管癌的86.34%(411/476), 腺癌次之占总食管癌的8.4%(40/476)(表3).

2.5 民族间检出率比较 经统计学检验, 哈族检出率与汉族、维族、回族之间差异有统计学意义($P$<0.001). 与其他民族相比, 差异无统计学意义($P$ = 0.43, 表4).

## 3 讨论

食管癌位居全球癌症死亡率第8位[1], 且恶性程

■创新盘点
本文进行了更大样本的收集，对伊犁州哈萨克族食管癌的发病年龄、性别、民族分布、部位、病理类型、民族间检出率进行了更详细的报道.

表 1 按照性别、民族分布 $n$(%)

| 民族 | 男 | 女 | 合计 |
|---|---|---|---|
| 哈族 | 139(29.2) | 67(14.08) | 206(43.28) |
| 汉族 | 114(23.95) | 38(7.98) | 152(31.93) |
| 维族 | 52(10.92) | 19(3.99) | 71(14.91) |
| 回族 | 18(3.78) | 4(0.84) | 22(4.62) |
| 其他民族 | 18(3.78) | 7(1.47) | 25(5.25) |
| 合计 | 341(71.64) | 135(28.36) | 476(1) |

表 2 按照年龄、民族分布 ($n$)

| 分组(岁) | 民族 | | | | | 合计 $n$(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 哈族 | 汉族 | 维族 | 回族 | 其他民族 | |
| <40 | 4 | 3 | 5 | 0 | 0 | 12(2.52) |
| ≥40且<60 | 82 | 41 | 17 | 4 | 11 | 155(32.56) |
| ≥60 | 120 | 108 | 49 | 18 | 14 | 309(64.92) |
| 合计 | 206 | 152 | 71 | 22 | 25 | 476(1) |

表 3 按病理类型分布 ($n$)

| 病理类型 | 民族 | | | | | 合计 $n$(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 哈族 | 汉族 | 维族 | 回族 | 其他民族 | |
| 鳞癌 | 182 | 131 | 60 | 16 | 22 | 411(86.34) |
| 腺癌 | 10 | 16 | 9 | 4 | 1 | 40(8.4) |
| 鳞腺癌 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3(0.63) |
| 未分化癌 | 13 | 4 | 1 | 2 | 2 | 22(4.62) |
| 合计 | 206 | 152 | 71 | 22 | 25 | 476(1) |

表 4 民族间检出率比较

| 民族 | 受检总人数($n$) | 检出人数($n$) | 检出率(%) | $\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 哈族 | 3 465 | 206 | 5.95 | | |
| 汉族 | 23 420 | 152 | 0.65 | 644.39 | 0 |
| 维族 | 2 392 | 71 | 2.97 | 27.83 | 0 |
| 回族 | 1 842 | 22 | 1.19 | 66.02 | 0 |
| 其他民族 | 494 | 25 | 5.06 | 0.62 | 0.43 |

度很高[2]. 我国是食管癌高发国家, 又是食管癌死亡率最高的国家. 食管癌在我国恶性肿瘤死亡中占第4位[3]. 流行病学调查显示, 在新疆北部以游牧为生的哈萨克族食管癌的标化死亡率(68.95/10万)是全国平均水平(14.95/10万)的4倍, 其发病率也高于同地区的其他民族, 其中新疆托里县哈萨克族食管癌的发病率高达155.9/10万, 远高于同地区其他民族(22.3/10万)[4]. 本课题组2005年对哈萨克族食管癌高发区新源县22万人的死因调查及监测结果显示, 2000-2005年该县哈萨族食管癌的死亡率41.1/10万, 当地汉族食管癌死亡率为8.8/10万[5], 约为当地汉族的4.7倍. 因此哈萨克族食管癌流行病学的研究显得尤为重要.

食管癌发病率在地域性的肿瘤高发区年龄是一个最常见也是最重要的因素. 我们对31 613份内镜结果分析发现, 476份食管癌构成比中年龄<40岁占2.52%, 40-60岁占32.56%, 60岁以上占64.92%. 70年代初期我国食管癌高发区人群普查年龄下限界定在30岁以上[6], 陈志峰等[7]的

■应用要点
476例食管癌中哈萨克族的检出率及构成比显著高于其他民族, 在对其防治上具有重要的指导意义.

研究报道将食管癌高危人群年龄的界定选择45岁以上. 从本文年龄分组胃镜诊断结果的分析, 可明显看到随年龄增长食管癌构成比逐渐升高. 如选择45岁以上甚至40岁以上作为高危人群的确定条件之一, 显然对浓集高危人群, 提高食管癌2级预防是十分有益的.

伊犁州友谊医院和兵团农四师医院10年间共做胃镜31 613例, 检出食管癌476例, 检出率1.5%; 其中以鳞状上皮癌最多见, 占总食管癌的86.34%, 食管癌的病变部位以中段居多, 下段次之, 上段最少, 中老年易患, 97.5%的患者发病在40岁以后, 男性高于女性, 其比例为2.53∶1; 哈族检出食管癌206例, 占受检哈族病人数5.95%, 汉族检出食管癌152例, 占受检汉族病人数的0.65%, 维族检出食管癌71例, 占受检维族病人数2.97%, 回族检出食管癌25例, 占受检回族病人数的1.19%. 各民族间对比, 哈族食管癌检出率显著高于汉族和其他少数民族($P$<0.001). 本资料表明食管癌的发病不仅具有地区性分布差异还与民族密切相关[8]. 生活在同一地区的各民族中, 哈族食管癌检出率最高, 这与哈萨克族特殊的生活习性及文化水平密切相关. 大量吸烟、酗酒、经济落后、营养缺乏, 喜食高温奶茶、高盐饮食、熏马肉类制品, 很少吃新鲜蔬菜、水果导致食物中缺乏维生素A、B、C和叶酸是其致病因素[9-11]; 加上食用霉变、过硬、过热和腌制食物引起食管黏膜的物理损伤和慢性炎症、人乳头瘤病毒感染率较高[12,13]也是导致食管癌发病的主要原因. 另外哈萨克族农牧民文化水平较低, 对食管癌的认识、重视水平不够, 有病得不到早诊早治, 大多来院就诊的患者均病情较重, 故检出率高. 因此, 我们应加强哈萨克族农牧民的食管癌防治工作, 广泛宣传卫生健康知识, 改变其不良的生活、饮食习惯, 尽可能减少致癌因素对哈萨克族牧民的影响. 对有吞咽时有胸骨后不适、烧灼感、针刺样或牵拉样痛, 进食通过缓慢并有滞留的感觉或者轻度哽咽感者应仔细观察食管黏膜颜色及形态变化. 要多部位准确取材, 最好应用染色内镜[14]指导活检, 提高食管癌的检出率, 对可疑患者要做好随访工作. 对于食管癌确诊患者, 应用超声内镜检查准确判断食管癌的壁内浸润深度、异常肿大的淋巴结以及明确肿瘤对周围器官的浸润情况, 对肿瘤分期、治疗方案的选择以及预后判断有重要意义[15,16].

总之, 哈萨克族食管癌发病有其独特的流行病学特点, 我们应针对不同民族采取相应的教育和措施, 重视哈萨克族食管癌的防治, 尽可能地降低食管癌的发病率, 做到早诊早治, 提高食管癌的防治水平和哈萨克族农牧民的生活水平和生存质量.

## 4 参考文献


1 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 [PMID: 16682732]

2 Wu M, Zhao JK, Zhang ZF, Han RQ, Yang J, Zhou JY, Wang XS, Zhang XF, Liu AM, van' t Veer P, Kok FJ, Kampman E. Smoking and alcohol drinking increased the risk of esophageal cancer among Chinese men but not women in a high-risk population. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 649-657 [PMID: 21321789 DOI: 10.1007/s10552-011-9737-4]

3 Chen W, He Y, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zou X, He J. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. *J Thorac Dis* 2013; 5: 19-26 [PMID: 23372946 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.01.04]

4 张昌明, 张建龙, 张琼, 张铸, 张海平, 孙清超, 丁旭, 刘钰莉, 伊力亚尔•夏合丁. 新疆汉族、维吾尔族及哈萨克族食管癌血清蛋白质指纹图谱. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1773-1779

5 王秀梅, 杰恩斯, 马彦清, 陈波, 郭小进, 阿力木太, 哈那提, 李锋, 杨磊, 秦江梅. 新疆哈萨克族食管癌危险因素病例对照研究. 中国公共卫生 2007; 23: 737-738

6 河南省肿瘤防治研究队. 食管癌的早期诊断. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1973: 12

7 陈志峰, 丁镇伟, 张俊会, 李绍森, 乔翠云, 王继信. 食管癌高危人群年龄界定探讨. 河南肿瘤学杂志 2003; 16: 88-89

8 赵化荣, 刘攀, 包永星. 新疆地区3748例老年恶性肿瘤的疾病谱分析. 实用医学杂志 2011; 27: 2771-2773

9 Fang Y, Xiao F, An Z, Hao L. Systematic review on the relationship between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1861-1866 [PMID: 22126580]

10 Wang JB, Fan JH, Liang H, Li J, Xiao HJ, Wei WQ, Dawsey SM, Qiao YL, Boffetta P. Attributable causes of esophageal cancer incidence and mortality in China. *PLoS One* 2012; 7: e42281 [PMID: 22876312 DOI: 10.1371/journal.pone.0042281]

11 Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 27-57, vii [PMID: 19327566 DOI: 10.1016/j.gtc.2009.01.004]

12 陈卫刚, 杨春梅, 刘晓燕, 徐丽红, 张宁, 马云贵, 霍小玲, 韩玉胜, 田德安, 郑勇. 通用引物巢式PCR法对哈萨克族食管鳞癌HPV感染的检测. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1049-1053

13 Guo F, Liu Y, Wang X, He Z, Weiss NS, Madeleine MM, Liu F, Tian X, Song Y, Pan Y, Ning T, Yang H, Shi X, Lu C, Cai H, Ke Y. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 780-785 [PMID: 22337534 DOI: 10.1158/1055-9965]

14 Choi IS, Jang JY, Cho WY, Lee TH, Kim HG, Lee BY, Jeong SW, Cho JY, Lee JS, Jin SY. Usefulness of

magnifying endoscopy for iodine-unstained lesions in a high-risk esophageal cancer population. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4709-4715 [PMID: 20872973 DOI: 10.3748/wjg.v16.i37.4709]
15 Stašek M, Tozzi di Angelo I, Aujeský R, Vomáčková K, Vrba R, Neoral C. [Endosonography of the oesophagus in the diagnosis and treatment of oesophageal tumours]. *Rozhl Chir* 2012; 91: 357-361 [PMID: 23078252]
16 Hancock SM, Gopal DV, Frick TJ, Pfau PR. Dilation of malignant strictures in endoscopic ultrasound staging of esophageal cancer and metastatic spread of disease. *Diagn Ther Endosc* 2011; 2011: 356538 [PMID: 22203779 DOI: 10.1155/2011/356538]

编辑 田滢 电编 闫晋利

**■同行评价**
本文详细总结了近十年新疆伊犁哈萨克族自治州食管癌的发病特点, 对如何干预和防治哈萨克族食管癌的发生、早期普查和早期诊断提供了理论依据和基础, 对当地食管癌的防治有一定的参考价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

# 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子 0.873

**本刊讯** 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71.

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊). 根据2011年度中国科技论文与引文数据库（CSTPCD 2011）统计结果,《世界胃肠病学杂志（英文版）》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号.

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 904-907
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 年龄与胃食管反流病的关系

裴艳香, 尚占民, 郝建宇

■背景资料
胃食管反流病是常见的食管动力性疾病, 除引起典型的食管症状, 还可以引起多种食管外症状. 该病可以累及各个年龄组, 不同年龄组的患者有不同的临床表现及动力学特征.

裴艳香, 尚占民, 郝建宇, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科 北京市 100020
裴艳香, 主治医师, 主要从事消化系动力疾病的诊治与研究.
**作者贡献分布**: 裴艳香与尚占民对此文贡献均等; 此课题由裴艳香与尚占民设计; 研究过程由裴艳香与尚占民操作完成; 材料整理、数据分析及文章起草由裴艳香完成; 文章修改与审阅由裴艳香、尚占民及郝建宇完成.
**通讯作者**: 尚占民, 教授, 主任医师, 100020, 北京市朝阳区工体南路8号, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科.
shangzhanmin@sohu.com
收稿日期: 2013-02-03 修回日期: 2013-02-24
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Relationship between age and gastroesophageal reflux disease

Yan-Xiang Pei, Zhan-Min Shang, Jian-Yu Hao

Yan-Xiang Pei, Zhan-Min Shang, Jian-Yu Hao, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China
Correspondence to: Zhan-Min Shang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Gongti South Road, Chaoyang District, Beijing 100020, China. shangzhanmin@sohu.com
Received: 2013-02-03 Revised: 2013-02-24
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract
**AIM:** To investigate the characteristics of gastroesophageal reflux disease among patients of different age groups.

**METHODS:** A total of 220 patients (aged 18-81 years) were enrolled and divided into three groups based on their age (< 40, 40-59, and ≥ 60). Standard esophageal manometry and 24 h pH monitoring were performed in all subjects, and most patients underwent gastroenterology. The results were compared among different groups of patients.

**RESULTS:** The incidence of esophagitis (grade LA-B to LA-D) increased with age, showing a significant difference between the young group and the elderly group (7.1% *vs* 36.5%, $P = 0.005$). The DeMeester score was significantly higher in the elderly group than in the other groups (41.99 ± 26.52 *vs* 31.08 ± 26.86; 29.69 ± 17.63, $P = 0.038$, 0.000). The percent supine time pH < 4 and acid clearance time in upright position differed significantly between the elderly group and the adult group ($P = 0.004$, 0.005). The mean wave amplitude decreased gradually and the percentage of non-peristaltic contractions increased gradually with the increase in age, but the differences were not statistically significant (both $P > 0.05$). The difference in the resting lower esophageal sphincter pressure was statistically significant between the elderly group and the young group (12.79 ± 6.20 *vs* 16.88 ± 8.86, $P = 0.007$).

**CONCLUSION:** With the increase in age, esophageal motility dysfunction becomes more serious, acid exposure time becomes longer, and the incidence of esophagitis (grade LA-B to LA-D) becomes higher.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux; Esophagitis; Endoscopy; Esophageal pH monitoring

Pei YX, Shang ZM, Hao JY. Relationship between age and gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 904-907 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/904.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.904

## 摘要
**目的**: 分析不同年龄组胃食管反流病患者的临床特点及24 h pH监测、食管测压的特点.

**方法**: 回顾性分析北京朝阳医院2005-2010年220例胃食管反流病患者的临床资料及24 h pH监测、食管测压的资料.

**结果**: (1)随年龄增长, 内镜下LA-B至LA-D级食管炎比例逐渐增加, 并且青年组与老年组间的差异有统计学意义(7.1% *vs* 36.5%, $P = 0.005$); (2)随年龄增长, 老年组DeMeester积分明显高于青、中年组, 差异有统计学意义(41.99±26.52 *vs* 31.08±26.86; 29.69±17.63, $P = 0.038$; 0.000). 老年组pH<4的卧位时间百

■同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

分比及立位酸清除时间百分比均明显高于中年组, 差异有统计学意义($P$ = 0.004; 0.005); (3)随年龄增长, 食管中下段蠕动波幅逐渐下降, 非传导性收缩百分比逐渐增加, 但差异无统计学意义. 老年组与青年组相比, 下食管括约肌压力明显降低, 差异有统计学意义(12.79±6.20 *vs* 16.88±8.86, $P$ = 0.007).

**结论:** 随年龄增长, 食管动力障碍逐渐加重, 食管酸暴露时间逐渐延长, 中重度食管炎发生率逐渐增加.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 胃食管反流病; 食管炎; 内窥镜检查; 食管pH监测**

**核心提示:** 本文对220例胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)患者进行了全面分析. 结果发现随年龄增长, 食管动力障碍逐渐加重, 导致食管抗反流屏障及酸清除作用逐渐下降. 因此, 食管酸暴露时间延长, 食管炎程度逐渐加重.

裴艳香, 尚占民, 郝建宇. 年龄与胃食管反流病的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 904-907 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/904.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.904

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起的不适症状和/或并发症的一种疾病. GERD是一种常见病, 在西欧和北美的发病率为10%-20%[1], 在北京、上海两地的患病率为5.77%[2]. 且近年的流行病学调查显示有上升趋势[3-5]. 胃食管反流病可累及各个年龄组, 对于不同年龄组的GERD患者的临床特点、24 h pH监测及食管动力学是否存在差异尚缺乏相关资料. 本研究旨在分析年龄对GERD患者的症状、24 h pH监测及食管动力学的影响.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取北京朝阳医院GERD门诊2005-2010年就诊的GERD患者. 所有患者均由专职医生填写问卷调查表, 并根据就诊主要症状进行分类, 包括典型反流症状[如烧心和反流(酸)]和不典型反流症状(指其他消化系症状及耳鼻咽喉、呼吸道等食管外症状). 所有入选患者均完成胃镜、24 h食管动态pH监测及食管测压检查. 如有食管外症状, 需相关科室行系统检查后除外其他系统疾病方可入组. 以24 h动态pH监测结果反流指数(DeMeester评分)≥14.72或内镜下有食管炎(erosive esophagitis, EE)作为入选GERD组标准. 入选者根据年龄分组: 18-39岁为青年组, 40-59岁为中年组, ≥60岁为老年组.

1.2 方法

1.2.1 排除标准: (1)有上消化道手术史的患者; (2)有上消化道其他器质性疾病如溃疡病、幽门梗阻、胃癌等的患者; (3)其他系统性疾病累及消化道者如糖尿病、自身免疫病等; (4)妊娠或其他原因所致的剧烈呕吐; (5)严重的心、肺功能不全患者不能耐受上述检查者.

1.2.2 胃镜及上消化道钡餐造影检查: 均采用标准方法进行, 胃镜采用奥林巴斯XQ-260, 如发现食管炎采用洛杉矶分级标准. 洛杉矶标准A级: 食管黏膜破损局限于黏膜皱襞上, 且长度<5 mm; B级: 食管黏膜破损局限于黏膜皱襞上, 其中至少1处>5 mm且相互不融合; C级:食管黏膜至少1处有2条破损且相互融合, 但少于食管周径的75%; D级: 食管黏膜破损融合成全周, 至少侵犯食管周径的75%以上.

1.2.3 食管压力测定: 患者禁食一夜, 应用荷兰MMS多功能胃肠动力测定仪测定食管中下段(即距离LES上3-8 cm处)的蠕动波幅(mean wave amplitude, MWA)、蠕动时限(mean wave duration, MWD)、下食管括约肌压力(lower esophageal sphincter pressure, LESP)及非传导性收缩(包括同步收缩和传导脱落及逆向收缩)比例.

1.2.4 24 h食管动态pH监测: 所有患者均应用荷兰MMS公司产便携式pH监测仪进行24 h动态pH监测, 将玻璃电极经鼻插入食管, 定位于LES上5 cm处. 患者记录生活日记, 包括三餐、卧位及立位时间. 所得数据经计算机软件进行处理.

**统计学处理** 应用SPSS11.5统计软件进行数据处理. 计数资料用例数或百分数表示, 计数资料比较采用的$\chi^2$检验. 正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用方差分析和SNK检验; 非正态分布的计量资料以中位数(P25, P75)表示, 组间比较采用非参数秩和检验. $P$<0.05认为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床特点 共入组220例患者, 其中男123例, 女97例, 年龄26-81岁, 平均年龄56.19岁±13.36岁, 各年龄组性别构成、体质量指数、吸烟及

**■研发前沿**
胃食管反流病患者的症状与多种因素有关, 如年龄、体质量指数、吸烟及食管裂孔疝等. 寻找不同年龄组的胃食管反流病患者的临床表现及动力学特征的规律, 为不同患者提供个体化治疗方案提供理论依据.

**■相关报道**
胃镜检查及食管测压、24 h pH监测是诊断胃食管反流病的常用方法. 相关研究结果显示: 糜烂性食管炎的发生率及严重程度随年龄增长而增加.

■创新盘点
本文通过对大量完整的病例资料进行分析发现：随年龄增长，食管动力障碍逐渐加重，食管酸反流程度逐渐加重，胃镜下食管炎程度也随之逐渐加重. 此结论为临床工作中个体化治疗提供了理论依据.

表 1 各年龄组临床资料比较 *n*(%)

| 分组 | 男 | 女 | 典型反流症状 | 不典型反流症状 |
|---|---|---|---|---|
| 青年组 | 17(70.83) | 7(19.17) | 20(83.33) | 4(16.67) |
| 中年组 | 54(51.43) | 51(48.57) | 68(64.76) | 37(35.24) |
| 老年组 | 52(57.14) | 39(42.86) | 58(63.73) | 33(36.27) |

表 2 各年龄组胃镜结果比较 *n*(%)

| 分组 | 无食管炎 | 食管炎A级 | 食管炎B级 | 食管炎C级 | 食管炎D级 |
|---|---|---|---|---|---|
| 青年组 | 10(41.67) | 13(54.17) | 1(4.16) | 0(0) | 0(0) |
| 中年组 | 55(52.38) | 34(32.38) | 11(10.48) | 4(3.81) | 1(0.95) |
| 老年组 | 40(43.96) | 26(28.57) | 17(18.68) | 6(6.59) | 2(2.20) |

表 3 各组间24 h食管动态pH监测结果比较

| 分组 | %TTU pH<4 | %TTS pH<4 | DeMeester积分 | 立位酸清除时间% | 卧位酸清除时间% |
|---|---|---|---|---|---|
| 青年组 | 10.45(5.90,14.95) | 4.45(1.73,10.20) | 31.08 ± 26.86[a] | 1.90(1.15, 2.43) | 4.40(1.78, 8.13) |
| 中年组 | 8.70(4.60,13.50) | 6.00(1.50,10.00)[c] | 29.69 ± 17.63[c] | 1.80(1.20, 3.00)[c] | 3.30(1.40,7.80) |
| 老年组 | 9.80(6.10, 20.90) | 8.80(3.80,15.80) | 41.99 ± 26.52 | 2.30(1.70, 3.30) | 3.90(2.30, 8.60) |

[a]*P*<0.05 *vs* 老年组; [c]*P*<0.05 *vs* 老年组.

表 4 各组间食管动力学比较

| 分组 | LESP(mmHg) | MWA(mmHg) | 非传导性收(%) |
|---|---|---|---|
| 青年组 | 16.88 ± 8.86[a] | 54.22 ± 28.86 | 0.00(0.00, 0.00) |
| 中年组 | 14.55 ± 6.17 | 53.30 ± 23.72 | 0.00(0.00, 8.00) |
| 老年组 | 12.79 ± 6.20 | 49.34 ± 26.92 | 0.00(0.00, 10.00) |

[a]*P*<0.05 *vs* 老年组. LESP: 下食管括约肌压力; MWA: 蠕动波幅.

饮酒率等无显著性差异. 220例入组患者中以典型反流症状为主诉的152例，以不典型反流症状为主诉的68例. 随年龄增长，不典型反流症状患者比例逐渐增加，但组间差异无显著性意义(表1).

2.2 胃镜结果比较 镜下有RE者共115例. 各个年龄组相比较，内镜下RE的发生率无显著性差异;随年龄增长，各组间内镜下LA-B级及以上食管炎发生率逐渐升高，差异有统计学意义($P$ = 0.011)，并且老年组与青年组间存在显著性差异($P$ = 0.005, 表2).

2.3 食管24 h pH监测结果 各组间比较，青中年组各项指标无显著性差异；老年组DeMeester积分明显高于青年组，差异有统计学意义($P$ = 0.038). 老年组与中年组相比，卧位酸反流时间百分比(%TTS pH<4)、立位酸清除时间百分比及DeMeester积分均明显升高，差异有统计学意义($P$ = 0.004、0.005、0.000, 表3).

2.4 各组间食管动力学结果比较 随年龄增长，下食管括约肌压力随年龄逐渐下降，食管中下段蠕动波幅逐渐降低，非传导性收缩百分比逐渐增加. 老年组LESP明显低于青年组，差异有统计学意义($P$ = 0.007). 其余各项指标在各组间差异无统计学意义(表4).

## 3 讨论

胃食管反流病是指胃十二指肠内容物反流入食管引起烧心等症状，可引起烧心反流胸痛等症状，也可引起咽喉、气道、耳鼻等食管以外的组织损伤. 胃食管反流病在西方国家十分常

■应用要点
对胃食管反流病患者进行治疗时应根据年龄进行个体化治疗，必要时完善动力学检查. 此结论对临床工作有指导意义，值得推广应用.

见, 人群中约7%-15%有胃食管反流病的症状. 北京、上海两地的调查发现GERD的患病率为5.77%, 40-60岁为高峰发病年龄, 男女发病无差异. 本研究发现男性患者稍多于女性患者, 发病高峰年龄为40-60岁, 与以往的报告类似. 本研究中发现大部分GERD患者以食管典型反流症状为主诉就诊, 以不典型症状为主诉就诊者比例较少, 两者比例约为2.24∶1. 究其原因, 可能与医生对不典型反流症状认识不足有关, 应加强学科间合作, 提高对本病的认知, 以减少漏诊及误诊.

目前认为胃食管反流病是由多种因素造成的消化道动力障碍性疾病, 主要的发病机制是抗反流防御机制减弱和反流物对食管黏膜攻击作用的结果. 以前的研究曾发现糜烂性食管炎的发生率和严重程度随年龄增长而增加[6-8], 考虑可能与老年人唾液中重碳酸盐分泌减少和食管中酸灌注增加有关[9]. 国外也有学者认为反流性食管炎严重程度和LESP密切相关[10]. 国内研究发现LESP及食管体部蠕动收缩波幅在不同年龄组的健康志愿者间无显著性差异[11]. 对于GERD患者的研究, 国内学者发现随着年龄增长, 老年人食管动力障碍程度加重[12,13], 但对于GERD患者的LESP随年龄的变化, 国内外研究结果不尽相同. 本研究发现随着年龄增长, 食管病变严重程度逐渐加重, 与Pilotto等[14]报道类似. 究其原因考虑与老年组LESP、MVA明显降低, 非传导性收缩比例明显升高所致的食管抗反流屏障及酸清除作用下降, 酸清除时间延长, 食管黏膜的酸暴露时间延长有关. 本研究中不同年龄组的食管动力学检查及24 h pH监测结果也证实了这种观点. 与气液压毛细灌注检测系统相比, 高分辨食管测压技术更准确、直观. 我们已经开展此方面的工作, 看是否会得出与传统的气液压毛细灌注检测方法类似的结论.

在临床工作中, 常常发现有的患者症状不典型, 且主诉与内镜下改变不平行[15], 所以建议在治疗效果不佳时应积极完善内镜及食管动力学、24 h pH监测等检查[16]. 在临床治疗GERD患者过程中, 常常发现有的患者尤其是老年人症状缓解慢, 治疗所需时间较长, 甚至需长期药物维持治疗, 究其原因可能与其食管动力障碍所致酸反流较重及酸清除时间延长有关. 临床治疗时是否应根据年龄及动力学特点采用不同的治疗方案, 目前尚缺乏此方面的资料, 因此我们将在以后的工作中进一步总结以指导治疗.

## 4 参考文献


1 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717 [PMID: 15831922]

2 潘国宗, 许国铭, 郭慧平, 柯美云, 韩少梅, 李兆申, 方秀才, 邹多武, 鲁素彩, 刘婧. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. 中华消化杂志 1999; 19: 223-226

3 Lim SL, Goh WT, Lee JM, Ng TP, Ho KY. Changing prevalence of gastroesophageal reflux with changing time: longitudinal study in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 995-1001 [PMID: 15955205]

4 张军汉, 周黎黎, 杨晓燕, 肖翠兰, 迟雪梅, 原旭华, 张晖. 克拉玛依市区胃食管反流症状流行病学调查及防治. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1621-1624

5 朱键, 周力, 王岚, 吕锐, 郑州云. 贵州省安顺地区人群胃食管反流病流行病学调查. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2087-2090

6 李兆申, 王雯, 许国铭, 于凤海, 邹多武, 孙振兴. 反流性食管炎1827例临床分析. 中华内科杂志 2001; 40: 9-12

7 高建萍, 王虹, 顾清, 周磊, 张悦. 胃食管反流病患者的临床分析. 中华消化杂志 2006; 26: 350-351.

8 郝坤艳, 林琳, 李学良, 姜柳琴, 司新敏, 王美峰, 王一琳. 老年胃食管反流病患者临床特征分析. 中华消化杂志 2010; 30: 382-385

9 王虹, 刘宾, 姜佳丽. 老年人胃食管反流病的临床特点. 中国医学科学院学报 2002; 24: 178-180

10 Allen ML, McIntosh DL, Robinson MG. Healing or amelioration of esophagitis does not result in increased lower esophageal sphincter or esophageal contractile pressure. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1331-1334 [PMID: 2220724]

11 王智凤, 孙晓红, 宋志强, 赵煜, 柯美云, 朱有玲, 王学琴, 罗金燕, 谢小平, 侯晓华, 邹多武. 健康人食管测压及影响因素多中心研究. 中华消化杂志 2012; 32: 14-18

12 丁元伟. 老年健康人及反流性食管炎患者食管运动功能的测定. 中华老年医学杂志 1999; 18: 30-31

13 李海霞, 谢小平, 侯晓华. 不同年龄健康志愿者与胃食管反流病患者食管动力学的差异. 中华消化杂志 2008; 28: 85-87

14 Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Seripa D, Perri F, Niro V, Paris F, Andriulli A, Di Mario F. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1537-1542 [PMID: 17038071]

15 Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660-664 [PMID: 14988819 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.001]

16 梁小燕, 高青. 胃食管反流病的食管外表现及其临床进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3387-3390


**■名词解释**

胃食管反流病(GERD): 胃十二指肠内容物反流入食管引起的不适症状和/或并发症的一种疾病, 根据内镜检查结果可分为非糜烂性反流病、反流性食管炎及Barrett食管.

**■同行评价**

本文对胃食管反流病患者的相关资料进行分析, 探讨了年龄对内镜分级、食管动力障碍及酸反流情况的影响, 对临床诊治有一定参考意义.

编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 908-914
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 组织黏合剂治疗胃底静脉曲张术后再出血的相关因素

田念念, 向慧玲, 吕洪敏, 王 芳, 聂新华

■背景资料
胃底静脉曲张破裂出血(GVB)是肝硬化患者上消化道出血的重要原因, 组织黏合剂注射治疗已被国内外公认为首选的治疗方法, 具有疗效确切, 并发症少的特点, 但其术后仍有较高的再出血率. 因此, 研究影响其术后再出血的危险因素, 进一步指导临床治疗是有必要的.

田念念, 聂新华, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170
向慧玲, 吕洪敏, 王芳, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170
田念念, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究.
**作者贡献分布**: 田念念与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲与吕洪敏完成; 病例采集由田念念与聂新华完成; 数据分析及文章起草由田念念完成; 文章修改与审阅由向慧玲、吕洪敏及王芳完成.
**通讯作者**: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com
电话: 022-84112310 传真: 022-24382234
收稿日期: 2013-01-19 修回日期: 2013-03-04
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Factors affecting re-bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices

Nian-Nian Tian, Hui-Ling Xiang, Hong-Min Lv, Fang Wang, Xin-Hua Nie

Nian-Nian Tian, Xin-Hua Nie, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China
Hui-Ling Xiang, Hong-Min Lv, Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China
Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com
Received: 2013-01-19 Revised: 2013-03-04
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract
**AIM:** To investigate the rate of re-bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices in patients with large gastric varices and to identify probable risk factors for re-bleeding.

**METHODS:** A retrospective analysis was carried out in 52 cirrhotic patients who had large gastric varices and underwent endoscopic cyanoacrylate injection at our hospital from June 2010 to April 2012. To identify probable risk factors for re-bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices, various factors were collected and analyzed, including gender, age, types of cirrhosis, coexistent hepatocellular carcinoma, Child-Pugh classification, presence of ascites, portal vein thrombosis, diameter of portal vein and spleen vein, spleen length, spleen thickness, routine blood tests, liver function tests, renal function tests, coagulation function tests, fasting blood sugar, α fetal protein, Child score, MELD score, and endoscopic variceal characteristics.

**RESULTS:** Recurrent bleeding occurred in 18 patients (34.62%) after initial cyanoacrylate injection, and the mean re-bleeding time was 5.5 mo ± 4.9 mo. Logistic regression analysis revealed that Child-Pugh classification, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and spleen length were probable risk factors for recurrent bleeding after cyanoacrylate injection ($P$ = 0.036, 0.009, 0.033; $OR$ = 15.262, 47.684, 38.249; 95%CI: 1.197-194.573, 2.604-873.328, 1.339-1092.543). The areas under ROC curve of GGT and spleen length in the diagnosis of re-bleeding were 0.773 and 0.704, with sensitivities of 66.7% and 93.8% and specificities of 85.7% and 52.6%.

**CONCLUSION:** Recurrent bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices is affected by Child-Pugh B or C, GGT and spleen length.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric varices injection of cyanoacrylate; Re-bleeding; Risk factors

Tian NN, Xiang HL, Lv HM, Wang F, Nie XH. Factors affecting re-bleeding after injection of cyanoacrylate for gastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 908-914 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/908.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.908

## 摘要
**目的**: 分析内镜下胃底组织黏合剂注射治疗(gastric varices injection, GVI)术后胃底静脉曲张再出血的发生率及与肝硬化疾病相关的影响其再出血的危险因素.

**方法**: 回顾性分析我院2010-06/2012-04因肝硬化伴重度胃底静脉曲张住院并行首次胃底组织黏合剂治疗的患者52例. 记录其性别、年龄、肝硬化原因、是否合并肝癌、Child

■同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

分级、腹水、门静脉栓塞、门静脉直径、脾静脉直径、脾脏厚度、脾脏长径、血常规、肝肾功能、凝血功能、空腹血糖(fasting blood sugar, FBs)、甲胎蛋白(alpha-fetal Protein, AFP)、Child评分、MELD评分以及内镜下静脉曲张情况等指标. 寻找其与肝硬化疾病相关的影响首次GVI术后胃底静脉曲张破裂出血(gastric variceal bleeding, GVB)可能的危险因素.

**结果:** 首次GVI术后胃底静脉曲张破裂再出血率34.6%, 平均再出血时间为5.5 mo±4.9 mo. Logistic回归分析表明, Child-Pugh B/C级、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、脾脏长径是与肝硬化疾病相关的影响GVI术后GVB的危险因素, *P*值分别为0.036、0.009、0.033, *OR*值分别为15.262、47.684、38.249, 95%CI分别为1.197-194.573、2.604-873.328、1.339-1 092.543. GGT、脾脏长径的ROC曲线下面积分别为0.773、0.704, 敏感度分别为66.7%、93.8%, 特异度分别为85.7%和52.6%.

**结论:** Child-Pugh B/C、GGT及脾脏长径是与肝硬化相关的影响GVI术后胃底静脉曲张再出血的危险因素.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 胃底组织黏合剂注射治疗; 再出血; 危险因素**

**核心提示:** Child-Pugh B/C级、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase)>60.5 U/L、脾脏长径>13.25 cm是组织黏合剂注射治疗术后与肝硬化疾病相关的影响胃底静脉曲张再出血的危险因素.

田念念, 向慧玲, 吕洪敏, 王芳, 聂新华. 组织黏合剂治疗胃底静脉曲张术后再出血的相关因素. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 908-914 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/908.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.908

## 0 引言

胃底静脉曲张破裂出血(gastric variceal bleeding, GVB)是肝硬化门脉高压患者较为常见的并发症. 18%-70%的门脉高压患者会发生胃底静脉曲张. 其中, 10%-36%的胃底静脉曲张患者会发生破裂出血[1]. 虽然GVB较食道静脉曲张破裂出血发生率低, 但其一旦发生出血, 病情更凶险, 如治疗不及时, 可因急性大出血发生休克而致生命危险, 死亡率高达45%-55%[2]. 在急性出血控制后, 仍有较高的再出血率. 内镜下组织黏合剂注射已被公认为治疗胃底静脉曲张出血的首选方法, 内镜诊疗规范推荐的胃底静脉曲张组织黏合剂注射治疗一般进行一次, 在疗效不满意时可以重复治疗[3]. 但影响其首次疗效的危险因素还有待进一步研究. 现对我院2010-06/2012-04 52例行胃底组织黏合剂治疗的肝硬化患者的资料进行回顾性分析, 报道如下.

**■研发前沿**

目前, 对于胃底静脉曲张再出血的危险因素的研究主要集中在肝静脉压力梯度、胃底曲张静脉直径大小以及是否合并红色征等方面, 本文旨在通过血液学、影像学等无创性检查, 探索其与肝硬化疾病相关的危险因素.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-06/2012-04我院肝内科住院的肝硬化伴重度胃底静脉曲张并行内镜下组织黏合剂治疗的患者52例. 病例入选标准: 所有患者据病史、体征、实验室检查、B超、CT或肝穿刺活检证实为肝硬化, 内镜证实伴有重度胃底静脉曲张, 并行首次胃底组织黏合剂注射治疗(gastric varices injection, GVI). 排除标准: (1)内镜下仅有食道静脉曲张者; (2)胃底组织黏合剂注射联合套扎或硬化剂注射治疗者; (3)仅行内镜下胃底套扎或硬化剂注射治疗者.

1.2 方法

1.2.1 研究指标: 查阅病历, 记录52例患者的性别、年龄、肝硬化原因、合并症(原发性肝癌HCC)、Child分级、有无腹水、门静脉血栓、门静脉直径、脾静脉直径、脾脏厚度、脾脏长径、血常规、肝肾功能、凝血功能、空腹血糖、甲胎蛋白AFP、Child评分、MELD评分以及内镜下静脉曲张情况.

1.2.2 再出血的判断: 再出血: 组织黏合剂注射治疗后72 h至静脉曲张消失前发生出血或静脉曲张消失后再发出血. 再次出血的征象: 出血控制后再次有活动性出血的表现(呕血或黑便; 收缩压降低>20 mmHg或心率增加>20次/min; 在没有输血的情况下血红蛋白含量下降>30 g/L)[3].

1.2.3 再出血原因的判断: 排胶出血: 急性出血控制后复查胃镜, 可见原注射部位排胶改变或排胶部位残留鲜血、咖啡样液体或血痂. 胃底静脉曲张再出血: (1)首次GVI术后到胃底静脉曲张消失前再出血, 出血控制后复查胃镜, 可见胃底静脉曲张仍然存在, RC(+)或胃底残留鲜血或咖啡样液体, 但无明显排胶改变; (2)胃底静脉曲张消失后再次出血, 复查胃镜可见胃底静脉曲张再次出现.

1.2.4 分组: 胃底静脉曲张再出血组: GVI术后胃底静脉曲张再出血. 未出血组: GVI术后随访期间均未发生排胶出血和胃底静脉曲张再出血.

■相关报道
Hayashi等研究表明, 脾脏体积是预测门脉高压存在的敏感指标. 在门静脉压力为250 mm $H_2O$时, ROC的曲线下面积为0.926, 具有较可靠的诊断意义.

**统计学处理** 单因素分析: 符合正态分布的计量资料, 变量值用mean±SD表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验; 不符合正态分布的计量资料, 变量值用四分位数表示, 两组间比较采用Mann-Whitney检验; 计数资料分析采用$\chi^2$检验或Fisher确切概率法. 多因素分析: 对单因素分析有意义的计量资料, 利用ROC曲线计算Cut-off值, 依据Cut-off值赋值, 进行向前逐步Logistic回归分析, 并计算各危险因素的*OR*值和*OR*值的95%CI. 用敏感度、特异度和ROC曲线下面积评价指标价值, 一般认为ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)>0.7时即有临床价值. 所有数据采用SPSS17.0统计软件进行分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 患者的临床特征 52例患者中男37例, 女15例, 年龄28-82岁, 平均年龄57.31岁±11.42岁. 病毒性肝硬化28例, 酒精性肝硬化8例, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)5例, 其他原因肝硬化11例. 随访时间3-22 mo, 平均随访时间15.3 mo±11.4 mo. 有24例患者出现术后出血, 其中排胶出血6例, 平均时间为1.5 mo±0.8 mo; 胃底静脉曲张再出血18例, 平均时间为5.5 mo±4.9 mo, 未出血患者28例.

2.2 两组患者单因素分析 胃底静脉曲张再出血组与未出血组患者一般情况比较(表1). 经单因素分析, 肝硬化原因($P$ = 0.004)、Child分级($P$ = 0.038)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)($P$ = 0.022)、脾脏长径($P$ = 0.030), 各组间差别均有统计学意义.

2.3 连续型变量指标ROC曲线相关结果 选取两组间有统计学意义的连续性变量指标, 绘制ROC曲线(图1), 得出相应AUC, 以最靠近左上角的点(敏感性与特异性之和最大)作为最适临界点, 即Cut-off值(表2).

2.4 多因素分析 为排除混杂因素影响, 据Cut-off值对上述指标赋值(表3), 采用逐步向前Logistic回归分析, 寻找GVI术后与肝硬化疾病相关的影响胃底静脉曲张破裂再出血的可能危险因素, 有意义的危险因素(表4).

## 3 讨论

胃底静脉曲张是肝硬化门脉高压患者上消化道出血的重要原因. 虽然较食道静脉曲张破裂出血少见, 但是GVB病情凶险、治疗困难、具有较高的复发出血率和死亡率. 目前, GVB的治疗手段有药物治疗、三腔二囊管压迫止血、内镜治疗(组织黏合剂治疗、凝血酶治疗、硬化剂治疗、套扎)、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、经静脉逆行球囊闭塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)、胃冠状静脉栓塞术(percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE)、脾动脉栓塞术及外科手术治疗. 与其他治疗方法相比, 内镜治疗具有操作简便、并发症少的优点而广泛应用于临床. 美国肝脏研究学会、美国消化内镜协会、欧洲肝脏研究协会都推荐组织黏合剂注射治疗作为胃底静脉曲张出血的一线治疗方法[4-6].

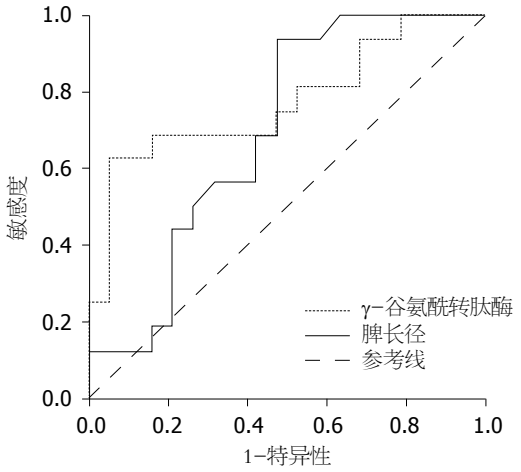



图 1 连续性变量的ROC曲线.

目前常用的组织黏合剂是氰基丙烯酸盐, 注射到血管里接触到血液时会在数秒内发生聚合反应, 形成固体, 并在固体的黏合剂外面形成一层膜, 使黏合剂与血管完全隔离开, 从而闭塞血管[7]. 自1986年德国的Soehendra等报道组织黏合剂治疗胃底静脉曲张以来, 国内外研究均证实组织黏合剂注射治疗胃底静脉曲张出血是一种有效的、较为安全的方法[8,9]. 但其术后复发出血一直是临床医生关注的问题. 固体黏合剂在血管最薄弱的地方, 穿破血管, 排入胃腔(俗称: 排胶). 已有研究表明, 86.1%的患者在术后1 mo内排胶, 排胶出血率为6.2%, 且排胶出血量一般不大[10]. 因此, 有必要对GVI术后胃底静脉曲张导致的再出血加以重视. 我们主要从肝硬化疾病的角度分析影响GVI术后胃底静脉曲张再出血的危险因素, 排胶出血未纳入本研究中.

组织黏合剂治疗术后胃底静脉曲张再出血率8%-37%[11,12]. 本研究中, GVI术后胃底静脉曲

表 1 组织黏合剂治疗术后胃底静脉曲张再出血组与未出血组的一般情况比较

| 指标 | 胃底静脉曲张再出血组 | 未出血组 | *P*值 |
|---|---|---|---|
| *n* | 18 | 28 | |
| 性别 | | | 0.197 |
| 男(33) | 15(15/18, 83.3%) | 18(18/28, 64.3%) | |
| 女(13) | 3 | 10 | |
| 肝硬化 | | | 0.004 |
| 病毒性 | 6(6/18, 33.3%)[b] | 19(19/28,67.9%) | |
| 酒精性/PBC | 9 | 2 | |
| 其他 | 3 | 7 | |
| 肝癌 | | | 0.688 |
| 是 | 2(2/18, 11.1%) | 5(5/28, 17.9%) | |
| 否 | 16 | 23 | |
| Child评分 | | | 0.038 |
| A | 5(5/18 , 27.8%)[a] | 17(17/28, 60.7%) | |
| B/C | 13 | 11 | |
| 血栓 | | | 0.191 |
| 有 | 4(4/18, 22.2%) | 2(2/28, 7.1%) | |
| 无 | 14 | 26 | |
| 腹水 | | | 0.753 |
| 有 | 6(6/18, 33.3%) | 8(8/28, 28.6%) | |
| 无 | 12 | 20 | |
| 年龄(岁) | 55.78 ± 9.245 | 58.64 ± 13.262 | 0.433 |
| 白细胞(×$10^9$/L) | 4.88(2.76, 7.08) | 3.80(2.02, 6.68) | 0.333 |
| 中性粒细胞比例(%) | 68.99 ± 9.08 | 67.12 ± 11.43 | 0.943 |
| 血红蛋白(g/L) | 84.72 ± 34.53 | 101.93 ± 29.55 | 0.198 |
| 血小板计数(×$10^9$/L) | 83.50(44.75, 100.50) | 74.00(51.00, 109.50) | 0.888 |
| 凝血酶原活动度(%) | 58.67 ± 13.67 | 58.93 ± 12.65 | 0.456 |
| 国际标准化比值 | 1.43(1.32, 1.65) | 1.49(1.27, 1.61) | 0.678 |
| 白蛋白(g/L) | 29.53 ± 5.68 | 32.11 ± 6.33 | 0.111 |
| 球蛋白(g/L) | 26.30(22.25, 29.40) | 24.15(23.33, 27.13) | 0.249 |
| 丙氨酸氨基转移酶(U/L) | 24.50(17.00, 27.50) | 23(18.25, 31.50) | 0.890 |
| 天冬氨酸氨基转移酶(U/L) | 35.50(24.25, 56.00) | 31.50(27.00, 51.75) | 0.738 |
| 总胆红素(μmol/L) | 24.60(12.78, 36.90) | 21.90(13.65, 27.83) | 0.254 |
| 直接胆红素(μmol/L) | 13.95(7.25, 20.95) | 10.05(6.13, 15.50) | 0.140 |
| 碱性磷酸酶(U/L) | 74.94 ± 31.99 | 75.11 ± 24.06 | 0.695 |
| γ-谷氨酰转肽酶(U/L) | 84.50(31.00, 127.50)[a] | 37.00(21.25, 44.75) | 0.022 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 6.46(5.62, 7.49) | 6.07(4.95, 9.17) | 0.596 |
| 甲胎蛋白(ng/mL) | 6.06(5.11, 9.00) | 7.16(4.51, 10.39) | 0.612 |
| 血尿素氮(mmol/L) | 6.25(4.41, 12.07) | 6.06(4.33, 10.95) | 0.773 |
| 血肌酐(μmol/L) | 60.50(50.50, 74.00) | 64.00(57.25, 74.75) | 0.217 |
| Child评分 | 7.50 ± 1.79 | 6.75 ± 1.60 | 0.157 |
| MELD评分 | 9.17 ± 4.10 | 9.04 ± 4.71 | 0.579 |
| 门静脉直径(cm) | 1.34 ± 0.18 | 1.31 ± 0.15 | 0.940 |
| 脾静脉直径(cm) | 1.04 ± 0.35 | 1.02 ± 0.28 | 0.900 |
| 脾脏厚度(cm) | 5.84 ± 1.17 | 5.34 ± 0.91 | 0.109 |
| 脾脏长径(cm) | 15.60(13.50, 17.85)[a] | 13.20(12.30, 15.40) | 0.030 |

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 未出血组.

**■创新盘点**

本研究通过血液学、影像学等无创性检查方法对术后患者随访, 发现Child分级、γ-谷氨酰转肽酶及脾脏长径可作为组织黏合剂治疗胃底静脉曲张患者的术后随访检测指标, 对预防再出血有一定的临床价值.

张破裂再出血患者18例, 再出血率34.6%, 与文献报道一致. 再出血的平均时间为5.5 mo±4.9 mo. 通过再出血组与未出血组单因素分析发现, Child B/C级、GGT、脾脏长径, 两组间差别有统计学意义, 且通过Logistic回归分析, 去除了混杂因素的影响. 而肝硬化原因、门静脉栓

■应用要点
本研究对组织黏合剂治疗胃底静脉曲张术后患者进行随访，发现无创性方法的某些检测指标也可对术后再出血的预测有一定临床价值.

表 2 连续型变量ROC曲线相关结果

| 指标 | 曲线下面积 | Cut-off值 | 敏感性(%) | 特异性(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| γ-谷氨酰转肽酶 | 0.773 | 60.50 U/L | 66.7 | 85.7 | 75.0 | 80.0 |
| 脾脏长径 | 0.704 | 13.25 cm | 93.8 | 52.6 | 62.5 | 90.9 |

表 3 Logistic回归赋值说明

| 指标 | 变量名 | 赋值说明 |
|---|---|---|
| 肝硬化原因 | X1 | 病毒性 = 1; 酒精性/PBC = 2; 其他 = 3 |
| Child分级 | X2 | Child A级 = 1; Child B/C级 = 2 |
| γ-谷氨酰转肽酶(U/L) | X3 | ≤60.5 U/L = 0; > 60.5 U/L = 1 |
| 脾脏长径(cm) | X4 | ≤13.25 cm = 0; >13.25 cm = 1 |
| 胃底静脉曲张破裂再出血 | Y | GV再出血 = 1; 未出血 = 0 |

表 4 组织黏合剂治疗术后胃底静脉曲张再出血的危险因素

| 指标 | 回归系数(B) | 回归系数标准误 | Wald值 | *P*值 | Exp(B) | Exp(B)的95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Child分级 | 2.725 | 1.299 | 4.404 | 0.036 | 15.262 | (1.197, 194.573) |
| γ-谷氨酰转肽酶 | 3.865 | 1.484 | 6.786 | 0.009 | 47.684 | (2.604, 873.328) |
| 脾长径 | 3.644 | 1.710 | 4.540 | 0.033 | 38.249 | (1.339, 1092.543) |

塞、合并肝癌、血小板计数、腹水等在本研究中未发现与GVI术后胃底静脉曲张再出血有必然联系.

美国肝病学会肝硬化食管胃底静脉曲张及出血诊治指南中指出，肝硬化伴胃食管静脉曲张与肝病的严重程度有关，Child C级患者85%并发静脉曲张. 失代偿期肝硬化(Child B/C级)为胃静脉曲张出血的高危因素之一[4]. Paik等[13]对110例胃底静脉曲张出血患者组织黏合剂治疗的研究发现，肝功能Child C级是GVI术后再出血的危险因素(*OR* = 7.4; 95%CI: 2.0-27.0). Wu等[14]研究GVI术后胃底静脉曲张再出血及生存率的Meta分析中发现，Child B/C级是影响胃底静脉曲张再出血的危险因素，*OR*值为2.72; 95%CI为1.53-4.84. 本研究显示，肝功能Child B、C级较Child A级更易复发出血，*OR*值15.262, 95%CI为(1.197, 194.573). 与文献报道一致. GVI术前、术后对患者肝功能进行合理评估、积极预防和治疗是有必要的，可能会降低术后胃底静脉曲张再出血率.

静脉曲张出血是肝硬化门脉高压直接引起的并发症. 脾大是门脉高压的重要体征. Hayashi等[15]研究表明，脾脏体积是预测门脉高压存在的敏感指标. 在门静脉压力为250 mm $H_2O$时，ROC的AUC为0.926，具有较可靠的诊断意义. Min等[16]研究表明，脾脏体积是预测胃底静脉曲张最有力的指标. 在本研究中，胃底静脉曲张破裂再出血组的脾脏长径大于未出血组的脾脏长径. 多元Logistic回归分析表明，脾脏长径是GVI术后胃底静脉曲张再出血的危险因素，*OR*值为38.249, 95%CI为1.339-1092.543，灵敏度为93.8%，特异度为52.6%，ROC的AUC为0.704，具有一定的临床价值. 对脾脏长径>13.25 cm的GVI术后患者，发生胃底静脉曲张破裂再出血的阳性预测值为62.5%，阴性预测值为90.9%，正确率为71.4%. 在临床上，可通过B超、CT测量脾脏长径、厚度等评价脾脏大小，且为非侵入性方法，简单易行. 因此，脾脏长径可能成为临床工作中预测GVI术后胃底静脉曲张再出血的一项监测指标.

GGT是一种含巯基的糖蛋白，与氨基酸转运和机体内解毒过程密切相关. 酒精可损伤肝细胞，使细胞膜上GGT释放入血引起血清GGT升高；还可通过诱导微粒体酶使GGT升高[17]. 另外，GGT的升高还与肝内胆汁淤积有关[18]. 2007年美国肝病学会肝硬化食管胃底静脉曲张及出血诊治指南中指出，胆汁性肝硬化患者静脉曲张及出血发生较早，甚至发生在肝硬化之前[4]. 本研

究提示, GGT是预测GVI术后胃底静脉曲张再出血的危险因素之一, 其*OR*值为47.684, 95%CI为2.604-873.328, 灵敏度为66.7%, 特异度为85.7%, ROC的AUC为0.773, 具有一定的可靠性. 经Logistic回归分析发现, 肝硬化原因不是GVI术后胃底静脉曲张破裂再出血的独立危险因素. 但是, 与酒精性肝硬化和原发性胆汁性肝硬化相关的指标GGT则是GVI术后再出血的独立危险因素. 对GGT>60.5 U/L的GVI术后患者, 发生胃底静脉曲张破裂再出血的阳性预测值为75%(12/16), 阴性预测值为80%(24/30), 正确率为78.3%(26/46). 因此, 在临床工作中, 对于GGT>60.5 U/L的酒精性或原发性胆汁性肝硬化患者, 应积极预防GVI术后再出血.

血清中的GGT主要来自肝Kupffer细胞和胆管, 在一些分化或致癌的病理生理条件下, 其活动水平会发生改变[19]. HCC时, 癌细胞的逆分化作用可诱导肝细胞生成GGT, 同时肝癌细胞也会合成GGT, 因而肝癌患者GGT异常升高[20]. GGT在原发性肝癌中表达水平增高, 阳性率为85.7%, 敏感性为90%[18]. 因此, GGT可能成为合并胃底静脉曲张的肝癌患者GVI术后胃底静脉曲张破裂再出血风险的预测指标. Paik等[13]研究表明, HCC是预测GVI术后再出血的危险因素, *OR*值为3.3, 95%CI为1.0-11.1. Chang等[21]研究表明, 合并HCC的胃底静脉曲张患者预后较差. GVB前后2 mo诊断的原发性肝癌患者, 5、30 d发生门脉高压相关再出血的比例分别为23.5%、76.0%. 黄丽芳等[19]研究表明, 高水平的GGT与原发性肝癌患者的门静脉栓塞相关. Wu等[14]研究表明, 晚期肝癌患者的门静脉栓塞是影响胃底静脉曲张复发出血的危险因素. 本研究中包括原发性肝癌患者7例, 门静脉栓塞患者6例. 研究发现, 原发性肝癌、门静脉栓塞不是影响GVI术后再出血的危险因素, 可能与样本量较小, 合并肝癌、门静脉栓塞的患者较少有关. 但是, 与HCC及HCC患者的门静脉栓塞相关的GGT则是GVI术后胃底静脉曲张破裂再出血的危险因素. 因此, 对肝硬化伴胃底静脉曲张患者进行有关HCC的详细检查、监测和随访是有必要的, 对合并胃底静脉曲张的HCC患者注意监测并控制GGT水平, 有可能会降低GVI术后胃底静脉曲张破裂再出血的发生率.

总之, Child-Pugh B/C级、GGT>60.5 U/L、脾脏长径>13.25 cm是与肝硬化疾病相关的影响组织黏合剂注射治疗术后胃底静脉曲张再出血的危险因素. 在临床工作中, 对GVI的肝硬化患者, 应根据其危险因素进行合理评价, 预测术后胃底静脉曲张破裂再出血率的可能性, 并在治疗前进行合理的干预; 对术后再出血的高危人群, 应积极随访监测, 并采取各种可能的措施加以预防.

虽然本研究已排除混杂因素的影响, 但所纳入的观察指标并不能覆盖所有与肝硬化疾病相关的影响因素, 因此还有待进一步扩大样本量和开展临床对照, 且本研究为回顾性研究, 对病例的选择可能存在一定的偏倚, 对相关结论仍需进一步探讨.

**■名词解释**

组织黏合剂: 一种α-氰基丙烯酸酯同系物经改性而制成的快速医用人体组织胶. 其与组织相容性好, 黏合强度高, 具有止血、止痛、保护创面、抑制细菌、预防感染、促进愈合等特点.

## 4 参考文献


1 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.]

2 Saad WE, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) versus Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 339-349 [PMID: 22942552 DOI: 10.1055/s-0031-1284461]

3 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4

4 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356 DOI: 10.1002/hep.21907]

5 Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 651-655 [PMID: 16246673]

6 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742]

7 令狐恩强. 食管胃底静脉曲张致上消化道出血的内镜下诊治. 中国实用内科杂志 2005; 25: 200-202

8 徐辉, 赵奎, 陈虹彬, 蒋明德, 曾维政, 郑淑梅, 秦建平, 吴晓玲. 内镜下组织胶注射治疗胃底静脉曲张的临床研究. 中华消化内镜 2008; 2: 30-32

9 Choudhuri G, Chetri K, Bhat G, Alexander G, Das K, Ghoshal UC, Das K, Chandra P. Long-term efficacy and safety of N-butylcyanoacrylate in endoscopic treatment of gastric varices. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 155-164 [PMID: 21560518]

10 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织粘合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. 中国内镜杂志 2010; 16: 9-13

11 Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic

■同行评价
本文是对组织黏合剂注射术后胃底静脉曲张再出血肝脏相关危险因素的分析, 有一定的学术意义和临床指导价值. 指标选用比较全面, 分析方法比较合理, 结果可信.

histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-2397 [PMID: 19911276 DOI: 10.1007/s10620-009-1023-x]
12 Mosca I, Ligorría R, Tufare F, Villaverde A, Baldoni F, Martínez H, Chopita N. [N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 27-32 [PMID: 22616494]
13 Paik CN, Kim SW, Lee IS, Park JM, Cho YK, Choi MG, Chung IS. The therapeutic effect of cyanoacrylate on gastric variceal bleeding and factors related to clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 916-922 [PMID: 18645533 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31811edcd1]
14 Wu CY, Yeh HZ, Chen GH. Pharmacologic efficacy in gastric variceal rebleeding and survival: including multivariate analysis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 127-132 [PMID: 12172356]
15 Hayashi H, Beppu T, Okabe H, Nitta H, Imai K, Doi K, Chikamoto A, Baba H. Combined measurements of serum bile acid level and splenic volume may be useful to noninvasively assess portal venous pressure. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1336-1341 [PMID: 22569764 DOI: 10.1007/s00535-012-0599-7]
16 Min YW, Bae SY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, Koh KC. A clinical predictor of varices and portal hypertensive gastropathy in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 178-184 [PMID: 22893868 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.2.178]
17 高蓓, 许铠, 殷建忠, 付强, 王琦, 张雪辉, 吴少雄. 饮酒与三种转氨酶关系的探讨. 中华疾病控制杂志 2011; 15: 222-224
18 杨丽, 高艳章, 杨伟, 赵三红. 肝病患者3种血清酶联合检测及其意义. 检验医学与临床 2012; 9: 1224-1226
19 黄丽芳, 刘洪利, 赖其伟. 血清甲胎蛋白、a-L-岩藻糖苷酶及γ-谷氨酰转肽酶联合检测对原发性肝癌的诊断意义. 广东医学院学报 2011; 29: 149-151
20 王英, 朱波, 劳明, 黄玲莎, 黄金莲. 原发性肝癌患者血清酶类标志物变化的临床意义. 中国现代医学杂志 2011; 21: 521-523
21 Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Risk factors of early re-bleeding and mortality in patients with ruptured gastric varices and concomitant hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012; 47: 531-539 [PMID: 22223176 DOI: 10.1007/s00535-011-0518-3]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

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

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 915-919
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 胃肿瘤MSCT表现及其临床病理特征分析56例

林秉淞

林秉淞, 复旦大学附属中山医院青浦分院放射科 上海市 201700
林秉淞, 主要从事消化系病变的影像诊断.
**通讯作者**: 林秉淞, 201700, 上海市青浦区公园东路1158号, 复旦大学附属中山医院青浦分院放射科. living_lin@163.com
收稿日期: 2013-02-01 修回日期: 2013-03-05
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## MSCT manifestations and pathological features of gastric tumors: An analysis of 56 cases

Bing-Song Lin

Bing-Song Lin, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Qingpu Branch, Shanghai 201700, China
Correspondence to: Bing-Song Lin, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Qingpu Branch, 1158 Gongyuan East Road, Qingpu District, Shanghai 201700, China. living_lin@163.com
Received: 2013-02-01 Revised: 2013-03-05
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the multi-slice spiral computed tomography (MSCT) features of different pathological types of gastric tumors to improve their diagnosis and differential diagnosis.

**METHODS:** Imaging and pathological data for 56 patients with gastric tumors who underwent MSCT dual-phase enhanced scan were reviewed retrospectively. The MSCT features and enhancement characteristics were compared among different pathological types of gastric tumors.

**RESULTS:** The pathological types of 56 cases of gastric tumors included adenocarcinoma ($n$ = 48), mesenchymal tumor ($n$ = 4), lymphoma ($n$ = 2), neuroendocrine carcinoma ($n$ = 1), and hepatoid adenocarcinoma ($n$ = 1). Mesenchymal tumors showed specific growth pattern. MSCT enhancement manifestations of various types of gastric tumors were similar.

**CONCLUSION:** Observation of tumor growth pattern and enhancement manifestations by MSCT allows for improvement of the diagnostic accuracy of gastric tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric tumors; Computed tomography; Diagnosis

Lin BS. MSCT manifestations and pathological features of gastric tumors: An analysis of 56 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 915-919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/915.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.915

## 摘要

**目的**: 观察分析56例不同病理类型胃肿瘤的多排螺旋CT(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)表现, 提高对胃肿瘤的诊断与鉴别诊断能力.

**方法**: 收集本院2011-01/2012-12收治的胃肿瘤病例56例, 均作MSCT平扫及双期增强扫描, 以病理结果为诊断依据, 比较不同病理类型肿瘤的MSCT表现, 归纳强化特点.

**结果**: 本组56例胃肿瘤病例, 病理结果分别为腺癌、间质瘤、淋巴瘤、神经内分泌癌、肝样腺癌, 以腺癌最多见(48/56). 间质瘤腔内、外生长, 腺癌、淋巴瘤及神经内分泌癌、肝样腺癌腔内生长. 而在MSCT表现(病灶形态及强化方式、程度)上, 本组其他各型肿瘤与腺癌均有相似之处.

**结论**: 通过对生长方式、MSCT表现特别是增强特点的观察, 能够丰富诊断胃肿瘤的思路, 加深对不同病理类型胃肿瘤的认识, 进一步提高诊断水平.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃肿瘤; 体层摄影术; 诊断

**核心提示**: 在进行多排螺旋CT检查前, 应口服足够多的水作为阴性对比剂, 使胃腔内尽可能充盈, 避免"胃壁增厚"诊断中的假阳性, 同时更好地衬托出胃壁的强化效果以利于观察.

**■背景资料**
胃肿瘤中腺癌占绝大多数. 其他病理类型肿瘤多排螺旋CT(MSCT)征象与腺癌类似, 但仔细观察各有特点. MSCT能良好显示病变及其与邻近组织结构的关系, 观察淋巴结转移. 通过分析MSCT征象, 可提高对各种病理类型肿瘤的认识, 减少误诊.

**■同行评议者**
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■相关报道
本文关于神经内分泌癌个案报道的一组参考文献中, 可见神经内分泌癌伴发胃炎及腺癌以及侵犯肝脏、胰腺、横结肠、网膜囊.

林秉淞. 胃肿瘤MSCT表现及其临床病理特征分析56例. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 915-919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/915.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.915

## 0 引言

在胃肿瘤中, 胃腺癌占到绝大多数. 随着检查手段的不断丰富, 多排螺旋CT(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)检查越来越多地运用到胃肿瘤的诊断中. 而免疫组织化学的广泛运用, 使得肿瘤的病理分型更加的精准. 而在MSCT诊断中, 不同病理类型的肿瘤往往有着相似甚至相同的表现. 细致分析MSCT表现, 全面考虑同种病变的不同征象、相似征象的不同病变, 对于提高病变的诊断与鉴别诊断能力具有重要意义.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-01/2012-12本院收治的胃肿瘤病例56例, 其中男44例, 女12例. 年龄最大90岁, 最小26岁, 平均64岁.

1.2 方法 所有病例均作MSCT平扫及双期增强扫描, 扫描前口服水1 000 mL左右作阴性对比剂. 采用GE公司Lightspeed 16排或64排螺旋CT机, 对比剂采用优维显(300 mg/mL), 右肘正中静脉高压注射器团注80 mL, 注射速率3 mL/s, 延迟时间动脉期30-35 s, 门脉期70 s. 轴位扫描, 层厚层距7.5 mm.

所有病例测量病灶同一层面平扫及增强门脉期CT值, 计算增强前后强化幅度. 黏膜增厚者测量最厚处, 肿块者避开坏死区域测量实质部分.

## 2 结果

以病理(含免疫组织化学)结果为诊断依据, 56例胃肿瘤中腺癌48例, 间质瘤4例, 淋巴瘤2例, 神经内分泌癌1例, 肝样腺癌1例. 其中间质瘤及两种罕见肿瘤(神经内分泌癌、肝样腺癌)有免疫组织化学结果.

48例腺癌根据MSCT表现分为胃壁增厚组(36/48)和软组织肿块组(12/48). 增强扫描均可见异常强化, 胃壁增厚组可见线样、条索状强化, 软组织肿块组可见不均匀、团块状强化.

4例间质瘤病理提示2例为低度危险度, 1例为中等危险度, 1例为高度危险度. MSCT表现为类圆形软组织肿块, 2例(1例低危、1例中危)腔外生长、2例(1例低危、1例高危)腔内生长. 1例中危病灶长径>5 cm, 短径略>5 cm; 其余3例病灶直径<5 cm. 边缘光整或略不光整, 密度不均匀, 增强扫描呈较明显不均匀强化, 病灶周围均未见淋巴结转移. 免疫组织化学: CD117、CD34、DOG1及Vimentin 4项指标阳性或部分阳性, S-100、SMA及PCK 3项指标阴性, 1例高危病灶SMA及ki67部分阳性.

2例淋巴瘤均为非何杰金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)大B细胞型, MSCT表现为胃壁不规则增厚, 密度不均匀, 增强后呈不均匀强化, 累及多个部位, 邻近可见多发淋巴结. 免疫组织化学: CD20、CD79a强阳性, PCK、LCA阳性, CD3、CD5、CD30不同程度阳性, CD10阴性.

1例神经内分泌癌MSCT表现为胃体前壁近小弯侧腔内生长肿块, 密度不均匀, 可见坏死, 增强扫描呈不均匀强化, 小弯侧可见肿大淋巴结. 病理提示溃疡型肿块, 浸润胃壁全层, 小弯侧淋巴结转移; 免疫组织化学: CgA、CD56强阳性, SyN灶性弱阳性, NSE部分阳性, S-100阴性.

1例肝样腺癌MSCT表现为黏膜不规则增厚, 局部突入腔内, 呈肿块样改变, 增强后强化明显, 以动脉期为甚. 免疫组织化学: PCK强阳性, AFP、Hepa、CK19、CK20、CgA、SyN不同程度阳性, ki67(70%阳性), CD56阴性.

本组56例胃肿瘤发生部位及生长方式见表1, MSCT强化表现及增强前后强化幅度比较见表2. 部分病例图像见图1.

## 3 讨论

正常胃壁呈单层或2-3层强化, 如表现为3层强化结构, 内外层之间可见低密度层, 内层密度相对最高. 在正常充分扩张的情况下, 目前较为一致的看法[1,2], 认为胃壁厚度一般<5 mm.

3.1 不同病理类型的胃肿瘤有不同的MSCT表现 腺癌起源于上皮, 在胃部肿瘤中最常见. 目前文献中公认的CT诊断标准为: 胃壁的局灶性增厚, 可伴有胃壁多层结构的消失和/或显著的局限性异常强化. 当胃壁呈现多层强化时, 强化程度以内层(黏膜层)为标准[3]. 本组病灶胃壁局灶或广泛增厚, 或软组织肿块, 肿块邻近胃壁亦可见增厚, 大多累及1个部位, 少有累及2个或2个以上部位, 总体强化程度门脉期略强于动脉期, 形态特征及强化方式与文献报道基本相符[1,4,5], 并可见冯琦等[5]所述及的“白线”征.

间质瘤起源于间叶组织, 富血供, 具有腔外

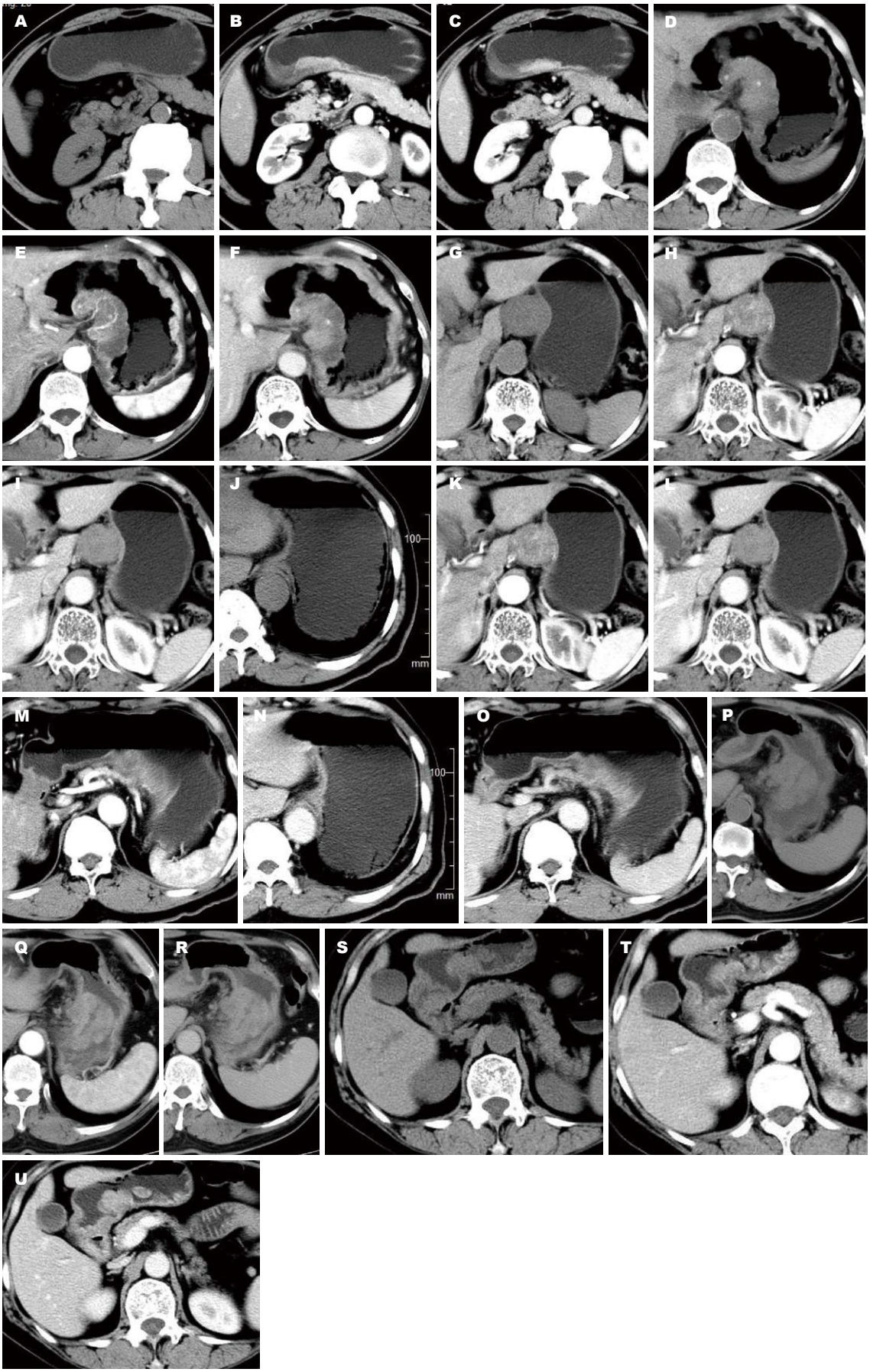



**图 1 不同病理类型胃肿瘤MSCT表现.** A–C: 腺癌(胃壁增厚); A: 平扫; B: 增强动脉期; C增强门静脉期胃壁增厚, 条索样强化, 可见“白线征”; D–F: 腺癌(腔内肿块); D: 平扫; E: 增强动脉期; F: 增强门静脉期腔内肿块, 团块样强化; G–I: 间质瘤; G:

**■创新盘点**

本组病例中, 间质瘤恶性程度与肿瘤大小无明显相关性, 因此, 肿瘤大小对于恶性程度的判断来说, 只能提供一定的参考意见, 需综合考虑. 1例肝样腺癌的增强后表现值得关注, 与腺癌不同而与肝细胞肝癌相仿, 此发现是否有意义, 是否与病变内肝样分化有关尚需更多病例观察、分析.

■名词解释
“白线”征: 冯琦等提出, 腺癌病例增强动脉期及门静脉期黏膜面出现结节状、斑片状、条带状明显强化的征象.

平扫; H: 增强动脉期; I: 增强门静脉期腔外生长境界清楚的肿块, 不均匀强化, 内部可见坏死; J–O: 淋巴瘤; J, K: 平扫; L, M: 增强动脉期; N, O: 增强门静脉期; 胃壁增厚, 不均匀强化, 累及贲门、胃体、胃窦; P–R: 神经内分泌癌; P: 平扫; Q: 增强动脉期; R: 增强门静脉期腔内生长肿块, 内部坏死, 不均匀强化; S–U: 肝样腺癌; S: 平扫; T: 增强动脉期; U: 增强门静脉期胃壁增厚, 增强动脉期强化更明显.

表 1 56例胃肿瘤生长方式

| 病理类型 | *n* | 发生部位 | 生长方式 |
|---|---|---|---|
| 腺癌 | 48 | 胃窦部或胃角(21/48); 胃底贲门(8/48); 胃体(15/48); 全胃广泛累及(4/48) | 腔内生长 |
| 间质瘤 | 4 | 胃窦部(2/4); 胃底(2/4) | 腔内、外生长 |
| 淋巴瘤 | 2 | 全胃广泛累及(2/2) | 腔内生长 |
| 神经内分泌癌 | 1 | 胃体(1/1) | 腔内生长 |
| 肝样腺癌 | 1 | 胃窦部(1/1) | 腔内生长 |

表 2 56例胃肿瘤MSCT增强表现

| 病理类型 | *n* | 病灶形态及强化特点 | 病灶同一层面强化幅度(Hu) |
|---|---|---|---|
| 腺癌 | 48 | 胃壁局灶性增厚(36/48), 线样、条索状强化<br>腔内肿块(12/48), 不均匀、团块状强化 | 平均40.44 |
| 间质瘤 | 4 | 腔外肿块, 低/中危(2/4), 不均匀强化<br>腔内肿块, 低危(1/4), 不均匀强化<br>腔内肿块, 高危(1/4), 不均匀强化 | 平均36 |
| 淋巴瘤 | 2 | 胃壁不规则增厚2例, 不均匀强化 | 平均29.50 |
| 神经内分泌癌 | 1 | 腔内肿块1例, 不均匀强化 | 约30 |
| 肝样腺癌 | 1 | 胃壁不规则增厚1例, 不均匀强化 | 约40 |

生长倾向. 良性、交界性间质瘤体积较小, 通常<5 cm, 恶性间质瘤体积较大, 通常>5 cm[6,7]. 病灶可见囊性变及斑点状钙化灶[8]. 本组4例间质瘤病灶大小与恶性程度无明显相关, 1例高危病灶<5 cm, 可能与胃底腔内生长有关. 境界清楚的腔外肿块有一定诊断指向性, 腔内生长肿块境界亦较清楚, 其邻近黏膜无明显累及.

淋巴瘤起源于黏膜下, 多在黏膜下浸润生长. 主要分为结节型、溃疡型、弥漫浸润型. 主要表现为胃壁增厚, 黏膜皱襞结节样改变. Megibow等[9]将胃壁增厚具体分为: 局限性增厚, 局部呈结节样改变; 节段性增厚, 累及范围小于胃周径50%; 弥漫性增厚, 累及胃周径50%以上. 病变可以表现为不同大小、深度及数量的溃疡, 伴或不伴溃疡的肿块, 以及黏膜皱襞的增厚[10]. 常累及2个或2个以上部位. 病变分布广泛、多灶性是淋巴瘤的特点[11], 本组2例淋巴瘤均累及2个以上部位, 胃壁广泛增厚, 同时胃腔无明显缩小.

神经内分泌癌起源于黏膜下, 分为类癌、小细胞癌及大细胞癌. 类癌预后较好, 小细胞癌预后差, 大细胞癌罕见, 预后亦较差. 可表现为肿块, 黏膜面可形成溃疡. 临床少见, 多为个案报道[12-15]. 本组1例神经内分泌癌形态与强化表现与腺癌极为相似, 亦可见黏膜增厚及肿块, 肿块内有坏死, 仅从MSCT征象上较难以鉴别.

肝样腺癌起源于胃黏膜, 病理上癌肿组织内除观察到腺癌病变外, 还可见肝样分化, 癌细胞特点与排列方式类似于肝癌, 两者之间逐渐移行. 分化低, 预后较腺癌差. 目前研究不多, 并存在较多争论[16], 因而尚无明确的病理学定义, 临床认识不够, 文献报道并不多见. 本组1例肝样腺癌MSCT表现与腺癌相似, 具有特征性的是其动脉期相对于门脉期更为明显的强化, 有别于腺癌的一般表现而更类似于肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的增强表现, 可能与病灶内肝样分化有关.

总之, 以上不同类型癌肿MSCT表现在形态改变及强化方式、强化程度上比较相像, 而又各具特点. 各种肿瘤的MSCT表现提示其生物学特征, 能为诊断与鉴别诊断提供丰富的信息, 但也要看到, 不同病理类型的癌肿MSCT表现有交叉性, 在鉴别诊断上有一定困难, 需要常规病理

结合免疫组织化学来明确诊断.

而对于病灶MSCT增强前后(门脉期与平扫相比)净增加CT值在不同病理类型病变的鉴别意义上, 本组病例中, 与腺癌平均增加幅度相比, 间质瘤、淋巴瘤、神经内分泌癌、肝样腺癌表现均相仿.

## 4 参考文献


1 王小平, 沈明华, 余旭茗, 余瑞明, 蔡建春, 张海萍. 胃癌16层螺旋CT术前分期与术后病理对比研究. 中国医学计算机成像杂志 2007; 13: 435-439

2 张磊, 黎昕. 螺旋CT双期增强扫描对胃癌的诊断. 实用临床医学 2005; 6: 107-108

3 Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 1995; 197: 705-711 [PMID: 7480743]

4 彭永军, 闫剑锋, 阮锦荣. 胃癌的螺旋CT诊断价值探讨. 影像诊断与介入放射学 2008; 17: 173-174

5 冯琦, 庄治国, 许建荣. 胃癌MSCT扫描中征象学改变的初步小结. 中国医学计算机成像杂志 2007; 13: 93-96

6 吕毛古, 艾书跃, 吴建伟, 赵颖, 袁梅. 胃肠间质瘤的CT诊断及治疗评价. 医学影像学杂志 2007; 18: 60-64

7 李欠云, 高燕, 蔡红芳, 谢彩萍, 樊树峰. 多层螺旋CT及超声内镜对胃肠道间叶源性肿瘤的诊断价值. 中国临床医学影像杂志 2008; 19: 250-254

8 King DM. The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging* 2005; 5: 150-156 [PMID: 16361144 DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0109]

9 Megibow AJ, Balthazar EJ, Naidich DP, Bosniak MA. Computed tomography of gastrointestinal lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 541-547 [PMID: 6603767 DOI: 10.2214/ajr.141.3.541]

10 Gligorievski A. CT evaluation of gastric lymphoma. *Prilozi* 2009; 30: 125-138 [PMID: 20087255]

11 任小军, 章士正, 董旦君, 王丽华, 金重午. 原发性胃淋巴瘤的CT表现及误诊原因. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1807-1811

12 Kaizaki Y, Fujii T, Kawai T, Saito K, Kurihara K, Fukayama M. Gastric neuroendocrine carcinoma associated with chronic atrophic gastritis type A. *J Gastroenterol* 1997; 32: 643-649 [PMID: 9349990 DOI: 10.1007/BF02934114]

13 Terada T, Maruo H. Simultaneous large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the stomach. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4831-4834 [PMID: 22147986 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4831]

14 Kim HY, Choi SI, Kim YH. Neuroendocrine tumor of unknown primary accompanied with stomach adenocarcinoma. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 234-238 [PMID: 22324016 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.4.234]

15 Hosoya Y, Nagai H, Koinuma K, Yasuda Y, Kaneko Y, Saito K. A case of aggressive neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2003; 6: 55-59 [PMID: 12673427 DOI: 10.1007/s101200300007]

16 Lu CC, De-Chuan C, Lee HS, Chu HC. Pure hepatoid adenocarcinoma of the stomach with spleen and lymph-node metastases. *Am J Surg* 2010; 199: e42-e44 [PMID: 20359564 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.038]


**■同行评价**
本文提供了一些少见疾病的MSCT的表现, 有一定的临床参考价值.

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 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. (《世界华人消化杂志》编辑部)

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 920-924
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 胰腺实性假乳头状瘤的超声诊断及误诊相关因素

周爱香, 陈 伟, 李 凌, 李保田, 阴海霞, 屈娟娟, 李成群

■背景资料
胰腺实性假乳头状瘤(SPTP)极为罕见, 临床延、误诊断率甚高, 超声对SPTP的诊断价值亦存在较大的争议.

周爱香, 陈伟, 阴海霞, 屈娟娟, 中国人民解放军第153中心医院特检科 河南省郑州市 450042
李保田, 中国人民解放军第153中心医院胸心外科 河南省郑州市 450042
李凌, 河南省国土厅信息中心 河南省郑州市 450042
李成群, 中国人民解放军第153中心医院放射科 河南省郑州市 450042
周爱香, 副主任医师, 主要从事临床肿瘤超声诊断学的研究.
**作者贡献分布**: 文献检索、数据、材料收集及分析等研究过程、论文撰写由周爱香完成; 数据、材料分析、论文审阅及修改由李保田完成; 部分数据、材料收集、分析及统计学处理等由周爱香、陈伟、李凌、阴海霞、屈娟娟及李成群完成.
**通讯作者**: 李保田, 主任医师, 450042, 河南省郑州市郑上路602号, 中国人民解放军第153中心医院胸心外科. libting292@sina.com
收稿日期: 2013-01-16 修回日期: 2013-03-02
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Ultrasonic diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Causes of misdiagnosis

Ai-Xiang Zhou, Wei Chen, Ling Li, Bao-Tian Li, Hai-Xia Yin, Juan-Juan Qu, Cheng-Qun Li

Ai-Xiang Zhou, Wei Chen, Hai-Xia Yin, Juan-Juan Qu, Department of Specific Diagnosis, the 153rd Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450042, Henan Province, China
Ling Li, Information Center of Land Bureau of Henan Province, Zhengzhou 450042, Henan Province, China
Bao-Tian Li, Department of Cardiothoracic Surgery, the 153rd Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450042, Henan Province, China
Cheng-Qun Li, Department of Radiology, the 153rd Central Hospital of PLA, Zhengzhou 450042, Henan Province, China
Correspondence to: Bao-Tian Li, Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, the 153rd Central Hospital, 602 Zhengshang Road, Zhengzhou 450042, Henan Province, China. libting292@sina.com
Received: 2013-01-16 Revised: 2013-03-02
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To study the ultrasound diagnosis and causes of misdiagnosis of solid pseudopapillary tumor of pancreas (SPTP).

**METHODS:** Ultrasonic and clinical data for 11 patients with pathologically confirmed SPTP who underwent surgical treatment from June 2008 to June 2011 at our hospital were analyzed retrospectively.

**RESULTS:** All cases had a single round or oval-shaped, mixed slightly low echo mass. The tumor had a clear boundary in 9 cases and a complete capsule in 8 cases. Ten cases had no post-tumor echo attenuation. Adjacent tissue or organ compression and displacement were observed in 9 cases. Eight cases showed little blood flow in and around the tumor. All cases showed no dilatation in the pancreatic duct and bile duct, except for 1 case showing slight widening of distal pancreatic duct. Five cases of SPTP were diagnosed by ultrasound before operation; three cases were highly suspected to have SPTP after fully considering the age, sex, and CT findings. Because of irregular tumor morphology and capsule, local thickening or lobulated convex growth, unclear surrounding tissue, complicated structure and echo of internal tumor, three cases were misdiagnosed.

**CONCLUSION:** SPTP display a group of "sonographic signs", which are important clues to and basis for the diagnosis of SPTP. Main reasons for misdiagnosis are complicated and diverse.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Papillary tumor; Ultrasound diagnosis; Causes of misdiagnosis

Zhou AX, Chen W, Li L, Li BT, Yin HX, Qu JJ, Li CQ. Ultrasonic diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Causes of misdiagnosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 920-924 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/920.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.920

## 摘要

**目的**: 探讨胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor of pancreas, SPTP)的超声诊断和误诊原因.

**方法**: 分析本院2008-06/2011-06经手术、病理证实11例SPTP的超声表现和相关临床资料.

**结果**: 11例均为单发圆形或椭圆形、实性或混合性略低回声团; 9例(9/11)边界较清楚, 8例

■同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

(8/11)包膜完整, 10例(10/11)瘤后回声无衰减, 9例(9/11)相邻组织器官受压、移位; 8例(8/11)瘤内及周边可见少许血流信号; 除1例胰头SPTP其远端胰管略宽外(0.3 cm), 其余所有患者胆管、胰管均无扩张. 术前超声检查明确诊断 5例(5/11); 结合年龄、性别、CT高度可疑诊断3例(3/11); 因瘤体形态、包膜欠规整, 局部增厚或呈分叶状外凸生长, 与周围组织界限不清, 瘤内结构回声复杂、多样等因素延、误诊3例(3/11).

**结论:** SPTP的超声表现特征为一组"声像图征像群", 是超声诊断SPTP的重要线索和可靠指标. 其声像图复杂、多样. 医师对该疾病缺乏足够的认识是造成延、误诊断的主要原因.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 胰腺; 乳头状瘤; 超声诊断; 误诊原因**

**核心提示:** 胰腺实性假乳头状瘤(solid psoudo papillary tumor of pancreas, SPTP)超声表现特征为一组"声像图征象群", 他是超声诊断SPTP的重要线索和可靠指标. 其声像图复杂、多样, 检诊医师对该疾病缺乏足够的认识是造成延、误诊的主要因素.

周爱香, 陈伟, 李凌, 李保田, 阴海霞, 屈娟娟, 李成群. 胰腺实性假乳头状瘤的超声诊断及误诊相关因素. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 920-924 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/920.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.920

## 0 引言

胰腺实性假乳头状瘤(solid psoudo papillary tumor of pancreas, SPTP)是一种极罕见的具有恶性潜能的良性肿瘤或低度恶性肿瘤, 其生物学定义为胰腺交界性肿瘤. SPTP的发病率约占胰腺实体肿瘤的0.13%-2.70%[1], 因其缺乏典型的症状和体征, 临床延、误诊高达97.3%[2]. 本文分析经手术、病理证实11例SPTP的超声表现特征和误诊原因, 以期提高对SPTP的认识和超声诊断水平.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集我院2008-06/2011-06超声检查发现并经手术、病理证实SPTP11例. 男1例, 年龄46岁; 女10例, 年龄20-59岁(平均31岁). 3例因间歇性腹痛、腹部发现肿物就医, 8例无自觉症状、体检时超声检查发现. 患者无发热、黄疸、纳差、消瘦等不适, 既往亦无胰腺炎、糖尿病和腹部外伤史. 术前血淀粉酶、血糖、肝脏功能, 肿瘤标志物(Ca199、CEA、AFP 、Ca125)等检查均正常; 超声检查肿瘤位于胰头部5例, 胰体部2例, 胰体尾交界部1例, 胰尾部3例. 11例SPTP均行肿瘤姑息或根治性手术, 切除标本病理检查结果(其中8例经免疫组织化学检查证实)均为SPTP. 术后随访6-42 mo, 除1例肿瘤局部复发外, 余患者超声复查均未见复发及转移.

1.2 方法 采用GE Logiq 7、Philips 7500、Aloka α10、GE Vivid 7等彩色超声诊断仪, 探头频率3-5 MHz. 检查时要求患者空腹8 h以上; 首先扫查肝、胆、胰、脾, 发现肿瘤后详细观察其位置、形态、大小、回声、钙化及包膜是否完整和邻近组织器官有无受压、移位、黏连、浸润和转移等; 而后用彩色多普勒观察肿瘤血流分布特点, 检测供瘤动脉最大血流速度(Vmax)和阻力指数(resistance index, RI), 所得内容、数据及特征性图像储存超声工作站. 将SPTP彩色多普勒超声表现特征与手术所见、病理检查结果进行分析对照.

**统计学处理** 采用SPSS18.0软件进行分析, 计数资料以例数和百分比进行描述, 计量资料以均数表示.

## 2 结果

2.1 SPTP的超声表现 11例SPTP均为单发, 呈圆形或椭圆形、实性(2例)或囊实混合性(9例)不均质低回声团(图1), 大小约3.8 cm×4.3 cm-8.9 cm×12.0 cm(平均6.8 cm×7.9 cm); 9例(9/11)肿瘤边界较清晰; 8例(8/11)包膜较完整; 10例(10/11)瘤后回声无衰减或略增强(图1A-C, E); 1例(1/11)胰头部SPTP远端胰管略增宽(0.3 cm), 余患者胰、胆管均无扩张; 2例(2/11)瘤内及周边斑点状或弧形钙化灶(图1D); 8例(8/11)瘤内及周边均可见少许血流信号(图1E), 脉冲多普勒(PW)检测动脉最大血流速度(Vmax)为11.8-52.6 cm/s(平均为22.6 cm/s), RI为0.45-0.68(平均为48.2). 3例误诊病例中1例胰头部巨大混合型肿瘤(8.2 cm×10.9 cm), 对周围脏器明显推移挤压, 与胃后壁分界不清, 而误诊为"胃壁良性肿瘤"(图1B); 1例实性SPTP因瘤体形态欠规则, 呈分叶状外凸生长, 疑诊为胰腺癌(图1C); 另1例因瘤体较大、以多囊状液性暗区为主, 且囊液清亮, 声像图酷似"胰腺囊腺瘤"而误诊(图1E).

**■研发前沿**
探讨SPTP发病原因、生物学规律和超声表现的复杂性、多样性; 提高其超声诊断及鉴别诊断水平是亟待临床研究、解决的问题.

**■相关报道**
赵之明《胰腺实性假乳头状瘤临床诊治分析(附69例报告)》对SPTP的发病规律、影像学特征、诊断和鉴别诊断、治疗原则进行了阐述和报道.

■**创新盘点**
将SPTP的超声表现特征系统化、个体化、多元化分析归类, 提出一组“声像图征象群”是超声诊断SPTP的重要线索和可靠指标. 并对SPTP声像图表现的复杂性、多样性和造成延误诊断的相关因素进行了系统的阐述.

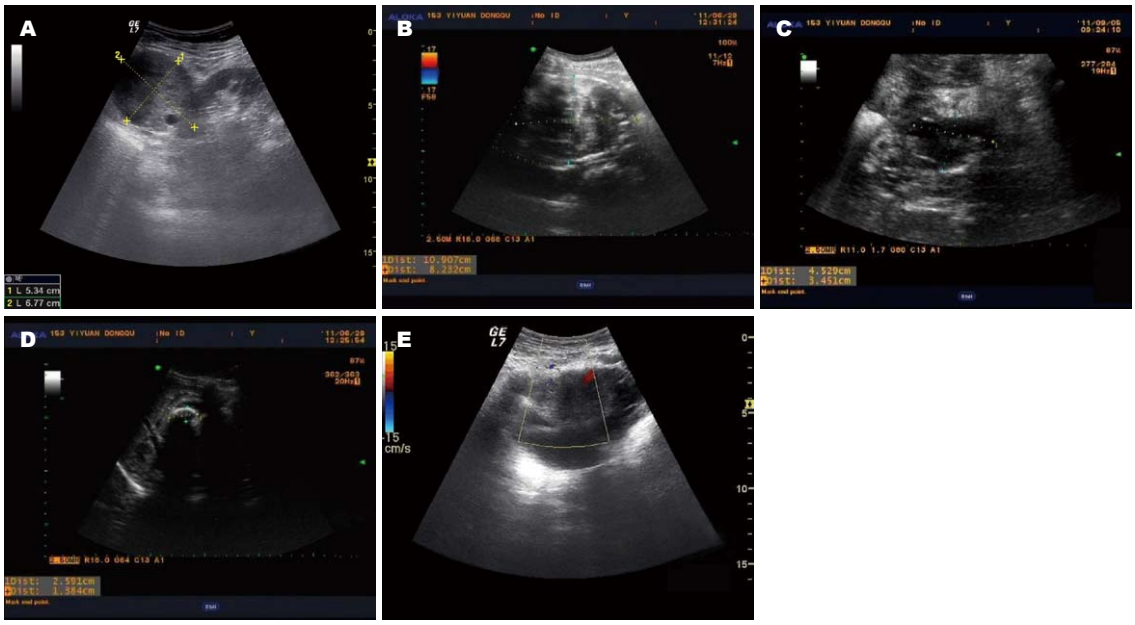



**图 1 不同类型SPTP声像图表现.** A: 胰尾实性为主SPTP; B: 误诊胃壁良性肿瘤; C: 误诊为胰腺癌; D: SPTP边缘弧形钙化灶; E: 误诊胰腺囊腺瘤.

2.2 诊断结果 本组术前超声检查诊断为SPTP 5例(5/11); 结合年龄、性别、CT检查等高度可疑诊断3例(术后经病理及免疫组织化学证实), 另3例(3/11)分别误诊为“胃壁良性肿瘤”、“胰腺囊腺瘤”和“胰腺恶性肿瘤”. 11例SPTP超声显示肿瘤部位、形态、大小、内部结构及相邻组织器官受压、移位和胰、胆管扩张情况与术中所见和肿瘤标本大体解剖基本一致. 5例瘤体形态、包膜欠规整, 局部增厚或呈分叶状凸出生长, 与周围组织界限不清, 其中1例肿瘤(基底部)侵及门、腔静脉而行肿瘤姑息性切除; 1例胰体尾部肿瘤包绕脾血管行肿瘤+脾脏联合切除, 另1例因黏连较重、无法分离, 被迫行肿瘤+胰-十二指肠切除术, 2例术中证实为纤维性黏连, 经分离后将肿瘤完整切除, 11例术后病理、免疫组织化学(8例)检查诊断为SPTP.

## 3 讨论

SPTP由Frantz于1959年首次报道[3], 文献中使用诊断名称繁多, 如实性乳头状上皮瘤、乳头状囊性肿瘤、囊实性乳头状腺泡细胞瘤、Frantz瘤等[4-7], 1996年WHO将其统一命名为SPTP后[8], 国内外对该肿瘤的报道才逐渐增多. SPTP其组织来源至今尚不清楚, 免疫组织化学提示可能起源于一种具有多种分化方向的胰腺胚胎多能干细胞[9], 而该细胞在婴幼儿时期即可出现, 其增殖发育和生长过程相当缓慢, 临床多在体检时被超声或CT检查发现[10]; 黄彬等[11]认为SPTP可能起源胚胎发育早期黏附于胰腺的生殖脊/卵巢原基相关细胞, 故SPTP绝大多数为青年女性患者[12], 本组10例为女性, 其平均年龄31岁. 由于SPTP缺乏典型的症状和体征, 血清淀粉酶、肝脏功能、肿瘤标志物(Ca19-9、CEA、Ca125、癌胚抗原、甲胎蛋白)检测均无特异性诊断价值[13,14], 临床延、误诊断率甚高. 彩色多普勒超声可从多方位、多切面进行实时动态观察, 清晰显示肿瘤部位、形态、大小、包膜、内部回声、血流信号特征和有无胰、胆管扩张及相邻组织器官受压、移位等, 尤其对SPTP囊、实结构及供瘤血管分布较其他检查判断更为准确, 且以无创、价廉、重复性好为优势, 是目前检查、诊断SPTP的首选方法和重要手段.

分析11例SPTP的超声表现和复习相关文献资料, 作者认为SPTP的超声表现特征主要是: (1)肿瘤可生长于胰腺任何部位, 但以胰头[15]和胰尾部较多见(本组8例); (2)肿瘤较大且多为单发, 呈圆形或椭圆形, 偶呈分叶状向外浸润生长; (3)边界较清晰, 多有较厚高回声完整纤维包膜, 但可厚薄不一, 瘤后回声无衰减或略增强; (4)瘤内多为囊实混合性回声(本组9例, 其中以实为主5例, 囊、实参半3例, 以囊为主1例), 实性及类囊性回声较少见(本组实性2例, 无类囊性病例); (5)部分瘤内或周边可见弧形或斑点状强回声后伴声影(本组2例); (6)肿瘤多位于胰腺表面, 呈膨

■**应用要点**
本文提出的SPTP“声像图征象群”及超声误、漏诊相关因素分析结论, 对SPTP的超声诊断有重要参考价值及临床意义, 简化、统一、规范的SPTP超声表现特征描述, 有益于开展学术间的交流与合作.

胀性生长, 相邻组织器官易受压、移位或变形(本组9例); (7)SPTP极少引起胰、胆管扩张, 即使胰头部肿瘤也很少见(本组除1例胰头部肿瘤其远端胰管略宽外, 其余所有患者均无胰、胆管扩张), 这可能与肿瘤呈外生性、膨胀性生长且生长缓慢和对周围组织呈推挤移位有关; (8)瘤内及周边多探及少量血流信号(本组8例), 部分瘤内可无血流信号(本组3例), 考虑为SPTP生长较缓慢, 供瘤血管生成较少所致; (9)少数患者可出现区域淋巴结肿大、腹膜后及远处脏器转移灶(多提示恶性SPTP). 作者认为上述SPTP的超声表现特征为一组 "声像图征象群", 该"征象群"是超声诊断SPTP的重要线索和可靠指标. 我们依据此"征象群"指标对照分析判断, 使本组5例(5/11)术前超声检查即明确诊断, 3例结合年龄、性别、CT检查高度可疑诊断为SPTP(其中2例术前穿刺活检亦未明确诊断, 术后经病理及免疫组织化学检查确诊), 如将此3例纳入统计范围, 本组术前诊断准确率则由45.5%(5/11)上升为72.7%(8/11). 我们体会, 超声对SPTP诊断及鉴别诊断具有重要参考价值和意义, 如结合临床特点及其他影像学检查可明显提高诊断准确率. 而SPTP超声表现特征显示越多, 对该肿瘤的诊断准确性越高, 任何单一声像图特征对SPTP的诊断都缺乏足够支持和依据.

回顾分析3例误诊病例的临床资料, 作者认为造成误诊的主要原因为: (1)STPT多位于胰腺表面, 呈膨胀性生长, 瘤体较大时常由腹膜后延伸至前腹壁, 致使周围组织器官受压、变形、移位, 彼此解剖位置及结构均发生改变, 如两者发生黏连则超声很难辨清肿瘤来源. 本组1例胰头部巨大混合型肿瘤(8.2 cm×10.9 cm), 对周围脏器明显推移挤压, 与胃后壁分界不清, 而误诊为"胃壁良性肿瘤"; (2)胰腺属腹膜后器官, 位置隐蔽, 周围解剖关系复杂; 如患者体型肥胖和/或肠道气体干扰较大时, 超声检查很难获得清晰优质图像, 对周围血管等与肿瘤的关系及是否受侵更是观察受限. 本组1例胰头部肿瘤基底部与门、腔静脉黏连和另1例胰体尾部肿瘤包裹脾血管, 术前超声检查未能提示黏连、侵犯程度, 故行肿瘤姑息切除及肿瘤+脾脏摘除; (3)SPTP临床十分罕见, 其发病率仅占胰腺实体肿瘤的0.13%-2.7%; 临床及实验室检查无特异性, 检查医师对该肿瘤影像学表现及临床特点认知的局限, 诊断、鉴别诊断经验不足等, 故极易发生误、漏诊; (4)STPT声像图复杂、多样, 常易与胰腺癌、胰岛细胞瘤、胰腺囊腺瘤、胰腺假性囊肿等相混淆, 本组1例包膜欠规整, 局部略向外突出, 内呈实性不均稍低回声团块, 误诊为"胰体部恶性肿瘤"; 另1例因瘤体较大、以囊状液性暗区为主, 且囊液清亮, 声像图酷似"胰腺囊腺瘤"而误诊.

总之, SPTP的超声表现特征为一组 "声像图征像群", 是超声诊断SPTP的重要线索和可靠指标. 其声像图复杂、多样, 诊断医师对该疾病缺乏足够的认识是造成延、误诊断的主要原因.

■名词解释
声像图征象群: 指某肿瘤或疾病一组或一系列超声特征性表现.

## 4 参考文献


1 Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP, Bhutani MS, Wang H, Evans DB, Fleming JB. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. *Am J Surg* 2008; 196: 100-113 [PMID: 18466869 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.02.005]

2 陈创奇, 詹文华, 何裕隆, 叶新梅, 董文广, 兰平, 陈正煊. 胰腺乳头状囊实性肿瘤的临床病理特点及其诊治(国内、外文献复习附1例报告). 中国普外基础与临床杂志 2002; 9: 388-391

3 Fratz VK. Tumors of the pancreas. In: Anonymous atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1959: 32-33

4 Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudo-papillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 66-80 [PMID: 10721808]

5 Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, Nakamoto S, Kawabata K, Mizobuchi K, Sakamoto K, Okada S. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1361-1371 [PMID: 11023097]

6 张天元. 超声检查对胰腺实性假乳头状瘤诊断价值. 医学影像学杂志 2011; 21: 1109-1111

7 Soudack M, Ben-Nun A, Malkin L, Hashmonai M. [Solid and papillary pancreatic neoplasm]. *Harefuah* 2000; 138: 105-107, 174 [PMID: 10883070]

8 赵之明, 王敬, 李海林, 向昕, 史宪杰, 纪文斌, 黄晓强, 张文智, 董家鸿. 胰腺实性假乳头状瘤临床诊治分析(附69例报告). 中国现代普通外科进展 2010; 13: 20-23

9 Adams AL, Siegal GP, Jhala NC. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of salient clinical and pathologic features. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 39-45 [PMID: 18156811]

10 Vargas-Serrano B, Domínguez-Ferreras E, Chinchón-Espino D. Four cases of solid pseudopapillary tumors of pancreas: imaging findings and pathological correlations. *Eur J Radiol* 2006; 58: 132-139 [PMID: 16377114]

11 黄彬, 陆炯炯, 易滨, 程红岩. 胰腺实性假乳头状瘤的影像学诊断分析(附21例报告). 临床放射学杂志 2010; 29: 1345-1348

12 Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 965-972 [PMID: 15922212]

13 Herrmann KA, Helmberger T, Bruns C, Reiser MF, Zech CJ. [Solid pseudopapillary pancreas tumors--often neglected]. *Radiologe* 2008; 48: 764-769 [PMID:

■同行评价
本文较好的介绍了SPTP的超声诊断方面的研究和经验, 立题有较强的创新性和实用性, 临床价值较高.

18648761 DOI: 10.1007/s00117-008-1673-2]
14 辛宪磊, 陈永亮, 黄志强, 刘志伟, 张煊, 李鸾, 王勋, 冯健. 胰腺多发实性假乳头状瘤1例并文献复习. 军医进修学院学报 2012; 33: 780-782
15 唐晓俊, 梁泉. 胰腺实性假乳头状瘤的影像学诊断及文献回顾. 医学研究生学报 2008; 21: 1270-1273

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

# 百世登出版集团推出12种开放获取生物医学期刊全部被PubMed和PMC收录

**本刊讯** 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI))和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/

2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/

3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/

4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/

5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/

6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/

7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/

8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/

9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/

10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/

11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/

12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/

(总编辑: 马连生2011-05-30)

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 925-930
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 特殊副脾的CT与MRI征象

彭俊红, 刘 松, 周利华, 郭俊林, 王慧明

彭俊红, 刘松, 周利华, 郭俊林, 王慧明, 普爱医院放射科 湖北省武汉市 430034
彭俊红, 副主任医师, 主要从事骨肌系统及消化系影像诊断的研究.
**作者贡献分布:** 彭俊红、郭俊林及王慧明负责病例搜集; 本文写作由彭俊红、刘松及周利华完成.
**通讯作者:** 彭俊红, 副主任医师, 430034, 湖北省武汉市硚口区古田三路, 普爱医院放射科. 513537466@qq.com
电话: 027-68831395
收稿日期: 2013-01-15 修回日期: 2013-02-23
接受日期: 2013-03-15 在线出版日期: 2013-04-08

## CT and MRI characteristics of special types of accessory spleen

Jun-Hong Peng, Song Liu, Li-Hua Zhou, Jun-Lin Guo, Hui-Ming Wang

Jun-Hong Peng, Song Liu, Li-Hua Zhou, Jun-Lin Guo, Hui-Ming Wang, Department of Radiology, Puai Hospital, Wuhan 430034, Hubei Province, China
Correspondence to: Jun-Hong Peng, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Puai Hospital, 3 Gutian Road, Qiaokou District, Wuhan 430034, Hubei Province, China. 513537466@qq.com
Received: 2013-01-15 Revised: 2013-02-23
Accepted: 2013-03-15 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To explore the CT and magnetic resonance imaging (MRI) imaging features of accessory spleen in special location.

**METHODS:** CT and MRI imaging data for five patients diagnosed pathologically with accessory spleen were analyzed retrospectively.

**RESULTS:** Accessory spleen was located in the pancreas in 3 cases, in the peripancreatic in 1 case, and around the left kidney in 1 case. Three accessory spleens in the pancreas showed round-like soft tissue nodules at the tail of the pancreas, which were similar to the main spleen in non-enhanced CT and MRI scans, and consistent with the main spleen in enhanced scans. Of these three cases, one had unclear boundary on plain CT and enhanced CT, but had clear boundary on MRI. CT density and MRI sequence of accessory spleens around the pancreas and left kidney were similar to the main spleen, and their blood supply was provided by the small branch of the splenic artery and the left renal artery. Enhanced CT and MRI showed heterogeneous enhancement in the arterial phase, whose degree was weaker than that of the main spleen, and homogeneous enhancement in the venous and delayed phase, whose degree was consistent with that of the main spleen.

**CONCLUSION:** A definite diagnosis of accessory spleen can be made in most cases, because most of them have typical imaging findings and locations. Accessory spleens that are located in special sites or have special blood supply are easily misdiagnosed, although they have typical CT and MRI imaging features.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Special location; Blood supply; Accessory spleen; Computed tomography; Magnetic resonance imaging

Peng JH, Liu S, Zhou LH, Guo JL, Wang HM. CT and MRI characteristics of special types of accessory spleen. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 925-930 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/925.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.925

## 摘要

**目的:** 探讨位于特殊部位及特殊血供的副脾的CT及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像特征.

**方法:** 对5例经手术证实的副脾患者的CT及MRI资料进行回顾性分析.

**结果:** 5例病例均为单发, 位于胰腺内3例, 胰周1例, 左肾周1例. 3例位于胰腺内的副脾均表现为位于胰尾部的类圆形软组织结节影, 平扫CT密度及MRI各序列与主脾相似, 强化程度与主脾一致, 其中1例于CT平扫及增强上边界显示不清, 于MRI上边界显示清晰. 位于胰周及左肾周者副脾平扫CT密度及MRI各序列与主脾相似, CTA示分别由脾动脉小分支及左肾动脉供血, 增强CT表现及MRI均表现为动脉期花

**■背景资料**
副脾是一种先天性异位脾组织, 通常无症状、无需处理. 但当副脾位于非典型部位时常易误诊为其他疾病, 亦有报告血液病患者脾切除术后因副脾的增生而再行腹腔镜副脾切除, 而进行了不必要的手术.

**■同行评议者**
李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

■研发前沿
虽然位于非典型部位的副脾极易误诊，但是大部分通过动态增强CT或MRI可以诊断，而不需进一步的有创检查. 有报道表明SPIO增强及DWI有助于诊断.

斑状不均匀强化，强化程度较主脾弱，静脉期及延迟期呈均匀强化，强化程度与主脾一致.

**结论：**大部分副脾有典型的影像学表现及发生部位，多可以做出明确诊断，特殊部位及特殊血供的副脾虽易造成误诊，但CT及MRI平扫及动态增强仍具有典型的表现.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词：特殊部位；血供；副脾；CT；磁共振成像**

**核心提示：**特殊部位及特殊血供的副脾虽易造成误诊，但CT及MRI平扫及动态增强仍具有典型的表现.

彭俊红，刘松，周利华，郭俊林，王慧明. 特殊副脾的CT与MRI征象. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 925-930 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/925.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.925

## 0 引言

副脾是指正常位置的脾脏之外，尚有1个至多个与脾脏结构相似、功能相同的组织器官. 多数人的副脾出生后即消失，临床上副脾的发生率为10%-30%[1]. 随着对脾脏解剖生理研究的深入，尤其是血液病脾切除治疗经验、教训的总结，以及临床上将副脾误诊为其他疾病的情况时有发生，人们对副脾的重要性日渐认识.

## 1 材料和方法

1.1 材料 搜集2011-01/2012-08经手术证实的副脾患者5例，其中男3例，女2例，年龄39-66岁. 5例中，2例因上腹部不适症状就诊时发现肿块，肿瘤标志物CEA、CA125及CA199均无明显异常. 3例为体检发现，无明显阳性体征，实验室检查无明显异常. 5例均手术切除，手术切除标本经病理检查证实.

1.2 方法 5例病例均行CT及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫及增强扫描. CT检查使用东芝Aquilion 16排CT进行上腹部常规螺旋扫描，管电压：120 kV，管电流：200 mA，螺距15.0，增强扫描，以2.5 mL/s的流速高压注射90mL对比剂(三代显)后行3期动态扫描. MRI扫描使用飞利浦1.5TMRI机，常规行使轴位T1WI-SE (TR 176.2 ms, TE 4.6 ms), T2WI-FSE(TR 1 200 ms, TE 80 ms), T2WISPAIR(TR 1 200 ms, TE 80 ms), MRI扩散加权成像(diffusion-weighted MR imaging, DWI)(TR 1 304 ms, TE 63.9 ms)，层厚7.0 mm，层距8.0 mm. 增强扫描，以2.5 mL/s的流速高压注射(0.3 mL×体质量)的Gd-DTPA及25 mL生理盐水进行3期动态扫描.

## 2 结果

5例病例均为单发，最大者直径约5.1 cm. 5例病例中位于胰腺内3例，胰周1例，左肾周1例.

3例位于胰腺内的副脾，均表现为位于胰尾部的类圆形软组织结节影，最大值直径约1.7 cm. CT平扫密度与主脾相似，较胰腺组织为稍高密度，增强呈均匀强化，强化程度与主脾相似. 其中1例于CT平扫及增强上边界显示不清(图1). 3例MRI扫描图像与胰腺相比呈长T1、T2WI-SPAIR序列高信号，而各序列信号均与主脾一致，边界清晰，MRI增强呈明显强化，强化程度与主脾一致(图2).

位于胰周及左肾周者副脾，最大径分别为5.1、4.9 cm，表现为类圆形软组织肿块影. 平扫CT密度及各序列MRI信号均与主脾一致. CTA示分别由脾动脉小分支及左肾动脉供血. 增强CT表现及MRI均表现为动脉期花斑状不均匀强化，强化程度较主脾弱，静脉期及延迟期呈均匀强化，强化程度与主脾一致(图3, 4).

## 3 讨论

副脾是与脾脏结构相似、功能相同的一种先天性异位脾组织. 临床上副脾的发生率为10%-30%[1-3]. 副脾的发生与间质细胞融合缺乏有关，可能是脾胚胎多基因发育的缘故，可与正常的脾脏完全分离，或有结缔组织相连，最常位于脾门或邻近胰尾处，但也可位于脾血管旁、脾胃韧带和脾肾韧带内，少见于胰腺组织内[3-6]，本文即有3例副脾位于胰腺组织内. 文献亦有报道副脾出现在胆囊、阴囊和卵巢等之内[6-10]. 脾脏是人体最大的外周淋巴器官，具有重要的免疫功能和储血等功能，一旦切除机体免疫功能将受影响，甚者出现爆发性感染，副脾因组织结构与脾脏相似，故而与脾脏具有相同的功能，有研究表明脾切除术后保留副脾对维持人体免疫力有代偿作用[11,12]. 故脾破裂、门静脉高压症和脾良性肿瘤切除时，应留心是否有副脾存在并予以保留，以部分弥补脾脏缺失后的免疫、储血等功能[13].

血液系统疾病中副脾出现率高达30%，血液病需要切脾的患者，术前应进行有关影像学检查，以事先了解是否存在副脾及其部位和数目.

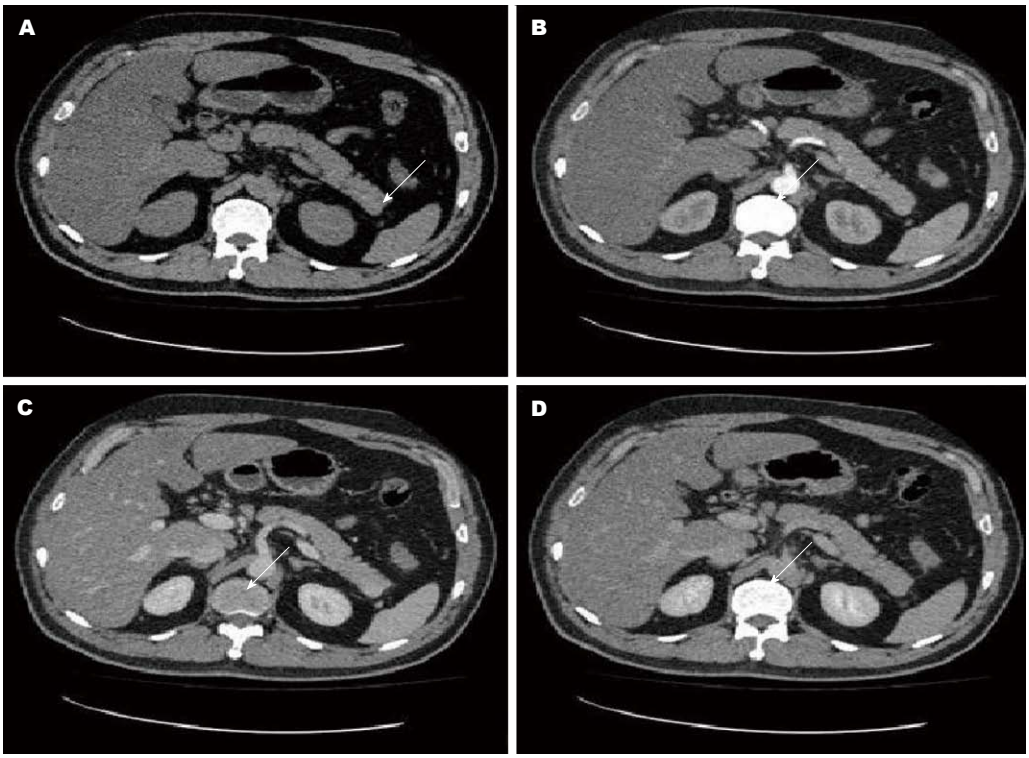



图 1 胰尾部副脾. A: CT平扫示胰尾内似见一直径约1.7 cm的类圆形软组织结节影(箭头), 平扫密度与主脾相似, 边界显示不清; B-D: CT增强示胰尾病灶(箭头)呈均匀强化, 强化程度与主脾相似, 边界显示不清.

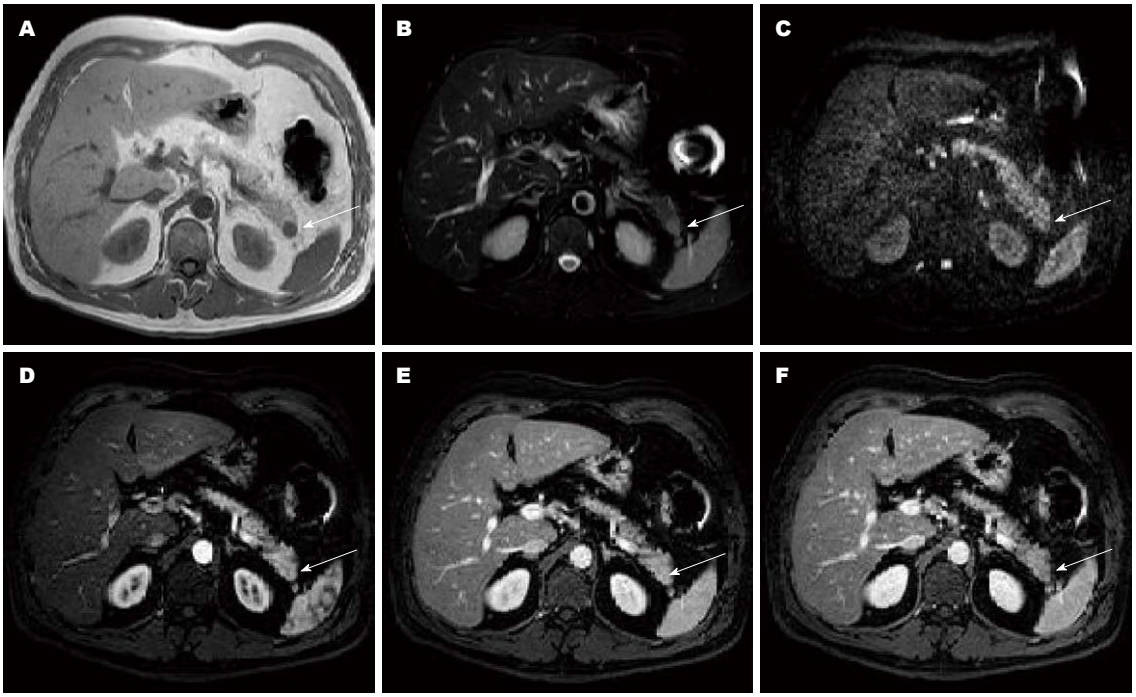



图 2 胰尾部副脾. A: FSIT1WI示胰尾内结节状低信号影(箭头), 信号与脾脏一致, 边界清晰; B: T2WISTIR示胰尾内结节状高信号影(箭头), 信号与脾脏一致, 边界清晰; C: DWI示胰尾内病灶(箭头)显示不清; D-F: MRI动态增强示胰尾内部病灶(箭头)呈明显强化, 强化程度与主脾一致.

术中应尽量寻找副脾并予以切除, 如若遗漏或未切净, 则副脾可能增生取代脾脏功能, 致使原发病症状复发, 尤其是遗传性球形红细胞增多症(hereditaryspherocytosis, HS)、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)和自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)患者更应注意[14-17].

大多数副脾具有典型的影像学表现, 但是

■相关报道
当副脾位于非典型部位时极易被误诊, 而造成不必要的手术.

■应用要点
本文总结了特殊副脾的CT及MRI平扫及动态增强的特点，以提高副脾的诊断率.

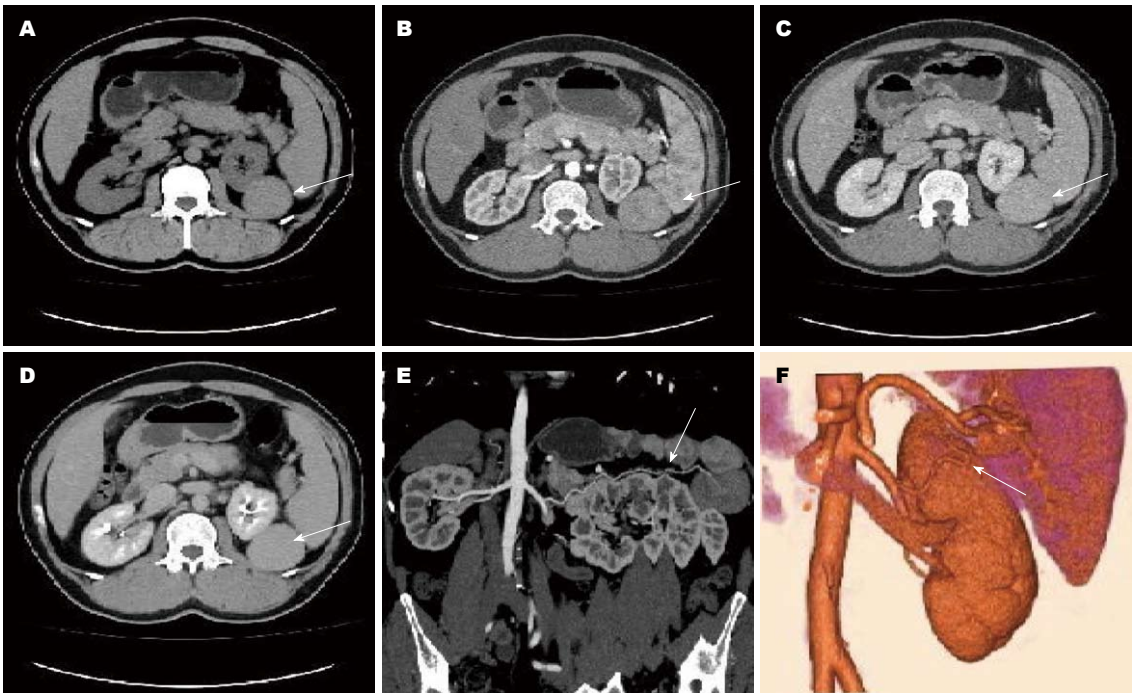



图 3 左肾周副脾. A: CT平扫示左肾周见一直径约4.9 cm的类圆形软组织肿块影(箭头), 密度与主脾一致; B: 增强动脉期示左肾周病灶(箭头)不均匀强化, 强化程度较主脾稍弱; C, D: 静脉期及延迟期示病灶(箭头)呈均匀强化, 强化程度与主脾一致; E, F: CTA示病灶(箭头)由左肾动脉供血.

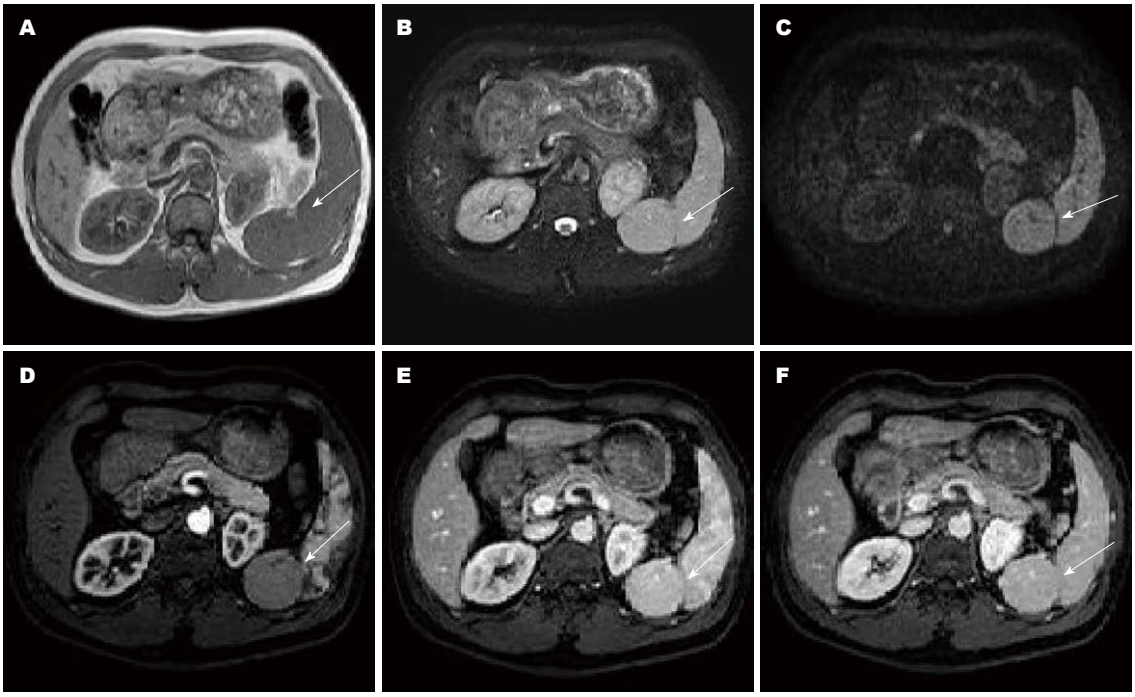



图 4 左肾周副脾. A: FSET1WI示左肾周类圆形低信号影(箭头), 信号与脾脏一致, 边界清晰; B, C: T2WISTIR及DWI序列示左肾周类圆形高信号影(箭头), 信号与脾脏一致, 边界清晰; D: MRI动态增强动脉期示左肾周病灶(箭头)不均匀轻度强化, 强化程度较主脾弱; E, F: 静脉期及延迟期示病灶(箭头)呈明显均匀强化, 强化程度与主脾一致.

当副脾位于少见部位时极易误诊, 例如当副脾位于胰腺内时, 常易误认为胰腺神经内分泌肿瘤(常见为胰岛素瘤)、实性假乳头状瘤或胰腺癌等[18,19], 位于其他少见部位或副脾较大时, 常易误诊为相应部位肿瘤[20-23], 而进行不必要的手术.

本组3例位于胰尾部的副脾均因术前误诊为胰腺肿瘤而导致了不必要的手术. 回顾分析3

例病例的CT及MRI影像资料并结合文献[5,6,18-23], 可发现其共同性: 均表现为胰尾部较小的类圆形结节影, CT及MRI平扫病灶密度及各序列信号与脾脏相似, MRI因组织间信号差异而使病灶边界显示清晰, 动态增强强化方式及程度与脾脏一致, 作者考虑与胰尾部血供有关(由脾动脉走行中发出的多条细小胰支供血). 有文献报道[24,25], 在超顺磁氧化物颗粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO)-增强, T2WI像上,病灶信号下降程度与脾脏一致, 这种定量分析的结果与主观的分析结合起来, 可以更明确诊断副脾, 从而与其他疾病相鉴别. Jang等[26]报道了, 除了传统的形态学MRI成像, DWI序列可以作为鉴别胰腺内副脾与胰腺内实性肿瘤的工具之一: 胰腺内副脾与脾脏相比的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)比值(在b值分别为0、100、800 s/mm$^2$时)较胰腺内实性肿瘤与脾脏相比的ADC比值更接近于0.

副脾有单独的血液供应, 大多数副脾血供来自脾动脉, 但是部分副脾并非脾动脉供血, 非由脾动脉供血的副脾CT或MRI增强可与脾脏强化不一致[23], 而易造成误诊. 本组位于肾周的副脾, 可见为左肾动脉供血, CT及MRI增强动脉期与脾脏强化不一致, 从而误诊为肾脏肿瘤, 而进行了不必要的手术. 回顾分析其CT及MRI影像资料, 发现其动脉期强化程度虽低于脾脏, 但仍可见花斑状强化, 静脉期及延迟期呈均匀强化, 强化程度与脾脏一致, 仍具有典型的表现.

另一例位于胰周的较大副脾, 虽由脾动脉分支供血, 但CT及MRI增强动脉期与脾脏强化亦不一致, 强化程度弱于脾脏, 此种情况文献并未对此有报道, 作者考虑可能为副脾较大且供血分支细小的原因. 而其静脉期及延迟期则呈均匀强化, 强化程度与脾脏一致.

总之, 为了减少因误诊而造成的不必要的手术及提高脾切除治疗患者的成功率, 应提高副脾的诊断率. 大部分副脾有典型的影像学表现及发生部位, 多可以做出明确的诊断. 特殊部位及特殊血供的副脾易造成误诊, 但CT及MRI仍具有典型的表现: 当一个孤立的结节或肿块(特别是无症状, 实验室无异常时), 具有与脾脏相同的CT密度及MRI信号, 动态增强时具有与脾脏相同的强化方式、相同或不同的强化程度时应考虑到副脾的可能. CTA有助于显示副脾供血血管, 对其增强表现的分析有一定的帮助. MRI因组织间信号差异而能更清楚的显示病灶边界. SPIO-增强及DWI成像序列有助于副脾与其他疾病的鉴别[24-26].

## 4 参考文献


1 Halpert B, Gyorkey F. Lesions observed in accessory spleens of 311 patients. *Am J Clin Pathol* 1959; 32: 165-168 [PMID: 13670140]

2 Romer T, Wiesner W. The accessory spleen: prevalence and imaging findings in 1,735 consecutive patients examined by multidetector computed tomography. *JBR-BTR* 2012; 95: 61-65 [PMID: 22764656]

3 Wadham BM, Adams PB, Johnson MA. Incidence and location of accessory spleens. *N Engl J Med* 1981; 304: 1111 [PMID: 7207579]

4 Ungör B, Malas MA, Sulak O, Albay S. Development of spleen during the fetal period. *Surg Radiol Anat* 2007; 29: 543-550 [PMID: 17671754]

5 Cazejust J, Derhy S. Intrapancreatic accessory spleen located within the tail of the pancreas. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 517-518 [PMID: 23137755 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.010]

6 Guo W, Han W, Liu J, Jin L, Li JS, Zhang ZT, Wang Y. Intrapancreatic accessory spleen: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1141-1143 [PMID: 19266611]

7 朱正宣, 任敏. 胆囊底部粘膜下副脾1例. 肝胆外科杂志 2010; 18: 72

8 陈亚丽, 裴新平. 先天性阴囊内副脾1例的超声表现. 中国临床医学影像杂志 2006; 17: 97

9 杨玉杰, 初悦美. 副脾误诊为卵巢肿瘤一例. 临床误诊误治 2008; 21: 84

10 Cowles RA, Lazar EL. Symptomatic pelvic accessory spleen. *Am J Surg* 2007; 194: 225-226 [PMID: 17618809 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.11.023]

11 詹慧春, 徐早华, 曾卫华, 丁华民, 傅华群. 保脾手术治疗外伤性脾破裂36例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3394-3396

12 韩要法. 脾切除保留副脾十例的临床观察. 中华普通外科杂志 2004; 19: 500-501

13 韦军民. 副脾的诊断处理及相关问题. 中国医刊 2006; 41: 11-12

14 Asatova MM. [Toxoplasmosis as cause of hydrocephalus (case report of congenital toxoplasmosis)]. *Akush Ginekol* (Mosk) 1991; (12): 54-55 [PMID: 1789350 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318155abb9]

15 Pace DE, Chiasson PM, Schlachta CM, Mamazza J, Poulin EC. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Surg Endosc* 2003; 17: 95-98 [PMID: 12360373 DOI: 10.1007/s00464-002-8805-y]

16 Antevil J, Thoman D, Taller J, Biondi M. Laparoscopic accessory splenectomy with intraoperative gamma probe localization for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 371-374 [PMID: 12409709 DOI: 10.1097/00129689-200210000-00015]

17 Velanovich V, Shurafa M. Laparoscopic excision of accessory spleen. *Am J Surg* 2000; 180: 62-64 [PMID: 11036144 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00417-7]

18 Loureiro AL, Ferreira AO, Palmeiro M, Penedo JP. Intrapancreatic accessory spleen: a misleading diagnosis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013 [PMID: 23389723 DOI: 10.1136/bcr-2012-008471]

19 Kwon YJ, Park HK, Lee KG. Misdiagnosis of intra-


**■名词解释**

超顺磁氧化物颗粒: MRI网状内皮细胞性对比剂, 其颗粒直径为40-400 μm, 表面用葡聚糖包裹, 由于血液中直径在30-5 000 nm的颗粒主要经网状内皮系统清除, 因而静脉注射后该类对比剂进入肝脏及脾脏的网状内皮细胞, 产生缩短T2效应.

■同行评价
本文内容较为重要, 对临床具有一定的指导意义.

pancreatic accessory spleen as an endocrine tumor of the pancreatic tail. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: A27-A28 [PMID: 22796250 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.06.018]
20 贾其磊, 岳中瑾, 侯子诊, 峻岩, 郗新生. 脾切除术后副脾误诊为腹膜后肿瘤1例. 临床泌尿外科杂志 2008; 23: 99
21 吕文平, 董家鸿, 黄志强, 黄晓强, 张文智. 副脾误诊为肿瘤的四例原因分析. 中华普通外科杂志 2007; 22: 469-470
22 殷薇薇, 李建策, 丛振杰, 罗小平, 袁湘芝, 杨开颜. 副脾的CT诊断与误诊原因分析. 放射学实践 2007; 22: 833-835
23 石结武, 周林玉, 诸禹平, 谈宜傲, 杨栋梁, 郝天春. 副脾的临床诊断与误诊原因分析. 安徽医药 2011; 15: 176-178
24 Kim SH, Lee JM, Han JK, Lee JY, Kang WJ, Jang JY, Shin KS, Cho KC, Choi BI. MDCT and superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MR findings of intrapancreatic accessory spleen in seven patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 1887-1897 [PMID: 16547707 DOI: 10.1007/s00330-006-0193-6]
25 Herédia V, Altun E, Bilaj F, Ramalho M, Hyslop BW, Semelka RC. Gadolinium- and superparamagnetic-iron-oxide-enhanced MR findings of intrapancreatic accessory spleen in five patients. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 1273-1278 [PMID: 18440173 DOI: 10.1016/j.mri.2008.02.008]
26 Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Park MJ, Lee MH, Choi D. Differentiation of an intrapancreatic accessory spleen from a small (& lt; 3-cm) solid pancreatic tumor: value of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2013; 266: 159-167 [PMID: 23093681 DOI: 10.1148/radiol.12112765]

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 931-935
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 小肠黏液样脂肪肉瘤的临床病理特点

方三高, 马 强, 马 瑜, 李艳青, 曾 英, 肖华亮

方三高, 马强, 马瑜, 李艳青, 曾英, 肖华亮, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科 重庆市 400042
方三高, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤病理的相关研究.
**作者贡献分布:** 此课题由方三高与肖华亮设计; 研究过程由方三高、马强、马瑜、李艳青及曾英完成; 图片由方三高与马强采集; 临床资料采集由方三高、马强及马瑜完成; 本论文写作由方三高完成.
**通讯作者:** 方三高, 主治医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科. fangsangaode@163.com
电话: 023-68757649
收稿日期: 2012-08-27 修回日期: 2013-01-10
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Clinicopathologic features of myxoid liposarcoma of the small intestine

San-Gao Fang, Qiang Ma, Yu Ma, Yan-Qing Li, Ying Zeng, Hua-Liang Xiao

San-Gao Fang, Qiang Ma, Yu Ma, Yan-Qing Li, Ying Zeng, Hua-Liang Xiao, Department of Pathology, Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China
Correspondence to: San-Gao Fang, Attending Physician, Department of Pathology, Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. fangsangaode@163.com
Received: 2012-08-27 Revised: 2013-01-10
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinicopathologic characteristics of primary myxoid liposarcoma (MLS) of the small intestine.

**METHODS:** One case of MLS of the small intestine was reported, and its morphological features, differential diagnosis and prognosis were analyzed by reviewing the relevant literature.

**RESULTS:** A 60-year-old female was admitted for acute bowel obstruction. A CT scan revealed a solitary, hypodense submucosal mass in the terminal ileum. Grossly, the tumor was round in shape, pale-yellow in color, and 5 cm large, with a well-defined margin but partly with severe mucosal erosion. The mass was located in the intramural portion, protruded into the mucosa and caused acute ileal intussusception. Histologically, the tumor was composed predominantly of myxoid stroma and of small amounts of mature lipocyte-like cells that were supported by rich thin arborizing vasculature and delicate fibrous septa. Some multi vacuolated lipoblasts were scattered in pink or cloudy myxoid matrix that showed a "pulmonary edema-like" pattern. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive for S-100, but negative for CD117 and CD34. The mass was resected, and no recurrence or metastasis was found 14 mo after local excision.

**CONCLUSION:** Primary MLS of the small intestine is a rare, well-differentiated neoplasm that has a good prognosis if managed properly. Full recognition of its histopathologic features is helpful to the diagnosis of this rare condition.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Small intestine neoplasms; Myxoid liposarcoma; Clinicopathology; Immunohistochemistry; Differential diagnosis

Fang SG, Ma Q, Ma Y, Li YQ, Zeng Y, Xiao HL. Clinicopathological features of myxoid liposarcoma of the small intestine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 931-935
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/931.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.931

## 摘要

**目的:** 探讨研究小肠黏液样脂肪肉瘤的临床病理特征.

**方法:** 结合文献对1例小肠黏液样脂肪肉瘤进行形态学观察并分析其鉴别诊断及预后.

**结果:** 女, 60岁, 以急性肠梗阻收住. CT扫描见回肠末端黏膜下实性低密度肿块. 大体检查: 肌壁间灰黄色圆形肿物大小约5.0 cm, 突向黏膜导致急性肠套叠, 肿物边界清楚但部分肠黏膜显著糜烂. 形态学显示肿瘤由大量的黏液样间质和成熟性脂肪细胞样细胞组成, 其间可见丰富的分支状薄壁血管及纤细的纤维间隔支撑. 黏液样间质呈粉色或云雾状, 宛如"肺水肿"样, 少许多泡性脂肪母细胞散布其中. 免

**■背景资料**
黏液样脂肪肉瘤主要见于腹膜后和四肢皮下, 发生于小肠的极为罕见, 目前国外仅报道21例, 国内尚未见报道. 临床医生和病理医生对小肠黏液样脂肪肉瘤的临床病理特征认识不足, 容易误诊.

**■同行评议者**
郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

■研发前沿
罕见疾病是个点，而鉴别诊断是个面. 本文对1例小肠黏液样脂肪肉瘤的临床资料、病理形态学特征及免疫表型进行总结，并审阅相关文献，分析其形态学特征，重点探讨其病理诊断及鉴别诊断.

疫组织化学检查：肿瘤细胞S-100呈阳性表达而CD34及CD117均为阴性. 局部手术切除后随访10 mo，未见肿瘤复发或转移.

**结论：**小肠黏液样脂肪肉瘤为罕见的恶性肿瘤，分化程度高，如处置得当，预后良好. 充分认识其组织病理学特点有助于确诊.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词：小肠肿瘤；黏液样脂肪肉瘤；临床病理；免疫组织化学；鉴别诊断**

**核心提示：**黏液样脂肪肉瘤(myxoid liposarcomas, MLS)好发于年青人四肢深部软组织. 迄今为止，文献仅报道4例小肠MLS. 本文研究了1例，患者为老年女性. 其组织学显著特点在于肿瘤细胞呈圆形或卵圆形，与小的印戒细胞样脂肪母细胞混合，间质富于黏液，可见特征性的分支状毛细血管. 需要与脂肪瘤，黏液型胃肠间质瘤相鉴别.

方三高，马强，马瑜，李艳青，曾英，肖华亮. 小肠黏液样脂肪肉瘤的临床病理特点. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 931-935 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/931.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.931

## 0 引言

小肠原发性黏液样脂肪肉瘤十分罕见，自1957年Atik等[1]首次描述以来，经查英文文献报道4例[2-5]，国内仅见个案报道. 由于发病率极低，认识不足，形态特点不明显，临床及病理易误诊为良性病变如脂肪瘤等. 本研究观察了1例小肠原发性黏液样脂肪肉瘤，分析其临床表现、形态学改变及免疫组织化学表达，结合文献重点探讨其病理诊断及鉴别诊断.

## 1 材料和方法

1.1 材料 女，60岁. 腹痛、腹胀5 d，B超发现回肠末端肠管内卵圆形肿块，门诊以“回肠末端肿瘤合并肠梗阻”收住. 于2011-10-07行全麻下剖腹探查. 术中见回肠末端距回盲瓣30.0 cm处黏膜下实性类圆形包块，完全阻塞肠腔，引起部分回肠顺行单式套叠约10.0 cm，肿块表面回肠黏膜形成溃疡，浆膜充血水肿. 腹腔探查无腹水，肝脾及盆腔未见异常，淋巴结无肿大. 遂切除套叠部肿块及上下各约10.0 cm的小肠. 病理检查：回肠有一无蒂肿物突入肠腔，大小约5.0 cm×4.0 cm×4.0 cm，表面黏膜粗糙、糜烂. 肿物位于肌壁间，切面淡黄灰白相间，质软，边界清楚.

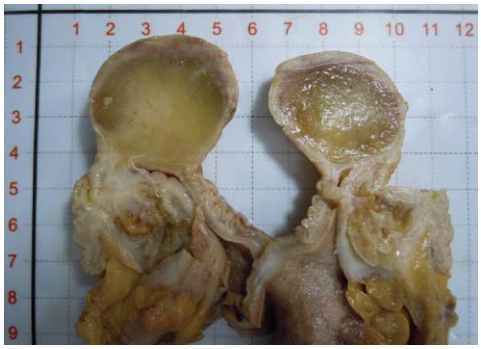


图 1 小肠黏液样脂肪肉瘤大体所见. 卵圆形肿块突向肠腔，切面淡黄色.

病理报告：送检回肠肠壁软组织肿瘤，伴明显黏液样背景，可见脂肪母细胞样细胞，结合免疫组织化学，形态符合黏液样脂肪肉瘤，伴回肠溃疡形成(病理号码：1121355).

1.2 方法 标本经40 g/L甲醛固定，常规脱水，石蜡包埋，4 μm厚切片，HE染色，光镜观察. 免疫组织化学采用EnVision法. 所选一抗S-100(多克隆)、S-100(单克隆)、vimentin、CK、CD34、CD117、Dog-1、SMA、desmin、calponin、h-caldesmon、Ki-67和二抗分别购自福州迈新公司和北京中杉金桥公司. 操作步骤按照试剂盒说明书进行. 用PBS代替一抗作空白对照. 阳性细胞数占总细胞数的比例>10%时即判为阳性. Ki-67胞膜或胞核阳性，其余抗体胞膜或胞质阳性.

## 2 结果

2.1 病理检查

2.1.1 巨检：肠管一段，长13.0 cm，直径3.0-4.0 cm，部分肠管外翻，距一侧切缘3.0 cm处可见一卵圆形肿物，大小5.0 cm×4.5 cm×3.0 cm，主要位于肌壁间向黏膜面膨胀性生长，突向肠腔几乎完全阻塞肠管，但并不像一般肠癌那样固定、质硬，而是可推移. 与肿块毗邻的部分小肠黏膜重度糜烂，覆盖脓苔. 切面淡黄色或灰白色，质软，有黏滑感(图1).

2.1.2 镜检：镜下特点：(1)肿瘤位于黏膜下，部分表面坏死(图2A)；(2)脂肪源性肿瘤特有的分叶状结构不明显，主要由弥漫性黏液样间质、散在诊断性脂肪母细胞及较成熟的肿瘤性脂肪细胞构成，脂肪母细胞呈卵圆形或星形，核端可见月牙形空泡，呈印戒细胞状(图2B)；(3)丰富的分支状毛细血管及纤细的纤维间隔互联成网，较大的血管仅由一层内皮细胞构成，形成“鸡爪样”或“鹿角状”(图2C)，具有形态学诊断价

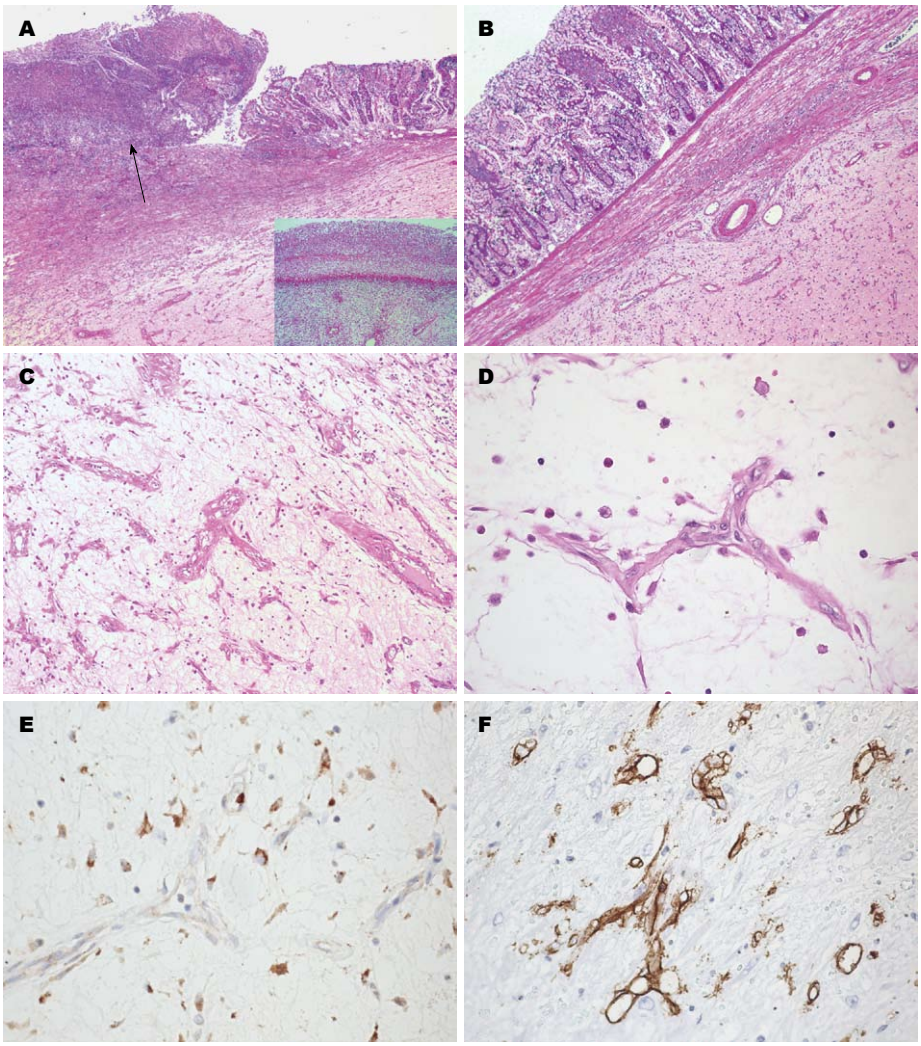



**图 2 小肠黏液样脂肪肉瘤的病理组织学表现.** A: 肿瘤表面黏膜糜烂, 覆有坏死物(HE, ×100); B: 黏膜下肿块间质富含分支状血管(HE, ×200); C: 粉色黏液样间质类似肺水肿(HE, ×200); D: 在薄壁"鸡爪样"血管背景中可见脂肪母细胞,异型性不明显(HE, ×400); E: 肿瘤细胞表达S-100(EnVision, ×400); F: 但不表达CD34, 而周围血管呈阳性(EnVision, ×400).

**■应用要点**
病理标本的大体所见非常重要, 对特殊病例诊断者最好亲自取材, 仔细观察. 对脂肪源性肿瘤应借助于特殊染色、免疫组织化学标记、分子病理学检查甚至电镜后方可做出恰当的诊断.

值; (4)肿瘤富含黏液样基质, 云雾状或淡粉色, 弥漫成片形成黏液池, 类似"肺水肿样"改变(图2D).

2.1.3 免疫组织化学: S-100(多克隆)(图2E)、S-100(单克隆)、vimentin及CD68阳性, CD34(瘤细胞阴性而血管阳性)(图2F)、CK、SMA、desmin、calponin、h-caldesmon、CD117、Dog-1均阴性. Ki-67约5%(+).

## 3 讨论

脂肪肉瘤(liposarcoma, LS)于1857年由病理学先驱Virchow氏首先报道[6]. 2013年WHO软组织和骨肿瘤分类中, 分为去分化脂肪肉瘤、黏液样脂肪肉瘤、多形性脂肪肉瘤及脂肪肉瘤(非其他特殊型)4种类型. 其中黏液样脂肪肉瘤(myxoid liposarcomas, MLS)为最多见的类型, 约占脂肪肉瘤的15%-20%[7].

目前认为脂肪肉瘤并非起源于脂肪细胞, 而是起源于原始间叶肿瘤性脂肪干细胞. 根据细胞形态, 大致可分为脂源性或非脂源性两种成份, 两者在不同的病例或同一肿瘤的不同区域及不同切面所占比例各不相同, 但数量不等的脂肪母细胞始终为脂源性成分所特有, 并且成为脂肪肉瘤组织学诊断的重要依据. 这种脂肪母细胞呈单核或多核, 富含脂质空泡, 大小不一, 小者胞核可被空泡推至一侧呈印戒状, 大者核位于中央, 被多数小空泡挤成锯齿状或花蕾样, 犹如肥胖的皮脂腺细胞. 而非脂源性成分如纤维, 血管、神经等可因外伤、缺血和继发感染而引起出血、梗死、纤维化、钙化、囊性变和炎症反应等, 使其形态多变, 给组织学诊断带来困难.

发生于小肠的脂肪肉瘤很少见. 文献报道多见于年龄相对较轻的中年人[8], 一般呈膨胀性推进式生长, 恶性程度较低. 如果部位隐匿, 发现时往往已长至巨大, 引起肠梗阻或肠扭转, 若侵及肠壁可导致黏膜溃疡、消化道出血及继发性贫血. 有时肿瘤坏死、溃破可引起急性腹膜炎. 后期患者往往出现明显消瘦和恶液质. 本例瘤体较大, 肿瘤位于小肠黏膜下向肠腔内生长, 发

■同行评价
本文内容实用，图片精美，鉴别诊断详细，有一定的指导意义.

生肠套叠引起肠梗阻才来就诊. 如果肿块位于非重要部位如肠系膜或腹腔，仅引起压迫症状，更难以早期发现. 术前临床诊断为脂肪瘤，大体取材见肿块覆盖的回肠黏膜形成溃疡，部分切面呈灰白色而非黄色，引起警觉并补充取材. 镜下最可靠的诊断依据是脂肪母细胞，呈星形及小梭形，有程度不同的异型性，散在于具有黏液背景的丛状毛细血管网络中.

黏液样脂肪肉瘤常位于下肢深部，肿块一般较大，肉眼变化肿瘤有包膜或假包膜，界限清楚，切面湿润似胶冻样或半透明状，质地柔韧. MLS由形态一致的圆形或卵圆形原始间叶细胞、数量不等的小印戒样脂肪母细胞、突出的分支状血管及黏液样基质组成. 以前称为圆形细胞脂肪肉瘤(round cell liposarcoma, RCL)也包括在这一类中. 90%以上的MLS中存在一种非随机的特异性染色体相互平衡易位，导致FUS/DDIT3基因融合[9]，形成*t*(12;16)(q13;p11)，即12号染色体长臂的1区3带至末端与16号染色体短臂的1区1带至末端片段相互易位.

MLS的病理学诊断并不难：(1)肿瘤组织内出现大片均匀黏液样基质，部分区域呈微囊性淋巴管瘤样或扩张的肺泡状，囊腔内可见云雾样或粉染颗粒，具有典型“肺水肿”样形态表现，以瘤体中央区域为著，可能系组织变性或细胞器发育不良，分界膜系统包括胞膜破裂脂质融合所致；(2)大量分支状毛细血管，壁较薄，缺乏平滑肌支撑，有时仅由一层内皮细胞构成，张力低，口径小，形成网络；(3)较成熟的脂肪细胞中散在不同成熟阶段的脂肪母细胞，多数为核端小空泡型及小印戒细胞型，核浓染，有压凹或形状不规则，轻度异型，核分裂象罕见.

因无特异性标记，只能通过排除法并结合特殊染色如油红O和苏丹Ⅳ等协助诊断. S-100常用来确定脂肪母细胞，但特异性较差. 本例S-100及vimentin阳性表达，诊断明确.

发生于小肠的MLS需要与以下病变相鉴别：(1)脂肪瘤：多位于小肠黏膜下，可多发，呈息肉状生长，肿瘤被覆小肠黏膜，一般包膜完整，切面黄色，质软，有油腻感. 镜下见小而不规则的脂肪小叶由粗细不等的纤维分隔，肿瘤性脂肪细胞分化良好，如果不是占据空间及完整包膜，几乎与正常脂肪细胞无异. 核位于细胞边缘，无异型及核分裂像. 有时基质呈黏液样，血管丰富，但不形成明显的丛状血管网. 最新研究表明[10]，MDM2检测有助于MLS与其他脂肪源性肿瘤相鉴别；(2)小肠转移性脂肪肉瘤[11]或肠外脂肪肉瘤累及小肠[12]：详细了解病史及影像学有助于鉴别. 转移者可多发，累计小肠者，肿瘤组织往往浸润浆膜并与之紧密黏连，从外及内，而小肠黏膜层一般无异常；(3)黏膜下脂肪黏液样变(mucoid degeneration)：病变无明显包膜，由成熟性脂肪组织伴黏液样变性为特征，缺乏脂肪母细胞；(4)脂肪瘤样脂肪肉瘤黏液变性可找到多泡状的脂肪母细胞；(5)小肠脂肪增生症(intestinal lipomatosis)：肠壁间质尤其是浆膜脂肪组织弥漫性增生，无明确包膜[13]，细胞分化成熟，无脂肪母细胞；(6)血管脂肪瘤：多发生于20岁左右男青年的前臂，局部有疼痛和压痛，可多发，瘤体直径多在2 cm以内，由成熟的脂肪细胞和簇状毛细血管构成，血管腔内多发性微血栓为本瘤的特征之一；(7)血管黏液瘤，该瘤好发于会阴及盆腔，血管无分支，血管壁常有厚的平滑肌，无脂肪母细胞；(8)黏液样胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumours, GIST)：虽可见广泛的黏液样改变，但肿瘤密集区主要由细长梭形细胞构成，边界清楚，胞质红染，核常位于中心，呈棒状，缺少脂肪母细胞及丛状毛细血管网. 免疫组织化学CD34、CD117及Dog-1[14]呈阳性；(9)低度恶性纤维黏液样肉瘤：肿瘤由纤维母细胞样细胞密集区及黏液样变性疏松区组成，梭形细胞胞质淡染，核细长，异型性不明显，常呈旋涡状排列. 肌源性标记物阳性而S-100阴性；(10)神经纤维瘤黏液变性. 腹膜后多见. 瘤细胞呈纤细的梭形，胞质少，核细长呈波浪状，染色质深，呈束状、平行状排列，偶见栅栏状排列，细胞疏密分布不均，有灶性黏液样间质. 虽S-100呈阳性，但同时Syn、CD56等神经内分泌标记物也阳性表达. 本例部位和形态学典型，免疫组织化学结果显示瘤细胞表达S-100及vimentin，不表达CD117、desmin、calponin及h-caldesmon，结果支持MLS.

黏液样脂肪肉瘤一般预后良好，少数病例可局部复发，文献报道MLS的5年生存率75%，复发率约12%[15]，仅个别出现转移[2,10,15]. 其发病部位、深度、大小及安全手术切缘情况等因素与肿瘤预后相关，其中最重要的因素是肿瘤发生部位，如发生于肢体和躯干浅表部位，广泛切除一般可治愈，而发生于深部组织(如腹膜后、腹腔和纵隔)则有复发的倾向. 在外检中如遇到反复复发的“脂肪瘤”要小心，以避免被其假良性形态所迷惑，如果伴有黏液变要想到MLS. 肿

瘤体积大、核分裂指数高被认为是预后不良的病理学独立指标. 手术为主辅以放化疗, 可提高疗效. 手术应至少切除肿瘤及其边缘2-3 cm以上的正常组织. 因MLS较少发生淋巴道转移, 一般不必行淋巴结清扫. 本例术后未行放化疗, 随访至今已历14 mo, 患者健在. 然而到目前为止, 由于文献报道较少, MLS的临床特点、生物学特性以及其与组织形态之间的关系等尚待进一步研究.

## 4 参考文献


1 Atik M, Whittlesey RH. Liposarcoma of jejunum. *Ann Surg* 1957; 146: 837-842 [PMID: 13479054 DOI: 10.1097/00000658-195711000-00018]

2 Mohandas D, Chandra RS, Srinivasan V, Bhaskar AG. Liposarcoma of the ileum with secondaries in the liver. *Am J Gastroenterol* 1972; 58: 172-176 [PMID: 5056514]

3 Wood DL, Morgenstern L. Liposarcoma of the ileocecal valve: a case report. *Mt Sinai J Med* 1989; 56: 62-64 [PMID: 2784186]

4 Bianchi E, De Monti M, Miani S, Stringhi E, Scorza R. [Malignant neoplasia of the small intestine. Apropos of 7 cases. Clinical discussion and review of the literature]. *Minerva Chir* 1998; 53: 289-298 [PMID: 9701984]

5 De Monti M, Mangoni I, Gobatti D, Ghilardi G, Scorza R. [Primary jejunal liposarcoma]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2000; 46: 119-122 [PMID: 16498358]

6 Atik M, Whittlesey RH. Liposarcoma of jejunum. *Ann Surg* 1957; 146: 837-842 [PMID:13479054 DOI: 10.1097/00000658-195711000-00018]

7 Christopher DM. Fletcher, Julis A. Bridge, Pancras C.W.Hogendoorn, Fredrik Mertens. WHO Classification of Tumours of Soft and Bone. WHO, 2013: 39-41

8 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (EDS). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon, 2010, 115-116

9 Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, Lui MY, Healey JH, Brennan MF, Woodruff JM, Jhanwar SC, Ladanyi M. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn* 2000; 2: 132-138 [PMID: 11229517]

10 Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 462-469 [PMID: 22301498 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182417330]

11 Shibata Y, Sato K, Kodama M, Nanjyo H. Metastatic liposarcoma in the jejunum causing intussusception: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 1129-1132 [PMID: 19039641 DOI: 10.1007/s00595-007-3748-5]

12 Wolfhagen FH, Mensing JW, Veen HF, Dees A. Late recurrence of liposarcoma simulating adenoma of the duodenum. *Neth J Med* 1999; 54: 231-234 [PMID: 10399451]

13 Suárez Moreno RM, Hernández Ramírez DA, Madrazo Navarro M, Salazar Lozano CR, Martínez Gen R. Multiple intestinal lipomatosis. Case report. *Cir Cir* 2010; 78: 163-165 [PMID: 20478119]

14 隋杏玲, 郝旺, 孙秀威. DOG1、CD117和PDGFRA在胃肠道间质瘤中的表达其相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19: 912-918

15 Haniball J, Sumathi VP, Kindblom LG, Abudu A, Carter SR, Tillman RM, Jeys L, Spooner D, Peake D, Grimer RJ. Prognostic factors and metastatic patterns in primary myxoid/round-cell liposarcoma. *Sarcoma* 2011; 2011: 538085 [PMID: 22190864 DOI: 10.1155/2011/538085]


编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

**• 消息 •**

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 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.

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 936-939
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 丹参多酚酸盐对溃疡性结肠炎的疗效

林 海, 董 云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐 燕

■背景资料
溃疡性结肠炎(UC)虽然表现为黏液脓血便, 但却往往合并血液高凝及血小板数目及活化增多. 丹参多酚酸盐为新一代活血化瘀药物, 不良反应少, 用于心脏及大脑缺血性疾病较多, 而目前探讨丹参多酚酸盐对UC的治疗作用的研究极少.

林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕, 山东省临沂市沂水中心医院消化内科 山东省临沂市 276400
林海, 主要从事消化系疾病的相关研究.
**作者贡献分布:** 此研究由林海、费志勇及陈兴田设计; 研究过程由林海、董云、王瑞武及徐燕完成; 数据分析由林海与陈庆法完成; 本论文写作由林海完成.
**通讯作者:** 林海, 276400, 山东省临沂市沂水县健康路17号, 临沂市沂水中心医院消化科. xiaolinhai139@163.com
电话: 0539-2251731-71739
收稿日期: 2012-11-10 修回日期: 2013-01-24
接受日期: 2013-03-15 在线出版日期: 2013-04-08

## Therapeutic effect of salvianolate against ulcerative colitis

Hai Lin, Yun Dong, Zhi-Yong Fei, Xing-Tian Chen, Rui-Wu Wang, Qing-Fa Chen, Yan Xu

Hai Lin, Yun Dong, Zhi-Yong Fei, Xing-Tian Chen, Rui-Wu Wang, Qing-Fa Chen, Yan Xu, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Yishui, Linyi 276400, Shandong Province, China
Correspondence to: Hai Lin, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Yishui, 17 Jiankang Road, Yishui County, Linyi 276400, Shandong Province, China. xiaolinhai139@163.com
Received: 2012-11-10 Revised: 2013-01-24
Accepted: 2013-03-15 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the correlation between changes in platelets and coagulation and disease severity in patients with ulcerative colitis (UC) and to investigate the therapeutic effect of salvianolate against UC.

**METHODS:** One hundred and ten patients with UC and 84 healthy controls were included in the study. Platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) were compared between UC patients and healthy controls. UC patients were randomly divided into a control group and a treatment group. The control group received only routine treatment, while the treatment group received both salvianolate and routine treatment. PLT, MPV, ESR, and CRP were compared between the two groups. Stool characters and colonoscopy performance were also observed to evaluate the treatment effect.

**RESULTS:** PLT in UC patients was superior to that in normal controls (292.0 ± 104.8 *vs* 217.2 ± 45.6), while MPV in UC patients was inferior to that in normal controls (9.1 ± 0.8 *vs* 10.5 ± 1.1, $P < 0.05$). PLT was higher in patients with severe disease than in those with mild disease (292.0 ± 104.8 *vs* 244.2 ± 74.8, $P < 0.05$). There was no significant difference in PLT between patients with mild and those with moderate disease (244.2 ± 74.8 *vs* 255.0 ± 52.3, $P > 0.05$), or between those with moderate and severe disease (255.0 ± 52.3 *vs* 292.0 ± 104.8, $P > 0.05$). There were significant differences in MPV (9.5 ± 0.6 *vs* 9.2 ± 0.6 *vs* 8.5 ± 1.0), ESR (6.1 ± 4.5 *vs* 17.1 ± 9.0 *vs* 30.0 ± 19.7), CRP (9.3 ± 4.3 *vs* 14.7 ± 9.8 *vs* 31.2 ± 21.0) between patients with mild, moderate and severe disease (all $P < 0.05$). PLT (218.0 ± 34.8 *vs* 245.0 ± 45.3), ESR (7.3 ± 5.1 *vs* 14.7 ± 4.7) and CRP (8.3 ± 3.7 *vs* 11.6 ± 6.4) were lower, but the effective rate (93.8% *vs* 75.0%) and MPV(10.1 ±1.0 *vs* 9.7±0.8) were higher in the treatment group than in the control group after therapy (all $P < 0.05$).

**CONCLUSION:** PLT and MPV can be used as markers for assessing the severity of UC. Treatment with salvianolate can improve the treatment effect of UC by reducing PLT number and activation and activating blood circulation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Platelet count; Mean platelet volume, Salvianolate

Lin H, Dong Y, Fei ZY, Chen XT, Wang RW, Chen QF, Xu Y. Therapeutic effect of salvianolate against ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 936-939
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/936.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.936

## 摘要

**目的:** 探讨溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血小板改变情况, 并观察丹参多酚酸盐对UC的治疗作用及对患者血小板计数(platelet count, PLT), 血小板平均体积(mean platelet volume, MPV), 及血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 血清C反应蛋白

■同行评议者
丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科

(C-reactive protein, CRP)的影响.

**方法:** 检测110例UC患者及84例健康者PLT、MPV、ESR、CRP, 并将80例UC患者随机分为对照组(常规治疗32例)和治疗组(常规治疗加丹参多酚酸盐50 mg静脉滴注48例), 比较两组治疗前后病情改善情况.

**结果:** UC患者PLT较健康对照者升高(292.0±104.8 *vs* 217.2±45.6, $P<0.05$), 而MPV较对照组降低(9.1±0.8 *vs* 10.5±1.1, $P<0.05$). 重度组UC患者较轻度组UC患者PLT升高(292.0±104.8 *vs* 244.2±74.8, $P<0.05$), 轻、中度组(244.2±74.8 *vs* 255.0±52.3, $P>0.05$)及中、重度组(255.0±52.3 *vs* 292.0±104.8, $P>0.05$) UC患者PLT无明显差异; 轻、中、重度组间MPV(9.5±0.6 *vs* 9.2±0.6 *vs* 8.5±1.0), ESR(6.1±4.5 *vs* 17.1±9.0 *vs* 30.0±19.7), CRP(9.3±4.3 *vs* 14.7±9.8 *vs* 31.2±21.0)差异均有统计学意义($P<0.05$). 治疗组的总有效率及完全缓解率均优于对照组(93.8% *vs* 75.0%, $P<0.05$). 两组治疗后治疗组PLT(218.0±34.8 *vs* 245.0±45.3), ESR(7.3±5.1 *vs* 14.7±4.7), CRP(8.3±3.7 *vs* 11.6±6.4)低于对照组, MPV高于对照组(10.1±1.0 *vs* 9.7±0.8, $P<0.05$).

**结论:** PLT、MPV可作为UC病情的评估指标, 丹参多酚酸盐通过降低PLT, 活化程度及活血化瘀而改进UC的治疗效果, 有必要对丹参多酚在UC治疗中的作用作进一步研究.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 溃疡性结肠炎; 血小板计数; 平均血小板体积; 丹参多酚酸盐**

**核心提示:** 丹参多酚酸盐提取工艺先进, 其中丹酚酸B含量超过80%. 本研究从丹参多酚酸盐活血化瘀, 降低血黏度, 抑制血小板聚集, 改善肠黏膜微循环方面探讨其对于溃疡性结肠炎的治疗作用.

林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕. 丹参多酚酸盐对溃疡性结肠炎的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 936-939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/936.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.936

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为结直肠非特异性炎性病变, 病因尚不完全清楚. 目前研究发现多数UC患者存在血小板和凝血机制改变[1]. 血小板活化增多及血液高凝导致的微循环障碍及微血栓形成是UC发病的机制之一[2]. 血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)变小可代表血小板活化, 但关于血小板计数(platelet count, PLT)及血小板活化改变与UC活动关系尚不完全明确. 丹参多酚酸盐具有降低血液黏度、改善微循环作用, 常用于冠心病、脑血管硬化等缺血性疾病的治疗, 但有关该药用于UC治疗的报道不多. 我们将丹参多酚酸盐用于UC患者的辅助治疗, 旨在探讨其在UC的治疗价值.

**■研发前沿**
UC为肠黏膜缺血性炎症, 应用活血化瘀及抗凝药物降低血黏度, 抑制血小板聚集, 从而改善肠黏膜循环, 促进肠黏膜修复成为近年来研究热点之一.

## 1 材料和方法

1.1 材料 110例活动期UC患者均来自我院消化内科住院患者, 并经肠镜及病理检查诊断明确, UC活动度评估采用临床活动度指数(clinical activity index, CAI), CAI评分≤4分为缓解期, >5分为活动期[3]. 年龄17-76岁(平均48.5岁±13.9岁, 诊断标准参考2007年中华医学会炎症性肠病诊断标准[4]. 即内镜下表现为肠黏膜充血水肿, 多发糜烂, 溃疡, 血管纹理不清. 活检病理符合UC表现. 排除服用对化验检查有影响的药物(包括阿司匹林、华法林、避孕药及中药等), 并除外导致血小板及凝血异常的疾病. 疾病程度按Truelove分级标准分为轻、中、重度3组[5]. 轻度37例(平均43.3岁±12.9岁). 中度48例(平均50.7岁±12.9岁), 重度25例(平均51.9岁±15.4岁).

1.2 方法

1.2.1 检测指标: 收集110例经肠镜及病理确诊的UC活动期患者及健康对照者84例, 常规方法化验UC患者及健康对照者PLT、MPV、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平.

1.2.2 治疗干预: 将80例UC患者随机分为对照组32例及治疗组48例, 两组在年龄、性别、病情及病变范围方面无统计学差异($P>0.05$). 对照组: 口服柳氮磺胺吡啶片(250 mg/片)1 g tid, 病变局限于直肠或乙状结肠者同时行地塞米松5 mg及锡类散1 g保留灌肠. 治疗组: 对照组治疗方法基础上加用丹参多酚酸盐50 mg静脉滴注(qd), 3 wk为一疗程. 治疗前后复查血常规, 血小板, 肝肾功, 电解质, 凝血常规, ESR, CRP, 并随时观察患者临床症状及大便改善情况. 1疗程后复查肠镜.

1.2.3 疗效判定: 完全缓解: 临床症状消失, 大便正常, 复查肠镜结肠黏膜正常, 溃疡愈合, 糜烂消失; 治疗有效: 临床症状消失, 大便基本正常, 复查肠镜结肠黏膜炎症轻微或假息肉形成; 无

**■相关报道**
Patel等应用氯吡格雷抗凝, 抗血小板聚集有助于减轻UC肠道炎症活动,并促进受损肠黏膜修复.

■应用要点
丹参多酚酸盐通过抑制血小板聚集, 抗氧化, 改善肠黏膜微循环作用而改善UC治疗的效果, 且不良反应少, 有必要对其做进一步研究.

表 1 活动期溃疡性结肠炎各组患者血小板计数、血小板平均体积、血沉和血清C反应蛋白的比较

| 分组 | *n* | 血小板计数 | 血小板平均体积(fl) | 血沉(mm/h) | 血清C反应蛋白(mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 轻度 | 37 | 244.2±74.8 | 9.5±0.6 | 6.1±4.5 | 9.3±4.3 |
| 中度 | 48 | 255.0±52.3 | 9.2±0.6 | 17.1±9.0[a] | 14.7±9.8[a] |
| 重度 | 25 | 292.0±104.8[c] | 8.5±1.0[ac] | 30.0±19.7[ac] | 31.2±21.0[ac] |

[a]*P*<0.05 *vs* 轻度组; [c]*P*<0.05 *vs* 中度组.

表 2 两组治疗后血小板计数、血小板平均体积、血沉和清C反应蛋白的比较

| 分组 | *n* | 血小板计数 | 血小板平均体积(fl) | 血沉(mm/h) | 清C反应蛋白(mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 48 | 218.0±34.8[a] | 10.1±1.0[a] | 7.3±5.1[a] | 8.3±3.7[a] |
| 对照组 | 32 | 245.0±45.3 | 9.7±0.8 | 14.7±4.7 | 11.6±6.4 |

[a]*P*<0.05 *vs* 对照组.

效: 临床症状, 大便及肠镜检查无改善.

**统计学处理** 应用SPSS16.0统计软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 比较采用*t*检验. 计数资料比较采用$\chi^2$检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 UC患者与健康者PLT、MPV、ESR、CRP比较 UC患者PLT较健康对照者升高(292.0±104.8 *vs* 217.2±45.6), MPV较对照组降低(9.1±0.8 *vs* 10.5±1.1), 差异均具有统计学意义(*P*<0.05). UC患者ESR为16.4 mm/h±14.3 mm/h, 而CRP为16.6 mm/h±14.6 mg/L.

2.2 不同病情UC患者MPV、PLT、ESR、CRP比较 重度组UC患者较轻度组UC患者PLT升高, 轻、中度组及中、重度组UC患者PLT均无明显差异(*P*>0.05); 各组间MPV、CRP、ESR差异均有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.3 临床疗效比较 48例治疗组患者中完全缓解者28例, 有效者17例, 总有效率93.8%, 而32例对照组患者中完全缓解者10例, 有效者14例, 总有效率75.0%, 两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.4 两组治疗后PLT、MPV、ESR和CRP比较 治疗组PLT、ESR、CRP高于对照组, MPV低于对照组(*P*<0.05, 表2).

## 3 讨论

黏液脓血便为UC患者活动期主要临床表现, 但研究发现多数UC患者却反而合并血液高凝及微循环高血栓形成状态. Graef通过对100例UC患者的尸解发现UC患者高凝及合并血栓的发生率多达39%. 既往有研究认为这种血液高凝状态与UC患者存在血小板活化, 纤维蛋白原及氧自由基形成增多相关, 但尚缺乏系统的研究. 我们研究发现活动期UC患者合并有PLT及活化增加, 与既往研究认为PLT及MPV可以作为评估UC活动度及严重程度的指标相一致[6,7]. 血小板数目及活化增加不仅可以引起血小板聚集, 阻塞肠道微循环, 还可引起肠黏膜缺血, 缺氧, 坏死导致血栓形成, 而且通过释放多种炎症因子, 如: 血小板因子4(platelet factor 4), 血小板活化因子(platelet-activating factor)等促进白细胞在炎症内皮细胞上沉积, 产生氧自由基等引起肠黏膜炎症损伤而诱发UC. 有关UC患者血小板异常的原因尚未完全明确, 我们考虑与下列因素可能相关: (1)UC患者黏液脓血便较多, 导致血容量减少, 血小板相对较高; (2)部分严重血便患者由于应用止血药, 而导致血液高凝及血小板异常; (3)各种肠道毒素及炎性细胞刺激血小板生成增多; (4)应用糖皮质激素患者也可因糖皮质激素刺激骨髓血小板生成及活化增加. 而对于MPV减小的机制, 目前认为与UC产血小板巨核细胞容积变小, 血小板颗粒内容物增加及血小板活化增多相关[7].

由于UC患者多合并明显血液高凝状态和微循环障碍, 且其脓血便因肠黏膜炎症及微血栓形成所致, 而非凝血机能下降所致, 因此改善UC患者血液高凝, 减少肠黏膜微血栓, 抑制血小板活化, 对于UC治疗具有较高价值.

既往已有应用丹参注射液活血化瘀, 降低血

小板活化以治疗UC的报道[8]. 但丹参类制剂由于存在有效成分不明确, 质量控制指标及安全难以规范等问题而导致不良反应增加[9]. 丹参多酚酸盐为丹参芬的混合药, 易溶于水, 由于提纯工艺先进且采用原瓶冻干技术, 其丹参最有效成分-丹酚酸B含量超过80%, 且不良反应明显减少. 本研究中所有应用丹参多酚酸盐的患者均无不良反应发生. 丹参多酚酸盐不仅具有活血化瘀, 降低血黏度, 抑制血小板聚集, 而且对胶原诱导的血小板释放5-羟色胺也有显著抑制作用, 从而改善肠黏膜微循环[10]. 此外丹参多酚具有调节机体免疫力, 以及通过增加肠黏膜超氧化物歧化酶活性, 从而清除肠黏膜细胞中的氧自由基, 抑制脂质过氧化, 稳定肠黏膜细胞通透性, 减少黏膜出血, 增强肠黏膜抗感染能力[11]. 我们研究发现丹参多酚酸盐治疗组较对照组治疗效果改善明显, 推测与丹参多酚酸盐通过抑制血小板聚集, 降低活化, 从而改善微血栓及血液高凝状态, 促进肠黏膜修复有关.

由于UC合并血小板及凝血异常, 目前不仅有应用中药活血化瘀改善肠黏膜循环的研究, 而且国内外亦有应用肝素、阿司匹林及氯吡格雷抗凝、抑制血小板聚集及活化而减少激素用量并促进UC受损肠黏膜修复的报道[12,13]. 因为抗凝, 抗血小板治疗一方面可以通过减轻组织淤血状态而使肠黏膜渗出减少, 促进溃疡, 糜烂愈合; 另一方面具有改善组织血供, 提供病变修复所需营养元素, 调节机体免疫力而辅助治疗UC, 但由于阿司匹林类药物对胃肠道黏膜具有损伤作用, 有关此类药物在UC中的应用仍有争议[14].

总之, 丹参多酚酸盐可以通过降低血液黏度及血细胞聚集性, 通畅血流, 改善病变肠黏膜血供, 减少炎症渗出, 调节机体免疫功能而促进溃疡修复. 但有关此类抗凝, 抗血小板, 活血化瘀类药物的应用, 目前尚缺乏统一认识, 需进一步探索研究[15].

## 4 参考文献


1 施斌斌, 黄重发, 朱清. 溃疡性结肠炎的临床及内镜特点分析120例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1951-1953

2 Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812 [PMID: 16937461]

3 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86 [PMID: 2563951 DOI: 10.1136/bmj.298.6666.82]

4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学 2007; 22: 488-495

5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656 DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041]

6 Järemo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996; 75: 560-561 [PMID: 8743178]

7 Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781 [PMID: 11280550 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03621.x]

8 孙建顺, 樊慧丽, 张长庚. 丹参合用柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者血液流变学的影响及疗效观察. 临床消化病杂志 2006; 18: 106-107

9 麦荣国, 覃彪民. 丹参注射液不良反应因素探析. 中国医药指南 2011; 9: 11-12

10 张连峰, 刘继周. 丹参对溃疡性结肠炎病人血小板功能的影响. 中华消化杂杂 2002; 22: 383-384

11 范雪亮. 丹参多酚酸盐药理及临床应用. 中国医药 2012; 7: 1343-1344

12 徐德亮, 穆平, 沙士义, 王雪萍, 金廷, 刘云涛. 溃疡性结肠炎血液流变学及抗凝治疗的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 413-415

13 Patel SH, Rachchh MA, Jadav PD. Evaluation of anti-inflammatory effect of anti-platelet agent-clopidogrel in experimentally induced inflammatory bowel disease. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 744-748 [PMID: 23248405 DOI: 10.4103/0253-7613.103278]

14 Yi F, Xia B. Aspirin use and development of inflammatory bowel disease: confounding or causation? *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1350-1351; author reply 1351 [PMID: 22085378 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04872.x]

15 Stadnicki A. Involvement of coagulation and hemostasis in inflammatory bowel diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 659-669 [PMID: 22272910]


**■同行评价**

本文以UC合并血小板和凝血机制改变为靶点研究丹参多酚酸盐在UC治疗中的作用有一定意义.

编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 940-944
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 免疫微生态营养替代传统肠道准备在微创治疗结直肠癌中的应用

丁宏达, 苏 琪, 殷红专

■背景资料
目前国内主要采用3 d法进行肠道准备, 然而传统方式虽然减少了肠道内的细菌数量, 但同时也丢失了大量水分, 造成肠道内菌群失调, 损伤肠道黏膜屏障. 如何寻找既能保证肠道准备的效果, 又能减少水分的大量流失及术后肠道菌群失调, 又能保护肠道屏障功能的肠道准备方法, 具有非常重要的意义.

丁宏达, 苏琪, 殷红专, 中国医科大学附属盛京医院第八普通外科 辽宁省沈阳市 110004
丁宏达, 硕士, 主要从事结直肠肿瘤的治疗及肠道准备方面的研究.
**作者贡献分布**: 丁宏达与苏琪对此文所作贡献均等; 此课题由丁宏达与苏琪设计; 研究过程由丁宏达与殷红专操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由苏琪提供; 数据分析由丁宏达完成; 本论文写作由丁宏达完成.
**通讯作者**: 苏琪, 教授, 主任医师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院. suqi100@hotmail.com
收稿日期: 2013-01-23 修回日期: 2013-03-05
接受日期: 2013-03-21 在线出版日期: 2013-04-08

## Use of immune micro-ecological nutrition as an alternative to traditional bowel preparation in minimally invasive treatment of colorectal cancer

Hong-Da Ding, Qi Su, Hong-Zhuan Yin

Hong-Da Ding, Qi Su, Hong-Zhuan Yin, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Correspondence to: Qi Su, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. suqi100@hotmail.com
Received: 2013-01-23 Revised: 2013-03-05
Accepted: 2013-03-21 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of immune micro-ecological nutrition as a bowel preparation method on postoperative inflammatory reaction and immune condition in patients with colorectal cancer after laparoscopic radical resection.

**METHODS:** Sixty patients with colorectal cancer were randomly divided into either a trial group or a control group. Three-day conventional bowel preparation was administered in the control group, while immune micro-ecological nutrition was administered in the trial group. Quality of the preparation was estimated during operation. Intestinal flora in the stool, lymphocyte count, immune globulins, and serum C-reactive protein were measured before and 5 d after the operation. Meanwhile, the time required for intestinal function recovery and incidence of postoperative complications were recorded.

**RESULTS:** Good and excellent bowel preparation was achieved in 90% of patients in the trial group and in 93% of patients in the control group. There was no significant difference between the trial and control groups in the bowel clear effect. Preoperative intestinal flora, lymphocyte count, serum immunoglobulin and complement in blood showed no significant differences between the two groups. Postoperative lymphocyte count (1.40 ± 0.44 *vs* 1.15 ± 0.40, $P < 0.05$), immune globulins IgG (9.32 ± 2.11 *vs* 8.10 ± 2.34, $P < 0.05$), IgA (1.95 ± 0.31 *vs* 1.78 ± 0.27, $P < 0.05$), IgM (1.45 ± 0.45 *vs* 1.22 ± 0.51, $P < 0.05$), serum C3 (1.62 ± 0.27 *vs* 1.45 ± 0.24, $P < 0.05$) and C4 (0.87 ± 0.11 *vs* 0.71 ± 0.12, $P < 0.05$) were significantly higher in the trial group than in the control group, while postoperative serum C-reactive protein was significantly lower in the trail group than in the control group (16.0 ± 2.3 *vs* 18.2 ± 2.9, $P < 0.05$). The time required for intestinal function recovery was significantly shorter in the trial group than in the control group. The incidence of anastomotic fistula showed no statistical difference between the two groups.

**CONCLUSION:** Immune micro-ecological nutrition as a bowel preparation method is effective and feasible in reconstructing postoperative intestinal flora, recovering postoperative intestinal function, diminishing early postoperative inflammatory reaction and building up patients' immune function.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Colorectal tumor; Laparoscopic; Bowel preparation; Immune micro-ecological nutrition

Ding HD, Su Q, Yin HZ. Use of immune micro-ecological nutrition as an alternative to traditional bowel

■同行评议者
任晓峰, 教授, 东北农业大学动物医学学院微生物室; 李君文, 研究员, 军事医学科学院卫生学环境医学研究所

preparation in minimally invasive treatment of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 940-944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/940.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.940

## 摘要

**目的:** 观察免疫微生态营养作为肠道准备方法的有效性及患者术后炎症反应及免疫状态.

**方法:** 将60例行择期腹腔镜结直肠癌根治性手术的患者随机分为试验组30例和对照组30例. 对照组采用传统的3 d肠道准备方法, 试验组在术前3 d给予患者免疫微生态营养. 术前1 d晚间给予患者恒康正清(聚乙二醇电解质)按说明书配置3 000 mL液体导泻. 术后接受等氮量等热卡营养支持. 术前3 d及术后第1次排便检测粪便中肠道菌群, 术中观察肠道清洁度, 检测术前及术后第5天淋巴细胞计数, 免疫球蛋白IgG、IgA、IgM, 血清补体C3、C4及血清C反应蛋白浓度; 观察术后白细胞计数恢复正常时间、排气时间及吻合口瘘等发生情况.

**结果:** 经过统计学计算, 试验组和对照组清肠效果的优、良率分别为90%和93.3%, 无显著性差异. 术前肠道菌群比例, 淋巴细胞计数, 血清免疫球蛋白, 血清补体及血清C反应蛋白浓度等指标均无显著性差异.术后第5天淋巴细胞计数试验组(1.40±0.44)高于对照组(1.15±0.40). 免疫球蛋白试验组IgG(9.32±2.11)、IgA(1.95±0.31)、IgM(1.45±0.45)明显高于对照组IgG(8.10±2.34)、IgA(1.78±0.27)、IgM(1.22±0.51), 血清补体试验组C3(1.62±0.27)和C4(0.87±0.11)明显高于对照组C3(1.45±0.24)和C4(0.71±0.12), 以上数据差异均有统计学意义($P<0.05$). 血清C反应蛋白浓度术后试验组(16.0±2.3)明显低于对照组(18.2±2.9), 差异有统计学意义($P<0.05$). 术后患者白细胞计数恢复正常时间及排气时间较对照组明显提前, 感染发生例数试验组少于对照组($P<0.05$). 吻合口瘘情况试验组与对照组无统计学差异.

**结论:** 免疫微生态营养作为肠道准备方法有效可行. 益于术后重建肠道菌群, 且有利于结直肠癌术后肠道功能的保护及恢复, 减少术后早期炎性反应, 改善患者免疫功能.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 结直肠肿瘤; 腹腔镜; 肠道准备; 免疫微生态营养**

**核心提示:** 免疫微生态营养(益生菌、谷氨酰胺、肠内营养)代替传统肠道准备方法有效可行. 证明其在有效性及安全性的前提下, 益于术后重建肠道菌群, 且有利于结直肠癌术后肠道功能的保护及恢复, 减少术后早期炎性反应, 改善患者免疫功能.

丁宏达, 苏琪, 殷红专. 免疫微生态营养替代传统肠道准备在微创治疗结直肠癌中的应用. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 940-944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/940.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.940

**■研发前沿**
近期国内学者对传统肠道准备方法提出质疑. 目前很多研究证实免疫微生态营养可以调节肠道内微生态环境, 有助于术后肠道菌群重建, 维持肠黏膜的结构和功能, 提高肠道免疫功能. 因此使用免疫微生态营养代替传统肠道准备成为目前研究的热点之一.

## 0 引言

目前国内主要采用3 d法进行肠道准备, 主要包括药物肠道准备和机械肠道准备. 前者主要包括术前3 d口服抗生素, 减少肠道内的菌群. 后者包括口服泻药导泻及不同形式的机械性灌肠. 然而传统方式虽然减少了肠道内的细菌数量, 但同时也丢失了大量水分, 造成肠道内菌群失调, 损伤肠道黏膜. 免疫微生态营养包括益生菌, 谷氨酰胺及肠内营养. 益生菌可以调节肠道内微生态环境, 有助于术后肠道菌群重建. 谷氨酰胺可以维持肠黏膜结构和功能, 提高肠道免疫功能. 肠内营养可以提供机体所需的能量及营养物质, 纠正患者负氮平衡. 本研究的目的旨在寻找更加合理的肠道准备方式, 既能达到手术的要求, 又能利于术后重建肠道菌群, 减少术后的早期炎性反应, 改善患者的免疫功能.

## 1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)2011-03/2011-07中国医科大学附属盛京医院住院并根据WTO诊断标准诊断结直肠癌患者; (2)行限期腹腔镜结直肠癌根治术. 排除标准: (1)有炎性肠病史; (2)严重心、肝、肾功能不全; (3)合并急性肠梗阻、穿孔、出血; (4)术中发现肿瘤腹腔广泛转移、严重浸润、无法切除者. 按上述标准, 60例病例纳入本研究. 其中男37例, 女23例. 年龄44-78岁, 中位年龄63岁. 所有患者均未接受围手术期放化疗治疗. 两组病例随机分为试验组30例, 对照组30例. 两组患者性别, 年龄, 术前营养状态等无显著性差异($P>0.05$), 因此具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 对照组按传统术前肠道准备方法. 术前第3天无渣半流质饮食, 术前第1和第2天全流质饮食. 术前3 d内每天番泻叶9 g泡饮, 术前4 h口服20%甘露醇250 mL加0.9%生理盐水1 000 mL, 术前晚、术日清晨行清洁灌肠. 试验

■创新盘点
本文通过免疫微生态营养代替传统肠道准备方法，检测术后患者免疫状态，炎症反应指标及观察患者术后恢复情况，从临床角度寻找到更加合理的肠道准备方式，既能达到手术的要求，又能利于术后重建肠道菌群，减少术后早期炎性反应，改善患者的免疫功能.

表 1 两组患者免疫状态指标的变化 (mean ± SD, g/L)

| 分组 | C3 | C4 | IgA | IgG | IgM |
|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | | | | | |
| 术前 | 1.95 ± 0.32 | 0.95 ± 0.27 | 2.20 ± 1.01 | 10.52 ± 1.97 | 1.52 ± 0.34 |
| 术后5 d | 1.62 ± 0.27 | 0.87 ± 0.11 | 1.95 ± 0.31 | 9.32 ± 2.11 | 1.45 ± 0.45 |
| 对照组 | | | | | |
| 术前 | 2.05 ± 0.45 | 0.90 ± 0.17 | 2.11 ± 1.08 | 10.32 ± 2.03 | 1.47 ± 0.35 |
| 术后5 d | 1.45 ± 0.24 | 0.71 ± 0.12 | 1.78 ± 0.27 | 8.10 ± 2.34 | 1.22 ± 0.51 |

组采用免疫微生态营养，包括术前3 d给予患者益生菌制剂(长型双歧杆菌，保加利亚乳杆菌，嗜热链球菌)4片，3次/d，谷氨酰胺制剂10 g，3次/d，口服肠内营养制剂. 于术前1 d下午5 h起禁饮食. 开始服用恒康正清(复方聚乙二醇电解质，江西恒康药业有限公司)，按说明书配置3 000 mL溶液. 首次服用600-1 000 mL，之后每隔10-15 min服用1次. 250 mL/次，直到排出水样清便. 两组具有同年资医师完成腹腔镜结直肠癌根治手术. 术后给予等氮量及等热量营养支持.

1.2.2 肠道清洁度：术中由手术组成员观察肠道清洁度. 根据术中肠腔内清洁程度分为优(肠腔内清洁，基本无粪水，肠管塌陷)、良(肠腔内有少量粪水，基本无胀气)、中(肠腔内有少量稀便或较多粪水)、差(肠腔内有大量粪便)4级.

1.2.3 实验室指标：术前及术后第5天淋巴细胞计数，免疫球蛋白IgG、IgA、IgM，血清补体C3、C4，C反应蛋白.

1.2.4 临床一般症状及并发症的观察：观察项目主要包括：(1)患者术后白细胞计数恢复正常时间及第一次排气时间；(2)患者感染及吻合口瘘的发生情况；(3)各组术后第1次排便后粪检，观察菌群比例，判断菌群失调情况.

**统计学处理** 采用SPSS20.0统计软件，进行统计分析，所有计量数据以mean±SD表示，经方差齐性检验为方差齐性则选用因素方差分析(ANOVA)求$F$值，多样本$t$检验. 对于构成比采用$\chi^2$检验. $P<0.05$为差异有显著意义.

## 2 结果

2.1 术中肠道清洁度观察 试验组清肠效果优者21例，良者6例. 对照组优者23例，良者5例. 二者清肠效果优良率分别为90.0%和93.3%. 两组直接差别无统计学意义($P>0.05$).

2.2 两组患者营养前后实验室指标的变化 术前两组患者血清补体水平及免疫球蛋白水平无显著性差异，术后第5天检测血清补体C3、C4及免疫球蛋白水平试验组均较对照组有明显升高，差异具有统计学意义($P<0.05$，表1).

术前两组菌群比例(杆菌/球菌)无明显差异，术后均有所降低，术后第5天试验组较对照组有明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)两组患者术前淋巴细胞计数及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)均无明显差异，术后第5天检测两组淋巴细胞计数均较术前有所下降，但试验组比对照组有明显升高. CRP值两组较术前均有升高，术后第5天检测试验组较对照组明显下降，差异具有统计学意义($P<0.05$，表2).

2.3 两组患者临床观察指标的变化 两组患者术后恢复及并发症情况. 试验组患者术后白细胞计数恢复正常时间及排气时间均较对照组提前，差异具有统计学意义($P<0.05$). 术后感染病例数试验组较对照组降低. 术后吻合口瘘发生情况试验组与对照组无显著性差异(表3).

## 3 讨论

结直肠手术术前要行肠道准备，国内大多数医院依然采用以术前口服抗生素及番泻叶加甘露醇为主的3 d法肠道准备，然而过度的口服抗生素及导泻会杀死肠道内大部分正常菌群，导致肠道菌群失调，破坏肠道黏膜屏障，损伤肠道免疫功能[1]. 国外于20世纪90年代已开始使用1 d法肠道准备[2]. 主要泻药为磷酸钠和聚乙烯甘醇，不进行机械性灌肠，由于减少了饮食控制时间及过度的灌肠，有助于减轻肠道黏膜屏障的损伤[3]. 国内有学者[4]研究证实术前不给予患者口服抗生素进行肠道准备可以避免肠道菌群失调、损害肠屏障功能而导致细菌易位，从而降低术后感染性并发症发生率. 本试验在国外1 d法肠道准备基础上进行改良，通过术前3 d给予患者免疫微生态营养代替传统肠道准备中口服抗生素，术前1 d给予患者口服恒康正清，主要成分为聚乙二醇电解质，不进行机械性灌肠，术中观察肠道清洁情况及术后吻合口瘘情况.

表 2 两组患者肠道菌群及炎症反应指标的变化 (mean ± SD)

| 分组 | 杆菌/球菌比例(%) | 淋巴细胞计数(×$10^9$/L) | C反应蛋白(mg/L) |
|---|---|---|---|
| 试验组 | | | |
| 术前 | 8.05 ± 0.45 | 1.52 ± 0.35 | 7.90 ± 2.10 |
| 术后第5天 | 7.95 ± 0.32 | 1.40 ± 0.44 | 16.0 ± 2.30 |
| 对照组 | | | |
| 术前 | 7.80 ± 0.42 | 1.50 ± 0.45 | 8.50 ± 3.10 |
| 术后第5天 | 5.20 ± 0.35 | 1.15 ± 0.40 | 18.2 ± 2.90 |

表 3 两组患者临床观察指标的变化

| 分组 | 白细胞计数恢复正常时间(d) | 排气时间(d) | 感染数*n*(%) | 吻合口瘘 *n*(%) |
|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 5.10 ± 1.34 | 2.70 ± 0.54 | 1( 3.3) | 1 |
| 对照组 | 6.30 ± 1.11 | 3.50 ± 0.60 | 3( 10) | 1 |

**■应用要点**

本文通过使用免疫微生态营养代替传统的肠道准备方法, 避免了传统肠道准备的机械灌肠和腹泻对肠道黏膜上皮直接的刺激和破坏, 维护了肠道微生态环境, 从而一定程度上保护了肠黏膜屏障, 对减轻术后早期全身炎性反应及加快肠道免疫功能的恢复起到了积极的作用, 对于指导术前肠道准备方式及围手术期营养支持具有重要的意义.

肠道菌群移位最主要特点为包括双歧杆菌和乳杆菌在内的厌氧菌数量的减少, 结直肠杆菌的大量繁殖, 容易造成炎症反应和代谢紊乱[5]. 要阻断或降低全身炎症反应及高分解代谢, 首先必须预防并及时纠正菌群紊乱. 益生菌能通过与肠上皮细胞的特异性受体结合, 有序地定植在肠上皮细胞表面, 构成有层次的厌氧菌膜, 并与其他厌氧菌一起构成膜菌群, 一方面起占位性保护作用, 保护肠黏膜免受其他病原菌的黏附和入侵; 另一方面, 通过产生有机酸、过氧化氢等其他物质, 抑制病原菌的黏附、生长和繁殖, 从而发挥屏障效应. 另外, 益生菌还能以争夺营养和分泌有毒代谢产物的方式, 抑制其他有害的细菌在肠道中过度繁殖, 并通过竞争性占位抑制其他有害菌结合到黏膜表面[6]. Rayes等[7]研究显示, 免疫微生态营养可明显改善内毒素休克状态下的肠黏膜功能损伤, 有效地降低门静脉血内毒素的水平、肠道细菌易位率和肝移植术后的感染率. Nomura等[8]研究发现. 试验组在给予益生菌制剂后. 术后感染并发症明显低于对照组(23% *vs* 53%, $P$ = 0.02). Cano等[9]实验结果显示, 乳酸菌能有效地抑制鼠伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、产气荚膜梭菌、艰难梭菌等致病菌的繁殖, 国内学者[10]研究发现, 肠内免疫微生态营养可通过减轻肠道内毒素易位, 减轻全身性炎症反应.

谷氨酰胺目前认为是一种条件必须氨基酸, 既能为氨基酸、蛋白质、核酸提供氮源, 又能被氧化释放能量. 如果机体持续处于应激状态, 例如创伤、感染、烧伤、大手术、放化疗等, 体内谷氨酰胺消耗大于合成, 如果外源性谷氨酰胺补充不足, 机体就会处于谷氨酰胺缺乏状态, 对机体造成各方面的损伤[11]. 谷氨酰胺通过对肠黏膜细胞和组织的保护作用, 抗炎和免疫调节作用, 对组织代谢的维护作用, 抗氧化损伤作用以及减少诱生型一氧化氮合成酶表达等机制产生对肠屏障功能的保护[12]. Kozar等[13]通过空肠结扎与缺血/再灌注模型发现谷氨酰胺组减少肠黏膜损伤, 保持较完整的肌动蛋白骨架, 较高的组织ATP水平及较低的肠黏膜通透性. Melis等[14]研究发现, 谷氨酰胺对免疫系统以及维护正常的肠黏膜屏障功能起着重要的作用. 其不仅可保护机体免疫细胞, 补充外源性Gin, 促进蛋白质合成, 减轻肌肉蛋白分解, 改善氮平衡, 而且还可减少药物对肝的损伤.

结直肠癌的患者术前通常存在不同程度的营养不良及负氮平衡, 有的患者C反应蛋白水平高于正常, 加上手术及围手术期的处理, 可以加重患者的应激反应. 术前给予肠内营养能够最大程度上纠正负氮平衡, 保证患者术前能量及营养成分的供应并可以维持肠黏膜细胞结构和功能的完整性, 维护肠黏膜屏障, 减少肠源性感染的发生, 减轻肝负担, 刺激消化液和胃肠道激素分泌, 促进胆囊收缩, 增加内脏血流, 使代谢更合理, 有利于减轻术后应激反应[15-18].

总之, 应用免疫微生态营养代替传统3 d法肠道准备, 在保证其有效性及安全性的前提下, 避免了传统肠道准备的机械灌肠和腹泻对肠道黏膜上皮直接的刺激和破坏, 维护了肠道微生态环境, 从而一定程度上保护了肠黏膜屏障, 对

■同行评价
本文目的明确，实验方法合理，获得的结论对指导临床围手术期治疗和术后用膳具有一定的指导意义.

减轻术后早期全身炎性反应及加快肠道免疫功能的恢复起到了积极的作用.

## 4 参考文献


1 谢松, 孟荣贵, 于恩达, 崔龙, 傅传刚, 王靖, 王颢, 喻德洪. 选择性结直肠手术前三种肠道准备方案的对照研究. 中华普通外科杂志 2002; 17: 69-71

2 Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 11-30 [PMID: 10659341 DOI: 10.1007/978-1-4615-4143-1_2]

3 Nichols RL, Smith JW, Garcia RY, Waterman RS, Holmes JW. Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 609-619 [PMID: 9145734 DOI: 10.1093/clind/24.4.609]

4 陈侃, 季巧金, 王时南. 大肠癌术前肠道准备临床研究. 中国实用外科杂 2007; 27: 893-894

5 Alverdy JC, Spitz J, Hecht G, Ghandi S. Causes and consequences of bacterial adherence to mucosal epithelia during critical illness. *New Horiz* 1994; 2: 264-272 [PMID: 7922452]

6 秦环龙, 梁勇. 肠道微生态变化及临床应用. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 1237-1241

7 Rayes N, Seehofer D, Müller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. [Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 869-876 [PMID: 12436353 DOI: 10.1055/s-2002-35259]

8 Nomura T, Tsuchiya Y, Nashimoto A, Yabusaki H, Takii Y, Nakagawa S, Sato N, Kanbayashi C, Tanaka O. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 661-663 [PMID: 17591036]

9 Cano PG, Perdigón G. Probiotics induce resistance to enteropathogens in a re-nourished mouse model. *J Dairy Res* 2003; 70: 433-440 [PMID: 14649414 DOI: 10.1017/S0022029903006472]

10 白黎智, 康利民, 路小光, 康新, 范治伟, 纪春阳. 肠内免疫微生态营养对重症急性胰腺炎肝损害的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 616-620

11 喻文立. 谷氨酰胺的肠屏障保护功能研究进展. 中国医药 2007; 2: 316-318

12 Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 142-148 [PMID: 16543791 DOI: 10.1097/01.ccx.0000216582.87674.a4]

13 Kozar RA, Schultz SG, Bick RJ, Poindexter BJ, DeSoignie R, Moore FA. Enteral glutamine but not alanine maintains small bowel barrier function after ischemia/reperfusion injury in rats. *Shock* 2004; 21: 433-437 [PMID: 15087819 DOI: 10.1097/00024382-200405000-00006]

14 Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 59-70 [PMID: 15090905 DOI: 10.1097/00075197-200401000-00011]

15 Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358: 1487-1492 [PMID: 11705560 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06578-3]

16 梁秋实, 赵滢, 王强. 谷氨酰胺强化早期肠内营养对胃癌患者术后营养及免疫功能的影响. 山东医药 2009; 49: 46-48

17 赵宗刚, 詹文华, 彭俊生, 尹勇, 赵晓雷. 肠内营养制剂在结直肠癌术前肠道准备中的应用. 肠外与肠内营养 2004; 11: 174-176

18 陈思曾, 刘新, 林永堃, 黄宏双. 术后早期肠内营养对结直肠癌患者营养状态、免疫功能及应激反应的影响. 福建医科大学学报 2007; 41: 264-267


编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

# 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): 945-950
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床经验 CLINICAL PRACTICE

# 系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻的临床特点及预后

杨 敏, 梁胜翔, 周润华, 莫汉有

杨敏, 周润华, 莫汉有, 桂林医学院附属医院风湿免疫科 广西壮族自治区桂林市 541001
梁胜翔, 空军空降兵学院门诊部 广西壮族自治区桂林市 541003
杨敏, 主治医师, 主要从事风湿免疫病的基础与临床研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81160376
广西壮族自治区卫生厅课题基金资助项目, No. Z2010303
**作者贡献分布**: 本课题由杨敏、周润华及莫汉有共同设计; 研究过程由杨敏、梁胜翔、周润华及莫汉有完成; 资料收集整理与数据统计由梁胜翔完成; 本论文写作由杨敏完成.
**通讯作者**: 莫汉有, 教授, 主任医师, 541001, 广西壮族自治区桂林市秀峰区乐群路15号, 桂林医学院附属医院风湿免疫科. liangyangmin@163.com
电话: 0773-2815170
收稿日期: 2013-02-24 修回日期: 2013-03-13
接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-08

## Clinical characteristics and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with intestinal pseudo-obstruction

Min Yang, Sheng-Xiang Liang, Run-Hua Zhou, Han-You Mo

Min Yang, Run-Hua Zhou, Han-You Mo, Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Sheng-Xiang Liang, Outpatient Department, Air Force Airborne Academy, Guilin 541003, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81160376; the Scientific Research Foundation of Health Department of Guangxi Province, No. Z2010303
Correspondence to: Han-You Mo, Professor, Chief Physician, Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, 15 Lequn Road, Xiufeng District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liangyangmin@163.com
Received: 2013-02-24 Revised: 2013-03-13
Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the clinical data for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with intestinal pseudo-obstruction (IPO) to improve the understanding of this condition.

**METHODS:** The clinical data for eight patients with SLE with IPO were retrospectively reviewed to analyze the clinical manifestations, auxiliary examination, therapy and prognosis of this disease.

**RESULTS:** There were 1 male and 7 females. The average age at the onset of disease was 35 years (range 20-52). The average course from initiation of clinical symptoms to diagnosis was 36 mo. Two patients with intestinal obstruction as the first presentation were misdiagnosed with ulcerative colitis and enteritis, respectively. Six (6/8) cases had renal involvement, 5 (5/8) had hematological system involvement, 5 (5/8) had skin abnormality, and 4 (4/8) had cardiovascular system involvement. Four (4/8) cases had cholecystitis, 4 (4/8) had gastrointestinal bleeding, 4 (4/8) had ascites, and 1 (1/8) had central nervous system involvement. All cases (8/8) were positive for ANA and had hypocomplementemia and higher erythrocyte sedimentation rate. Six (6/8) cases were positive for anti-dsDNA. Glucocorticoid was used for therapy in 6 (6/8) cases and all of them got recovered. There were 2 (2/8) deaths, one for intestinal perforation and the other for surgical intervention.

**CONCLUSION:** IPO is one of the most serious complications of SLE, which is usually associated with multisystem involvement. People with SLE would encounter with abnormalities in immunologic tests. Early diagnosis and timely use of glucocorticoid are of great importance in controling the disease, improving prognosis, and avoiding inappropriate surgical intervention.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Lupus erythematosus; Systemic; Intestinal pseudo-obstruction

Yang M, Liang SX, Zhou RH, Mo HY. Clinical characteristics and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus with intestinal pseudo-obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(10): 945-950 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/945.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.945

## 摘要

**目的**: 分析系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并假性肠梗阻(intestinal

**■背景资料**
假性肠梗阻是系统性红斑狼疮较少见的并发症之一, 系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻发病急、进展快, 可出现肠穿孔等严重并发症而危及患者生命. 感染是其死亡的主要原因, 尤其是行手术治疗的患者, 病死率更高.

**■同行评议者**
姚登福, 教授, 南通大学附属医院; 周翔宇, 副主任医师, 泸州医学院附属医院血管甲状腺外科; 蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

■研发前沿
系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻在临床上容易误诊, 除合并有肠穿孔外, 手术治疗效果并不理想. 如何早期诊断避免漏诊及误诊, 并早期使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗, 是目前研究的焦点.

pseudo-obstruction, IPO)患者的临床病例资料, 提高临床医生尤其是消化内科及外科医生对本病的认识.

**方法:** 收集8例SLE合并肠梗阻患者的临床资料, 并对其临床表现、辅助检查、治疗及预后等特点进行回顾性分析.

**结果:** 8例患者中男1例, 女7例, 发病年龄20-52岁, 平均35岁, 平均病程36 mo. 以肠梗阻为首发症状者2例(2/8), 入院前被误诊为急性肠炎和溃疡性结肠炎. 8例患者中肾脏累及者6例(6/8), 血液系统累及者5例(5/8), 皮肤病变5例(5/8), 循环系统累及者4例(4/8), 胆囊炎4例(4/8), 消化道出血4例(4/8), 腹水4例(4/8), 中枢神经系统累及者1例(1/8). 8例患者中抗核抗体(+)8例(8/8), 抗dsDNA抗体(+)6例(6/8), 所有病例均有补体水平下降及血沉升高(8/8). 8例患者中6例使用糖皮质激素治疗均好转出院, 死亡2例, 1例并发肠穿孔死亡, 1例行剖腹探查并部分小肠切除术, 术后死亡.

**结论:** IPO是SLE严重的并发症之一, 常伴有其他脏器受累, 免疫学检查多有异常. 早期诊断并及早使用肾上腺糖皮质激素干预治疗对于控制病情及改善预后很重要, 可避免不必要的手术治疗.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词: 红斑狼疮; 系统性; 假性肠梗阻**

**核心提示:** 免疫相关及影像学检查, 可避免对系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻患者误诊及漏诊. 早期使用肾上腺皮质激素及加用免疫抑制剂是治疗关键, 应尽量避免不必要的手术干预.

杨敏, 梁胜翔, 周润华, 莫汉有. 系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻的临床特点及预后. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 945-950 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/945.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.945

## 0 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统、多器官损害为特征的自身免疫病, 以肾脏、心、肺、血液系统等损害常见. 假性肠梗阻(intestinal pseudo obst ruction, IPO)是SLE较少见的并发症之一, 国内外仅见少量文献报道[1-7]. SLE合并IPO发病急、病情进展快, 可出现肠穿孔等严重并发症而危及生命[8]. 早期诊断, 并采取及时有效的处理是控制病情的关键, 可避免不必要的外科手术治疗, 明显降低病死率[9]. 本研究回顾性总结8例SLE合并IPO患者的临床资料, 分析其临床特征, 总结其治疗方法, 以引起临床医生尤其是消化内科及外科医生对本病的重视, 提高对本病的诊治水平.

## 1 材料和方法

1.1 材料 采用回顾性研究方法, 收集2006-07/2012-07在桂林医学院附属医院消化内科、胃肠外科及风湿科诊治的患者资料, 最后确诊SLE合并IPO并随后在风湿科门诊随访的患者8例.

1.2 方法

1.2.1 病例入选标准: 同时符合SLE及IPO诊断分类标准, SLE诊断符合1982年美国风湿病学会修订的SLE分类标准[10], IPO的诊断标准包括临床上有肠梗阻的症状和体征、腹平片证实有肠梗阻、有关检查排除了机械性肠梗阻[11].

1.2.2 病例剔除标准: 排除合并其他结缔组织病和恶性肿瘤, 排除既往有腹部手术病史者, 病例资料不完整及失访的患者.

1.2.3 记录内容: 患者一般情况、临床症状及体征、血清学及影像学检查、胃肠镜及病理结果, 治疗方案及随访资料.

## 2 结果

2.1 患者一般情况 女7例, 男1例, 年龄20-52岁, 平均35岁, 病程6 mo-8年, 平均36 mo.

2.2 临床表现

2.2.1 首发表现: 2例以肠梗阻为首发症状, 另外6例分别有2例发热、2例蛋白尿、1例关节痛、1例面部红斑为首发症状, 其后在病程中出现肠梗阻表现(表1).

2.2.2 肠梗阻表现: 腹痛、腹胀, 恶心、呕吐及停止排气、排便或者腹泻等表现.

2.2.3 病程中各系统受累情况: 除肠梗阻症状外, 其他消化系症状: 胆囊炎4例(4/8), 消化道出血4例(4/8), 腹水4例(4/8), 肠穿孔1例(1/8). 肾脏受累6例(6/8), 关节痛6例(6/8), 血液系统受累5例(5/8), 皮肤黏膜受累5例(5/8), 循环系统受累4例(4/8), 呼吸系统受累3例(3/8), 中枢神经系统受累1例(1/8)(表1).

6例肾脏累及者肾功能均正常, 24 h尿蛋白定量均>0.5 g, 其中3例定量>3.5 g, 2例有镜下血尿; 5例血液系统累及, 4例贫血, 2例溶血性贫血, 3例同时伴有白细胞及血小板减少; 5例皮肤黏膜受累, 4例颜面部红斑, 1例口腔溃疡; 4例循环

表 1 系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻临床特点和治疗方案及预后分析

| 病例序号 | 性别 | 年龄 | 首发症状 | 其他系统受累情况 | 泌尿系统病变 | 初始治疗 | 免疫抑制剂 | 预后 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 女 | 20 | 肠梗阻 | 血液、关节 | + | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 呼吸、腹水 | | 40 mg | 硫唑嘌呤 | 复发2次 |
| 2 | 女 | 28 | 发热 | 血液、皮肤 | + | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 尿蛋白 | | 40 mg | 硫唑嘌呤 | 稳定 |
| 3 | 女 | 35 | 尿蛋白 | 皮肤、循环、 | – | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 呼吸 | | 80 mg | 来氟米特 | 稳定 |
| 4 | 女 | 38 | 面部红斑 | 血液、关节 | + | 手术治疗 | – | 死亡 |
| | | | | 呼吸、腹水 | | | | |
| 5 | 女 | 24 | 肠梗阻 | 关节、腹水、 | + | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 循环、中枢神经、 | | 500 mg | 吗替麦考酚酯 | 稳定 |
| | | | | 尿蛋白 | | | | |
| 6 | 男 | 35 | 蛋白尿 | 血液、关节、 | + | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 口腔溃疡 | | 40 mg | 来氟米特 | 稳定 |
| 7 | 女 | 52 | 关节痛 | 血液、皮肤、循 | + | 并发肠穿孔 | – | 死亡 |
| | | | | 环、腹水、尿蛋白 | | | | |
| 8 | 女 | 45 | 发热 | 关节、皮肤、循 | – | 甲泼尼龙针 | 环磷酰胺针 | 好转 |
| | | | | 环、尿蛋白 | | 40 mg | 硫唑嘌呤 | 复发1次 |

表 2 8例系统性红斑狼疮合并肠梗阻的实验室检查结果

| 项目 | 抗核抗体 | dsDNA | 抗心磷脂抗体 | 免疫球蛋白 | 补体 | 血沉 | 类风湿因子 | 尿蛋白 | 白蛋白 | 肝功异常 | 贫血 | WBC/PLT | 泌尿系统超声 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 检查例数(*n*) | 8 | 8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 阳性例数(*n*) | 8 | 6 | 2 | 3 | 8 | 8 | 2 | 6 | 6 | 3 | 4 | 3 | 6 |
| 阳性率(%) | 100 | 75 | 28.6 | 37.5 | 100 | 100 | 25 | 75 | 75 | 37.5 | 50 | 37.5 | 75 |

■相关报道

De Giorgio等的研究表明, 慢性假性肠梗阻仅仅是胃肠功能紊乱的冰山一角, 该病少见且频繁地被误诊, 预后往往也不佳. 诊断主要依靠临床特征、病史及影像学检查. 外科手术是不得已而为之的治疗选择.

系统累及, 2例胸片提示心影增大, 1例心脏彩色多普勒超声提示肺动脉高压, 少量心包积液, 3例心电图异常, 2例T波低平, 1例窦性心动过速; 3例呼吸系统累及, 2例肺高分辨率CT提示有肺间质病变, 2例同时伴有少量胸腔积液, 2例合并有肺部感染; 中枢神经系统累及者1例表现为癫痫及头痛, 并行脑脊液检查排除中枢神经系统感染.

2.3 血清学检查结果 8例患者4例血红蛋白<100 g/L, 2例抗人球蛋白试验阳性, 3例同时伴有白细胞<4×$10^9$/L及血小板计数<100×$10^{12}$/L减少. 6例白蛋白水平降低者, 3例肝功能异常者, 8例肾功能均正常. 6例曾有低钾、低钠、低氯血症. 8例血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)>20 mm/1 h及C反应蛋白>10 mg/L均升高(表2).

2.4 免疫相关检查 免疫球蛋白: 2例IgG升高, 1例IgM升高者; 补体: 5例C3、C4均下降, 3例仅C3降低; 类风湿因子: 2例阳性(>20 U/mL); 自身抗体: 8例抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)滴度均>1: 320阳性, 4例颗粒型, 2例核糖体型, 1例周边型, 1例胞质型; 6例抗ds-DNA抗体阳性; 2例抗Sm抗体(+); 3例抗SSA抗体(+); 1例抗SSB抗体(+); 3例抗RNP抗体(+); 2例抗β2糖蛋白(β2GP1)抗体(+)(表2).

2.5 影像学及内镜检查结果 腹部X平片检查8例患者均见大小不等多个气液平面, 部分肠腔扩张, 肠腔积气, 其中1例伴有膈下游离气体; 腹部CT检查4例发现3例肠系膜血管造影增强扫描强化明显, 延迟扫描仍可见强化小血管影, 1例小肠壁增厚; 2例行胃镜检查发现胃黏膜皱襞粗大, 表面充血水肿, 病理均为黏膜非特异性炎症; 2例行肠镜检查有1例直肠黏膜溃疡缺损, 1例结肠多发性溃疡; 8例行泌尿系B超检查, 6例提示双肾盂积水, 4例同时伴输尿管扩张的, 输尿管内径最大为11 mm, 1例输尿管壁增厚、毛糙; 2例行静脉肾盂造影, 提示膀胱不充盈; 胆囊超声发现4例胆囊壁增厚、毛糙.

2.6 病理检查结果 1例患者曾行剖腹探查及小肠部分切除术, 病理报告显示小肠黏膜灶性溃疡和糜烂, 肠黏膜层破坏, 缺损周围有纤维沉着及

■创新盘点
本文旨在对系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻患者的临床表现、辅助检查、治疗及预后等临床资料进行回顾性分析，为诊断及治疗提供新思路，完善相关的免疫学检查可避免误诊及漏诊，及早使用肾上腺糖皮质激素干预治疗对于控制病情及改善预后很重要，可避免不必要的手术治疗.

炎性细胞浸润，黏膜下层血管扩张和充血，部分血管内皮呈多层，部分血管阻塞，提示血管炎.

2.7 治疗情况

2.7.1 对症支持治疗：禁食，胃肠减压，抑制消化腺分泌，控制感染，纠正酸碱平衡及水电解质紊乱，肠外营养等支持治疗.

2.7.2 肾上腺皮质激素：病情评估后予不同剂量的糖皮质激素：甲泼尼龙针(MP)40-500 mg/d，症状好转后激素逐渐减量.

2.7.3 免疫抑制剂治疗：病情评估后使用环磷酰胺(CTX)200 mg/隔日或者400-600 mg/wk等方案治疗.

2.7.4 外科手术治疗：1例患者进行剖腹探查及小肠部分切除术，1例患者因肠穿孔拟进行外科手术治疗，但在送往手术室途中死亡.

2.7.5 维持治疗方案：6例患者皆在3 d内症状明显缓解，梗阻症状控制后，常规环磷酰胺400-800 mg/mo静脉滴注，定期专科随诊，调整激素及加用环磷酰胺、硫唑嘌呤、羟氯喹、环孢素A和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂.

2.8 随访及预后情况 8例患者中6例治疗后好转出院，死亡2例，其中1例并发肠穿孔在送往手术室途中死亡，1例外科手术后死于肺部感染伴心功能不全. 随访6例患者，随访时间半年至5年，平均随访24 mo. 3例病情平稳，2例在1-4年随访期间，再次出现IPO发作1-2次，同样治疗效果好. 预后：病情稳定4例，IPO反复发作2例，死亡2例(表1).

## 3 讨论

IPO是指由各种因素引起的以肠道运动功能障碍为特征的临床综合征，消化系症状有腹痛、腹胀、便秘或腹泻、肛门停止排气或排便等表现，而无机械性梗阻的证据[9]. 国外多项研究[12-14]发现SLE合并IPO的发生率为3.8%-5.2%. 肠梗阻可以是SLE的首发表现之一，也可是病程中的一种并发症，临床上以肠梗阻为突出表现的SLE并不多见[15]. 目前，SLE合并IPO的发生机制尚未完全明确，但多数学者认为其与血管炎及平滑肌病变密切相关[1,16,17]：炎性细胞浸润导致组织损伤及免疫复合物在小血管壁沉积引起慢性缺血，导致肠道平滑肌纤维化和萎缩，平滑肌病变除继发于SLE血管炎外，或有针对平滑肌的自身抗体，导致平滑肌的运动障碍. 此外，我们研究发现SLE合并IPO患者均出现不同程度的低补体血症，接受糖皮质激素治疗后消化系症状能够迅速改善，提示其病因是免疫复合物介导的血管炎，这与Narváez等[18]的研究结果一致. 本研究中1例进行小肠切除术患者，术后病理报告提示肠道血管炎，4例行腹部CT增强扫描，3例肠系膜血管造影强化明显，延迟扫描仍可见强化小血管影，1例小肠壁增厚，亦支持上述血管炎及平滑肌病变致病假说. 本研究发现，除消化系外最常受累就是泌尿系统，本组8例患者中6例提示双肾盂积水，同时伴输尿管扩张的4例，2例行静脉肾盂造影，提示膀胱不充盈，与Perlemuter等[16]报道肾盂积水、输尿管扩张，膀胱容积缩小等改变一致. Kornu等[19]认为IPO与泌尿系统症状密切相关，两者存在共同的发病机制，免疫复合物在肠道和膀胱的血管壁沉积，这是引起肠道及膀胱输尿管平滑肌病变的原因. Ceccato等[20]总结了27例SLE合并IPO患者的临床资料，发现肾盂输尿管积水伴膀胱挛缩的发生率高达63%，由此可见SLE合并IPO患者输尿管、膀胱受累发生率高. 有学者[4,21]提出IPO、间质性膀胱炎和肾盂输尿管积水可以单独或合并出现，上述改变是SLE内脏平滑肌受累在不同器官的表现.

临床上部分SLE患者以腹痛、腹泻等消化系症状为主诉，容易误诊. 国内早期研究[22]显示以胃肠病变为首发或主要表现的SLE表现不具特异性，此类患者误诊率高达88.6%，最易误诊为感染性疾病，其次为系统性硬化症、溃疡性结肠炎、过敏性紫癜等其他自身免疫病，少数误诊为恶性肿瘤. 多项研究表明，约10%的SLE患者以消化系症状为首发表现[23-25]，以IPO为首发表现时，发病急、病程短，其他临床表现不典型，患者易被误诊从而接受手术治疗，病死率高达35%[26]. 本研究中以肠梗阻为首发表现的2例SLE患者，分别被误诊为急性肠炎和溃疡性结肠炎. 文献报道[27]SLE消化系症状中除了肠梗阻还可以出现有胆囊炎、腹水、消化道出血及肠穿孔等症状，本组资料显示各有4例患者分别出现胆囊炎、腹水、消化道出血，1例患者并发肠穿孔，和上述文献报道相符. 此外，本组资料还显示2例胃黏膜皱襞粗大，2例肠黏膜溃疡，4例胆囊壁增厚、毛糙. 国内刘晓红等[28]研究显示5例IPO患者行胃镜检查，4例有胃黏膜皱襞粗大征象，结肠镜检查4例，其中2例黏膜水肿，与我们研究类似. Pardos-Gea等[27]及Kansal等[15]报道SLE合并IPO的患者均有胆道系统受累，但其发生机制尚未明确.

本研究显示SLE合并IPO患者除了肠梗阻

症状, 还常伴有肾脏、皮肤、关节、血液系统、循环系统等其他系统受累表现, 且多伴有免疫学检查异常, 8例患者中ANA(+)8例(8/8), 抗dsDNA抗体(+)6例(6/8), 所有病例均有补体下降及血沉升高(8/8). Ceccato等[20]报道的4例SLE合并IPO患者, 发现全部患者均有免疫学检查异常, 与本研究结果相似. 这提示临床医生在常规疗法治疗肠梗阻效果不佳时, 免疫学检查有重要的鉴别诊断价值. 影像学检查对本病诊断有重要辅助价值, 除了腹部X线检查是诊断肠梗阻必需要做检查外, CT增强扫描对肠系膜血管及肠壁等病变的诊断有重要的价值[29]. 本病早期诊断的关键在于医生的警觉和患者对本病的认知程度[1]. 故风湿免疫科医护工作者在疾病宣教过程需向患者强调, SLE是多系统受累的疾病, 在出现其他系统症状时需要警惕是否是SLE并发症之一, 一旦出现肠梗阻的类似症状要及时就诊, 就诊过程中提醒接诊医生有SLE病史. 本研究中就有2例患者在就诊时强调有SLE病史, 首诊医生及时请风湿科医生会诊并转专科治疗, 治疗效果很好. 另外急诊科或者外科医生在接诊过程中仔细询问病史, 有无其他系统基础疾病, 除了消化系症状及体征外, 是否还伴有皮疹、口腔溃疡、关节疼痛、尿蛋白及血液系统损害等表现, 单用肠梗阻无法解释的症状, 且常规治疗疗效不满意时应及时调整诊断思路, 进行免疫相关及影像学的检查, 可避免误诊及漏诊.

本研究中8例患者, 好转6例, 死亡2例, 死亡率25%, 与Mok等[8]报道的27.8%相近. 6例治疗后好转出院的患者均使用肾上腺皮质激素, 预后都很好, 分析这6例患者治疗方案, 所有患者均使用甲泼尼龙针40-80 mg/d, 连续使用3-5 d后大多数患者症状明显缓解, 病情严重者短期内使用甲泼尼龙针冲击治疗, 症状缓解后激素逐渐减量, 辅以禁食、胃肠减压、抑制消化液分泌及液体疗法, 皆在3-5 d内症状明显缓解. 根据病情评估后均在不同时期加用免疫抑制剂, 尤其在缓解期间使用小剂量激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、羟氯喹、环孢素A和吗替麦考酚酯等改善病情的药物是控制病情及避免复发的关键[18]. 本研究中2例病程中出现IPO复发的患者, 均因个人原因自行停药, 导致疾病复发, 这也从侧面验证肠梗阻往往与疾病活动相关或者是疾病复发的前兆. 2例随访过程中反复发作IPO使用肾上腺皮质激素及免疫抑制剂治疗后症状均缓解, 提示本病一定要及早应用足量激素加免疫抑制剂方可获满意疗效. SLE并发IPO手术效果极差, 应尽量避免手术治疗, 术后出现肠麻痹可加重肠道运动功能障碍, 并诱发SLE活动, 使病情恶化[20]. 本研究中1例肠梗阻患者进行外科手术及小肠切除术, 术后并发肺部感染伴心功能不全死亡. 国内外多个研究中心[1,20]均强调, 除了禁食及胃肠减压等常规治疗外, 早期使用肾上腺皮质激素及加用免疫抑制剂是治疗关键, 应尽量避免不必要的手术干预.

总之, SLE伴发IPO是一种少见但进展迅速的急症之一, 肠道血管炎及平滑肌病变是其发生病理基础. 对育龄期女性出现肠梗阻症状, 需仔细询问病史, 了解有无其他系统受累情况, 完善免疫相关检查, 警惕系统性红斑狼疮并发肠道病变, 避免漏诊及误诊. 早期使用糖皮质激素及免疫抑制剂, 可以明显改善患者预后, 除合并有肠穿孔外应尽量避免手术治疗.

**■应用要点**

临床上部分SLE患者以胃肠病变为主要表现, 不具特异性, 此类患者误诊率极高. 本研究发现, 进行免疫相关及影像学检查, 可避免误诊及漏诊, 为临床早期使用肾上腺糖皮质激素干预治疗, 控制病情及改善患者预后提供理论依据.

## 4 参考文献


1 Zhang J, Fang M, Wang Y, Mao J, Sun X. Intestinal pseudo-obstruction syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 1324-1328 [PMID: 21680640 DOI: 10.1177/0961203311405702]

2 Zietkiewicz M, Smoleńska Z, Zdrojewski Z. [Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Case report]. *Ann Acad Med Stetin* 2010; 56 Suppl 1: 52-57 [PMID: 21365942]

3 Nguyen H, Khanna N. Intestinal pseudo-obstruction as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *South Med J* 2004; 97: 186-189 [PMID: 14982272 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000087197.59817.AF]

4 Ghannouchi Jaafoura N, Khalifa M, Atig A, Ben Jazia E, Alaoua A, Braham Krifa A, Letaief A, Bahri F. [Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne* 2011; 32: e1-e3 [PMID: 21035926 DOI: 10.1016/j.revmed.2010.03.458.]

5 杨迅. 以假性肠梗阻为首发症状的系统性红斑狼疮7例临床分析. 首都医科大学学报 2012; 31: 824-825

6 宋书宁, 刘爱武, 李伟男. 以假性肠梗阻起病的系统性红斑狼疮临床分析(附4例报告). 北京医学 2012; 34: 872-873

7 黄晓梅, 李开龙. 以假性肠梗阻为首发症状的系统性红斑狼疮1例. 第三军医大学学报 2008; 30: 287-288

8 Mok MY, Wong RW, Lau CS. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. *Lupus* 2000; 9: 11-18 [PMID: 10713642]

9 De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 787-807 [PMID: 22100118 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.09.005.]

10 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF,. Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of sys-


**■名词解释**

假性肠梗阻(IPO): 由各种因素引起的以肠道运动功能障碍为特征的临床综合征, 消化系症状有腹痛、腹胀、便秘或腹泻、肛门停止排气或排便等表现, 而无机械性梗阻的证据.

■同行评价
本研究选题尚可，内容重要，资料详实，有助于提高临床医生对系统性红斑狼疮合并假性肠梗阻的认识，减少对本病误诊及漏诊，具有较好临床指导意义.


temic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277 [DOI: 10.1002/art.1780251101]

11 方秀才, 柯美云, 刘晓红, 杨爱明, 王智凤, 董梅, 赵荣国. 慢性假性肠梗阻的临床特征和诊断. 中华内科杂志 2001; 10: 666-669

12 Chen YQ, Xue Q, Wang NS. Visceral muscle dysmotility syndrome in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1701-1703 [PMID: 21431943 DOI: 10.1007/s00296-011-1856-4]

13 Chng HH, Tan BE, Teh CL, Lian TY. Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy. *Lupus* 2010; 19: 1404-1413 [PMID: 20947549 DOI: 10.1177/0961203310374337]

14 De Giorgio R, Ricciardiello L, Naponelli V, Selgrad M, Piazzi G, Felicani C, Serra M, Fronzoni L, Antonucci A, Cogliandro RF, Barbara G, Corinaldesi R, Tonini M, Knowles CH, Stanghellini V. Chronic intestinal pseudo-obstruction related to viral infections. *Transplant Proc* 2010; 42: 9-14 [PMID: 20172270 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.014.]

15 Kansal A, Jain A, Thenozhi S, Agarwal V. Intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 87-91 [PMID: 23104391 DOI: 10.1177/0961203312464091]

16 Perlemuter G, Chaussade S,Wechsler B, Cacoub P, Dapoigny M, Kahan A, Godeau P, Couturier D. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Gut* 1998; 43: 117-122 [DOI: 10.1136/gut.43.1.117]

17 Hill PA, Dwyer KM, Power DA. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus due to intestinal smooth muscle myopathy. *Lupus* 2000; 9: 458-463 [PMID: 10981652]

18 Narváez J, Pérez-Vega C, Castro-Bohorquez FJ, Garcia-Quintana AM, Biosca M, Vilaseca-Momplet J. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 191-195 [PMID: 12892261]

19 Kornu R, Oliver QZ, Reimold AM. Recognizing concomitant lupus enteritis and lupus cystitis. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 226-229 [PMID: 18766123 DOI: 10.1097/RHU.0b013e318181a8ec.]

20 Ceccato F, Salas A, Góngora V, Ruta S, Roverano S, Marcos JC, Garcìa M, Paira S. Chronic intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 399-402 [PMID: 17938989]

21 Zhang G, Li H, Huang W, Li X, Li X. Clinical features of lupus cystitis complicated with hydroureteronephrosis in a Chinese population. *J Rheumatol* 2011; 38: 667-671 [PMID: 21239742 DOI: 10.3899/jrheum.100617]

22 张烜, 曾学军, 董怡, 陆星华, 李明佳. 系统性红斑狼疮的消化系统临床表现157例分析. 中华消化杂志 1999; 19: 42-44

23 Chen YY, Yen HH, Hsu YT. Intestinal pseudo-obstruction as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: the need for enteroscopic evaluation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 984-987 [PMID: 16301053]

24 Kovacević Z, Rabrenović V, Jovanović D, Petrović M, Rabrenović M, Matunović R. [Gastrointestinal symptomatology as first manifestation of systemic erythematous lupus]. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 238-241 [PMID: 19341232]

25 Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, Zhang X, Yang XO, Zhang FC, Qian JM. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus* 2010; 19: 866-869 [PMID: 20410154 DOI: 10.1177/0961203310365883]

26 Kim J, Kim N. Intestinal pseudo-obstruction: initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 423-424 [PMID: 22148114 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.423]

27 Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Selva A, Perez-Lopez J, Balada E, Vilardell M. Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 328-330 [PMID: 15864921]

28 刘晓红, 张秋瓒, 鲁重美, 杨爱民, 钱家鸣. 系统性红斑狼疮并发的假性肠梗阻. 中华消化杂志 2003; 23: 744-747

29 徐建华. 系统性红斑狼疮的消化系统表现及其诊治. 临床内科杂志 2008; 25: 801-804


编辑 田滢 电编 闫晋利

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): Ⅰ-Ⅴ
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

# 《世界华人消化杂志》投稿须知

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(Open Access Journal, OAJ), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》, 《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录. 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号. 《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊.

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, 循证医学, 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.

《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期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊.

## 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

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为$M_r$ 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即$A_r$(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用$1\times10^{12}$/L, WBC数用$1\times10^{9}$/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. $M_r$明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、$CO_2$结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把$1\times10^{-3}$ g与$5\times10^{-7}$ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% $CO_2$, 50 mL/L $CO_2$; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = $45\times10^{-6}$; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写$\chi^2$; (4)样本的

相关系数用英文小写$r$; (5)自由度用希文小写$\upsilon$; (6)样本数用英文小写$n$; (7)概率用英文斜体大写$P$. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套$P$值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

## 3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名，按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《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.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上

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

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

## 4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 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.

## 6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 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》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.

**《世界华人消化杂志》编辑部**
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

# 2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26
美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会
会议地点: 美国旧金山
联系方式: www.gicasym.org

2013-02-10/15
2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia会议
会议地点: 美国
联系方式: info@keystonesymposia.org

2013-02-09/12
美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)
会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城
联系方式: http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508

2013-02-22/23
国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会
会议地点: 美国休斯顿
联系方式: http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1]

2013-02-22/23
迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议
会议地点: 美国
联系方式: cme.med.miami.edu/x88.xml

2013-03-01/31
2013年北京第七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: zhshfbwkzz@yahoo.com.cn

2013-03-01/04
2013加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: www.cag-acg.org/cddw

2013-03-07/10
亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议
会议地点: 新加坡
联系方式: www.apaslconference.org

2013-03-15/17
2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛
会议地点: 深圳市
联系方式: ewancool@hotmail.com

2013-03-14/16
中部外科学会(CSA)2013年会
会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛
联系方式: http://www.centralsurg.org/meeting/futuremtgs.html

2013-04-12/14
2013中国肛肠创新论坛(CICS)
会议地点: 北京市
联系方式: www.crdinnovation.com

2013-04-19/23
2013第2届国际肿瘤学论坛
会议地点: 瑞士
联系方式: cihexpo@163.com

2013-05-23/25
2013第六届世界癌症大会
会议地点: 西安市
联系方式: bithuiyi@163.com

2013-05-20/22
2013年第三届内分泌与代谢大会
会议地点: 西安市
联系方式: nancy@bitconferences.cn

2013-05-31/06-04
2013美国临床肿瘤协会年会
会议地点: 美国芝加哥
联系方式: yangxinxue999@163.com

2013-06-07/09
中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议
会议地点: 武汉市
联系方式: csonsc@VIP.163.com

2013-06-21/23
中国消化科学术论坛
会议地点: 张家界市
联系方式: casgmail@126.com

2013-07-13/14
中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会
会议地点: 银川市
联系方式: lilyjia@163.com

2014-09-26/30
第39届欧洲临床肿瘤学会年会
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html

2013-10-18/20
第二十二届亚太抗癌大会
会议地点: 天津市
联系方式: secretariat@apcc2013.com

世界华人消化杂志 2013年4月8日; 21(10): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

• 志谢 •

# 志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

蔡开琳 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

杜奕奇 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 主任医师
河北医科大学第二医院消化内科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普通外科

管世鹤 副教授
安徽医科大学第一附属医院检验科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院传染病学

郝立强 副教授
上海长海医院普外二科

何松 教授
重庆医科大学附属第二医院

黄恒青 主任医师
福建省第二人民医院消化内科

姜波健 教授
上海交通大学医学院附属第三人民医院普通外科

李革 副教授
延边大学附属医院

李升平 教授
中山大学肿瘤医院肝胆科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院内科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

彭宗根 副研究员
中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所

秦春宏 副主任医师
南华大学附属第二医院普外科

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

汤华 研究员
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

许剑民 教授
复旦大学附属中山医院普外科

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王文跃 主任医师
中日友好医院普通外科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张明辉 副主任医师
河北医科大学第一医院肝病中心

张占卿 主任医师
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

世界华人消化杂志
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

# 《中文核心期刊要目总览》收录证书

## 《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月

北京大学图书馆

百世登

Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

 © 2013 Baishideng. All rights reserved.