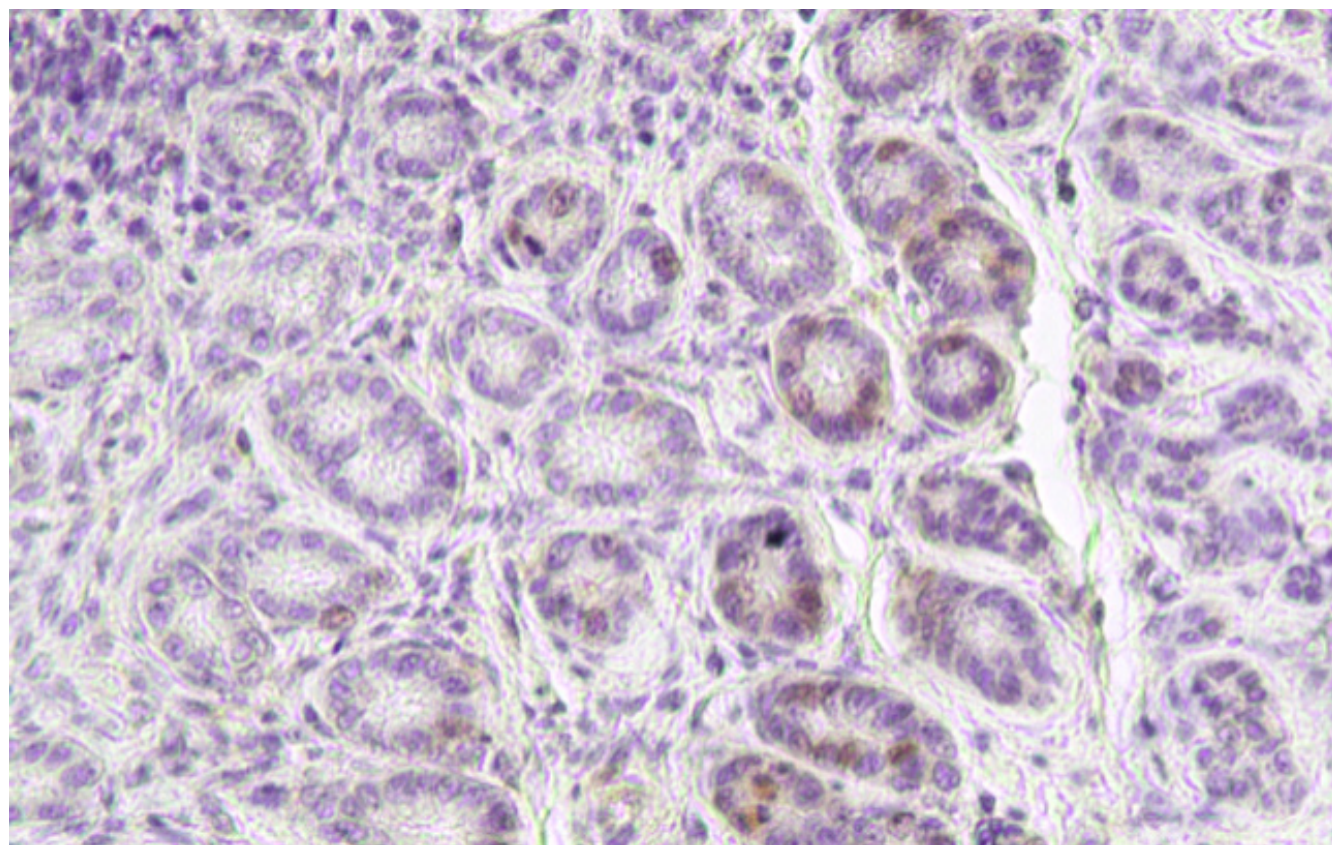


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2014 年 11 月 28 日 第 22 卷 第 33 期 (Volume 22 Number 33)



33 / 2014

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》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。

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
杨思风教授
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
王俊平教授
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
白岗教授
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
田字彬教授
虞必光教授
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
陈凜教授
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
崔云南教授
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
李小红教授
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
邵升副教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授

田晓峰教授
汪波主任医师
汪根树副教授
王道荣主任医师
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
刘小鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
王阁教授
王锐副主任医师
吴建兵教授
向德兵副教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
谢丹教授
张凤春教授

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授

吴沛宏教授
余日胜主任医师
袁友红副教授
张火俊副教授

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曹洁副教授
曹鹏副研究员
陈敬贤教授
陈志龙教授
崔莲花副教授
段义农教授
樊红教授
高国全教授
高英堂研究员
管冬元副教授
郭长江研究员
郭俊明教授
何红伟副研究员
何敏教授
黄昆教授
黄文林教授
黄园教授
洪艳教授
李刚教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
刘长征副教授
刘克辛教授
刘淼副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任超世研究员
任浩副教授
任晓峰副教授
邵华副主任药师
沈东炎副教授
沈涛副教授
·
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
阴赅宏研究员
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 ● 2014 年 11 月 28 日 第 22 卷 第 33 期 (总第473期)

基础 研究

5047 基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白探讨化痰消癥方逆转胃癌癌前病变的作用机制

冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新

5056 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立及苦参碱的抑瘤作用

胡高裕, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 胡静, 黄炳臣

临 床 研 究

5063 急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能损害的相关性

陈健, 齐菲, 王磊, 刘志远, 尹春英, 张雷, 李炳庆

5069 Th22细胞在肝癌恶性腹水中的发病机制

杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽

文 献 综 述

5079 Survivin与胃癌相关性的研究进展

李昌荣, 李红浪

5086 神经甾体在肝性脑病中的研究进展

王小英, 谢瑞霞, 张建刚, 张德奎

5092 高迁移率族蛋白B1与炎症性肠病相互关系的研究进展

裴静璇, 熊国亮, 谢勇

5100 靶向超声微泡造影剂增强肿瘤显像的研究进展

田南, 屈亚威, 刘海峰

5106 MicroRNA-24的研究进展

刘懿霄, 马韵, 龙喜带

研 究 快 报

5114 人参多糖注射液对胃癌细胞SGC-7901凋亡的诱导作用及机制

黄靓, 李国庆, 毛振江, 谷苗

5118 加味藿香正气软胶囊对TNBS致小鼠结肠炎模型的抗炎作用

吕耀中, 王正宽, 孙兰, 郑伟然, 周军, 王振中, 萧伟

5124 注射疗法用于促肛瘘术后内口不愈组织修复的实验价值

王爱华, 宾东华, 李逵, 曹晖, 严健, 唐剑, 郑凤萍, 杨赛

临 床 经 验

5130 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效

曾云波, 程远

临床经验

- 5136 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血58例
曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君
- 5144 ^{18}F -FDG PET/CT应用于原发性胃淋巴瘤的诊断和治疗后随访
唐文静, 吕维富, 汪世存, 潘博, 许戈良
- 5149 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效
赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然
- 5153 中国胰腺实性假乳头状瘤20年流行病学特征及诊治经验
马战胜, 金冬林, 陈露, 徐庆祥
- 5159 谷氨酰胺对重症胰腺炎患者病程的影响
冉军, 朱勇
- 5164 USP9X、Survivin在胰腺癌组织中的表达及临床意义
任泽强, 张蓬波, 丁伟超, 张秀忠, 张冲
- 5170 Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用
贾会文, 刘驰, 张磊, 甘晓, 宋若阳, 刘向业
- 5174 气囊辅助小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉治疗的安全性评价
俎站飞, 毛高平, 张亚飞, 宁守斌
- 5179 专业随访指导在克罗恩病家庭肠内营养中的应用
陈亚梅, 刘占举, 虞卫华, 陈晓雯, 瞿勇强, 蒋玖瑾
- 5184 循证护理在婴幼儿先天性巨结肠并发症中的应用
周叶青, 王慧聪, 何佳, 骆燕燕
- 5188 回顾性分析溃疡性结肠炎115例
谭晓燕, 毛靖伟, 王英德
- 5193 内镜和腹腔镜联合应用在治疗较大结肠侧向发育型肿瘤中的临床价值
王艳红
- 5198 结直肠癌肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效及影响手术预后的因素
吴大和, 赵迎超, 张瑞光, 熊敏, 王礼, 董晓荣
- 5203 益生菌应用在感染幽门螺杆菌消化性溃疡治疗中的作用
凌云
- 5207 左氧氟沙星优化三联方案根除幽门螺旋杆菌的Meta分析
缙琼英, 施瑞华, 喻荣斌
- 5212 加用血液净化辅助措施治疗糖尿病继发肾病综合征合并顽固性心力衰竭的临床效果
王伯峰

病例报告

- 5217 原发性胃体黑色素瘤2例并文献复习
李心红, 王德宇, 付国静, 张丽艳, 方皓, 魏艳红, 李丽, 杨正德

附 录	- 《世界华人消化杂志》投稿须知 2014年国内国际会议预告
志 谢	志谢世界华人消化杂志编委
消 息	5062 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 5068 《世界华人消化杂志》外文字符标准 5078 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 5113 《世界华人消化杂志》栏目设置 5129 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 5135 <i>WJG</i> 总被引频次排名位于第174名 5143 《世界华人消化杂志》正文要求 5169 《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 5173 《世界华人消化杂志》参考文献要求 5192 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 5197 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新. 基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白探讨化痰消癥方逆转胃癌癌前病变的作用机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5047-5055 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5047.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5047
本期责任人	编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2014-11-28

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, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

郭鹏, 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 手机: 18311378628

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 Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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 2012年版)》,《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90.67元 全年36期3264.00元

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

World Chinese Journal of Digestology

November 2014 Contents in Brief Volume 22 Number 33

BASIC RESEARCH	5047 Expression of Survivin and Livin in precancerous lesions of gastric cancer in rats: Implications for therapeutic effects of Huatanxiaoyu decoction <i>Leng XM, Liu H, Feng XK, Wei MX</i> 5056 Establishment of a human hepatocellular carcinoma xenograft model in nude mice and evaluation of anticancer effects of matrine <i>Hu GY, Huang GL, Huang ZS, Zhou XH, Hu J, Huang BC</i>
CLINICAL RESEARCH	5063 Intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis <i>Chen J, Qi F, Wang L, Liu ZY, Yin CY, Zhang L, Li BQ</i> 5069 Role of Th22 cells in pathogenesis of malignant ascites in patients with hepatic carcinoma <i>Yang XW, Jiang HX, Lu WS, Chen M, Lu DH, Huang XL, Wang JX, Qin SY</i>
REVIEW	5079 Relationship between Survivin and gastric cancer <i>Li CR, Li HL</i> 5086 Role of neurosteroids in hepatic encephalopathy <i>Wang XY, Xie RX, Zhang JG, Zhang DK</i> 5092 Relationship between high mobility group box 1 protein and inflammatory bowel disease <i>Pei JX, Xiong GL, Xie Y</i> 5100 Targeted ultrasound microbubble contrast agents for enhanced tumor imaging <i>Tian N, Qu YW, Liu HF</i> 5106 Progress in research of microRNA-24 <i>Liu YX, Ma Y, Long XD</i>
RAPID COMMUNICATION	5114 Ginseng polysaccharide injection induces apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cells <i>Huang L, Li GQ, Mao ZJ, Gu M</i> 5118 Anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules in a mouse model of TNBS-induced colitis <i>Lv YZ, Wang ZK, Sun L, Zheng WR, Zhou J, Wang ZZ, Xiao W</i> 5124 Injection therapy promotes repair of unhealed internal opening after surgery for anal fistula in a rat model <i>Wang AH, Bin DH, Li K, Cao H, Yan J, Tang J, Zheng FP, Yang S</i>
CLINICAL PRACTICE	5130 Effect of mosapride combined with esomeprazole in non-erosive reflux disease patients <i>Zeng YB, Cheng Y</i>

- 5136 Emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation for treatment of esophageal and gastric variceal bleeding
Cao LJ, He XQ, Zhang QY, Shen LY, Tang T, Xiong H, Xiong J
- 5144 Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosis and follow-up of primary gastric lymphoma
Tang WJ, Lv WF, Wang SC, Pan B, Xu GL
- 5149 Colon cleansing combined with plasma exchange for treatment of hepatic encephalopathy
Zhao HP, Hou TQ, Ding BH, Zhang ZR
- 5153 Epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in China in the past 20 years
Ma ZS, Jin DL, Chen L, Xu QX
- 5159 Effect of glutamine on disease course in severe pancreatitis patients
Ran J, Zhu Y
- 5164 Clinical significance of expression of ubiquitin-specific protease 9X and Survivin in pancreatic carcinoma
Ren ZQ, Zhang PB, Ding WC, Zhang XZ, Zhang C
- 5170 Application of Blumgart anastomosis in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy
Jia HW, Liu C, Zhang L, Gan X, Song RY, Liu XY
- 5174 Safety of balloon assisted enteroscopy for treatment of small bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome
Zu ZF, Mao GP, Zhang YF, Ning SB
- 5179 Effect of professional follow-up care in patients with Crohn's disease receiving home enteral nutrition
Chen YM, Liu ZJ, Yu WH, Chen XW, Qu YQ, Jiang JJ
- 5184 Evidence-based nursing in infants with congenital megacolon
Zhou YQ, Wang HC, He J, Luo YY
- 5188 Retrospective analysis of 115 cases of ulcerative colitis
Tan XY, Mao JW, Wang YD
- 5193 Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery for large colorectal laterally spreading tumors
Wang YH
- 5198 Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Efficacy and prognostic factors
Wu DH, Zhao YC, Zhang RG, Xiong M, Wang L, Dong XR
- 5203 Effect of probiotics in treatment of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer
Ling Y
- 5207 Levofloxacin containing triple therapy vs standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A Meta-analysis
Gou QY, Shi RH, Yu RB
- 5212 Hemodialysis for adjuvant treatment of diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure
Wang BF

CASE REPORT

- 5217 Primary malignant melanoma of the gastric body: Report of two cases and literature review
Li XH, Wang DY, Fu GJ, Zhang LY, Fang H, Wei YH, Li L, Yang ZD

APPENDIX	- Instructions to authors of <i>World Chinese Journal of Digestology</i> Meeting events calendar in 2014
ACKNOWLEDGMENT	Acknowledgments to reviewers of <i>World Chinese Journal of Digestology</i>
COVER	<i>Leng XM, Liu H, Feng XK, Wei MX.</i> Expression of Survivin and Livin in precancerous lesions of gastric cancer in rats: Implications for therapeutic effects of Huatanxiaoyu decoction. <i>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</i> 2014; 22(33): 5047-5055 http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5047.asp http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5047
RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE	Assistant Editor: <i>Xiang Li</i> Review Editor: <i>Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan</i> Electronic Page Editor: <i>Zhen-Zhen Du</i> English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i> Editor-in-Charge: <i>Peng Guo</i> Proof Editor: <i>Peng Guo</i> Layout Editor: <i>Lian-Sheng Ma</i>

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 November 28, 2014

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, 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 Pathol

ogy, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, 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

Peng Guo, 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 18311378628

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.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 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. 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 journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, and not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

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.

基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白探讨化痰消瘀方逆转胃癌癌前病变的作用机制

冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新

冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市 210029
冷秀梅, 主要从事中西医结合治疗消化病的基础与临床研究。

江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040

江苏省中医药局科技基金资助项目, No. LZ13247

作者贡献分布: 魏睦新完成本论文的策划设计与全文审定; 冷秀梅完成主要研究过程及文章撰写; 冯小可与刘皓参与实验设计及研究。

通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所. weimuxin@njmu.edu.cn

电话: 025-68136267

收稿日期: 2014-08-06 修回日期: 2014-09-20

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Expression of Survivin and Livin in precancerous lesions of gastric cancer in rats: Implications for therapeutic effects of Huatanxiaoyu decoction

Xiu-Mei Leng, Hao Liu, Xiao-Ke Feng, Mu-Xin Wei

Xiu-Mei Leng, Hao Liu, Xiao-Ke Feng, Mu-Xin Wei, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Program of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. JD11040; Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Fund, No. LZ13247

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2014-08-06 Revised: 2014-09-20

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To explore whether Huatanxiaoyu decoction exerts therapeutic effects against precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) by suppressing Survivin and Livin expression in rats.

METHODS: Ninety-six 6-8-week-old male SD rats were randomly divided into either a normal

group or a model group. N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG), ranitidine and irregular diet were used for preparing PLGC animal models. After successful modeling, the model rats were randomly divided into a model group, low-, medium- and high-dose Chinese medicine groups, and a western medicine (folie acid tablets) group. After 8 wk of treatment, gastric body and antrum mucosal specimens were taken for observing pathological changes of the gastric mucosa after HE staining, or for detecting the expression of Survivin and Livin by immunohistochemistry.

RESULTS: The normal group showed no PLGC changes, while all the other groups had PLGC changes. Medium- and high-dose Huatanxiaoyu decoction significantly improved PLGC changes ($P < 0.05$), and the improvement was better in the high-dose group than in the other treatment groups ($P < 0.05$). Treatment with folie acid tablets also significantly improved PLGC pathology compared with the model group ($P < 0.05$). The expression of Survivin and Livin proteins in the model group was significantly higher than that in the normal group ($P < 0.01$). Compared with the model group, Huatanxiaoyu decoction significantly decreased the Survivin and Livin expression in a dose-dependent manner ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the high-dose group than in the other groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Huatanxiaoyu decoction is superior to folie acid in treating PLGC, and the therapeutic effects may be closely related to the inhibition of Survivin and Livin expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Precancerous lesions of gastric cancer; Huatanxiaoyu decoction; Apoptosis; Survivin; Livin

■背景资料

近年来, 在全球范围内, 胃癌的发病率及死亡率居高不下, 因此对胃癌癌前病变的防治成为胃癌二级预防的关键。中医药在逆转胃癌癌前病变方面具有一定优势, 但其作用机制尚不明确。细胞凋亡的调控研究的进展, 为我们的机制探索提供了新的思路。

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

■ 研究前沿

细胞凋亡及其调控异常在胃癌癌前病变中的作用日益受到重视, 很多学者认为其在胃癌演化进程中扮演着重要角色。凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)包括多种蛋白, 可发挥凋亡抑制作用, 促进细胞增殖与分裂, 是肿瘤发生与细胞转化的关键分子, 也成为目前的研究热点。

Leng XM, Liu H, Feng XK, Wei MX. Expression of Survivin and Livin in precancerous lesions of gastric cancer in rats: Implications for therapeutic effects of Huatanxiaoyu decoction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5047-5055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5047.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5047>

摘要

目的: 探讨化痰消癥方通过凋亡抑制蛋白Survivin、Livin逆转胃癌癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的可能作用机制。

方法: 将6-8 wk SD ♂大鼠96只, 随机分为正常组与造模组, 使用N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍、雷尼替丁药物加饥饿失常的造模方法制备PLGC动物模型。将成功造模后的大鼠随机分为模型组、低剂量中药组、中剂量中药组、高剂量中药组及西药对照组, 第28 wk处死并依次从胃体、胃窦处分别取材并保存。用HE染色以辨别大鼠胃黏膜病理改变, 用免疫组织化学的方法对比凋亡抑制蛋白Survivin、Livin在各组大鼠胃黏膜组织中的表达情况。

结果: (1)HE染色结果提示正常组胃黏膜未出现PLGC改变; 模型组均出现PLGC改变; 中药中、高剂量治疗组PLGC病理改善具有统计学意义($P<0.05$)且高剂量组疗效优于其他各治疗组($P<0.05$); 叶酸片治疗组PLGC改善较模型组有统计学意义($P<0.05$); (2)免疫组织化学结果显示Survivin、Livin蛋白在正常组极少表达; 模型组表达较正常组显著增加($P<0.01$); 各中药治疗组蛋白表达均较模型组减少, 且呈剂量依赖性($P<0.05$), 中药高剂量组蛋白表达较其他中药组及西药对照组明显减低($P<0.05$)。

结论: 结果提示化痰消癥方可以逆转PLGC, 其疗效优于单纯叶酸片治疗, 且作用机制与抑制细胞凋亡抑制蛋白Survivin、Livin表达密切相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌前病变; 化痰消癥方; 细胞凋亡; Survivin; Livin

核心提示: 本研究发现, Survivin、Livin凋亡抑制蛋白在癌前病变中的表达增高, 推测其可能与癌前病变向胃癌进一步发展相关。化痰消癥方对

胃癌癌前病变疗效显著, 其机制与抑制Survivin和Livin凋亡抑制蛋白在癌前病变中的表达密切相关。

冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新. 基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白探讨化痰消癥方逆转胃癌癌前病变的作用机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5047-5055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5047.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5047>

0 引言

1978年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)伦敦会议统一将胃黏膜异型增生(gastric epithelial dysplasia, Dys)、不完全性大肠型肠化生定义为胃癌癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 而慢性萎缩性胃炎(chronic atrophy gastritis, CAG)伴或不伴有肠化(intestinal metaplasia, IM)、慢性胃溃疡、手术后残胃、胃息肉、恶性贫血及胃黏膜巨大皱襞症等被定义为胃癌癌前疾病(precancerous condition of gastric cancer), 他们均有进一步发展成为胃癌的危险。

胃癌严重影响着全球人类的健康, Globocan 2008和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)/国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的统计数据显示, 全球胃癌发病率位居恶性肿瘤中的第4位, 死亡率为恶性肿瘤病死率的第2位, 仅次于肺癌^[1]。胃癌在我国更为常见。据调查, 2009年全国胃癌发病率位居第2位, 病死率位居第3位^[2]。这主要是由于胃癌治疗方法和疗效的局限。故逆转PLGC对降低胃癌的发病率和病死率具有重大意义。我们前期研究^[3,4]证明, 化痰消癥方逆转胃癌前病变具有良好疗效, 而细胞凋亡在胃癌的发生发展与转归中也起着重要作用, 基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白对化痰消癥方的作用机制进行探索以寻找新的治疗靶点, 具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选用6-8 wk SD ♂大鼠(约80-100 g) 96只, 由南京医科大学实验动物中心提供, 动物许可证号: SYXK(苏)2008-0007。N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)购自日本东京化成工业株式会社; 雷尼替丁由江苏黄河药业股份有限公司生产; 中药

颗粒剂由江阴天江药业有限公司制备; 叶酸片由江苏亚邦爱普森药业生产; Survivin抗体购自Cell signaling公司; Livin抗体购自北京博奥深公司; 二抗免疫组织化学检测试剂购自北京中杉金桥生物有限公司; DAB显色剂购自福州迈新生物技术开发有限公司; 一抗、二抗抗体稀释剂购自碧云天生物技术研究。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及随机分组: 参考前期实验方法^[5], 将实验动物适应性喂养1 wk, 随机分为两组(A、B组)。A组(20只)为正常对照组, 常规饲养; B组(76只)用以造模。将MNNG用去离子水配成1 g/L的储备液(每周配制1次), 4℃避光保存备用。在临用前用去离子水配制成100 μg/mL, 给模型组大鼠灌胃。另外, SD大鼠标准饲料中加入0.03%雷尼替丁, 采用饥饱失常法饲喂(进食2 d, 禁食1 d)。饥饿当天给予15%高浓盐水2 mL/只给大鼠灌胃。此期间模型组大鼠死亡6只。在造模第10、15、20周随机抽取造模组及正常组大鼠各3只处死, 依次从胃体、胃窦处分别取材, 用40 g/L甲醛固定, 梯度乙醇脱水, 常规石蜡包埋, 并作5 μm厚的连续切片, 常规苏木素-伊红染色(HE染色), 光镜下观察造模情况。在20 wk时确认造模成功。确定造模成功后, A组(正常组)11只, B组再随机分为5组(B、C、D、E、F组), 其中B组仍为模型组, C组为中药低剂量组, D组中药中剂量组, E组中药高剂量组, 每组12只, F组西药对照组为13只。经治疗8 wk后全部处死取材。

1.2.2 中药及西药干预: 确认造模成功及随机分组后, A组继续正常喂养, B组予蒸馏水10 mL/kg灌胃, 每日1次。化痰消癥方主要由陈皮、法半夏、鸡内金、紫丹参、薏苡仁、白花蛇舌草、仙鹤草、半枝莲等组成。中药低剂量、中剂量、高剂量组, 分别按5、10、15 mL/kg的化痰消癥方给大鼠灌胃, 每天1次。西药对照组予叶酸片制备好的混悬液按照10 mL/kg灌胃, 1次/d。共8 wk。干预结束后, 将所有大鼠处死取材, 方法同上。

1.2.3 胃黏膜病理检测: 制备好的HE染色标本均由两位病理医师完成诊断。以胃黏膜出现IM、Dys诊断为PLGC, 判定各组大鼠胃黏膜病理情况, 统计PLGC例数。

1.2.4 免疫组织化学染色方法检测Survivin、Livin蛋白的表达: 实验步骤参考试剂盒说明

书, 用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照, 以已知该蛋白阳性的胃癌为阳性对照。以DAB显色为例的标准, 对高倍镜下综合染色强度和阳性细胞所占比例进行半定量测定。染色强度评分标准: 不着色0分; 黄色1分; 棕黄色2分; 黄褐色3分。阳性细胞所占比例评分标准: 阳性细胞数<10%者0分; 10%-40%者1分; 40%-70%者2分; ≥70%者3分。两种评分相加0%-70%者2分; ≥70%者3分。两种评分相加0-2分为弱表达; 3-6分为强表达。

统计学处理 使用统计软件进行分析, 等级资料的比较采用Kruskal-Wallis法, 计量资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃黏膜组织病理学变化 正常组大鼠胃组织结构基本正常, 黏膜呈粉红色, 有光泽, 上皮完整, 腺体排列较整齐, 也可见散在炎性细胞。模型组黏膜多呈苍白或灰白色, 表面缺少光泽, 黏膜皱襞较平坦, 腺体部分排列疏松, 腺体结构不规则, 出现PLGC改变。中药干预组及西药干预组胃黏膜病理改变轻于模型组, 炎细胞浸润有所减轻, PLGC得到不同程度的逆转(表1, 图1)。

2.2 Survivin和Livin的表达

2.2.1 Survivin蛋白在各实验组的阳性表达: 正常组Survivin蛋白免疫组织化学染色几乎不着色; 模型组组织免疫组织化学染色普遍呈深棕色, 其表达呈强阳性; 同样的, 随着治疗组中药剂量增加, Survivin蛋白免疫组织化学染色颜色变浅且着色数目减少。叶酸组Survivin蛋白染色强度介于中药中剂量组与中药高剂量组之间, 但明显低于模型组(图2)。

2.2.2 Livin蛋白在各实验组的阳性表达: Livin蛋白在正常组鲜有表达, 免疫组织化学染色基本呈阴性; 模型组免疫组织化学染色呈深棕色, 其表达呈强阳性; 中药治疗组中, 随着中药剂量增加, 其免疫组织化学染色逐渐变浅, 阳性表达逐渐减少。叶酸组Livin蛋白染色强度介于中药中剂量组与中药高剂量组之间, 但明显低于模型组(图3)。

2.2.3 Survivin和Livin蛋白表达在各实验组的免疫组织化学评分: Livin蛋白在模型组表达显著高于正常组($P<0.01$), 而中药高剂量组对Livin表

■ 相关报道
Liang等实验表明, Livin蛋白的阳性表达与胃癌细胞的分化程度及淋巴结转移有关, 而与浸润深度及病理类型无关, 为Livin的进一步研究提供了依据。郭建巍等实现了Survivin蛋白在大肠杆菌BL21中的可溶性表达, 并建立Survivin蛋白抗体检测方法, 并提示在消化系统慢性癌前病变患者血清中已开始出现anti-Survivin, 为Survivin的深入研究及肿瘤的早期诊断奠定了基础。

■ 创新盘点

本实验分别从组织和分子层面研究了化痰消瘀方对胃癌癌前病变的疗效及Survivin、Livin凋亡抑制蛋白在正常组、癌前病变组及中药干预组、叶酸治疗组的表达情况,探讨了化痰消瘀方在胃癌癌前病变治疗过程中对IAPs的作用,这在国内外研究中少有报道。

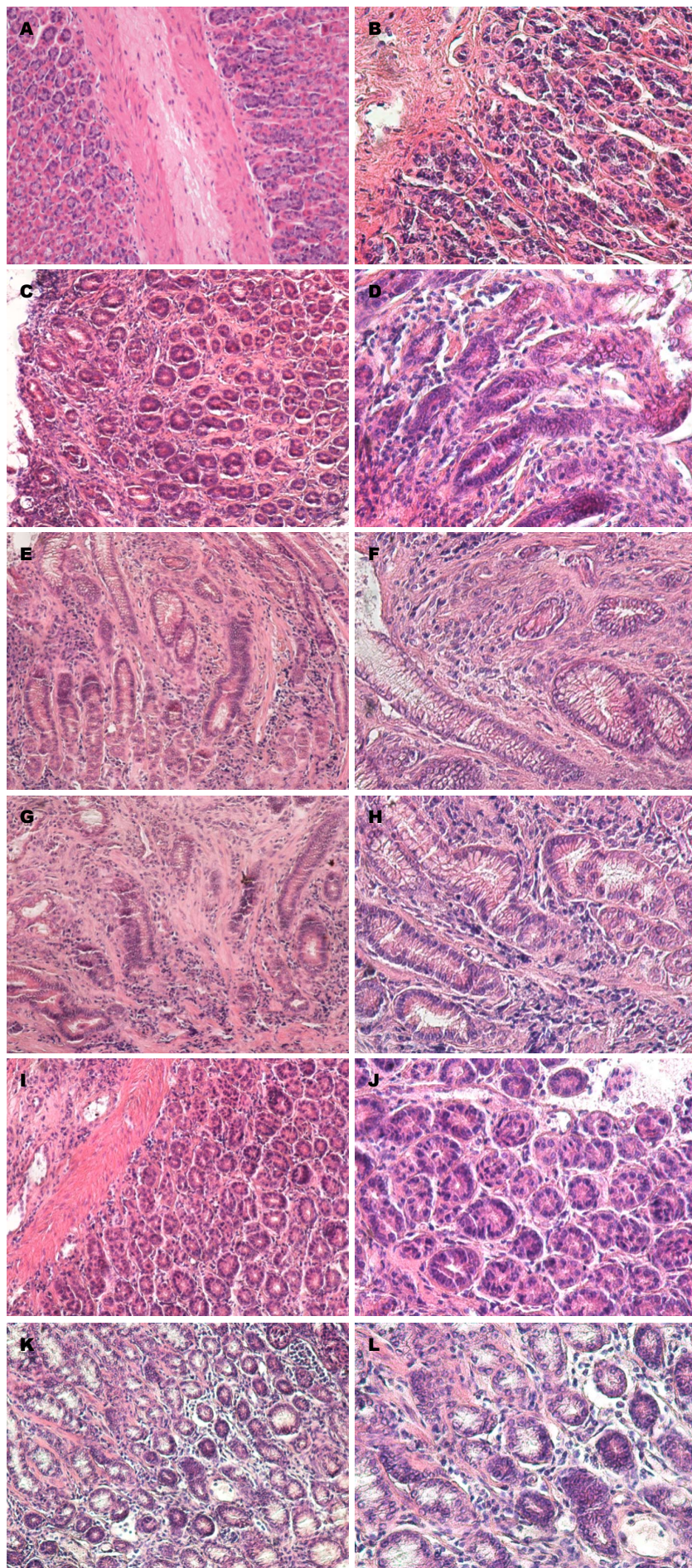


图 1 胃黏膜不同病理改变的HE染色。A, B: 正常组; C, D: 模型组; E, F: 中药低剂量组; G, H: 中药中剂量组; I, J: 中药高剂量组; K, L: 叶酸片组。A, C, E, G, I, K放大倍数为 20×10 倍; B, D, F, H, J, L放大倍数为 40×10 倍。

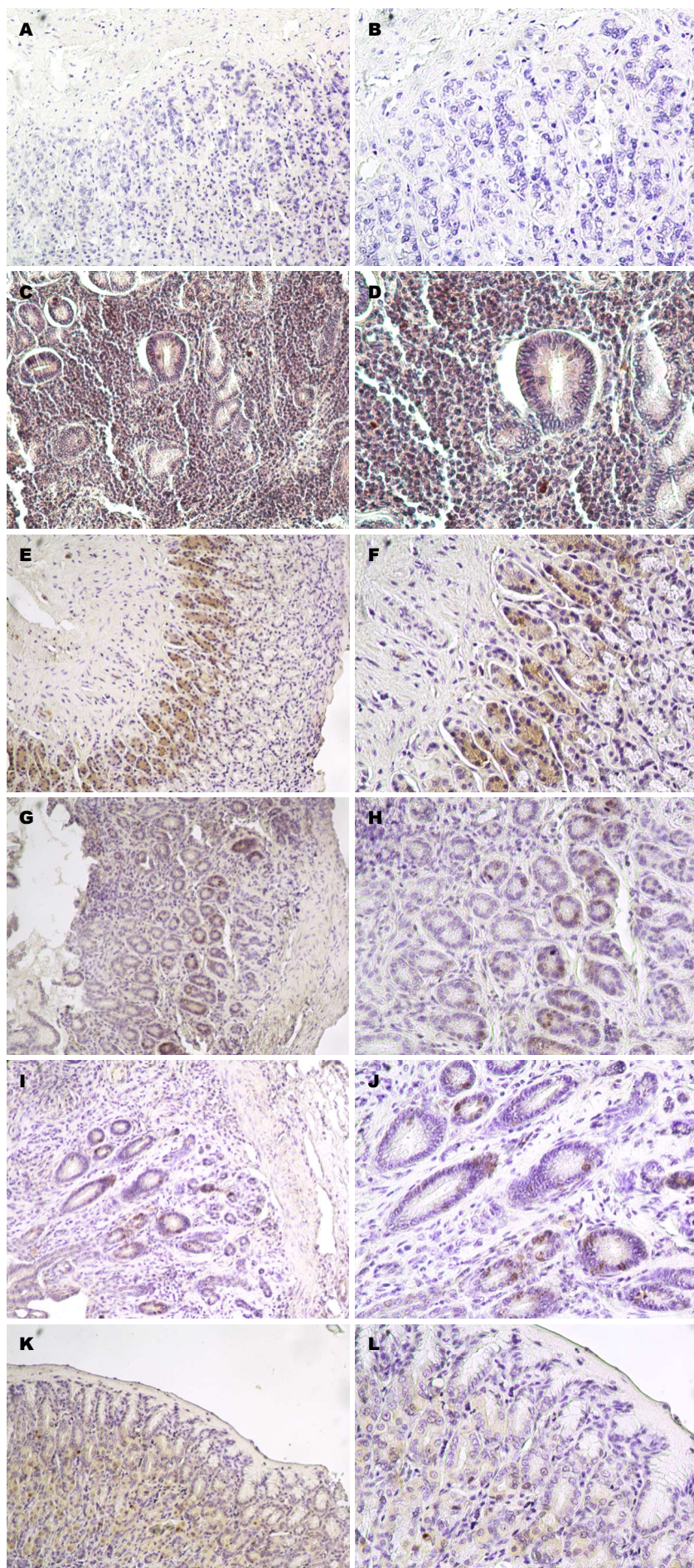


图 2 Survivin蛋白在胃黏膜不同病理改变的免疫组织化学染色. A, B: 正常组; C, D: 模型组; E, F: 中药低剂量组; G, H: 中药中剂量组; I, J: 中药高剂量组; K, L: 叶酸片组. A, C, E, G, I, K放大倍数为 20×10 倍, B, D, F, H, J, L放大倍数为 40×10 倍.

■应用要点
通过对化痰消癥方逆转胃癌癌前病变的作用机制进行多层次、多靶点的研究, 为临床使用化痰消癥方治疗胃癌癌前病变提供指导, 并为胃癌及癌前病变的防治及探寻新的治疗靶点提供依据.

■ 名词解释

IAPs: 是新发现的一类细胞凋亡抑制蛋白, 包括 cIAP-1、cIAP-2、XIAP、Survivin、Livin等。IAPs与肿瘤、神经系统病变等密切相关, 其特殊的分子结构及抑制细胞凋亡的功能使其备受关注, 并可能成为治疗相关疾病的靶蛋白。

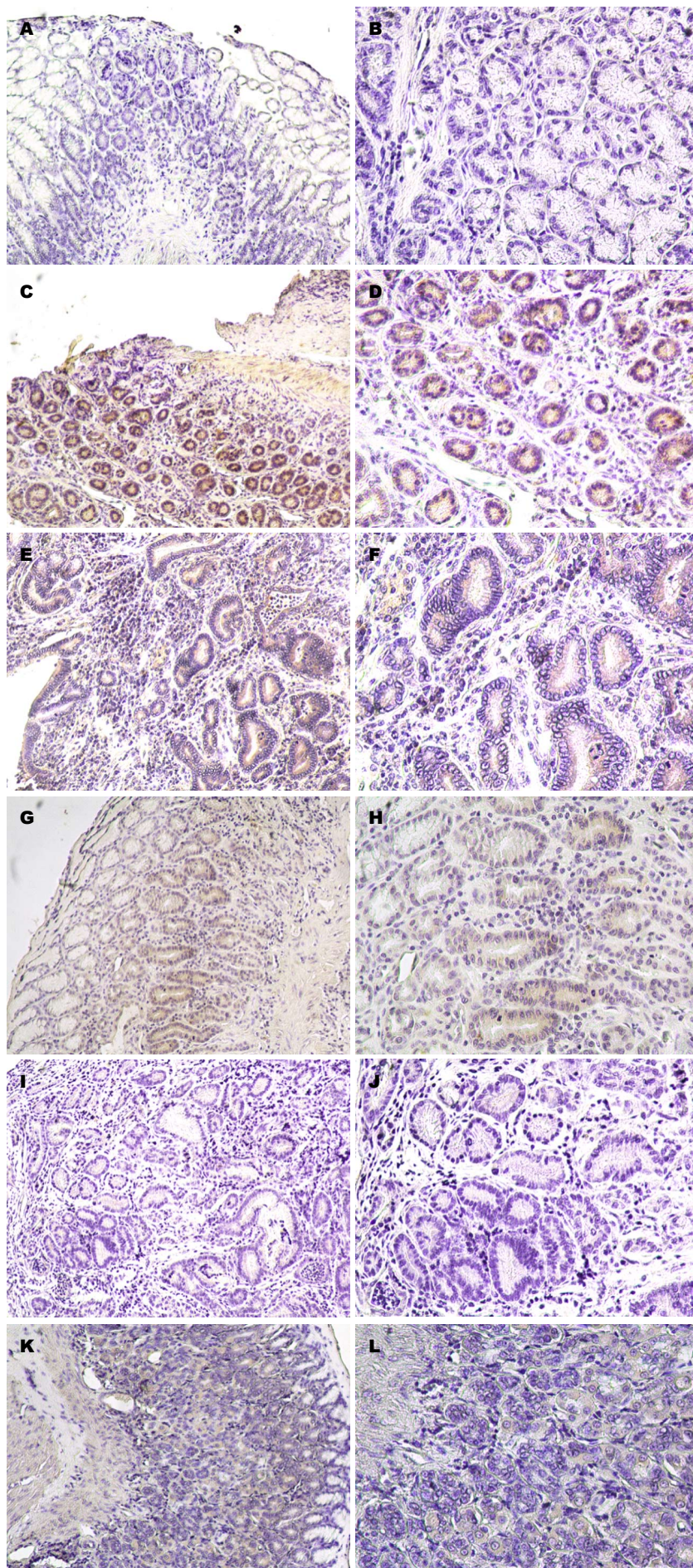


图 3 Livin蛋白在胃黏膜不同病理改变的免疫组织化学染色。A, B: 正常组; C, D: 模型组; E, F: 中药低剂量组; G, H: 中药中剂量组; I, J: 中药高剂量组; K, L: 叶酸片组。A, C, E, G, I, K放大倍数为 20×10 倍, B, D, F, H, J, L放大倍数为 40×10 倍。

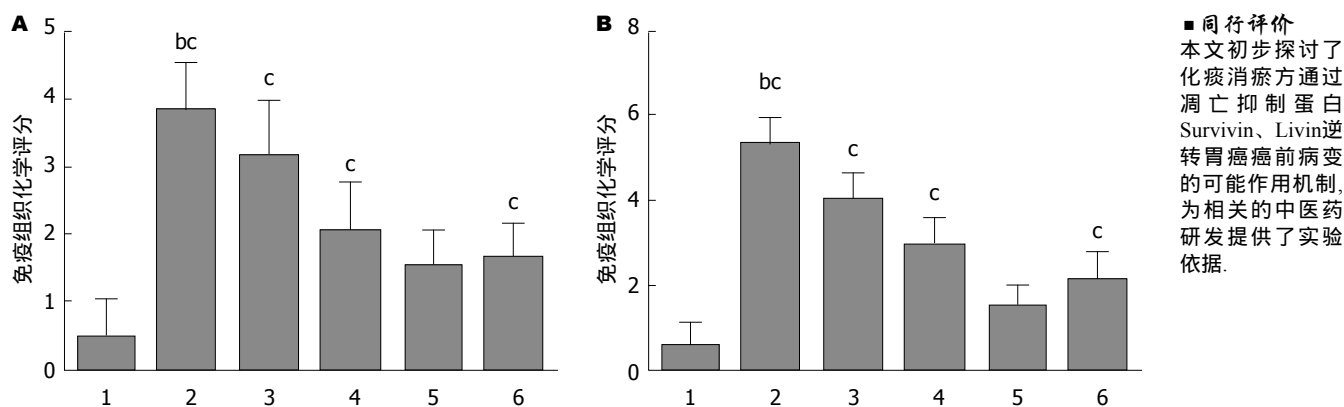


图4 Survivin、Livin蛋白在不同实验组中的免疫组织化学评分。A: Survivin蛋白在不同实验组中的免疫组织化学评分; B: Livin蛋白在不同实验组中的免疫组织化学评分。^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 中药高剂量组。1: 正常组; 2: 模型组; 3: 中药低剂量组; 4: 中药中剂量组; 5: 中药高剂量组; 6: 叶酸片组。

表1 胃黏膜病理改变

分组	n	非癌前	轻度癌前	中度癌前	重度癌前
正常组	11	11	0	0	0
模型组 ^b	12	0	1	3	8
低剂量组 ^{ce}	12	0	3	5	4
中剂量组 ^{ce}	12	2	2	5	3
高剂量组 ^c	12	5	4	3	0
叶酸片组 ^{ce}	13	1	5	4	3

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$ vs 高剂量组。

达的抑制作用明显强于其他中药治疗组及叶酸片组($P < 0.05$)。Survivin蛋白在模型组表达显著高于正常组($P < 0.01$), 而中药高剂量组对Survivin表达的抑制作用明显强于其他中药治疗组及叶酸片组($P < 0.05$)(图4)。

3 讨论

目前胃部恶性肿瘤的现代医学研究焦点仍集中在形成肿瘤后的机制及治疗手段, 而对PLGC的认识及干预关注较少。随着科学的发展和科技的进步, PLGC的检出率不断提高, 但仍缺乏有效的治疗手段。传统的质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂或叶酸等药物, 对PLGC的逆转作用有限, 且长期使用质子泵抑制剂也会加重胃黏膜萎缩等癌前病变。本课题组在魏睦新教授的指导下对PLGC的基础与临床进行了长期研究^[3-6], 不仅临床使用化痰消癥方逆转了许多PLGC病变, 还发现其逆转机制可能是通过上调Caspase3表达、下调CyclinD1、mTOR表达, 调节细胞周期; 另外, 对PLGC的影响因

素进行了临床流行病学调查, 对PLGC的预防和治疗有着重要意义^[7]。在此基础上, 魏睦新教授等^[8]认为中医药防治肿瘤的可能机制为增强免疫功能、诱导肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞凋亡、影响拓扑异构酶及端粒酶活性、调节信号转导等, 他们已成为中药抗肿瘤机制的研究热点。

细胞凋亡在PLGC中的作用日益受到重视, 并认为细胞凋亡失常是胃癌演化进程中的早期事件。细胞凋亡是一种生理过程, 如凋亡增强或凋亡抑制等调控失衡, 可引起多种肿瘤和自身免疫疾病。目前研究得较深入的凋亡相关基因有**bcl-2**家族、**p53**、**Caspase**等。各种凋亡信号通过线粒体途径或死亡受体途径传递凋亡信号, 诱导细胞内Caspase活化, 最终导致细胞死亡。凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)包括cIAP-1、cIAP-2、NAIP、ILP-2、XIAP、Survivin、Livin等, 可直接结合并抑制Caspase分子, 发挥凋亡抑制作用, 促进细胞增殖与分裂, 是肿瘤发生与细胞转化的关键分子^[9]。

Survivin在人的胚胎组织和各种肿瘤组织中广泛表达,仅在极少数正常组织中表达,具有抑制细胞凋亡和调节细胞有丝分裂的功能,是联系细胞周期和细胞凋亡的重要因子^[10,11].其表达与核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、RAS癌基因家族、Wnt-2及胰岛素生长因子1/mTOR信号通路等有关^[12-15],还可选择性表达在细胞周期的G₂/M期,促进细胞分裂^[16].其作用机制同样与抑制Caspase3、Caspase7等活性有关,通过与血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的协同作用,促进肿瘤血管生成和浸润转移等^[17,18].研究^[19]证明Survivin的表达增高在肿瘤发展的早期就已出现,并随着肿瘤的生长浸润而表达逐渐增强.

Livin是近年来发现的IAPs新成员,在正常组织中不表达或低表达,而高表达于多种恶性肿瘤组织,具有较强的凋亡抑制作用,与Caspase蛋白的多个成员相互作用,抑制凋亡的执行过程,抑制细胞的程序化死亡,参与肿瘤的发生和发展^[20,21].研究^[22]表明,敲除Livin基因可抑制肿瘤细胞在AGS和SNU638人胃癌细胞系的迁移、侵袭和增殖,这是由于敲除Livin基因激活了Caspase3、Caspase7、PARP和p21、p27,而降低了Cyclin D1、细胞周期蛋白依赖性激酶4和6等. Livin蛋白可以作为一种E3泛素连接酶,通过泛素-蛋白酶体途径诱导Smac(Caspase活化蛋白)的降解,从而抑制细胞凋亡^[23]. Livin还可直接结合转化因子B激酶(transforming growth factor B activated kinase, TAK1)来激活丝裂原激活蛋白JNK1和JNK2,从而对抗肿瘤坏死因子 α 和白介素1 β 转换酶介导的细胞凋亡作用^[24].

许多研究者^[25-27]建议将Survivin、Livin凋亡抑制蛋白(基因)作为肿瘤发生发展及预后的指标.寻找能够抑制Survivin、Livin活性的中医药,对阻断PLGC向胃癌发展及胃癌的治疗具有重要意义.

PLGC在中医学中多归于“胃癌”、“胃脘痛”等范畴.大量临床研究^[28,29]证明中医药在逆转PLGC方面有较好疗效.胃炎多痛,胃痛日久,久则入络,必有瘀血^[30].近年来,魏睦新教授于临床实践中发现痰凝瘀阻是PLGC发生发展的核心病理,故凝练出化痰消瘀方从根本上治疗PLGC.全方由陈皮12 g、法半夏10 g、鸡

内金10 g、紫丹参15 g、薏苡仁30 g、蒲黄粉10 g、半枝莲15 g、仙鹤草15 g、猫爪草15 g、白花蛇舌草15 g等组成,随症加减,具有化痰消瘀、利水消肿、散结消癥、兼以补虚的作用.化痰消瘀方对具备“痰瘀”病机的PLGC患者疗效显著:使用化痰消瘀方对CAG的改善率达到75.57%,IM的改善率达到56.98%,Dys改善率达到59.20%;经治疗胃痛改善率87.31%,嗝气改善率87.19%,食欲不振改善率87.39%^[31],为胃癌的二级预防起到了重要作用,一定程度上达到传统医学“治未病”的目的.

本实验通过免疫组织化学方法检测了Survivin、Livin蛋白在不同实验组的表达,进一步探讨化痰消瘀方的作用机制.结果Survivin、Livin在正常组很少表达,而在PLGC模型组胃黏膜中表达较正常组显著增高($P<0.05$);不同剂量的化痰消瘀方对大鼠PLGC病变中Survivin、Livin表达起到了不同程度的抑制作用,且呈剂量依赖性($P<0.05$);尤其中药高剂量组疗效明显优于叶酸片组($P<0.05$).提示化痰消瘀方可通过抑制Survivin、Livin表达,促进细胞凋亡,这与其逆转PLGC的治疗作用密切相关.

鉴于肿瘤治疗的困难,患者生存质量的低下等因素,癌前病变(疾病)的基础与防治已成为研究的重点课题.然而中医药逆转PLGC是多环节、多靶点、多途径作用的,故化痰消瘀方的其他作用机制还有待进一步研究,这将为PLGC的药物研发提供理论依据及新的靶点.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 邹小农,孙喜斌,陈万青,郑荣寿,张思维,代珍,刘卫东,赵德利. 2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析. *肿瘤* 2012; 32: 109-114
- 3 冷秀梅,郭亚云,魏睦新. 化痰消瘀方逆转胃癌前病变的临床疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2013; 21: 505-508
- 4 吴燕敏,马国花,魏睦新. 香砂六君子汤加味治疗肠上皮化生50例. *中国中医急症* 2008; 17: 246
- 5 刘皓,王霞,范尧夫,魏睦新. 化痰消瘀方对胃癌前病变大鼠Caspase-3、CyclinD1及mTOR表达的影响. *中医学报* 2014; 7: 941-944
- 6 吴燕敏,魏睦新. 胃黏膜肠化生病因及逆转性研究进展. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 62-65
- 7 Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from

- eastern China: a comparative study. *J Cancer Res Ther* 2013; 9: 205-209 [PMID: 23771359 DOI: 10.4103/0973-148.113351]
- 8 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2545-2549
- 9 Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins--suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13: 239-252 [PMID: 9990849 DOI: 10.1101/gad.13.3.239]
- 10 Tu SP, Jiang XH, Lin MC, Cui JT, Yang Y, Lum CT, Zou B, Zhu YB, Jiang SH, Wong WM, Chan AO, Yuen MF, Lam SK, Kung HF, Wong BC. Suppression of survivin expression inhibits in vivo tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 7724-7732 [PMID: 14633697]
- 11 Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, Giles FJ. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5000-5005 [PMID: 18698017 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746]
- 12 Van Antwerp DJ, Martin SJ, Verma IM, Green DR. Inhibition of TNF-induced apoptosis by NF-kappa B. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 107-111 [PMID: 9695819 DOI: 10.1016/S0962-8924(97)01215-4]
- 13 Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE, Sasgary S, Cerni C. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene* 2003; 22: 4266-4280 [PMID: 12833149 DOI: 10.1038/sj.onc.1206509]
- 14 You L, He B, Xu Z, Uematsu K, Mazieres J, Mikami I, Reguart N, Moody TW, Kitajewski J, McCormick F, Jablons DM. Inhibition of Wnt-2-mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 6170-6174 [PMID: 15208662 DOI: 10.1038/sj.onc.1207844]
- 15 Vaira V, Lee CW, Goel HL, Bosari S, Languino LR, Altieri DC. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene* 2007; 26: 2678-2684 [PMID: 17072337 DOI: 10.1038/sj.onc.1210094]
- 16 Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396: 580-584 [PMID: 9859993 DOI: 10.1038/25141]
- 17 Wang TT, Qian XP, Liu BR. Survivin: potential role in diagnosis, prognosis and targeted therapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2784-2790 [PMID: 17569112]
- 18 Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. *Cancer Lett* 2006; 244: 164-171 [PMID: 16621243 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.03.007]
- 19 郭建巍, 王小平, 马骥, 王珍光, 蒋学兵, 刘敏. Survivin 蛋白的原核表达及在肿瘤诊断中的初步应用研究. *中国实验诊断学* 2007; 12: 1576-1581
- 20 Deveraux QL, Roy N, Stennicke HR, Van Arsedale T, Zhou Q, Srinivasula SM, Alnemri ES, Salvesen GS, Reed JC. IAPs block apoptotic events induced by caspase-8 and cytochrome c by direct inhibition of distinct caspases. *EMBO J* 1998; 17: 2215-2223 [PMID: 9545235 DOI: 10.1093/emboj/17.8.2215]
- 21 Notarbartolo M, Cervello M, Poma P, Dusancho L, Meli M, D'Alessandro N. Expression of the IAPs in multidrug resistant tumor cells. *Oncol Rep* 2004; 11: 133-136 [PMID: 14654915]
- 22 Chung CY, Park YL, Kim N, Park HC, Park HB, Myung DS, Kim JS, Cho SB, Lee WS, Joo YE. Expression and prognostic significance of Livin in gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2520-2528 [PMID: 24008725 DOI: 10.3892/or.2013.2724]
- 23 Maas C, Verbrugge I, de Vries E, Savich G, van de Kooij LW, Tait SW, Borst J. Smac/DIABLO release from mitochondria and XIAP inhibition are essential to limit clonogenicity of Type I tumor cells after TRAIL receptor stimulation. *Cell Death Differ* 2010; 17: 1613-1623 [PMID: 20395960 DOI: 10.1038/cdd.2010.39]
- 24 Chen YS, Li HR, Lin M, Chen G, Xie BS, Xu NL, Lin LF. Livin abrogates apoptosis of SPC-A1 cell by regulating JNK1 signaling pathway. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 2241-2247 [PMID: 19690982 DOI: 10.1007/s11033-009-9711-3]
- 25 Xiaoyuan C, Longbang C, Jinghua W, Xiaoxiang G, Huaicheng G, Qun Z, Haizhu S. Survivin: a potential prognostic marker and chemoradiotherapeutic target for colorectal cancer. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 327-335 [PMID: 19921309 DOI: 10.1007/s11845-009-0448-8]
- 26 Song KY, Jung CK, Park WS, Park CH. Expression of the antiapoptosis gene Survivin predicts poor prognosis of stage III gastric adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 290-296 [PMID: 19336448 DOI: 10.1093/jjco/hyp020]
- 27 Hunter AM, LaCasse EC, Korneluk RG. The inhibitors of apoptosis (IAPs) as cancer targets. *Apoptosis* 2007; 12: 1543-1568 [PMID: 17573556]
- 28 姜宁, 黄争, 范一宏, 吕宾, 孟立娜, 张烁, 包海标, 黄宣. 中药辨证治疗胃癌前病变的随机对照研究. *中华中医药学刊* 2012; 5: 999-1002
- 29 饶晶, 杨晓军, 樊冬梅, 陈万群, 王金海. 健脾清热化痰方治疗胃癌前病变的疗效及对胃黏膜黏蛋白5AC表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 4: 183-187
- 30 危北海. 慢性胃炎的诊治经验. *中国临床医生* 2012; 1: 10-15
- 31 郭亚云, 冷秀梅, 魏睦新. 化痰消癥方用于胃癌癌前病变的疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2013; 33: 3663-3665

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立及苦参碱的抑瘤作用

胡高裕, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 胡静, 黄炳臣

■背景资料

临床常用于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)化疗的药物对机体的不良反应极大, 给患者的身心带来沉重打击, 导致患者及家属难以接受。因此, 寻找低毒高效、同时又具有免疫调节、保护肾功能、升高白细胞、缓解癌痛等作用的抗肿瘤药物成为广大医学工作者的重要使命。近年的研究发现, 中药提取物苦参碱(matrine, Ma)在此领域具有许多常规化疗药物所不具备的优势, 因而, 受到医学研究者的普遍青睐。

胡高裕, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541000
黄桂柳, 右江民族医学院 广西壮族自治区百色市 533000
黄赞松, 周喜汉, 胡静, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000
黄炳臣, 右江民族医学院附属医院病理科 广西壮族自治区百色市 533000
胡高裕, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究。
广西自然科学基金资助项目, Nos. 桂财教2014GXNSFAA118143, 桂科自0542119
广西高校优秀人才基金资助项目, No. 桂教人20077029
广西卫生厅课题基金重点基金资助项目, No. 桂卫重200887
作者贡献分布: 此课题在黄赞松指导下胡高裕设计; 研究过程由胡高裕、黄桂柳、胡静、周喜汉及黄炳臣主要参与; 数据分析与论文写作由胡高裕与黄赞松完成; 黄赞松提供研究经费与负责本课题的理论指导。
通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。huangzansong@hotmail.com
电话: 0776-2846532
收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-10-11
接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Establishment of a human hepatocellular carcinoma xenograft model in nude mice and evaluation of anticancer effects of matrine

Gao-Yu Hu, Gui-Liu Huang, Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou, Jing Hu, Bing-Chen Huang

Gao-Yu Hu, Graduate College of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Gui-Liu Huang, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Zan-Song Huang, Xi-Han Zhou, Jing Hu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Bing-Chen Huang, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nos. 2014GXNSFAA118143 and 0542119; the Higher Talents Funded Projects of Guangxi, No. 20077029; the Key Project of Foundation of Health Department of Guangxi, No. 200887
Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huangzansong@hotmail.com

■同行评议者

英卫东, 教授, 安徽省立医院肝脏外科

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-10-11
Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To establish a human hepatocellular carcinoma model in BALB/c nude mice and to assess the anticancer effects of matrine against human hepatocellular carcinoma.

METHODS: Twenty-four 6-week-old male BALB/c nude mice were used in this study. A xenograft model of human hepatocellular carcinoma was established by subcutaneous injection of HepG2 cells into nude mice. The nude mice were then randomly divided into 4 groups: a 3-wk group, a 2-wk group, a 1-wk group and a control group. Except for the control group, the mice in other groups were given matrine (100 mg/kg) by intraperitoneal injection for 5 d every week. The general status and body weight of mice, the time to tumor formation, tumor volume and weight, and the reduced rate of tumor growth were assessed, and pathological changes were observed after HE staining to evaluate the anticancer effect of matrine.

RESULTS: The success rate of establishing the xenograft model was 100%. Matrine had an inhibitory effect on the growth of tumor xenografts. The reduced rates of tumor growth was 8.3% in the 1-wk group, 37.5% in the 2-wk group, and 54% in the 3-wk group. The reduced rates of tumor growth were significantly higher in the 3-wk and 2-wk groups than in the 1-wk group and control group ($P < 0.01$). There was also a significant difference between the 1-wk group and control group ($P < 0.05$), and between the 3-wk group and 2-wk group ($P < 0.05$). No obvious differences were found in histology of cancerous tissues between the three treatment groups and the control group. There were also no apparent differences in the general status or body weight of the animals among the four groups.

CONCLUSION: A nude mouse xenograft model

of human hepatocellular carcinoma has been established successfully. Matrine at a dose of 100 mg/kg has anticancer effects without obvious toxic effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Animal tumor model; Matrine; Anti-tumor

Hu GY, Huang GL, Huang ZS, Zhou XH, Hu J, Huang BC. Establishment of a human hepatocellular carcinoma xenograft model in nude mice and evaluation of anticancer effects of matrine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5056-5062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5056>

摘要

目的: 建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型, 并应用于苦参碱(matrine, Ma)的抑瘤作用观察。

方法: 将人肝癌细胞株HepG2接种于BALB/c裸鼠腋部皮下, 建立人肝癌细胞裸鼠皮下移植瘤动物模型。予Ma 100 mg/kg给药, 随机分为给药3、2、1和0 wk(空白对照)组, 均采用腹腔注射给药, 每周连续给药5 d, 期间观察裸鼠的全身状况、接种部位成瘤时间, 测量动物体质量、瘤体体积和质量、计算抑瘤率以及采用HE染色法进行瘤组织的病理学观察, 进而初步评价Ma的抗肿瘤作用。

结果: 将人肝癌细胞HepG2种植于裸鼠腋部皮下造移植瘤模型成功, 成瘤率达100%; 观察发现Ma对肝癌皮下移植瘤有抑制作用, 给药1、2、3 wk组的抑瘤率分别为8.3%、37.5%、54%, 给药3、2 wk组与0、1 wk组比较差异具有统计学意义(均 $P<0.01$), 给药3 wk组与2 wk组比较、给药1 wk组与0 wk组比较差异也具统计学意义($P<0.05$); HE染色给药组瘤组织基本结构和癌细胞形态与对照组无明显变化, 给药期间各组裸鼠的体质量等全身状况未出现明显降低且组间差异不明显。

结论: 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立成功, 在肝癌模型中, Ma具有一定的抑瘤作用且无明显不良反应, 早期给药比晚期给药抑瘤作用明显。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 动物模型; 苦参碱; 抗肿瘤

核心提示: 本研究在成功建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型的基础上, 使用苦参碱(matrine, Ma)干预, 发现其具有一定的抑瘤作用且无明显不良反应, 早期给药比晚期给药抑瘤作用明显。

胡高裕, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 胡静, 黄炳臣. 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立及苦参碱的抑瘤作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5056-5062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5056>

0 引言

迄今, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是影响人类健康最常见的恶性肿瘤之一, 年均死亡人数约69万例, 而我国约占其中的1/2, HCC治疗棘手, 虽说目前肝癌的手术、肝移植、介入化疗、生物靶向治疗等技术有所提高, 但疗效仍然不尽如人意^[1-3], 因此, 寻找新的低毒高效的药物已成为HCC治疗研究的重点。苦参碱(matrine, Ma)是从中药苦参中提取的主要成分, 因具有抗炎、抗病毒、诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤细胞生长等广泛的药理作用, 而用于慢性活动性肝炎及癌症的治疗^[4-7]。已有研究^[8]发现: Ma可通过下调核因子(nuclear factor, NF)- κ B即NF- κ B信号通路抑制基质金属蛋白酶-9的表达和人类肝癌细胞的入侵。先前大量的实验结果表明Ma可通过作用于凋亡相关基因(*Caspase*、*c-myc*、*Bcl-2*、*bax*)、microRNA水平或上调自噬相关基因(*Atg5*、*Beclin1*)的表达等途径来诱发体外肝癌细胞发生凋亡^[9-12]。而迄今, Ma抗肝癌作用的体内实验研究资料甚少。人类肝癌的基础实验和临床研究多数都借助于实验动物模型。基于此, 本实验研究以人肝癌裸鼠皮下移植瘤为模型, 并应用于Ma的抗肿瘤疗效观察。

1 材料和方法

1.1 材料 改良型RPMI 1640培养基(Hyclone公司, 批号: NYF0906), 无支原体胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司, 批号: 130617), PBS漂洗缓冲液[博士德(Boster)生物工程有限公司], 0.25%胰蛋白酶-EDTA消化液(Solarbio)、二甲基亚砜(DMSO)(北京索莱宝科技有限公司), 苦参碱注射液[广州杰景药业有限公司(广州白云山明兴制药有限公司, 批号: 140101, 规格: 5 mL: 50 mg)]。人肝癌细胞株HepG2购自中科院上海细胞

■ 研发前沿
Ma是从苦参、苦豆子等传统中药中提取的生物碱。较多研究表明, Ma对体外肝癌细胞具有抑制增殖及诱导凋亡的作用, 且对正常肝细胞无明显损伤, 但关于其是否具有体内抗HCC作用及其具体时效应的研究少见。

■相关报道
已有研究报道Ma具有抗胃癌、肺癌、宫颈癌等肿瘤作用,且能提高机体免疫力,缓解癌性疼痛,改善生活质量。

库^[11],并由本实验中心传代、保存。♂BALB/c裸鼠24只(合格证:Scxk桂2009-0002),SPF级,周龄6 wk,体质量16-20 g,购自广西医科大学实验动物中心,于室温22-26℃,相对湿度40%-60%的SPF级动物实验室饲养,垫料、水及饲料均经高压灭菌处理,每3 d更换一次,笼具浸泡在1:1000的新洁尔灭中消毒。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立:参照文献[13,14],将冻存于液氮罐中的人肝癌细胞HepG2复苏,培养在含10%胎牛血清的改良型RPMI 1640培养液中,置于37℃、5%CO₂培养箱里培养,采取胰酶消化法培养、传代,常规更换培养液。待细胞成对数生长期,用胰酶消化法收集细胞,低速离心1000 r/min,共3 min,制成细胞浓度为 $5.0 \times 10^6/0.2$ mL单细胞悬液。在无菌条件下,用1 mL注射器抽取0.2 mL单细胞悬液,常规消毒裸鼠腹部皮肤,将细胞悬液接种于该部位皮下,7 d左右可在接种处触及结节,10 d后成瘤,瘤径约6 mm。

1.2.2 实验分组及给药:予Ma 100 mg/kg,依干预时间的不同随机分为:(1)3 wk组:种植瘤细胞的同时注射Ma,注射时间为0-3 wk;(2)2 wk组:模型建立后的第1周开始注射Ma,注射时间为1-3 wk;(3)1 wk组:模型建成后的第2周始注射Ma,注射时间为2-3 wk;(4)0 wk组:0 wk组为模型建立3 wk内均未注射Ma的对照组;均采用腹腔注射给药,每周连续给药5 d,第21天采用颈椎脱臼法处死,分离肿瘤组织,置于40 g/L甲醛中固定。

1.2.3 观察指标:接种肿瘤细胞和给药干预后,观察裸鼠的精神状态,饮食饮水等一般状况及死亡情况并称取各组裸鼠的体质量;分别于种植瘤细胞后的7、10、12、14、17、19、21 d用精密游标卡尺测量移植瘤大小,按以下公式计算肿瘤体积(tumor volume, TV),计算公式为:TV = $0.5 \times a \times b^2$ (其中a、b分别表示长、宽);实验结束时称瘤质量,抑瘤率 = (对照组平均瘤质量 - 给药组平均瘤质量) / 对照组平均瘤质量 × 100%。

1.2.4 大体解剖及组织病理学观察:21 d后,采用颈椎脱臼法处死实验动物,进行大体解剖观察,肉眼观察瘤体的大小、形态、有无胸腹水及各脏器表面有无转移性结节;分离肿瘤组织,置于40 g/L甲醛中固定,然后进行石蜡包埋切片,HE染色,光镜下观察瘤组织形态。

统计学处理 用SPSS16.0软件对所得数据进行统计分析,计量资料数据用mean ± SD表示,组间比较采用单因素方差(ANOVA)分析,多组间均数的两两比较采用 q 检验;率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 成瘤时间及成瘤率 接种人肝癌细胞HepG2后约7 d左右可在接种部位触及结节,除3 wk组成瘤时间稍晚外,其他组10 d左右均可成瘤,瘤径约6 mm,成瘤率100%。

2.2 各组裸鼠全身状况观察 实验过程中,各组裸鼠精神、活动、食量等无明显异常且组间差异不明显,未出现实验动物死亡现象。给药前,裸鼠体质量迅速增加,约1-3 g/2 d,增至26-28 g时裸鼠体质量变化不大;分组给药后,发现给药组裸鼠体质量较对照组下降约1-3 g,考虑由多次注射刺激引起,给药组之间差异不明显,根据时间-体质量绘制的曲线变化趋势(图1)。由此可知,此剂量下的Ma对机体无明显不良反应。

2.3 各组裸鼠瘤体生长情况及肿瘤体积的比较 在种植瘤细胞后约7 d,给药0、1及2 wk组组间瘤结节比较无明显差异,给药3 wk组瘤结节不明显;给药后,1 wk组肿瘤仍快速生长,但较0 wk组慢;2、3 wk组瘤体生长速度均明显减缓,尤以3 wk组最慢,与0、1 wk比较,差异较为显著,有统计学意义($P < 0.01$)。可见, Ma干预越早,瘤结节出现越迟,给药疗程延长,肿瘤生长减慢,瘤体体积越小(图2, 3)。

2.4 瘤质量及抑瘤率 3、2 wk组瘤质量与0、1 wk组比较差异显著(均 $P < 0.01$),3 wk组与2 wk组比较、1 wk组与0 wk组比较差异也具统计学意义($P < 0.05$)。1 wk组抑瘤率为8.3%,2 wk组为37.5%,3 wk组为54%,可见Ma使用越早、疗程越长,其抑瘤作用越明显(表1)。

2.5 病理组织学检查结果 肉眼瘤组织形态、镜下病理组织学检查和原人肝癌组织相似。瘤体早期多为结节状的实体瘤,渐生长成不规则形,表面有结节或分叶状突起,荷瘤裸鼠胸腹腔未见积液,肾、肺、脑等脏器未见癌细胞转移结节。HE染色光学显微镜下观察,发现给药组瘤组织基本结构及细胞形态与对照组比较未发现明显变化,均为肝实体瘤组织,癌细胞大小不一致、癌细胞胞质嗜碱性、核浆比例增大、核分裂易见,部分癌细胞出现脂肪变性,胞浆透明,

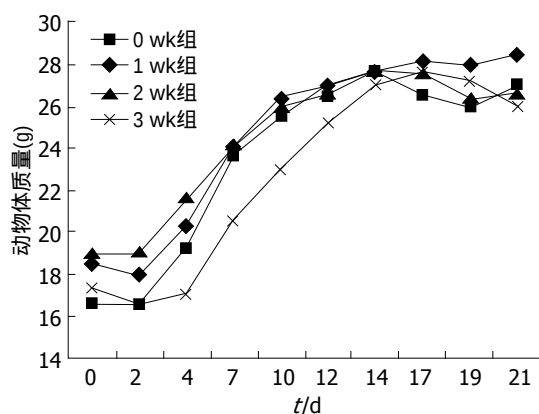


图 1 各组裸鼠体重变化曲线。

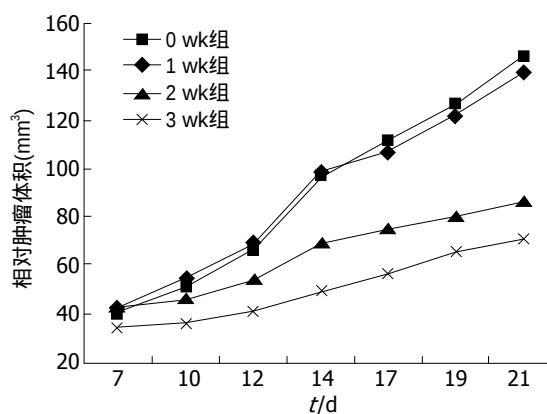


图 2 各组裸鼠HepG2移植瘤生长曲线。

■ 创新盘点
先前较多的实验结果表明, Ma对体外肝癌细胞具有抑制增殖、诱导凋亡的作用。而迄今, Ma抗HCC作用的体内实验研究资料甚少。本研究主要探讨Ma的体内抗HCC作用及其时效应。

表 1 对人肝癌HepG2裸鼠移植瘤的抑制作用 ($n = 6$, mean $\pm$ SD)

分组	瘤质量(g)	抑瘤率(%)
0 wk组	0.24 $\pm$ 0.02	-
1 wk组	0.22 $\pm$ 0.05 ^a	8.3
2 wk组	0.15 $\pm$ 0.018 ^d	37.5
3 wk组	0.11 $\pm$ 0.012 ^e	54.0

^a $P < 0.05$ vs 0 wk组; ^d $P < 0.01$ vs 1 wk组; ^e $P < 0.05$ vs 2 wk组。

可见散在分布的单个固缩性坏死的凋亡肿瘤细胞, 小灶状或片状凝固性坏死灶。不同之处是0 wk组偶见散在凋亡细胞(图4A), 1 wk组细胞凋亡增多, 凋亡细胞胞质皱缩、致密、嗜酸性增强、核固缩, 散在性分布(图4B), 此两组小灶状、片状凝固性坏死少见, 且癌细胞核分裂相较多; 而给药2 wk(图4C)、3 wk(图4D)组癌组织内除较多散在性分布凋亡肿瘤细胞外, 出现较多小灶状、片状凝固性坏死灶, 尤以3 wk组明显, 癌细胞核分裂相相对减少。这表明Ma对癌细胞具有促进凋亡、抑制分裂增殖的作用, 且其抑瘤作用随疗程的延长而增强。

3 讨论

建立适宜的人肝癌动物肿瘤模型, 是研究HCC发生进展及筛选抗肿瘤药物的必备工具。随着HCC研究的深入, 模型的建立也有新的突破, 由既往的自发性或诱发性动物肝癌模型发展到近来的移植型及基因工程肝癌动物模型等; 用于建立HCC模型的动物较多, 主要有鼠、兔、猪及树鼩等^[15,16]。以裸鼠为载体的人肝癌动物模型是目前认为最接近人类肝癌的整体实验模型, 常见的有以下几种类型: 皮下移植瘤(包括

肝癌外科标本移植、肝癌细胞株移植)、腹水移植瘤及原位移植瘤等, 皮下移植瘤模型因具有成瘤率高、操作相对简单、成瘤时间短且可直观药物的抑瘤效果等特点, 而为研究者广为采用^[14,17]。

本实验将 5×10^6 个人肝癌HepG2细胞接种于裸鼠腋部皮下, 在建立移植瘤模型过程中用不同疗程的Ma干预, 结果发现给药0、1、2 wk组裸鼠约在7 d左右可在接种部位触及结节, 10 d左右均可成瘤, 瘤径约6 mm, 成瘤率100%, 但给药3 wk组出现结节及成瘤时间均晚约3-4 d。由此可知, 在接种HepG2细胞的同时采用Ma治疗, 可使移植瘤的成瘤时间延长, 具体延长时间因癌细胞的接种数量、接种部位及给药浓度等的不同而异, 故仍需要大量的实验进一步明确。

Ma是从中药苦参、苦豆子等中分离得到的生物碱, 在抗炎、抗病毒、抗纤维化、促使恶性细胞凋亡、阻抑细胞增殖、调节机体免疫功能及调控细胞周期等方面具有突出的药用价值, 尤其在抗肿瘤方面效果良好、无明显不良反应, 显示出良好的应用前景^[18-20], 如: Niu等^[21]研究发现, Ma可通过下调凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)和蛋白激酶传导通路(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR), 促进肺癌A549和95D细胞的凋亡。Xie等^[22]研究表明, Ma可通过减少血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)的水平和促使细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)的失活, 诱导人鼻咽癌细胞的凋亡。基于前期实验研究表明, Ma对体外培养的肝癌

■应用要点

本研究发现: 在HCC模型中, Ma具有一定的抑瘤作用且无明显不良反应, 早期给药比晚期给药抑瘤作用明显, 为其应用于该病的临床治疗提供了实验依据。

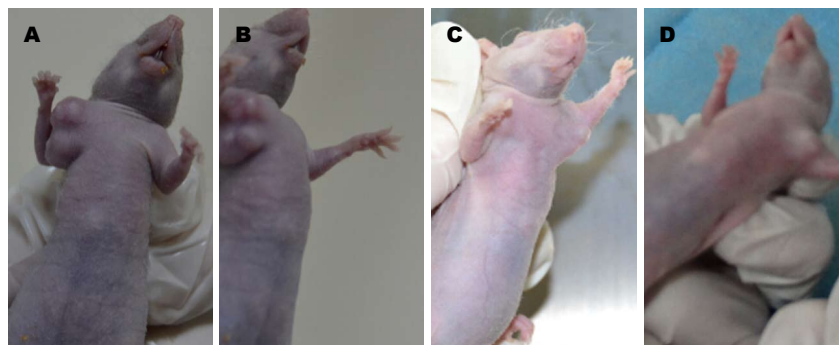


图3 不同用药时间下Ma对人肝癌裸小鼠HepG2移植瘤的实验治疗作用. A: 0 wk组; B: 1 wk组; C: 2 wk组; D: 3 wk组.

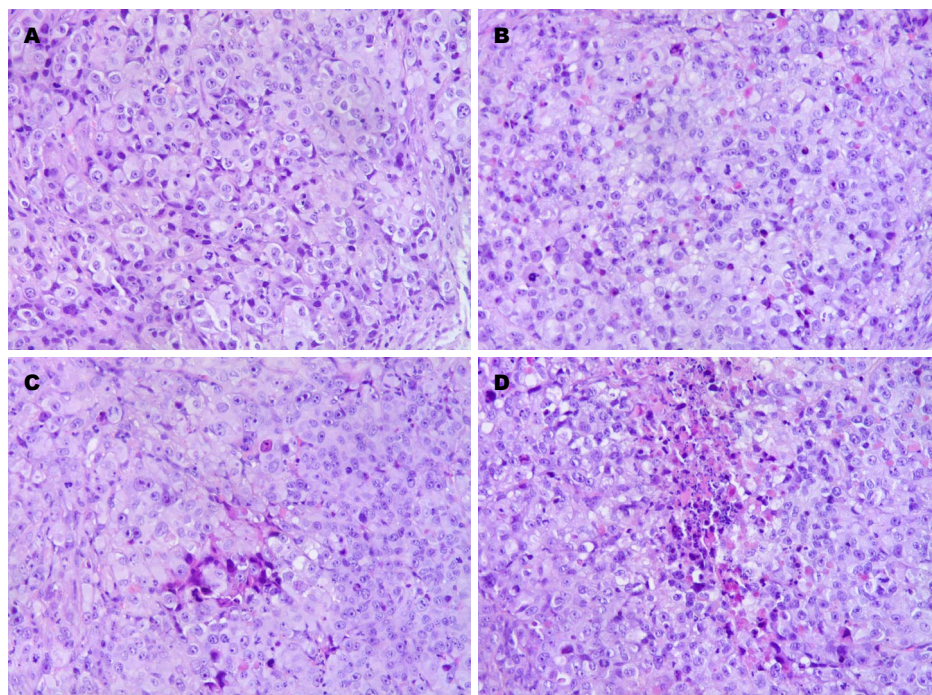


图4 对照组与给药组瘤组织病理学观察结果(HE × 200). A: 0 wk组; B: 1 wk组; C: 2 wk组; D: 3 wk组.

细胞系SMMC-7721^[23]、H22^[24]、HepG2^[25,26]和BEL-7402^[27]均有显著的抑制增殖及诱导凋亡的作用, 且与剂量呈正相关. 现有研究资料表明, 作为与肿瘤密不可分的局部微环境, 对肿瘤的发生、发展有重要作用. 研究肿瘤生物学特性必须以肿瘤组织整体来观察, 单纯的肿瘤细胞系无法准确模拟肿瘤的生物特征. 已有研究^[28]表明Ma对人胃癌SGC-7901裸小鼠移植瘤、小鼠宫颈癌细胞株u14移植瘤^[29]等具有抑制作用且无明显不良反应; 据我们所知, Ma体内实验抗HCC作用研究资料甚少, 而细胞实验与体内实验是有差异的. 故本次选用人来源的肝癌细胞HepG2建立裸鼠皮下移植瘤模型以探讨Ma体内抗HCC作用. 本课题组之前将 5×10^6 的肝癌H22细胞接种于昆明小鼠腋下造

模, 然后给予Ma(2 mg/kg, 0.2 mL/只)腹腔内注射治疗, 1次/d, 连续18 d, 结果发现其抑瘤率可达27.6%^[30]; 屈飞等^[24]用浓度为 2×10^7 /mL的肝癌H22细胞, 每只0.2 mL, 接种至小鼠腋部皮下造模, 然后将剂量分别为25、50和100 mg/kg的Ma用于实验, 0.2 mL/只, 1次/d, 连续给药10 d, 结果发现其抑瘤率分别为: 22%、35%和50%; 以上实验均说明Ma具有抗小鼠肝癌H22细胞移植瘤作用且可随给药浓度的增加而增强. 通过查阅文献^[24,28]及预试验, 我们基本确定了相对合理的给药剂量和频率, 即Ma: 100 mg/kg具有较好的体内抗人肝癌HepG2细胞的作用且试验裸鼠均未出现死亡事件, 其结果和正式实验具有较好的一致性. 故本实验在成功建立人肝癌裸鼠皮下移植瘤模型的基础上, 采用该剂量的

Ma进行干预, 结果发现, 给药1 wk和2 wk组抑瘤率分别为8.3%和37.5%, 3 wk组肿瘤体积较其他组缩小, 给药3 wk其抑瘤率高达54%, 这表明Ma具有体内抗HCC作用, 这与上述研究结论一致. 通过实验我们还发现, 越早期给药, 肿瘤生长减慢, 瘤体体积越小, 这说明Ma可抑制肿瘤病程进展, 取得了预期效果, 但其具体机制有待进一步研究.

总之, 人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型建立成功, 成瘤率高, 在肝癌模型中, Ma具有一定的抑瘤作用且无明显不良反应, 早期给药比晚期给药抑瘤作用明显. 关于Ma对HCC的疗效与治疗浓度及疗程的关系和作用机制尚需要更多的实验研究进一步探讨.

4 参考文献

- 1 Livraghi T, Mäkitalo H, Line PD. Treatment options in hepatocellular carcinoma today. *Scand J Surg* 2011; 100: 22-29 [PMID: 21482502]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 3 胡高裕, 黄赞松. 肝癌免疫逃逸与免疫治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2116-2121
- 4 Wan XY, Luo M, Li XD, He P. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine. *Chem Biol Interact* 2009; 181: 15-19 [PMID: 19426721 DOI: 10.1016/j.cbi.2009.04.013]
- 5 Wang L, Gao C, Yao S, Xie B. Blocking autophagic flux enhances matrine-induced apoptosis in human hepatoma cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 23212-23230 [PMID: 24287900 DOI: 10.3390/ijms141223212]
- 6 王涌, 刘雅辉, 姜建帅, 崔翰斌. 苦参碱对肝癌干细胞增殖及侵袭转移能力的抑制作用. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 61-63
- 7 向发良, 黄赞松. 苦参素抗肝癌作用研究. *医学综述* 2011; 17: 2992-2995
- 8 Yu HB, Zhang HF, Li DY, Zhang X, Xue HZ, Zhao SH. Matrine inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *J Asian Nat Prod Res* 2011; 13: 242-250 [PMID: 21409686 DOI: 10.1080/10286020.2010.551641]
- 9 Zhou H, Xu M, Gao Y, Deng Z, Cao H, Zhang W, Wang Q, Zhang B, Song G, Zhan Y, Hu T. Matrine induces caspase-independent program cell death in hepatocellular carcinoma through bid-mediated nuclear translocation of apoptosis inducing factor. *Mol Cancer* 2014; 13: 59 [PMID: 24628719 DOI: 10.1186/1476-4598-13-59]
- 10 韦星, 黄赞松, 黄岑汉, 周喜汉, 黄衍强, 邓志华. 苦参素注射液联合顺铂对人肝癌SMMC-7721细胞凋亡相关基因c-myc、bcl-2和bax表达的影响. *山东医药* 2012; 52: 12-14
- 11 黄赞松, 向发良, 周喜汉, 黄衍强, 邓志华, 仇仪英. 苦参素对肝癌细胞HepG2细胞增殖和MicroRNA-122、MicroRNA-21表达的影响. *中国老年学杂志* 2014; 36: 3079-3081
- 12 查勇, 寸英丽, 黄云超. 苦参碱对肝癌细胞株SMMC-7721凋亡和自噬相关基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3078-3083
- 13 Geng ZM, Li QH, Li WZ, Zheng JB, Shah V. Activated human hepatic stellate cells promote growth of human hepatocellular carcinoma in a subcutaneous xenograft nude mouse model. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70: 337-347 [PMID: 24676678 DOI: 10.1007/s12013-014-9918-3]
- 14 叶翩, 张淑玲, 揭盛华, 董继华. 人肝癌裸鼠移植模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3500-3503
- 15 伍龙, 汤钊猷, 李雁. 肝癌模型的研究进展. *中华实验外科杂志* 2009; 26: 815-816
- 16 Krupke DM, Begley DA, Sundberg JP, Bult CJ, Eppig JT. The Mouse Tumor Biology database. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 459-465 [PMID: 18432250 DOI: 10.1038/nrc2390]
- 17 Song KD, Choi D, Lee JH, Im GH, Yang J, Kim JH, Lee WJ. Evaluation of tumor microvascular response to brivanib by dynamic contrast-enhanced 7-T MRI in an orthotopic xenograft model of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: W559-W566 [PMID: 24848850 DOI: 10.2214/AJR.13.11042]
- 18 Wang CY, Bai XY, Wang CH. Traditional Chinese medicine: a treasured natural resource of anticancer drug research and development. *Am J Chin Med* 2014; 42: 543-559 [PMID: 24871650 DOI: 10.1142/S0192415X14500359]
- 19 薛士梅. 苦参碱的药理研究和临床应用及检测方法研究进展. *天津药学* 2014; 26: 70-74
- 20 黄赞松, 周喜汉. 苦参素药理和抗肿瘤作用研究. *医学综述* 2009; 15: 1701-1704
- 21 Niu H, Zhang Y, Wu B, Zhang Y, Jiang H, He P. Matrine induces the apoptosis of lung cancer cells through downregulation of inhibitor of apoptosis proteins and the Akt signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 32: 1087-1093 [PMID: 24969052 DOI: 10.3892/or.2014.3273]
- 22 Xie M, He G, Wang R, Shi S, Chen J, Ye Y, Xie L, Yi X, Tang A. Matrine-induced apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via in vitro vascular endothelial growth factor-A/extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway inactivation. *Horm Metab Res* 2014; 46: 556-560 [PMID: 24554536 DOI: 10.1055/s-0034-1367077]
- 23 黄赞松, 周喜汉, 韦星, 覃月秋, 苏倩波, 尹毅霞. 苦参素与顺铂联合应用诱导肝癌SMMC-7721细胞凋亡及其机制. *辽宁中医杂志* 2008; 35: 1284-1286
- 24 屈飞, 崔艳茹, 徐镜. 苦参碱对小鼠H22细胞抗肿瘤作用及其机制研究. *肿瘤药学* 2011; 1: 374-378
- 25 樊浩, 何松, 汤为学. NF- κ B沉默联合苦参碱诱导人肝癌细胞HepG2凋亡和相关分子的表达. *第二军医大学学报* 2013; 34: 148-154
- 26 王伟, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1409-1416
- 27 皇甫超申, 刘彬, 马永超, 邓锦波. 苦参碱诱导人肝癌细胞BEL-7402自吞噬性死亡. *药理与临床* 2008; 39: 1347-1350
- 28 胡梅洁, 曾晖, 章永平, 张曙, 乔敏敏, 付华, 吴云林. 苦参碱联合5-氟尿嘧啶对人胃癌裸鼠移植瘤的抑制作用. *中华消化杂志* 2005; 25: 219-221

■ 同行评价

本研究成功建立人肝癌细胞裸鼠移植瘤模型, 在此基础上探索了Ma抑瘤作用, 研究结果发现, Ma具有一定的抑瘤作用且无明显不良反应, 早期给药比晚期给药抑瘤作用明显. 该研究具有一定创新性, 且对临床应用有一定的指导作用.

- 29 王英, 杨爱宏, 杨茜, 杨永秀. 苦参碱联合顺铂对小鼠 u14移植瘤中TSLC1表达影响的实验研究. 肿瘤药学 2012; 2: 101-105

- 30 黄宏思, 黄赞松, 黄卫彤, 黄衍强. 苦参碱与顺铂合用对小鼠肝癌移植瘤的影响. 时珍国医国药 2008; 19: 2102-2103

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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。

急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能损害的相关性

陈健, 齐菲, 王磊, 刘志远, 尹春英, 张雷, 李炳庆

陈健, 王磊, 尹春英, 李炳庆, 承德医学院附属医院消化内科
河北省承德市 067000

齐菲, 承德医学院护理系 河北省承德市 067000

刘志远, 承德市平泉县医院 河北省平泉县 067500

张雷, 承德医学院教务处 河北省承德市 067000

陈健, 主治医师, 主要从事临床消化内科的研究.

河北省科技支撑计划基金资助项目, No. 20122170

作者贡献分布: 本研究由陈健设计; 研究过程由齐菲、王磊、尹春英、刘志远、张雷及李炳庆共同参与完成; 文章撰写由陈健完成.

通讯作者: 李炳庆, 主任医师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院消化内科.

libq68@sohu.com

电话: 0314-2279513

收稿日期: 2014-09-16 修回日期: 2014-10-23

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis

Jian Chen, Fei Qi, Lei Wang, Zhi-Yuan Liu,
Chun-Ying Yin, Lei Zhang, Bing-Qing Li

Jian Chen, Lei Wang, Chun-Ying Yin, Bing-Qing Li,
Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of
Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province,
China

Fei Qi, Department of Nursing, Chengde Medical College,
Chengde 067000, Hebei Province, China

Zhi-Yuan Liu, Pingquan County Hospital, Pingquan
067500, Hebei Province, China

Lei Zhang, Dean's Office of Chengde Medical College,
Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: the Science and Technology Support Program
of Hebei Province, No. 20122170

Correspondence to: Bing-Qing Li, Chief Physician, Department
of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of
Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Avenue, Shuangqiao
District, Chengde 067000, Hebei Province,
China. libq68@sohu.com

Received: 2014-09-16 Revised: 2014-10-23

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis (AP).

METHODS: Sixty-eight AP patients were divided into either a severe group or a mild group according to disease severity. Another 35 healthy volunteers were used as controls. The

ultrastructural changes of the intestinal mucosa were observed by electron microscope. Serum levels of endotoxin, interleukin-18 (IL-18) and nitric oxide (NO), and expression of tight junction protein-1 (ZO-1) and occludin in the intestinal mucosa were determined.

RESULTS: The levels of ZO-1 and occludin protein expression in the severe group were significantly lower than those in the mild group (0.31 ± 0.010 vs 38 ± 0.03 , 0.26 ± 0.02 vs 0.34 ± 0.02 , $P < 0.05$). Serum levels of endotoxin, NO and IL-18 in the severe group were significantly higher than those in the mild group (0.39 EU/mL ± 0.05 EU/mL vs 0.23 EU/mL ± 0.04 EU/mL, 138.32 μ mol/L ± 27.49 μ mol/L vs 117.32 μ mol/L ± 19.23 μ mol/L, 76.47 ng/L ± 19.37 ng/L vs 34.41 ng/L ± 16.33 ng/L, $P < 0.05$). There were significant positive correlations among serum levels of endotoxin, IL-18, NO and intestinal expression of ZO-1 and occludin ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Intestinal mucosa is damaged and intestinal permeability is increased in patients with AP. Some inflammatory mediators may participate in the pathogenesis of intestinal mucosal injury.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Intestinal mucosa; Permeability; ZO-1; Occludin; Endotoxin; IL-18

Chen J, Qi F, Wang L, Liu ZY, Yin CY, Zhang L, Li BQ. Intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5063-5068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5063>

摘要

目的: 观察急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者肠黏膜屏障功能改变机制.

方法: 68例AP患者按病情程度分为重症组和

■背景资料

肠黏膜屏障功能损害为急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诱发的常见的并发症. 患者肠道通透性发生改变, 肠道中细菌和内毒素发生移位, 胰腺发生继发感染, 通过血液循环激活单核和巨噬细胞, 炎症介质大量释放, 产生全身炎症反应, 严重时多器官功能障碍综合征, 部分患者死亡. 因此, 肠黏膜屏障、炎症介质以及肠黏膜超微结构的改变与AP诱发的并发症发生和发展关系密切.

■同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院

■ 相关报道

国内外相关研究表明, 肠黏膜紧密连接蛋白以及部分炎症介质水平的改变, 能影响患者的病程、进展和预后。

轻症组, 另35例健康志愿者作为对照组, 电镜观察十二指肠肠黏膜超微结构变化, 比较血清内毒素、白介素(interleukin, IL)-18、一氧化氮(nitric oxide, NO)及肠黏膜紧密连接蛋白(tight junction protein, ZO)-1、封闭蛋白(Occludin)的变化。

结果: 重症组ZO-1、Occludin蛋白染色变浅, 重症组ZO-1、Occludin蛋白水平较对照组下降(0.31 ± 0.010 vs 38 ± 0.03 , 0.26 ± 0.02 vs 0.34 ± 0.02 , $P < 0.05$), 血清内毒素、NO和IL-18含量较轻症组增高($0.39 \text{ EU/mL} \pm 0.05 \text{ EU/mL}$ vs $0.23 \text{ EU/mL} \pm 0.04 \text{ EU/mL}$, $138.32 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 27.49 \text{ } \mu\text{mol/L}$ vs $117.32 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 19.23 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $76.47 \text{ ng/L} \pm 19.37 \text{ ng/L}$ vs $34.41 \text{ ng/L} \pm 16.33 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$)。血清内毒素、IL-18以及NO同ZO-1和Occludin蛋白光密度值呈负相关($P < 0.05$)。

结论: AP患者早期肠黏膜受损严重, 肠黏膜通透性明显增加, 部分细胞因子协同并促进肠黏膜的破坏。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; 肠黏膜; 通透性; 紧密连接蛋白-1; 封闭蛋白; 内毒素; 白介素-18

核心提示: 本研究中, 重症组合轻症组患者的封闭蛋白(Occludin)和肠黏膜紧密连接蛋白(tight junction protein, ZO)-1染色较浅, 部分出现连续性中断, 细胞间连接变得比较松散, 连接复合体间隙加宽。本研究通过对Occludin和ZO-1蛋白水平比较, 结果表明重症组患者的Occludin和ZO-1蛋白水平明显低于轻症组, 提示急性胰腺炎患者尤其重症患者肠黏膜上皮Occludin和ZO-1蛋白水平表达下降, 屏障功能破坏严重, 导致肠黏膜上皮细胞通透性加大。

陈健, 齐菲, 王磊, 刘志远, 尹春英, 张雷, 李炳庆. 急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能损害的相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5063-5068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5063>

0 引言

以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为临床常见的急腹症, 胰腺的损伤常诱发其他脏器功能障碍, 严重时容易导致患者死亡^[1,2]。肠黏膜屏障功能损害为AP诱发的常见的并发症, 患者肠道通透性发生改变, 肠道中细菌和内毒素发生移位^[3],

胰腺发生激发继发感染, 通过血循环激活单核和巨噬细胞, 炎症介质大量释放, 产生全身炎症反应, 严重时多器官功能障碍综合征, 部分患者死亡^[4]。因此, 肠黏膜障碍、炎症介质以及肠黏膜超微结构的改变与AP诱发的并发症发生和发展关系密切^[5,6]。本项目通过观察肠黏膜紧密连接蛋白(tight junction protein, ZO)以及部分炎症介质水平的变化, 探讨他们在AP患者肠黏膜屏障功能损害中的作用和机制。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2011-01/2013-01在承德医学院附属医院消化内科接受治疗的AP患者68例, 均经彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和生化确诊, 符合AP的诊断标准和分级标准^[7]。其中男39例, 女29例。年龄38-71岁, 平均 $41.7 \text{ 岁} \pm 11.5 \text{ 岁}$ 。其中胆石病史者22例, 酒精性29例, 高脂血症17例。排除慢性胃肠道疾病以及糖尿病患者。患者依据轻重症标准分为两组, 重症组33例, 男19例, 女14例。年龄38-70岁, 平均 $41.3 \text{ 岁} \pm 11.2 \text{ 岁}$ 。轻症组35例, 男20例, 女15例。年龄39-70岁, 平均 $42.1 \text{ 岁} \pm 11.8 \text{ 岁}$ 。选择同期35例健康志愿者为正常对照组, 均无慢性胃肠道疾病。患者均告知并签署知情同意书。3组患者在性别、年龄等方面比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)诊断标准: 胰腺局部并发坏死、假性囊肿、胰腺脓肿或部分器官衰竭, 或Ranson评分 ≥ 3 , 或急性生理与慢性健康II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 ≥ 8 , 或CT积分 $\geq \text{D级}$ ^[8]。

1.2.2 组织活检: 所有AP患者均在内镜下置入空肠营养管同时对十二指肠乳头以远3-5 cm对侧十二指肠黏膜活检取组织, 备用。

1.2.3 透射电镜观察: 十二指肠肠黏膜组织采用2.5%戊二醛固定, 0.1%磷酸盐缓冲液冲洗, PBS漂洗, 1%四氧化锇进行固定, 纯环氧树脂进行包埋, 样品取出聚合, 样品进行半薄切片定位, 采用醋酸双氧铀-柠檬酸铅进行双重染色, 透射电镜进行观察。

1.2.4 免疫组织化学SP检测ZO-1、封闭蛋白(Occludin): 严格按照说明书程序进行检测, 对ZO-1、Occludin蛋白进行半定量分析。其中棕

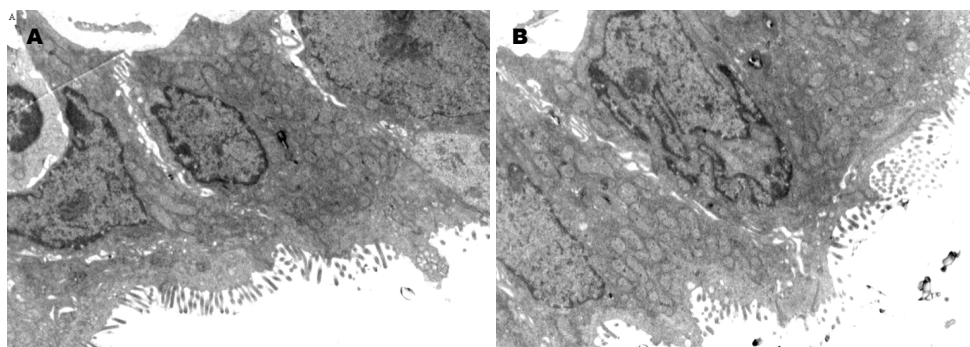


图 1 透射电镜观察($\times 10000$). A: 轻症组; B: 重症组.

■ 创新盘点
AP患者肠黏膜屏障破坏严重, 通透性加大, 内毒素、白介素-18及一氧化氮进一步协同肠黏膜屏障的损害, 形成恶性循环.

表 1 肠组织ZO-1、Occludin蛋白的表达

分组	<i>n</i>	ZO-1	Occludin
轻症组	35	0.38 ± 0.03	0.34 ± 0.02
重症组	33	0.31 ± 0.01^a	0.26 ± 0.02^a

^a $P < 0.05$ vs 轻症组. Occludin: 封闭蛋白; ZO-1: 紧密连接蛋白-1.

黄色为阳性细胞. 不同时间点随机抽取每组不同切片6张, 高倍镜下每张随机抽取5个视野, 图片采用Image-Pro plus 6.0图像分析系统, 分析ZO-1、Occludin蛋白平均光密度值.

1.2.5 血清内毒素、一氧化氮(nitric oxide, NO)及白介素(interleukin, IL)-18水平的测定: 患者和健康自愿者入院第1天抽取静脉血5 mL, 离心封存. 内毒素水平检测采用鲎试剂偶氮基质显色法. NO水平采用硝酸还原酶法. IL-18水平采用ELISA双抗体夹心法. 试剂盒由西安臻品生物技术有限公司提供, 操作均严格按照说明书程序进行.

统计学处理 采用SPSS14.0统计软件包进行分析. 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用百分比, 统计学分析采用 χ^2 检验, 相关分析采用Spearman相关分析法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 透射电镜观察肠结构 透射电镜显示, AP患者十二指肠微绒毛比较稀疏, 排列不整齐, 部分出现脱落和断裂. 线粒体出现肿胀, 内质网和高尔基体出现空泡, 染色颜色变浅, 细胞间连接明显疏松, 间距加大, 其中以重症患者更加明显(图1).

2.2 十二指肠组织ZO-1、Occludin蛋白的表

达 图2显示, AP患者ZO-1、Occludin为棕黄色, 其中重症组患者ZO-1、Occludin蛋白染色较浅, 颜色减弱, 分布不均匀. 表1显示, 轻症组ZO-1、Occludin蛋白光密度水平明显高于重症组($P < 0.05$), 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 血清内毒素、NO和IL-18水平 表2显示, AP组患者入院第1天内毒素、NO和IL-18水平明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中重症组内毒素、NO和IL-18水平与轻症组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.4 相关性分析 表3显示, ZO-1以及Occludin蛋白与血清内毒素、NO和IL-18水平存在一定的负相关性(均 $P < 0.05$).

3 讨论

AP并发症较多, 其中继发感染容易导致部分脏器功能出现障碍^[9,10], 尤其肠黏膜组织的损伤容易改变肠黏膜的通透性和肠上皮细胞间紧密连接, 使机体的内环境的稳定性受到破坏, 肠道细菌产生异位^[11,12], 部分细菌和毒素等进入机体组织, 并可以诱发胰腺坏死和继发感染, 病情加重, 形成恶性循环, 病情严重的患者诱发肠源性内毒素血症^[13]. Yasuda等^[14]研究发现SAP大鼠病后6 h回肠通透性增加, 18 h血内毒素水平明显升高. 国内冯立民等^[15]报道SAP患者入院当天尿中乳果糖与甘露醇比值增加, 提示肠黏膜屏障早期即发生改变. 本研究显示, AP患者入院后, 患者十二指肠活检组织经电镜观察显示, 患者十二指肠微绒毛比较稀疏, 排列不整齐, 部分出现脱落和断裂. 线粒体出现肿胀, 内质网和高尔基体出现空泡, 染色颜色变浅, 细胞间连接间距加大, 其中以重症患者更加明显. 提示AP可导致肠黏膜损伤. 另外从患者入院第1天内毒素水平

■应用要点

AP患者可以通过降低机体的炎症反应,改善患者的肠黏膜屏障功能和内毒素血症,对患者的治疗具有积极意义。

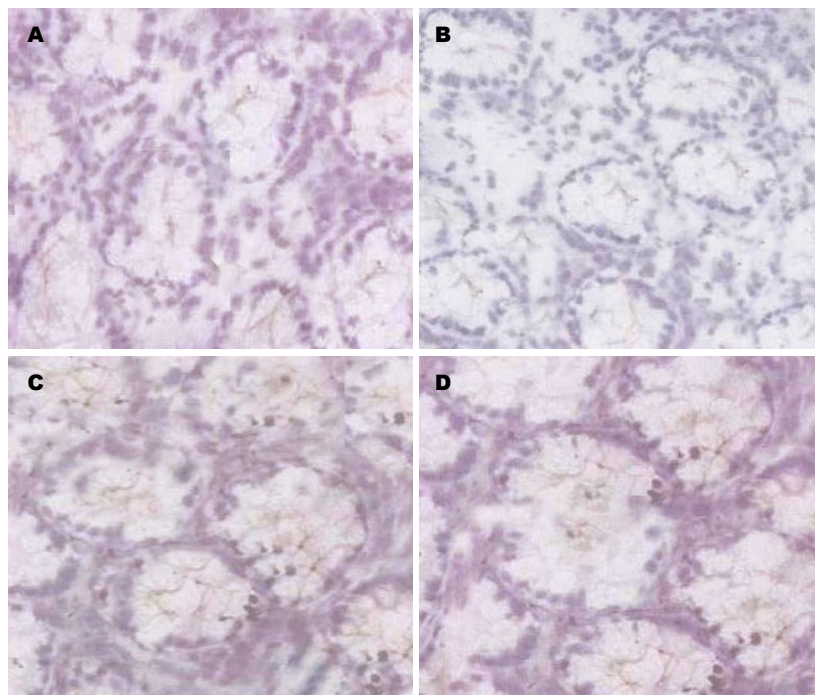


图2 ZO-1、Occludin蛋白表达(免疫组织化学×400)。A: 轻症组ZO-1; B: 重症组ZO-1; C: 轻症组Occludin; D: 重症组Occludin。Occludin: 封闭蛋白; ZO-1: 紧密连接蛋白-1。

表2 血清内毒素、NO和IL-18水平

分组	n	内毒素(EU/mL)	NO(μ mol/L)	IL-18(ng/L)
对照组	35	0.04 $\pm$ 0.02	63.23 $\pm$ 14.36	22.33 $\pm$ 7.12
轻症组	33	0.23 $\pm$ 0.04 ^a	117.32 $\pm$ 19.23 ^a	34.41 $\pm$ 16.33 ^a
重症组	35	0.39 $\pm$ 0.05 ^{bc}	138.32 $\pm$ 27.49 ^{bc}	76.47 $\pm$ 19.37 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组, ^c $P < 0.05$ vs 轻症组。IL-18: 白介素-18; NO: 一氧化氮。

表3 相关性分析(r值)

分组	内毒素	NO	IL-18
ZO-1	-0.81	-0.73	-0.78
Occludin	-0.71	-0.65	-0.61

IL-18: 白介素-18; NO: 一氧化氮; Occludin: 封闭蛋白; ZO-1: 紧密连接蛋白-1。

比较显示, AP的内毒素水平明显高于健康自愿者, 而且重症组更加明显, 其内毒素水平明显高于轻症组, 提示随着病情的加重, 患者的肠黏膜通透性加大。

Occludin和ZO-1蛋白属于紧密连接蛋白, 为构成肠黏膜上皮细胞间连接的主要功能蛋白^[16,17], 其中Occludin为一种跨膜功能蛋白, 可以与ZO蛋白相连, 维持紧密蛋白的形成和屏

障功能^[18,19], Saitou等^[20]研究报告缺乏Occludin蛋白的成纤维细胞不能形成典型的紧密连接结。而ZO-1为一种外周膜蛋白, 可以通过N末端与Occludin的C末端连接, 从而保证Occludin蛋白的准确的连接^[21,22], 与肠上皮、基膜等结构构成完整的肠黏膜机械功能屏障, 避免并减少细菌、毒素等通过细胞间隙漏入腹腔^[23]。本研究中, 重症组和轻症组患者的Occludin和ZO-1蛋白染色较浅, 部分出现连续性中断, 细胞间连接变得比较松散, 连接复合体间隙加宽。本研究通过对Occludin和ZO-1蛋白水平比较, 结果表明重症组患者的Occludin和ZO-1蛋白水平明显低于轻症组, 提示AP患者尤其重症患者肠黏膜上皮Occludin和ZO-1蛋白水平表达下降, 屏障功能破坏严重, 导致肠黏膜上皮细胞通透性加大。

IL-18是促炎性细胞因子家族中一员, 可以启动并释放大量的炎症介质, 同时诱导抗炎因子水平的提高^[24,25], 产生抗炎反应综合征. 同时部分炎症因子浸润胰腺、肺等器官, 产生全身炎症综合征^[26]. 部分研究^[27,28]显示, AP患者血清中IL-18水平较高, 并抑制Occludin、ZO-1蛋白等紧密连接蛋白的表达, 肠黏膜通透性发生改变, 血中内毒素以及NO等水平增高明显. 内毒素水平的提高激活炎症介质如NO, 等水平的表达, 加重肠黏膜损伤^[29]. 因此可以把IL-18作为急性重症胰腺炎的预测指标. 本研究中, AP患者的血清IL-18和NO水平明显高于对照组, 这与贺丽等^[30]研究报告一致. 其中重症组更加明显, 与轻症组比较, 差异明显, 提示IL-18水平与AP患者的严重程度相关, 能预测肠黏膜的损伤的程度和通透性的改变.

本研究显示, AP患者的血清内毒素、IL-18以及NO水平与紧密连接蛋白ZO-1、Occludin蛋白的光密度值出现负相关性, 提示患者的肠黏膜损伤比较严重, 通透性增加, 内毒素进入血清, 加重患者的炎症反应, IL-18、NO水平提高, 影响肠黏膜上皮紧密连接蛋白表达下降并重排, 并进一步诱导ZO-1、Occludin的低表达, 提示降低肠道通透性及血清IL-18水平, 可能对肠黏膜屏障起到保护作用.

总之, AP患者肠黏膜屏障破坏严重, 通透性加大, 内毒素、IL-18以及NO进一步协同肠黏膜屏障的损害, 形成恶性循环. 因此, 降低机体的炎症反应, 改善患者的肠黏膜屏障功能以及内毒素血症, 对AP患者的治疗具有积极意义.

4 参考文献

- 1 项和平, 李贺, 张长乐. C反应蛋白和胸腔积液在急性胰腺炎早期预后评估中的价值. 中华急诊医学杂志 2011; 20: 820-823
- 2 刘盛兰, 陆士奇. 高脂血症性急性胰腺炎严重程度的早期评估. 中国急救医学 2014; 34: 230-233
- 3 王兴鹏, 王冰娴, 吴建新, 王国良. 急性坏死性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍及生长激素的作用. 中华消化杂志 2000; 20: 30-33
- 4 马庆海, 杨文东. 急性胰腺炎患者血中NO、TNF- α 和sTNF-R的水平变化. 细胞与分子免疫学杂志 2001; 17: 590-590
- 5 李颖, 方喜, 吴俊伟. 肠内营养对急性胰腺炎患者肠黏膜通透性及细菌移位的影响. 中国现代普通外科进展 2010; 13: 945-949
- 6 李钢, 陈海平, 王凯成, 沈海刚. 中药合剂AA-3保护实验性急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的研究. 中国危重病急救医学 1999; 11: 273-275

- 7 赵相, 贾玉东, 刘海涛. 复方丹参联合乌司他汀治疗急性胰腺炎. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 317-319
- 8 谈定玉, 徐继扬. 床边血浆置换治疗重症高脂血症性急性胰腺炎疗效观察. 实用医学杂志 2012; 28: 1832-1834
- 9 肖波, 张小明. 急性胰腺炎局部并发症的MRI表现. 中国医学计算机成像杂志 2010; 16: 66-70
- 10 彭泽华, 白林, 蒲红, 陈加源, 蒋瑾, 安宁, 路涛. 胃裸区、左肾上腺及肾周间隙受累预测急性胰腺炎并发症的价值. 中华外科杂志 2012; 50: 101-105
- 11 田伯乐, 曹鸿峰, 胡伟明, 刘续宝, 韩方海, 何满西, 李全生, 张肇达. 重症急性胰腺炎术后早期肠内营养支持治疗人体肠黏膜的形态学变化. 四川大学学报(医学版) 2007; 38: 264-267
- 12 陈冬利, 王为忠, 王俊义, 王涛. 表皮生长因子防治急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障损害. 中国普通外科杂志 2000; 9: 222-224
- 13 任在跃, 张盛, 刘爱民, 吴涛. 老年人急性胰腺炎23例临床分析. 重庆医学 2006; 35: 842-843
- 14 Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26 [PMID: 16603187 DOI: 10.1016/j.jss.2006.02.050]
- 15 冯立民, 王建立, 陈海龙, 姜希宏. 急性重症胰腺炎肠黏膜屏障功能改变的临床研究. 中国现代普通外科进展 2004; 7: 297-299
- 16 钟燕, 蔡东联, 耿珊珊, 陈凌云, 韩婷. 含益生元肠内营养对重症急性胰腺炎大鼠肠紧密连接蛋白occludin的作用. 中华临床营养杂志 2009; 17: 153-157
- 17 吴善斌, 王学清, 郭鸿飞, 王孟春. Occludin蛋白在重症急性胰腺炎小鼠肠上皮细胞的表达. 中国医科大学学报 2011; 40: 217-219, 223
- 18 韩婷, 蔡东联, 钟燕, 陈凌云, 耿珊珊. 添加谷氨酰胺的肠内营养对急性重症胰腺炎大鼠肠上皮细胞间紧密连接蛋白的影响. 氨基酸和生物资源 2009; 31: 64-68
- 19 吴芳, 陈钢, 孟庆彬, 彭晶晶, 沈文状, 朱智, 余正平. 重症急性胰腺炎大鼠肺组织Occludin的表达变化. 中华消化杂志 2012; 32: 55-56
- 20 Saitou M, Fujimoto K, Doi Y, Itoh M, Fujimoto T, Furuse M, Takano H, Noda T, Tsukita S. Occludin-deficient embryonic stem cells can differentiate into polarized epithelial cells bearing tight junctions. *J Cell Biol* 1998; 141: 397-408 [PMID: 9548718 DOI: 10.1083/jcb.141.2.397]
- 21 曹洪庆, 黄鹤光, 陈燕昌, 李洪森. 重症急性胰腺炎大鼠紧密连接蛋白-1的表达与肠黏膜屏障损伤. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 240-244
- 22 杨吉荣, 王蕊娜, 武华. 复合膳食纤维对急性重症胰腺炎大鼠肠黏膜上皮紧密连接蛋白和肌球蛋白轻链激酶的影响. 中国医药导报 2012; 9: 37-38, 41
- 23 刘长宝, 崔乃强, 王占国. 加味清胰汤对坏死性胰腺炎细菌移位抑制的实验研究. 天津中医 2002; 19: 55-57
- 24 庄岩, 杨尹默, 王维民, 万远廉, 黄延庭. 急性胰腺炎鼠白细胞介素(IL)1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 转化酶的表达. 中华实验外科杂志 2005; 22: 71-72
- 25 梁坚, 周宇, 王壮, 陈洁. 急性胰腺炎肝损害与血清IL-18、TNF- α 、NO的关系. 南方医科大学学报 2010; 30: 1912-1914
- 26 Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83 [PMID: 9445247 DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00240-7]
- 27 孙群, 朱金水, 张强. NO及细胞因子与急性胰腺炎预

■ 名词解释

多器官功能障碍综合征: 是指在严重感染、创伤或大手术等急性疾病过程中, 同时或相继并发一个以上系统和/或器官的急性功能障碍或衰竭. 一般肺先受累, 次为肾、肝、心血管、中枢系统、胃肠、免疫系统和凝血系统功能障碍. 多器官功能障碍综合征发病的特点是继发性、顺序性、和进行性.

■ 同行评价

本文研究了AP患者的肠黏膜紧密连接蛋白以及部分炎症介质水平的变化, 立题新颖, 设计合理, 结论可信, 有一定的科学性和参考价值。

- 后的相关性研究. 同济大学学报(医学版) 2010; 31: 85-87, 91
- 28 任晓葆, 何振平, 冯华芳, 段恒春. 急性胰腺炎大鼠血浆ET/NO比值的变化及其与胰腺血流量的关系. 第三军医大学学报 1999; 21: 344-346

- 29 洪亮. 急性胰腺炎患者血清CRP、IL-10、TNF- α 、NO水平变化及意义. 山东医药 2007; 47: 76
- 30 贺丽, 陈少夫, 曹晓辉, 张力达, 潘丽丽, 周卓. 急性胰腺炎患者血清IL-15 IL-18和sTNF-1R的变化意义. 世界华人消化杂志 2003; 11: 57-60

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

Th22细胞在肝癌恶性腹水中的发病机制

杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽

杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

杨显文, 在读硕士, 主要从事恶性腹腔积液机制的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260083, 31360221

作者贡献分布: 此课题由覃山羽与姜海行设计; 研究过程由杨显文、卢威顺、卢东红、陈梅、王家旭及黄小丽操作完成; 研究所用试剂及分析工具由覃山羽提供; 数据分析由杨显文完成; 本论文写作由覃山羽与杨显文完成.

通讯作者: 覃山羽, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科.

qsy0511@163.com

电话: 0771-5356725

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-10-08

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Role of Th22 cells in pathogenesis of malignant ascites in patients with hepatic carcinoma

Xian-Wen Yang, Hai-Xing Jiang, Wei-Shun Lu, Mei Chen, Dong-Hong Lu, Xiao-Li Huang, Jia-Xu Wang, Shan-Yu Qin

Xian-Wen Yang, Hai-Xing Jiang, Wei-Shun Lu, Mei Chen, Dong-Hong Lu, Xiao-Li Huang, Jia-Xu Wang, Shan-Yu Qin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260083 and 31360221

Correspondence to: Shan-Yu Qin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. qsy0511@163.com

Received: 2014-09-26 Revised: 2014-10-08

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To examine the frequency of Th22 cells in malignant ascites (MA) from patients with hepatic carcinoma and elucidate the effects of chemokine-chemokine receptor interactions on recruitment of Th22 cells into MA.

METHODS: Twenty-six hepatic carcinoma patients with MA and 15 healthy controls were included. The expression of interleukin-22

(IL-22), chemokine receptor (CCR) 4, CCR6 and CCR10 were examined in patients with MA and healthy controls by flow cytometry. The levels of IL-22, as well as chemokines CCL20, CCL22 and CCL27 in MA and sera were examined by enzyme-linked immunosorbent assay.

RESULTS: The proportions of Th22 cells and IL-22 positive cells were significantly elevated in MA patients compared with those in peripheral blood from both patients with MA and healthy controls. The levels of chemokines CCL20, CCL22 and CCL27 were significantly higher in MA than in serum. Th22 cells expressed high levels of CCR6, CCR4 and CCR10, which are ligands for CCL20, CCL22 and CCL27, respectively. The proportion of Th22 cells had a positive correlation with the proportion of Th17 cells as well as IL-22 level in MA patients.

CONCLUSION: The recruitment of Th22 cells into MA might be induced *via* a chemokine-dependent mechanism. The overrepresentation of Th22 cells into MA could be induced by CCL20-CCR6, CCL22-CCR4 and/or CCL27-CCR10 axes. These findings suggest that Th22 cells may be implicated in the pathogenesis of MA, and Th22 cells may be a reasonable cellular target for therapeutic intervention.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Th22 cells; Hepatic carcinoma; Malignant ascites

Yang XW, Jiang HX, Lu WS, Chen M, Lu DH, Huang XL, Wang JX, Qin SY. Role of Th22 cells in pathogenesis of malignant ascites in patients with hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5069-5078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5069.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5069>

摘要

目的: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)分泌

■背景资料

恶性腹腔积液为多种恶性肿瘤细胞侵袭和转移到腹腔而发生的临床症状. Th22细胞是最近几年才被发现和确认的新的CD4⁺细胞, Th22细胞已确定在人类某些癌症显著增多. 由于淋巴细胞的浸润密切地受到趋化因子/趋化因子受体相互作用的调节, 提示Th22细胞可能是干预治疗合适的细胞靶点.

■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

■ 研究前沿

恶性腹腔积液中聚集大量淋巴细胞, 尤其是以CD4⁺的辅助性T(helper T cell, Th)细胞为主。Th细胞是贯通固有免疫和获得性免疫的桥梁, 在机体免疫反应的启动和维持中扮演核心角色。目前国内有关Th22、Th17等新型细胞亚群在恶性腹腔积液中的表型和免疫学活性研究甚少。

性CD4⁺ T细胞(IL-22-producing CD4⁺ T cells, Th22 cells)是最近几年才被发现和确认的新的CD4⁺细胞, Th22细胞已确定在人类某些癌症显著增多。然而, Th22细胞在肝癌恶性腹水(malignant ascites, MA)中如何调节抗肿瘤免疫反应等问题仍有待探讨。所以我们对比研究了Th22细胞在MA、同源外周血和健康对照组外周血中的表达比例。由于淋巴细胞的浸润密切地受到趋化因子/趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)相互作用的调节, 因此我们设法阐明趋化效应在MA对Th22细胞主动募集过程中的影响。

方法: 收集了26例肝癌MA患者, 15例健康对照。流式细胞术检测Th22、CCR4、CCR6和CCR10的表达。酶联免疫吸附试验(ELISA)测定样本趋化因子(CC基序)配体20[chemokine(c-c motif) ligand 20, CCL20]、CCL22、CCL27和细胞因子IL-22的浓度。

结果: MA中Th22细胞和IL-22的比例较同源外周血和健康对照组外周血显著升高。趋化因子CCL20、CCL22和CCL27在MA中的浓度远高于同源配对血清者。Th22细胞表达高水平的CCR6、CCR4和CCR10, 其对应的配体CCL20、CCL22和CCL27在MA中也显著升高。此外, MA中Th22细胞和Th17细胞以及IL-22呈正相关。

结论: MA中Th22细胞的比例显著高于同源配对血清者, 趋化因子CCL20、CCL22和CCL27在MA中的浓度远高于同源配对血清者。由此分析, CCL20/CCR6、CCL22/CCR4和/或CCL27/CCR10趋化轴参与了Th22细胞募集浸润到腹膜腔的过程。这些研究表明, Th22细胞可能参与MA的发病机制, 而Th22细胞可能是干预治疗合适的细胞靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Th22细胞; 肝癌; 恶性腹水

核心提示: 我们的研究表明恶性腹水中白介素-22(interleukin-22, IL-22)分泌性CD4⁺ T(IL-22-producing CD4⁺ T, Th22)细胞的比例以及趋化因子(CC基序)配体20[chemokine(c-c motif) ligand 20, CCL20]、CCL22和CCL27的浓度均显著高于同源配对血清者。CCL20/趋化因子受体6(chemokine receptor 6, CCR6)、CCL22/CCR4和/或CCL27/CCR10趋化轴参与了Th22细胞募集浸润到腹膜腔的过程。Th22细胞可能在抗肿瘤免

疫和恶性腹水的发病机制中扮演重要角色, 提示Th22细胞可能是干预治疗合适的细胞靶点。

杨显文, 姜海行, 卢威顺, 陈梅, 卢东红, 黄小丽, 王家旭, 覃山羽. Th22细胞在肝癌恶性腹水中的发病机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5069-5078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5069.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5069>

0 引言

恶性腹腔积液(malignant ascites, MA)为多种恶性肿瘤, 如肝癌、卵巢癌、胃癌等发展至晚期时, 因肿瘤细胞侵袭和转移到腹腔而发生的临床症状。发生MA的患者预后较差, 平均生存期约为20 wk^[1]。恶性胸腹水中聚集大量淋巴细胞, 尤其是辅助性CD4⁺ T淋巴(helper T cell, Th)细胞^[2-4]。以CD4⁺为代表T细胞亚群能够抑制T细胞对外源和自体抗原的反应, 在维持对自身成分免疫耐受的同时也可以阻止机体对自体同源肿瘤的免疫^[1]。这些细胞通过分泌多种可溶性炎症和免疫因子, 参与肿瘤的生长、转移、扩散等过程。

辅助性T细胞是机体获得性免疫系统的重要组成部分。其中Th22细胞是最近几年才被发现和确认的新的CD4⁺细胞, 每种细胞在特定转录调控下产生特定的效应细胞因子。Th22细胞表达趋化因子受体6(chemokine receptor 6, CCR6)、CCR4和CCR10, 其关键转录因子是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR), 主要分泌白介素-22(interleukin-22, IL-22)、IL-6、IL-1 β 等细胞因子, 但不分泌IL-17、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)^[5]。在浆细胞样树突细胞刺激的下, IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)可以促进人CD4⁺初始T细胞向Th22型细胞的分化^[6]。TGF- β 可以促进Th17细胞的分化, 但却抑制Th22细胞的分化^[7]。此外, IL-10和INF- γ 通过抑制转录因子AHR的活性和表达影响Th22的分化。最近研究^[8,9]报道, Th22细胞可能导致人类恶性肿瘤的免疫反应。然而, IL-22确切功能尚不清楚。

研究发现, 目前有关MA中IL-22作用的研究报道十分有限。尽管现有的多项研究已表明, IL-22参与了多种肿瘤的发生发展过程, 包括肝癌^[8]、结直肠癌^[10]、肺癌^[11]等, 然而, 仅有少量研究报道了Th22细胞/IL-22在肿瘤发生发展过程的表达情况。在对胃癌的研究发现, 胃癌患者

表 1 研究人群的主要临床指标

指标	恶性腹水患者	健康对照
<i>n</i>	26	15
性别(男/女)	12/14	8/7
年龄(岁)	50.7 ± 8.6	50.9 ± 5.5
蛋白质(g/mL)	4.1 ± 0.4	-
乳酸脱氢酶(U/L)	747.3 ± 125.6	-
C反应蛋白(mg/L)	62.6 ± 15.4	8.1 ± 1.2
天冬氨酸转氨酶(U/L)	78.7 ± 11.3	20.6 ± 6.1
丙氨酸转氨酶(U/L)	68.9 ± 9.4	18.5 ± 7.4
甲胎蛋白(μg/L)	81.7 ± 10.6	-
癌胚抗原(μg/L)	43.5 ± 2.4	-

外周血CD4⁺IL-22⁺ T细胞、CD4⁺IL-17⁺ T细胞, Th22细胞以及Th17细胞数量显著高于健康人群, Th22细胞与Th17细胞、CD4⁺IL-17⁺ T细胞存在正相关关系, Th22与Th17细胞数量在III-IV期胃癌患者的比I-II期患者高, 且高Th22细胞数量提示患者预后不良^[12]。

然而, 迄今为止国内外尚无任何关于MA中的Th22细胞免疫学特征的研究报告, 本研究探讨MA中Th22细胞分化和募集浸润腹腔的可能机制, 并研究MA中的Th22细胞与肿瘤免疫微环境中的其他免疫细胞之间的相互作用及其对MA发生、发展和转归的影响机制。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究由广西医科大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有受试患者均签署了知情同意书。共有26例最近确诊为肝癌MA患者(年龄范围为46-47岁)和15例健康对照(年龄范围为40-45岁)纳入研究。通过检测腹腔积液中恶性细胞和/或腹腔镜取腹膜活检样本以确定MA的诊断。遵循严格的纳入标准, 所有纳入的患者均未曾接受抗肿瘤治疗, 未使用糖皮质激素或其他非甾体类抗炎药物治疗。MA患者和健康对照者的主要临床信息汇总在(表1)。RPMI 1640培养基及胎牛血清购自美国Hyclone公司; 乙酸肉豆蔻佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)、离子霉素购自Sigma-Aldrich公司; 红细胞裂解液、高尔基体阻断剂、莫能霉素、破膜剂购自美国BD公司; 流式细胞检测抗体: 抗CD4、抗CCR4、抗CCR6、抗CCR10、抗IL-22、抗IL-17、抗IFN-γ及同型对照IgG单克隆抗体购自BD公司

或eBioscience公司; IL-22、IL-17、CCL20、CCL22及CCL27酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测试剂盒购自美国eBioscience或Neobioscience公司。

1.2 方法

1.2.1 标本收集与处理: 在患者入院24 h内, 通过标准腹腔穿刺术采集300-500 mL恶性腹水标本放置于肝素化管中, 并同时抽取10 mL外周血。恶性腹水标本立即冰浴, 随后以1000 *g*离心10 min。离心后取腹水上清和血清冰冻保存于-80 °C, 留待后续的细胞因子和趋化因子浓度检测。以PBS重悬恶性腹水细胞沉淀, 以Ficoll-Hypaque梯度离心分离单个核细胞, 并且在1 h内检测T细胞亚群。

1.2.2 流式细胞检测: 来源于MA和外周血样本的细胞经过藻红蛋白(PE)或FITC等多种荧光素标记的抗人特异性抗体作细胞膜表面和细胞内染色之后, 在流式细胞仪上进行T细胞标志物检测。T细胞亚群在加有PMA(50 ng/mL)、离子霉素(1 μmol/L)以及高尔基体阻断剂的含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基内进行37 °C、5%CO₂刺激孵育5 h。孵育后, 用抗CD4、抗CCR4、抗CCR6和抗CCR10单克隆抗体进行细胞膜表面染色标记并在暗室室温孵育30 min。破膜剂破膜后进行抗IL-22、抗IL-17和抗IFN-γ单克隆抗体细胞内染色标记并在4 °C孵育30 min。用同型对照确定正确的荧光补偿和确认抗体特异性。流式细胞仪型号BD FACSCalibur, 数据以FCS ExpressV3软件分析。

1.2.3 酶联免疫吸附试验检测细胞因子IL-22和IL-17: 操作过程严格按照试剂盒说明, 采用CurveExpert软件绘制标准曲线, 计算血清IL-22和IL-17的浓度。

1.2.4 趋化因子CCL20、CCL22和CCL27浓度检测: 采用ELISA检测试剂盒, 按照相关试剂盒推荐检测步骤, 对腹腔积液和同源配对血清中的趋化因子CCL20、CCL22和CCL27的浓度进行检测。

统计学处理 采用SPSS16.0软件(Chicago, IL, USA)进行处理数据, 数据以mean ± SE表示(除特殊注明的情况以外)。采用Kruskal-Wallis单因素秩和检验进行组间比较, 采用Wilcoxon秩和检验进行恶性腹水和配对外周血的比较, 采用Spearman秩相关系数检验变量间相关关系。*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

■ 相关报道
既往研究报道, Th22细胞与人类癌症的发病过程有关, IL-22确实参与了肿瘤的发生, IL-22具有激活细胞生长、增殖和分裂周期的相关信号通路的功能。Th22细胞在胸腔细胞因子和趋化因子的共同作用下募集浸润胸膜腔, 其在人类恶性胸腔积液环境中对肿瘤细胞发挥了重要的免疫调节作用。

■ 创新盘点

CD4⁺为代表的T细胞亚群不仅能够抑制T细胞对外源和自体抗原的反应,而且也可以阻止机体对自体同源肿瘤的免疫。迄今为止国内外尚无任何关于恶性腹水中Th22细胞免疫学特征的研究报告,本研究探讨恶性腹水中Th22细胞分化和募集浸润腹腔的可能机制,并研究Th22细胞对恶性腹水的发生、发展和转归的影响机制。

2 结果

2.1 MA中Th22和Th17细胞比例显著增高 使用流式细胞仪检测MA和外周血中的单个核细胞,以抗CD4单克隆抗体设计分析CD4⁺T细胞。流式散点图显示来源于恶性腹水及外周血中的Th22和Th17细胞(图1A)。如图1B所示,MA中Th22细胞比例(3.28%±0.45%)与其匹配外周血(1.09%±0.21%, $n = 26$; Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.001$)以及健康对照组(0.71%±0.18%, $n = 15$; Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.001$)相比明显升高。同时MA中的Th17细胞比例(2.45%±0.23%)亦较外周血(1.10%±0.19%, $n = 26$, $P < 0.001$)和健康对照组(0.77%±0.11%; $n = 15$; $P < 0.001$)明显增高。此外,MA中Th22细胞数量与Th17细胞数量呈正相关($P < 0.001$)(图1C)。

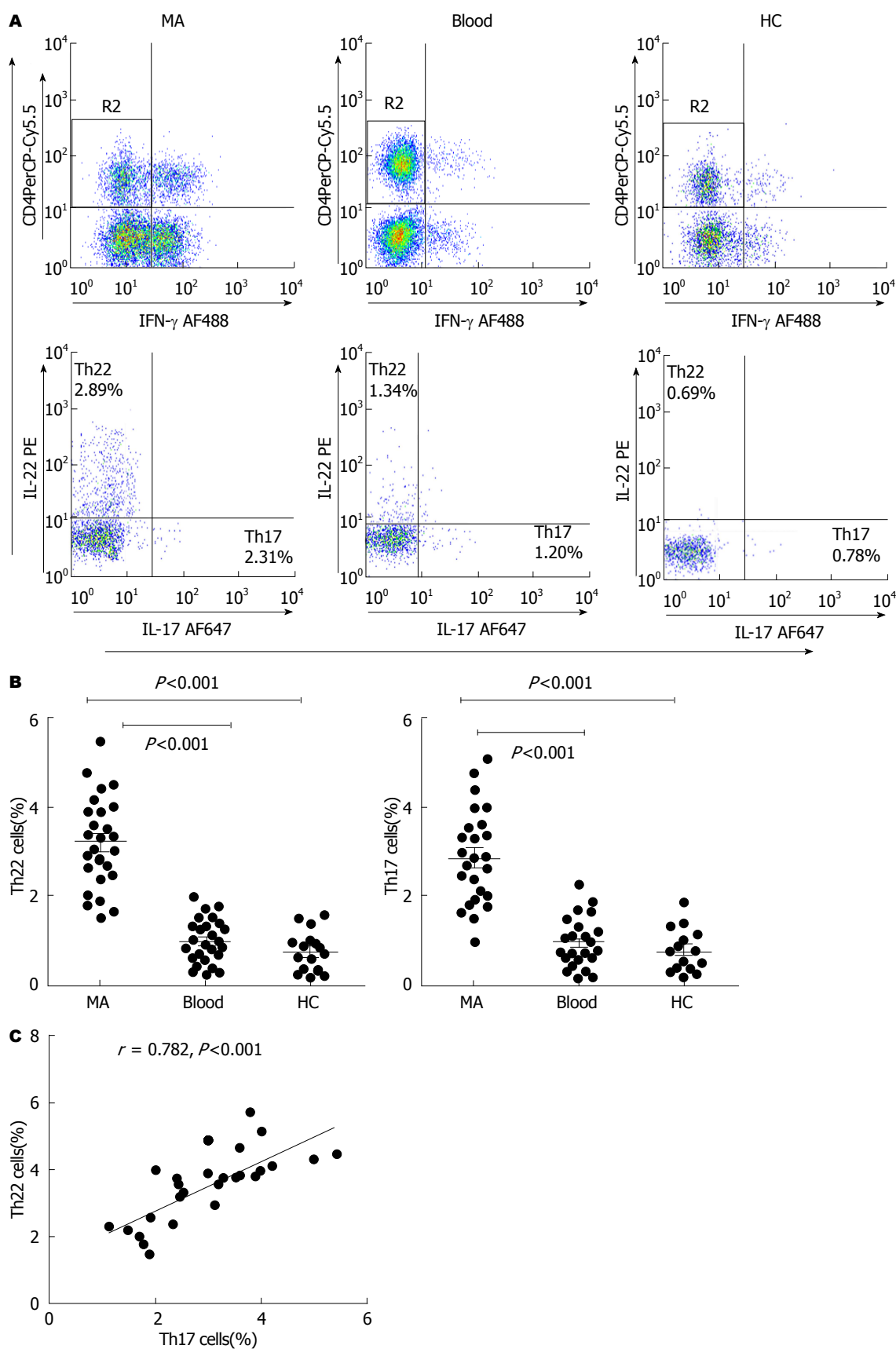
2.2 MA中的趋化因子介导外周Th22细胞迁移浸润至腹膜腔 除在腹膜腔局部分化的机制以外,外周血中Th22细胞迁移浸润至腹膜腔可能为MA中Th22细胞比例增多的原因。研究表明,淋巴细胞的迁移受到趋化因子/趋化因子受体(CCL/CCR)轴作用的严密调控^[13],由此,本实验探索CCL/CCR趋化轴调节Th22细胞。流式散点图显示MA及外周血中Th22细胞上CCR4、CCR6和CCR10的表达水平(图2A)。根据我们的表型分析结果显示,MA和外周血(blood)Th22细胞高表达CCR6、CCR4和CCR10(84.8%±3.3%, 80.2%±2.5%和76.3%±3.1% vs 80.2%±3.1%, 75.8%±2.4%和75.6%±3.3%, $P > 0.05$)(图2B)。CCR6、CCR4和CCR10的配体分别为CCL20、CCL22和CCL27。此次的结果进一步显示MA中CCL20、CCL22和CCL27浓度(80.2 pg/mL±15.6 pg/mL, 650.7 pg/mL±74.1 pg/mL和386.2 pg/mL±63.7 pg/mL)同样明显高于相应外周血清(26.5 pg/mL±5.4 pg/mL, 375.4 pg/mL±31.7 pg/mL和226.8 pg/mL±44.3 pg/mL, $P < 0.001$)(图3)。基于上述结果,我们推测外周的Th22细胞可能受到这些趋化因子诱导而浸润至腹膜腔。综合这些数据分析,Th22细胞可能经由CCL20/CCR6、CCL22/CCR4或/和CCL27/CCR10趋化轴的动员而募集浸润至腹膜腔。

2.3 MA中IL-22和IL-17水平显著升高 ELISA检测样本中IL-22和IL-17的浓度水平。MA中

IL-22浓度(81.58 pg/mL±5.14 pg/mL)明显高于相应外周血清(29.39 pg/mL±4.80 pg/mL)以及健康对照组(21.36 pg/mL±3.54 pg/mL)(图4)。同样,MA中IL-17浓度(36.8 pg/mL±3.9 pg/mL)明显高于相应外周血清(20.70 pg/mL±3.55 pg/mL)以及健康对照组(16.81 pg/mL±3.45 pg/mL)(图4)。此次结果还显示,MA中IL-22的浓度分别与Th22细胞数量和Th17细胞数量呈正相关(图5)。

3 讨论

虽然迄今为止关于Th22细胞的研究为数不多,但可以明确的是IL-22确实参与了肿瘤的发生,IL-22具有激活细胞生长、增殖和分裂周期的相关信号通路的功能^[14-17]。据我们所知,这是首次对Th22细胞的分布、表型和募集的可能机制、及其在MA中发挥的肿瘤免疫调节作用进行的研究。最近Zhang等^[18]的报道证实,在非小细胞肺癌患者肿瘤原发灶、恶性胸腔积液及血清中IL-22浓度升高,而且IL-22的高表达与肺癌的发生和进展密切相关。卵巢癌恶性腹水的研究发现,在肿瘤晚期阶段,体内的CD4⁺CD25⁺Treg细胞主要积聚于肿瘤部位和腹水中,很少停留于肿瘤引流淋巴结^[19]。同时,与外周血相比,腹水中IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、TNF- α 和VEGF水平明显升高。我们的研究显示,MA中Th22和Th17细胞数量均显著高于相应外周血和健康对照组。并且,MA中Th22细胞数量分别和Th17细胞数量以及IL-22的浓度呈正相关。这些研究提示MA中Th22和Th17细胞可能有类似的分化机制。研究证明,IL-6不仅可以促进IL-22的表达^[20],而且是促使初始CD4⁺T细胞分化为Th17细胞所不可缺少的细胞因子。另外,IL-23的治疗可以诱导IL-22的分泌,而IL-23是人类Th17细胞分化所必须的细胞因子^[21]。这也许可以解析我们实验中Th22和Th17细胞数量呈正相关的原因,而Th22和Th17细胞之间潜在的关系有待进一步研究。我们的结果还显示,MA中Th22细胞的比例及其主要效应因子IL-22的浓度均明显高于相应的外周血和健康对照组。研究发现,除了Th22细胞外,Th17和Th1细胞也可以分泌IL-22。在所有产生IL-22的T细胞中,Th22细胞占37%-63%,Th17占10%-18%,Th1约占35%^[17]。这些也许可以阐述我们的研究结果IL-22的浓



■应用要点
本研究瞄准国际前沿领域,对TH22细胞亚群在恶性腹水中的生物学特征以及如何参与腹膜疾病发生发展的机制展开了研究。除了加深人们对TH22细胞亚群免疫学特性的认识、从崭新的角度出发来阐明腹膜疾病的发病学机制之外,还为临床更好地控制肿瘤性和感染性疾病提供了新的干预途径和理论依据。

图 1 Th22和Th17细胞在MA中比例显著增多。A: 以抗CD4⁺单克隆抗体标记显示CD4⁺ T细胞, 以进一步检测Th22和Th17细胞。流式散点图表示MA及其配对外周血和健康对照中Th22和Th17细胞的表达水平; B: MA及Blood中Th22和Th17细胞数量汇总统计图($n = 26$), 图中横线表示均值, 数据采用Wilcoxon秩和检验进行分析; C: MA中Th22细胞数与Th17细胞数呈正相关($n = 26$), 以Spearman秩相关系数对参数的相关关系进行分析。MA: 恶性腹水; HC: 健康对照; Blood: 外周血; IL-22: 白介素-22。

■ 同行评价

本文引用较新颖的实验手段对晚期肝癌患者的腹水中Th22表达及作用机制进行了探讨, 有一定特色, 具备一定的科学性, 可在一定程度上反映国内胃肠病学基础研究的水平。

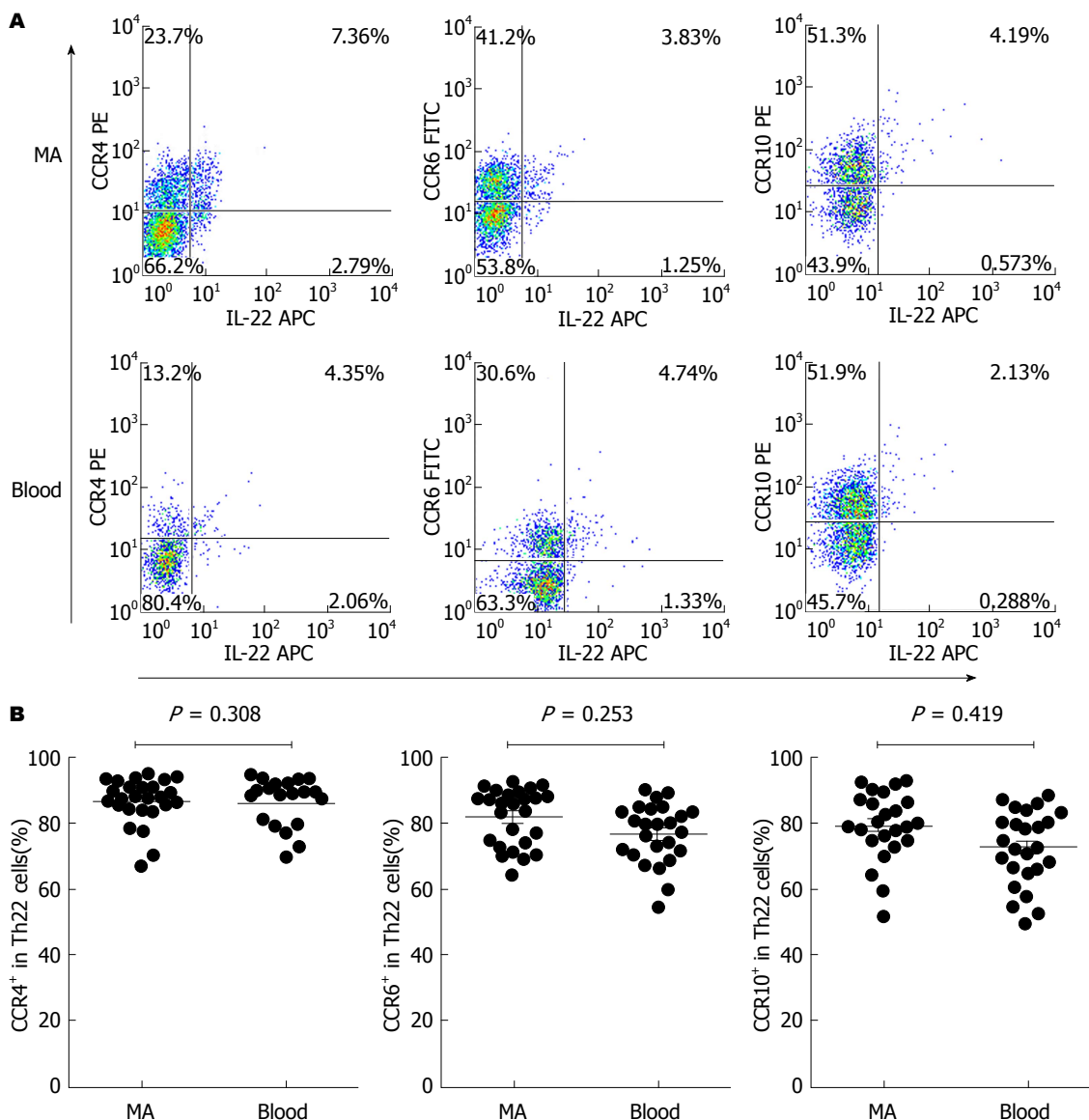


图2 MA和相应的外周血中Th22细胞上趋化因子受体的表达水平。A: 流式散点图表示MA及其相应外周血中Th22细胞上CCR4、CCR6和CCR10的表达水平; B: MA和Blood中CCR4⁺Th22、CCR6⁺Th22及CCR10⁺Th22细胞比例汇总统计图($n = 26$), 横线代表均值, 数据采用Wilcoxon秩和检验进行分析。MA: 恶性腹水; CCL: 趋化因子(CC基序)配体; CCR: 趋化因子受体; IL-22: 白介素-22。

度分别和Th22细胞的数量以及Th17细胞的数量呈正相关的内在因素。

此外, 我们亦检测到部分IL-17阳性Th22细胞以及IFN- γ 阳性Th22细胞, 尤以MA中为多。迄今为止, 有关人腹水中Th22/Th17和Th22/Th1细胞的表型及功能研究尚不充分, 对此我们正在进行深入探索。

Th17细胞是由初始Th细胞在IL-6和TGF- β ^[22,23]的共同刺激下发生分化而来的, 具有分泌IL-17A和IL-17F功能的CD4⁺T细胞。研究^[24-27]表明, Th17细胞存在于人类某些恶性肿瘤中, 但是关于其在MA中是如何调节抗肿瘤免疫反应

等问题仍有待探讨。曾有报道^[28]指出, 恶性肿瘤微环境中的Th17通过促进树突状细胞、细胞毒性T淋巴细胞和NK细胞的浸润和定植而发挥间接的抗肿瘤作用。Martin-Orozco等^[29]通过IL-17缺陷小鼠肺部黑色素瘤模型直接证实, Th17细胞在抗肿瘤免疫中扮演了保护性的角色, 并且在肺部黑色素瘤模型中促进了肿瘤特异性细胞毒性T细胞的免疫应答。Ye等^[30]研究发现, 胸腔积液中促炎性细胞因子可促进Th17的分化, 趋化因子CCL20和CCL22可能在诱导Th17细胞浸润至恶性胸腔积液中起重要作用。本研究的数据显示MA中Th17细胞的比例和IL-17的浓度明显高

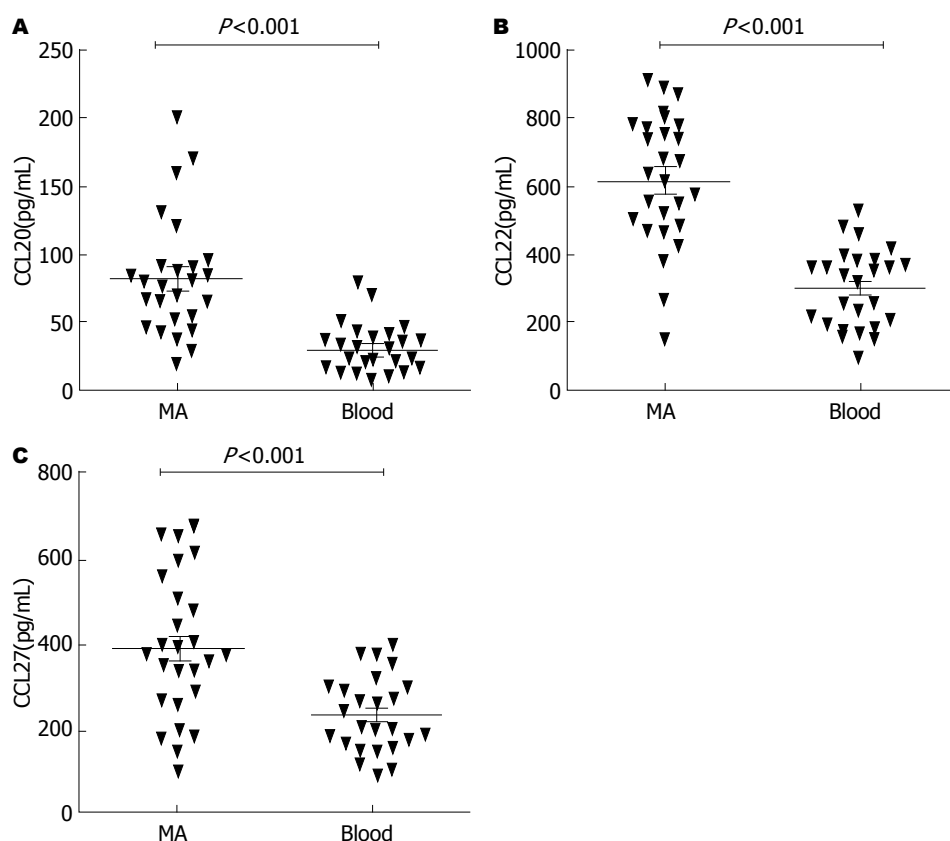


图 3 MA和相应的外周血中CCL20、CCL22和CCL27的浓度汇总统计图($n = 26$). A: CCL20; B: CCL22; C: CCL27. 横线代表均数, 数据采用Wilcoxon秩和检验进行分析. MA: 恶性腹水.

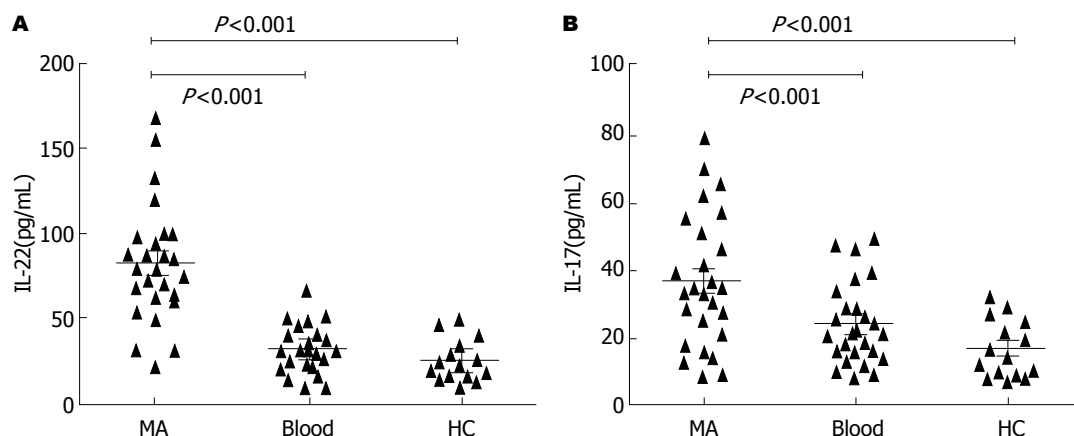


图 4 MA和相应的外周血以及健康对照中IL-22和IL-17的浓度汇总统计图. A: IL-22; B: IL-17. 横线代表均数, 数据采用Wilcoxon秩和检验进行分析. MA: 恶性腹水; HC: 健康对照; Blood: 外周血; IL: 白介素.

于外周血和健康对照, 这暗示着Th17及其分泌IL-17在调节肿瘤疾病进展中可能具有促进肿瘤免疫作用.

研究^[31]证明, IL-22通过抑制STAT3磷酸化, 进而降低ERK1/2和AKT磷酸化水平, 并且IL-22呈剂量依赖性的抑制肾癌细胞生长, 也可抑制移植肿瘤生长, IL-22的这种抑制效应少部分是通过调节STAT1信号通路和G₂-M细

胞周期停滞实现, 而不是通过诱导凋亡和其他炎症细胞因子产生而发挥作用^[32]. 在恶性胸腔积液的研究表明^[33], 胸水中的Th22细胞数量和IL-22水平显著高于相应外周血清者; 研究发现IL-22不仅能促使A549细胞黏附到胸腔间皮细胞, 而且还可以明显促进肺癌细胞系A549增殖和迁移. 我们的研究显示, MA中Th22、Th17、IL-22和IL-17水平均显著高于相应外周血和健

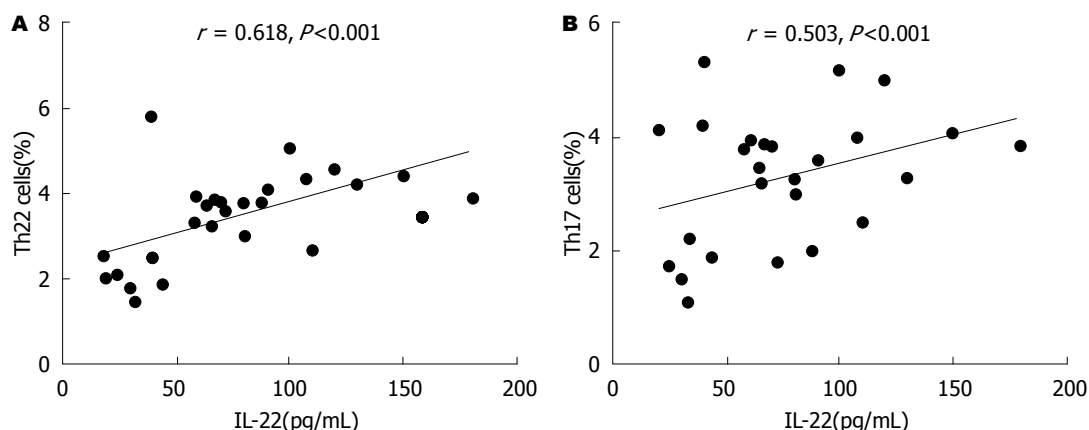


图5 MA中IL-22浓度与Th22、Th17细胞数相关性分析。A: Th22细胞; B: Th17细胞。参数的相关关系以Spearman秩相关系数进行分析。MA: 恶性腹水; IL: 白介素。

康对照组。致使MA中Th22细胞数量增多的另一原因可能在于外周血中Th22细胞受到MA的动员而募集浸润腹腔。近来的体外趋化实验证实^[33], 恶性胸腔积液对Th22细胞具有趋化活性, 抗CCL20、CCL22和CCL27单克隆中和抗体在单独或联合应用时均能够削弱恶性胸腔积液对Th22细胞的趋化效应。我们的研究数据显示: MA和外周血中Th22细胞表面均高表达CCR6、CCR4和CCR10, 而和CCR6、CCR4和CCR10分别对应的配体CCL20、CCL22和CCL27浓度在MA中也显著高于相应外周血清者。这些研究结果提示Th22细胞和IL-22在MA中发挥了生物学效应, CCL20/CCR6、CCL22/CCR4和/或CCL27/CCR10趋化轴参与了Th22细胞募集浸润到腹膜腔的过程。我们已经着手Th22细胞的体外的趋化实验等的研究, 而Th22细胞分化和募集浸润腹腔的确切机制有待进一步研究。

总之, 我们的研究显示MA中Th22细胞的比例显著高于同源配对血清者以及健康对照组, 趋化因子CCL20、CCL22和CCL27在MA中的浓度远高于同源配对血清者。尽管尚不能排除MA中局部抗原刺激引起Th22细胞的过度表达的可能性, 然而我们的结果提示, MA中促炎性细胞因子可促进Th22细胞的分化, 趋化因子CCL20、CCL22和CCL27可能诱导Th22细胞浸润至MA中。这些研究表明, CCL20/CCR6、CCL22/CCR4和/或CCL27/CCR10趋化轴参与了Th22细胞募集浸润到腹膜腔的过程。Th22细胞可能在抗肿瘤免疫和恶性腹水的发病机制中扮演重要的角色, 提示Th22细胞可

能是干预治疗合适的细胞靶点。

4 参考文献

- Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 59-72 [PMID: 12708713 DOI: 10.1053/clon.2002.0135]
- Hao C, Shi Y, Yu J, Wei X, Li S, Tong Z. The therapeutic function of the chemokine RANTES on the H22 hepatoma ascites model. *Mol Cell Biochem* 2012; 367: 93-102 [PMID: 22547199 DOI: 10.1007/s11010-012-1323-x]
- Dalbeth N, Lee YC. Lymphocytes in pleural disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 334-339 [PMID: 15928502 DOI: 10.1097/01.mcp.0000166490.92659.17]
- Yang HB, Shi HZ. T lymphocytes in pleural effusion. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 579-580 [PMID: 18466674]
- Eyerich K, Pennino D, Scarponi C, Foerster S, Nasorri F, Behrendt H, Ring J, Traidl-Hoffmann C, Albanesi C, Cavani A. IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 59-66.e4 [PMID: 19056110 DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.031]
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, Cianfarani F, Odorisio T, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Durham SR, Schmidt-Weber CB, Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009; 119: 3573-3585 [PMID: 19920355 DOI: 10.1172/JCI40202]
- Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857-863 [PMID: 19578369 DOI: 10.1038/ni.1767]
- Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology* 2011; 54: 900-909 [PMID: 21674558 DOI: 10.1002/hep.24486]

- 9 Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Kamata M, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7529-7538 [PMID: 22048239 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1192]
- 10 Petanidis S, Anastakis D, Argyraki M, Hadzopoulou-Cladaras M, Salifoglou A. Differential expression of IL-17, 22 and 23 in the progression of colorectal cancer in patients with K-ras mutation: Ras signal inhibition and crosstalk with GM-CSF and IFN- γ . *PLoS One* 2013; 8: e73616 [PMID: 24040001 DOI: 10.1371/journal.pone.0073616]
- 11 Kobold S, Völkl S, Clauditz T, Küpper NJ, Minner S, Tufman A, Düwell P, Lindner M, Koch I, Heidegger S, Rothenfuer S, Schnurr M, Huber RM, Wilczak W, Endres S. Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1032-1042 [PMID: 23774470 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31829923c8]
- 12 Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, Shi Y, Mao XH, Guo G, Chen W, Liu XF, Zhang JY, Liu T, Luo P, Yu PW, Zou QM. Increased intratumoral IL-22-producing CD4(+) T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1965-1975 [PMID: 22527243 DOI: 10.1007/s00262-012-1241-5]
- 13 Moser B, Ebert L. Lymphocyte traffic control by chemokines: follicular B helper T cells. *Immunol Lett* 2003; 85: 105-112 [PMID: 12527215]
- 14 Bernardi RJ, Trump DL, Yu WD, McGuire TF, Hershberger PA, Johnson CS. Combination of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) with dexamethasone enhances cell cycle arrest and apoptosis: role of nuclear receptor cross-talk and Erk/Akt signaling. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4164-4173 [PMID: 11751517]
- 15 Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 322-327 [PMID: 15863380]
- 16 Romero F, Zella D. MEK and ERK inhibitors enhance the anti-proliferative effect of interferon- α 2b. *FASEB J* 2002; 16: 1680-1682 [PMID: 12206994]
- 17 Wu JJ, Zhang XD, Gillespie S, Hersey P. Selection for TRAIL resistance results in melanoma cells with high proliferative potential. *FEBS Lett* 2005; 579: 1940-1944 [PMID: 15792800]
- 18 Zhang W, Chen Y, Wei H, Zheng C, Sun R, Zhang J, Tian Z. Antiapoptotic activity of autocrine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6432-6439 [PMID: 18927282 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 19 Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burrow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-949 [PMID: 15322536 DOI: 10.1038/nm1093]
- 20 Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648-651 [PMID: 17187052]
- 21 Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, Soumelis V. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* 2008; 9: 650-657 [PMID: 18454150 DOI: 10.1038/ni.1613]
- 22 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238 [PMID: 16648838]
- 23 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179-189 [PMID: 16473830]
- 24 Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, Huang E, Finlayson E, Simeone D, Welling TH, Chang A, Coukos G, Liu R, Zou W. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; 114: 1141-1149 [PMID: 19470694 DOI: 10.1182/blood-2009-03-208249]
- 25 Kryczek I, Wei S, Zou L, Altuwaijri S, Szeliga W, Kolls J, Chang A, Zou W. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; 178: 6730-6733 [PMID: 17513719 DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.6730]
- 26 Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, Peng G, Matsuzaki J, Wang RF. Generation and regulation of human CD4⁺ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15505-15510 [PMID: 18832156]
- 27 Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, Xu L, Thoburn CJ, DeMarzo AM, Meeker AK, Isaacs WB, Drake CG. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3254-3261 [PMID: 18519750 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5164]
- 28 Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 248-256 [PMID: 20336152 DOI: 10.1038/nri2742]
- 29 Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, Yang XO, Yamazaki T, Lu S, Hwu P, Restifo NP, Overwijk WW, Dong C. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 2009; 31: 787-798 [PMID: 19879162 DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.014]
- 30 Ye ZJ, Zhou Q, Gu YY, Qin SM, Ma WL, Xin JB, Tao XN, Shi HZ. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4⁺ T cells in malignant pleural effusion. *J Immunol* 2010; 185: 6348-6354 [PMID: 20952674 DOI: 10.4049/jimmunol.1001728]
- 31 Weber GF, Gaertner FC, Erl W, Janssen KP, Blechert B, Holzmann B, Weighardt H, Essler M. IL-22-mediated tumor growth reduction correlates with inhibition of ERK1/2 and AKT phosphorylation and induction of cell cycle arrest in the G2-M

- phase. *J Immunol* 2006; 177: 8266-8272 [PMID: 17114505]
- 32 Zhang F, Shang D, Zhang Y, Tian Y. Interleukin-22 suppresses the growth of A498 renal cell carcinoma cells via regulation of STAT1 pathway. *PLoS One* 2011; 6: e20382 [PMID: 21625390 DOI: 10.1371/journal.pone.0020382]
- 33 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, Yuan ML, Yang WB, Xiang F, Zhang JC, Xin JB, Xiong XZ, Shi HZ. Interleukin 22-producing CD4⁺ T cells in malignant pleural effusion. *Cancer Lett* 2012; 326: 23-32 [PMID: 22809567 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.013]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

Survivin与胃癌相关性的研究进展

李昌荣, 李红浪

李昌荣, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

李昌荣, 在读硕士, 主要从事胃肠外科学的基础及临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由李昌荣完成; 李红浪审校.

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科.

lihonglang6802@163.com

电话: 0791-86312056

收稿日期: 2014-09-19 修回日期: 2014-10-22

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Relationship between Survivin and gastric cancer

Chang-Rong Li, Hong-Lang Li

Chang-Rong Li, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com

Received: 2014-09-19 Revised: 2014-10-22

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

Survivin is a member of the apoptosis inhibitory protein family [inhibitor of apoptosis proteins (IAPs)] found in recent years. It is expressed in tumors and fetal tissue and closely related to tumor cell differentiation, proliferation, invasion and metastasis. Currently, functional studies reveal that survivin is directly related to invasion, metastasis, resistance to chemotherapy, angiogenesis, diagnosis and prognosis in gastric cancer. Survivin may provide a new target for early diagnosis, gene therapy and prognosis evaluation in gastric cancer. This paper reviews the structure and biological characteristics of Survivin and discuss its relationship with tumor susceptibility, treatment, diagnosis and prognosis in gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Survivin; Gastric cancer; Treatment;

Diagnosis; Prognosis

Li CR, Li HL. Relationship between Survivin and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5079-5085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5079>

摘要

Survivin是近年发现的凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)成员, 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织中, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关. 目前, Survivin功能学研究发现其与胃癌的侵袭转移、化疗耐药、血管生成、诊断及预后直接的关系, 提示Survivin有可能成为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估的新思路. 本文就Survivin的结构和生物学特性, 以及其与胃癌的关系、易感性、治疗、诊断及预后等方面发挥的潜在价值作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Survivin; 胃癌; 治疗; 诊断; 预后

核心提示: 胃癌作为严重影响人类健康的消化系统恶性肿瘤, 传统的治疗方法如外科手术、放射治疗、化学治疗、免疫治疗等, 因为预后不良、5年生存率低和相对较高的死亡率等问题往往令人不满意. 随着分子生物医学和基因工程的发展, 基因治疗受到越来越多研究者的关注, 自杀基因疗法对于晚期肿瘤患者(包括胃癌)是一个新的治疗方法.

李昌荣, 李红浪. Survivin与胃癌相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5079-5085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5079>

0 引言

胃癌是最常见的消化系统肿瘤疾病之一, 其病死率在各种恶性肿瘤中高居第2位^[1,2], 全球每年新发病例约93.3万例, 每年死亡病例达70万例^[3]. 超

■背景资料

胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 具有较强的侵袭和转移特性, 早期诊断率不高, 目前治疗效果差, 死亡率高, 因此探索一种新的诊断及治疗胃癌的医学方法显得刻不容缓. 近年来随着关于Survivin与胃癌的研究不断深入, 其中Survivin在胃癌的发生及发展中的作用日益受到重视. 这为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估提供了新思路及方法.

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

■ 研究前沿

本综述主要论述了近年来Survivin在胃癌中作用的研究进展,尤其重点叙述了其胃癌细胞耐药、分子靶向治疗、早期诊断及预后评估方面的相关性,然而相关研究发现Survivin在胃癌细胞质和细胞核中的表达受何种调节,Survivin的各种异构体之间的关系及作用,以及与其他肿瘤相关基因的关系还不甚清楚,这些对于明确胃癌的发病机制有重要意义。

过一半的病例发生在亚洲,而大部分发生在中国。胃癌具有较强的侵袭和转移特性,目前治疗效果差,死亡率高。随着分子生物医学和基因工程的发展,基因治疗将成为胃癌治疗一个有效并有前途的方法。Survivin基因被公认为是目前所发现的最强大的凋亡抑制基因^[4],其基因全长15 kb,定位于染色体17q25,含4个外显子和3个内含子,与纺锤体特异性结合,可抑制细胞凋亡,促进细胞增殖以及血管生成^[5-7]。研究^[8-10]表明,Survivin在胃癌的早期诊断、预后评估、基因治疗、化疗耐药方面起重要作用。

1 Survivin的结构和生物学特性

Survivin基因是由美国耶鲁大学的Ambrosini等^[11]研究人员于1997年用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA在人类基因组库的杂交筛选中首先分离出来的。其编码产物由142个氨基酸组成,分子量为16.2 kDa的一种蛋白。该蛋白与鼠蛋白同源率为84.3%,作为一种关键调节器在有丝分裂和细胞程序性死亡中起重要作用。与凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis protein, IAP)的其他成员相比较,Survivin基因是IAP基因家族最小的成员^[12],其结构特殊,每个单体分子N端仅含有一个部分保守的杆状病毒IAP重复序列(baculoviral IAP repeat, BIR),其含有对抑制凋亡起重要作用的氨基酸Cys46、Pro47和Thr48,能与Caspase3结合抑制其活性,羧基末端缺乏锌指结构而代之以 α -螺旋结构,该螺旋结构在G₂/M期与组成有丝分裂纺锤体的微管特异性结合,抑制细胞凋亡,维持有丝分裂的正常进行^[13]。

Survivin基因可以通过多种信号传导通路来抑制细胞凋亡。(1)直接抑制凋亡终末效应酶Caspase3和Caspase7的活性来阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程^[14];(2)也可结合Caspase9从而抑制其活性,阻断Caspase9依赖的细胞凋亡信号传导^[15];另外Survivin基因也可通过p21间接抑制Caspase,其机制是Survivin与细胞周期调控因子CDK4形成Survivin/CDK4复合体,使得p21从CDK4的复合体中释放出来,p21进一步与线粒体Caspase3结合,抑制其活性,阻止细胞凋亡。

同时Survivin有调控细胞周期、促进细胞增殖的作用,其机制是在微管动力作用下通过其羧基端螺旋结构与有丝分裂纺锤体连接,特

异性地表达于G/M期,干扰其与微管的结合,可增加Caspase3的活性而导致细胞在G/M期凋亡,Survivin启动子中的G期转录抑制因子-细胞周期依赖成分区(cell cycle dependent element, CDE)、细胞周期同源区(cell cycle homology regions, CHR)与G期调节蛋白相互作用对细胞分裂多方面进行调控,比如调节微管功能和调节线粒体分离等,从而维持细胞周期的周期性。

2 Survivin与胃癌的关系

生理状态下,在成人除子宫内膜组织、胎盘组织和胸腺组织中发现存在不同程度的Survivin基因表达外,大多数组织均检测不到其基因表达^[16],即正常胃黏膜中Survivin的表达呈缺失状态,而胃癌细胞系中Survivin mRNA阳性率为100%^[17]。研究^[18,19]发现在各种类型癌症中Survivin表达水平均升高,包括胃癌。胃癌的癌变是一个多因素、多步骤、多阶段发展过程,所涉及到的机制比较复杂,包括癌基因、抑癌基因、凋亡相关基因及转移相关基因等的改变,但不可忽视的一个关键原因就是凋亡相关基因的改变,Survivin基因在胃癌中过度表达,抑止细胞凋亡和促进细胞有丝分裂,有利于胃癌细胞的生存和生长。与其他凋亡调控基因不同,Survivin除参与凋亡的控制外,还特异性地在细胞周期G₂/M期表达,通过与细胞有丝分裂纺锤体的微管结合,参与对基因转录的调节,Survivin基因启动子近侧有CDE和CHR,这些元件在G₂/M期呈现高表达的基因如细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、Cdc25c、polo样激酶常可见到,在G₁期阻遏蛋白抑制启动子活性,而在G₂/M期CDE、CHR介导启动子活性,Survivin开始高表达,研究证实Survivin过度表达会导致细胞周期加快向S期转换,抑制G₁期静止,从而促进细胞增殖,胃癌的发生发展过程与Survivin基因紧密相关^[20-22]。此外研究发现Survivin与胃癌的临床病理特征有关,Survivin的表达与胃癌的肿瘤大小、浸润深度、临床病理分期、分型、局部及远处淋巴转移密切相关^[23,24]。

3 Survivin与胃癌遗传易感性

越来越多的研究证据表明:Survivin-31 G>C(rs9904341)启动子多态性与癌症遗传易感性相关。Qin等^[25]通过29项研究,分析7473

癌症病例和9086对照人员发现: Survivin-31 G>C(rs9904341)启动子多态性能显著提高患癌症的风险, 尤其是结直肠癌、胃癌、移行细胞癌, 且在亚洲人群表现尤为明显, 同期研究也得出了同样的结论^[26-28]。机制可能是Survivin基因的表达受TP53蛋白转录水平的控制, 通过干扰转录因子E2F-1或者近端启动子区CDE/CHR, 位于CDE/CHR区域(-31 C/G, rs9904341)多态性与Survivin表达改变相关, 从而调节对肿瘤的敏感性^[26]。机制也可能是由于位于启动子区域的多态性与Survivin基因的突变相关, 而这种突变导致Survivin在mRNA和蛋白水平过度表达^[27]。此外认为Survivin rs8073069和rs2071214似乎也会增加肿瘤风险, 而rs17878467、T等位基因可能是肿瘤的保护性因素^[28]。为了评估Survivin启动子多态性与当地人口患胃癌风险的相关性, 分别测定含Survivin多态性胃癌细胞观察组和不含Survivin多态性正常细胞对照组的某一片段, 发现在观察组和对照组之间的等位基因和基因型频率没有显著差异, Survivin基因的多功能蛋白质参与细胞周期的调控和抑制凋亡通路, 并且与位于启动子区域多态性(-31 C/G)相关^[29]。为了进一步明确增加癌症风险率Survivin基因多态性的特异性, Srivastava等^[30]通过Meta分析发现Survivin-31 C等位基因相比-31 G等位基因增加了癌症风险率1.27倍。Survivin的过度表达促使患癌症的风险上升。癌症是一个世界难题, 目前仍缺乏有效的治疗手段, 研究发现易感性在癌症的发生、发展中起了重要的作用, 明确癌症的易感性, 对癌症的预防、治疗、预后评估有重要意义, 为癌症治疗指明道路。

4 Survivin在胃癌治疗中的协同价值

4.1 Survivin与胃癌细胞耐药 多药耐药导致化疗药物的有效率停滞不前, 目前成为胃癌化疗的瓶颈, 尽管多药耐药机制的研究已十分广泛, 但关键机制仍不明确。Shen等^[31]研究表明Survivin的表达与肿瘤细胞耐药密切相关, 通过Survivin短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)下调其在胃癌组织中表达可以增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性; 上调其在胃癌组织中表达导致肿瘤侵袭性增强和产生抗肿瘤药物耐药^[32]。而通过调节磷酸化Survivin激活机制, 下调的有丝分裂阻滞缺陷蛋白2(mitotic arrest de-

ficient 2, MAD2)可以调节细胞周期、促进细胞增殖、提高胃癌细胞的耐药性^[33]。Survivin基因沉默抑制人胃癌MGC-803细胞的增殖和提高他们对药物的敏感性, 其机制可能是小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)被转染后, 使得胃癌MGC-803细胞里的Survivin的蛋白和mRNA水平显著降低, 导致处于G₀/G₁期细胞周期阻滞^[34]。而转录因子E2F-1在细胞周期调控中起重要作用, 可逆转胃癌细胞的多重耐药, 机制为转录因子E2F-1能够抑制Survivin的表达, 从而达到对胃癌细胞多重耐药的逆转^[35]。缺乏有效的生物标志物是当前治疗恶性肿瘤预测化疗药物反应和灵敏度的一大挑战。研究^[36]证实Survivin在所有的胃癌组织中表达, 其低水平表达说明紫杉醇治疗胃癌敏感, 而过度表达说明紫杉醇治疗胃癌不敏感, 导致抗癌药物耐药, Survivin的表达水平是预测紫杉醇治疗胃癌敏感性良好的一个生物标志物。明确胃癌细胞耐药机制, 以Survivin基因作为生物标志物, 对肿瘤治疗中化疗药物敏感性及其效果作出评估, 有助于合理化疗方案的选择, 实现个体化治疗。

4.2 Survivin与胃癌分子靶向治疗 随着癌症研究的发展, 胃癌的临床诊断和治疗水平有了很大的提高, 传统的治疗方法如外科手术、放射治疗、化学治疗、免疫治疗等, 因为预后不良、5年生存率低和相对较高的死亡率等问题往往令人不满意。因此, 找到一种新的、有效的治疗方法是必要的, 随着分子生物学和基因工程的发展, 基因治疗受到越来越多研究者的关注。自杀基因疗法对于晚期肿瘤患者(包括胃癌)是一个新的治疗方法, 自杀基因, 被看作一种药物前体转换酶基因, 通过诱导在肿瘤细胞表达, 可以使无毒的化合物转变成高浓度的有毒代谢物, 有效地杀死癌细胞。在转基因的胃癌细胞核基质结合区, 通过Survivin启动子使得CD/TK双自杀基因的表达增强, 促进胃癌SGC-7901细胞的凋亡^[37]。在许多体内外研究中, 自杀基因对胃癌细胞具有选择特异性。Luo等^[38]通过在裸鼠转染人胃癌细胞实验发现: 胃癌细胞SGC-7901和正常的胃上皮细胞被腺病毒Ad-Survivin/GFP和Ad-Survivin/CD/TK转染后, GFP基因在胃癌SGC-7901细胞上表达并存在CD/TK基因产物, 在胃正常上皮细胞不表达且未发现CD/TK基因产物, 说明CD/TK双自杀基因能选择性地杀死

■ 相关报道
罗先润通过观察把正常的目的基因利用载体及基因转化方法导入患者体内, 利用基因的功能抑制肿瘤细胞生长或杀死肿瘤细胞, 即自杀基因疗法又称为基因介导的酶前药治疗, 自杀基因是指来自病毒和细菌等的一类可以将生物前药转换成有毒产物的基因。

■ 创新盘点

本文总结了大量文献,对Survivin在胃癌的发生发展中的作用进行了全面的综述,尤其重点叙述了其胃瘤遗传易感性、分子靶向治疗方面的相关性,对胃癌发病机制将被详尽系统的阐述有所帮助,有望找到胃癌治疗新的突破口。

胃癌细胞,而且相比之下双自杀基因比单自杀基因更有效。通过双*CD/TK*自杀基因与*Survivin*基因启动子结合来治疗胃癌需要一个有效的载体,而对于载体的选择 and 安全性尚待进一步研究^[39]。分子靶向治疗成为最新的发展方向,阐明胃癌的分子机制,寻找重要基因作为分子治疗的靶点,对抑制肿瘤进展、延长患者生存期具有重要意义。

4.3 Survivin与胃癌其他方面治疗 近期研究证实:在胃癌免疫治疗方面*Survivin*启动子调控溶瘤腺病毒复制和*Hsp70*基因表达来产生有效的抗肿瘤效果^[40]。溶瘤腺病毒在*Survivin*阳性胃癌细胞上选择性复制并产生溶解反应,在正常细胞上不复制且不产生溶解反应,而*Hsp70*基因的表达可以减少癌细胞的生存能力,抑制肿瘤的生长。此外*Survivin*也与血管的生成相关^[41]。血管*Survivin*作为血管内皮细胞的特异性配体,是胚胎时期血管形成中维持血管稳定性和形成的关键因子,而肿瘤的生成和发展依赖于血管,*Survivin*能作为一种抗凋亡保护性基因参与血管形成^[42,43]。新血管生成是肿瘤生长和转移的必要因素,因此抑制*Survivin*的表达可能对防止肿瘤细胞的浸润、迁移起重要的作用。

5 Survivin与胃癌的诊断及预后

胃癌具有起病隐匿的特点,早期常因无明显症状而漏诊,部分胃癌患者初诊时即为进展期,在我国早期胃癌的诊断率仍不足10%,而日本则高达50%-70%^[44],提高早期胃癌的诊断水平及评估预后意义重大。现在大量的研究^[45,46]发现:*Survivin*基因在胃癌患者中存在过度表达,并与胃癌预后不良的病理学特征相关,*Survivin*基因检测可作为临床诊断和评估胃癌患者预后的客观指标之一,采用实时定量RT-PCR检测外周血中*Survivin*基因的表达,可能是一种胃癌早期诊断、转移检测较理想的方法。

Cao等^[47]通过检测胃癌术后患者外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs) *Survivin*的表达水平高低,来预测胃癌术后的肿瘤复发,研究发现:外周血中CTCs *Survivin*的表达水平越高,胃癌术后的肿瘤越容易复发。肿瘤复发是胃癌患者术后生存率低的主要原因之一,而生存率与患者年龄、肿瘤分化程度、浸润程度、淋巴结转移、远处转移、肿

瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期密切相关。而研究发现三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)和*Survivin*的表达与胃癌的淋巴结转移、远处转移、TNM分期相关,TFF3在胃癌的细胞质中表达,而*Survivin*既在其细胞质又在细胞核中表达,当TFF3和*Survivin*同时表达时患者生存率最低,这两种蛋白可作为胃癌预后评估的重要指标^[48]。同期Meta分析同样肯定了*Survivin*表达在胃癌患者预后评估中的价值^[49]。然而,*Survivin*在不同位置表达对预后评估的意义不同。Liu等^[50]分别对细胞核和细胞质中*Survivin*的表达研究发现,细胞质*Survivin*的表达可视为影响胃癌患者预后的重要因素,而*Survivin*在细胞核中的表达与患者的总体生存期无关。进展期胃癌高死亡率的特点:侵袭和转移,相关数据发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阴性多见于无局部淋巴结转移、远处转移的早期胃癌患者,同样*Survivin*低水平的表达也多见于无局部淋巴结转移、远处转移的早期胃癌患者,两者均与恶性肿瘤的预后差相关,在早期胃癌和晚期胃癌*Survivin*的表达水平在免疫组织化学方面的区别是有统计学意义,VEGF和*Survivin*表达水平是唯一影响胃癌患者3年生存率的因素^[51]。

近10年来,尽管对胃癌的研究越来越深入,诊断和预测预后手段亦不断增多,但临床上发现的胃癌仍以进展期多见,进展期胃癌手术、化疗效果差且不良反应大,据文献报道:早期胃癌的总体复发率为1.5%-13.7%,5年生存率可达90%^[52];而进展期胃癌总体复发率为50%-70%,5年生存率仍仅为16.6%^[53],说明早期胃癌的预后相对较好,故寻找一种早期诊断胃癌的手段具有重大意义。上述研究表明:采用实时定量RT-PCR检测外周血中*Survivin*基因的表达,可能是一种较理想的无创性胃癌早期诊断、评估胃癌患者预后的有效指标,有助于延长胃癌患者的生存时间及改善生活质量。

6 结论

*Survivin*与胃癌易感、胃癌治疗、诊断及预后的密切关系现已得到越来越多研究的证实,成为研究热点。近年来*Survivin*在胃癌中的研究已经取得了一定的进展,然而目前对于*Survivin*的认识,*Survivin*在细胞质和细胞核中的表达受何

种调节, Survivin的各种异构体之间的关系及作用, 以及与其他肿瘤相关基因的关系还不甚清楚; 针对Survivin的靶向治疗亦处于起始阶段。但是随着对Survivin研究的进一步深入, 胃癌发病机制将被详尽系统的阐述, 有望找到胃癌治疗新的突破口。因此, Survivin在胃癌防治中具有广阔的前景。

7 参考文献

- Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii31-ii36 [PMID: 12810455 DOI: 10.1093/annonc/mdg726]
- Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y, Yagyu K, Obata Y, Ogihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H, Sakiyama T, Tenjin H. Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 2004; 7: 233-239 [PMID: 15616771 DOI: 10.1007/s10120-004-0297-0]
- 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 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308]
- Watson AJ. An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 107-121 [PMID: 16326109 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.005]
- Kamihira S, Yamada Y, Hirakata Y, Tomonaga M, Sugahara K, Hayashi T, Dateki N, Harasawa H, Nakayama K. Aberrant expression of caspase cascade regulatory genes in adult T-cell leukaemia: survivin is an important determinant for prognosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 63-69 [PMID: 11472346 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02902.x]
- Samuel T, Okada K, Hyer M, Welsh K, Zapata JM, Reed JC. cIAP1 Localizes to the nuclear compartment and modulates the cell cycle. *Cancer Res* 2005; 65: 210-218 [PMID: 15665297]
- Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4349-4354 [PMID: 11917134 DOI: 10.1073/pnas.072586399]
- Cao W, Yang W, Fan R, Li H, Jiang J, Geng M, Jin Y, Wu Y. miR-34a regulates cisplatin-induced gastric cancer cell death by modulating PI3K/AKT/survivin pathway. *Tumour Biol* 2014; 35: 1287-1295 [PMID: 24068565 DOI: 10.1007/s13277-013-1171-7]
- Weng Y, Fei B, Chi AL, Cai M. Inhibition of gastric cancer cell growth in vivo by overexpression of adeno-associated virus-mediated survivin mutant C84A. *Oncol Res* 2013; 20: 411-417 [PMID: 23924925 DOI: 10.3727/096504013X13657689383094]
- Waligórska-Stachura J, Jankowska A, Waśko R, Liebert W, Biczysko M, Czarnywojtek A, Baszko-Błaszyk D, Shimek V, Ruchała M. Survivin--prognostic tumor biomarker in human neoplasms--review. *Ginek Pol* 2012; 83: 537-540 [PMID: 22880480]
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921 [PMID: 9256286]
- Shiraki K, Takase K, Nakano T. The emerging role of caspase inhibitors in gastrointestinal cancers. *J Gastroenterol* 2002; 37: 323-331 [PMID: 12051530]
- Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396: 580-584 [PMID: 9859993 DOI: 10.1038/25141]
- Nakamura M, Tsuji N, Asanuma K, Kobayashi D, Yagihashi A, Hirata K, Torigoe T, Sato N, Watanabe N. Survivin as a predictor of cis-diamminedichloroplatinum sensitivity in gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2004; 95: 44-51 [PMID: 14720326 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03169.x]
- Dohi T, Beltrami E, Wall NR, Plescia J, Altieri DC. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 1117-1127 [PMID: 15489959 DOI: 10.1172/JCI22222]
- Lehner R, Enomoto T, McGregor JA, Shroyer L, Haugen BR, Pugazhenth U, Shroyer KR. Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 162-167 [PMID: 11942908 DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810213.x]
- Meng H, Lu C, Mabuchi H, Tanigawa N. Prognostic significance and different properties of survivin splicing variants in gastric cancer. *Cancer Lett* 2004; 216: 147-155 [PMID: 15533590 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.12.020]
- Wakana Y, Kasuya K, Katayanagi S, Tsuchida A, Aoki T, Koyanagi Y, Ishii H, Ebihara Y. Effect of survivin on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2002; 9: 1213-1218 [PMID: 12375022 DOI: 10.3892/or.9.6.1213]
- Kania J, Konturek SJ, Marlicz K, Hahn EG, Konturek PC. Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 266-271 [PMID: 12643601]
- Liu Z, Zhang X, Xu X, Chen L, Li W, Yu H, Sun Y, Zeng J, Jia J. RUNX3 inhibits survivin expression and induces cell apoptosis in gastric cancer. *Eur J Cell Biol* 2014; 93: 118-126 [PMID: 24636883 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.02.002]
- Valenzuela M, Pérez-Pérez G, Corvalán AH, Carrasco G, Urrea H, Bravo D, Toledo H, Quest AF. *Helicobacter pylori*-induced loss of the inhibitor-of-apoptosis protein survivin is linked to gastritis and death of human gastric cells. *J Infect Dis* 2010; 202: 1021-1030 [PMID: 20735270 DOI: 10.1086/656143]
- Yang L, Zhu H, Liu D, Liang S, Xu H, Chen J, Wang X, Xu Z. Aspirin suppresses growth of human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression. *J Biomed Res* 2011; 25: 246-253 [PMID: 23554697 DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60033-X]
- Lee GH, Joo YE, Koh YS, Chung IJ, Park YK, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of survivin in gastric cancer and its relationship with tumor angiogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 957-963 [PMID: 16894308]

■应用要点

本文通过对国内外文献的综述, 论述了Survivin在胃癌的发生发展中的作用, 为胃癌的细胞耐药、分子靶向治疗、早期诊断及预后评估提供了新的思路。

■ 名词解释

IAPs: 是一类高度保守的内源性抗凋亡基因家族表达产物, 广泛存在于许多物种如病毒、真核生物、哺乳动物中, 起着抑制细胞凋亡的作用; 短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA): 包括两个短反向重复序列, 中间由一茎环(loop)序列分隔的, 组成发夹结构, 由*pol III*启动子控制, 随后在连上5-6个T作为RNA聚合酶III的转录终止子。

- DOI: 10.1097/01.meg.0000230086.83792.56]
- 24 Miyachi K, Sasaki K, Onodera S, Taguchi T, Nagamachi M, Kaneko H, Sunagawa M. Correlation between survivin mRNA expression and lymph node metastasis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6: 217-224 [PMID: 14716515 DOI: 10.1007/s10120-003-0255-2]
 - 25 Qin Q, Zhang C, Zhu H, Yang X, Xu L, Liu J, Lu J, Zhan L, Cheng H, Sun X. Association between survivin -31G& gt; C polymorphism and cancer risk: meta-analysis of 29 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 179-188 [PMID: 24077840 DOI: 10.1007/s00432-013-1524-z]
 - 26 Xu L, Zhou X, Xu L, Yin R. Survivin rs9904341 (G& gt; C) polymorphism contributes to cancer risk: an updated meta-analysis of 26 studies. *Tumour Biol* 2014; 35: 1661-1669 [PMID: 24096544 DOI: 10.1007/s13277-013-1229-6]
 - 27 Liu Y, Li L, Qi H, Gao Y, Liu S, Xu C. Survivin -31G.C polymorphism and gastrointestinal tract cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54081 [PMID: 23405077 DOI: 10.1371/journal.pone.0054081]
 - 28 Zhu Y, Li Y, Zhu S, Tang R, Liu Y, Li J. Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e74778 [PMID: 24098667 DOI: 10.1371/journal.pone.0074778]
 - 29 Borges Bdo N, Burbano RR, Harada ML. Survivin -31C/G polymorphism and gastric cancer risk in a Brazilian population. *Clin Exp Med* 2011; 11: 189-193 [PMID: 21161671 DOI: 10.1007/s10238-010-0122-5]
 - 30 Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Survivin promoter -31G/C (rs9904341) polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 1509-1516 [PMID: 21611748 DOI: 10.1007/s11033-011-0889-9]
 - 31 Shen X, Zheng JY, Shi H, Zhang Z, Wang WZ. Survivin knockdown enhances gastric cancer cell sensitivity to radiation and chemotherapy in vitro and in nude mice. *Am J Med Sci* 2012; 344: 52-58 [PMID: 22261621 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318239c4ee]
 - 32 Sun XP, Dong X, Lin L, Jiang X, Wei Z, Zhai B, Sun B, Zhang Q, Wang X, Jiang H, Krissansen GW, Qiao H, Sun X. Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer. *FEBS J* 2014; 281: 115-128 [PMID: 24165223 DOI: 10.1111/febs.12577]
 - 33 Wang L, Yin F, Du Y, Chen B, Liang S, Zhang Y, Du W, Wu K, Ding J, Fan D. Depression of MAD2 inhibits apoptosis and increases proliferation and multidrug resistance in gastric cancer cells by regulating the activation of phosphorylated survivin. *Tumour Biol* 2010; 31: 225-232 [PMID: 20440596 DOI: 10.1007/s13277-010-0036-6]
 - 34 Fang L, Wu HB, Chen XG. [Survivin gene silencing inhibits the proliferation of human gastric cancer MGC-803 cells and enhances their sensitivity to celecoxib]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2011; 31: 1944-1948 [PMID: 22126788]
 - 35 Yan LH, Wang XT, Yang J, Kong FB, Lian C, Wei WY, Luo W, Xie YB, Xiao Q. Reversal of multidrug resistance in gastric cancer cells by E2F-1 downregulation in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2014; 115: 34-41 [PMID: 24038122 DOI: 10.1002/jcb.24652]
 - 36 He W, Zhang D, Jiang J, Liu P, Wu C. The relationships between the chemosensitivity of human gastric cancer to paclitaxel and the expressions of class III β -tubulin, MAPT, and survivin. *Med Oncol* 2014; 31: 950 [PMID: 24722794 DOI: 10.1007/s12032-014-0950-3]
 - 37 Niu Y, Li JS, Luo XR. Enhancement of expression of survivin promoter-driven CD/TK double suicide genes by the nuclear matrix attachment region in transgenic gastric cancer cells. *Gene* 2014; 534: 177-182 [PMID: 24220851 DOI: 10.1016/j.gene.2013.10.064]
 - 38 Luo XR, Li JS, Niu Y, Miao L. Adenovirus-mediated double suicide gene selectively kills gastric cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 781-784 [PMID: 22631647 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.3.78]
 - 39 Luo XR, Li JS, Niu Y, Miao L. Targeted killing effects of double CD and TK suicide genes controlled by survivin promoter on gastric cancer cell. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1201-1207 [PMID: 20574710 DOI: 10.1007/s11033-010-0218-8]
 - 40 Wang W, Ji W, Hu H, Ma J, Li X, Mei W, Xu Y, Hu H, Yan Y, Song Q, Li Z, Su C. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with Hsp70 gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2014; 5: 150-160 [PMID: 24473833]
 - 41 O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, Mesri M, Rothermel AL, Li F, Nath AK, Pober JS, Altieri DC. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 393-398 [PMID: 10666367 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64742-6]
 - 42 Mesri M, Morales-Ruiz M, Ackermann EJ, Bennett CF, Pober JS, Sessa WC, Altieri DC. Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by survivin targeting. *Am J Pathol* 2001; 158: 1757-1765 [PMID: 11337373 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64131-4]
 - 43 Kaga S, Zhan L, Altaf E, Maulik N. Glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 138-147 [PMID: 16288908 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.009]
 - 44 Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167-176 [PMID: 16952034 DOI: 10.1007/s10120-006-0380-9]
 - 45 Gu Y, Jin S, Wang F, Hua Y, Yang L, Shu Y, Zhang Z, Guo R. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 471-475 [PMID: 24726064 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.03.010]
 - 46 Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Gabrieli J, Scalera R, Nitti D. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival. *J Transl Med* 2009; 7: 111 [PMID: 20028510 DOI: 10.1186/1479-5876-7-111]
 - 47 Cao W, Yang W, Li H, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W,

- Ren R, Qu Q, Jin X, Zhu Y, Jin Y. Using detection of survivin-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 110-115 [PMID: 21259243 DOI: 10.1002/jso.21777]
- 48 Meng JR, Tang HZ, Zhou KZ, Shen WH, Guo HY. TFF3 and survivin expressions associate with a lower survival rate in gastric cancer. *Clin Exp Med* 2013; 13: 297-303 [PMID: 22996285 DOI: 10.1007/s10238-012-0210-9]
- 49 Krieg A, Baseras B, Tomczak M, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Role of survivin as prognostic and clinicopathological marker in gastric cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5501-5511 [PMID: 23948878 DOI: 10.1007/s11033-013-2650-z]
- 50 Liu JL, Gao W, Kang QM, Zhang XJ, Yang SG. Prognostic value of survivin in patients with gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71930 [PMID: 23936532 DOI: 10.1371/journal.pone.0071930]
- 51 Bury J, Szumiło J, Dąbrowski A, Ciechański A, Śliwińska J, Wallner G. Vascular endothelial growth factor and survivin immunostaining in gastric adenocarcinoma. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 341-347 [PMID: 22935455 DOI: 10.2478/v10035-012-0057-5]
- 52 冯丽丹, 刘改芳. 早期胃癌的治疗现状. *临床荟萃* 2009; 24: 1930-1932
- 53 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-365 [PMID: 18318820 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05314.x]

■ 同行评价

本文综述了Survivin与胃癌相关性的研究进展,叙述较全面,引用合理,体现进展的文献较新,反映了当前的相关研究进展,这为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估提供了新思路及方法。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



神经甾体在肝性脑病中的研究进展

王小英, 谢瑞霞, 张建刚, 张德奎

■背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由慢性或急性肝脏疾病引起的神经精神症候群的一种医学现象。HE的发病机制尚不完全清楚。简要地说,在HE的发病机制中第一种假说集中于某些物质在血液中异常蓄积,如氨或锰。氨中毒学说已被广泛接受。尽管氨中毒学说在HE发生发展中起核心作用,然而近期,越来越多的学者认为中枢神经系统神经甾体通过基因与非基因效应参与HE病理生理。

王小英, 谢瑞霞, 张德奎, 兰州大学第二医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

张建刚, 兰州大学基础医学院病理教研室 甘肃省兰州市 730000

王小英, 在读硕士, 主要从事肝性脑病的相关研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81272661

作者贡献分布: 本文综述由王小英、谢瑞霞及张建刚完成; 张德奎审核。

通讯作者: 张德奎, 副教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院消化内科。

sczdk1972@163.com

电话: 0931-8942371

收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-10-08

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Role of neurosteroids in hepatic encephalopathy

Xiao-Ying Wang, Rui-Xia Xie, Jian-Gang Zhang, De-Kui Zhang

Xiao-Ying Wang, Rui-Xia Xie, De-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Jian-Gang Zhang, Pathology Institute of School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272661

Correspondence to: De-Kui Zhang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. sczdk1972@163.com

Received: 2014-09-02 Revised: 2014-10-08

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric manifestation of chronic or acute liver disease. Neurosteroids are synthesized from cholesterol and its precursors by glial cells, oligodendrocytes and neurons in the brain. The mechanisms by which neurosteroids affect brain function may involve both genetic and non-genetic effects. On one hand, neurosteroids bind and modulate different types of neuronal membrane receptors, including gamma-amino butyric acid-A receptor (GABA-A), N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDA), 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT3) and opioid receptors which have been showed to be involved in

HE. On the other hand, some neurosteroids bind to intracellular receptors through which they also regulate gene expression. Of note, neurosteroids play a role in the pathogenesis of HE through inhibiting long-term potentiation. Neurosteroids might provide a new avenue for HE treatment.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Neurosteroids; Translocator protein; Gamma amino butyric acid-A receptors

Wang XY, Xie RX, Zhang JG, Zhang DK. Role of neurosteroids in hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5086-5091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5086.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5086>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由慢性或急性肝脏疾病引起的神经精神症候群的一种医学现象。神经甾体是以胆固醇及其前体为原料,由中枢神经系统多种细胞(神经元、少突胶质细胞、星形胶质细胞)合成。神经甾体通过基因和非基因效应参与HE的病理生理。一方面,神经甾体结合并调节不同的神经元膜受体,包括γ-氨基丁酸A受体(gamma amino butyric acid-A receptor, GABA-A)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)、5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT3)受体及阿片受体等;另一方面,神经甾体结合于细胞内受体来调节基因表达。值得一提的是,神经甾体通过抑制海马突触活性的长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)参与HE的病理生理。神经甾体有望为肝性脑病治疗提供新的途径。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝性脑病; 神经甾体; 转运蛋白; γ-氨基丁酸A受体

■同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤医院肝胆外科

核心提示:神经甾体的基因、非基因效应及抑制海马突触活性的长时程增强效应(long-term potentiation)等在肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生发展中的作用提示可以研究开发以神经甾体合成酶或基因型和非基因型神经甾体受体调节剂为靶点的药物为HE的治疗提供新的途径。

王小英, 谢瑞霞, 张建刚, 张德奎. 神经甾体在肝性脑病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5086-5091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5086.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5086>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由慢性或急性肝脏疾病引起的神经精神症候群的一种医学现象,其特点是精神、智力和认知异常,情绪、情感和行为障碍,严重时因脑水肿及颅内压增高导致昏迷或死亡^[1-3]。临床上一旦发生HE,病死率在50%-90%^[4]。HE的发病机制尚不完全清楚,简要地说,在HE的发病机制中第一种假说集中于某些物质在血液中异常蓄积,如氨或锰,氨中毒学说已被广泛接受^[5,6]。然而,有证据^[7]表明其他因素也参与HE病理生理,如神经递质传递异常、星形胶质细胞损伤(可能与细胞水肿有关)及小胶质细胞活化(神经炎症)。近期,越来越多的研究^[8-10]证明中枢神经系统神经甾体的产生在HE病理生理发展中扮演重要角色。现将神经甾体在HE的研究进展作一综述。

1 神经甾体的概念与合成

1.1 神经甾体的概念 以往很长时间都认为肾上腺皮质、性腺和胎盘是甾体激素产生的唯一来源,但相关研究^[11-14]表明在摘除性腺和肾上腺大鼠的大脑中仍然测得高浓度的甾体激素,证实甾体激素也可在大脑中合成,这种中枢神经系统合成的甾体激素称之为神经甾体。通过免疫组织化学、免疫印迹法和原位杂交技术已经证实大脑中存在神经甾体合成的关键酶,包括细胞色素P450侧链裂解酶(cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme, P450scc)、3 α -羟甾醇脱氢酶、3 β -羟甾醇脱氢酶、细胞色素17 α -羟化酶(cytochrome P450 17 α -hydroxylase, P450c17)、5 α -还原酶及羟甲基转移酶等。神经甾体合成酶在大脑中表达,进一步佐证了中枢神经系统产

生神经甾体^[15,16]。根据结构特点,神经甾体分为孕烷神经甾体[如别孕烯醇酮、四氢脱氧皮质酮(allotetrahydrodeoxycorticosterone, THDOC)]、雄烷神经甾体(如雄甾烷二醇)、硫酸盐神经甾体[如孕烯醇酮硫酸盐(pregnenolone sulfate, PS)以及脱氢表雄酮硫酸盐(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)]^[17]。

1.2 神经甾体的合成 早期研究^[18,19]认为神经甾体是以胆固醇及其前体为原料,主要合成场所是神经胶质细胞,如少突胶质细胞、星形胶质细胞。然而,最新的研究^[20-22]表明兴奋性神经元在神经甾体合成中起重要作用,发现包括海马椎体神经元和新皮层椎体神经元高表达甾体合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)、5 α -还原酶及编码P450scc的CYP11A1基因;除此之外,实验也证明神经甾体5 α -还原性免疫反应发生在兴奋性神经元,而不是在中间神经元和神经胶质细胞。

神经甾体以胆固醇及其前体为原料通过一系列步骤生成,包括胆固醇在StAR作用下转运至线粒体外膜,胆固醇通过转运蛋白(translocator protein, TSPO)穿梭入线粒体内膜,并在P450scc的作用下转化为孕烯醇酮,孕烯醇酮出线粒体进入内质网再进一步转化为别孕烯醇酮、THDOC等神经甾体,进而成为 γ -氨基丁酸A受体(gamma amino butyric acid-A receptor, GABA-A)等的增效或抑制剂^[8,23-25]。孕烯醇酮是内源性神经甾体别孕烯醇酮和THDOC等的前体^[17]。胆固醇通过TSPO进入线粒体内膜是一个限速步骤,且TSPO在神经甾体合成中举足轻重。TSPO是一个多蛋白复合体,包括电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)和腺嘌呤核苷酸转运体(adenine nucleotide carrier, ANT)。TSPO以往称之为边缘性苯二氮卓类受体(peripheral-type benzodiazepine receptor, PTBR),临床上通过激活TSPO促进神经甾体合成^[8,26-28]。

肝衰竭导致血氨和锰等神经毒性物质在大脑中蓄积,研究证明血氨和锰可激活TSPO,继而使中枢神经系统神经甾体合成。HE患者或实验性HE动物模型在高血氨情况下,TSPO基因表达增加^[29];此外,高浓度氨培养的星形胶质细胞,TSPO配体[3H]PK11195结合位点密度增加^[30]。因为甾体激素能自由通过血脑屏障,所以存在于外周的神经甾体前体可能也影响大脑

■ **研究前沿**
越来越多研究表明HE时神经甾体一方面结合并调节不同的神经元膜受体,如 γ -氨基丁酸A受体(gamma amino butyric acid-A receptor, GABA-A)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)等;另一方面神经甾体结合于细胞内受体来调节基因表达;神经甾体还可通过抑制海马突触活性的长时程增强效应(long term potentiation, LTP)参与HE的病理生理。但具体作用机制尚不清楚,亟待进一步研究。

■ **相关报道**
HE发病机制深入的研究为临床治疗HE提供重要依据,近年来学者倾向于从分子水平、信号通路等方面研究HE的病理生理。

■ 创新盘点

本文从神经递体的基因、非基因效应及抑制海马突触活性的LTP等方面回顾了近年来关于神经递体在HE发生发展中的作用。

神经递体合成^[23]；最后，近期有证据^[8]显示HE神经炎性也涉及神经递体合成。

2 神经递体与HE

第一个提出神经递体与HE发病机制有关的是Zaman^[31]。之后越来越多的证据表明人类HE和实验性动物HE模型大脑神经递体存在变化。硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导的小鼠急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)模型,发现大脑皮层神经递体前体孕酮(progesterone, Prog)增加^[32]。此外在肝昏迷死亡的患者额叶皮层也发现Prog增加^[33]。中枢神经系统Prog的增加也伴随别孕烯醇酮和THDOC的增加。HE患者大脑神经递体聚集,通过不同机制影响中枢神经系统。某些神经递体增强或减弱GABA-A的效应,另一些神经递体可能调节 σ 受体或N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)等,称之为非基因组效应;而某些神经递体结合于细胞内受体,作为转录因子调节基因表达影响神经元功能,称之为基因组效应^[8,16,34]。神经递体通过不同神经递质受体介导性调节神经元兴奋性,为开发HE治疗方法提供可能。

2.1 神经递体影响GABA-A受体 GABA是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,近三十年, GABA能增强效应的提出,用来解释HE的病理生理^[35-37]。但HE时中枢神经系统神经元群体和他们的GABA能传入受到的影响仍然不完全清楚,原因可能是由于多种类型GABA能中间神经元的存在或种类繁多的GABA-A受体对大脑电路控制的复杂性,也可能是由于病理条件的不同的影响,但至今尚未完全确定^[38]。GABA-A受体是由五个亚基组成的配体门控Cl⁻通道。GABA-A受体被激活,可选择性的让Cl⁻通过,引起神经元超极化或去极化,正性或负性调节GABA-A受体,从而抑制或兴奋神经元^[39,40]。研究证实GABA-A受体正性变构调节剂(抑制性神经递体、麻醉药、苯二氮卓类和组胺等)和GABA-A受体负性变构调节剂(兴奋性神经递体、RO15-4513等)都影响HE的病理生理。突触后GABA-A受体是神经递体结合并正性或负性调节的最主要位点。既往研究^[38]认为别孕烯醇酮等GABA-A受体正性变构调节剂作用于GABA-A受体的GABA结合位点,增加GABA对GABA-A受体的敏感性,从而提高GABA能

抑制效应;随后,研究认为氟马西尼(苯二氮卓类受体拮抗剂)减轻HE症状可能与别孕烯醇酮正性调节GABA-A受体苯二氮卓类结合位点使结合位点作用显著增强有关,说明神经递体也积极正性调节GABA-A受体苯二氮卓类结合位点。产生于中枢神经系统的神经递体,如别孕烯醇酮、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone, DOC)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)及睾酮,通过与一个或多个GABA-A受体的结合位点相互作用致使Cl⁻通道开放频率增加,从而增强GABA能神经传递,积极的正性调节GABA-A受体,产生抑制神经元兴奋性的作用,产生抗焦虑、抗惊厥、认知功能损伤及镇静等行为。另一些神经递体则表现出弱的GABA-A受体拮抗作用,包括PS、DHEAS等硫酸盐神经递体结合于GABA-A受体,使Cl⁻顺浓度差流向细胞外,引起去极化,兴奋神经元^[16,25,41,42]。这表明兴奋性神经递体可反转抑制性神经递体正性调节而造成的损伤认知能力,进而达到治疗作用。

2.2 神经递体对其他神经递质系统的影响 神经递体影响中枢神经系统的一些神经元膜受体,这些受体除了GABA-A受体还包括NMDA受体、甘氨酸受体、5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT3)受体、阿片受体等。神经递体可能通过调节涉及HE突触后5-HT3、NMDA、甘氨酸、阿片受体来直接影响神经传递系统。GABA-A受体激活并调节NMDA受体,随之又激活谷氨酸-一氧化氮-环磷酸鸟苷通路[glutamate-nitric oxide (NO)-cGMP pathway],说明GABA-A受体与其他受体相互作用^[43]。近期的研究显示大鼠脑部抑制性神经递体聚集使GABA能增强,其与GABA-A受体与NMDA-谷氨酸-NO-cGMP通路协同作用有关^[8,43]。西班牙科学家用含铵的食物喂养Wistar大鼠诱导高血氨模型,通过微透析探头测定活体大鼠小脑神经递体以及细胞外cGMP和瓜氨酸浓度,然后评估NMDA对谷氨酸-NO-cGMP通路活化的影响,发现高血氨通过上调TSPO改变一些神经递体的浓度,神经递体调节NMDA-GABA-A受体或 σ 受体,进而破坏谷氨酸-NO-cGMP通路,导致学习能力下降^[44]。

在HE动物模型中, DHEAS(可降低GABA能)浓度下降有助于啮齿动物中缝背核5-HT神经元5-HT3发射率抑制,反之大鼠脑部DHEAS

浓度升高致使5-HT神经元发射率提高, 从而显著减轻胆汁淤积性肝硬化大鼠运动活动异常^[45]. 表明DHEAS降低GABA诱导的5-HT神经元发射率抑制.

2.3 神经甾体抑制海马突触活性的长时程增强 血氨诱导神经甾体合成从而损伤海马突触活性的长时程增强(long term potentiation, LTP), LTP是与学习记忆密切相关的神经突触可塑性的生物学基础. 尽管神经甾体损伤LTP的机制尚不清楚, 但先前的研究^[46,47]发现激活NMDA受体非常重要. Izumi等^[48]通过高血氨诱导HE大鼠模型, 发现100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度氨损伤LTP, 而使用针对5 α -还原性神经甾体的抗体, 发现100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的氨同时敏锐地增强神经甾体在大鼠的海马CA1区切片锥体神经元的免疫染色. 而这一增强的免疫染色可以被5 α -还原酶(别孕烯醇酮合成的关键酶)的选择性抑制剂非那雄胺所阻断, 非那雄胺也同时阻断100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度氨导致的LTP损伤. 这些结果显示增强GABA作用的神经甾体(在锥体神经元局部合成)对血氨介导的突触功能紊乱有显著作用.

2.4 神经甾体的基因效应 神经甾体除了通过膜受体快速非基因的调节, 一些神经甾体可通过核受体调节大脑基因表达来触发基因效应^[49]. 众多证据显示星形胶质细胞和神经元蛋白基因编码的关键表达在HE大脑改变. 如星形胶质细胞内胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP), 星形胶质细胞胞内葡萄糖转运体(astrocytic transporter for glucose, GLUT-1)、甘氨酸的载体(glycine, GLYT-1)及水通道蛋白IV等基因表达发生改变^[33]. 但迄今为止其具体分子机制和信号途径尚不清楚, 神经甾体在脑内积聚, 可能导致HE患者上述物质基因表达的改变. 如别孕烯醇酮和其他神经甾体作为孕烷核X受体的配体影响基因表达, 就此我们认为神经甾体调节中枢神经系统的基因表达^[50]. 不像毫微摩尔浓度级神经甾体激活膜受体, 核受体的激活需要微摩尔浓度级的配体激活基因表达^[8].

3 结论

近年来, 越来越多的证据显示人类HE和实验性HE动物模型脑内神经甾体聚集. 这些神经甾体可能涉及调节神经传递和基因表达. 神经甾体的变化可能为HE一些未明确的现象提供更好的解释, 如GABA能增加的概念. 尽管一些神经甾

体对血氨、锰积聚及促炎因子引起的细胞毒性效应有保护作用, 但一部分神经甾体也有不利作用, 如神经传递, 可导致精神、行为、运动等的损伤. 对HE而言, 神经甾体是否对脑水肿有利或不利仍需进一步研究其病理生理机制. 研究开发以神经甾体合成酶或基因型和非基因型神经甾体受体调节剂为靶点的药物为HE的治疗提供新的途径.

4 参考文献

- 1 Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenetic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 26-34 [PMID: 23326159 DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.26]
- 2 Savlan I, Liakina V, Valantinas J. Concise review of current concepts on nomenclature and pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Medicina (Kaunas)* 2014; 50: 75-81 [PMID: 25172600 DOI: 10.1016/j.medici.2014.06.008]
- 3 Córdoba J, Mur RE. [Hepatic encephalopathy]. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37 Suppl 2: 74-80 [PMID: 25087716 DOI: 10.1016/S0210-5705(14)70073-1]
- 4 Miranda AS, Rodrigues DH, Vieira LB, Lima CX, Rachid MA, Vidigal PV, Gomez MV, Reis HJ, Guatimosim C, Teixeira AL. A thioacetamide-induced hepatic encephalopathy model in C57BL/6 mice: a behavioral and neurochemical study. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 597-602 [PMID: 20730316 DOI: 10.1590/S0004-282X2010000400022]
- 5 Holecek M. Ammonia and amino acid profiles in liver cirrhosis: Effects of variables leading to hepatic encephalopathy. *Nutrition* 2014 Mar 30. [Epub ahead of print] [PMID: 25220875 DOI: 10.1016/j.nut.2014.03.016]
- 6 Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 160-163 [PMID: 24613109]
- 7 Alonso J, Córdoba J, Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 136-152 [PMID: 24745889 DOI: 10.1053/j.sult.2013.09.008]
- 8 Ahboucha S. Neurosteroids and hepatic encephalopathy: an update on possible pathophysiologic mechanisms. *Curr Mol Pharmacol* 2011; 4: 1-13 [PMID: 20825363 DOI: 10.2174/187446721110401001]
- 9 Ahboucha S, Desjardins P, Chatauret N, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Normal coupling of brain benzodiazepine and neurosteroid modulatory sites on the GABA-A receptor complex in human hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2003; 43: 551-556 [PMID: 12820983 DOI: 10.1016/S0197-0186(03)00065-2]
- 10 张玉波. 肝性脑病发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2358-2363
- 11 Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 963-987 [PMID: 9924747 DOI: 10.1016/S0306-4530(98)00071-7]

■应用要点
研究开发以神经甾体合成酶或基因型和非基因型神经甾体受体调节剂为靶点的药物为HE的治疗提供新的途径.

■ 名词解释

LTP: 作为突触可塑性研究模型, 认为是与学习记忆密切相关的神经突触可塑性的生物学基础。

- 12 Corpéchet C, Robel P, Axelsson M, Sjövall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 4704-4707 [PMID: 6458035 DOI: 10.1073/pnas.78.8.4704]
- 13 Corpéchet C, Synguelakis M, Talha S, Axelsson M, Sjövall J, Vihko R, Baulieu EE, Robel P. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Res* 1983; 270: 119-125 [PMID: 6223687 DOI: 10.1016/0006-8993(83)90797-7]
- 14 Cheney DL, Uzunov D, Costa E, Guidotti A. Gas chromatographic-mass fragmentographic quantitation of 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one (allopregnanolone) and its precursors in blood and brain of adrenalectomized and castrated rats. *J Neurosci* 1995; 15: 4641-4650 [PMID: 7790929]
- 15 Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K, Tonon MC, Pelletier G, Vaudry H. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 259-301 [PMID: 19505496 DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.05.006]
- 16 Guennoun R, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 Sep 6. [Epub ahead of print] [PMID: 25196185 DOI: j.jsbmb.2014.09.001]
- 17 Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res* 2010; 186: 113-137 [PMID: 21094889 DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7]
- 18 Mellon SH, Deschepper CF. Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in the brain. *Brain Res* 1993; 629: 283-292 [PMID: 8111631]
- 19 Zwain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology* 1999; 140: 3843-3852 [PMID: 10433246 DOI: 10.1210/endo.140.8.6907]
- 20 Chisari M, Eisenman LN, Covey DF, Mennerick S, Zorumski CF. The sticky issue of neurosteroids and GABA(A) receptors. *Trends Neurosci* 2010; 33: 299-306 [PMID: 20409596 DOI: 10.1016/j.tins.2010.03.005]
- 21 Kimoto T, Tsurugizawa T, Ohta Y, Makino J, Tamura Ho Y, Takata N, Kawato S. Neurosteroid synthesis by cytochrome p450-containing systems localized in the rat brain hippocampal neurons: N-methyl-D-aspartate and calcium-dependent synthesis. *Endocrinology* 2001; 142: 3578-3589 [PMID: 11459806 DOI: 10.1210/endo.142.8.8327]
- 22 Saalman YB, Kirkcaldie MT, Waldron S, Calford MB. Cellular distribution of the GABAA receptor-modulating 3alpha-hydroxy, 5alpha-reduced pregnane steroids in the adult rat brain. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 272-284 [PMID: 17355317 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2006.01527.x]
- 23 Zorumski CF, Paul SM, Izumi Y, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 109-122 [PMID: 23085210 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005]
- 24 Frye CA. Neurosteroids' effects and mechanisms for social, cognitive, emotional, and physical functions. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl 1: S143-S161 [PMID: 19656632 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.005]
- 25 Ahboucha S, Talani G, Fanutza T, Sanna E, Biggio G, Gamrani H, Butterworth RF. Reduced brain levels of DHEAS in hepatic coma patients: significance for increased GABAergic tone in hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2012; 61: 48-53 [PMID: 22490610 DOI: 10.1016/j.neuint.2012.03.020]
- 26 Chen C, Kuo J, Wong A, Micevych P. Estradiol modulates translocator protein (TSPO) and steroid acute regulatory protein (StAR) via protein kinase A (PKA) signaling in hypothalamic astrocytes. *Endocrinology* 2014; 155: 2976-2985 [PMID: 24877623 DOI: 10.1210/en.2013-1844]
- 27 Harhausen D, Sudmann V, Khojasteh U, Müller J, Zille M, Graham K, Thiele A, Dyrks T, Dirnagl U, Wunder A. Specific imaging of inflammation with the 18 kDa translocator protein ligand DPA-714 in animal models of epilepsy and stroke. *PLoS One* 2013; 8: e69529 [PMID: 23936336 DOI: 10.1371/journal.pone.0069529]
- 28 Nothdurfter C, Baghai TC, Schüle C, Rupprecht R. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for anxiety and neurologic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262 Suppl 2: S107-S112 [PMID: 22923187 DOI: 10.1007/s00406-012-0352-5]
- 29 Itzhak Y, Roig-Cantisano A, Dombro RS, Norenberg MD. Acute liver failure and hyperammonemia increase peripheral-type benzodiazepine receptor binding and pregnenolone synthesis in mouse brain. *Brain Res* 1995; 705: 345-348 [PMID: 8821768 DOI: 10.1016/0006-8993(95)01244-3]
- 30 Hazell AS, Desjardins P, Butterworth RF. Chronic exposure of rat primary astrocyte cultures to manganese results in increased binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand 3H-PK 11195. *Neurosci Lett* 1999; 271: 5-8 [PMID: 10471200 DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00489-9]
- 31 Zaman SH. Endogenous steroids and pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Lancet* 1990; 336: 573-574 [PMID: 1975073 DOI: 10.1016/0140-6736(90)92136-6]
- 32 Norenberg MD, Itzhak Y, Bender AS. The peripheral benzodiazepine receptor and neurosteroids in hepatic encephalopathy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 420: 95-111 [PMID: 9286429 DOI: 10.1007/978-1-4615-5945-0_7]
- 33 Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Mamer O, Butterworth RF. Increased levels of pregnenolone and its neuroactive metabolite allopregnanolone in autopsied brain tissue from cirrhotic patients who died in hepatic coma. *Neurochem Int* 2006; 49: 372-378 [PMID: 16563564 DOI: 10.1016/j.neuint.2006.02.002]
- 34 Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22: 410-416 [PMID: 10441302 DOI: 10.1016/S0166-2236(99)01399-5]
- 35 Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metab Brain Dis* 2014 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24488230]

- DOI: 10.1007/s11011-014-9494-7]
- 36 Ahboucha S, Butterworth RF. Role of endogenous benzodiazepine ligands and their GABA-A-associated receptors in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 425-437 [PMID: 16382352 DOI: 10.1007/s11011-005-7928-y]
- 37 Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 7-26 [PMID: 22321462 DOI: 10.1016/j.cld.2011]
- 38 Ahboucha S, Butterworth RF. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2008; 52: 575-587 [PMID: 17610999 DOI: 10.1016/j.neuint.2007.05.004]
- 39 Smith SS. $\alpha 4\beta\delta$ GABAA receptors and tonic inhibitory current during adolescence: effects on mood and synaptic plasticity. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 135 [PMID: 24027497 DOI: 10.3389/fn-cir.2013.00135]
- 40 Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct* 2012; 8: 61 [PMID: 23253178 DOI: 10.1186/1744-9081-8-61]
- 41 Sergeeva OA. GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 122-130 [PMID: 23624382 DOI: 10.1016/j.abb.2013.04.005]
- 42 Leke R, Bak LK, Iversen P, Sørensen M, Keiding S, Vilstrup H, Ott P, Portela LV, Schousboe A, Waagepetersen HS. Synthesis of neurotransmitter GABA via the neuronal tricarboxylic acid cycle is elevated in rats with liver cirrhosis consistent with a high GABAergic tone in chronic hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 2011; 117: 824-832 [PMID: 21395584 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07244.x]
- 43 Montoliu C, Rodrigo R, Monfort P, Llansola M, Cauli O, Boix J, Elmlili N, Agustí A, Felipe V. Cyclic GMP pathways in hepatic encephalopathy. Neurological and therapeutic implications. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 39-48 [PMID: 20195723 DOI: 10.1007/s11011-010-9184-z]
- 44 González-Usano A, Cauli O, Agustí A, Felipe V. Hyperammonemia alters the modulation by different neurosteroids of the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway through NMDA- GABAA - or sigma receptors in cerebellum in vivo. *J Neurochem* 2013; 125: 133-143 [PMID: 23227932 DOI: 10.1111/jnc.12119]
- 45 Butterworth RF, Lalonde R, Power C, Baker GB, Gamrani H, Ahboucha S. Dehydroepiandrosterone sulphate improves cholestasis-associated fatigue in bile duct ligated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1319-1325 [PMID: 19594690 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01356.x]
- 46 Izumi Y, Izumi M, Matsukawa M, Funatsu M, Zorumski CF. Ammonia-mediated LTP inhibition: effects of NMDA receptor antagonists and L-carnitine. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 615-624 [PMID: 15935684 DOI: 10.1016/j.nbd.2005.04.013]
- 47 Nakamori T, Sato K, Kinoshita M, Kanamatsu T, Sakagami H, Tanaka K, Ohki-Hamazaki H. Positive feedback of NR2B-containing NMDA receptor activity is the initial step toward visual imprinting, a model for juvenile learning. *J Neurochem* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print] [PMID: 25270582 DOI: 10.1111/jnc.12954]
- 48 Izumi Y, Svrakic N, O'Dell K, Zorumski CF. Ammonia inhibits long-term potentiation via neurosteroid synthesis in hippocampal pyramidal neurons. *Neuroscience* 2013; 233: 166-173 [PMID: 23276672 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.035]
- 49 Celik T, Gören MZ, Cinar K, Gürdal H, Onder FO, Tan A, Terzioğlu B, Bozdayi AM, Bozkaya H, Uzunlimoğlu O, Yurdaydin C. Fatigue of cholestasis and the serotonergic neurotransmitter system in the rat. *Hepatology* 2005; 41: 731-737 [PMID: 15726642 DOI: 10.1002/hep.20617]
- 50 Bender AS, Norenberg MD. Effect of benzodiazepines and neurosteroids on ammonia-induced swelling in cultured astrocytes. *J Neurosci Res* 1998; 54: 673-680 [PMID: 9843158 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19981201)54:5<673::AID-JNR12>3.0.CO;2-P]

■ 同行评价
文章思路清晰, 对神经甾体在HE中的研究做了一个综述, 对HE时神经甾体的变化及神经甾体对中枢神经系统影响的深入研究, 有助于促进HE病因学研究和开辟HE诊治的新视角。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



高迁移率族蛋白B1与炎症性肠病相互关系的研究进展

裴静璇, 熊国亮, 谢勇

■背景资料

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种存在于多种细胞内与DNA结合的蛋白,参与核小体的构建、稳定及调节转录,可由死亡细胞被动或受刺激细胞主动分泌, HMGB1作为一种炎症因子和内源性损伤相关分子模式,导致损伤和炎症发生。

裴静璇, 谢勇, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化系疾病研究所 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

熊国亮, 江西省胸科医院检验科 江西省南昌市 330006

裴静璇, 检验师, 主要从事炎症性肠病免疫的相关研究。

作者贡献分布: 本综述由裴静璇与熊国亮完成; 谢勇审校。

通讯作者: 谢勇, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化系疾病研究所, 江西省消化病研究重点实验室. xieyong_med@163.com

电话: 0791-86777311

收稿日期: 2014-08-12 修回日期: 2014-10-14

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Relationship between high mobility group box 1 protein and inflammatory bowel disease

Jing-Xuan Pei, Guo-Liang Xiong, Yong Xie

Jing-Xuan Pei, Yong Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Guo-Liang Xiong, Department of Clinical Laboratory, Chest Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yong Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Key Laboratory of Digestive Diseases of Jiangxi Province, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xieyong_med@163.com

Received: 2014-08-12 Revised: 2014-10-14

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

High mobility group box 1 protein (HMGB1) is a DNA binding protein that can promote the maintenance of nucleosomal structures and regulate gene transcription in mammalian cells. HMGB1 is a ubiquitous nuclear protein that is widely distributed among mammalian cells, passively released from necrotic cells and actively released from stimulated inflammatory cells. HMGB1 might function as an endogenous immune adjuvant and play a crucial role in the development of various inflammatory diseases, and blockade of HMGB1 expression attenuates the intestinal inflammation

and damage in animal models. This article reviews recent progress in understanding the relationship between HMGB1 and inflammatory bowel disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group box 1 protein; Inflammatory bowel disease; Th1/Th2; Treg/Th17; Toll-like receptor

Pei JX, Xiong GL, Xie Y. Relationship between high mobility group box 1 protein and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5092-5099 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5092.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5092>

摘要

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种存在于多种细胞内与DNA结合的蛋白,参与核小体的构建、稳定及调节转录,可由死亡细胞被动或受刺激细胞主动分泌, HMGB1作为一种内源性免疫佐剂,对各种炎症性疾病发展起到重要作用;当用HMGB1特异性抗体,可减轻动物模型的肠道炎症和损伤。现主要对HMGB1与炎症性肠病的研究进展予以综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高迁移率族蛋白B1; 炎症性肠病; Th1/Th2; Treg/Th17; Toll样受体

核心提示: 本文通过对高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的关系进行综述,分别对HMGB1的结构、功能及信号通路进行介绍,并进一步探讨了HMGB1与IBD的相互关系以及相互作用的可能机制,最后对抑制HMGB1的几种途径也做了分析,为人们认识、研究、治疗IBD提供了新思路。

■同行评议者

崔立红, 教授, 主任医师, 中国人民解放军海军总医院消化内科

裴静璇, 熊国亮, 谢勇. 高迁移率族蛋白B1与炎症性肠病相互关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5092-5099

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5092.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5092>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性疾病, 包含克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)^[1]. 调查显示IBD的发病情况正向全球范围逐步“蔓延”^[2], 而且近十年IBD的发病仍有不断增高的趋势^[3]. 高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式(damage associated molecular patterns, DAMP)^[4], 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关, 本文就两者的关系作一综述.

1 HMGB1

1.1 HMGB1的结构和功能 HMGB1是一种在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有高迁移能力的核内非组蛋白. 人类HMGB1蛋白是由215个氨基酸组成的一条多肽链, 包扩两个与DNA结合区域, 即A盒和B盒, 以及一个特殊尾端, 即含有30多个天冬氨酸和谷氨酸残基构成的一个酸性C端结构域. HMGB1广泛存在于多种细胞核内, 其中新生儿肝脏、胸腺及淋巴等组织中表达丰富^[5].

HMGB1在进化上高度保守, 其A盒和B盒具有较高的同源性, B盒由74个氨基酸组成, A盒由79个氨基酸组成. HMGB1的结构功能分析显示^[6], HMGB1诱导促炎功能的结构域位于B盒区, 其首个20个氨基酸残基具有明显的促炎因子的功能, 而A盒能竞争性拮抗HMGB1受体, 减轻HMGB1及B盒的促炎功能^[7], 所以, A盒被认为是HMGB1的特异性拮抗剂. HMGB1及重组B盒蛋白能刺激巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和IL-6; 重组A盒蛋白使HMGB1及重组B盒蛋白刺激小鼠单核细胞HMGB1 mRNA表达减少, 细胞上清液中TNF- α 、IL-1 β 含量减少.

细胞核内的HMGB1与DNA结合, 维持染色体结构稳定和调控基因转录. 细胞外的HMGB1, 有两种方式从胞内释放出来^[8]: 一是坏死细胞、凋亡细胞被动释放到胞外, 通过激活巨噬细胞, 诱发炎症应答反应; 二是当单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、内皮细

胞、中性粒细胞、上皮细胞、树突状细胞、平滑肌细胞、血小板和其他免疫活性细胞等受微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)、病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性炎症调节因子(TNF、IL-1和INF- γ)刺激时, HMGB1主动释放到胞外. 由损伤/坏死细胞被动释放的HMGB1, 通过与细胞表面受体结合, 导致核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活, 产生各种促炎因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-1 α 和IL-6; 由受刺激的单核/巨噬细胞主动释放的HMGB1, 作为一种内源性免疫佐剂, 激活树突状细胞、巨噬细胞和T细胞, 产生各种炎症因子和趋化因子, 如: TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、IL-1 β 、IL-1RA、IL-8、MIP-1 α 和MIP-1 β ^[9]. 因此, HMGB1被称为是一种“警报素”^[10], 在各种炎症性疾病中起重要作用^[11].

1.2 HMGB1的信号通路 HMGB1的受体有晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)、CD24、TIM3(T cell immunoglobulin mucin)和其他受体^[12]. RAGE是HMGB1发现的第一个受体, 为免疫球蛋白家族成员之一的跨膜蛋白^[13], 多表达于中枢神经系统的平滑肌细胞、单核吞噬细胞和内皮细胞, 参与多种疾病的发病机制, 如糖尿病、动脉粥样硬化和老年痴呆症^[14]. HMGB1通过RAGE, 激活两种途径^[15]: 一是GTRases、RAC和Cdc42的活化, 导致细胞骨架改变, 二是激活Ras分裂素蛋白激酶(MAP)途径, 导致MAP激酶p38、p42/p44和c-jun NH2终末激酶磷酸化, 激活核内因子NF- κ B, 产生炎症因子、促炎因子, 诱导HMGB1受体表达上调, 从而持续炎症过程. HMGB1与RAGE结合, 促进免疫细胞趋化、突变和迁移, 上调各种细胞表面受体、IL-8、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞间黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-selectin等, 为产生炎症应答和新

■ 相关报道
IBD患病率呈显著上升趋势且病因尚不清楚, HMGB1是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式, 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关.

■ 同行评价

IBD患病率呈显著上升趋势且病因尚不清楚, HMGB1是新发现的免疫反应相关因子和重要的损伤相关的分子识别模式, 近年来研究发现HMGB1与IBD的发生、发展有关, 本文就两者的关系作了综述, 为IBD的研究提供了相关资料。

血管生成创造有利条件^[16]。

TLRs在识别微生物, 维持肠内共生菌免疫耐受及抑制病原体诱导的炎症反应中起重要作用。HMGB1与TLRs结合, 激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和磷酸化c-Jun氨基末端激酶[c-Jun NH(2)-terminal kinase, JNK]信号通路及下游因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt), 使NF- κ B转录, 从而使炎症效应不断放大。Pisetsky等^[17]发现, 炎症反应时, HMGB1的效应分两阶段: 炎症反应初期, 少量的HMGB1激活RAGE信号通路, 产生弱的炎症反应, 大量的HMGB1激活TLR信号通路, 释放促炎因子; 当炎症反应进一步“升华”时, HMGB1随之增多, 并与TLR受体结合, 形成复合物, 使TLR信号通路与RAGE信号通路相互促进, 导致TLR、RAGE信号通路不断放大, 引起固有免疫应答产生信号级联反应, 激活各种激酶和转录因子, 加大诱导活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和促炎因子的产生。

HMGB1-CD24-Siglec-10途径与HMGB1-TLR-NF- κ B途径相互拮抗, 负性调控HMGB1诱导的炎症反应, 从而保护宿主细胞免受损伤^[18]。HMGB1与TIM-3结合, 干扰核酸释放及抑制核酸介导的免疫反应^[4,19]。HMGB1调节的其他受体信号通路, 可通过释放细胞因子(如TNF- α), 这些细胞因子又可诱导HMGB1产生, 导致炎症反应不断放大^[20]。

2 HMGB1与IBD的关系

DSS诱导的小鼠实验性结肠炎模型中, 血清及肠黏膜HMGB1表达异常增高, 用HMGB1抗体处理后, 可使结肠炎症显著减轻, 局部或循环中各种促炎因子水平均降低^[21]。与此同时, TNBS诱导的大鼠实验性结肠炎, 直肠给予丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP), 检测发现结肠炎症减轻, 血清及肠黏膜HMGB1减少, 肠内炎症因子水平降低^[22]。检测未成年IBD患者肠黏膜炎症组织及粪便, 发现HMGB1蛋白含量高于正常对照组^[23]。提示HMGB1可能参与IBD的形成、发展。

3 HMGB1作用于IBD的可能机制

IBD的致病因素至今是不明确的。现认为最重要的致病因素是^[24]: 遗传易感性和环境因素相互作用, 使得肠黏膜对肠内微生物的免疫应答异

常, 从而发生肠黏膜非特异性的炎症反应。IBD发病的核心机制是免疫因素。就目前研究^[25]发现CD主要是与Th1相关的免疫应答反应, UC认为是与Th2相关的免疫应答反应。而且, 在IBD的发病中, 适应性免疫反应在肠黏膜组织损伤中占主导作用。外源微生物入侵, 打破肠道内正常菌群的平衡, 使得肠道黏膜保护层被破坏, 通透性增加, 各种抗原直接刺激肠黏膜组织, 导致肠黏膜各种免疫细胞异常, 具体表现为Th1/Th2、Treg/Th17分化失衡及TLRs异常表达, 且近年来发现HMGB1可使炎症效应不断放大, 并参与IBD的发生、发展^[26,27]。

3.1 HMGB1通过Th1/Th2作用于炎症性肠病 Th1和Th2由多向分化潜能的Th0细胞分化^[28]。研究显示^[29], Th1和Th2在调节免疫应答方面发挥着不同的功能。Th1相关的细胞因子有IFN- γ 、IL-12、IL-2和TNF- α 等, 参与调节细胞免疫; Th2在促进Th1分化、应答方面, 起着重要作用, 主要产生IL-4、IL-13、IL-6和IL-10等, 调节体液免疫。Th1细胞促炎因子IFN- γ 使巨噬细胞活化、Th0细胞向Th1细胞分化增多、抑制B细胞增殖、分化及产生抗体。Th2细胞因子IL-4和IL-10, 是重要的免疫调节和抗炎因子, 抑制Th1细胞增殖, 促进B细胞增殖, 拮抗抗原刺激反应, 阻止过激的免疫应答, 抑制单核巨噬细胞和粒细胞功能, 下调单核巨噬细胞系统分泌促炎因子如IL-1 β 和TNF- α 。IL-4和IL-10还可降低Th1细胞因子所致的黏膜炎症反应。Th1和Th2细胞是相互调节相互制约, 这种相互作用保持着免疫反应的平衡。

Th1/Th2失衡已被认为是IBD的致病机制之一^[30]。CD患者肠黏膜占主导地位的是Th1细胞相关因子, 启动对肠道菌群的异常反应, 而在UC的发病中起重要作用的是Th2优势反应^[24,31]。Th1细胞促炎因子TNF- α , 诱导产生细胞因子(IL-1和IL-6), 促使肌酸激酶和蛋白酶释放, 加强吞噬补体片段和细胞产物, 引发细胞凋亡、间质蛋白质水解、破坏, 从而导致胃肠细胞结构变化。TNF- α 还可与IFN- γ 协同作用, 破坏肠上皮细胞的结构形态、损伤屏障功能, 导致黏膜通透性增大。实验发现^[32], CD患者血清中可测出TNF- α , 而正常对照者中几乎测不到; UC患者的血清及结肠黏膜TNF- α 均高于正常对照组, 活动期的TNF- α 明显比治愈组和正常对照组高。IL-6是一种多效应细胞因子, 与自身免疫性疾病密切相

关, 促进嗜中性粒细胞趋化、脱落、溶酶释放, 增强炎症反应, 诱导T细胞趋化迁移, 增强免疫反应等. 研究^[33]发现, 在溃疡性结肠炎患者病变和未病变的肠黏膜与健康人相比, IL-6水平明显升高.

HMGB1是一种重要的内源性免疫调节因子^[34,35]. 活化的单核细胞和DCs释放HMGB1, 通过自分泌/旁分泌的方式诱导单核细胞和DCs细胞成熟, 并促进特异性T细胞向Th1细胞分化^[36]. HMGB1对淋巴细胞、DCs分泌IL-2有促进作用, 高浓度的IL-2会使Th0、Th2细胞向Th1细胞偏移, Th1细胞又会促使IL-2产生, 导致Th1/Th2分化不平衡, 通过正反馈使炎症反应放大并延续.

3.2 HMGB1通过Th17/Treg作用于IBD 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)和辅助性T细胞17(Thelper17 cells, Th17)是CD4⁺ T细胞新亚群, 正常生理情况下两者互相拮抗保持动态平衡, 维持机体的免疫稳定状态. 当机体在疾病状态下(自身免疫性疾病), 一些细胞因子的过度表达将影响初始T细胞的分化, 促使Th17分化增加, 破坏Treg/Th17平衡, 从而引发一系列的炎症反应. 已报道^[12], Treg/Th17失衡可能参与了IBD发病.

Th17细胞是一重要的介导炎症反应的细胞, 可产生IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-9、IL-22和IL-26, 在自身免疫性或感染性疾病中担任着促炎的角色^[37]. 维甲酸类相关孤儿受体(retinoid related orphan receptor, ROR γ t)是Th17细胞特异性的转录调控因子, 与体外因子诱导Th17细胞的分化和体内Th17细胞介导的炎症反应密切相关, 还是促进Th17细胞介导的关键因子. 研究发现, IL-17A、IL-17F、IL-22和IL-26在CD和UC患者的肠黏膜炎症部位高表达, 而且, IBD基因组相关性研究显示Th17相关基因多态性与IBD有关. IL-17A是一种强效的致炎因子, 可增强细胞的渗透性、促进分泌多种促炎因子及趋化因子. 分别检测CD、UC和正常对照者的结肠黏膜及血清IL-17A, 发现IBD患者结肠黏膜和血清IL-17A表达均比正常对照组高^[38]; 对比急性期、非急性期IBD患者和正常组结肠黏膜IL-17A含量, 发现IBD患者结肠黏膜高于正常组, 且急性期明显高于非急性期患者^[39]. IL-21与IBD的发病也有关系. IBD患者、DSS及TNBS诱导的结肠炎, 检测结肠

黏膜发现大量的IL-21, 用IL-21抗体处理后, 可减轻持续的炎症反应并降低Th17相关因子的释放; 用DSS和TNBS诱导IL-21^{-/-}小鼠, 可免受结肠炎的发生^[40]. IL-21通过抑制Tregs分化, 使CD4⁺ T细胞对Tregs介导的免疫抑制耐受^[41].

Treg具有无反应性和免疫抑制功能, 具体是通过接触抑制和分泌抗炎细胞因子(IL-10和TGF- β 1), 限制免疫细胞过激反应及保护周围正常组织, 对免疫稳态的维持起到重要作用. 叉头样转录因子(foxhead box protein 3, Foxp3)是Treg细胞特异性的标志物, 是调控Treg细胞分化的重要因子. 转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)和IL-6对诱导Th17/Treg细胞分化起到关键作用. TGF- β 1参与Foxp3⁺ Tregs分化, 又促进Th17细胞诱导炎症反应. IL-6能诱导IL-21表达, IL-21通过正反馈, 产生更多的IL-21和IL-23R(IL-23 receptor alpha chain). 当在某种环境中, TGF- β 1可诱导Foxp3表达下降, 而ROR γ t表达升高, 从而促进Th17的分化, 用IL-6或IL-21能够削减Foxp3对ROR γ t的抑制作用, 从而使得IL-17A高表达. 当Treg与ROR γ t结合时, 可抑制ROR γ t对IL-17的调控作用. 据报道^[42], Treg不仅可以预防IBD的发生, 还可以逆转已发生的肠炎.

小鼠关节炎模型中^[43], 发现HMGB1可通过降低IL-10水平, 直接影响IL-17的炎症功能, 从而达到增加Th17细胞数量、下调Treg细胞功能. HMGB1可与抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的模式识别受体(TLRs、NLRs)结合, 促使APC分泌IL-23、IL-6、IL-1 β 和TGF- β 等细胞因子, 诱导Th0细胞向Th17细胞分化. 有研究报道^[44], HMGB1通过诱导IL-1 β 和IL-6, 可提高Th17细胞增殖和活化. 当T细胞与Treg细胞共培养时, HMGB1通过RAGE抑制Treg细胞的功能, 使Treg细胞的细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4, CTLA4)和Foxp3表达明显减少, 同时IL-10分泌减少^[45]. HMGB1又可通过激活效应性T细胞和抑制Treg细胞, 使免疫反应加强, 然而, HMGB1还可促进Treg细胞迁移活化, 通过TLR4途径抑制T细胞增殖及释放INF- γ .

3.3 HMGB1通过TLRs信号通路作用于IBD TLRs在固有免疫系统中是重要模式识别受体之一, 广泛分布于多种免疫细胞, 对启动免疫应答起着重要作用. TLR1/2/4/5/6表达于多种固有免疫

细胞的细胞膜,对细菌表面相关PAMPs产生应答;TLR3/7/8/9表达于细胞内,对病毒及细菌相关PAMPs核酸产生应答^[44,46].除了TLR3,大部分TLRs信号通路都需要衔接蛋白MYD88(myeloid differentiation primary response protein 88).TLRs通过MYD88依赖途径,经IL-1受体相关激酶(kinase associated with the interleukin-1 receptor, IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)和转化生长因子激活激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)等信号分子,最终转录因子(NF- κ B/AP-1/Elk-1/CREB/STATs/IRF)激活,发生炎症级联反应.而通过MYD88非依赖途径,则是通过干扰素调节因子3/7(interferon regulatory factor 3/7, IRF-3/-7)途径.

研究^[47]显示TLRs信号通路与多种免疫异常相关疾病密切相关.在IBD中,TLRs在其中有着双重功能:一方面维持肠内共生菌的耐受及清除致病微生物;另一方面能够放大免疫应答,引起慢性炎症反应.正常情况下,肠内上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)和黏膜固有层免疫细胞TLR2表达较低,但发生IBD时,TLR2表达增高,且检测活动期IBD患者发现TLR2表达较非活动期患者明显升高.TLR4被认为是TLR家族中最能激活固有免疫系统的成员之一.用TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠和TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}小鼠构建结肠炎模型时,检测发现,TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}小鼠结肠炎症程度、炎症周期及疾病炎症活动指数比TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠严重,且中、重度TLR4^{+/-}IL-10^{-/-}结肠炎小鼠的黏膜层及上皮层损伤程度比TLR4^{-/-}IL-10^{-/-}小鼠重,此外,IL-10^{-/-}MYD88^{-/-}小鼠与IL-10^{-/-}MYD88^{+/-}小鼠比,其结肠炎的炎症程度也降低,因此,TLR信号通路,尤其是TLR4对结肠炎的发展起到重要作用^[47].

研究^[48]表明, HMGB1的半胱氨酸106处于硫醇状态和半胱氨酸23及45形成二硫键这种特殊的分子结构,才使得HMGB1识别并激活TLR信号通路,这通路需要胞外的髓样分化蛋白(myeloid differentiation protein 2, MD2)和CD14(a known coreceptor for LPS recognition by TLR4)共刺激分子,胞内的MYD88、TIR结构域接头分子(TIR domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF),这些因子相互作用促进了细胞内的信号级联反应,最终使转录因子NF- κ B移位. HMGB1结合TLR2/

TLR4后,经MyD88和白介素-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),激活下游因子TRAF,启动MAPK途径和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT,最终导致炎症反应的发生.

4 阻断HMGB1治疗IBD的可能途径

HMGB1参与多种疾病发生,以其为靶点探索相关的干预策略受到高度关注.已报道,抗HMGB1抗体、HMGB1-A box(HMGB1拮抗物)、HMGB1-B box抗体、丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)、甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhizate, DPG)、HMGB1合成抑制剂、尼古丁(nicotine)、硬脂酰溶血磷脂酰胆碱(stearoyl LPC)、第2相酶诱导剂、细菌脂蛋白(bacterial lipoprotein, BLP)等可通过不同途径干预HMGB1表达及释放,均有可能成为临床干预HMGB1相关疾病的新手段.

实验研究^[5]证明, HMGB1刺激巨噬细胞和树突状细胞分泌炎症因子,而重组HMGB1-A盒通过竞争性结合HMGB1受体,达到抑制其致炎作用.动物实验表明^[49],重组HMGB1-A盒蛋白腹腔注射给药后,感染给药组的死亡率与感染对照组相比,显著降低;纯化、重组A盒可以阻断细胞炎症因子的异常表达.因此, A盒可以视作HMGB1的天然拮抗剂.

EP在多种动物模型实验中,证明是一种有效的保护性试剂,通过减轻器官损伤,提高脓毒血症、缺血再灌注、内毒素血症和出血性休克等多种实验性小鼠的存活率^[10].EP能够有效抑制TNF- α 、IL-1 α 、IL-8和IL-6等损伤性早期炎症因子的释放,而且可显著降低感染晚期的致炎因子HMGB1^[48].实验证明^[50], IL-10^{-/-}小鼠慢性结肠炎中,肠内HMGB1的表达增加,EP处理后减轻结肠炎以及降低肠内炎症因子的产生,降低RAGE的表达,且分泌物中HMGB1的含量减低. EP还能明显降低受LPS刺激的巨噬细胞培养液中HMGB1水平,抑制HMGB1、TNF- α 等细胞因子的释放^[48].因此, EP作为HMGB1拮抗剂在临床治疗中具有潜在的诱人前景,受到越来越多的重视和研究.

DPG是一种有抗炎特性的甘草酸盐,可减轻急性慢性肝炎、心肌炎和肺炎等疾病的炎症反应,还可有效抑制HMGB1活性.用DPG处理LPS刺激的CaCo2、HT29、RAW264.7细胞,细胞上清液HMGB1明显减少,而且TNF- α 、

IL-1 β 和IL-6 mRNA表达也显著降低; 用DPG处理DSS诱导的实验性结肠炎小鼠, 小鼠体重下降减轻、临床评分(粪便硬度、粪便中是否带血、小鼠的基本状态)和组织学评分均降低, 细胞质HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TLR4、RAGE mRNA表达下降, 并且小鼠粪便中HMGB1含量也减少, 因此DPG能够有效的下调HMGB1诱导的炎症反应^[51]. DPG是一种无不良反应的天然制剂, 这将给我们治疗肠内炎症疾病带来新的视角.

HMGB1是一种很强的炎症因子, 通过各种受体途径, 广泛参与全身和局部的炎症反应. 因此, 从多方面寻找和研究HMGB1的拮抗剂、抗体及抑制物是治疗各种疾病的新的突破口.

5 结论

HMGB1是一种内源性的免疫佐剂, 参与多种疾病的免疫反应^[52]. 近年来发现HMGB1与癌症、创伤、缺血再灌注损伤、脓毒血症、心源性休克、风湿性关节炎、炎症性肠病和糖尿病等多种疾病有关. HMGB1作为晚期炎症因子, 是如何调节各种炎症因子释放, 如何对他的上下游信号进行转导, 如何参与各种疾病的发病机制, 这些研究虽然取得一定的成果, 但目前还是处于初级阶段, 仍有很多问题值得大家探讨, 比如HMGB1在IBD中的具体作用是什么, 对IBD的发生发展有着怎样的推进作用, 是通过什么途径起作用的等等, 这些问题的解决, 对IBD的认识和治疗起到重要作用.

6 参考文献

- 1 Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, Stockfisch T, Croner L, Stachelski J, Brown M, Triggs C, Chuang E, Princen F, Singh S. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1139-1148 [PMID: 23518807 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b19e]
- 2 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 3 Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 519-525 [PMID: 22926499 DOI: 10.1007/s10620-012-2371-5]
- 4 Yanai H, Ban T, Taniguchi T. High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. *Trends Immunol* 2012; 33: 633-640 [PMID: 23116548 DOI: 10.1016/j.it.2012.10.005]
- 5 Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL, Tang D, Lotze MT. Life after death: targeting high mobility group box 1 in emergent cancer therapies. *Am J Cancer Res* 2013; 3: 1-20 [PMID: 23359863]
- 6 Gong W, Zheng Y, Chao F, Li Y, Xu Z, Huang G, Gao X, Li S, He F. The anti-inflammatory activity of HMGB1 A box is enhanced when fused with C-terminal acidic tail. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 915234 [PMID: 20379370 DOI: 10.1155/2010/915234]
- 7 Gong Q, Xu JF, Yin H, Liu SF, Duan LH, Bian ZL. Protective effect of antagonist of high-mobility group box 1 on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Scand J Immunol* 2009; 69: 29-35 [PMID: 19140874 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2008.02194.x]
- 8 Bianchi ME, Manfredi A. Chromatin and cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1677: 181-186 [PMID: 15020058 DOI: 10.1016/j.bbaexp.2003.10.017]
- 9 Yamada S, Maruyama I, Takemoto T, Akahoshi T. Recent advances in inflammatory markers. HMGB1 and TREM-1. *Inflammation and Regeneration* 2003; 27: 88-95 [DOI: 10.2492/inflammregen.27.88]
- 10 Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 189-201 [PMID: 16513409 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.01.003]
- 11 Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2005; 174: 7506-7515 [PMID: 15944249]
- 12 Li G, Liang X, Lotze MT. HMGB1: The Central Cytokine for All Lymphoid Cells. *Front Immunol* 2013; 4: 68 [PMID: 23519706 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00068]
- 13 Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 367-388 [PMID: 20192808 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603]
- 14 Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1498: 99-111 [PMID: 11108954]
- 15 Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, Müller S, Resnati M, Sanvito F, Arrighi G, Bianchi ME. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol* 2001; 152: 1197-1206 [PMID: 11257120]
- 16 Kokkola R, Andersson A, Mullins G, Ostberg T, Treutiger CJ, Arnold B, Nawroth P, Andersson U, Harris RA, Harris HE. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages. *Scand J Immunol* 2005; 61: 1-9 [PMID: 15644117 DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01534.x]
- 17 Pisetsky DS, Erlandsson-Harris H, Andersson U.

- High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 209 [PMID: 18598385 DOI: 10.1186/ar2440]
- 18 Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 2009; 323: 1722-1725 [PMID: 19264983 DOI: 10.1126/science.1168988]
 - 19 Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colgan JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012; 13: 832-842 [PMID: 22842346 DOI: 10.1038/ni.2376]
 - 20 Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331-342 [PMID: 15803152 DOI: 10.1038/nri1594]
 - 21 Davé SH, Tilstra JS, Matsuoka K, Li F, DeMarco RA, Beer-Stolz D, Sepulveda AR, Fink MP, Lotze MT, Plevy SE. Ethyl pyruvate decreases HMGB1 release and ameliorates murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 633-643 [PMID: 19454652]
 - 22 葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖. 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 558-562
 - 23 Vitali R, Stronati L, Negroni A, Di Nardo G, Pierdomenico M, del Giudice E, Rossi P, Cucchiara S. Fecal HMGB1 is a novel marker of intestinal mucosal inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2029-2040 [PMID: 21788990 DOI: 10.1038/ajg.2011.231]
 - 24 Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 339-346 [PMID: 20567592]
 - 25 Liu Z, Feng BS, Yang SB, Chen X, Su J, Yang PC. Interleukin (IL)-23 suppresses IL-10 in inflammatory bowel disease. *J Biol Chem* 2012; 287: 3591-3597 [PMID: 22158873 DOI: 10.1074/jbc.M111.304949]
 - 26 Wendelsdorf K, Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Eubank S. Model of colonic inflammation: immune modulatory mechanisms in inflammatory bowel disease. *J Theor Biol* 2010; 264: 1225-1239 [PMID: 20362587 DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.03.027]
 - 27 Dharmani P, Chadee K. Biologic therapies against inflammatory bowel disease: a dysregulated immune system and the cross talk with gastrointestinal mucosa hold the key. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 195-212 [PMID: 20021434]
 - 28 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]
 - 29 Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91 [PMID: 22816602 DOI: 10.1186/1471-230X-12-91]
 - 30 Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 386-394 [PMID: 21094682 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.010]
 - 31 Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Preiss JC, Strober W, Kitani A. Treatment of murine Th1- and Th2-mediated inflammatory bowel disease with NF-kappa B decoy oligonucleotides. *J Clin Invest* 2005; 115: 3057-3071 [PMID: 16239967 DOI: 10.1172/JCI24792]
 - 32 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.002]
 - 33 Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 578-593 [PMID: 21350707 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.578]
 - 34 van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, Wijnands KA, Poeze M, van Loon LJ, Dejong CH, Buurman WA. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G155-G168 [PMID: 22517770 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012]
 - 35 Nace G, Evankovich J, Eid R, Tsung A. Dendritic cells and damage-associated molecular patterns: endogenous danger signals linking innate and adaptive immunity. *J Innate Immun* 2012; 4: 6-15 [PMID: 22086146 DOI: 10.1159/000334245]
 - 36 Ciucci A, Gabriele I, Percario ZA, Affabris E, Colizzi V, Mancino G. HMGB1 and cord blood: its role as immuno-adjuvant factor in innate immunity. *PLoS One* 2011; 6: e23766 [PMID: 21915243 DOI: 10.1371/journal.pone.0023766]
 - 37 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/imr.12029]
 - 38 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517 [PMID: 19132915 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710]
 - 39 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762]
 - 40 Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1629-1636 [PMID: 19740775 DOI: 10.1136/gut.2009.182170]
 - 41 Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med* 2011; 9: 122 [PMID: 22082127]
 - 42 Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. IL-21 counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4+ T lymphocytes. *J Immunol*

- nol 2007; 178: 732-739 [PMID: 17202333]
- 43 Fahlén L, Read S, Gorelik L, Hurst SD, Coffman RL, Flavell RA, Powrie F. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2005; 201: 737-746 [PMID: 15753207 DOI: 10.1084/jem.20040685]
- 44 Shi Y, Sandoghchian Shotorbani S, Su Z, Liu Y, Tong J, Zheng D, Chen J, Liu Y, Xu Y, Jiao Z, Wang S, Lu L, Huang X, Xu H. Enhanced HMGB1 expression may contribute to Th17 cells activation in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 295081 [PMID: 22110531 DOI: 10.1155/2012/295081]
- 45 Zhu XM, Yao YM, Liang HP, Xu CT, Dong N, Yu Y, Sheng ZY. High mobility group box-1 protein regulate immunosuppression of regulatory T cells through toll-like receptor 4. *Cytokine* 2011; 54: 296-304 [PMID: 21419643 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.02.017]
- 46 He Z, Shotorbani SS, Jiao Z, Su Z, Tong J, Liu Y, Shen P, Ma J, Gao J, Wang T, Xia S, Shao Q, Wang S, Xu H. HMGB1 promotes the differentiation of Th17 via up-regulating TLR2 and IL-23 of CD14+ monocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2012; 76: 483-490 [PMID: 22809173 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02759.x]
- 47 Biswas A, Wilmanski J, Forsman H, Hrnčir T, Hao L, Tlaskalova-Hogenova H, Kobayashi KS. Negative regulation of Toll-like receptor signaling plays an essential role in homeostasis of the intestine. *Eur J Immunol* 2011; 41: 182-194 [PMID: 21182089 DOI: 10.1002/eji.201040479]
- 48 Yu DH, Noh DH, Song RH, Park J. Ethyl pyruvate downregulates tumor necrosis factor alpha and interleukin (IL)-6 and upregulates IL-10 in lipopolysaccharide-stimulated canine peripheral blood mononuclear cells. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1379-1381 [PMID: 20495301]
- 49 Yang H, Tracey KJ. Targeting HMGB1 in inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 149-156 [PMID: 19948257 DOI: 10.1016/j.bbagra.2009.11.019]
- 50 Wakabayashi Y, Kobayashi M, Akashi-Takamura S, Tanimura N, Konno K, Takahashi K, Ishii T, Mizutani T, Iba H, Kouro T, Takaki S, Takatsu K, Oda Y, Ishihama Y, Saitoh S, Miyake K. A protein associated with toll-like receptor 4 (PRAT4A) regulates cell surface expression of TLR4. *J Immunol* 2006; 177: 1772-1779 [PMID: 16849487]
- 51 Vitali R, Palone F, Cucchiara S, Negroni A, Cavone L, Costanzo M, Aloisi M, Dilillo A, Stronati L. dipotassium glycyrrhizate inhibits HMGB1-dependent inflammation and ameliorates colitis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e66527 [PMID: 23840500 DOI: 10.1371/journal.pone.0066527]
- 52 Luan ZG, Zhang H, Ma XC, Zhang C, Guo RX. Therapeutic treatment with ethyl pyruvate attenuates the severity of liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 729-737 [PMID: 22699144 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31823cd3ef]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



靶向超声微泡造影剂增强肿瘤显像的研究进展

田南, 屈亚威, 刘海峰

■背景资料
早发现、早诊断、早治疗是诊治早期肿瘤的关键, 影像学检查对肿瘤的早期发现起着重要作用, 超声造影剂的出现使超声这种传统的影像学检查推进了新的发展阶段。

田南, 屈亚威, 刘海峰, 中国人民武装警察部队总医院消化内科 北京市 100039
作者贡献分布: 本文综述由田南与屈亚威共同完成; 刘海峰审校。
通讯作者: 刘海峰, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 中国人民武装警察部队总医院消化内科。
haifengliu333@163.com
电话: 010-57976101
收稿日期: 2014-07-14 修回日期: 2014-09-23
接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Targeted ultrasound microbubble contrast agents for enhanced tumor imaging

Nan Tian, Ya-Wei Qu, Hai-Feng Liu

Nan Tian, Ya-Wei Qu, Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China
Correspondence to: Hai-Feng Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. haifengliu333@163.com
Received: 2014-07-14 Revised: 2014-09-23
Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

In the field of medical ultrasound, ultrasound microbubbles are a new class of ultrasound contrast agents. Ultrasound microbubbles can be divided into two types: ordinary and targeted microbubbles. Ordinary microbubbles have been widely used in clinical practice. Targeted microbubbles are a special class of contrast agents and can be divided into micron- and nano-scale targeted microbubbles according to particle size. The former cannot pass through the endothelial gap due to the larger particle size, while the latter can pass through the vascular endothelium and allows for imaging of the extravascular tissues. Ultrasound combined with targeted microbubbles in enhancing tumor imaging shows greater advantages and has become an important topic of research; however, its unknown toxicity limits its wider application. In addition, ultrasound parameters still need to be optimized.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Targeted; Ultrasound microbubble; Enhanced; Tumor Imaging

Tian N, Qu YW, Liu HF. Targeted ultrasound microbubble contrast agents for enhanced tumor imaging. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5100-5105
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5100.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5100>

摘要

在医学超声领域, 超声微泡是发展较快的一种新型超声造影剂。超声微泡可分为普通微泡和靶向微泡, 普通微泡已广泛应用于临床, 靶向微泡是一类特殊造影剂, 根据粒径大小, 可分为微米级靶向微泡和纳米级靶向微泡, 前者由于粒径较大, 不能穿过血管内皮间隙, 仅能进行血池显影, 后者则可透过血管内皮间隙对血管外组织进行显影, 由于对特定组织或器官具有靶向性, 超声联合靶向微泡在增强肿瘤显像方面显示出了较大的优势, 已经成为一个重要的研究领域。但由于其生物毒性未知, 在应用方面还存有较大的局限性, 超声参数也需进一步优化。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 靶向; 超声微泡; 增强; 肿瘤显像

核心提示: 文章重在讲述靶向超声微泡对早期胃癌的诊治以及纳米级超声微泡的优势。

田南, 屈亚威, 刘海峰. 靶向超声微泡造影剂增强肿瘤显像的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5100-5105 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5100.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5100>

0 引言

超声检查由于无创伤、无痛苦、无辐射的优势, 在医学检查中发挥着越来越重的作用, 超声造影技术则是超声发展进程中的一大变革。近些年来, 超声微泡造影剂得到了突飞猛进的发展, 靶向超声微泡造影剂在增强肿瘤显像方面吸引了越来越多的关注, 本文就靶向超声微泡造影

■同行评议者
杨薇, 副教授, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科

剂在增强肿瘤显像方面做一概述。

1 超声造影剂

超声微泡(ultrasound microbubble, UM)是近年来发展较迅速的一种超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA), UM始于1968年, Gramiak等^[1]报道了注射造影剂的生理盐水后发现人体超声心动图显像增强, 之后UCA开始逐渐应用于临床。

1.1 超声微泡定义及分类 UM由外壳及内充气体两部分组成, 通过改变超声的相关特性对所检组织进行超声分子成像。UM的发展经历了三个阶段: 第一代是内充空气, 在血循环中持续时间较短, 以Levovist为代表; 第二代主要内充含氟碳气体或六氟化硫等高分子惰性气体, 外壳为白蛋白、脂质或表面稳定剂, 微泡更加稳定, 持续时间更长, 以普通微泡(Sonovue)为代表; 第三代主要用于靶向诊断与治疗, 是在微泡表面连接特异性配体, 使微泡可以特异性聚集并长时间停留于靶组织或靶器官产生显像。根据微泡对组织显影特异性不同, 超声微泡可分为普通微泡和靶向微泡两种。前者已广泛用于临床的诊断与治疗, 有研究^[2]表明, UM造影技术能有效增强实质器官的显像, 提高肿瘤分辨率, 对肿瘤良恶性的鉴别诊断有重大意义。后者由于生物毒性未知, 目前仍处于临床前实验阶段。

1.2 普通微泡增强肿瘤显像的应用 诊断用普通超声造影剂有两类, 一是血管内造影, 即经周围静脉或心导管注射微泡造影剂后, 显示某些病变组织及边界; 二是非血管造影, 即把液体造影剂通过口服、灌肠或其他途径引入人体的管道、体腔, 利用液体的无回声区或悬浮于液体中的微小粒子的散射回声做对比, 如胃肠、宫腔、尿道造影等。

血管内造影最初用于实质性器官的检查, 对于空腔脏器的探查研究相对较少。Hohmann等^[3]证实对比增强超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)对结肠癌肝转移患者远处转移情况的探测是可行的。随后Torzilli等^[4]研究证实CEUS比常规超声检查能更准确地提供癌变有无转移信息。Nakano等^[5]证实对结肠癌肝转移患者术中CEUS, 有助于发现未知的转移。对于空腔脏器的检查, Iordache等^[6]证实了CEUS能评估胃癌患者的肿瘤血管, 并与新生血管的病理学检测具有相关性。

超声在实质性器官造影方面表现出了明显优势, 为了增强超声对体腔脏器的成像, 超声双重造影(口服及静脉注射造影剂)(double contrast-enhanced ultrasonography, DCEUS)逐渐在临床发挥起越来越大的作用。彭成忠等^[7]发现, DCEUS能清晰显示直肠癌的边界、形态和微循环灌注情况, 对术前肿瘤T分期有较高的准确性。Pan等^[8]证明对术前进展期胃癌的Borrmann分类, DCEUS可作为一种准确、无创的诊断方法应用于临床。Shiyan等^[9]证实DCEUS产生的对比增强声强度与微血管密度(microvessel density, MVD)有明显的线性关系, 为评估胃癌的新生血管及生物学行为提供了一种新的指征。系列研究表明了DCEUS在空腔脏器检查方面逐渐凸显优势, 便于临床医师的诊治。

UCA在二维超声成像中不断凸显优势的同时, 三维超声成像逐渐成为许多研究者的热点。Shi^[10]证实通过DCEUS, 与二维超声相比, 三维超声检查对胃损伤的解剖及血流灌注情况能提供更多的附加信息。谢晓红等^[11]在研究中得出, 实时三维超声造影可以实时动态显示肾透明细胞癌的血供和空间立体关系, 较常规超声具有更好地病灶空间整体评估能力, 为术前准确评估肿瘤血供及体积提供了新方法。

2 靶向超声微泡增强肿瘤显像的应用

普通微泡明显提高了超声成像的清晰度, 但对于肿瘤的早期诊断没有特异靶向性, 为了提高UCA对早期肿瘤的诊断, 研究者逐渐构建出靶向超声微泡, 并进行了大量的实验研究。

靶向微泡与普通微泡不同的是, 在其表面连接有针对特定组织特异性受体的配体或是针对特异性抗原的抗体, 微泡到达靶区后可特异性的与病灶相应受体结合, 增强靶区超声回波信号, 利于局部组织疾病的诊断。靶向超声微泡外壳表面与配体的链接主要有两种基本方法: 生物素-亲和素非共价链接和直接共价键链接^[12]。根据微泡粒径的大小不同可分为微米级靶向超声微泡和纳米级靶向超声微泡。前者粒径大小约2-6 μm , 可以在血液中自由循环, 不产生肺阻塞, 但不可以穿过血管内皮间隙, 只能进行血池内显影^[13,14]。纳米级超声微泡, 粒径较小, 穿透性较强, 在微泡粒径<700 nm时, 即可穿过血管内皮间隙, 进行组织显影^[15]。

■ 研发前沿
此文重在讲述靶向超声微泡在肿瘤显影中的可行性及优势, 以及未应用于临床的局限性。

■ 创新盘点
重在总结靶向超声微泡的临床前实验的成就及面临的问题。由普通微泡到靶向微泡、有微米级到纳米级,逐步深入展开讲述。

2.1 微米级靶向超声微泡增强肿瘤显像的应用

Lindner等^[16]研究发现,靶向超声微泡可以用于新生血管的评估。在肿瘤新生血管形成过程中,整合素是介导细胞与细胞外基质、细胞间黏附作用的主要因子,起着不可或缺的作用。其中以整合素 $\alpha v \beta 3$ 与肿瘤血管生成的关系最为密切,在肿瘤的血管生成研究中具有重要价值。Ellegata等^[17]通过应用偶联有 $\alpha v \beta 3$ 抗体的脂质微泡,证实了在肿瘤血管显像方面的有效性。此外还证实,靶向超声微泡可以非侵入性的诊断肿瘤^[18]。刘俭等^[19]发现与对照微泡相比,携抗整合素 $\alpha v \beta 3$ 单抗靶向微泡在人肝癌皮下移植瘤裸鼠模型中对肿瘤新生血管具有明显的靶向效应。Jun等^[20]得出通过整合素 $\alpha v \beta 3$ 的表达量可以估测抗肿瘤及抗血管新生治疗的疗效,发现靶向整合素 $\alpha v \beta 3$ 的超声微泡在肿瘤新生血管显像中的有效性。Otani等^[21]通过连接有磷脂酰丝氨酸的微泡和乳黏素的复合体,在整合素 $\alpha v \beta 3$ 表达阳性的人脐静脉内皮细胞上检测到较高的复合体超声信号,得出该复合体有望转向临床用于检测新生血管。实验研究从异种移植瘤裸鼠模型逐渐到人脐静脉内皮细胞,都显示出该整合素在肿瘤的血管新生中具有重要意义,同时为转向临床实验奠定基础。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体在病理性血管生成中过表达,目前认为VEGF在血管生成过程中处于核心地位,是已知活性最强、专属性最高的血管生成因子,在肿瘤生长的各个环节中起着重要作用。最初研究者就血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)单靶点超声微泡进行实验研究,随后双靶点超声微泡的制备又进一步增强了肿瘤显影。Deshpande等^[22]证明靶向VEGFR-2的超声微泡在皮下异种移植瘤生长过程中聚焦于肿瘤,达到理想的肿瘤显影效果。Pochon等^[23]发现靶向VEGFR-2的超声微泡能更好地显示肿瘤血管,为肿瘤治疗效果的评估提供客观评价。Willmann等^[24,25]证实利用靶向于血管内皮生长因子的超声微泡可评价肿瘤的治疗效果,估测预后。此外,该研究者制备了靶向于VEGFR-2及整合素 $\alpha v \beta 3$ 的双靶点靶向超声微泡,通过人卵巢癌小鼠异种移植瘤证明该靶向微泡更多的聚集于肿瘤,达到更好地肿瘤显像效果。有研究者采用荧光标记靶向超声微泡

对肿瘤进行显像,并取得理想的效果。Liao等^[26]采用人乳腺癌小鼠异种移植瘤动物模型,制备了¹⁸F标记的靶向VEGFR-2微泡,结果显示,靶向微泡在肿瘤中的信号远高于对照组,显示该靶向微泡对肿瘤新生血管的黏附具有特异性。为进一步增强实验的可信度,有研究者通过病理学检测、对照微泡与靶向微泡的显像进行对比实验研究。Mancini等^[27]在人甲状腺癌异种移植瘤小鼠体内,注射靶向VEGFR-2的超声微泡,检测到肿瘤中靶向微泡声信号较高,且与组织中VEGFR-2的表达成正相关关系。Wei等^[28]在人肾细胞癌异种移植瘤小鼠中,注射靶向VEGFR-2的超声微泡,得到与Mancini同样的结果。Grouls等^[29]采用转基因小鼠注射靶向VEGFR-2的超声微泡(BR55)及普通微泡(Sonovue),得到靶向微泡的超声分子信号显著高于对照微泡。Bachawal等^[30]通过转基因小鼠制作了乳腺癌及乳腺导管原位癌的动物模型,采用靶向VEGFR-2的超声微泡及普通微泡进行肿瘤的超声分子成像,得出靶向VEGFR-2的超声微泡有望成为监测乳腺癌早期病变的诊断方法。Denbeigh等^[31]采用小鼠胚胎,向其体内注入靶向VEGFR-2的超声微泡、同型抗体微泡、对照微泡进行新生血管的超声分子成像,结果显示靶向微泡有助于血管内皮生物标志物的表达、新生血管及疾病的诊断及检测。

除了靶向VEGFR及整合素 $\alpha v \beta 3$ 的超声微泡,有研究者对其他靶点也做过类似的研究。Harvey等^[32]采用对肝脏有特异性的超声微泡诊断肝细胞癌。Lindner等^[33]通过将偶联有血小板糖蛋白抗体的超声微泡用于血栓性疾病的研究取得显著进展后,也着手于对混合有血小板的癌栓进行研究。Xing等^[34]制备了靶向叶酸受体的超声微泡,观察到靶向微泡对人卵巢癌SKOV3细胞表现出高亲和力,为叶酸受体阳性肿瘤的进一步研究提供帮助。Wang等^[35]制备了携抗(prostate-specific membrane antigen, PSMA)单抗靶向超声微泡,超声示能很好地显示肿瘤血管,为前列腺癌的诊断及靶向治疗打下基础。Foygel等^[36]制作了人胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)异种移植瘤小鼠模型,通过靶向PDAC血管系统的一种标志性分子(thymocyte differentiation antigen 1, Thy1)的超声微泡,证实靶向Thy1的超声微泡有望成为PDAC的早期诊断方法。Westwood等^[37]制备了

可特异性结合人工肝癌细胞(SMMC-7721)的携抗HAb18单抗靶向微泡,证实有助于肝癌的诊断,尤其是肿瘤的早期阶段。Negishi等^[38]在原位移植瘤小鼠中,采用靶向AG73(在血管内皮高表达的多配体蛋白聚糖-2的一种配体)的超声微泡(AG73-BLS),认为该超声对比剂有望为临床提供一种诊断方法。Fokong等^[39]采用靶向E-选择素的超声微泡对人卵巢癌异种移植瘤裸鼠进行成像,得出该靶向微泡有望转向临床。Tsuruta等^[40]制备了血管肉瘤裸鼠模型,采用靶向人分泌型卷曲相关蛋白2(secreted frizzled related protein-2, SFRP2)是血管肉瘤中的一种肿瘤血管内皮标志物)的超声微泡,得出该靶向微泡是靶向于肿瘤新生血管,为检测血管肉瘤治疗效果及其他表达SFRP2分子的肿瘤早期提供一种新方法。Lutz等^[41]采用表达有人卵巢癌CD276的皮下移植瘤小鼠模型及普通人卵巢癌异种移植瘤模型,得出靶向CD276的超声微泡可作为一种新的靶向肿瘤新生血管的临床前研究探针。Yan等^[42]观察到靶向微泡在乳腺癌细胞表面高浓聚。

2.2 纳米级超声微泡在肿瘤成像方面的应用 微米级靶向超声微泡只能进行血管内显像,且新生血管靶点有限,而纳米级超声微泡的问世使血管外显像成为可能。Wu等^[43]在研究中发现纳米级微泡在微泡的浓聚高峰方面与微米级微泡没有显著性差别,但在其稳定性及声学属性方面优于微米级微泡,在对比剂的溶出度方面慢于微米级微泡,体现了纳米级微泡的优势。纳米级微泡化学性能的稳定性为后续研究打下基础。景周宏等^[44]制备了可特异性结合肝癌细胞的载磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican 3, GPC3)抗体的新型纳米级靶向超声微泡,并达到靶向识别的效果,为微泡的靶向诊断及治疗研究提供基础。王翠薇等^[45]制备了携抗VEGFR2抗体的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)纳米级靶向超声微泡造影剂,证实在外与血管肉瘤内皮细胞具有特异性靶向结合效果。此外,还制备了携抗Her-2抗体的PLGA纳米级靶向超声微泡造影剂,且在体外显像效果较好^[46]。此后,张劲宜等^[47]制备了靶向卵巢癌的纳米级超声微泡,且能体外靶向高效结合人卵巢癌细胞。陈松等^[48]制备了纳米液态靶向氟碳球囊,在体内外试验中得到了明显的靶向显影效果。丁璐等^[49]通过制备纳米级脂质超声微泡,在体外实验中

获得显著的靶向显影效果。Fan等^[50]在人胃癌异种移植瘤裸鼠模型中采用纳米微泡进行超声显像,证实了纳米微泡可进入组织间隙,为靶向肿瘤血管外的超声诊治打下基础。然而应用纳米级微泡对未形成血管的早期肿瘤的显像实验研究尚未见报道,这或许是纳米级微泡的发展新方向。

3 结论

经过多年的实验研究,超声微泡已广泛用于临床及实验,并取得了令人瞩目的成果。近年来,靶向超声微泡的应用前景逐渐成为研究热点,但在其应用方面仍有较多局限性。(1)靶向超声微泡的生物毒性未知,目前只能处于临床前动物试验阶段;(2)试验阶段中动物肿瘤模型的机体状态与人体生理状态仍有很大差异,在实验中获得实验结果不一定适用于临床试验;(3)现有的超声探测仪器的空间分辨率相对较低,不能对机体微血管进行准确的定位;(4)超声操作者的主观性较强,容易干扰实验结果;(5)一次操作只能对一处病变进行实时观测,不能对整体进行宏观把握。随着分子生物学和医学超声成像技术的发展,或许可以通过改善不同材质微泡壳膜的球囊的制备和显影特性等方面,球囊的靶向修饰、球囊粒径的大小与超声散射的关系体内超声造影增强的效果、生物分布和生物安全性等方面,增强信噪比等逐步完善微泡的各种相关声学特性,使其能逐步应用于临床,为临床上相关重大疾病的诊断及治疗提供更好的应用价值。

4 参考文献

- 1 Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3: 356-366 [PMID: 5688346 DOI: 10.1097/00004424-196809000-00011]
- 2 张森, 郭燕丽, 谭开彬. 自制纳米级超声微泡体外基本特征和肿瘤造影增强显影的实验研究. *中华超声影像学杂志* 2011; 20: 894-897
- 3 Hohmann J, Müller C, Oldenburg A, Skrok J, Frericks BB, Wolf KJ, Albrecht T. Hepatic transit time analysis using contrast-enhanced ultrasound with BR1: A prospective study comparing patients with liver metastases from colorectal cancer with healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 1427-1435 [PMID: 19540656 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.04.002]
- 4 Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, Balzarini L, Montorsi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1148-153; dis-

■应用要点
靶向超声微泡可逐渐应用于临床早期肿瘤的诊治,靶向识别提高早期胃癌的诊断率。

■ 名词解释

靶向微泡: 在其表面连接有针对特定组织特异性受体的配体或是针对特异性抗原的抗体。微泡到达靶区后可特异性的与病灶相应受体结合, 增强靶区超声回波信号, 利于局部组织疾病的诊断。

- 5 Nakano H, Ishida Y, Hatakeyama T, Sakuraba K, Hayashi M, Sakurai O, Hataya K. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography equipped with late Kupffer-phase image obtained by sonazoid in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3207-3211 [PMID: 18506927 DOI: 10.3748/wjg.14.3207]
- 6 Iordache S, Filip MM, Georgescu CV, Angelescu C, Ciurea T, Săftoiu A. Contrast-enhanced power Doppler endosonography and pathological assessment of vascularization in advanced gastric carcinomas-a feasibility study. *Med Ultrason* 2012; 14: 101-107 [PMID: 22675709]
- 7 彭成忠, 范小明, 王力. 超声双重造影评估直肠癌术前T分期的价值. *中华超声影像学杂志* 2014; 4: 312-315
- 8 Pan M, Huang P, Li S, Chen J, Wei S, Zhang Y. Double contrast-enhanced ultrasonography in pre-operative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep* 2013; 3: 3338 [PMID: 24275807 DOI: 10.1038/srep03338]
- 9 Shiyan L, Pintong H, Zongmin W, Fuguang H, Zhiqiang Z, Yan Y, Cosgrove D. The relationship between enhanced intensity and microvessel density of gastric carcinoma using double contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 1086-1091 [PMID: 19419811 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.010]
- 10 Shi H, Yu XH, Guo XZ, Guo Y, Zhang H, Qian B, Wei ZR, Li L, Wang XC, Kong ZX. Double contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional ultrasonography for evaluation of gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4136-4144 [PMID: 22919245 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4136]
- 11 谢晓红, 马苏亚, 徐萍. 实时三维超声造影对肾透明细胞癌的评估价值. *中华超声影像学杂志* 2014; 4: 320-324
- 12 Klivanov AL. Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging. *Bioconjug Chem* 2005; 16: 9-17 [PMID: 15656569 DOI: 10.1021/bc049898y]
- 13 王志刚. 超声分子影像学研究进展. *中国医学影像技术* 2009; 6: 921-924
- 14 Postema M, Gilja OH. Contrast-enhanced and targeted ultrasound. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 28-41 [PMID: 21218081 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.28]
- 15 张勇, 王志刚. 纳米级超声造影剂的研究进展. *临床超声医学杂志* 2007; 2: 105-107
- 16 Lindner JR, Song J, Christiansen J, Klivanov AL, Xu F, Ley K. Ultrasound assessment of inflammation and renal tissue injury with microbubbles targeted to P-selectin. *Circulation* 2001; 104: 2107-2112 [PMID: 11673354 DOI: 10.1161/hc4201.097061]
- 17 Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, Klivanov AL, Kaul S, Shaffrey ME, Sklenar J, Lindner JR. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation* 2003; 108: 336-341 [PMID: 12835208]
- 18 Leong-Poi H, Christiansen J, Klivanov AL, Kaul S, Lindner JR. Noninvasive assessment of angiogenesis by ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)-integrins. *Circulation* 2003; 107: 455-460 [PMID: 12551871]
- 19 刘俭, 李军华, 杨莉, 曹世平, 滕中华, 赵元平, 赵宗磊, 廖禹林, 廖旺军, 宾建平. 携抗 $\alpha v \beta 3$ -整合素单抗靶向微泡对肿瘤新生血管靶向效应研究. *临床超声医学杂志* 2012; 6: 361-365
- 20 Jun HY, Park SH, Kim HS, Yoon KH. Long residence time of ultrasound microbubbles targeted to integrin in murine tumor model. *Acad Radiol* 2010; 17: 54-60 [PMID: 19815430 DOI: 10.1016/j.acra.2009.07.017]
- 21 Otani K, Yamahara K. Feasibility of lactadherin-bearing clinically available microbubbles as ultrasound contrast agent for angiogenesis. *Mol Imaging Biol* 2013; 15: 534-541 [PMID: 23539172 DOI: 10.1007/s11307-013-0630-2]
- 22 Deshpande N, Ren Y, Foygel K, Rosenberg J, Willmann JK. Tumor angiogenic marker expression levels during tumor growth: longitudinal assessment with molecularly targeted microbubbles and US imaging. *Radiology* 2011; 258: 804-811 [PMID: 21339349 DOI: 10.1148/radiol.10101079]
- 23 Pochon S, Tardy I, Bussat P, Bettinger T, Brochot J, von Wronski M, Passantino L, Schneider M. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis. *Invest Radiol* 2010; 45: 89-95 [PMID: 20027118 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181c5927c]
- 24 Willmann JK, Paulmurugan R, Chen K, Gheysens O, Rodriguez-Porcel M, Lutz AM, Chen IY, Chen X, Gambhir SS. US imaging of tumor angiogenesis with microbubbles targeted to vascular endothelial growth factor receptor type 2 in mice. *Radiology* 2008; 246: 508-518 [PMID: 18180339]
- 25 Willmann JK, Lutz AM, Paulmurugan R, Patel MR, Chu P, Rosenberg J, Gambhir SS. Dual-targeted contrast agent for US assessment of tumor angiogenesis in vivo. *Radiology* 2008; 248: 936-944 [PMID: 18710985]
- 26 Liao AH, Wu SY, Wang HE, Weng CH, Wu MF, Li PC. Evaluation of 18F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles as a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice. *Ultrasonics* 2013; 53: 320-327 [PMID: 22832082 DOI: 10.1016/j.ultras.2012.06.014]
- 27 Mancini M, Greco A, Salvatore G, Liuzzi R, Di Maro G, Vergara E, Chiappetta G, Pasquinelli R, Brunetti A, Salvatore M. Imaging of thyroid tumor angiogenesis with microbubbles targeted to vascular endothelial growth factor receptor type 2 in mice. *BMC Med Imaging* 2013; 13: 31 [PMID: 24028408 DOI: 10.1186/1471-2342-13-31]
- 28 Wei S, Fu N, Sun Y, Yang Z, Lei L, Huang P, Yang B. Targeted contrast-enhanced ultrasound imaging of angiogenesis in an orthotopic mouse tumor model of renal carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 1250-1259 [PMID: 24613557 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.001]
- 29 Grouls C, Hatting M, Rix A, Pochon S, Lederle W, Tardy I, Kuhl CK, Trautwein C, Kiessling F, Palmowski M. Liver dysplasia: US molecular imaging with targeted contrast agent enables early assessment. *Radiology* 2013; 267: 487-495 [PMID: 23360735 DOI: 10.1148/radiol.13120220]
- 30 Bachawal SV, Jensen KC, Lutz AM, Gambhir SS, Tranquart F, Tian L, Willmann JK. Earlier detection of breast cancer with ultrasound molecular imaging in a transgenic mouse model. *Cancer Res* 2013; 73: 1689-1698 [PMID: 23328585 DOI: 10.1158/0008-5472.

- CAN-12-3391]
- 31 Denbeigh JM, Nixon BA, Hudson JM, Puri MC, Foster FS. VEGFR2-targeted molecular imaging in the mouse embryo: an alternative to the tumor model. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 389-399 [PMID: 24342913 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.09.022]
 - 32 Harvey CJ, Lim AK, Blomley MJ, Taylor-Robinson SD, Gedroyc WM, Cosgrove DO. Detection of an occult hepatocellular carcinoma using ultrasound with liver-specific microbubbles. *Eur Radiol* 2002; 12 Suppl 3: S70-S73 [PMID: 12522608]
 - 33 Lindner JR. Detection of inflamed plaques with contrast ultrasound. *Am J Cardiol* 2002; 90: 32L-35L [PMID: 12459425 DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02961-2]
 - 34 Xing W, Zhigang W, Bing H, Haitao R, Pan L, Chuanshan X, Yuanyi Z, Ao L. Targeting an ultrasound contrast agent to folate receptors on ovarian cancer cells: feasibility research for ultrasonic molecular imaging of tumor cells. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 609-614 [PMID: 20375379]
 - 35 Wang L, Li L, Guo Y, Tong H, Fan X, Ding J, Huang H. Construction and in vitro/in vivo targeting of PSMA-targeted nanoscale microbubbles in prostate cancer. *Prostate* 2013; 73: 1147-1158 [PMID: 23532872 DOI: 10.1002/pros.22663]
 - 36 Foygel K, Wang H, Machtaler S, Lutz AM, Chen R, Pysz M, Lowe AW, Tian L, Carrigan T, Brentnall TA, Willmann JK. Detection of pancreatic ductal adenocarcinoma in mice by ultrasound imaging of thymocyte differentiation antigen 1. *Gastroenterology* 2013; 145: 885-894.e3 [PMID: 23791701 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.011]
 - 37 Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, Gloy V, Raatz H, Misso K, Severens J, Kleijnen J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-243 [PMID: 23611316]
 - 38 Negishi Y, Hamano N, Tsunoda Y, Oda Y, Choi-jamts B, Endo-Takahashi Y, Omata D, Suzuki R, Maruyama K, Nomizu M, Emoto M, Aramaki Y. AG73-modified Bubble liposomes for targeted ultrasound imaging of tumor neovasculature. *Biomaterials* 2013; 34: 501-507 [PMID: 23088840 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.056]
 - 39 Fokong S, Fragoso A, Rix A, Curaj A, Wu Z, Lederle W, Iranzo O, Gätjens J, Kiessling F, Palmowski M. Ultrasound molecular imaging of E-selectin in tumor vessels using poly n-butyl cyanoacrylate microbubbles covalently coupled to a short targeting peptide. *Invest Radiol* 2013; 48: 843-850 [PMID: 23857137 DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829d03ec]
 - 40 Tsuruta JK, Klauber-DeMore N, Streeter J, Samples J, Patterson C, Mumper RJ, Ketelsen D, Dayton P. Ultrasound molecular imaging of secreted frizzled related protein-2 expression in murine angiosarcoma. *PLoS One* 2014; 9: e86642 [PMID: 24489757 DOI: 10.1371/journal.pone.0086642]
 - 41 Lutz AM, Bachawal SV, Drescher CW, Pysz MA, Willmann JK, Gambhir SS. Ultrasound molecular imaging in a human CD276 expression-modulated murine ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1313-1322 [PMID: 24389327 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1642]
 - 42 Yan F, Li X, Jiang C, Jin Q, Zhang Z, Shandas R, Wu J, Liu X, Zheng H. A novel microfluidic chip for assessing dynamic adhesion behavior of cell-targeting microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 148-157 [PMID: 24210864 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.09.001]
 - 43 Wu H, Rognin NG, Krupka TM, Solorio L, Yoshiara H, Guenette G, Sanders C, Kamiyama N, Exner AA. Acoustic characterization and pharmacokinetic analyses of new nanobubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 2137-2146 [PMID: 23932272 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.05.007]
 - 44 景周宏, 何承俊, 潘万龙, 丁雄, 刘长安, 李生伟, 薛强, 龚建平. 载肝癌细胞GPC3抗体的纳米级脂质超声微泡制备及体外寻靶研究. *重庆医科大学学报* 2013; 5: 449-453
 - 45 王翠薇, 杜晶, 杨仕平, 胡鹤, 李凤华. 携抗VEGFR2抗体PLGA靶向超声造影剂的制备及体外寻靶实验. *上海交通大学学报(医学版)* 2014; 6: 772-776
 - 46 王翠薇, 杜晶, 杨仕平, 胡鹤, 李凤华. 携抗HER-2抗体PLGA高分子纳米超声造影剂的制备及其体外寻靶实验. *肿瘤影像学* 2014; 2: 106-109
 - 47 张劲宜, 张丽平, 朱元方, 李文娟, 黄舒颖, 赵雅静, 李攀, 王志刚. 靶向卵巢癌的纳米超声微泡造影剂的制备及其体外寻靶研究. *第三军医大学学报* 2013; 23: 2551-2554
 - 48 陈松, 康娟, 王志刚, 李攀, 伍星, 许川山. 纳米液态氟碳脂质微球超声造影剂的制备及体外聚集实验研究. *第三军医大学学报* 2008; 23: 2161-2163
 - 49 丁璐. 纳米级脂质超声微泡造影剂在超声显像及介导基因转染中的应用研究. 武汉: 华中科技大学, 2013
 - 50 Fan X, Wang L, Guo Y, Tong H, Li L, Ding J, Huang H. Experimental investigation of the penetration of ultrasound nanobubbles in a gastric cancer xenograft. *Nanotechnology* 2013; 24: 325102 [PMID: 23868030]

■同行评价
有一定的临床参考价值。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



MicroRNA-24的研究进展

刘懿霄, 马韵, 龙喜带

■背景资料

MicroRNA(miRNA, miR)是一种内源性、非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸, 与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。miR-24为其中之一员, 考虑与多种疾病的发生有关。

刘懿霄, 马韵, 广西医科大学附属肿瘤医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021

龙喜带, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 上海市 200127

刘懿霄, 主要从事临床病理的研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘懿霄完成; 马韵与龙喜带审校。

通讯作者: 马韵, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院病理科。

yunandama@hotmail.com

联系电话: 0771-5332699

收稿日期: 2014-05-27 修回日期: 2014-07-25

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-11-28

Progress in research of microRNA-24

Yi-Xiao Liu, Yun Ma, Xi-Dai Long

Yi-Xiao Liu, Yun Ma, Department of Pathology, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Dai Long, Department of Liver Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Yun Ma, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yunandama@hotmail.com

Received: 2014-05-27 Revised: 2014-07-25

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-11-28

Abstract

MicroRNAs are endogenous, small, and non-coding RNAs of 18-24 nucleotides in length that regulate tissue/organ development, cell growth, differentiation, and apoptosis and play an essential role in the development and progression of tumors. This paper will discuss the biological characteristics of microRNA-24 and its biological role in tumors and non-tumor diseases, with an aim to provide new clues to disease diagnosis and treatment to reduce the mortality of patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA-24; Cell cycle; Cell differentiation; Tumor

Liu YX, Ma Y, Long XD. Progress in research of microRNA-24. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(33): 5106-5113 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5106.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5106>

摘要

MicroRNA(miRNA, miR)是一种内源性、非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸, 与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。本文主要对miR-24的生物学特性与其在肿瘤及非肿瘤性疾病中可能发挥的调节作用作一综述, 可为临床诊断和治疗方面提供新的线索, 以降低患者的病死率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: MicroRNA-24; 细胞周期; 细胞分化; 肿瘤

核心提示: MicroRNA-24与组织器官发育、细胞增殖、分化和凋亡以及肿瘤的发生发展有关。

刘懿霄, 马韵, 龙喜带. MicroRNA-24的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5106-5113 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5106.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5106>

0 引言

MicroRNA, 又称miRNA(miR), 小分子RNA, 是一种机体内源性表达的, 高度保守的非编码蛋白质的小分子单链RNA, 长度为18-24个核苷酸^[1,2]. 最初是在研究果蝇发育的调控过程中发现, 为lin-4和lin-7, 近些年发现的miRNA种类越来越多, 已有两千余种^[3,4]. miRNA基因存在于细胞核内, 在RNA聚合酶II的作用下转录成为初级microRNA(pri-miRNA), 之后被Drosha(RNaseIII酶)剪切成前体miRNA(pre-miRNA)^[5]. 这时的pre-miRNA具有发卡结构, 在RAN-GTP酶和膜转运蛋白exportin5的协助下被转运到细胞质中^[6]. 在胞质中pre-

■同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

miRNA被Dicer酶进一步剪切成小片段的成熟miRNA^[7]. 成熟的miRNA与沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合形成miRISC复合物, 再与靶基因mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)剪辑配对, 降解mRNA或阻断其翻译, 抑制蛋白质合成^[7,8]. 有文献预测miRNA可以调控机体内20%-30%的基因^[9].

大量证据^[7]表明miRNA参与组织器官发育、细胞增殖、分化、凋亡以及肿瘤的发生发展. 其有50%分布在与癌症相关的基因组区域或脆性位点^[10]且在维持癌细胞的稳态过程中有重要作用^[11]. miRNA在多种癌组织中表达异常, 可能为原癌基因, 也可能为抑癌基因^[10,12,13]. 另有研究表明, miRNA的失调不仅与肿瘤有关, 还可能与神经系统疾病、心血管系统疾病等有关^[1]. 近期有研究报道miR-24可能参与肿瘤的发生发展, 并可能与预后有关^[11,14,15]. 本文主要对miR-24的生物学特性与其在肿瘤及非肿瘤性疾病中可能发挥的调节作用作一综述, 可为临床诊断和治疗提供新的线索, 以降低患者的病死率.

1 miR-24的结构及功能

1.1 miR-24基因的结构 2001年, Lagos-Quintana等^[16]发现miR-24, 鉴定出其序列为5'-UGG-CUCAGUUCAGCAGGAACAG-3'. 在这之后Mourelatos等^[17]也做了相关的miR-24进展性研究. 有文献报道人类miR-24包括两种, 即miR-24-1和miR-24-2, 基因位置分别在9q22和19p13^[18]. 在人类基因中, miR-24-1与miR-23b、miR-27b位置相邻, 形成一个基因簇, 而miR-24-2同miR-23a、miR-27a形成另一个基因簇. 而在小鼠中, 编码miR-24-1和2的染色体分别位于第8号和13号染色体^[19], 这一发现为我们通过动物模型研究miR-24的作用提供了理论依据. Gu等^[20]发现miR-24不仅出现在不同部位的脂肪组织, 在不同的组织中也表达. Kim等^[21]通过检测家猪的miRNA, 证实了miR-24在家猪多种组织中表达. Gibcus等^[18]指出miR-24多表达在人体正常组织如脂肪组织、乳腺、肾脏以及分化的骨骼肌肉中. 这些结果表明, miR-24广泛存在于哺乳动物体内, 在多种组织中发挥其生物学功能.

1.2 miR-24的功能 miR-24表达异常不仅可导致

肿瘤的发生发展, 还与多种非肿瘤性疾病如神经系统疾病、心血管系统疾病有关. 其调控机制主要表现在以下两个方面.

1.2.1 miR-24可以调控细胞周期: 细胞增殖过程中主要通过G₁/S和G₂/M两个限制点保证细胞复制的准确性. 当细胞受损时, 细胞周期会调控限制点, 适当延长细胞的G₁和/或G₂期, 保证细胞在有丝分裂前完成修复及复制, 维持基因组稳定性. 当细胞受到的损伤超过细胞修复能力时会导致基因组不稳, 大大增加细胞癌变的可能性^[22]. 因此, 细胞周期在细胞增殖和凋亡中的调控作用对于基因组稳定性的维持具有重大意义.

有文献^[23]表明, miR-24可通过间接抑制CHEK1(其参与G₂-M限制点)、BRCA1(可激活双链断裂修复)、CDKN1B(周期依赖性激酶阻滞基因, 抑癌基因)和VHL(抑癌基因)的方式在细胞内高表达, 影响细胞周期, 与肿瘤的发生、发展有密切关系. Chen等^[24]的研究表明miR-24是一种神经胶质瘤基因, 在神经胶质细胞瘤中通过β-catenin/TCF-4调节ST7L基因表达, 促进细胞增殖和浸润. Lal等^[25,26]发现, miR-24在多种细胞的终末分化过程中上调, 可抑制细胞周期的进程. 他不仅可以抑制一些调节细胞周期的基因如MYC、E2F2以及他们的下游基因, 还可以通过间接下调MCM4、MCM10、RRM2、PCNA等基因来调控细胞进程.

Mishra等^[27]通过研究结肠癌中miR-24的表达, 提出miR-24可通过与二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的3'UTR结合, 抑制DHFR的翻译, 从而抑制细胞增殖. Fas相关因子1(Fas-associated factor1, FAF-1)广泛存在于人体组织中, 属于肿瘤坏死因子, 其过表达会促进细胞凋亡, 下调有助于肿瘤发生. Qin等^[28]在对DU-145、HGC-27、MGC-803和HeLa细胞研究发现, 抑制miR-24的表达后FAF-1表达增加, 细胞增殖受到抑制.

肝细胞核因子4α(hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF4α)属于细胞核受体超家族成员, 他在肝脏的发育、肝细胞分化成熟过程中起重要调控作用. HNF4α可阻断肝纤维化、肝硬化、肝癌等疾病进程, 有改善肝脏功能的作用. Takagi等^[29]研究发现在肝癌的发生过程中miR-24主要通过下调HNF4α的各种靶基因如细胞色素

■ 研发前沿
目前研究热点为miR-24在不同疾病中的表达情况, 但详细机制仍需继续研究.

■ 相关报道

miR-24在多种肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病中表达情况各有不同,甚至在不同的癌中作用相反。

P4507A1和8B1从而下调其表达,继而缩短细胞S期,促进细胞增殖,诱发癌变。

1.2.2 miR-24与细胞分化有关: miR-24广泛存在于哺乳动物中,现已有文章报道, miR-24可参与许多系统的细胞分化,如神经系统、骨骼系统、肌肉系统和血液系统等。Fukuda等^[30]在通过基因芯片研究了神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y中180种人类miRNA的表达水平,发现在组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, TPA)刺激后,有12种miRNA表达上调,包括miR-24。经过软件预测靶基因后,他们发现miR-24可作用于*Notch1*基因,参与Notch信号通路,影响神经细胞的分化。因此可判断miR-24与神经细胞分化有关。

近期有文献表明,在诱导成骨分化的过程中miR-24的表达水平呈下降趋势。Li等^[31]通过基因芯片的方式检测BMP-2诱导成骨细胞分化的过程中miR-24的表达,验证了这一结论。Os-kowitz等^[32]在诱导人骨髓间充质干细胞成骨分化的实验中,也发现了这一点。但miR-24调控成骨细胞分化的详细机制目前尚未见有报道。孙鹏等^[33]实验发现,在BMP-2的诱导下成骨细胞渐渐分化成熟的过程中,miR-24的表达是逐渐降低的。并且检测转染miR-24的细胞中成骨细胞分化的标志-碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性时,发现ALP活性降低。总之,这些文献证明了miR-24在细胞成骨分化中发挥了重大作用。

Sun等^[19]发现肌原细胞中miR-24的表达情况为已分化的细胞高于未分化的细胞。他们观察到当细胞内miR-24过表达时,肌细胞生成素、 α -肌动蛋白和肌肉生长标志物-骨骼肌肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)表达上调,肌管形成加速。当用转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)处理miR-24过表达的细胞时,3种上调的物质都会受到抑制。进一步研究发现,miR-24启动子区有Smad蛋白结合位点,TGF- β 1可跟*Smad3*基因相互结合,抑制miR-24的转录,进而影响肌原细胞分化。

Long等^[34]为了研究miRNA在各个造血细胞系中的表达情况,他们检测了包括miR-24在内的13种miRNA,发现miR-24在网织红细胞、血小板、粒细胞、单核细胞、B和T淋巴细胞中的表达水平各不相同,这一结果表明了

miR-24可能在造血干细胞分化的过程中发挥不同的作用。

2 miR-24在多种肿瘤中的表达及作用机制

2.1 miR-24与肝细胞癌 越来越多的文献表明,miR-24与肝癌的发生有关^[35-39]。黄力等^[40]通过高通量miRNA芯片技术筛选出与肝癌相关的一些miRNA,发现miR-24与肝癌相关且miR-24低表达的肝癌患者肝移植术后易复发。他们收集患者的临床病理资料,密切随访,对患者进行生存分析,且运用多种实验技术,如qRT-PCR分析miR-24的表达水平,研究miR-24在肝移植术后复发中的作用机制。他们观察到易复发、生存率差的患者miR-24表达水平皆较低。进一步研究发现肝癌中miR-24下调可能使得MT1-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达增加,继而作用于其下游靶基因,促进肿瘤内的血管增生,最终导致肿瘤复发。Han等^[14]利用基因芯片技术研究了18种miRNA在肝癌患者中的表达情况发现,包括miR-24在内的6种miRNA表达上调,他们运用qRT-PCR的技术进一步检测这些上调的miRNA,得到结论:miR-24与肝癌有关,并且可以作为肝癌的一个独立预后因素。

Takagi等^[29]的研究发现miR-24通过下调HNF4 α 的各种靶基因,如细胞色素P4507A1和8B1,促进细胞增殖。miR-24与miR-124、白介素-6R(interleukin-6R, IL-6R)、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、miR-629组成炎症反馈回路,一旦该回路被激活,HNF4 α 会受到抑制,诱发肝癌^[36]。有文献表明,病毒感染与肝癌的形成密切相关。Meta分析结果表明,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染均为我国原发性肝癌发生的独立危险因素,并且双重感染大会大增加发生原发性肝癌的危险性^[41-43]。Liu等^[38]研究表明miR-24可参与HCV感染人体的过程,与肝癌发生密切相关。芳香烃受体核易位蛋白(aryl hydrocarbon-receptor nuclear translocator, ARNT)是一种多功能核内转录因子,可通过调节肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和运动能力发挥对肝癌的抑制作用^[44]。Oda等^[39]指出在人体肝脏细胞内,miR-24的表达可下调ARNT并影响其下游基因的表达,参与肝癌的

肿瘤化进程。

2.2 miR-24与胃癌 Tsukamoto等^[45]和Tchernitsa等^[46]应用基因芯片技术对胃癌miRNA表达谱进行分析,发现其在胃癌组织中的表达水平是上调的。陈宗科等^[47]应用qRT-PCR技术检测miR-24在人正常胃黏膜细胞株、4株人胃癌细胞株以及胃癌组织和癌旁组织中的表达水平,研究miR-24是否胃癌肿瘤化进程有关。结果表明miR-24在胃癌组织的表达高于癌旁组织,其与胃癌的肿瘤化进程有关。

*P16(INK4a)*基因为抑癌基因,主要调控细胞周期,其失活的主要原因为DNA发生甲基化^[48]。DNA甲基化主要出现在胃癌形成的早期阶段,因此P16可能成为胃癌早期诊断的分子标志物^[49]。Lal等^[26]通过软件预测miR-24的靶基因为*P16*,他们通过qRT-PCR、Western blot等实验方法研究miR-24对P16的调控作用,发现miR-24可通过抑制P16 mRNA的转录下调*P16*基因,从而诱发胃癌。

有文献指出,凋亡调控相关基因*FAF1*在胃癌组织中低表达,并且与印戒细胞癌密切相关^[50]。Qin等^[28]研究发现*FAF1*是miR-24的重要靶基因,在胃癌中miR-24与*FAF1*呈负相关,miR-24可与*FAF1*的编码序列结合,下调*FAF1*,抑制细胞凋亡。以上实验结果表明,miR-24在胃癌中作为一种原癌基因,促进细胞增殖,参与胃癌的肿瘤化进程。

2.3 miR-24与结肠癌 近年研究^[51]表明,野生型*P53*基因是一种抑癌基因,可诱导细胞凋亡、细胞分化及DNA修复。*P53*基因活化对细胞的影响主要表现在两方面,一是使细胞周期停在G₁或G₂期,保证受损的DNA修复完全;二是诱发细胞凋亡,清除变异细胞^[52,53]。但是正常组织和细胞中的P53非常不稳定,易发生突变导致细胞无限增殖从而诱发癌症^[54]。二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)也与DNA合成和修复有关,并优先在增殖的细胞内合成, DHFR表达增加时可促进细胞增殖,诱发结肠癌。

Mishra等^[27]检测了结肠癌患者肿瘤组织中miR-24的表达水平后发现,癌组织中miR-24的表达低于癌旁组织,可能起到抑癌基因的作用。细胞内的miR-24与3'UTR结合,靶向抑制DHFR的表达,进而抑制结肠癌细胞的增殖。在细胞内,miR-24还可通过与野生型P53诱导的TP53和P21蛋白相作用,表达增加,抑制细胞增

殖;在P53缺失的细胞中,即使无*P21*基因参与,miR-24也可诱导细胞周期阻滞,发挥抑制作用。因此,综上所述,miR-24在结肠癌细胞中高表达,具有抗增殖作用。

2.4 miR-24在不同肿瘤中表达情况不同 大量文献表明,miR-24可参与多种肿瘤的肿瘤化进程。2005年,Cheng等^[55]为了研究miRNA在特定的细胞通路中所起的作用,运用反义分子抑制miRNA活性的方式鉴定了miRNA的生物学功能,他们发现在宫颈癌Hela细胞中,抑制miR-24可使细胞显著增殖。郭艳等^[56]应用qPCR技术检测到癌组织中miR-24的表达较正常组织明显下调。他们通过构建野生型和突变型S100A8-3'-UTR荧光报告素酶载体与pre-miR-24一起共转染于喉癌的Hep2细胞系中,通过检测miR-24并进行体外侵袭实验分析其对细胞侵袭能力的影响,结果表明,喉癌miR-24靶向结合于*S100A8*基因3' UTR位点并转录,下调S100A8的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭。以上实验结果表明,miR-24可作为一种抑癌基因,抑制细胞增殖,促进凋亡。

但是这一结论在肺癌中却得到相反的结果,抑制miR-24表达的肺癌细胞增殖也受到抑制^[57],提示miR-24具有促进细胞生长,抑制凋亡的作用。Qin等^[28]发现在前列腺癌细胞中,miR-24可通过抑制*FAF1*的表达抑制细胞凋亡。Liu等^[58]应用qRT-PCR检测6例舌鳞状细胞癌患者肿瘤组织中miR-24的表达,结果发现其表达水平明显增高。最近Lin等^[59]研究发现miR-24可能通过靶向*p57(KIP2)*基因促进肿瘤细胞的生长。miR-24在口腔鳞状细胞癌中表达升高,敲除内源性的miR-24后,癌细胞的增殖受到抑制,而导入外源性的miR-24则促进癌细胞的生长。

3 miR-24在非肿瘤疾病中的表达及作用机制

已有文献指出,miRNA的失调不仅与肿瘤有关,还可能与神经系统疾病、心血管系统疾病等有关^[1]。

Fukuda等^[30]研究表明miR-24可作用于*Notch1*基因,影响Notch信号通路,影响神经细胞的分化,参与神经系统疾病的发生和发展。

2006年, van Rooij等^[60]发现心肌肥大过程中miR-24上调,并且过表达miR-24后也可以诱导出心肌肥大的模型,他们不仅在心肌肥大的小鼠模型中检测出高表达的miR-24,还应用North-

■应用要点
miR-24作用机制的新进展将为科研和临床防治疾病提供新的思路。

■ 同行评价

文章介绍miR-24的结构与功能、在肿瘤及非肿瘤性疾病中的研究状况,对于深入研究miR-24的生物学功能及作用机制能提供有价值的线索。

ern blot技术在原发性心脏衰竭终末期的患者心脏组织中检测到高表达的miR-24. 这些结果表明miR-24在心肌细胞内的高表达可导致心肌细胞的形态学改变,进而证实miR-24可促进心肌细胞生长.

Khan等^[61]发现热休克诱导的心肌缺血再灌注的小鼠心肌组织中miR-24显著增高,而对此种小鼠注射分离出的miR-24时,相比对照组,心肌梗死梗死面积显著缩小. 他们进一步研究发现,注射外源性miR-24后,前凋亡蛋白Caspases1、Caspases2、Bid、Bcl-10、Trp53和Fas1等含量下降,但是抗凋亡蛋白Bag-3和Prdx2的量明显增加. 这个实验进一步证实了miR-24可抑制心肌细胞凋亡. Fiedler等^[62]观察到心肌缺血时心脏血管内皮细胞内miR-24上调. MiR-24通过下调内皮细胞富集的转录因子GATA2和p21激活激酶PAK4,诱导内皮细胞凋亡,阻止基底膜内皮毛细血管网形成,并抑制细胞从血管内皮细胞球体发芽,血管生成受阻. 在斑马鱼胚胎中进行的实验进一步证明miR-24过表达或沉默miR-24的靶基因都会影响血管的生成.

当然,miR-24在细胞内的作用并不是简单的表达上调就可以发挥促进增殖或促进凋亡的作用. 李东峰^[63]通过靶基因预测软件分析得到了miR-24的两个靶基因: *BCL2L2*和*BCL2L11*,他们分别编码Bcl-w和Bim两种线粒体凋亡通路中的蛋白. 其中Bcl-w为抑制凋亡的蛋白, Bim可激活凋亡. 有很多研究表明,低氧主要通过线粒体途径引起原代培养心肌细胞凋亡^[64,65]. 他们观察到miR-24 mimic能抑制低氧诱导的心肌细胞的凋亡程度,但是转染miR-24 inhibitor对心肌细胞凋亡的抑制作用不明显,只是细胞活力降低,损伤程度加重. 这一现象表明,miR-24可能延缓了低氧培养细胞凋亡的整个进程. 他可能在调控Bim的同时也调控抗凋亡蛋白Bcl-w,但最后表现出来的是总体的综合效果. 可见miR-24对细胞的影响是非常复杂的.

4 结论

miRNA是当今的热门话题,随着越来越多的miRNA被发现和鉴定,其在生命活动中发挥的作用渐渐被公开. miR-24是小分子RNA家族的一员,大量文献证明了他细胞的生长、分化、凋亡及肿瘤发展等过程中起到重要而复杂的

的调控作用. miR-24不仅可以作为恶性肿瘤的一个独立的预后因素,还对许多疾病的治疗具有重大意义. 因此,进一步探究miR-24的功能,努力发现和完善细胞内的信号转导通路,更大程度地揭示生命活动的过程,对于人类进步是十分必要的.

5 参考文献

- 1 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 2 van Rooij E. The art of microRNA research. *Circ Res* 2011; 108: 219-234 [PMID: 21252150 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227496]
- 3 Bahadori M. New Advances in RNAs. *Arch Iran Med* 2008; 11: 435-443 [PMID: 18588377]
- 4 Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 3509-3512 [PMID: 15867338 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0298]
- 5 Han J, Lee Y, Yeom KH, Nam JW, Heo I, Rhee JK, Sohn SY, Cho Y, Zhang BT, Kim VN. Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell* 2006; 125: 887-901 [PMID: 16751099 DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.043]
- 6 Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98 [PMID: 14631048 DOI: 10.1126/science.1090599]
- 7 Filipowicz W. RNAi: the nuts and bolts of the RISC machine. *Cell* 2005; 122: 17-20 [PMID: 16009129 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.023]
- 8 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]
- 9 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 10 Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302: 1-12 [PMID: 16989803 DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.08.028]
- 11 Xie Y, Tobin LA, Camps J, Wangsa D, Yang J, Rao M, Witas P, Awad KS, Yoo N, Ried T, Kwong KF. MicroRNA-24 regulates XIAP to reduce the apoptosis threshold in cancer cells. *Oncogene* 2013; 32: 2442-2451 [PMID: 22733138 DOI: 10.1038/onc.2012.258]
- 12 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
- 13 Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 369-378 [PMID: 20012925]

- DOI: 10.1007/s10555-009-9188-5]
- 14 Han ZB, Zhong L, Teng MJ, Fan JW, Tang HM, Wu JY, Chen HY, Wang ZW, Qiu GQ, Peng ZH. Identification of recurrence-related microRNAs in hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Mol Oncol* 2012; 6: 445-457 [PMID: 22552153 DOI: 10.1016/j.molonc.2012.04.001]
- 15 Srivastava N, Manvati S, Srivastava A, Pal R, Kalaiarasan P, Chattopadhyay S, Gochhait S, Dua R, Bamezai RN. miR-24-2 controls H2AFX expression regardless of gene copy number alteration and induces apoptosis by targeting antiapoptotic gene BCL-2: a potential for therapeutic intervention. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R39 [PMID: 21463514 DOI: 10.1186/bcr2861]
- 16 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858 [PMID: 11679670 DOI: 10.1126/science.1064921]
- 17 Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, Sharma A, Charroux B, Abel L, Rappsilber J, Mann M, Dreyfuss G. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes Dev* 2002; 16: 720-728 [PMID: 11914277 DOI: 10.1101/gad.974702]
- 18 Gibcus JH, Tan LP, Harms G, Schakel RN, de Jong D, Blokzijl T, Möller P, Poppema S, Kroesen BJ, van den Berg A. Hodgkin lymphoma cell lines are characterized by a specific miRNA expression profile. *Neoplasia* 2009; 11: 167-176 [PMID: 19177201]
- 19 Sun Q, Zhang Y, Yang G, Chen X, Zhang Y, Cao G, Wang J, Sun Y, Zhang P, Fan M, Shao N, Yang X. Transforming growth factor-beta-regulated miR-24 promotes skeletal muscle differentiation. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: 2690-2699 [PMID: 18353861 DOI: 10.1093/nar/gkn032]
- 20 Gu Z, Eleswarapu S, Jiang H. Identification and characterization of microRNAs from the bovine adipose tissue and mammary gland. *FEBS Lett* 2007; 581: 981-988 [PMID: 17306260 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.01.081]
- 21 Kim J, Cho IS, Hong JS, Choi YK, Kim H, Lee YS. Identification and characterization of new microRNAs from pig. *Mamm Genome* 2008; 19: 570-580 [PMID: 18548309 DOI: 10.1007/s00335-008-9111-3]
- 22 曹亚. 细胞周期与肿瘤. 国外医学(生理、病理科学与临床分册) 2002; 22: 103-105
- 23 Chhabra R, Dubey R, Saini N. Cooperative and individualistic functions of the microRNAs in the miR-23a~27a~24-2 cluster and its implication in human diseases. *Mol Cancer* 2010; 9: 232 [PMID: 20815877 DOI: 10.1186/1476-4598-9-232]
- 24 Chen L, Zhang A, Li Y, Zhang K, Han L, Du W, Yan W, Li R, Wang Y, Wang K, Pu P, Jiang T, Jiang C, Kang C. MiR-24 regulates the proliferation and invasion of glioma by ST7L via β -catenin/Tcf-4 signaling. *Cancer Lett* 2013; 329: 174-180 [PMID: 23142218 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.025]
- 25 Lal A, Navarro F, Maher CA, Maliszewski LE, Yan N, O'Day E, Chowdhury D, Dykxhoorn DM, Tsai P, Hofmann O, Becker KG, Gorospe M, Hide W, Lieberman J. miR-24 Inhibits cell proliferation by targeting E2F2, MYC, and other cell-cycle genes via binding to "seedless" 3'UTR microRNA recognition elements. *Mol Cell* 2009; 35: 610-625 [PMID: 19748357 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.08.020]
- 26 Lal A, Kim HH, Abdelmohsen K, Kuwano Y, Pullmann R, Srikantan S, Subrahmanyam R, Martindale JL, Yang X, Ahmed F, Navarro F, Dykxhoorn D, Lieberman J, Gorospe M. p16(INK4a) translation suppressed by miR-24. *PLoS One* 2008; 3: e1864 [PMID: 18365017]
- 27 Mishra PJ, Song B, Mishra PJ, Wang Y, Humeniuk R, Banerjee D, Merlino G, Ju J, Bertino JR. MiR-24 tumor suppressor activity is regulated independent of p53 and through a target site polymorphism. *PLoS One* 2009; 4: e8445 [PMID: 20041160 DOI: 10.1371/journal.pone.0008445]
- 28 Qin W, Shi Y, Zhao B, Yao C, Jin L, Ma J, Jin Y. miR-24 regulates apoptosis by targeting the open reading frame (ORF) region of FAF1 in cancer cells. *PLoS One* 2010; 5: e9429 [PMID: 20195546 DOI: 10.1371/journal.pone.0009429]
- 29 Takagi S, Nakajima M, Kida K, Yamaura Y, Fukami T, Yokoi T. MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4alpha, modulating the expression of metabolic enzymes and cell cycle. *J Biol Chem* 2010; 285: 4415-4422 [PMID: 20018894 DOI: 10.1074/jbc.M109.085431]
- 30 Fukuda Y, Kawasaki H, Taira K. Exploration of human miRNA target genes in neuronal differentiation. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2005; (49): 341-342 [PMID: 17150773 DOI: 10.1093/nass/49.1.341]
- 31 Li Z, Hassan MQ, Volinia S, van Wijnen AJ, Stein JL, Croce CM, Lian JB, Stein GS. A microRNA signature for a BMP2-induced osteoblast lineage commitment program. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13906-13911 [PMID: 18784367 DOI: 10.1073/pnas.0804438105]
- 32 Oskowitz AZ, Lu J, Penforis P, Ylostalo J, McBride J, Flemington EK, Prockop DJ, Pochampally R. Human multipotent stromal cells from bone marrow and microRNA: regulation of differentiation and leukemia inhibitory factor expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 18372-18377 [PMID: 19011087 DOI: 10.1073/pnas.0809807105]
- 33 孙鹏. miR-24在人骨髓间充质干细胞成骨分化中的作用机制研究. 天津: 天津医科大学, 2012
- 34 Long XD, Yao JG, Zeng Z, Ma Y, Huang XY, Wei ZH, Liu M, Zhang JJ, Xue F, Zhai B, Xia Q. Polymorphisms in the coding region of X-ray repair complementing group 4 and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 171-181 [PMID: 23390017 DOI: 10.1002/hep.26311]
- 35 Martin EC, Elliott S, Rhodes LV, Antoon JW, Fewell C, Zhu Y, Driver JL, Jodari-Karimi M, Taylor CW, Flemington EK, Beckman BS, Collins-Burow BM, Burow ME. Preferential star strand biogenesis of pre-miR-24-2 targets PKC-alpha and suppresses cell survival in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2014; 53: 38-48 [PMID: 22911661 DOI: 10.1002/mc.21946]
- 36 Hatziapostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, Drakaki A, Poultsides GA, Jaeger SA, Ogata H, Karin M, Struhl K, Hadzopoulou-Cladaras

- M, Iliopoulos D. An HNF4 α -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell* 2011; 147: 1233-1247 [PMID: 22153071 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.043]
- 37 Gougelet A, Colnot S. MicroRNA-feedback loop as a key modulator of liver tumorigenesis and inflammation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 440-444 [PMID: 23382622 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.440]
 - 38 Liu X, Wang T, Wakita T, Yang W. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology* 2010; 398: 57-67 [PMID: 20006370 DOI: 10.1016/j.virol.2009.11.036]
 - 39 Oda Y, Nakajima M, Mohri T, Takamiya M, Aoki Y, Fukami T, Yokoi T. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in human liver is regulated by miR-24. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 260: 222-231 [PMID: 22387692]
 - 40 黄力, 韩中博, 樊军卫, 彭志海. MicroRNA-24在肝癌肝移植术后肿瘤复发中的作用机制研究. 2012中国器官移植大会(福建厦门), 2012: 1
 - 41 罗瑞虹, 赵志新, 周旭毓, 崇雨田, 姚集鲁. 中国人群HBV感染与原发性肝癌关系病例对照研究的Meta分析. *热带医学杂志* 2005; 5: 419-423, 449
 - 42 彭仙娥, 林建银, 林万松, 林旭. 中国人群HBV和HCV双重感染与肝细胞癌关系的Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 89-92, 104
 - 43 周旭毓, 方积乾. Gibbs抽样在HBV、HCV感染与肝癌关系的病例-对照研究meta分析中的应用. *中山大学学报(医学科学版)* 2002; 23: 165-169
 - 44 梁英. 芳香烃受体核易位蛋白ARNT对肝癌生长和侵袭转移的影响. 上海: 复旦大学, 2009
 - 45 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506]
 - 46 Tchernitsa O, Kasajima A, Schäfer R, Kuban RJ, Ungethüm U, Györfy B, Neumann U, Simon E, Weichert W, Ebert MP, Röcken C. Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression. *J Pathol* 2010; 222: 310-319 [PMID: 20726036]
 - 47 陈宗科, 秦蓉, 储婧, 王娜娜. miR-24和miR-22在胃癌中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2013; 48: 167-171
 - 48 Ding Y, Le XP, Zhang QX, Du P. Methylation and mutation analysis of p16 gene in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 423-426 [PMID: 12632489]
 - 49 Kanyama Y, Hibi K, Nakayama H, Kodera Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Detection of p16 promoter hypermethylation in serum of gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2003; 94: 418-420 [PMID: 12824886 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01457.x]
 - 50 Bjørling-Poulsen M, Seitz G, Guerra B, Issinger OG. The pro-apoptotic FAS-associated factor 1 is specifically reduced in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2003; 23: 1015-1023 [PMID: 12963981]
 - 51 Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456 [PMID: 2046748 DOI: 10.1038/351453a0]
 - 52 Tullo A, D'Erchia AM, Sbisà E. Methods for screening tumors for p53 status and therapeutic exploitation. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 289-301 [PMID: 12779005 DOI: 10.1586/14737159.3.3.289]
 - 53 Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408: 307-310 [PMID: 11099028 DOI: 10.1038/35042675]
 - 54 Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 531-539 [PMID: 2832726]
 - 55 Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 1290-1297 [PMID: 15741182]
 - 56 郭艳, 刘佳, 尚超, 孙开来, 富伟能. 喉癌中MicroRNA-24(miR-24)转录后下调炎症因子S100A8的表达并促进Hep2细胞侵袭. 中国遗传学会第八次代表大会暨学术讨论会(中国重庆), 2008: 1
 - 57 Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9: 189-198 [PMID: 16530703 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025]
 - 58 Liu X, Wang A, Heidbreder CE, Jiang L, Yu J, Kolokythas A, Huang L, Dai Y, Zhou X. MicroRNA-24 targeting RNA-binding protein DND1 in tongue squamous cell carcinoma. *FEBS Lett* 2010; 584: 4115-4120 [PMID: 20816961 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.08.040]
 - 59 Lin SC, Liu CJ, Lin JA, Chiang WF, Hung PS, Chang KW. miR-24 up-regulation in oral carcinoma: positive association from clinical and in vitro analysis. *Oral Oncol* 2010; 46: 204-208 [PMID: 20138800 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.12.005]
 - 60 van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18255-18260 [PMID: 17108080 DOI: 10.1073/pnas.0608791103]
 - 61 Khan AA, Betel D, Miller ML, Sander C, Leslie CS, Marks DS. Transfection of small RNAs globally perturbs gene regulation by endogenous microRNAs. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 549-555 [PMID: 19465925 DOI: 10.1038/nbt0709-671a]
 - 62 Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, Gupta SK, Lorenzen J, Hartmann D, Galuppo P, Kneitz S, Pena JT, Sohn-Lee C, Loyer X, Soutschek J, Brand T, Tuschl T, Heineke J, Martin U, Schulte-Merker S, Ertl G, Engelhardt S, Bauersachs J, Thum T. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 720-730 [PMID: 21788589]
 - 63 李东峰. MicroRNA-24抑制低氧诱导心肌细胞凋亡的初步研究. 上海: 第二军医大学, 2009

- 64 Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, Usheva A, Izumo S. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. *Circ Res* 2000; 87: 118-125 [PMID: 10903995 DOI: 10.1161/01.RES.87.2.118]
- 65 Robertson JD, Orrenius S. Molecular mechanisms of apoptosis induced by cytotoxic chemicals. *Crit Rev Toxicol* 2000; 30: 609-627 [PMID: 11055838 DOI: 10.1080/10408440008951122]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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.

人参多糖注射液对胃癌细胞SGC-7901凋亡的诱导作用及机制

黄 靓, 李国庆, 毛振江, 谷 苗

■背景资料

恶性肿瘤的发生与发展与肿瘤细胞的增殖与凋亡密切相关, 细胞凋亡具有负向调节作用, 促进细胞凋亡可有效抑制肿瘤生长。如何诱导肿瘤细胞凋亡已成为抗肿瘤治疗的新方向。

黄靓, 李国庆, 毛振江, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

谷苗, 南华大学附属第二医院急诊科 湖南省衡阳市 421001

黄靓, 硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 黄靓与李国庆对此文所作贡献均等; 此课题由黄靓设计; 李国庆教授指导; 研究过程由黄靓与毛振江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄靓提供; 数据分析由黄靓与谷苗完成; 本论文写作由黄靓与李国庆完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科. ligq1970@163.com 电话: 0734-8899977

收稿日期: 2014-09-17 修回日期: 2014-10-08

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Ginseng polysaccharide injection induces apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cells

Liang Huang, Guo-Qing Li, Zhen-Jiang Mao, Miao Gu

Liang Huang, Guo-Qing Li, Zhen-Jiang Mao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Miao Gu, Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-09-17 Revised: 2014-10-08

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To investigate the apoptosis-inducing effect of ginseng polysaccharide injection in gastric carcinoma SGC-7901 cells and the possible mechanism involved.

METHODS: SGC-7901 cells were treated with different concentrations (0, 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 $\mu\text{L/mL}$) of ginseng polysaccharide injection for different durations (24, 48 or 72 h). Cell apoptosis was assessed by flow cytometry, and protein expression of Bax and Bcl-2 was determined by Western blot.

RESULTS: Ginseng polysaccharide injection significantly induced the apoptosis of SGC-7901 cells *in vitro* in a dose- and time-dependent manner. Treatment with ginseng polysaccharide injection significantly increased Bax protein expression and Bax/Bcl-2 ratio, and reduced Bcl-2 protein expression in a dose- and time-dependent manner.

CONCLUSION: Ginseng polysaccharide injection is able to induce apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cells possibly by regulating Bax and Bcl-2 protein expression.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ginseng polysaccharide injection; Gastric carcinoma; Apoptosis; Bax; Bcl-2

Huang L, Li GQ, Mao ZJ, Gu M. Ginseng polysaccharide injection induces apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5114-5117 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5114.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5114>

摘要

目的: 人参多糖注射液对胃癌细胞SGC-7901凋亡的诱导作用及机制。

方法: 采用不同浓度(0、12.5、25.0、50.0、100.0 $\mu\text{L/mL}$)、不同时间(24、48、72 h)人参多糖注射液处理SGC-7901细胞, 分别采用流式细胞仪及Western blot检测细胞凋亡及Bax、Bcl-2蛋白表达。

结果: 人参多糖注射液对SGC-7901细胞体外凋亡具有显著的促进作用, 并呈现剂量及时间依赖性。人参多糖注射液处理后, SGC-7901细胞Bax蛋白表达及Bax/Bcl-2蛋白表达比值显著升高, Bcl-2蛋白表达显著降低, 并呈现剂量及时间依赖性。

■同行评议者

王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

结论: 人参多糖注射液可诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡, 调节凋亡相关基因*Bax*、*Bcl-2*表达是其可能作用机制。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 人参多糖注射液; 胃癌; 凋亡; *Bax*; *Bcl-2*

核心提示: 本研究采用流式细胞仪及Western blot检测人参多糖注射液处理后胃癌细胞凋亡及*Bax*、*Bcl-2*蛋白表达。提示人参多糖注射液通过上调*Bax*表达、下调*Bcl-2*表达, 改善*Bax/Bcl-2*平衡, 这可能是其诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡的重要机制。

黄靓, 李国庆, 毛振江, 谷苗. 人参多糖注射液对胃癌细胞SGC-7901凋亡的诱导作用及机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5114-5117 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5114.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5114>

0 引言

人参多糖(ginseng polysaccharides)是从五加科、人参属多年生草本植物人参(*Panax ginseng* C. A. Mey)中提取出来的高分子葡萄糖, 具有免疫调节、降血压、降血糖等多种生物学活性, 近年来其抗肿瘤作用日益受到关注^[1]。既往研究证实人参多糖注射液可抑制白血病^[2]、非小细胞肺癌^[3]等细胞增殖并诱导其凋亡, 但人参多糖注射液对胃癌细胞凋亡的相关研究尚未见报道。为探讨人参多糖注射液对胃癌细胞的作用, 本研究选用胃癌细胞株SGC-7901为研究对象, 采用体外培养方法, 观察不同浓度、不同时间人参多糖注射液处理对胃癌细胞株SGC-7901凋亡及对*Bax*、*Bcl-2*表达的影响, 旨在为胃癌的临床治疗提供可靠理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人参多糖注射液(长春博奥生化药业有限公司, 国药准字: H22024889); 胃癌细胞株SGC-7901(ATCC细胞库, 美国); 胎牛血清、DEME培养基、PBS缓冲液、胰蛋白酶(Gibco公司); Annexin-V-FITC凋亡试剂盒(Beckman coulter公司); *Bcl-2*、*Bax*单抗(Santa Cruz公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 复苏胃癌细胞株SGC-7901, PBS洗涤3次, 用含有双抗及10%胎牛血清的DMEM培养液重悬细胞, 并于37℃、5%CO₂培养箱

中培养, 收集对数生长期细胞。

1.2.2 细胞凋亡率检测: 收集对数生长期的细胞, DMEM培养基调整细胞浓度为 2×10^5 个/mL, 将细胞加至24孔培养板, 1 mL/孔。将细胞置于37℃、5%CO₂培养箱中培养2 h, 采用不同终浓度人参多糖注射液(12.5、25.0、50.0、100.0 μL/mL)和不同刺激时间(24、48、72 h)对SGC-7901细胞进行预处理, 加入同体积PBS作为空白对照, 每孔设3个复孔, 共5组。细胞置于37℃、5%CO₂培养箱中分别培养, 培养结束后, 800 r/min离心10 min, 弃上清, 流式细胞仪检测细胞凋亡率, 操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.2.3 *Bax*、*Bcl-2*蛋白表达检测: 细胞培养方法如前述, 采用Western blot检测*Bax*、*Bcl-2*蛋白表达。收集不同浓度人参多糖注射液刺激72 h后的细胞, 提取其胞质蛋白, 按标准程序进行Western blot检测。

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析, 所有数据以mean±SD表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 均数比较采用*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人参多糖注射液对SGC-7901细胞体外凋亡率的影响 人参多糖注射液对SGC-7901细胞体外凋亡具有显著的促进作用。在同一时间条件下, 人参多糖注射液浓度越高则SGC-7901凋亡促进作用越明显($P < 0.05$); 在同一浓度条件下, 人参多糖注射液处理时间越长则SGC-7901细胞凋亡促进作用越明显($P < 0.05$)。提示人参多糖注射液对SGC-7901细胞体外凋亡的促进作用呈现显著的剂量依赖性和时间依赖性(表1)。

2.2 人参多糖注射液对SGC-7901细胞*Bax*、*Bcl-2*蛋白表达的影响 人参多糖注射液处理后SGC-7901细胞72 h后, *Bcl-2*蛋白表达显著降低, 其降低程度与人参多糖注射液浓度呈正相关; *Bax*蛋白表达显著升高, 其降低程度与人参多糖注射液浓度呈正相关(表2, 图1)。

2.3 人参多糖注射液对SGC-7901细胞*Bax/Bcl-2*蛋白表达比值的影响 人参多糖注射液对SGC-7901细胞 *Bax/Bcl-2*蛋白表达比值具有显著的促进作用。在同一时间条件下, 人参多糖注射液浓度越高*Bax/Bcl-2*蛋白表达比值越高($P < 0.05$); 在同一浓度条件下, 人参多糖注射液处理时间越长则SGC-7901细胞*Bax/Bcl-2*蛋白表达比值越高($P < 0.05$)。提示人参多糖注射液可上

■ 研发前沿

本团队既往研究证实, *Bax/Bcl-2*比值是决定细胞凋亡的重要因素。人参多糖注射液可抑制白血病、非小细胞肺癌等细胞增殖并诱导其凋亡, 本研究观察人参多糖注射液处理对胃癌细胞株SGC-7901凋亡及对*Bax*、*Bcl-2*表达的影响, 为胃癌的临床治疗提供理论依据。

■ 相关报道

人参多糖可增强机体自身免疫, 还可通过多途径杀灭肿瘤细胞, 其抗肿瘤疗效已从药理及临床等多方面得到证实。范家铭等以鼻咽癌细胞CNE-2为研究对象, 提示人参多糖可能是通过Wnt/ β -catenin通路介导人鼻咽癌细胞CNE-2凋亡。

■ 创新盘点

本研究显示人参与糖注射液处理后可显著促进胃癌细胞SGC-7901凋亡,同时Western blot分析Bax表达的上调及Bcl-2表达的下调, Bax/Bcl-2蛋白表达比值亦显著增加。提示人参与糖注射液通过上调Bax表达、下调Bcl-2表达,改善Bax/Bcl-2平衡,这可能是其诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡的重要机制。

表 1 不同浓度人参与糖注射液对SGC-7901细胞体外凋亡率的影响 (mean ± SD, %)

分组	人参与糖注射液浓度(μL/mL)	24 h	48 h	72 h
对照组	0.0	3.57 ± 0.52	3.62 ± 0.54	3.60 ± 0.57
试验组	12.5	7.21 ± 0.84 ^a	11.45 ± 0.91 ^{ac}	15.34 ± 0.67 ^{ac}
	25.0	13.44 ± 0.67 ^a	17.32 ± 0.76 ^{ac}	22.23 ± 0.72 ^{ac}
	50.0	16.25 ± 0.89 ^a	23.2 ± 0.92 ^{ac}	28.19 ± 0.94 ^{ac}
	100.0	18.217 ± 0.73 ^a	27.11 ± 0.79 ^{ac}	36.54 ± 0.88 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^c*P* < 0.05 vs 24 h试验组。

表 2 凋亡因子表达定量分析结果

指标	对照组	人参与糖注射(μL/mL)			
		12.5	25.0	50.0	100.0
Bax	345.8 ± 37.3	485.6 ± 41.2	584.9 ± 37.8	1003.2 ± 113.4	1472.8 ± 183.5
Bcl-2	956.8 ± 72.6	829.4 ± 46.2	632.4 ± 73.1	423.5 ± 43.6	235.9 ± 33.2
β-actin	689.4 ± 53.2	734.5 ± 62.1	711.2 ± 60.3	702.5 ± 63.1	692.8 ± 60.2

表 3 不同浓度人参与糖注射液对SGC-7901细胞Bax/Bcl-2蛋白表达比值的影响 (mean ± SD)

分组	人参与糖注射液浓度(μL/mL)	24 h	48 h	72 h
对照组	0.0	0.24 ± 0.08	0.25 ± 0.07	0.24 ± 0.07
试验组	12.5	0.36 ± 0.05 ^a	0.47 ± 0.04 ^{ac}	0.68 ± 0.06 ^{ac}
	25.0	0.57 ± 0.09 ^a	0.69 ± 0.06 ^{ac}	1.23 ± 0.09 ^{ac}
	50.0	0.79 ± 0.08 ^a	0.91 ± 0.07 ^{ac}	2.09 ± 0.24 ^{ac}
	100.0	0.97 ± 0.09 ^a	1.13 ± 0.05 ^{ac}	5.76 ± 0.66 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^c*P* < 0.05 vs 24 h试验组。

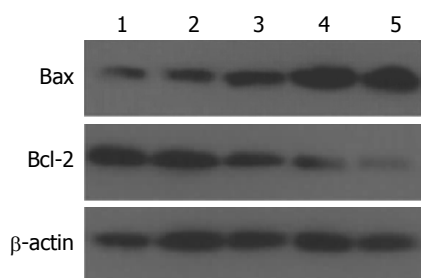


图 1 人参与糖注射液处理后SGC-7901细胞72 h后Bax、Bcl-2蛋白表达。1: 对照组; 2: 12.5 μL/mL人参与糖注射液; 3: 25.0 μL/mL人参与糖注射液; 4: 50.0 μL/mL人参与糖注射液; 5: 100.0 μL/mL人参与糖注射液。

调SGC-7901细胞Bax/Bcl-2蛋白表达比值,并呈现显著的剂量依赖性和时间依赖性(表3)。

3 讨论

细胞凋亡是指细胞在基因调控下进行的自主

性、有序性死亡,是维持细胞内环境稳定的重要机制^[4-7]。与细胞坏死的被动过程不同,细胞凋亡是一个主动过程,并与一系列基因的激活、表达及调控密切相关。恶性肿瘤的发生与发展与肿瘤细胞的增殖与凋亡密切相关,细胞凋亡具有负向调节作用,促进细胞凋亡可有效抑制肿瘤生长^[8-10]。因此,如何诱导肿瘤细胞凋亡已成为抗肿瘤治疗的新方向。

人参与糖作为多效性天然活性物质,不仅可增强机体自身免疫,还可通过多途径杀灭肿瘤细胞,其抗肿瘤疗效已从药化、药理及临床等多方面研究得到证实^[11,12]。范家铭等^[13]以人鼻咽癌细胞CNE-2为研究对象,探讨人参与糖对其凋亡的诱导作用,结果显示人参与糖处理48 h后即可通过激光共聚焦观察到胞核中β-catenin和TCF4表达下调,Western blot结果可见CNE-2细

■ 应用要点

本文对人参与糖注射液可在体外诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡,并呈剂量和时间依赖性,调节凋亡相关基因Bax、Bcl-2表达是其可能作用机制有了更深入的了解。但对人参与糖是否还可诱导其他肿瘤细胞凋亡,其介导途径又是哪些均需进一步深入研究。

胞Bcl-2表达下调, Bax表达上调, 且人参多糖抑制细胞增殖作用呈明显剂量、时间依赖性, 提示人参多糖可能是通过Wnt/ β -catenin通路介导人鼻咽癌细胞CNE-2凋亡。

本研究结果显示, 人参多糖注射液处理后可显著促进胃癌细胞SGC-7901凋亡, 同时还观察到Bax表达的上调及Bcl-2表达的下调, Bax/Bcl-2蛋白表达比值亦显著增加。Bcl-2基因家族包括抑制细胞凋亡基因(*Bcl-2*、*Bcl-XL*、*Bcl-W*)及促进细胞凋亡的基因(*Bax*、*Bcl-Xs*)等, 是调控细胞凋亡的重要组成部分。既往研究^[14]证实, Bax过表达可显著促进细胞凋亡, Bcl-2过表达则显著抑制细胞凋亡。Bax广泛存在于胞质中, 可与Bcl-2形成异源二聚体或自身形成同源二聚体。当Bcl-2过表达时, 大量Bcl-2与Bax结合形成异源二聚体, 使Bax表达降低, 从而抑制细胞凋亡; 相反, 当胞质内Bax过表达时, 则可显著增加自身同源二聚体的形成, 从而促进细胞凋亡。因此, Bax/Bcl-2比值是决定细胞凋亡的重要因素^[15]。由此推测, 人参多糖注射液通过上调Bax表达、下调Bcl-2表达, 改善Bax/Bcl-2平衡, 这可能是其诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡的重要机制。

总之, 人参多糖注射液可在体外诱导胃癌细胞SGC-7901凋亡, 并呈显著的剂量依赖性和时间依赖性, 调节凋亡相关基因*Bax*、*Bcl-2*表达是其可能作用机制。但人参多糖注射液是否还可诱导其他肿瘤细胞凋亡, 其介导途径又是哪些, 这些问题均需进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Yoo DG, Kim MC, Park MK, Park KM, Quan FS, Song JM, Wee JJ, Wang BZ, Cho YK, Compans RW, Kang SM. Protective effect of ginseng polysaccharides on influenza viral infection. *PLoS One* 2012; 7: e33678 [PMID: 22442708 DOI: 10.1371/journal.pone.0033678]
- 2 何轩, 姜蓉, 李静, 左国伟, 雷翠蓉, 王亚平, 王建伟, 陈地龙. 人参多糖注射液体外诱导人白血病细胞株K562增殖抑制及分化. *中国组织工程研究* 2010; 14: 9225-9226
- 3 王媛媛, 吉西他滨. 人参多糖对人非小细胞肺癌A549细胞增殖与凋亡的影响. 武汉: 华中科技大学, 2006
- 4 Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang FT, Zhou TT, Liu B, Bao JK. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif* 2012; 45: 487-498 [PMID: 23030059 DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x]
- 5 Benderska N, Chakilam S, Hogle M, Ivanovska J, Gandesiri M, Schulze-Luhrmann J, Bajbouj K, Croner R, Schneider-Stock R. Apoptosis signalling activated by TNF in the lower gastrointestinal tract-review. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 2248-2258 [PMID: 21605069]
- 6 Li-Weber M. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine. *Cancer Lett* 2013; 332: 304-312 [PMID: 20685036 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.015]
- 7 Hu C, Song G, Zhang B, Liu Z, Chen R, Zhang H, Hu T. Intestinal metabolite compound K of panaxoside inhibits the growth of gastric carcinoma by augmenting apoptosis via Bid-mediated mitochondrial pathway. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 96-106 [PMID: 21323864 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01278.x]
- 8 Wang P, Zhang K, Zhang Q, Mei J, Chen CJ, Feng ZZ, Yu DH. Effects of quercetin on the apoptosis of the human gastric carcinoma cells. *Toxicol In Vitro* 2012; 26: 221-228 [PMID: 22222411 DOI: 10.1016/j.tiv.2011.11.015]
- 9 Zhang L, Tao L, Ruan J, Li W, Wu Y, Yan L, Zhang F, Fan F, Zheng S, Wang A, Lu Y. Xanthatin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma MKN-45 cells. *Planta Med* 2012; 78: 890-895 [PMID: 22532019 DOI: 10.1055/s-00031-1298481]
- 10 Tomioka H, Mukohara T, Kataoka Y, Ekyalongo RC, Funakoshi Y, Imai Y, Kiyota N, Fujiwara Y, Minami H. Inhibition of the mTOR/S6K signal is necessary to enhance fluorouracil-induced apoptosis in gastric cancer cells with HER2 amplification. *Int J Oncol* 2012; 41: 551-558 [PMID: 22614071 DOI: 10.3892/ijo.2012.1485]
- 11 刘江, 冯锐, 郑颖, 陈闻萍. 含多糖类中药抗肿瘤作用的研究进展. *中国药房* 2013; 24: 4497-4500
- 12 王晓敏. 人参多糖药理活性研究进展. *中国社区医师* 2014; 30: 335-336
- 13 范家铭, 刘泽洪, 李静, 王亚平, 杨绿源, 黄江菊. 人参多糖介导Wnt/ β -catenin信号转导诱导人鼻咽癌细胞CNE-2的凋亡. *中国中药杂志* 2013; 38: 3332-3337
- 14 董雅洁, 高维娟. Bcl-2, bax, caspase-3在细胞凋亡中的作用及其关系. *中国老年学杂志* 2012; 32: 4828-4830
- 15 彭昌能, 李国庆, 谷苗. 1, 25-二羟维生素D₃联合塞来昔布对胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响. *医学研究杂志* 2014; 43: 74-78

■同行评价
本文章的科学性、可读性较好。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



加味藿香正气软胶囊对TNBS致小鼠结肠炎模型的抗炎作用

吕耀中, 王正宽, 孙 兰, 郑伟然, 周 军, 王振中, 萧 伟

■背景资料

近年来, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在我国的病例报告明显增加, 发病的年龄段主要在20-50岁之间, 多呈反复发作的慢性病程, 同时与大肠癌的发生率有一定关系。

吕耀中, 王正宽, 孙兰, 郑伟然, 周军, 王振中, 萧伟, 江苏康缘药业股份有限公司中药制药过程新技术国家重点实验室 江苏省连云港市 222001

国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA31090
作者贡献分布: 此课题由萧伟与王振中设计; 动物模型制作和相关指标检测分析由吕耀中、王正宽、孙兰及郑伟然操作完成; 论文写作由吕耀中与周军完成。

通讯作者: 萧伟, 研究员级高级工程师, 222001, 江苏省连云港市海昌南路58号, 江苏康缘药业股份有限公司中药制药过程新技术国家重点实验室。wzhzh-nj@163.net

电话: 0518-81152337 传真: 0518-81152327

收稿日期: 2014-08-27 修回日期: 2014-09-25

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules in a mouse model of TNBS-induced colitis

Yao-Zhong Lv, Zheng-Kuan Wang, Lan Sun, Wei-Ran Zheng, Jun Zhou, Zhen-Zhong Wang, Wei Xiao

Yao-Zhong Lv, Zheng-Kuan Wang, Lan Sun, Wei-Ran Zheng, Jun Zhou, Zhen-Zhong Wang, Wei Xiao, State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, Lianyungang 222001, Jiangsu Province, China

Supported by: International S&T Cooperation Program of China (ISTCP), No. 2013DFA31090

Correspondence to: Wei Xiao, Senior Engineer, State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, 58 Haichang South Road, Lianyungang 222001, Jiangsu Province, China. wzhzh-nj@163.net

Received: 2014-08-27 Revised: 2014-09-25

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules (JWHXZQ) in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induced colitis and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Fifty female Balb/c mice were randomly divided into five groups: a control group, a model group, and low-, medium-, and high-dose JWHXZQ groups (0.234, 0.468, and 0.936 g/kg).

TNBS/ethanol was administered intracolonicallly to induce colitis in mice, and the corresponding drug was given by intragastric administration for 7 d at the same time. Disease activity index (DAI) was scored daily. Mice was killed on the 7th day, and the histopathological score for each mouse colon was evaluated. Serum NO level and the content of myeloperoxidase (MPO) in colonic tissue were measured. The levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ in colonic tissue were also measured.

RESULTS: Compared with the model group, DAI scores, pathological scores, serum levels of NO, and the levels of MPO and cytokines including IL-1 β , IL-6, IL-12 and TNF- α in the colon were significantly decreased in the medium- and high-dose JWHXZQ groups. In the low-dose JWHXZQ group, serum level of NO as well as IL-1 β and IL-6 levels in the colon were also significantly reduced compared with the model group.

CONCLUSION: JWHXZQ has appreciated therapeutic effects against TNBS-induced colitis in mice, possibly *via* mechanisms related to the inhibition of inflammatory factors and associated immune response pathways.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules; 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; Colitis; Inflammatory factor

Lv YZ, Wang ZK, Sun L, Zheng WR, Zhou J, Wang ZZ, Xiao W. Anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules in a mouse model of TNBS-induced colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5118-5123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5118.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5118>

摘要

目的: 研究加味藿香正气软胶囊(Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsule, JWHXZQ)对三

■同行评议者
牛英才, 研究员,
齐齐哈尔医学院
医药科学研究所

硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导小鼠结肠炎模型的抗炎作用及其机制。

方法: 将50只Balb/c♀小鼠随机分为对照组、模型组、JWHXZQ低、中、高剂量(0.234、0.468、0.936 g/kg)组。采用TNBS/乙醇灌肠制作小鼠结肠炎模型,同时开始每天*ig*给药,连续7 d。每天进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分,7 d后处死小鼠,对各组小鼠结肠进行组织病理学评分,检测血清中NO水平、结肠组织中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)含量及白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 等促炎性细胞因子水平。

结果: 与模型组比较, JWHXZQ中、高剂量组治疗可显著降低TNBS结肠炎小鼠的DAI评分和病理学评分,降低小鼠血清中NO水平,同时还显著降低结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12和TNF- α 等促细胞因子水平; JWHXZQ低剂量组也能显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中IL-1 β 和IL-6水平。

结论: JWHXZQ对TNBS诱导的小鼠结肠炎具有一定治疗作用,其机制可能与抑制促炎性细胞因子产生及相关免疫应答通路而发挥作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 加味藿香正气软胶囊; 三硝基苯磺酸; 结肠炎; 炎症因子

核心提示: 加味藿香正气软胶囊对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid)致小鼠结肠炎模型具有一定的治疗作用,能显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中过氧化物酶(myeloperoxidase)含量、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)- α 等细胞因子的水平。

吕耀中, 王正宽, 孙兰, 郑伟然, 周军, 王振中, 萧伟. 加味藿香正气软胶囊对TNBS致小鼠结肠炎模型的抗炎作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5118-5123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5118.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5118>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包

括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种病因尚不明确的非特异性肠道炎症性疾病,临床表现为腹痛、腹泻、黏液血便,甚至出现一些全身并发症。根据文献报道,近年来,IBD在以往高发病率的西方国家趋于稳定,而在中国等亚洲发展中国家发病率逐年增高,近10年的病例数上升了3.08倍,IBD已成为我国消化科的常见病^[1,2]。

目前西药治疗IBD的主要药物,如氨基水杨酸类和糖皮质激素类药物,以缓解症状为主,不良反应大、容易复发;而中药治疗IBD具有标本兼治,不易产生耐药和不良反应的特点,受到越来越多的关注。因此从传统中药中寻找IBD治疗药物具有十分重要意义。加味藿香正气软胶囊(Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsule, JWHXZQ)是由藿香正气散改变剂型而来,组方源自宋代官方太医局主持编写的《太平惠民和剂局方》卷之二治伤寒。其在藿香正气方基础上增加生姜、大枣两味中药用于调和脾胃,具有解表化湿,理气和中的功效。临床用于外感风寒,内伤湿滞证,症见头痛昏重,胸膈痞闷,脘腹胀痛,呕吐泄泻等症。现代研究显示,藿香正气方具有镇痛、止泻、抗菌和调节细胞免疫功能等多方面作用^[3-6]。本实验通过2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠结肠炎模型,研究JWHXZQ对本模型小鼠的体内抗炎作用,并探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 Balb/c♀小鼠, SPF级, 6-8周龄, 体质量18-20 g, 购自扬州大学比较医学中心, 动物合格证号: SCXK(苏)2012-0004。使用许可证号: SYXK(苏)2013-0022, 在标准饲养条件下进行饲养。JWHXZQ(批号: 130705)购自江苏康缘药业股份有限公司; TNBS(批号: SLBG2566V)、NO检测试剂盒(批号: BCBM5464V)购自美国Sigma-Aldrich公司; 小鼠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)检测试剂盒(批号: 20131101)、隐血检测试剂盒(批号: 20130729)购自南京建成生物工程研究所; 干扰素(interferon, IFN)- γ 、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 检测试剂盒(批号: CNT0004229940)购自美国Bio-rad公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号: 20131203)购自上海碧云天生物技术有限公司; 其他化学试剂

■研发前沿
目前, 西医治疗IBD的药物作用范围窄, 不良反应较大, 复发率高, 而在中医理论指导下的中药治疗, 因其对症下药, 疗效确切, 耐药性小、不良反应少等特点受到越来越多的关注。

■相关报道
现代研究显示, 藿香正气具有镇痛、止泻、抗菌和调节细胞免疫功能等多方面作用; 近年来也有文献报道, 藿香正气具有肠屏障功能保护作用, 对腹泻型肠易激综合征也有一定的治疗作用, 其具体作用机制还有待进一步研究。

■ 创新盘点

目前只有少量临床研究,报道藿香正气对IBD有一定治疗作用,尚未有采用IBD动物模型评价其体内抗炎作用的报道。本研究通过公认的动物IBD模型,对加味藿香正气软胶囊的体内抗炎作用进行了综合评价研究。

表 1 各组小鼠DAI及病理学评分 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	剂量(g/kg)	DAI评分	病理学评分
对照组	-	0.20 $\pm$ 0.30	0.06 $\pm$ 0.18
模型组	-	5.60 $\pm$ 2.42 ^b	6.67 $\pm$ 4.55 ^b
JWHXZQ组	0.234	3.70 $\pm$ 2.48	3.30 $\pm$ 2.71
	0.468	1.70 $\pm$ 0.82 ^d	2.78 $\pm$ 1.54 ^c
	0.936	0.70 $\pm$ 0.67 ^d	1.81 $\pm$ 1.43 ^d

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。DAI: 疾病活动指数; JWHXZQ: 加味藿香正气软胶囊。

均为分析纯; BS224S电子天平购自北京赛多利斯科学仪器有限公司; 5804R冷冻离心机购自德国Eppendorf公司; Bio-plex 200悬液芯片系统购自美国Bio-rad公司; FlexStation 3多功能酶标仪购自美国Molecular Devices公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和造模: 全部Balb/c小鼠随机分为5组, 分别为乙醇对照组、TNBS模型组和JWHXZQ低、中、高剂量组, 每组10只。灌肠前12 h小鼠禁食不禁水。TNBS模型组和JWHXZQ各剂量组小鼠参照文献方法建立结肠炎模型^[7], 小鼠乙醚麻醉后, 以软管插入肛门约4 cm处, 缓慢注入100 μ L含2 mg TNBS的400 mL/L乙醇溶液, 倒置约60 s。对照组小鼠以等量400 mL/L乙醇溶液灌肠。

1.2.2 各组给药: 造模当天开始给药, JWHXZQ低、中、高剂量组(0.234、0.468、0.936 g/kg)小鼠每天*ig*给药20 mL/kg(溶解于0.5%羧甲基纤维素钠溶液)1次, 连续7 d, 乙醇对照组和模型组给予相同体积0.5%羧甲基纤维素钠溶液。最后1次给药后2 h, 摘眼取血, 3500 r/min离心10 min取血清, 断颈处死小鼠, 迅速取结肠组织, 在预冷的生理盐水中冲洗干净后分为两份, 将其中一份冻存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中, 用于后续实验; 另一份结肠组织, 用于制作组织病理学切片。

1.2.3 检测指标: 疾病活动指数(disease activity index, DAI): 参考文献[8]方法, 观察造模后小鼠体重变化(体重减轻率)、大便性状(大便是否成行)、便血情况(采用隐血测试盒测定), 对小鼠进行DAI评分。结肠组织病理学: 取小鼠结肠用40 g/L甲醛溶液固定, 常规取材, 脱水, 石蜡包埋。切片经HE染色, 光学显微镜下观察, 结肠黏膜受损的范围、程度及炎细胞浸润的情况, 参考文献[9]评判标准, 采用双盲法进行组织病

理学评分。血清NO含量: 取血清, 严格按照试剂盒说明书操作测定。结肠MPO含量: 取小鼠结肠组织, 用0.01 mol/L的PBS(pH 7.4, 含2%蛋白酶抑制剂、1%Triton X-100和0.1%二硫苏糖醇), 在冰浴下制成10%组织匀浆, 4 $^{\circ}$ C, 4000 r/min, 离心10 min, 取上清保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。严格按试剂盒说明用酶标仪检测结肠组织匀浆中MPO的含量, BCA法检测蛋白浓度。结肠IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 含量: 取10%结肠组织匀浆, 严格按照试剂盒说明书操作测定。

统计学处理 所有数据均以mean $\pm$ SD表示, 采用SPSS14.0软件进行统计学分析, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

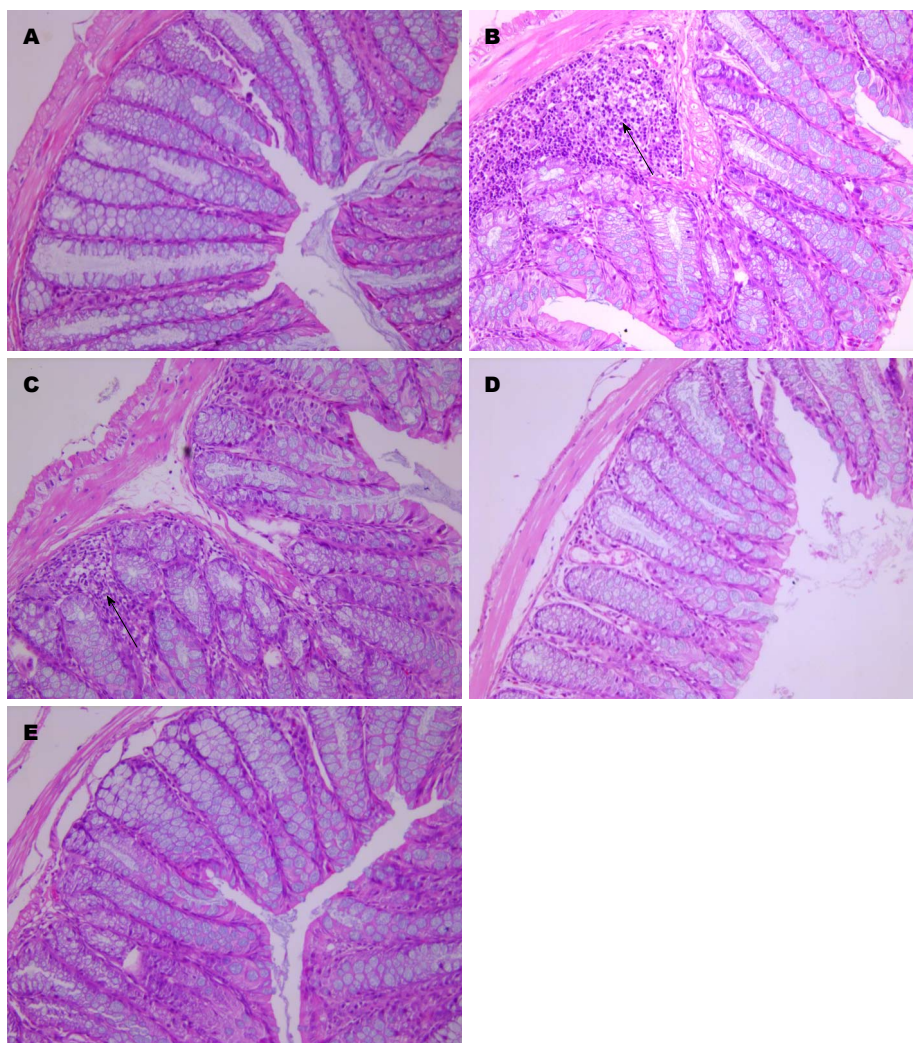
2 结果

2.1 动物一般情况及DAI评分 与对照组比较, 各组小鼠在TNBS灌肠后第2天开始有腹泻, 可见稀便甚至有便血出现, 体质量明显下降, 同时伴有毛发蓬松、懒动等行为, 其DAI评分显著升高; 与模型组比较, JWHXZQ治疗组动物第3天症状开始减轻, 饮食、活动逐渐增加, JWHXZQ中、高剂量组给药7 d后, DAI评分均显著降低($P < 0.01$)(表1)。

2.2 结肠组织病理学 HE染色小鼠结肠组织: 对照组小鼠结肠组织结构完整, 固有层分布少量淋巴细胞, 杯状细胞丰富, 腺管结构正常, 无炎性细胞浸润; 与对照组比较, 模型组小鼠结肠有溃疡形成, 固有层基层明显增厚, 杯状细胞减少, 腺体破坏增加, 大量炎症细胞浸润至肌层; 与模型组比较, JWHXZQ给药后, 小鼠结肠黏膜病理损伤明显减轻, 部分动物结肠黏膜间质有轻度水肿和少量淋巴细胞浸润, 其中, JWHXZQ中、高剂量组均可显著改善小鼠结肠的病理状态($P < 0.05$, $P < 0.01$), 使炎症程度减轻(表1, 图1)。

2.3 血清NO含量 与对照组比较, 模型组小鼠血清NO含量显著升高; 与模型组比较, JWHXZQ低、中、高剂量组均能使小鼠血清NO含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)(表2)。

2.4 结肠MPO含量 与对照组比较, 模型组小鼠结肠中MPO含量显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, JWHXZQ各剂量组给药后, 小鼠结肠中MPO含量降低, 其中JWHXZQ中、高剂量组能显著降低结肠中MPO含量($P < 0.01$)(表2)。



■应用要点
藿香正气方具有上千年的临床应用历史, 其临床疗效确切, 本文探索其对IBD动物模型的治疗作用, 为其临床治疗IBD提供了理论支持, 也为传统中药复方深入开发提供新的研究思路。

图 1 各组小鼠结肠组织病理改变($\times 200$). A: 正常组; B: 模型组, 箭头所示为大量炎性细胞浸润; C: JWHXZQ低剂量(0.234 g/kg), 箭头所示为部分动物结肠黏膜间质有少量淋巴细胞浸润; D: JWHXZQ中剂量(0.468 g/kg); E: JWHXZQ高剂量(0.936 g/kg).

表 2 对小鼠结肠组织中MPO及血清中NO含量的影响
($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	剂量(g/kg)	MPO(μ g/g)	NO(μ mol/L)
对照组	-	0.087 $\pm$ 0.032	9.34 $\pm$ 3.54
模型组	-	0.129 $\pm$ 0.029 ^b	21.74 $\pm$ 9.08 ^b
JWHXZQ组	0.234	0.105 $\pm$ 0.037	12.21 $\pm$ 5.43 ^c
	0.468	0.090 $\pm$ 0.030 ^d	8.83 $\pm$ 2.76 ^d
	0.936	0.094 $\pm$ 0.019 ^d	9.81 $\pm$ 5.92 ^d

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. MPO: 髓过氧化物酶; NO: 一氧化氮; JWHXZQ: 加味藿香正气软胶囊.

2.5 结肠IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 的水平 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织IL-1 β 、IL-6、IL-12(p40)、TNF- α 、IFN- γ 水平显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, JWHXZQ

各剂量组给药后, 均能使小鼠结肠中IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 水平降低, 其中JWHXZQ低、中、高剂量组均能够显著降低IL-1 β 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)和IL-6水平($P < 0.01$); JWHXZQ中、高剂量组能够显著降低IL-12水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)和TNF- α 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$); 但与模型组比较, JWHXZQ各剂量组对IFN- γ 水平的影响差异无统计学意义(表3).

3 讨论

目前IBD的发病原因及机制尚不十分清楚, 一般认为可能与遗传、环境、感染、免疫等多种因素相关. 其中免疫因素在其发病过程中起着极其重要的作用, 尤其肠道免疫系统的调节异常, 已成为IBD相关研究的热点.

■ 名词解释

IBD: 是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的统称; UC和CD的主要区别在于炎症发生的位置和炎症本身的不同。CD可影响到消化系统的任何部分, 从口腔至肛门都有可能发生跳跃性病变, 多发于回肠末端。而UC的发病仅限于结肠和直肠部分。

表 3 对小鼠结肠组织中IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 含量的影响 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	剂量(g/kg)	IL-1 β (ng/g)	IL-6(ng/g)	IL-12(ng/g)	TNF- α (ng/g)	IFN- γ (pg/g)
对照组	-	47.0 $\pm$ 11.0	0.142 $\pm$ 0.042	7.62 $\pm$ 2.94	4.27 $\pm$ 1.11	43.1 $\pm$ 24.5
模型组	-	159.9 $\pm$ 74.8 ^b	5.383 $\pm$ 2.224 ^b	46.37 $\pm$ 22.44 ^b	17.95 $\pm$ 8.28 ^b	140.5 $\pm$ 62.8 ^b
JWHXZQ组	0.234	105.2 $\pm$ 37.4 ^c	2.664 $\pm$ 1.476 ^d	31.42 $\pm$ 14.39	13.10 $\pm$ 5.41	120.0 $\pm$ 52.4
	0.468	98.7 $\pm$ 34.1 ^d	1.125 $\pm$ 0.801 ^d	29.06 $\pm$ 12.59 ^c	10.98 $\pm$ 4.23 ^c	111.7 $\pm$ 68.7
	0.936	93.8 $\pm$ 21.7 ^d	0.392 $\pm$ 0.236 ^d	23.52 $\pm$ 11.3 ^d	6.78 $\pm$ 2.43 ^d	99.9 $\pm$ 56.0

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ 。

细胞因子在机体免疫应答中具有重要作用, 肠道炎症的启动在很大程度上可能与促炎性细胞因子的大量产生有关, 导致炎症面积扩大和炎症递质、破坏性酶类、自由基分泌增加, 发展成为组织损伤的急性炎症。本研究检测了结肠中主要促炎性细胞因子的含量变化, 如IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 等, 其生物学性质有许多相似之处, 能够刺激T细胞活化, 促进B细胞增殖和分泌抗体, 介导肠道炎症反应。他们具体作用略有不同, IL-1 β 主要在细胞免疫激活中发挥调节作用; IL-6能够诱导急性期蛋白合成, 而且是辅助性T细胞(helper T cell, Th)17分化启动过程中具有重要作用; TNF- α 在黏膜炎症中起主导作用, 可引起细胞损伤; IL-12能促进幼稚T细胞向Th1细胞分化, 而Th1细胞可以分泌IFN- γ 、IL-2等炎性细胞因子, 介导细胞毒和局部炎症有关的免疫应答, 辅助抗体生成, 参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的发生^[10-12]。

另外, 本研究还检测了结肠中MPO和血清中NO含量等炎症指标变化。MPO是由中性粒细胞、单核细胞和某些组织的巨噬细胞分泌的含血红素辅基的血红素蛋白酶, 其含量的变化可以反映中性粒细胞在组织中的变化, 间接代表炎症在组织中的存在。因此, 检测MPO的水平可以衡量组织炎症的程度^[13], NO是一种相对稳定的气体自由基, 在机体许多生理、病理过程中起着关键作用。在炎症进展期, 诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)产生大量的NO, 一方面通过伴随产生的自由基损伤组织, 另一方面激活机体免疫杀伤细胞活性, 并通过增强细胞毒性作用, 从而造成组织的损伤^[14]。

本研究采用TNBS诱导小鼠产生结肠炎模型, TNBS是一种弱有机酸, 属于半抗原, 当与组织蛋白等结合后, 形成全抗原, 就可以诱发机体的免疫反应, 是一种常用的免疫介导IBD动物模

型。本研究发现, 模型组小鼠在TNBS/乙醇灌肠后出现明显的腹泻、血便及体质量减轻, 结肠组织病理损伤严重, 镜下可见结肠黏膜溃疡形成和大量炎性细胞浸润, 其DAI评分、病理评分均显著升高; 检测发现模型组小鼠血清中NO含量、结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 等促炎性细胞因子水平均比对照组显著升高, 说明已成功复制了小鼠结肠炎模型, 与文献报道IBD模型结肠黏膜局部免疫功能紊乱一致^[15]。而JWHXZQ给药治疗7 d后, 可明显减轻动物的消化道症状和结肠黏膜病理损伤, 显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12和TNF- α 等细胞因子的水平。以上研究结果表明, JWHXZQ可能通过抑制肠道中促炎性细胞因子等炎症介质的产生, 来降低IBD模型动物体内的炎症反应, 进而使病情得到缓解。这也为藿香正气方等传统中医经典名方的深入开发用于IBD治疗提供了一些新的思路。

总之, JWHXZQ对TNBS致小鼠结肠炎模型具有一定的治疗作用, 其体内抗炎作用机制可能与抑制促炎性细胞因子的产生有关, 调节免疫应答的具体分子机制有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 温忠慧. 炎症性肠病流行病学研究进展. 胃肠病学 2013; 1: 48-51
- 2 胡仁伟, 欧阳钦, 陈曦, 常玉英, 白爱平, 王瑞华, 张虎. 近15年我国炎症性肠病文献分析. 胃肠病学 2007; 2: 74-77
- 3 黄德彬, 余昭芬, 胡泽华. 藿香正气口服液对吗啡依赖大鼠戒断症状的影响. 中成药 2003; 6: 46-49
- 4 杨强, 王东旭, 刘启泉, 韩玉山, 王垂杰. 藿香正气滴丸治疗急性胃炎外邪犯胃型多中心临床观察. 天津中医药 2012; 1: 13-16
- 5 何颖辉, 罗晓健, 钱星文, 王珏, 吴志鹏, 吕爱平. 藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响. 中国中药杂志 2007; 22: 2397-2400
- 6 李丹, 吕妍, 唐方. 藿香正气提取物对腹泻型肠易激综合征大鼠免疫功能的调节作用. 中草药 2009; 3:

- 440-442
- 7 Sutton TL, Zhao A, Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, Urban JF, Shea-Donohue T. Anti-Inflammatory mechanisms of enteric *Heligmosomoides polygyrus* infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun* 2008; 76: 4772-4782 [PMID: 18644879 DOI: 10.1128/IAI.00744-07]
- 8 Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, Hayashi T, Leider-Trejo L, Lee J, Leoni LM, Raz E. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1428-1441 [PMID: 11984528 DOI: 10.1053/gast.2002.32994]
- 9 Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, Mencarelli A, Palazzetti B, Federici B, Rabinovich GA, Morelli A. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1381-1394 [PMID: 12730878 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00267-1]
- 10 唐齐林, 周国华, 王为. TNF- α 、IL-6在炎症性肠病发病机制中的研究进展. *医学综述* 2014; 7: 1174-1176
- 11 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠组织细胞因子TNF- α IL-6 IL-8 IL-10的影响. *中医药学刊* 2004; 9: 1624-1627
- 12 Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-2079 [PMID: 15537905 DOI: 10.1056/NEJMoa033402]
- 13 He J, Liang J, Zhu S, Li J, Zhang Y, Sun W. Anti-inflammatory effects of Pulvis Fells Suis extract in mice with ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol* 2011; 138: 53-59 [PMID: 21872653 DOI: 10.1016/j.jep.2011.08.019]
- 14 Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, Burnat G, Gaca P, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 41-47 [PMID: 19617644]
- 15 Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-1664 [PMID: 24104886 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955]

■同行评价
论文具有一定的
创新性, 书写规范
流畅, 研究方法恰
当, 结果可信。

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



注射疗法用于促肛瘘术后内口不愈组织修复的实验价值

王爱华, 宾东华, 李 逵, 曹 晖, 严 健, 唐 剑, 郑凤萍, 杨 赛

■背景资料

肛瘘是一种高发病率及高复发性的疾病, 高位复杂性肛瘘更是公认的肛肠外科难治性疾病, 肛瘘术后复发的因素很多, 内口不愈是其最主要的原因之一, 再次手术是肛瘘术后复发最主要的治疗手段, 注射疗法是治疗内口不愈导致肛瘘术后复发的一种微创治疗方法。

王爱华, 宾东华, 曹晖, 严健, 唐剑, 郑凤萍, 杨赛, 湖南中医药大学第一附属医院肛肠科 湖南省长沙市 410007
李逵, 湖南中医药大学中医学院 湖南省长沙市 410007
王爱华, 教授, 主任医师, 主要从事肛肠疾病中西医结合防治的研究。

湖南省科技厅基金资助项目, No. 2012FJ4345

作者贡献分布: 王爱华与宾东华对此文所作贡献均等; 此课题由王爱华与宾东华设计; 研究过程由王爱华、宾东华、李逵、曹晖、唐剑、严健、郑凤萍及杨赛操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由严健提供; 数据分析由宾东华、李逵及曹晖完成; 本论文写作由王爱华、宾东华及李逵完成。

通讯作者: 王爱华, 教授, 主任医师, 410007, 湖南省长沙市韶山中路95号, 湖南中医药大学第一附属医院肛肠科。

wangaihua514@aliyun.com

电话: 0731-85600767

收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-07

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Injection therapy promotes repair of unhealed internal opening after surgery for anal fistula in a rat model

Ai-Hua Wang, Dong-Hua Bin, Kui Li, Hui Cao, Jian Yan, Jian Tang, Feng-Ping Zheng, Sai Yang

Ai-Hua Wang, Dong-Hua Bin, Hui Cao, Jian Yan, Jian Tang, Feng-Ping Zheng, Sai Yang, Department of Anorectal Medicine, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Kui Li, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: Foundation of Scientific and Technological Department of Hunan Province, No. 2012FJ4345

Correspondence to: Ai-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, 95 Shaoshan Middle Road, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. wangaihua514@aliyun.com

Received: 2014-09-15 Revised: 2014-10-07

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To explore the mechanism by which injection therapy promotes the repair of unhealed internal opening after surgery for anal fistula in rats.

METHODS: A total of 80 SD rats were used to create unhealed internal opening models

after surgery for anal fistula. The rats were then randomly divided into four groups ($n = 20$ for each group): A, B, C and D. Two days after successful modeling, group A was injected with gentamicin sulfate in the apical internal opening and the potential side wall of fistula; group B did not receive any further processing; group C received an injection of physiological saline; and group D underwent traditional incision and drainage and washing with normal saline. Some fistulas were taken to collect granulation tissue in the internal opening 24 h, 3, 7 and 14 d after treatment, and the contents of macrophages, fibroblasts and collagen I in the tissue were measured by immunohistochemistry.

RESULTS: On the 3rd and 7th days after treatment, macrophage contents were significantly lower in the injection-therapy group than in the other three groups (38.7 ± 4.7 vs 30.2 ± 4.1 , 30.8 ± 3.9 , 32.1 ± 4.2 , $P < 0.05$; 43.2 ± 5.1 vs 32.8 ± 4.8 , 32.2 ± 4.3 , 34.6 ± 5.2 , $P < 0.05$), while the contents of fibroblasts (81.25 ± 7.72 vs 30.54 ± 6.21 , 31.36 ± 5.78 , 48.75 ± 6.45 , $P < 0.05$; 143.53 ± 13.23 vs 89.63 ± 8.32 , 87.46 ± 7.84 , 115.57 ± 11.26 , $P < 0.05$) and collagen I were greater than those in the other three groups (123621.4 ± 23512.3 vs 2632.5 ± 1846.8 , 76352.8 ± 18462.5 , 96342.6 ± 19637.4 , $P < 0.05$; 342753.9 ± 24317.7 vs 124356.8 ± 21475.6 , 126789.3 ± 23124.8 , 185783.4 ± 24315.6 , $P < 0.05$). On the 14th day after treatment, the contents of macrophages (11.2 ± 2.7 vs 18.8 ± 4.1 , 19.1 ± 4.7 , 14.2 ± 3.8 , $P < 0.05$), fibroblasts (56.72 ± 5.81 vs 73.83 ± 6.58 , 75.67 ± 7.14 , 64.84 ± 6.73 , $P < 0.05$), and collagen I (52896.5 ± 12351.3 vs 113267.8 ± 20567.4 , 119467.9 ± 21486.5 , 82748.4 ± 18575.9 , $P < 0.05$) were significantly lower in the injection-therapy group than in the other three groups.

CONCLUSION: Gentamycin injection therapy can promote the healing of unhealed internal opening following anal fistulectomy, prevent scars from forming and improve the quality of wound healing.

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Injection therapy; Anal fistula; Unhealed internal opening

Wang AH, Bin DH, Li K, Cao H, Yan J, Tang J, Zheng FP, Yang S. Injection therapy promotes repair of unhealed internal opening after surgery for anal fistula in a rat model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5124-5129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5124>

摘要

目的: 探讨注射疗法促肛瘘术后内口不愈大鼠模型的愈合机制。

方法: 选用SD大鼠80只, ♂ 40只、♀ 40只, 共造模成80个肛瘘内口不愈模型, 随机分为4组, 每组20个。造模成功后第2天起, A组每日在内口顶端及其潜在的瘘道侧壁上注射硫酸庆大霉素; B组不做任何处理; C组注射生理盐水; D组行传统的切开扩创引流术并每日生理盐水冲洗。分别于治疗后24 h、第3、7、14天剪开部分瘘管夹取内口创缘肉芽组织, 用免疫组织化学法测定组织中巨噬细胞、成纤维细胞、I型胶原含量情况。

结果: 在治疗后的第3、7天, 注射疗法组中的巨噬细胞含量高于其他3组(38.7 ± 4.7 vs 30.2 ± 4.1 、 30.8 ± 3.9 、 32.1 ± 4.2 , $P < 0.05$; 43.2 ± 5.1 vs 32.8 ± 4.8 、 32.2 ± 4.3 、 34.6 ± 5.2 , $P < 0.05$)、成纤维细胞含量高于其他3组(81.25 ± 7.72 vs 30.54 ± 6.21 、 31.36 ± 5.78 、 48.75 ± 6.45 , $P < 0.05$; 143.53 ± 13.23 vs 89.63 ± 8.32 、 87.46 ± 7.84 、 115.57 ± 11.26 , $P < 0.05$)、I型胶原含量(免疫组织化学指数)高于其他3组(123621.4 ± 23512.3 vs 2632.5 ± 1846.8 、 76352.8 ± 18462.5 、 96342.6 ± 19637.4 , $P < 0.05$; 342753.9 ± 24317.7 vs 124356.8 ± 21475.6 、 126789.3 ± 23124.8 、 185783.4 ± 24315.6 , $P < 0.05$)。在治疗的第14天注射疗法组中巨噬细胞含量低于其他3组(11.2 ± 2.7 vs 18.8 ± 4.1 、 19.1 ± 4.7 、 14.2 ± 3.8 , $P < 0.05$)、成纤维细胞含量低于其他3组(56.72 ± 5.81 vs 73.83 ± 6.58 、 75.67 ± 7.14 、 64.84 ± 6.73 , $P < 0.05$)、I型胶原(免疫组织化学指数)含量低于其他3组(52896.5 ± 12351.3 vs 113267.8 ± 20567.4 、 119467.9 ± 21486.5 、 82748.4 ± 18575.9 , $P < 0.05$)。

结论: 庆大霉素注射疗法能促进肛瘘术后不

愈内口的愈合, 并抑制瘢痕形成, 改善创面修复质量。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 注射疗法; 肛瘘术后; 内口不愈

核心提示: 本文是从临床出发, 即在寻求一种微创的治疗方法(注射疗法)来解决临床中常见病、多发病, 通过实验的方法进一步明确注射疗法的疗效及探索注射疗法治疗肛瘘内口未愈的机制, 为临床提供一种微创、实用的治疗方法, 以减轻患者的痛苦, 降低医疗成本。

王爱华, 宾东华, 李逵, 曹晖, 严健, 唐剑, 郑凤萍, 杨赛. 注射疗法用于促肛瘘术后内口不愈组织修复的实验价值. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5124-5129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5124>

0 引言

肛瘘是肛管直肠与肛门周围皮肤之间的异常通道, 大部分的肛瘘是由肛周脓肿发展而来的。中医称为“肛漏”。肛瘘是一种高发病率及高复发率的疾病, 我国肛瘘发病率占肛肠病发患者数的1.67%-3.6%, 国外相对较高, 为8%-25%。多为20-40岁的青壮年, 且男性高于女性, 男女之比为5:1, 其中高位复杂性肛瘘占全部肛瘘的5%-10%^[1]。肛瘘临床表现为肛周肿痛, 反复流脓或粪水甚至肛周瘙痒等, 严重影响着人们的生活质量。且肛瘘不能自愈, 手术治疗是根治的唯一办法, 而术后创面愈合时间长, 术后复发率高, 术后复发最常见原因为内口不愈, 再次手术以切开扩创引流术为主^[2], 其失败率亦高, 再加上多次手术极大的增加了患者的治疗成本和痛苦, 所以肛瘘, 特别是高位复杂性肛瘘是当今世界公认的外科领域内难治性疾病之一^[3]。注射疗法是我们在长期的临床治疗中总结出来的一种治疗肛瘘术后内口不愈的有效方法, 且其具有微创性, 在以往的临床观察中得到证实^[4]。本课题研究是在以往的临床研究基础上, 采用大鼠体表瘘管内口不愈动物模型, 在庆大霉素注射治疗后采集内口标本, 测定组织中巨噬细胞、成纤维细胞、I型胶原含量情况, 探索注射疗法促肛瘘术后内口愈合的机制, 为临床治疗肛瘘术后内口不愈提供新的有效可行的思路与方法。

■ 研究前沿

肛瘘一直是肛肠外科难治性疾病之一, 其瘘管走行的复杂性决定了手术的难度及手术的复发率。手术并发症及后遗症一直是临床医师选择治疗方式时很难抉择的一个方面, 微创的手术方式是治疗肛瘘及肛瘘复发的研究热点, 内口的正确处理是治疗肛瘘的重点, 肛瘘的低复发率与微创治疗有机结合是肛瘘治疗有待解决的重要问题。

■ 相关报道

肛瘘术后内口不愈导致肛瘘复发的治疗主要是通过手术切开引流, 在此领域研究其微创的治疗方式较少, 其主要还是局限在如何通过手术技巧减少肛瘘术后复发率及术后换药促进肛瘘术后创面修复。

■ 创新盘点

本文的研究重点是在如何更好地通过微创的治疗方法治疗肛瘘术后内口不愈合及假性愈合的问题,暂时未发现在此领域的相关报道。现有的治疗此类问题还是以手术治疗为主。

1 材料和方法

1.1 材料 选用健康成熟未交配过的清洁级SD大鼠80只,♂40只、♀40只,体质量180-200 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:SCXK(湘)2013-0004。硫酸庆大霉素注射液(2 mL:8万U,批准文号:国药准字H42022058,宜昌人福药业有限责任公司生产)、金黄色葡萄球菌大肠杆菌混合菌液(湖南中医药大学微生物实验室提供)、生理盐水(500 mL,国药准字H43020480,湖南科伦制药有限公司)等。

1.2 方法

1.2.1 造模:参照王琛等^[5]建立体表瘘管大鼠动物模型的方法上加以改进,制造肛瘘术后内口不愈动物模型。术前对SD大鼠背部手术区域备皮,以10%水合氯醛经预试验确定为4 mL/kg剂量腹腔注射进行麻醉,麻醉成功后,在备皮区用络合碘常规消毒后切开一约0.3 cm宽的切口,切口深至肌层,将无菌直钳从肌层探入长约2.5 cm,分离肌层形成一潜在单口内盲管道,充分止血后将浓度为1.0麦氏单位大肠杆菌和1.0麦氏单位金黄色葡萄球菌标准混合菌液30 mL浸泡过的弹簧纱条置入内盲管道内,每日以1.0麦氏单位大肠杆菌与1.0麦氏单位金黄色葡萄球菌标准混合菌液0.1 mL滴入管道中,48 h后拔除弹簧纱条,在老鼠背部可触及一明显条索状管道并见瘘管口有脓性分泌物流出者为瘘管造模成功,然后将瘘管切开2/3形成内口未愈合肛瘘术后创面模型,以后每次治疗前0.5 h在瘘道及创面内滴加1.0麦氏单位大肠杆菌与1.0麦氏单位金黄色葡萄球菌标准混合菌液0.1 mL。

1.2.2 分组:将造模后的80只大鼠肛瘘术后内口不愈模型随机分为4组,分别为A组(注射疗法组)、B组(空白组)、C组(生理盐水组)、D组(手术组),每组20只。

1.2.3 治疗与疗程:A组(硫酸庆大霉素组):确定内口所在部位后,在内口处消毒3遍后用生理盐水冲洗,再用注射器抽出硫酸庆大霉素注射液(4万U/mL),在内口顶端及其潜在的瘘道侧壁上注射,注射的深度控制在0.3 cm左右,注射点不超过3处,每次注射的总量约1 mL。注射前先回抽,不可将药液注入血管,1次/d,3次为1疗程;B组(空白组):内口清洁消毒后不做任何处理;C组(生理盐水组):消毒后内口及潜在瘘道侧壁注射生理盐水,每次总量约1 mL,1次/d,1次为1疗程;

D组(手术组):造瘘成功后行传统的切开扩创引流术,每日创面清洁消毒。

1.2.4 检测指标:(1)肉芽组织中成纤维细胞含量,数值为免疫组织化学指数 = 阳性面积×A; (2)肉芽组织中巨噬细胞含量; (3)肉芽组织中Col-lagen-I含量。

1.2.5 检测^[6]:组织学检查在术后第1、3、7、14天于内口处肉芽组织取材, (1)将所采集的实验标本进行石蜡包埋后将石蜡切片常规脱蜡至水, PBS洗3次×3 min; (2)用pH 6.0 0.01 mmol/L CB热诱导修复(微波3档20 min), 室温自然冷却, PBS洗3次×3 min; (3)0.3% H₂O₂抑制内源性过氧化物酶20 min, 室温; (4)PBS洗3次×3 min; (5)20%正常羊血清室温孵育30 min, 不洗; (6)滴加一抗, 37 °C孵育2 h; (7)PBS洗3次×3 min; (8)EnVision试剂(HRP/R)37 °C, 30 min; (9)PBS洗3次×3 min; (10)DAB显色8-12 min; (11)苏木素衬染色, 热水蓝化; (12)吹干后, 树脂封片; (13)镜下观察, 背景呈紫蓝色, 阳性产物呈棕黄色或黄色。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件分析, 计量资料用mean±SD表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较方差齐者采用LSD检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 造模情况 肛瘘造模2 d后在大鼠背部可触及一明显条索状管道, 并见瘘管口有脓性分泌物流出, 80只大鼠体表肛瘘造模均成功, 肛瘘造模成功率为100%。

2.2 大鼠创面肉芽组织中巨噬细胞含量 治疗后第1天各组内口组织中巨噬细胞含量无差异($P>0.05$); 治疗后第3、7天A组(注射疗法组)内口组织中巨噬细胞含量高于其他3组($P<0.05$); 治疗后第14天A组(注射疗法组)内口组织中巨噬细胞含量低于其他3组($P<0.05$)、D组(手术组)内口组织中巨噬细胞含量低于B(空白组)、C(生理盐水组)两组($P<0.05$)(表1)。

2.3 大鼠创面肉芽组织中成纤维细胞含量 治疗后第1天各组内口组织中成纤维细胞含量无差异($P>0.05$); 治疗后第3、7天A组(注射疗法组)内口组织中成纤维细胞含量高于其他3组($P<0.05$)、D组(手术组)内口组织中成纤维细胞含量高于B(空白组)、C(生理盐水组)两组

表 1 各组大鼠瘘管内口组织中巨噬细胞含量比较 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗后第14天
注射疗法组	28.1 $\pm$ 4.2	38.7 $\pm$ 4.7	43.2 $\pm$ 5.1	11.2 $\pm$ 2.7
空白组	27.8 $\pm$ 3.9	30.2 $\pm$ 4.1 ^a	32.8 $\pm$ 4.8 ^a	18.8 $\pm$ 4.1 ^{ac}
生理盐水组	27.5 $\pm$ 4.1	30.8 $\pm$ 3.9 ^a	32.2 $\pm$ 4.3 ^a	19.1 $\pm$ 4.7 ^{ac}
手术组	28.8 $\pm$ 4.7	32.1 $\pm$ 4.2 ^a	34.6 $\pm$ 5.2 ^a	14.2 $\pm$ 3.8

^a $P < 0.05$ vs 注射疗法组; ^c $P < 0.05$ vs 手术组。表 2 各组大鼠瘘管组织中成纤维细胞含量(免疫组织化学指数)比较 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗后第14天
注射疗法组	24.32 $\pm$ 6.21	81.25 $\pm$ 7.72	143.53 $\pm$ 13.23	56.72 $\pm$ 5.81
空白组	24.18 $\pm$ 5.98	30.54 $\pm$ 6.21 ^{ac}	89.63 $\pm$ 8.32 ^{ac}	73.83 $\pm$ 6.58 ^{ac}
生理盐水组	24.32 $\pm$ 6.15	31.36 $\pm$ 5.78 ^{ac}	87.46 $\pm$ 7.84 ^{ac}	75.67 $\pm$ 7.14 ^{ac}
手术组	24.24 $\pm$ 6.32	48.75 $\pm$ 6.45 ^a	115.57 $\pm$ 11.26 ^a	64.84 $\pm$ 6.73 ^a

^a $P < 0.05$ vs 注射疗法组; ^c $P < 0.05$ vs 手术组。

($P < 0.05$); 治疗后第14天A组(注射疗法组)内口组织中成纤维细胞含量低于其他3组($P < 0.05$)、D组(手术组)内口组织中成纤维细胞含量低于B(空白组)、C(生理盐水组)两组($P < 0.05$)(表2)。

2.4 大鼠创面肉芽组织中胶原纤维 I 含量 治疗后第1天各组内口组织中胶原纤维 I 含量无差异($P > 0.05$); 治疗后第3、7天A组(注射疗法组)内口组织中胶原纤维 I 含量高于其他3组($P < 0.05$)、D组(手术组)内口组织中胶原纤维 I 含量高于B(空白组)、C(生理盐水组)两组($P < 0.05$); 治疗后第14天A组(注射疗法组)内口组织中成纤维细胞含量低于其他3组($P < 0.05$)、D组(手术组)内口组织中成纤维细胞含量低于B(空白组)、C(生理盐水组)两组($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

肛瘘是由于病理原因所导致肛门或直肠与肛周皮肤相通所形成的异常管道, 肛窦感染未及时治疗, 肛周组织感染化脓形成肛门直肠周围脓肿, 脓肿破溃后或切开引流后形成肛瘘, 另外, 溃疡、克罗恩病、多发性化脓性汗腺炎以及外伤等均能引起肛瘘。肛腺感染学说是目前公认的肛瘘发病学说^[7], 而张荣在等^[8]对109例肛瘘患者分泌物行细菌培养及药敏试验中发现革兰氏阴性菌61例占56.0%, 革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)18例占16.5%, 无菌生长30例占37.5%。得

出结论: 肛瘘患者的主要病原菌为革兰氏阴性菌和金黄色葡萄球菌, 其最敏感的抗生素为妥布霉素、庆大霉素、环丙沙星等。

目前, 手术是治疗复杂性肛瘘唯一可靠的方法, 但是手术成功率报道不一, 尤其是高位肛瘘, 其首次手术复发率高达50%, 再次手术失败率仍高达10%以上^[9]。一般认为肛瘘术后复发的主要原因有术中未能准确找到内口、未能正确处理内口、复杂肛瘘的支管漏诊误诊、术后换药处理不当^[10]。因此, 找到并正确处理内口是肛瘘治疗的关键, 而肛瘘术后复发的主要原因是内口的不愈合或假性愈合。肛瘘术后内口不愈的最主要原因是由于大便残留、引流不畅等因素导致内口处持续感染, 再次手术是目前治疗肛瘘术后内口不愈最有效的方法, 然而再次手术增加了患者的痛苦和治疗成本, 并且多次手术导致肛门组织缺损、肛门狭窄或括约肌功能障碍等并发症的几率会明显增加。所以, 我们在长期临床工作中总结出一种注射疗法治疗肛瘘内口不愈并取得了显著疗效, 该注射疗法是通过注射庆大霉素至肛瘘术后内口及周围潜在瘘管, 来治疗肛瘘术后内口不愈的一种微创治疗方法, 此方法可以提高肛瘘术后内口愈合率, 减少术后复发率, 减轻患者痛苦, 缩短治疗时间, 节约社会医疗资源, 解决因多次手术致肛门组织缺损、肛门狭窄、括约肌功能障碍等不适合再次

■应用要点

本文中介绍的注射疗法是一种微创的治疗手段, 其具有微创性、易操作性及有效性等特点, 可以在临床中得到较快的推广, 可以减少患者的痛苦, 提高疾病的治愈率及降低手术的复发率节约社会医疗资源。

■ 名词解释

肛瘘内口不愈: 肛瘘术中未能正确找到内口或术中切开内口术后换药不到位, 导致内口未能愈合或内口出现畸形愈合如搭桥等现象, 最后出现肛瘘未愈或肛瘘复发。

表 3 各组大鼠瘘管组织中胶原纤维 I 含量比较 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗后第14天
注射疗法组	42543.6 $\pm$ 15323.4	123621.4 $\pm$ 23512.3	342753.9 $\pm$ 24317.7	52896.5 $\pm$ 12351.3
空白组	43621.3 $\pm$ 14876.5	72632.5 $\pm$ 1846.8 ^{ac}	124356.8 $\pm$ 21475.6 ^{ac}	113267.8 $\pm$ 20567.4 ^{ac}
生理盐水组	42692.5 $\pm$ 15142.8	76352.8 $\pm$ 18462.5 ^{ac}	126789.3 $\pm$ 23124.8 ^{ac}	119467.9 $\pm$ 21486.5 ^{ac}
手术组	43268.4 $\pm$ 15632.7	96342.6 $\pm$ 19637.4 ^a	185783.4 $\pm$ 24315.6 ^a	82748.4 $\pm$ 18575.9 ^a

^a $P < 0.05$ vs 注射疗法组; ^c $P < 0.05$ vs 手术组。

手术的情况。

创面修复是多种细胞因子参与调控的, 以恢复正常组织的功能和形态完整为目的的复杂的细胞活动, 需要经历炎症期、增生期及塑形期。肛瘘术后内口组织因炎症的存在未能愈合, 在炎症反应阶段中性粒细胞是最早进入创伤区的炎性细胞, 中性粒细胞积聚后, 单核-巨噬细胞也开始增多, 他所释放的生物活性物质多而强, 并且单核-巨噬细胞和成纤维细胞的增殖关系密切。有实验表明没有巨噬细胞参与, 伤口不能愈合^[11]。在增生阶段, 主要表现为角质细胞、内皮细胞、成纤维细胞的迁移增殖分化, 达到再上皮化, 形成肉芽组织, 最后进入塑形阶段。

肉芽组织是毛细血管、成纤维细胞以及细胞外基质等构成的幼稚结缔组织, 是创面组织修复的主要成分^[12]。细胞外基质包含有一种或两种胶原、氨基聚糖和蛋白聚糖, 而胶原是细胞外基质的最基本结构, 除了对组织提供支持和张力外, 还能对细胞施加多种影响。其中间质胶原与创面愈合关系最为密切, 在体内以多聚分子结构即纤维的形式存在。在创面愈合过程中起主要作用的是 I、III 型胶原。I 型胶原是皮肤胶原的重要类型, 其工型胶原起支架作用, 与皮肤张力密切相关^[13]。在伤口愈合过程中, 新生胶原能填充组织缺损, 还可调节细胞的迁移、增殖、特异性基因表达, 他是组织生物力学特性的主要决定因素, 与血纤维蛋白、纤维连接蛋白一道构成底物促进上皮再生^[14,15]。

本实验是在以往临床观察的基础之上进行, 其大鼠肛瘘模型的制造是在大鼠急性感染引起的肛瘘模型基础之上, 切开部分瘘管组织予以旷置形成肛瘘术后慢性感染创面, 使其切开瘘管组织创面与肛瘘术后切开引流组织创面相近, 而内口不予以切开与临床中肛瘘内口假性愈合组织相仿, 故本实验的造模是在模仿慢性肛瘘术后内口假性愈合(内口未愈)的感染模型。本实

验结果示: 肛瘘术后不愈内口治疗后的第3、7天, 注射疗法组中的巨噬细胞含量、成纤维细胞含量、I 型胶原均较其他3组有提高, 具有统计学意义。在治疗后的第14天, 注射疗法组中巨噬细胞含量、成纤维细胞含量、I 型胶原均较其他3组有下降, 具有统计学意义。故此研究说明, 注射疗法在治疗特异性肛瘘术后内口不愈的过程中通过调控不同时期的参与创面修复的细胞及胶原蛋白的含量来起到促进肛瘘内口愈合的目的。但是其具体有哪些细胞因子参与及调控还需进一步的研究来揭示。注射疗法在非特异性感染性肛瘘方面的治疗效果并不确切, 其治疗机制尚不清楚, 需要在以后的治疗中进一步的总结与探索。

4 参考文献

- 1 张东铭. 盆底肛直肠外科理论与临床. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 110
- 2 李国栋, 罗敏. 复杂性肛瘘再次手术的技巧. 陕西中医 2009; 30: 325-330
- 3 安阿玥. 肛肠病学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 134
- 4 王爱华, 宾东华. 注射疗法治疗肛瘘术后内口不愈的30例. 湖南中医杂志 2012; 28: 43-45
- 5 王琛, 曹永清, 郭修田, 黄鸿翔, 姚一博, 梁宏涛, 陆金根. 体表瘘管大鼠模型的建立. 上海中医药大学学报 2007; 21: 62-65
- 6 董青军, 孙彦辉, 郭修田, 曹永清. 温和灸促进肛瘘术后创面组织修复的实验研究. 时珍国医国药 2011; 22: 1764-1766
- 7 PARKS AG. Pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J* 1961; 1: 463-469 [PMID: 13732880 DOI: 10.1136/bmj.1.5224.463]
- 8 张荣在, 王悦辉, 余智涛, 李绮瀚. 肛瘘病原菌调查及其对临床用药的指导意义. 广东医学 2001; 22: 1103-1104
- 9 胡伯虎, 李可宁. 实用痔瘡学. 北京: 科学技术出版社, 1998: 278
- 10 张永强. 浅谈肛瘘手术后复发原因及其预防策略. 世界最新医学信息文摘 2013; 13: 131
- 11 Aumann G, Petersen S, Pollack T, Hellmich G, Ludwig K. Severe intra-abdominal bleeding following stapled mucosectomy due to enterocoele: report of a case. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 41-43 [PMID: 15057589 DOI: 10.1007/s10151-004-0050-z]
- 12 王正国, 付小兵, 周元国. 分子创伤学. 福州: 福建科学

- 技术出版社, 2004: 8
- 13 王琛, 陆金根, 曹永清, 郭修田, 梁宏涛. 隧道式拖线法对瘘管大鼠I型和 II型胶原表达的影响. 中国中西医结合外科杂志 2009; 8: 428-431
- 14 Chiang T, McBride J, Chou MY, Nishimura I, Wong DT. Molecular cloning of the complementary DNA encoding for the hamster TGF- α mature peptide. *Carcinogenesis* 1991; 12: 529-532 [PMID: 2009597 DOI: 10.1093/carcin/12.3.529]
- 15 唐世杰, 胡素弯, 庞素芳, 曹亚. 增生性瘢痕和瘢痕疙瘩组织中I、II型胶原蛋白含量的改变及其意义. 医学临床研究 2004; 21: 366-368

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



■ 同行评价
本文从临床出发, 到实验研究, 选题贴近临床, 题目新颖, 既能够解决临床的实际问题, 又能阐述治疗的部分机制, 为临床治疗提供了新思路, 实验设计合理, 实验结果能够反映临床的治疗效果。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)是第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)

莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效

曾云波, 程远

■背景资料
非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)占胃食管反流病(gastro-esophageal reflux diseases, GERD)的50%-70%。指酸性胃液、胆汁反流至食管,引起反流、烧心和胸骨后疼痛的疾病。目前临床最重要的治疗方法即抑制胃酸分泌及促进胃肠动力。

曾云波, 湖北省京山人民医院消化内科 湖北省京山县 431800
程远, 北京积水潭医院消化内科, 北京市 100035
曾云波, 副主任医师, 主要从事消化疾病的诊疗研究。
作者贡献分布: 本文由曾云波写作完成; 程远修改。
通讯作者: 曾云波, 副主任医师, 431800, 湖北省京山县京源大道448号, 湖北省京山人民医院消化内科. jsyyzengyunbo@163.com
电话: 0724-7337264
收稿日期: 2014-09-04 修回日期: 2014-09-29
接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Effect of mosapride combined with esomeprazole in non-erosive reflux disease patients

Yun-Bo Zeng, Yuan Cheng

Yun-Bo Zeng, Department of Gastroenterology, Jingshan People's Hospital of Hubei Province, Jingshan 431800, Hubei Province, China

Yuan Cheng, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yun-Bo Zeng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingshan People's Hospital of Hubei Province, 448 Jingyuan Avenue, Jingshan 431800, Hubei Province, China. jsyyzengyunbo@163.com
Received: 2014-09-04 Revised: 2014-09-29
Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of mosapride combined with esomeprazole in the treatment of non-erosive reflux disease (NERD).

METHODS: Eighty patients with NERD treated from January 2011 to March 2014 were randomly and equally divided into two groups: observation group and a control group. The observation group was treated with mosapride and esomeprazole for 8 wk, and the control group was treated with omeprazole and domperidone for 8 wk. Before and 8 wk after treatment, gastroesophageal reflux disease questionnaire (Gerd Q) survey and high-resolution esophageal manometry (including lower esophageal sphincter pressure and

clearance ability of distal esophageal body) were performed, and clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, Gerd Q scores in both the observation group and control group were significantly lower than pretreatment scores (9.8 ± 2.5 vs 7.0 ± 2.0 ; 10.1 ± 2.1 vs 8.3 ± 2.2 ; $P < 0.05$), and Gerd Q score was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (92.5% vs 72.5% , $P < 0.05$). Lower esophageal sphincter pressures in both groups were significantly increased after treatment ($20.88 \text{ mmHg} \pm 3.91 \text{ mmHg}$ vs $12.13 \text{ mmHg} \pm 5.89 \text{ mmHg}$; $17.59 \text{ mmHg} \pm 5.18 \text{ mmHg}$ vs $11.85 \text{ mmHg} \pm 6.32 \text{ mmHg}$; $P < 0.05$), and the increase was more significant in the observation group ($P < 0.05$). The amplitude of the distal esophageal body in the observation group was significantly higher than pretreatment value ($72.70 \text{ mmHg} \pm 29.37 \text{ mmHg}$ vs $65.85 \text{ mmHg} \pm 25.53 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$), and the posttreatment value in the control group ($72.70 \text{ mmHg} \pm 29.37 \text{ mmHg}$ vs $65.85 \text{ mmHg} \pm 25.53 \text{ mmHg}$, $P < 0.05$). The rates of effective contraction in both groups were significantly increased after treatment (92.5% vs 62.5% ; 85.0% vs 65.0% ; $P < 0.05$), and the increase was more significant in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Mosapride combined with esomeprazole can improve clinical symptoms (including reflux, heartburn and retrosternal pain), and increase the lower esophageal sphincter pressure and the clearance ability of distal esophageal body in NERD patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mosapride; Esomeprazole; Non-ero-

■同行评议者
唐世刚, 教授, 湖南省人民医院

sive reflux disease; High-resolution esophageal manometry

Zeng YB, Cheng Y. Effect of mosapride combined with esomeprazole in non-erosive reflux disease patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5130-5135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5130>

摘要

目的: 观察莫沙比利与埃索美拉唑联合治疗方案对非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者的治疗疗效。

方法: 2011-01/2014-03, 共计80例NERD患者, 随机分为两组, 观察组40例, 服用莫沙比利联合埃索美拉唑, 治疗8 wk; 对照组40例, 服用奥美拉唑联合多潘立酮, 治疗8 wk。分别于治疗前、治疗后8 wk进行胃食管反流病评分(gastroesophageal reflux disease questionnaire, Gerd Q)及胃肠测压检查, 比较观察两组的临床疗效、下食管括约肌压力及食管体部远端廓清能力。

结果: 观察组与对照组治疗后Gerd Q评分较治疗前均有下降, 分别为9.8分 $\pm$ 2.5分 vs 7.0分 $\pm$ 2.0分; 10.1分 $\pm$ 2.1分 vs 8.3分 $\pm$ 2.2分, 均 $P<0.05$ 。观察组较对照组下降更为明显, Gerd Q评分显著低于对照组($P<0.05$)。观察组的总有效率显著高于对照组(92.5% vs 72.5%, $P<0.05$)。观察组与对照组下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)治疗后静息压力均不同程度增加分别为20.88 mmHg $\pm$ 3.91 mmHg vs 12.13 mmHg $\pm$ 5.89 mmHg; 17.59 mmHg $\pm$ 5.18 mmHg vs 11.85 mmHg $\pm$ 6.32 mmHg, 均 $P<0.05$, 观察组治疗后LES静息压力显著高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后食管远端波幅较治疗前显著增加(72.70 mmHg $\pm$ 29.37 mmHg vs 54.60 mmHg $\pm$ 24.11 mmHg, $P<0.05$), 并且观察组治疗后远端波幅显著高于对照组(72.70 mmHg $\pm$ 29.37 mmHg vs 65.85 mmHg $\pm$ 25.53 mmHg, $P<0.05$)。治疗后观察组与对照组有效收缩率较治疗前均有不同程度增加, 分别为92.5% vs 62.5%; 85.0% vs 65.0%, 均 $P<0.05$, 其中观察组治疗后有效收缩率较对照组更高($P<0.05$)。

结论: 莫沙比利联合埃索美拉唑方案能够更显著的缓解并消除患者反流、烧心或胸骨后疼痛等临床症状($P<0.05$), 同时能够更显著的提高LES张力、加强食管体部远端廓清能力($P<0.05$)。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 莫沙比利; 埃索美拉唑; 非糜烂性胃食管反流病; 高分辨率胃肠测压

核心提示: 莫沙比利联合埃索美拉唑方案能够更显著的缓解并消除患者反流、烧心或胸骨后疼痛等临床症状, 同时能够更显著的提高下食管括约肌(lower esophageal sphincter)张力、加强食管体部远端廓清能力。

曾云波, 程远. 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5130-5135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5130>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux diseases, GERD)是指胃或十二指肠的内容物, 特别是酸性胃液、胆汁反流至食管, 引起一系列的症状和并发症的一种疾病^[1], 其主要典型症状是反流、烧心和胸骨后疼痛。GERD可以分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)以及Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)。NERD在内镜下观察时, 并无黏膜损害的依据。有研究表明, 临床上NERD发生率明显高于其他两种类型, 约占GERD的50%-70%^[2]。NERD主要发病机制是胃食管交界处的抗反流屏障削弱, 使食管暴露在不良环境中, 且多数患者存在食管动力异常^[3], 则暴露于不良环境的时间则被大大延长, 进一步加重食管损伤, 如果同时机体抵抗力尚可, 食管黏膜并未受到可见的损害, 则表现为NERD^[4]。因此, 对NERD治疗不应单单使用抑制胃酸分泌药物, 应联合促动力药物, 在根本上从两个方面同时作用于疾病, 研究表明, 单用抑酸剂对NERD的疗效远低于反流性食管炎^[5], 而促动力药物在NERD治疗中的作用则越来越重要^[6]。近年来, NERD在国内发病率有逐渐上升的趋势, 而目前公认临床最重要的治疗方法即为促进胃肠动力及抑制胃酸分泌^[1], 其可供选择的药物也种类繁多。其中临床常用的促胃肠动力药物有多潘立酮、莫沙比利、伊托必利等, 抑制胃酸分泌药物有奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑等。莫沙比利可以促进胃肠动力, 是选择性5-羟色胺受体激动剂, 同时, 埃索美拉唑作为

■ 研发前沿

对于NERD的治疗, 单用抑酸剂疗效较低, 通过对于其疾病机制的研究表明, 促动力药物在其治疗中的作用十分重要。本研究旨在观察莫沙比利(促动力药)联合埃索美拉唑(抑酸剂)治疗对该病的疗效。

■ 相关报道

曹慧娟等的研究指出, 抑酸剂联合促动力药物治疗NERD的效果大大优于单方面药物治疗。这与本文的研究结果是相一致的。谢肖肖等的研究中指出, 莫沙比利能够促进损伤黏膜愈合、改善患者临床症状。

■ 创新盘点

临床对NERD的治疗中, 单用抑酸剂疗效较低。故联合促动力药物在其治疗中的十分重要。本研究中, 莫沙比利和埃索美拉唑都是目前较新型的药物, 可以通过本研究观察联合用药对NERD的疗效, 对临床治疗起到参考意义。

表 1 治疗前后Gerd Q评分比较 (mean $\pm$ SD, 分)

分组	治疗前	治疗后
对照组	10.1 $\pm$ 2.1	8.3 $\pm$ 2.2 ^a
观察组	9.8 $\pm$ 2.5	7.0 $\pm$ 2.0 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。Gerd Q评分: 胃食管反流病评分。

抑制胃酸分泌药物, 是新一代的质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI), 该两种药物都是目前较新型的, 临床应用较为广泛^[7]。本研究旨在观察莫沙比利联合埃索美拉唑对NERD患者的疗效, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择湖北省京山人民医院内科2011-01/2014-03的门诊患者, 要求符合下列标准: 年龄 >18 岁, 临床表现为典型的反流、烧心及胸骨后疼痛等, 病程 ≥ 2 mo, 胃食管反流病评分 (gastroesophageal reflux disease questionnaire, Gerd Q) ≥ 8 分, 胃镜检查无食管黏膜损伤, 4 wk内未服用抑制胃酸分泌药物和其他影响胃肠动力的药物。所有病例均需排除以下情况: 消化性溃疡、胃及食管肿瘤及胃部手术史, 严重心、脑、肝、肾等重大疾病, 妊娠或哺乳期妇女, 有药物过敏史或者精神疾病者。符合上述标准的患者共80例, 其中男性43例, 女性37例, 将患者随机分为观察组与对照组, 各40例。观察组男22例, 女18例, 平均年龄48.1岁 $\pm$ 12.1岁; 对照组男21例, 女19例, 平均年龄49.2岁 $\pm$ 11.9岁。两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

埃索美拉唑镁肠溶片 (规格: 20 mg/片, 阿斯利康制药有限公司生产, 批号: 1312059), 枸橼酸莫沙必利片 (规格: 5 mg/片, 江苏豪森药业股份有限公司生产, 批号: 131201), 奥美拉唑镁肠溶片 (规格: 20 mg/片, 阿斯利康制药有限公司生产, 批号: 1212073), 多潘立酮片 (规格: 10 mg/片, 西安杨森制药有限公司生产, 批号: 131203672)。高分辨率胃肠测压系统ManoSean360™, 美国Given Imaging公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 将80例患者随机分为观察组与对照组。观察组口服埃索美拉唑镁肠溶片20 mg, 1次/d, 早餐前口服; 枸橼酸莫沙必利片5 mg, 3次/d。对照组

口服奥美拉唑镁肠溶片20 mg, 1次/d, 早餐前口服; 多潘立酮片10 mg, 3次/d。2组疗程均为8 wk。分别于治疗前、治疗后8 wk进行Gerd Q评分及胃肠测压检查。

1.2.2 观察指标与疗效判定: Gerd Q评分标准^[8]: 嘱患者回忆过去7 d内的症状, 共6项: 阳性症状: (1)烧心; (2)反流。阴性症状: (1)上腹部中央疼痛; (2)恶心。阳性影响: (1)烧心和/或反流影响夜间睡眠; (2)额外用药 (如氢氧化铝、碳酸钙) 缓解症状。记录上述6项症状的频率等级: 0 d(0分)、1 d(1分)、2-3 d(2分)、4-7 d(3分)。高分辨率食管测压: 检测并记录治疗前后患者的下食管括约肌(lower esophagus sphincter, LES)静息压力, 食管体部远端廓清能力, 即食管体部收缩波幅和食管体部有效收缩率 (食管体部有效收缩率 = 有效收缩次数/10 $\times$ 100%)。疗效判定^[9]: (1)显效: Gerd Q症状评分降低75%及以上; (2)有效: Gerd Q症状评分降低50%及以上, 并 $<75\%$; (3)无效: Gerd Q症状评分降低50%以下。总有效率 = (显效例数+有效例数)/分组例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 不良反应观察: 治疗前与治疗后4、8 wk检查患者的血、尿、粪便三大常规, 肝、肾功能, 心电图及B超, 并记录患者出现的不良反应。

统计学处理 采用SPSS19软件进行统计分析, 计量数据采用mean $\pm$ SD表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善情况 治疗前, 观察组与对照组Gerd Q评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗8 wk后, 观察组与对照组Gerd Q评分较治疗前均有下降 ($P < 0.05$)。但观察组较对照组下降更为明显, 治疗后观察组Gerd Q评分显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表1)。观察组的总有效率明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表2)。

2.2 食管动力改善情况 治疗前, 观察组与对照组LES静息压力没有统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组与对照组LES静息压力均不同程度增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中观察组治疗后LES静息压力较对照组更高 ($P < 0.05$) (表3)。治疗前, 观察组与对照组远端波幅没有统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 40$)

分组	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	12	17	11	72.5
观察组	22	15	3	92.5 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 治疗前后LES静息压力比较 (mean $\pm$ SD, mmHg)

分组	治疗前	治疗后
对照组	11.85 $\pm$ 6.32	17.59 $\pm$ 5.18 ^a
观察组	12.13 $\pm$ 5.89	20.88 $\pm$ 3.91 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

与对照组远端波幅均不同程度增加, 其中只有观察组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 并且观察组治疗后远端波幅较对照组更高($P < 0.05$)(表4). 治疗前, 观察组与对照组有效收缩率没有统计学差异($P > 0.05$); 治疗后, 观察组与对照组有效收缩率均有不同程度增加($P < 0.05$). 其中观察组治疗后有效收缩率较对照组更高($P < 0.05$)(表4).

2.3 不良反应 对照组1例患者出现轻微的腹胀、腹泻1次, 未做特殊处理, 不影响继续治疗. 观察组与对照组患者治疗前与治疗4、8 wk的血、尿、粪便三大常规和肝肾功能、B超、心电图检查均无异常.

3 讨论

NERD是一种临床常见的消化系统疾病, 是酸相关性和动力障碍性疾病, 可由多种因素造成胃液或胆汁等内容物质反流, 继而导致食管黏膜损伤^[9]. 其主要的病理生理机制是食管运动功能障碍、抗反流屏障的破坏和食管组织损伤, 同时也有研究表明, 精神心理因素也是NERD发病的相关因素^[10]. 因此, 抑制胃酸的分泌、提高LES张力、减少胃食管反流和促进胃食管运动是治疗该病的根本及有效的措施.

防止胃食管反流发生的第一道防线是胃食管交界处的抗反流屏障功能, 食管体部的廓清功能则是防止反流发生的第二道防线^[11]. 胃食管交界处抗反流屏障功能下降是导致NERD的重要病理生理机制之一^[12], 同时也有研究^[13]表明, LES运动、张力障碍的程度与食管黏膜损伤的

程度呈正相关. 另一方面, 食管体部廓清功能作为第二道防线, 其功能障碍主要表现为食管体部蠕动收缩波幅及有效收缩率降低. 研究表明在食管体部推进性蠕动收缩功能与食管炎症程度呈正相关^[14].

本研究结果表明, 应用莫沙比利联合埃索美拉唑方案能够更显著的提高LES张力、加强食管体部远端廓清能力($P < 0.05$), 能有效提高胃食管动力, 从根本上减少了反流的发生. 同时, 抑制胃酸分泌则能够直接提高胃食管的pH值, 从而使食管免受胃酸的损害, 从而降低食管细胞损害. 有研究^[15]表明, 应用抑制胃酸分泌药物后食管pH值测定显示酸反流几乎完全停止.

本研究结果表明, 应用莫沙比利联合埃索美拉唑方案后患者反流、烧心或胸骨后疼痛等主要由胃酸损害食管引起的临床症状显著减少, 患者的Gerd Q评分显著降低($P < 0.05$), 并显著优于应用奥美拉唑联合多潘立酮方案的患者($P < 0.05$). 其总体有效率也显著优于应用奥美拉唑联合多潘立酮方案($P < 0.05$). 同时, 据有关研究表明, NERD需要长期服药, 停药后容易复发, 半年内复发率可以高达70%-80%^[16]. 因此, 本病需要进行长期的维持治疗, 来减少疾病的复发、防止各项并发症的发生. 但是, 由于患者长期服用药物, 药物不良反应同经济负担都会对患者的生活质量带来影响. 同时, 由于NERD发病机制的多方面性, 应对患者采取多种药物联合应用的方案, 以获得更好的临床症状缓解, 另一方面也可以减少单项药物的用量及其所带来的不良反应, 同时, 临床上应该选择控制和消除症状效果最好、并发症最少的药物. 既往有研究证实, 抑酸剂联合促动力药物治疗NERD的效果大大优于单一方面药物治疗^[17].

目前治疗GERD主要以抑酸治疗为主要的治疗方法^[18], 其中PPI则是抑制胃酸分泌的主

■应用要点

本研究表明莫沙比利联合埃索美拉唑方案能够更显著的缓解并消除NERD的临床症状. 去除NERD发病机制中的主要原因. 临床治疗中应该尽量采用联合用药方案.

■ 名词解释

NERD: 指GERD中的一类, 此类型疾病在内镜下观察时, 并无黏膜损害的依据;
Gerd Q评分: 即胃食管反流病量表, 根据DIAMOND研究验证内容制定, 问卷包括: A1烧心、A2反流、B1上腹痛、B2恶心、C1睡眠障碍、C2使用非处方药物等。每种症状的发作频率以0-3分描述, 总积分分为0-18分。

表 4 治疗前后食管体部远端廓清能力比较 ($n = 40$, mean $\pm$ SD)

分组	远端波幅(mmHg)		有效收缩率(n (%))	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58.78 $\pm$ 22.31	65.85 $\pm$ 25.53	26(65.0)	34(85.0) ^a
观察组	54.60 $\pm$ 24.11	72.70 $\pm$ 29.37 ^{ac}	25(62.5)	37(92.5) ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

要药物, 在较长时间内可使胃内的pH值在保持在4以上^[19]。目前, 埃索美拉唑是最新一代的PPI药物, 与目前临床应用时间最长的奥美拉唑是左旋光学异构体。埃索美拉唑在代谢上主要表现为立体选择性, 主要由细胞色素P450中的多态性表达酶CYP3A4代谢, 而奥美拉唑则通过CYP2C19进行代谢, 所以其在肝脏的首过效应低、血浆的浓度较高、对胃酸分泌的抑制时间更长久^[15]。莫沙比利也是一种新型的胃肠的促动力药物, 为高选择性的5-羟色胺受体激动剂, 能够激活胃肠肌间神经丛的5-羟色胺受体, 继而增加乙酰胆碱的释放, 继而能够加强胃肠的动力^[20]。一方面可以加强LES的张力外, 另一方面能够促进食管、胃的蠕动和排空, 同时, 还能够降低食管对腔内机械刺激的敏感性。因此, 能够促进损伤黏膜愈合、改善患者临床症状。相比较而言, 多潘立酮临床应用的不良反应较多, 大量用药可出现QT间期(心电图QRS波群起点至T波终点的时间)延长, 并偶可见高泌乳素血症。故本研究应用莫沙比利联合埃索美拉唑的用药方案与奥美拉唑联合多潘立酮进行疗效观察对比。结果表明, 较奥美拉唑联合多潘立酮方案而言, 莫沙比利联合埃索美拉唑方案能够更显著的缓解并消除患者反流、烧心或胸骨后疼痛等临床症状($P < 0.05$), 同时能够更显著的提高LES张力、加强食管体部远端廓清能力($P < 0.05$)。

总之, 莫沙比利联合埃索美拉唑能够明显提高治疗NERD的临床疗效, 改善患者的临床症状及胃食管动力, 是一种良好的临床联合用药方案。

4 参考文献

- 李传元, 卜勤煜, 田涛. 埃索美拉唑联合莫沙比利治疗反流性食管炎的疗效评价. 国际消化病杂志 2011; 31: 358-360
- 赵红, 宋晓华, 薛莉, 张海英, 张冬, 马学真. 兰索拉唑联合莫沙比利治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观

察. 中国医药 2012; 7: 979-980

- Chen CL, Yi CH, Liu TT, Orr WC. Altered sensorimotor responses to esophageal acidification in older adults with GERD. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1150-1155 [PMID: 20545468 DOI: 10.3109/00365521.2010.496493]
- 涂蕾, 侯晓华. 胃食管反流病的病因和发病机制. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 37-41
- Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 391631 [PMID: 22844607 DOI: 10.5402/2012/391631]
- 黄忠, 叶曼玲, 李智. 埃索美拉唑与伊托比例治疗非糜烂性反流病疗效观察. 药物与临床 2010; 17: 58-60
- 张林, 邓晓玲, 江艳燕, 顾雪梅, 蔡晓军. 埃索美拉唑联合莫沙比利干预老年性反流性食管炎临床研究. 现代生物医学进展 2014; 14: 320-322
- 王琨, 段丽萍, 葛颖, 徐志洁, 夏志伟. 症状量表、食管24h pH及阻抗监测对Barrett食管、反流性食管炎和非糜烂性反流病的诊断价值. 中华医学杂志 2011; 91: 1228-1232
- 潘茜, 秦扬. 埃索美拉唑联合枸橼酸莫沙必利治疗胃食管反流病的疗效评价. 现代预防医学 2011; 38: 3342-3343
- 任素芳, 邱服斌. 黛力新联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. 山西医科大学学报 2011; 42: 905-907
- 孙晓红, 柯美云, 王智凤, 方秀才. 非糜烂性胃食管反流病和反流性食管炎的食管动力特点. 中华医学杂志 2014; (22): 1718-1721
- Lee YY, McColl KE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 339-351 [PMID: 23998973 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.002]
- Ye P, Li ZS, Xu GM, Zou DW, Xu XR, Lu RH. Esophageal motility in patients with sliding hiatal hernia with reflux esophagitis. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 898-903 [PMID: 18706203 DOI: 10.1046/j.1443-9573.2002.00079.x]
- Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MP, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 46-51 [PMID: 24189712 DOI: 10.1038/ajg.2013.373]
- 王海郁, 王金龙, 赵伟, 刘勇, 宋金平. 两种质子泵抑制剂分别联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床疗效比较. 临床合理用药杂志 2014; 7: 37-38
- 张艇, 邵亮, 王慧. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗胃食管反流病临床观察. 皖南医学院学报 2009; 28: 367-368
- 曹慧娟, 韩凯成, 陆建, 张黎莉, 蒋梦芝, 范红, 詹辉.

- 非糜烂性胃食管反流病患者不同治疗方案评价. 临床消化病杂志 2012; 24: 156-158
- 18 武红梅. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗胃食管反流病疗效观察. 中国校医 2014; 28: 63-64
- 19 吴立虎. 泮托拉唑联合莫沙必利治疗胃食管反流病的疗效及对生活质量的影响. 现代实用医学 2010; 22: 652-653
- 20 谢肖肖, 杨纯英, 周夏丰, 李青松, 林刚. 埃索美拉唑或奥美拉唑联合莫沙比利治疗反流性食管炎疗效比较. 中国基层医药 2011; 18: 1973-1974

■同行评价
本研究选题实用,
有一定参考价值.

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 被 Science Citation Index Expanded (SCIE) 和 MEDLINE 等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. *WJG* 在 PubMed Central (PMC) 统计, 单月独立 IP 地址访问 58 257 次, 全文网络版 (HTML Full Text) 下载 94 888 次, 全文 PDF 下载 59 694 次. 另外根据基本科学指标库 (essential science indicators) 统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE 检索的临床医学 (clinical medicine) 期刊有 1 105 种, 总被引频次排名, *WJG* 位于第 174 名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)

急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血58例

曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君

■背景资料

食管胃底静脉曲张出血是各种原因所致患者门静脉高压最常见的并发症和主要死因之一, 其病情凶险, 病死率高, 首次出血病死率为40%以上, 再次出血病死率为60%以上, 随着消化内镜技术的不断发展, 内镜下硬化、套扎或组织胶注射栓塞术等止血治疗的应用, 食管胃底静脉曲张出血的抢救成功率明显提高, 但单一内镜下止血治疗其并发症多, 且再出血发生率也相当高, 内镜下联合止血治疗可以降低并发症及再出血发生率。

曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君, 中国人民解放军181医院消化科 广西壮族自治区桂林市 541002

曹立军, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊疗及内镜下操作治疗的研究。

作者贡献分布: 曹立军与贺学强主要负责完成课题设计、栓塞术联合硬化-套扎术操作、数据统计分析、论文撰写及修改; 张清勇、沈林艳、唐婷及熊红负责病例收集及数据统计分析, 术前、术后治疗观察; 熊君负责栓塞术联合硬化-套扎术护理操作过程、病例收集及数据统计分析。

通讯作者: 贺学强, 副主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区新桥园路1号, 中国人民解放军181医院消化科。

sgyclj1000@126.com

电话: 0773-2080797

收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-10-17

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation for treatment of esophageal and gastric variceal bleeding

Li-Jun Cao, Xue-Qiang He, Qing-Yong Zhang, Lin-Yan Shen, Ting Tang, Hong Xiong, Jun Xiong

Li-Jun Cao, Xue-Qiang He, Qing-Yong Zhang, Lin-Yan Shen, Ting Tang, Hong Xiong, Jun Xiong, Department of Gastroenterology, the 181st Hospital of People's Liberation Army, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Qiang He, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 181st Hospital of People's Liberation Army, 1 Xinqiaoyuan Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sgyclj1000@126.com

Received: 2014-08-04 Revised: 2014-10-17

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To explore the clinical efficacy and complications of emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation for esophageal and gastric variceal bleeding.

METHODS: Clinical data for 58 patients with

acute esophageal or gastric variceal bleeding who were treated by emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation and followed for 6 mo after the procedure were retrospectively analyzed.

RESULTS: Immediate hemostasis was achieved in all cases, and the success rate of immediate hemostasis was 100.0% (58/58). The early re-bleeding rate and short-term re-bleeding rate were both 1.7% (1/58). The remission rate of gastric fundus varices was 70.7% (41/58), the effective rate was 22.4% (13/58), and the total effective rate was 93.1% (54/58); the remission rate of esophageal varices was 74.1% (43/58), the effective rate was 17.2% (10/58), and the total effective rate was 91.4% (53/58). The total effective rate for GOV₁ varices was significantly higher than that for GOV₂ varices [95.8% (23/24) vs 82.2% (30/34), $P < 0.05$]. Three patients received endoscopic injection sclerotherapy again four weeks later, and two patients with liver cancer had recurrence of variceal bleeding and died from hepatic encephalopathy within 1 mo. Substernal chest discomfort or pain in the setting of eating or fever was observed in some patients, but ectopic embolism and treatment-related serious complications did not occur.

CONCLUSION: Emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation is a safe and effective technique for the treatment of patients with esophageal or gastric variceal bleeding, in terms of high immediate hemostasis rate and varices remission rate and minor side effects.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal/gastric variceal bleeding; Emergency; Endoscopic variceal ligation; Endoscop-

■同行评议者
杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

ic injection sclerotherapy; Endoscopic cyanoacrylate injection

Cao LJ, He XQ, Zhang QY, Shen LY, Tang T, Xiong H, Xiong J. Emergency endoscopic cyanoacrylate injection combined with sclerotherapy-ligation for treatment of esophageal and gastric variceal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5136-5143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5136>

摘要

目的: 探讨急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血的临床疗效和并发症。

方法: 回顾性分析58例确诊为急性食管胃底静脉曲张出血患者, 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗并随访6 mo的临床资料。

结果: 所有患者均1次急诊内镜下成功止血, 急诊止血成功率为100%(58/58)。平均随访6 mo, 早期再出血率为1.7%(1/58), 近期再出血率为1.7%(1/58); 胃底静脉曲张程度缓解显效率为70.7%(41/58), 有效率为22.4%(13/58), 总有效率为93.1% (54/58); 食管静脉曲张程度缓解显效率为74.1%(43/58), 有效率为17.2%(10/58), 总有效率为91.4%(53/58); GOV₁型患者静脉曲张程度缓解总有效率95.8%(23/24), GOV₂型患者静脉曲张程度缓解总有效率82.2%(30/34), 比较GOV₁型和GOV₂型患者食管胃底静脉曲张缓解程度, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 3例患者食管胃底静脉曲张消失不明显, 4 wk后再次给予曲张静脉硬化术, 2例肝癌患者1 mo内再次出现消化系出血并死于肝性脑病。术后出现短期的进食时胸骨后不适或疼痛感、低热、术后6 mo内可观察到多种形态的排胶形式, 未见异位栓塞及与治疗相关的严重并发症。

结论: 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血是一项安全可靠的方法, 具有急诊止血率高、曲张静脉消失率高、并发症少等优点, 值得推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管和胃底静脉曲张出血; 急诊; 内镜下曲张静脉套扎术; 内镜下曲张静脉硬化术; 内镜下

曲张静脉组织胶注射术

核心提示: 由于急诊食管胃底静脉曲张出血多发生在贲门部血管破裂, 且出血量大, 单一内镜下止血治疗其并发症多, 且再出血率也相当高, 既往报道内镜下联合止血治疗多数为非急诊患者, 且为非同步序贯联合内镜下止血治疗, 本研究重点为急诊下3种止血方法同步序贯治疗, 特别对贲门部曲张静脉予硬化治疗, 降低再出血率发生率及内镜下止血次数, 3种止血方法同步序贯治疗, 达到1次止血成功, 并发症少, 降低再出血发生率及内镜下止血治疗次数。

曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君. 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血58例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5136-5143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5136>

0 引言

食管胃底静脉曲张出血(esophageal and gastric varices bleeding, EGVB)是各种原因所致患者门静脉高压最常见的并发症和主要死因之一, 其病情凶险, 病死率高, 近年来内镜下套扎、硬化、组织胶注射术治疗得到了广泛应用, 并收到一定效果^[1-3], 但急诊内镜下联合同步序贯治疗急性食管胃底静脉曲张出血的疗效报道较少, 中国人民解放军181中心医院自2010年开展对急性食管胃底静脉曲张出血急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗以来, 取得了较好的临床效果, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择中国人民解放军181中心医院消化科2010-09/2014-05急诊入院并经内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗的食管胃底静脉曲张出血患者58例, 其中男性49例, 女性9例, 年龄26-71岁, 平均49岁±1.7岁; 肝炎后肝硬化45例, 酒精性肝硬化7例, 原发性肝癌并肝硬化2例, 其他原因的肝硬化4例; 出血次数: 出血1次患者14例, 2次患者21例, 出血多次(3次及3次以上)患者23例。按照Child-Pugh分级^[4], A级14例、B级26例、C级18例; 参照Satin分类法^[5]将58例胃食管静脉曲张患者分为两个亚型: GOV₁型(指食管曲张静脉延续至胃底小弯侧2-5 cm, 形态多呈直线)患者32例, GOV₂型(指食管曲张静脉延续至胃底大弯侧,

■ 研究前沿

既往报道内镜下联合止血治疗食管胃底静脉曲张患者多数为非急诊患者, 且为非同步序贯联合内镜下止血治疗; 由于食管胃底静脉曲张出血多发生在贲门部血管破裂, 出血量大, 单一内镜下止血治疗其并发症多, 且再出血发生率也相当高, 本研究重点为三种止血方法同步序贯治疗, 特别对贲门部曲张静脉予硬化治疗, 可降低再出血发生率及内镜下止血治疗次数。

■ 相关报道

国外有报道急诊内镜下组织胶注射栓塞术联合套扎术止血治疗效果高于单一内镜下止血治疗。有研究表明内镜下联合序贯治疗食管胃底静脉曲张出血优于单一方法治疗,且并发症及再出血发生率明显降低。

曲张明显多呈结节状)患者26例,所有患者均建立静脉通道,术前抗休克,给予输血、补液维持收缩压在12.0 kPa以上,静滴生长抑素衍生物和质子泵抑制剂,同时给予心电监护、吸氧,并同时签署手术知情同意书。电子胃镜为富士能EG450,法国加勃公司超液化碘化油,每支10 mL;组织黏合剂(北京康派特医疗器械有限公司),每支0.5 mL;注射针为Olympus NM-200L-0621,针头突出6-10 mm,并检查针头伸缩是否顺利;硬化剂选用聚桂醇注射液(1%乙氧硬化醇,陕西天宇制药有限公司生产),每支20 mL;COOK公司多发套扎器,硬化术采用Wilson-Cook注射针。

1.2 方法

1.2.1 操作: 所有患者在出血后18 h内行内镜下止血治疗,均先行胃镜检查,全面了解食管、胃、十二指肠情况,观察并记录静脉曲张的部位及出血情况,所有患者均有食管胃底静脉曲张,先选择有出血迹象(如有破口、红斑征等)的静脉曲张治疗后再选择其他血管进行治疗。对于胃底静脉曲张出血患者,内镜倒镜观察胃底静脉曲张,插入准备好的内镜穿刺针对准曲张的胃底静脉采用“三明治夹心法”法治疗,注射导管内事先注入碘化油1 mL,接着注入组织黏合剂0.5-1.0 mL,再注入碘化油1 mL,注射针外管前端恰好接触注射部位,伸出针头并使之穿入血管腔内,由助手退出针头,应尽量避免静脉旁注射,拔针后快速注入生理盐水冲洗掉管内残存黏合剂,在注射后10-20 s内,组织胶未凝固前应避免内镜吸引,用相同的方法进行其他部位的胃底静脉曲张的组织胶注射术治疗;注射后静脉球完全变硬,注射点不出血或出现泪滴样出血,如果出现拔针后喷血,需要及时补充注射。近贲门口的胃底静脉曲张可予退镜近贲门时侧视病灶靠上去进行硬化,从贲门口食管、胃交界处(齿状线)下缘0.5-1.0 cm处开始硬化治疗,每次优先注射曲张较严重的静脉,在其内外分别注射1-2点,静脉内每点注射4-8 mL,静脉外每点注射2-3 mL,注射1-2根曲张血管即可,硬化剂选用聚桂醇注射液,每次硬化剂总用量<30 mL,术毕观察胃底贲门静脉曲张活动性出血情况。然后退镜装上套扎器,再次入镜,从食管、胃交界处(齿状线)上缘0.5-1.0 cm处开始套扎,每根曲张静脉的相邻套扎点距离约2-3 cm,呈螺旋式套扎,每条曲张静脉套扎1-3环不等,每

次套扎6-14环不等(尽量避免在距门齿30 cm以上套扎),直至所有曲张静脉套扎后未见活动性出血为止。

1.2.2 术后处理: 术后禁食48-72 h,继续静滴生长抑素衍生物和质子泵抑制剂。1 wk内进食流质,1 wk后进食少渣软食,避免负重及剧烈咳嗽、保持大便通畅等。术后长期服用心得安10 mg, 3次/d,口服。使基础心率降低20%-25%或心率在55-60次/min左右。

1.2.3 疗效判定标准^[6]: (1)急诊止血成功: 内镜下治疗后72 h无活动性出血的证据; (2)早期再出血的判断: 胃镜止血后14 d内再呕血(或)黑便; (3)近期再出血的判断: 首次行内镜止血治疗后15-45 d内再发生呕血和/或黑便; (4)食管静脉曲张: 显效: 食管静脉曲张重度变为轻度或曲张静脉完全消失; 有效: 重度变为中度或中度变为轻度; (5)胃底静脉曲张显效: 静脉曲张体积缩小>50%或消失; 有效: 体积缩小25%-50%, 无效: 体积缩小<25%或曲张静脉程度无明显变化。所以患者治疗后1、3、6 mo进行随访,内镜检查了解静脉曲张变化情况,再出血及术后并发症。

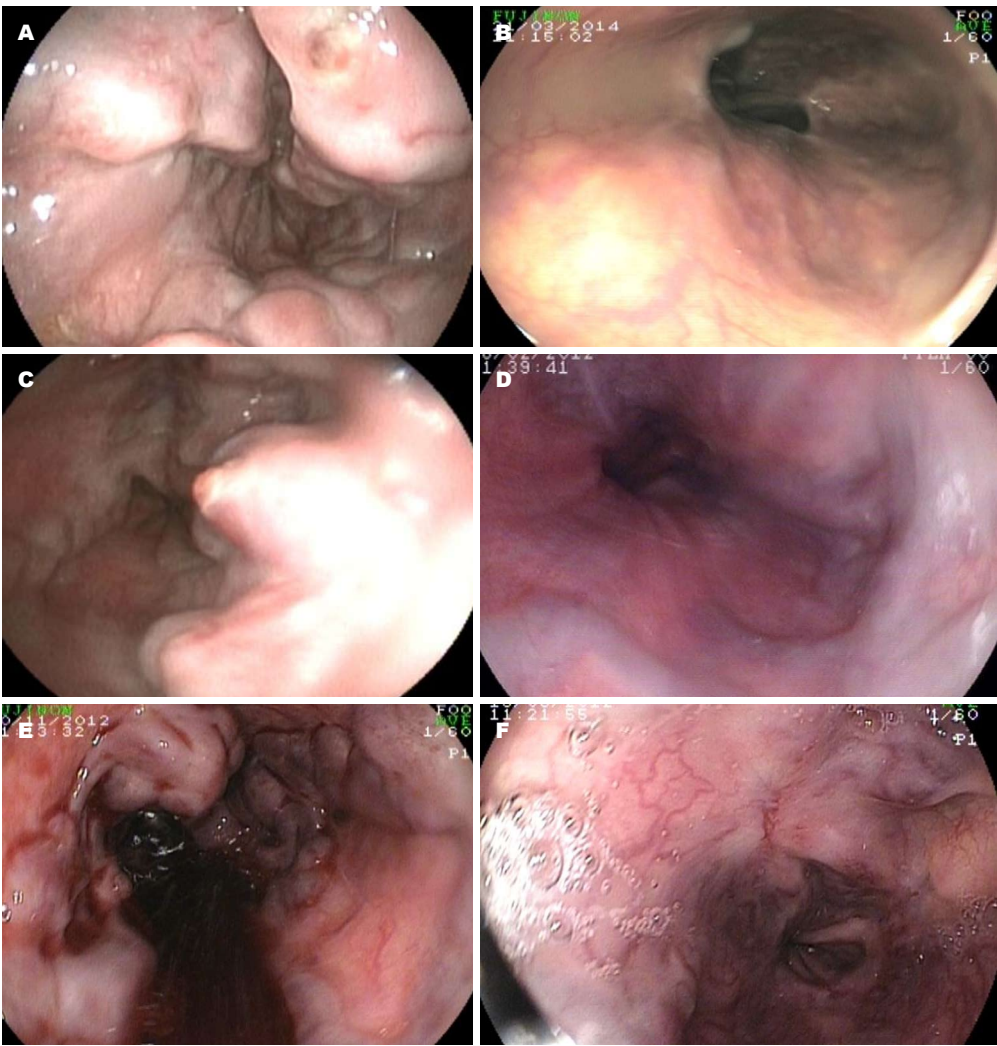
统计学处理 采用SPSS16.0软件行统计学分析,计数资料以百分率表示,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内镜下治疗情况 58例患者胃镜检查同时行内镜下组织胶注射联合硬化-套扎同步序贯治疗,每例患者套扎点数为6-14个点,平均结扎10点;注射组织黏合剂1-3点,平均1.2 mL,硬化注射2-5个点,平均15 mL。

2.2 止血成功率、再出血率 58例患者均急诊止血,急诊止血成功率为100%(58/58),两例肝癌患者分别在第12天及第28天再次发生出血,早期再出血率为1.7%(1/58),近期再出血率1.7%(1/58);其中3例患者1及3 mo后复查胃镜提示食管胃静脉曲张程度无明显变化,再次内镜下硬化治疗。

2.3 食管胃底静脉曲张程度变化 随访6 mo,分别在术后1、3、6 mo复查胃镜,食管胃底静脉曲张程度变化如图1-3;胃底曲张静脉显效率为70.7%(41/58),有效率为22.4%(13/58),总有效率为93.1%(54/58);食管曲张静脉显效率为74.1%(43/58),有效率为17.2%(10/58),总有效率为



■ 创新点
由于食管胃底静脉曲张出血多发生在贲门部血管破裂, 出血量大, 急诊内镜下止血治疗风险高, 本研究为急诊内镜下三种止血方法同步序贯治疗, 特别是对贲门部曲张静脉予硬化术治疗, 达到一次止血成功, 降低再出血发生率及内镜下止血治疗次数。

图 1 食管曲张静脉套扎术治疗前后. A: 中段食管静脉曲张并血泡形成套扎术前; B: 中段食管静脉曲张并血泡形成套扎术后6 mo; C: 下段食管静脉曲张呈瘤状改变套扎术前; D: 下段食管静脉曲张呈瘤状改变套扎术后6 mo; E: 下段食管静脉曲张呈鱼嘴状破口套扎术前; F: 下段食管静脉曲张呈鱼嘴状破口套扎术后3 mo.

表 1 急诊内镜下治疗前后静脉曲张分级比较 (n)				
静脉曲张程度	随访时间			
	术前	术后1 mo	术后3 mo	术后6 mo
食管曲张静脉分级				
无曲张	0	16	31	43
轻度	5	27	19	8
中度	21	10	5	2
重度	32	19	4	3
胃底曲张静脉直径(L/mm)				
0	0	8	31	39
<5	17	23	14	11
5-10	31	20	8	3
>10	10	5	3	3

为91.4%(53/58); GOV₁型曲张静脉程度缓解总有效率82.2%(30/34), 比较GOV₁型和GOV₂型患者食管胃底曲张静脉缓解程度, 差异有统计学

■应用要点

急性食管胃底静脉曲张出血, 在严格抗休克治疗的同时, 急诊胃镜检查出血部位及充分了解食管胃底静脉曲张程度, 先行胃底曲张静脉栓塞术, 接着在贲门口予曲张静脉硬化术, 最后对食管曲张静脉套扎术, 本研究为3种止血方法同步序贯治疗, 并发症少, 达到一次止血成功, 降低再出血发生率及内镜下止血治疗次数。

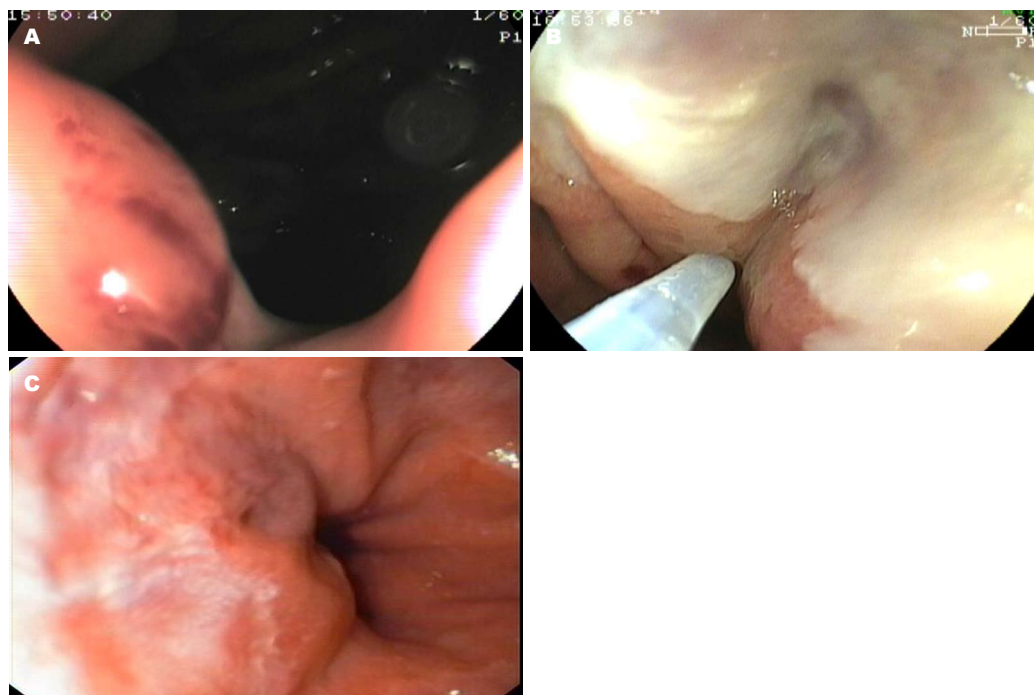


图2 贲门口胃底曲张静脉硬化术治疗前后。A: 贲门口胃底曲张静脉活动性出血硬化术前; B: 贲门口胃底曲张静脉活动性出血硬化术; C: 贲门口胃底曲张静脉活动性出血硬化术后3 mo。

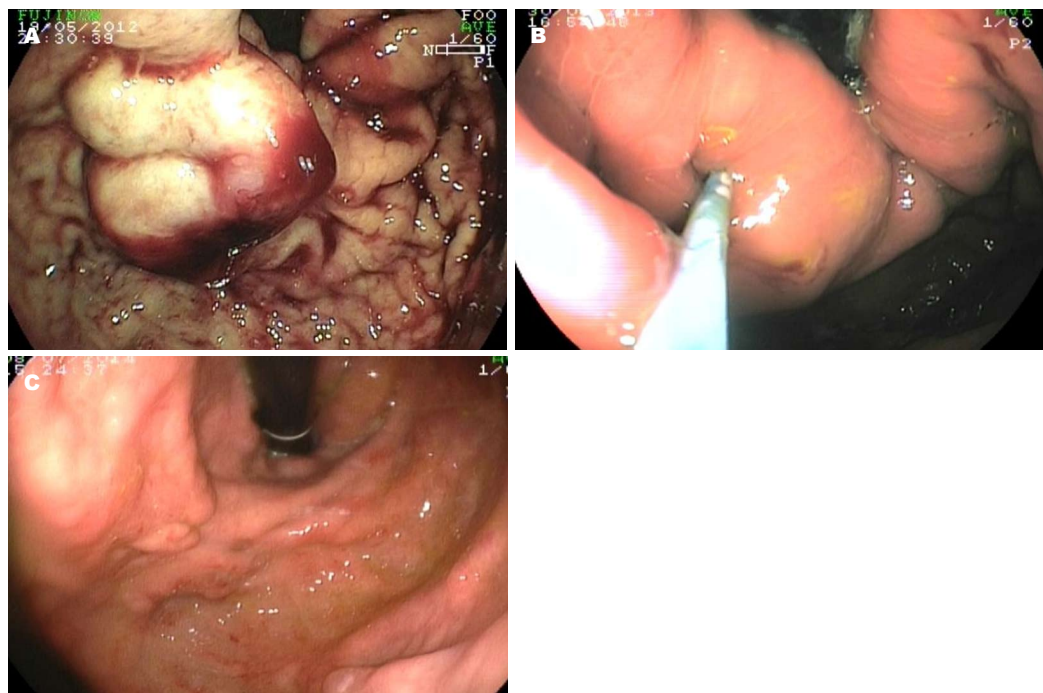


图3 胃底曲张静脉组织胶注射术治疗前后。A: 胃底曲张静脉组织胶注射术前; B: 胃底曲张静脉组织胶注射术; C: 胃底曲张静脉组织胶注射术后6 mo。

意义($P<0.05$)。患者术前、术后胃食管静脉曲张分级及疗效如表1, 2。

2.4 并发症 术后大部分患者均有胸骨后不适或疼痛感, 部分患者未给特殊处理, 6例(10.3%)患者在治疗当天有咽下困难感, 2-3 d后自行消

失, 胸骨后疼痛较重者19例(32.8%), 给予曲马多100 mg肌注后缓解, 不影响进食, 24-72 h均可缓解; 9例(15.5%)患者发热, 其中5例为低至中度发热, 4例为高热, 经抗生素治疗后体温恢复正常; 随访6 mo, 可观察到多种形态的排胶

表 2 GOV₁型和GOV₂型患者急诊内镜下治疗后静脉曲张疗效比较

Sarin分型	n	疗效(n)			总有效率(%)
		显效	有效	无效	
GOV ₁	24	16	7	1	95.8
GOV ₂	34	20	10	4	82.2
合计	58	36	17	5	91.4

形式, 如球状、点状等, 颜色为黑色、黄白色以及褐色等, 未见异位栓塞及其他严重并发症。两例肝癌患者分别在12 d及28 d再次发生出血, 死于肝性脑病。

3 讨论

食管胃底静脉曲张出血是肝硬化门静脉高压患者最凶险的并发症, 首次出血病死率为40%以上, 再次出血病死率为60%以上^[7]。随着消化内镜技术的不断发展, 内镜下硬化、套扎或组织胶注射栓塞术等止血治疗的应用, 食管胃底静脉曲张出血的抢救成功率明显提高^[8]。内镜下组织胶注射栓塞术是将组织胶注入静脉血管内, 使血管腔内混合血栓形成, 闭合曲张的胃底静脉, 从而达到止血的目的; 内镜下硬化术, 以曲张静脉内或曲张静脉旁的方式注射硬化剂, 使血管硬化以及周围纤维化, 压迫和闭塞曲张静脉, 达到止血的目的; 内镜下曲张静脉套扎术其机制是对直视下对曲张静脉进行结扎, 从而达到止血的目的^[9,10]。

门静脉系血管压力升高所导致门体分流是出血的主要原因, 在所有的门体分流侧枝中, 门静脉→胃左静脉→胃左静脉食管支→食管静脉丛→食管静脉→奇静脉→上腔静脉是最重要的一支, 危及生命的上消化道大出血均发生在该枝上, 这就决定了单一内镜下止血治疗其并发症多, 且再出血率也相当高, 单一内镜下组织胶注射栓塞术可加重了食管贲门区血管曲张存在破裂出血的可能, 单一内镜下静脉曲张套扎术改变血液回流通道, 加重胃底静脉曲张程度^[11,12]。有研究^[13]表明单一内镜下静脉曲张套扎术治疗后3 mo术后再出血发生率为10.3%, 6 mo术后再出血发生率为12.8%, 9 mo术后再出血发生率为16.3%, 并随着时间的推移, 其影响作用越明显; 而单一内镜下静脉硬化术则由于每次硬化剂剂量大, 治疗次数相对较多, 易引起食管深大溃疡并出血及狭窄等严重并发症的

发生, 再出血率及病死率分别为24.1%和22.4%, 但内镜下套扎联合硬化术治疗食管胃底静脉曲张再出血率明显低于单一套扎术^[14]。国外有报道^[15,16]急诊内镜下组织胶注射栓塞术联合套扎术止血治疗效果高于单一内镜下止血治疗。有研究^[17,18]表明内镜下联合序贯治疗食管胃底静脉曲张出血优于单一方法治疗, 且并发症及再出血发生率明显降低。

本组资料58例患者, 均确诊为急性食管胃底静脉曲张出血患者, 多数患者为反复多次出血。所有患者在出血后18 h内行急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗, 急诊止血成功率为100%(58/58); 平均随访6 mo, 早期再出血率为1.7%(1/58), 近期再出血率为1.7%(1/58), 本资料结果提示急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗止血再出血率均低于既往报道^[13,14]的单一方法内镜下止血治疗, 这与国内其他学者^[19,20]报道的非急诊内镜下联合止血治疗的疗效相似, 而且早期、近期疗效较好, 但远期疗效尚缺乏研究, 需积累进一步的证据。既往有学者^[20]报道对食管胃底曲张静脉先套扎胃底曲张静脉, 退镜到食管后对食管曲张静脉再次套扎, 套扎治疗5-7 d复查胃镜, 对曲张静脉予硬化术治疗, 这种非同步套扎-硬化序贯治疗也具有急诊止血率高, 曲张静脉消失率高, 并发症少等优点, 而本组资料先对胃底曲张静脉内镜下组织胶注射术, 为防止胃底曲张静脉栓塞后加重了食管贲门区血管曲张存在破裂出血的可能, 同时对近贲门口的胃底曲张静脉进行硬化术, 最后对食管曲张静脉予套扎术, 3种内镜下止血方法联合同步序贯治疗, 降低了再次出血的发生率, 提高了急诊止血率及曲张静脉消失率。对本组资料经内镜下联合同步序贯治疗后并发症的统计进行分析, 术后主要出现短期的进食时胸骨后不适或疼痛感, 低热, 术后6 mo内可观察到多种形态的排胶形式, 未见异位栓塞及与治疗相关

■ 名词解释

内镜下组织胶注射栓塞术: 是将组织胶注入静脉血管内, 使血管腔内混合血栓形成, 闭合曲张的胃底静脉, 从而达到止血的目的;

内镜下硬化术: 以曲张静脉内或曲张静脉旁的方式注射硬化剂, 使血管硬化以及周围纤维化, 压迫和闭塞曲张静脉, 达到止血的目的;

内镜下曲张静脉套扎术其机制: 是对直视下对曲张静脉进行结扎, 从而达到止血的目的;

同步序贯: 是指在本研究中1次内镜下止血治疗过程, 同时完成3种不同的内镜下止血方法。

■ 同行评价

食管胃底静脉曲张出血患者多呈休克状态,本身死亡率高,急诊内镜下止血治疗就可能增加死亡风险,但也给患者赢得存活的机会。由于急诊内镜下视野不清晰,内镜操作难度大,同时完成3种内镜下止血方法,必须有经验丰富的内镜操作医师及治疗团队完成,3种止血方法同步序贯治疗,达到1次止血成功,并发症少,降低再出血发生率及内镜下止血治疗次数,同时也降低患者经济费用,值得推广,但远期疗效还需进一步观察证实。

的严重并发症,所有不良反应及并发症经对症治疗,均能短期内消失,可见急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血具有止血率高、并发症少、安全等优点。

本组资料随访6 mo,胃底静脉曲张程度缓解显效率为70.7%(41/58),有效率为22.4%(13/58),总有效率为93.1%(54/58);食管静脉曲张程度缓解显效率为74.1%(43/58),有效率为17.2%(10/58),总有效率为91.4%(53/58);只有3例患者曲张静脉消失不明显,4 wk后再次给予曲张静脉硬化术,91.4%(53/58)患者只需一次内镜下治疗就可以达到止血及静脉曲张程度缓解,胃食管静脉曲张程度缓解总有效率也高于单一方法内镜下止血治疗^[13,14],可见急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗对食管胃底静脉曲张程度缓解率高,我们认为联合同步序贯治疗可以减少反复单一内镜下治疗次数,但长期疗效还需进一步观察。本组资料中GOV₁型曲张静脉程度缓解总有效率95.8%(23/24),GOV₂型曲张静脉程度缓解总有效率82.2%(30/34),比较GOV₁型和GOV₂型患者食管胃静脉曲张缓解程度,差异具有统计学意义($P<0.05$),这可能与GOV₂型曲张静脉经胃食管连接部延伸至胃底,长且迂曲,结节状有关,这种解剖位置决定了GOV₂型出血率高,后果严重^[21]。

自从消化内镜技术发展以来,内镜下治疗食管胃底静脉曲张出血抢救成功率明显提高,联合应用可产生互补协同效应,提高疗效,避免了单一治疗的缺点,对于急性食管胃底静脉曲张出血患者,急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗具有急诊止血率高、曲张静脉消失率高、并发症少、安全等优点,早期及近期疗效较好,但远期疗效还需相关资料进一步证实。

4 参考文献

- 1 Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2009; 93: 837-853, vii-viii [PMID: 19577117 DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.008]
- 2 Silvano S, Elia C, Alessandria C, Bruno M, Musso A, Saracco G, Rizzetto M, Venon WD. Endoscopic banding for esophageal variceal bleeding: technique and patient outcome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 111-115 [PMID: 21587142]
- 3 Sarin SK, Mishra SR. Endoscopic therapy for

gastric varices. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 263-279 [PMID: 20682234 DOI: 10.1016/j.cld.2010.03.007]

- 4 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 281-290 [PMID: 21497745 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.009]
- 5 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890 DOI: 10.1002/hep.1840160607]
- 6 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). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 1-4
- 7 Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006; 43: 500-505 [PMID: 16496319 DOI: 10.1002/hep.21089]
- 8 Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 899-927 [PMID: 18790438 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.05.002]
- 9 马立伟, 苏国权. 经皮肝穿胃冠状静脉栓塞术在食管胃底静脉曲张出血的应用进展. *河北医药* 2009; 131: 2967-2968
- 10 梁文燕, 李鹏, 冀明, 张澍田. 食管胃底静脉曲张内镜下治疗后早期再出血临床观察. *临床内科杂志* 2012; 29: 830-832
- 11 胡华华, 卢瑶, 许捷鸿, 易宏. 胃底静脉曲张组织胶注射术后对食管静脉压力影响的临床观察. *右江医学* 2012; 40: 640-642
- 12 别平, 张雷达. 食管胃底静脉曲张出血的内镜诊治. *临床外科杂志* 2007; 15: 160-162
- 13 钟碧波, 寇继光, 尹小武. 内镜下套扎术治疗食管静脉曲张对胃底静脉曲张及门脉高压性胃病的手术后疗效. *中国医药导报* 2012; 9: 68-69
- 14 赵冬梅, 安红军, 贾珊珊. 套扎环、组织胶及硬化剂治疗食管胃底静脉曲张的方案选择及其效果. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 3961-3964
- 15 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]
- 16 de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176 [PMID: 15925423 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.009]
- 17 简武, 刘心娟, 姜国俊, 魏南, 芦月霞, 郭晶, 程留芳. EVS、EVS EVL续贯EVS和EVL续贯EVS治疗食管静脉曲张的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1020-1023
- 18 Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extra-hepatic portal venous obstruction? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 255-259 [PMID: 21261713 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06397.x]
- 19 贾丽萍, 袁晓英, 向明确, 王丹, 沈洲立. 内镜下治疗食管静脉曲张对门脉高压性胃病及胃底静脉曲张的影响. *重庆医学* 2010; 39: 584-585
- 20 陆兆炯, 刘福建, 贾秋红, 关航, 石磊. 内镜下套扎-硬化序贯治疗食管胃底静脉曲张出血的近期和远期

疗效观察. 微创医学 2013; 8: 460-461

21 冯彦虎, 黄晓俊, 刘子燕, 樊红, 王祥, 王伟. 内镜下组

织胶注射联合套扎治疗急性胃食管静脉曲张出血的临床应用. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 120-123

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 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 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

¹⁸F-FDG PET/CT应用于原发性胃淋巴瘤的诊断和治疗后随访

唐文静, 吕维富, 汪世存, 潘博, 许戈良

■背景资料

¹⁸F-氟-脱氧葡萄糖-正电子发射型电子计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)近年来被广泛应用于全身肿瘤的早期发现及诊断, 肿瘤分期, 疗效评价, 预后评估等各个方面, 胃淋巴瘤的诊断相对复杂, 特别是和胃癌的鉴别, ¹⁸F-FDG PET/CT在而在淋巴瘤的应用的文献不是太多, 在原发性胃淋巴瘤(primary gastric lymphoma, PGL)方面就更少了。

唐文静, 吕维富, 汪世存, 潘博, 安徽医科大学附属省立医院影像与核医学科 安徽省合肥市 230001

许戈良, 安徽医科大学附属省立医院普外科, 安徽省合肥市 230001

唐文静, 硕士, 主要从事肿瘤比较影像学的研究。

安徽省教育厅自然科学基金重点基金资助项目, No. 1408085MH162

作者贡献分布: 课题设计由吕维富完成; 药剂、病例由汪世存提供; 搜集资料、写作过程由唐文静完成; 文章的修改由潘博与许戈良完成。

通讯作者: 吕维富, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属省立医院影像与核医学科。lwf99@126.com

电话: 0551-62283139

收稿日期: 2014-08-25 修回日期: 2014-09-29

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosis and follow-up of primary gastric lymphoma

Wen-Jing Tang, Wei-Fu Lv, Shi-Cun Wang, Bo Pan, Ge-Liang Xu

Wen-Jing Tang, Wei-Fu Lv, Shi-Cun Wang, Bo Pan, Department of Invasive Technology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Ge-Liang Xu, Department of General Surgery, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Supported by: Science Foundation of Anhui Education Department, No. 1408085MH162

Correspondence to: Wei-Fu Lv, Professor, Chief Physician, Department of Invasive Technology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. lwf99@126.com

Received: 2014-08-25 Revised: 2014-09-29

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the clinical value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) in the diagnosis and follow-up of primary gastric lymphoma (PGL).

METHODS: Thirty-five patients with endoscopically or pathologically confirmed PGL were en-

rolled into this study. Among them, 12 patients underwent pre-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT scans, and the other 23 patients (32 episodes) underwent a total of 32 post-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT scans, with 8 scanned 2-3 times. The lesions on the images of ¹⁸F-FDG PET/CT were observed and analyzed, and the SUVmax was measured.

RESULTS: Among the 12 patients who underwent pre-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT scans, 5 had infiltration type PGLs and showed gastric wall thickening [SUVmax = 22.5 ± 7.6 (7.2-30.9), average thickness = 3.4 cm ± 1.3 cm (1.2-4.8 cm)], 6 had nodule type [SUVmax = 24.2 ± 13.0 (5.8-39.4), average diameter = 2.8 cm ± 1.5 cm (1.0-4.6 cm)], and 1 had mass type (SUVmax = 21.0, size = 19.5 cm × 1.4 cm). Among the 23 patients who underwent after-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT scans, using endoscopic pathology or clinical follow-up beyond six months as standard, 11 had negative images, and the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of ¹⁸F-FDG PET/CT were 83.3% (10/12), 1.7% (11/12), 87.5% (21/24), 84.6% (11/13) and 84.6% (11/13), respectively.

CONCLUSION: ¹⁸F-FDG PET/CT plays an important role in the pre-treatment diagnosis of PGL as well as post-treatment surveillance of PGL from a clinical perspective.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary gastric lymphoma; ¹⁸F-FDG; PET/CT; Diagnosis; Treatment

Tang WJ, Lv WF, Wang SC, Pan B, Xu GL. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosis and follow-up of primary gastric lymphoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5144-5148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5144.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5144>

■同行评议者
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

摘要

目的: 探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖-正电子发射型电子计算机断层显像(^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, ^{18}F -FDG PET/CT)在原发性胃淋巴瘤(primary gastric lymphoma, PGL)临床诊断和治疗后随访中的应用价值。

方法: 35例经胃镜或手术病理证实的PGL患者, 12例在治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT检查, 23例在治疗后进行了32次PET/CT检查随访, 其中8例患者治疗后行2-3次检查。在 ^{18}F -FDG PET/CT图像上观察并分析病变, 并测量病变的最大标准化摄取值(SUVmax)。

结果: 治疗前12例患者 ^{18}F -FDG PET/CT图像显示肿瘤呈增厚浸润型5例, SUVmax为 22.5 ± 7.6 (7.2-30.9), CT平均厚度 $3.4 \text{ cm} \pm 1.3 \text{ cm}$ (1.2-4.8 cm); 结节型6例, SUVmax为 24.2 ± 13.0 (5.8-39.4), CT平均直径为 $2.8 \text{ cm} \pm 1.5 \text{ cm}$ (1.0-4.6 cm); 肿块型1例, SUVmax为21.0, 大小为 $19.5 \text{ cm} \times 1.4 \text{ cm}$; 23例治疗后随访患者共32次 ^{18}F -FDG PET/CT检查, 以胃镜或是超过6 mo临床随访阴性为标准, 其中11例为阴性, ^{18}F -FDG PET/CT的灵敏度为83.3%(10/12), 特异度为91.7%(11/12), 准确度为87.5%(21/24), 阳性结果预测值为90.9%(10/11), 阴性结果预测值为84.6%(11/13)。

结论: ^{18}F -FDG PET/CT不仅对于PGL的诊断有一定价值, 而且对其治疗后监测有重要的临床意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胃淋巴瘤; ^{18}F -脱氧葡萄糖; 正电子发射计算机断层成像/计算机断层成像; 诊断; 治疗

核心提示: 目前关于 ^{18}F -脱氧葡萄糖-正电子发射型电子计算机断层显像(^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, ^{18}F -FDG PET/CT)在原发性胃淋巴瘤(primary gastric lymphoma, PGL)的应用文献报道不多, 本文选题比较新颖, 通过分析PGL治疗后PET/CT图像与胃镜病理或超过6 mo临床随访做比较, 得出PET/CT的敏感度、特异度、准确度, 阳性预测值, 阴性预测值, 研究方法切实可行, 数据真实, 结论可靠, 具有一定的临床应用价值。

唐文静, 吕维富, 汪世存, 潘博, 许戈良. ^{18}F -FDG PET/CT应用于原发性胃淋巴瘤的诊断和治疗后随访. 世界华人

消化杂志 2014; 22(33): 5144-5148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5144.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5144>

0 引言

原发性胃淋巴瘤(primary gastric lymphoma, PGL)是结外淋巴瘤发生的最常见部位, 占有结外淋巴瘤20%-30%。PGL可以是任何病理类型, 但超过90%的病理类型是弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT lymphoma)^[1]。 ^{18}F -脱氧葡萄糖-正电子发射型电子计算机断层显像(^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography, ^{18}F -FDG PET/CT)首先是应用于PGL的分期, 早期有文献[2]认为, ^{18}F -FDG PET/CT不宜作为PGL的疗效评价, 但近些年, 有研究指出 ^{18}F -FDG PET显像能早期发现淋巴瘤病灶, 敏感性和特异性较高, 有助于临床准确诊断、拟定治疗方案和判断预后^[3,4]。近几十年包括PGL结外的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)发病率有所增加^[5], 但是 ^{18}F -FDG PET/CT在PGL的应用文献还比较少, 本研究探讨 ^{18}F -FDG PET/CT在PGL治疗前诊断及治疗后随访的临床应用。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-08/2013-12在安徽医科大学附属省立医院PET/CT中心通过 ^{18}F -FDG PET/CT检查, 共35例经胃镜或手术病理学证实为PGL的患者纳入本研究。其中男24例, 女11例, 年龄20-81岁, 平均年龄 $59 \text{ 岁} \pm 15 \text{ 岁}$ 。35例中12例在治疗前(手术、放化疗)进行 ^{18}F -FDG PET/CT检查, 23例在治疗后进行了32次 ^{18}F -FDG PET/CT检查。显像仪器及示踪剂 ^{18}F -FDG PET/CT机为德国西门子公司Boigraph RH16 39环PET 16排多层螺旋CT, 分辨率为3.8 mm; ^{18}F -FDG为安徽医科大学附属省立医院 ^{18}F -FDG PET/CT中心西门子公司RDS- Eclipse Cyclotron 11 M束流 $40 \mu\text{A}$ 回旋加速器自动合成制备, 放化纯度 $>98\%$ 。

1.2 方法

1.2.1 检查: 全部患者行 ^{18}F -FDG PET/CT检查前, 禁食6-8 h, 先平静休息10 min左右, 肘静脉注射 ^{18}F -FDG 185-370 MBq, 45-60 min后开始发射和透射显像。患者取仰卧位, 一般采集范围自颅底

■ 研发前沿

本文主要研究 ^{18}F -FDG PET/CT在PGL的诊断及治疗后随访中的应用, 通过搜集治疗前和治疗后的病例, 定性及定量分析, 并与病理结果或是临床随访结果比较, 并得出准确度、特异度、敏感度, 阳性预测值, 阴性预测值, 从而得出PET/CT对于PGL的诊断, 以及治疗后复发的检测。

■ 相关报道

有文献报道单纯PET或单纯CT在PGL方面的应用, FDG摄取与PGL的病理类型相关, 特别是弥漫大B淋巴瘤与MALT淋巴瘤的区别; 也有报道PET/CT在胃肠道淋巴瘤或是全身各处淋巴瘤中的应用, PET/CT在诊断及治疗后监测有很好的作用。

■ 创新盘点

这篇文章的不同之处在于单独研究了 ^{18}F -FDG PET/CT在PGL治疗前及治疗后的应用,并阐述了与胃癌相鉴别的关键点及原因,且通过治疗与病理结果或临床随访相结合,得出 ^{18}F -FDG PET/CT对于PGL治疗后的复发监测等有着很重要的角色。

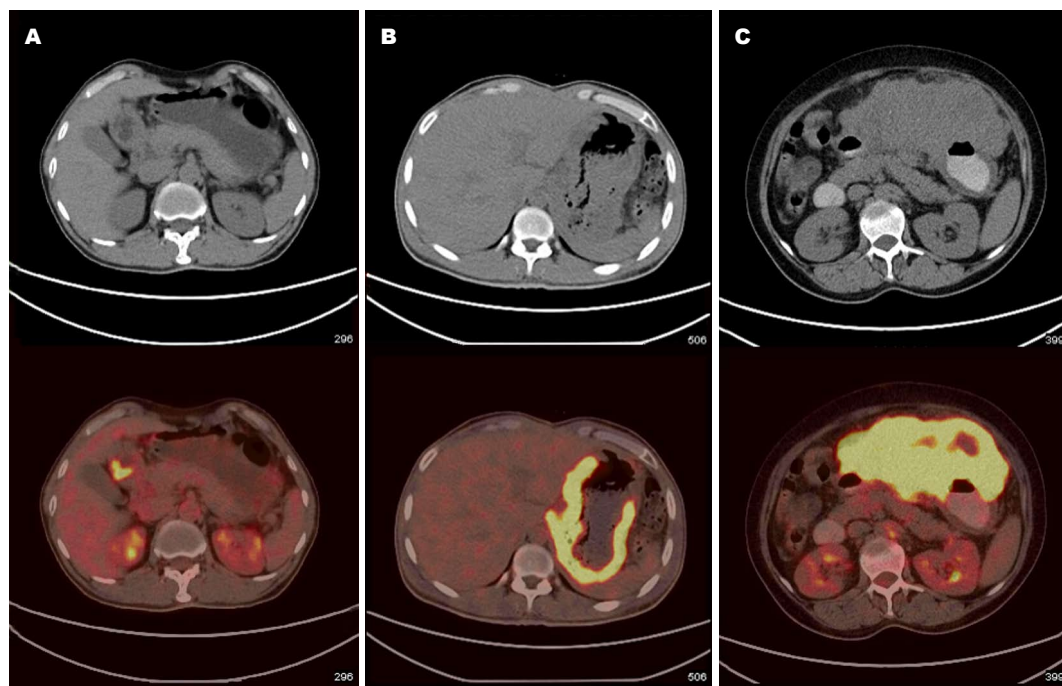


图1 PGL的PET/CT图像与同机CT图像。A: 胃窦结节状FDG代谢增高; B: 胃壁弥漫性增厚伴FDG代谢增高; C: 胃腔局部见团块状软组织密度影伴团块状FDG代谢增高。FDG: 正电子发射计算机断层成像; PGL: 原发性胃淋巴瘤。

至耻骨联合下方10 cm, 3D采集, 每个床位2 min, 迭代法重建, 采用肉眼分析及半定量法进行分析。CT扫描层厚2.5-5.0 mm, 螺距比1:0.938, 管电压120 kV, 管电流200-230 Am; MIP重建, 层厚1.0 cm, 间隔1.5 cm。

1.2.2 结果分析: 定性分析: 由两位有经验的PET诊断医师同时阅片, 其中一位医师不知患者的其他临床资料。若认为某部位FDG摄取明显高于周围正常组织, 则视为活性病变; 轻度高于、等于或低于周围正常组织者视为非肿瘤性病变。然后分析CT影像, 进行比对, 得出诊断结论。定量分析: 半定量分析标准化摄取值(standard uptake value, SUV)为单位重量组织FDG摄取量(kBq)与单位体质量(kg)FDG注射量的比值。单位重量组织FDG摄取量的计算: 已知患者的体质量(kg)和FDG的注射量(kBq), 将面积为1.2 cm²的兴趣区(regions of interest, ROI)设置在病变FDG摄取量最高的区域, 分析得出SUV最大(SUV_{max})。

统计学处理 SUV一律采用mean±SD表示, 统计学处理采用SPSS16.0软件。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

按病理分型分类, DLBCL 23例、小B细胞淋巴瘤(small B-cell Lymphoma)3例、MALT lymphoma 6例、外周型T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma, PTCL)1例、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, Burkitt)1例、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)1例。12例患者治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT检查, 7例为DLBCL, SUV_{max}为26.1±10.0(5.8-39.4); 1例为MALT Lymphoma, SUV_{max}为5.9; 2例为小B细胞淋巴瘤, SUV_{max}为11.5±3.2(7.2和13.7); 1例为Burkitt淋巴瘤, SUV_{max}为13.7; 1例HL, SUV_{max}为24.8; 其中发生于胃体7例, 胃窦4例, 胃体及胃窦1例。CT表现可分为3种类型: (1)增厚浸润型5例, 胃壁呈弥漫性增厚4例(图1A), 节段性增厚1例, SUV_{max}为22.5±7.6(7.2-30.9); (2)结节型6例, 胃窦结节灶伴局部胃壁增厚(图1B), SUV_{max}为24.2±13.0(5.8-39.4); (3)肿块型1例(图1C), SUV_{max}为21.0。其中5例均伴有腹腔、腹膜后、盆腔和/或其它部位淋巴结肿大, SUV_{max}为26.1±9.2(7.2-30.9), 其中1例弥漫小B细胞结节型伴有右侧肋骨转移, SUV_{max}为7.9(图2); 23例治疗后随访患者行32次 ^{18}F -FDG PET/CT, 其中11例(DLBCL 8例, MALT 2例, PTCL 1例)经内镜、手术或随访证实胃局部存在活性淋巴瘤组织, ^{18}F -FDG PET/CT检查结果中, 10例患者胃局部表现为团块状、结节状代谢增高, SUV_{max}为16.1±8.2(3.3-24.8), 11例患者胃局部表现为弧形、弥漫性代谢轻度增高, SUV_{max}为4.9±1.4(2.8-7.2),

■ 应用要点

PGL的治疗方式与胃癌有着很大区别, 故早期诊断具有重要价值; 而治疗后及时发现病灶的复发及转移对于患者预后的重要性是不言而喻的, 故 ^{18}F -FDG PET/CT能早期及时发现病灶的复发及转移, 进而广泛应用于临床。

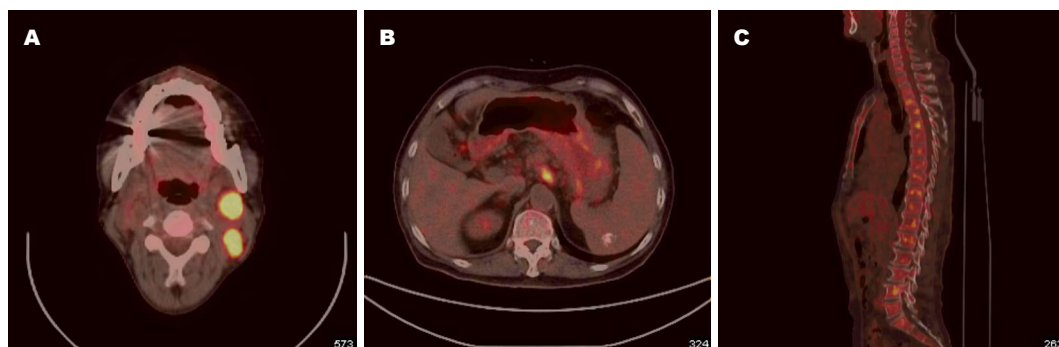


图 2 PGL患者治疗后全身淋巴结及器官转移PET/CT图像. A: 颈部淋巴结转移; B: 腹膜后淋巴结转移; C: 骨髓转移. PGL: 原发性胃淋巴瘤.

结合胃镜及临床随访证实为吻合口炎、残胃炎, ^{18}F -FDG PET/CT的灵敏度为83.3%(10/12), 特异度为91.7%(11/12), 准确度为87.5%(21/24), 阳性结果预测值为90.9%(10/11), 阴性结果预测值为84.6%(11/13); 其中12例患者有远处淋巴结转移, SUVmax为 14.8 ± 6.7 (4.9-26.1); 其中1例MALT淋巴瘤患者有骨骼浸润, ^{18}F -FDG PET/CT为阳性, SUVmax为6.0; 其中11例治疗后随访患者 ^{18}F -FDG PET/CT为阴性.

3 讨论

^{18}F -FDG PET/CT不仅能显示PGL的病灶形态及分布范围, 还能提供病灶的功能及代谢信息, 有较高的诊断价值, 同时对治疗后(手术和/或放化疗)效果的评价具有重要意义^[6]. 但也有学者^[7]提出 ^{18}F -FDG PET/CT只对恶性程度较高的淋巴瘤, 如DLBCL, 具有诊断价值, 而恶性程度较低的原发性MALT Lymphoma因其惰性表现且肿瘤体积相对较小, FDG-PET检查常呈阴性.

3.1 PGL治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT特点及鉴别诊断

PGL为单发或多发病变, CT可表现为胃壁增厚浸润样改变、结节和肿块等, 本组PGL的CT表现为增厚浸润型、结节型和肿块型, 以增厚浸润型为主. PGL与胃癌具有很多相似的影像学表现, 虽然胃癌与PGL均可表现为胃壁弥漫性增厚, 有文献^[8]认为胃癌是胃黏膜起源的病变, 首先在黏膜表面生长, 继而形成肿块突向胃腔, 但是PGL起源于黏膜下层, 首先在黏膜下浸润生长, 所以多数侵犯范围较广, 结缔组织增生少见, 胃仍有一定的扩张度和柔韧性, 胃壁外缘光整, 胃周脂肪层清晰, 腹腔及腹膜后淋巴结易受累. CT表现特点对两者的鉴别诊断具有一定参考价值, 但仅仅依据这些表现实际上仍难以鉴别, 而PET为淋巴瘤的诊断和鉴别提供了新的技

术方法, 具有较高的诊断准确性^[9]. 本组治疗前12例PGL中7例(58.3%)为DLBCL, 其淋巴瘤细胞快速繁殖、代谢率高, 因而高度摄取FDG, SUVmax达 26.1 ± 10.0 (5.8-39.4); 而1例MALT表现为结节状局限性胃壁增厚, SUVmax仅为5.9, 与MALT的惰性生物学行为符合. 据报道 ^{18}F -FDG PET/CT对MALT淋巴瘤的敏感性较低, 虽然确切的原因尚不清楚, 但据推测, 这可能会涉及到在这种类型的淋巴瘤的异质细胞群和细胞的低代谢, 包括小或大B细胞和浆细胞^[10]. 因此在 ^{18}F -FDG PET/CT诊断中应注意不同病理类型淋巴瘤对FDG摄取的差别. DLBCL异常核分裂相明显、增殖指数高, 代谢活跃, FDG吸收率明显高于胃癌, 有助于与胃癌鉴别, 即使是小病灶, 同样代谢活跃、增殖旺盛, 本组结节型胃DLBCL的SUVmax为 24.2 ± 13.0 (5.8-39.4). 因而 ^{18}F -FDG PET/CT在胃DLBCL和胃癌鉴别诊断中具有较单纯CT更明显的优势; 但其他类型如MALT, 根据SUVmax也难以与胃癌相鉴别, 诊断需依赖病理学检查.

3.2 PGL治疗后随访中 ^{18}F -FDG PET/CT的应用价值

尽管对于PGL患者的最佳治疗有争议, 如今PGL的治疗趋势更趋向于保守^[11], 虽然治愈率高, 但仍有5%-15%的患者会复发, 因此及时发现复发是必要的. 相对于大量的淋巴瘤, ^{18}F -FDG PET/CT应用于PGL的文献是有限的. 这些研究大多单独采用PET或应用于各种淋巴瘤的患者. 结果各种各样, Kumar等^[12]评价 ^{18}F -FDG PET显像在胃肠道淋巴瘤中的应用, 包括4例胃淋巴瘤. ^{18}F -FDG PET阳性结果对于PGL患者治疗后复发有很好的预测. Phongkitkarun等^[13]也报道了 ^{18}F -FDG PET显像应用于胃肠道恶性淋巴瘤的患者, 其中包括21例胃淋巴瘤. 另一方面, Beal等^[14]报道, ^{18}F -FDG PET可以应用在MALT淋巴

■ 名词解释

原发性胃淋巴瘤: 是指原发于胃壁内淋巴滤泡的恶性肿瘤, 不包括全身性淋巴系统恶性肿瘤或白血病在胃部的局部病变, 早期临床表现缺乏特异性, 临床诊断困难, 误诊率较高;
PET/CT: 是一种将PET(功能代谢显像)和CT(解剖结构显像)两种先进的影像技术有机地结合在一起的新型的影像设备.

■同行评价

本文选题比较新颖,研究方法切实可行,数据真实,结论可靠,具有一定的临床应用价值。

瘤的分期和随访中,84%的病例中,这些研究单独应用了PET,尤其是¹⁸F-FDG生理摄取如胃在有PET上具有低特异性和缺少相关解剖的特点。在发现PGL复发上,¹⁸F-FDG PET/CT比CT更准确,并有报道能提高20%的准确度^[15]。然而,缺乏有关的¹⁸F-FDG PET/CT在PGL治疗后复发的文献。因此,我们在本研究中解决了这一问题。我们发现¹⁸F-FDG PET/CT检测复发具有高度准确性[灵敏度为83.3%(10/12),特异度为91.7%(11/12),准确度为87.5%(21/24),阳性结果预测值为90.9%(10/11),阴性结果预测值为84.6%(11/13)]。¹⁸F-FDG PET/CT可以作为补充CT的检查手段。

本研究表明,对于临床怀疑PGL患者,¹⁸F-FDG PET/CT有助于治疗前明确诊断,并且能够很好地评价治疗后肿瘤的残留/复发及缓解。而对于治疗后(术后、化疗后)患者行PET/CT检查患者,PET/CT对PGL治疗后有很好的监测和随访作用,对临床治疗起到一定的指导作用。但是本研究存在不足的地方,首先,样本量相对较小,鉴于PGL的发病率低,在单个中心很难有一个较大的患者群体;再者,组织病理学诊断是理想的治疗后参考标准,并不是所有患者或病灶都再次进行了病理学检查,我们期望今后加大样本进一步研究。

4 参考文献

- Yi JH, Kim SJ, Choi JY, Ko YH, Kim BT, Kim WS. ¹⁸F-FDG uptake and its clinical relevance in primary gastric lymphoma. *Hematol Oncol* 2010; 28: 57-61 [PMID: 19593742 DOI: 10.1002/hon.905]
- Perry C, Herishanu Y, Metzger U, Bairey O, Ruchlemer R, Trejo L, Naparstek E, Sapir EE, Polliack A. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. *Eur J Haematol* 2007; 79: 205-209 [PMID: 17662066 DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00895.x]
- 贾志云,邓候富,青春. ¹⁸F-FDG PET或¹⁸F-FDG PET/CT显像在淋巴瘤中的应用. *中国临床医学影像杂志* 2008; 19: 125-127
- Anis M, Irshad A. Imaging of abdominal lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 265-285, viii-ix [PMID: 18619381 DOI: 10.1016/j.rcl.2008.04.001]
- Zucca E, Conconi A, Cavalli F. Treatment of extranodal lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 533-547 [PMID: 12468404 DOI: 10.1053/beha.2002.0218]
- 杨桂芬,朱虹. ¹⁸F-FDG PET/CT在胃肠道淋巴瘤诊断和随访中的应用价值. *放射学实践* 2009; 24: 1277-1280
- Maes B, De Wolf-Peeters C. Marginal zone cell lymphoma--an update on recent advances. *Histopathology* 2002; 40: 117-126 [PMID: 11952855 DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01360]
- 李渊,周丽雅,王爱英,叶珍珍,申夏惠,杨婷,金珠,崔荣丽. 胃淋巴瘤的临床影像特点分析和不同检查对确诊的意义. *中国微创外科杂志* 2007; 7: 271-272
- Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27: 1371-1388 [PMID: 17848697 DOI: 10.1148/rg.275065151]
- Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V, Chott A, Raderer M. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol* 1999; 10: 1185-1189 [PMID: 10586335 DOI: 10.1023/A:1008312726163]
- Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Huerta-Guzmán J, Cuadra I, Alvarado I, Castañeda C, Fernández R, González M. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240: 44-50 [PMID: 15213617 DOI: 10.1097/01.sla.0000129354.31318.f1]
- Kumar R, Xiu Y, Potenta S, Mavi A, Zhuang H, Yu JQ, Dhurairaj T, Dadparvar S, Alavi A. ¹⁸F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med* 2004; 45: 1796-1803 [PMID: 15534046]
- Phongkitkarun S, Varavithya V, Kazama T, Faria SC, Mar MV, Podoloff DA, Macapinlac HA. Lymphomatous involvement of gastrointestinal tract: evaluation by positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7284-7289 [PMID: 16437629]
- Beal KP, Yeung HW, Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann Oncol* 2005; 16: 473-480 [PMID: 15668266 DOI: 10.1093/annonc/mdi093]
- Radan L, Fischer D, Bar-Shalom R, Dann EJ, Epelbaum R, Haim N, Gaitini D, Israel O. FDG avidity and PET/CT patterns in primary gastric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1424-1430 [PMID: 18418594 DOI: 10.1007/s00259-008-0771-8]

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然, 中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心 河南省洛阳市 471031

赵和平, 主任医师, 主要从事各种疑难重症肝病的诊疗的研究。作者贡献分布: 本研究设计、指导及论文写作由赵和平完成; 侯田青参与数据收集、整理及论文写作; 丁保华与张自然参与临床诊治。

通讯作者: 赵和平, 主任医师, 471031, 河南洛阳市高新区华夏路, 中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心。

zhaohp150@sina.com

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-07-25

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-11-28

Colon cleansing combined with plasma exchange for treatment of hepatic encephalopathy

He-Ping Zhao, Tian-Qing Hou, Bao-Hua Ding, Zi-Ran Zhang

He-Ping Zhao, Tian-Qing Hou, Bao-Hua Ding, Zi-Ran Zhang, Hepatology Clinical and Research Center, the 150th Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, Henan Province, China

Correspondence to: He-Ping Zhao, Chief Physician, Hepatology Clinical and Research Center, the 150th Hospital of Chinese PLA, Gaoxin District, Luoyang, 471031, Henan Province, China. zhaohp150@sina.com.

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-07-25

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the effects of colon cleansing combined with plasma exchange (PE) in the treatment of hepatic encephalopathy.

METHODS: Eighty-three patients with hepatic encephalopathy were divided into two groups: a colon cleansing plus PE group ($n = 42$) and a basic treatment group ($n = 41$). Routine anti-coma treatment was given in both groups, and the combination group additionally received colon cleansing plus PE. Time for regaining consciousness was recorded at 24, 38, 48, 60, and 72 h after treatment. The changes in symptoms and signs were observed, and the grade of hepatic encephalopathy was evaluated. The efficacy of treatment and survival rate were compared between the two groups. Serum total bilirubin

(TBIL), prothrombin activity (PTA), and NH_3 were measured before and after treatment.

RESULTS: The survival rate was significantly higher in the combination group than in the control group (92.85% vs 73.17%, $P < 0.05$). The symptoms and signs were obviously improved. Time for regaining consciousness was significantly shorter in the combination group than in the control group (31.79 ± 6.34 vs 47.12 ± 8.12 h, $P < 0.05$). The grading scores of hepatic encephalopathy were decreased. Serum TBIL, PTA, and NH_3 were improved more significantly in the combination group compared with the control group ($P < 0.05$). Total effective rate was significantly higher in the combination group than in the control group (90.47% vs 68.29%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Colon cleaning combined with plasma exchange is an effective mean in treating hepatic encephalopathy, which can significantly increase the survival rate and improve the clinical symptoms and serum biochemical parameters.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon purification; Plasma exchange; Hepatic encephalopathy; Prothrombin; Bilirubin

Zhao HP, Hou TQ, Ding BH, Zhang ZR. Colon cleansing combined with plasma exchange for treatment of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5149-5152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5149>

摘要

目的: 观察结肠净化联合血浆置换对肝性脑病的治疗效果。

方法: 将83例肝性脑病患者分为治疗组42例和对照组41例, 两组均接受内科综合治疗。治疗组在对照组的基础上行结肠净化联合血浆置换治疗。分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况, 同时于治疗前及治疗后2 wk观察患者存活率、临床疗效、总

■背景资料

氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中处于中心地位, 因此对于肝性脑病患者, 降低血氨的治疗是非常必要的, 已有研究显示结肠净化减少肠道氨的形成和吸收, 人工肝血浆置换治疗可以清除血氨及其他毒性物质, 并可补充白蛋白及凝血因子, 对重症肝病及各种并发症的救治有明显的疗效。

■同行评议者
陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

■ 研发前沿

结肠净化、血浆置换是近年来用于重症肝病救治的一种新型手段,其疗效及安全性是研究热点,重症肝病合并肝性脑病患者病情发展迅速,个体差异大,二者对预后的影响尚有待进一步深入研究。

胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(NH_3)等变化。

结果: 治疗组与对照组存活率(92.85% vs 73.17%)差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组恢复清醒时间($31.79 \text{ h} \pm 6.34 \text{ h}$)与对照组($47.12 \text{ h} \pm 8.12 \text{ h}$)相比较显著缩短, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组总有效率(90.47%)显著高于对照组(68.29%)($P < 0.05$); 2组治疗后血清TBIL、PTA、 NH_3 , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病可缩短恢复清醒时间, 提高患者生存率, 同时可显著改善患者的临床症状及血生化指标, 对肝性脑病者疗效佳。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠净化; 血浆置换; 肝性脑病; 凝血酶原; 胆红素

核心提示: 本研究将结肠净化和血浆置换联合治疗肝性脑病, 资料显示, 结肠净化及血浆置换治疗后, 患者血氨下降, 恢复清醒时间缩短, 对肝性脑病治疗的总有效率显著高于对照组, 表明二者联合可同时达到减少肠道血氨及其他有毒物质的产生、吸收和迅速去除血液中的血氨对脑组织的不良反应的双重作用, 对肝性脑病患者疗效显著。

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然. 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5149-5152
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5149.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5149>

0 引言

肝性脑病是发生于各种原因引起的终末期肝病时的严重并发症之一, 是以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征. 因病死亡率高, 发生机制复杂, 尚无十分有效的治疗方法^[1]. 中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心自2009-10以来, 采用结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病患者83例, 效果满意。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-10/2012-09于中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心就诊的肝性脑病患者83例, 男64例, 女19例, 年龄22-71

岁, 平均 $42.47 \text{ 岁} \pm 11.35 \text{ 岁}$. 肝性脑病的诊断符合: (1)严重肝病或广泛门体侧支循环; (2)有肝性脑病的诱因, 出现精神行为异常和意识障碍, 扑翼样震颤甚至昏睡、昏迷; (3)出现明显肝功能损害, 血氨增高^[2]. 肝性脑病的严重程度按West Haven分期法标准拟定: I期13例、II期43例、III期18例、IV期9例. 根据治疗方法不同, 将患者分为治疗组42例, 男31例, 女11例, 平均年龄 $43.29 \text{ 岁} \pm 12.57 \text{ 岁}$, 肝性脑病的分期: I期6例、II期23例、III期8例、IV期5例. 对照组41例, 男29例, 女12例, 平均年龄 $41.98 \text{ 岁} \pm 11.03 \text{ 岁}$, 肝性脑病的分期: I期7例、II期20例、III期10例、IV期4例. 两组性别、年龄、病情严重程度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予内科常规综合治疗方案: 卧床休息, 给予异甘草酸镁注射液、胸腺肽等保肝、调节免疫治疗; 限制蛋白质摄入、给予精氨酸、门冬氨酸鸟氨酸等加强脱氨治疗、给予支链氨基酸以纠正氨基酸失衡等; 治疗组在对照组的基础上给予结肠净化联合血浆置换治疗。

结肠净化采用广州市今健医疗器械有限公司生产的JS-308型电脑全结肠透析机进行结肠净化治疗, 具体方法是: 先行结肠清洗-再行结肠透析-最后注药三步疗法. (1)全结肠清洗, 采用大量温清水彻底清洁法清洁肠道; (2)应用专用结肠透析液进行全结肠透析, 利用结肠内离子差的原理, 进一步达到血液净化之目的; (3)注药乳果糖30 mL加生理盐水100 mL保留灌肠, 隔日1次; 血浆置换治疗采用日本IQ-21型人工肝支持治疗系统, 每次置换血浆2600 mL, 每2-3 d一次, 共观察2 wk.

1.2.2 观察指标: 分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况及神经精神症状改善情况, 同时于治疗前及治疗后2 wk观察患者存活率、临床疗效、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(NH_3), 肝性脑病计分值等变化. 将住院期间死亡和自动出院患者归为死亡, 治疗后2 wk观察两组患者的存活率。

1.2.3 疗效评价: 根据肝性脑病的West Haven分期法标准及患者的神志、精神状态、清醒时间、肝功能、血氨水平等制定疗效判定标准. 判定标准分显效、有效、无效三级. (1)显效: 治

■ 相关报道

冯洪玲等的研究表明, 结肠透析联合人工肝治疗可显著提高对重型肝炎的疗效。

表 1 两组患者治疗后疗效比较

分组	<i>n</i>	显效 <i>n</i> (%)	有效 <i>n</i> (%)	无效 <i>n</i> (%)	有效率(%)
治疗组	42	27(64.28)	11(26.19)	4(9.52)	90.47 ^a
对照组	41	19(46.34)	9(21.95)	13(31.71)	68.29

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 2 两组患者治疗前后肝性脑病计分值比较

分组	<i>n</i>	肝性脑病记分(分)	
		治疗前	治疗后
治疗组	42	2.36 ± 0.13	0.49 ± 0.04 ^{ac}
对照组	41	2.32 ± 0.11	1.32 ± 0.72 ^c

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 治疗前.

疗12-24 h后神志及精神状态明显改善, 血氨降低, <50 mmol/L, 意识障碍程度减轻(肝性脑病分期减轻2级或2级以上), 甚至已完全清醒; (2)有效: 治疗24-48 h后神志及精神症状改善, 血氨降低, <50 mmol/L, 意识障碍程度减轻(肝性脑病分期减轻1级), 未完全清醒者; (3)无效: 治疗48 h后神志及精神状态均无改善或进一步加重, 血氨仍高于50 mmol/L. 显效加有效两者合计为总有效例数, 并据此计算总有效率.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行分析, 计量数据以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验. 计数资料比较采用 χ^2 检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 疗效分析 治疗组42例中, 显效27例(I期5例、II期14例、III期3例、IV期5例)、有效11例(II期5例、III期3例、IV期3例)、无效4例(III期1例、IV期3例), 总有效率90.47%(38/42); 对照组41例中, 显效19例(I期6例、II期9例、III期1例、IV期1例)、有效9例(II期2例、III期3例、IV期1例)、无效13例(I期1例、II期5例、III期3例、IV期4例), 总有效率达68.29%(28/41). 两组总有效率差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗前后肝性脑病计分值比较 肝性脑病分为I、II、III、IV期, 分别计为1、2、3、4分. 治疗前后计分值比较显示: 2组治疗前后肝性脑病计分值均有显著的改善, 尤其是联合治疗组在肝性脑病计分值改善上显著优于

常规治疗组(*P*<0.05)(表2).

2.3 临床生化指标的变化 两组患者血清TBIL、PTA、NH₃, 治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后治疗组TBL和NH₃, 较对照组降低, PTA较对照组升高, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 2组治疗后各组内TBIL、NH₃, 均较治疗前下降, PTA升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者恢复清醒时间及存活率比较 分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况, 统计分析显示: 治疗组恢复清醒时间(31.76 h±6.34 h)短于对照组(47.32 h±8.12 h), 差异有统计学意义(*P*<0.05); 84例肝性脑病患者中, 治疗2 wk后69例存活, 其中治疗组38例(92.85%), 对照组23例(73.17%), 14例死于进行性肝功能衰竭或自动出院. 治疗组与对照组存活率(92.85% vs 73.17%), 差异有统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

肝性脑病的发病机制迄今尚未完全清楚, 氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中仍处于中心地位^[3]. 由于肝硬化时肝功能减退, 血氨可较正常时增高4倍^[4], 血氨透过血脑屏障在脑部淤积. 直接或间接神经毒性作用, 导致中枢神经中毒, 出现肝性脑病的神经症状, 因此高血氨可以引起肝性脑病^[5], 而血氨的产生90%来自肠道. 因此, 减少肠道血氨及其他有毒物质的产生和吸收尤为重要. 同时积极去除血液中的氨可直接减轻血氨对脑组织的不良反应, 所以对于肝性脑病,

■ 创新盘点

结肠净化联合血浆置换对于肝性脑病的救治的临床疗效报道较少见到, 本研究为此类患者的临床治疗开辟了新的途径.

■ 同行评价

本研究将结肠净化与血浆置换联合应用于肝性脑病的治疗, 研究设计合理、论据充分、结论明确、疗效显著, 对临床具有一定指导意义。

表 3 两组患者治疗前后临床生化指标变化

分组	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		NH ₃ ($\mu\text{mol/L}$)		PTA(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	42	242.31 $\pm$ 42.17	79.56 $\pm$ 21.61 ^{ad}	176.53 $\pm$ 21.14	55.73 $\pm$ 19.61 ^{ad}	25.47 $\pm$ 6.32	45.73 $\pm$ 21.65 ^{ac}
对照组	41	236.98 $\pm$ 50.23	154.78 $\pm$ 41.47 ^d	171.41 $\pm$ 30.28	92.35 $\pm$ 17.58 ^d	27.16 $\pm$ 5.23	34.42 $\pm$ 41.47 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 治疗前; TBIL: 总胆红素; PTA: 凝血酶原活动度; NH₃: 血氨。

降低血氨的治疗是非常必要的^[6-10]。

结肠净化治疗后可迅速减少肠道氨的形成和吸收, 其原理是采用先行结肠清洗-再行结肠透析-最后注药三步疗法进行序贯结肠净化。(1)大量温清水彻底清洁肠道进行全结肠清洗, 清除肠道中的宿便, 减少粪便在肠内停留时间, 同时清除肠道内的大量细菌, 从而显著减少肠道中氨的产生与吸收; (2)应用专用结肠透析液进行全结肠透析, 利用结肠内离子梯度的原理, 进一步达到血液净化之目的, 从而进一步减少血氨浓度; (3)注药乳果糖30 mL加生理盐水100 mL保留灌肠。乳果糖可以完整到达结肠被肠内的糖分解菌分解为乳酸和醋酸, 使结肠内酸碱度降至pH 5, 通过酸化肠腔, 渗透性缓泻以及促进糖分解菌繁殖而抑制蛋白分解菌和产内毒素的致病菌生长, 从而减少氨和内毒素的产生及吸收, 促进氨的排除^[7-12]。此外, 血氨经“酸透析”作用, 也可以通过肠黏膜扩散至肠腔, 以致血氨水平降低, 达到治疗肝性脑病的目的^[12-15]。

本研究将结肠净化和血浆置换联合可同时达到减少肠道血氨及其他有毒物质的产生、吸收和迅速去除血液中的血氨对脑组织的毒性作用的双重作用。

本组资料显示, 结肠净化及血浆置换治疗后, 患者血氨下降, 恢复清醒时间缩短, 对肝性脑病治疗的总有效率达90.47%, 治疗组疗效高于对照组, 考虑除与结肠净化发挥“肠道净化”作用有关外, 还可能与结肠净化发挥渗透性导泻和肠动力性导泻作用。通过泻下通便、酸化肠腔来减少肠腔毒素生成、聚集及吸收; 应用高渗性透析液, 利用透析超滤的方式排除体内多余的水分。在一定程度上减轻了患者的脑水肿有关。

另外, 治疗组存活率高于对照组。但本研究样本数有限, 且肝衰竭患者病情进展迅速、个体差异较大, 结肠净化对预后的影响尚有待进一步观察。

4 参考文献

- 1 许建明. 肝性脑病诊治的难点与争议. 中华消化杂志 2011; 31: 2-5
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 3 姚光弼. 肝性脑病治疗的再认识. 肝脏 1999; 4: 65
- 4 陆伦根. 肝性脑病的发病机制. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 304-306
- 5 Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis* 2003; 18: 113-127 [PMID: 12822830]
- 6 Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976 [PMID: 11467622]
- 7 Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-891, 891.e1 [PMID: 19501587 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.056]
- 8 李兰娟. 人工肝临床应用若干进展. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 844-845
- 9 孙莲娜, 陈建杰, 周智勇, 程国才, 王耀萍, 张盛杰, 杜秀萍, 薛建华, 朱丽君, 明利平, 舒丽华. 人工肝支持系统治疗慢性重型乙型肝炎的疗效观察. 中华肝脏病杂志 2010; 15: 118-120
- 10 鞠莹, 宋薇, 孟晨鑫, 王颖, 魏倪, 陈漫. 44例肝炎后肝硬化肝性脑病的危险因素分析. 中国医师杂志 2006; 8: 974-975
- 11 鞠莹, 宋薇, 孟晨鑫, 杨方, 王颖, 魏倪. 肝性脑病74例临床分析. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 192-193
- 12 宋闽宁, 骆梅兰, 黄文琪, 闵峰, 宋屿娜, 吴晓鹭, 欧阳丽娟. 肝性脑病患者血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素的检测及其临床意义. 中华传染病杂志 2007; 25: 628-629
- 13 胡晔, 赵桂鸣, 张英平. 微生态制剂治疗肝性脑病的研究进展. 中国肝脏病杂志(电子版) 2009; 1: 55-60
- 14 谭琳玲, 潘锦瑶, 郑德俊, 彭蔚. 肝性脑病基础研究及中西医结合治疗进展. 广州医药 2013; 44: 51-54
- 15 宋闽宁, 宋屿娜, 陈福, 骆梅兰. 肝功能衰竭肝性脑病大鼠5-羟色胺和去甲肾上腺素的变化. 中国危重病急救医学 2007; 19: 50-52

编辑 田滢 电编 都珍珍



中国胰腺实性假乳头状瘤20年流行病学特征及诊治经验

马战胜, 金冬林, 陈露, 徐庆祥

马战胜, 陈露, 东南大学医学院 江苏省南京市 210009
金冬林, 江苏省仪征市人民医院普通外科 江苏省扬州市 211400
徐庆祥, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 江苏省南京市 210008
马战胜, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病的研究。
作者贡献分布: 此课题由马战胜、金冬林及徐庆祥设计; 文献资料采集由陈露完成; 本论文写作与文献收集由马战胜完成。
通讯作者: 徐庆祥, 主任医师, 210008, 江苏省南京市鼓楼区中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科。
xqx008dg@sina.com
电话: 025-83304616
收稿日期: 2014-08-25 修回日期: 2014-09-30
接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in China in the past 20 years

Zhan-Sheng Ma, Dong-Lin Jin, Lu Chen, Qing-Xiang Xu

Zhan-Sheng Ma, Lu Chen, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China
Dong-Lin Jin, Department of General Surgery, Yizheng People's Hospital, Yizheng 211400, Jiangsu Province, China
Qing-Xiang Xu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Medical College, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Qing-Xiang Xu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Medical College, Nanjing University, 321 Zhongshan Road, Gulou District, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. xqx008dg@sina.com
Received: 2014-08-25 Revised: 2014-09-30
Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To review the epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas (SPN) in the past 20 years.

METHODS: The reports about SPN were searched, and the information relevant to epidemiological features, diagnosis and treatment of SPN, as well as the clinical data were retrieved and analyzed retrospectively.

RESULTS: A total of 3688 patients with SPN were reported in China from January 1995 to April 2014. The ratio of males to females was approximately 1 : 6.65; the average age was 30.11 years. About 39.59% of the patients were distributed in east China. The patients with symptoms accounted for approximately 74.73%; 3.23% of the patients were reported with jaundice. Tumor markers were negative in nearly all the patients. About 29.42% of the patients were diagnosed as SPN prior to surgery. The tumors were observed frequently in the head and neck (40.22%), the body and tail (58.98%) of the pancreas. The main treatment for SPN was surgery, including enucleation (41.12%), pancreatoduodenectomy (23.41%) and distal pancreatectomy with splenectomy (34.23%). The positive rates of vimentin, α 1-antitrypsin (α 1-AT) and α 1-antichymotrypsin (α 1-ACT) in tumor cells were 92.25%, 90.81% and 87.06%, respectively. Postoperative recurrence developed in 175 cases; 17 cases died of SPN.

CONCLUSION: SPN occurs predominantly in young females and is more prevalent in east China. SPN lacks specific symptoms or signs, has diverse imaging manifestations, and can be easily misdiagnosed. Definite diagnosis in most patients relies on pathology and immunohistochemistry. SPN is a neoplasm of low malignant potential. Surgical procedure is the main effective treatment with good prognosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas; Epidemiological characteristics; Diagnosis; Immunohistochemistry; Treatment

Ma ZS, Jin DL, Chen L, Xu QX. Epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in China in the past 20 years. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5153-5158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5153>

■背景资料
胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPN)是一种少见的胰腺肿瘤, 随着影像学、病理等技术的发展, 其相关病例越来越多。然而, 这些文献多为小样本研究, 缺乏流行病学特征。

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

■ 研发前沿

本文通过回顾性分析中国20年来SPN的相关文献,总结出其临床资料、影像学特征、治疗方式、术后病理、预后等。但关于术前如何提高SPN的正确诊断率,采用何种手术方式及其预后仍需要更多研究。

摘要

目的: 探讨中国近20年胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPN)的流行病学特征和诊治经验。

方法: 检索SPN中文文献,对患者的临床资料、影像学特征、治疗方式、术后病理、预后等进行回顾性分析。

结果: 中国自1995-01/2014-04共报道3688例SPN,男女比例为1:6.65,平均年龄为30.11岁。1460例(39.59%)分布在华东地区;2756例(74.73%)有腹痛、腹胀等症状;119例(3.23%)合并黄疸;实验室检查多无异常。1085例(29.42%)术前诊断为SPN。1914例(58.98%)肿瘤位于胰腺体尾部,1305例(40.22%)肿瘤位于胰腺头颈部。699例(41.12%)行局部切除,398例(23.41%)行胰十二指肠切除术,582例(34.24%)行胰体尾切除术。肿瘤表达波形蛋白(Vimentin)、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 1$ -AT)、 $\alpha 1$ 抗糜蛋白酶($\alpha 1$ -antichymotrypsin, $\alpha 1$ -ACT)阳性率分别为92.25%、90.81%、87.06%。175例(4.75%)术后复发,17例(0.47%)死于SPN。

结论: SPN好发于青年女性;华东地区病例最多。临床表现及影像学检查无特异性,术前容易误诊,需要依靠术后病理及免疫组织化学明确诊断。SPN具有低度恶性,预后良好,手术切除为有效的治疗方式。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺实性假乳头状瘤;流行病学特征;诊断;免疫组织化学;治疗

核心提示: 胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPN)好发于青年女性;华东地区病例最多;临床表现及影像学检查无特异性,主要依靠术后病理及免疫组织化学明确诊断;SPN具有低度恶性,预后良好,手术切除为有效的治疗方式。

马战胜, 金冬林, 陈露, 徐庆祥. 中国胰腺实性假乳头状瘤20年流行病学特征及诊治经验. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5153-5158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5153>

0 引言

胰腺实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas, SPN)是一种罕见的胰腺肿

瘤,约占胰腺肿瘤的1%-2%^[1]。国外于1959年由Frantz首先报道,国内于1995年由杨珏等^[2]首次报道。随着影像学、临床、病理等技术的提升,SPN的病例报道数明显提升。姚殿波等^[3]曾统计我国1995/2008-01 SPN病例748例,而王秋红等^[4]统计2011-01/2011-12 SPN病例则为389例。然而,这些病例报道大多为个案报道或小样本研究。本文回顾性分析中国近20年的文献报道资料,探讨SPN的流行病学特征及诊治经验。

1 材料和方法

以SPN为检索关键词,于中国知网、维普网、中国生物医学文献服务系统等多家中文数据库检索相关文献,获取全文。从1995-01/2014-04,共检索出672篇相关文献。按如下标准进行筛选:去除重复文献;同一医院相同及不同时期的病例报告,无重叠病例文献全部选用,重叠病例选用时间跨度最长、病例数最多的文献;去除资料、信息不完整的文献;无性别、无年龄、无病理诊断的资料弃用;去除综述类文献。共检索出410篇文献,3688例病例。应用回顾性分析方法对SPN的地域分布、性别、年龄、实验室检查、影像学检查、治疗方式、术后病理、预后转归等进行描述性统计。

统计学处理 本项研究资料均系多个样本构成比的比较。采用SPSS18.0统计软件包进行数据统计处理。计数资料以例数及百分数表示, X²列表资料采用 χ^2 分析和t检验。

2 结果

2.1 地区分布 3688例患者均有地区信息报道,分布涵盖我国20个省、直辖市、自治区。按照7个地区划分:西北地区114例(3.09%);华中地区450例(12.20%);东北地区317例(8.60%);华南地区310例(8.41%);西南地区278例(7.54%);华北地区758例(20.55%);华东地区1460例(39.59%)。中国的SPN主要分布在华东、华北地区(60.16%),其中排名前三的省份分别为北京459例(12.45%)、山东450例(12.20%)、浙江433例(11.74%)。

2.2 性别、年龄和临床表现 3688例患者中,男482例,女3206例,男女之比为1:6.65,女性发病例数明显多于男性。所有患者平均年龄为30.11岁,最小年龄8岁,最大年龄83岁。所有患者中,2756例(74.73%)有腹痛、腹胀、恶心、呕吐、乏力、纳差等症状,包括1101例(29.85%)自觉有

■ 相关报道

吴海清等报道了1例碘-125粒子植入的SPN,取得了较好的效果。SPN具有良好的预后,术后复发率低于10%。

表 1 3688例SPN患者术前诊断结果

术前诊断	n	百分比(%)
SPN	1085	29.42
胰腺占位	1544	41.87
胰腺癌	240	6.51
胰岛细胞瘤	138	3.74
囊腺瘤	333	9.03
间质瘤	36	0.98
神经内分泌肿瘤	24	0.65
后腹膜肿瘤	57	1.55
假性囊肿	72	1.95
囊腺癌	66	1.79
肾上腺占位	12	0.33
胰母细胞瘤	15	0.41
畸胎瘤	21	0.57
错构瘤	3	0.08
胰腺囊肿	42	1.14

SPN: 胰腺实性假乳头状瘤。

腹部包块而去就诊; 932例(25.27%)无症状, 于体检或就诊其他疾病时发现。其中, 119例(3.23%)合并皮肤巩膜黄染; 74例(2.01%)因急性胰腺炎或急腹症就诊; 3例(0.08%)因消化系出血就诊。病程最长为20年, 最短1 d。

2.3 实验室检查 除56例糖类抗原199(carbohydrate antigen 19-9, CA199)升高, 2例糖类抗原50(carbohydrate antigen 50, CA50)升高, 4例甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高, 14例癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)升高, 5例(carbohydrate antigen 24-2, CA242)升高, 22例(carbohydrate antigen 12-5, CA125)升高, 2例(carbohydrate antigen 72-4, CA724)升高, 1例(carbohydrate antigen 15-3, CA153)升高外, 余下所有患者肿瘤指标均正常。

2.4 影像学检查 所有患者中, 1844例有B超检查记录, 多为圆形或椭圆形, 呈囊实性相间回声, 1343例(72.83%)肿瘤正确定位; 2035例有计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查记录, 1846(90.71%)例呈圆形或椭圆形, 189例(9.29%)呈分叶状, 663例(32.58%)出现钙化, 456(22.41%)例囊性为主, 659例(32.38%)实性为主, 920例(45.21%)囊实性相当, 127例(6.24%)发现胰管扩张, 1709例(83.98%)患者在CT下正确定位; 1158例有磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查记录, T1多呈高信号, T2不均信号。1007例(86.96%)术前正确定位; 52例术

前行穿刺活检, 其中40例(76.92%)正确诊断为SPN。

2.5 术前诊断 结合影像学检查, 所有患者中, 术前1085例(29.42%)正确诊断为SPN, 1544例(41.87%)诊断为胰腺占位, 1059例误诊为其他疾病(表1)。

2.6 治疗方式 所有患者中, 1700例记录了手术方式。其中, 18例(1.06%)行剖腹探查, 2例(0.12%)射频消融, 1例(0.06%)碘粒子植入, 699例(41.12%)局部切除, 包括287例胰腺节段切除术, 398例(23.41%)胰十二指肠切除术, 包括8例全胰腺十二指肠切除术, 582例(34.24%)行胰体尾切除术, 其中137例行保留脾脏的胰体尾切除术。

2.7 肿瘤部位、大小 3245例患者记录了肿瘤位置、直径等信息。其中3203例(98.71%)单发, 42例(1.29%)多发。1914例(58.98%)肿瘤位于胰腺体尾部, 1305例(40.22%)肿瘤位于胰腺头颈部, 26例(0.80%)位于异位胰腺。肿瘤最小直径0.8 cm, 最大直径30 cm, 平均7.2 cm。肿瘤边界清楚。648例行淋巴结清扫, 仅4例发生转移。2440例(75.19%)包膜完整, 758例(23.36%)不完整, 47例(1.45%)无包膜。所有患者中, 305例出现转移。其中, 1例骨转移、51例肝转移、17例脾静脉转移、13例横结肠系膜转移、38例十二指肠转移、13例脂肪浸润、30例脾门及脾脏转移、8例胃后壁转移、1例肠系膜下静脉、20例肠系膜上静脉、6例肠系膜上动脉、19例门静脉转移、1例肛旁转移、1例结肠中动脉转移、32例脉管转移、26例神经转移、10例腹盆腔多发转移、10例肾上腺或肾脏转移、4例下腔静脉、3例胆总管、1例输尿管及腰大肌转移。

2.8 免疫组织化学特征 所有患者中, 2257例行免疫组织化学(表2)。

2.9 术后并发症 所有患者中, 1876例记录了术后恢复情况。其中292例(15.57%)出现术后并发症。223例胰漏、19例腹腔感染、1例门静脉血栓、11例急性胰腺炎、8例胆漏、11例胃瘫、1例胃漏、2例乳糜漏、11例消化系出血、3例假性囊肿、1例吻合口狭窄、1例肠漏。

2.10 复发与预后 所有患者中, 随访最短时间1年, 最长时间20年, 多恢复良好。175例(4.75%)术后复发, 108例复发后再次手术治疗。17例死于SPN, 4例2次复发。

3 讨论

SPN是一类少见的潜在低度恶性的胰腺实体肿

■ 创新盘点

本文总结了20年来SPN的相关文献报道, 资料相对完善的共3688例。而目前关于SPN的文献多为小样本研究, 而姚殿波等曾统计我国自1995/2008-01 SPN病例748例, 王秋红等统计2011-01/2011-12 SPN病例则为389例。随着影像学、手术、病理学等技术的发展, SPN的例数大幅增加, 故缺乏较为大宗的病例研究来真实地反映SPN的特征。

■应用要点

本文通过总结中国20年SPN的流行病学特征及诊治经验,促进临床医生对其认识,提高术前诊断率,合理选择正确的治疗方式。

表 2 2257例SPN免疫组织化学特征

免疫组织化学标志物	阳性例数/总例数	百分比(%)
Vimentin	1203/1304	92.25
α 1-AT	919/1012	90.81
α 1-ACT	424/487	87.06
CD56	589/727	81.02
β -catenin	316/395	80.00
CD10	665/841	79.07
NSE	667/879	75.88
PR	601/898	66.93
Syn	636/1153	55.16
AE1/AE3	72/173	41.62
CK	249/763	32.63
S100	57/241	23.65
CgA	231/1070	21.59
CD34	7/48	14.58
EMA	27/270	10.00
ER	39/425	9.18
CK7	5/65	7.69
Glu	2/33	6.06
胰岛素	4/89	4.49
CEA	7/164	4.27
E-cadherin	6/177	3.39
胰高血糖素	1/71	1.41
胃泌素	0/70	0.00

Vimentin: 波形蛋白; α 1-AT: 抗胰蛋白酶; α 1-ACT: 抗糜蛋白酶; CD56: 簇分化抗原56; β -catenin: β -链蛋白; CD10: 簇分化抗原10; NSE: 神经元特异烯醇化酶; PR: 孕激素受体; Syn: 突触素; AE1/AE3: 角蛋白; CK: 细胞因子; CgA: 嗜铬粒蛋白A; CD34: 簇分化抗原34; EMA: 抗人皮膜抗原; ER: 雌激素受体; CK7: 细胞因子7; Glu: 葡萄糖; CEA: 癌胚抗原; E-cadherin: 上皮细胞钙黏蛋白。

瘤, 又称胰腺乳头状和实性上皮性肿瘤、胰腺囊实性肿瘤、乳头状囊性上皮肿瘤、胰腺实性乳头状上皮性肿瘤、Frantz瘤^[5]。1996年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其正式命名为SPN, 定义成一种不明起源的病变, 并由形态比较一致的细胞形成实性巢状和假乳头结构。2000年WHO对其良恶性作出定义, 分类为交界性恶性潜能的肿瘤。而随着越来越多的复发、转移等病例的报道, 2010年WHO将其重新定义为低度恶性的上皮性肿瘤。

关于SPN的病因及发病机制, 目前尚无定论。多数学者认为SPN起源于胰腺组织, 但随着对其免疫组织化学等研究的深入, 发现该肿瘤有多向表达的情况, 即胰腺内分泌、外分泌和局灶性上皮的表达, 提示SPN极有可能起源于胰

腺胚胎多能干细胞。

SPN好发于女性, 且多于20-30岁多见。本研究中男女之比为1:6.65, 女性比例明显高于男性, 平均年龄为30.11岁。SPN多无特异性的临床症状, 大多患者表现为腹痛、腹胀, 或自觉有腹部肿块而就诊。SPN肿瘤直径多较大, 部分患者表现出肿瘤压迫症状, 如恶心、呕吐等, 严重者表现为肠梗阻, 甚至急性胰腺炎。肿瘤破裂出血时, 甚至可出现消化系出血、贫血等症状。本研究中74例(2.01%)因急性胰腺炎或急腹症就诊; 3例(0.08%)因消化系出血就诊。因SPN多为外生性生长, 故即使其位于胰腺头部, 也极少引起梗阻性黄疸^[5]。本研究中, 仅119例(3.23%)出现皮肤巩膜黄染, 与2005年国外进行的718例患者比例基本相似^[6]。

SPN实验室检查多无异常, CA199、CA125等肿瘤指标也多在正常范围。本研究中, 仅106例(2.87%)患者表现出肿瘤指标异常。SPN的术前诊断主要依靠B超、CT、MRI等多种影像学联合检查。B超下, SPN多表现为: 胰腺表面上单发肿物, 多呈圆形或椭圆形, 有完整包膜, 呈实性或囊实相间回声, 瘤内及周边多探及少量血流信号^[7]。然而, B超对SPN的定位诊断为72.83%, 低于CT、MRI。故CT、MRI对诊断起到了重要作用。CT下SPN表现为: (1)SPN可发生于胰腺任何部位, 甚至胰腺外, 体尾部多见。本研究中, 1914例(58.98%)肿瘤位于胰腺体尾部, 1305例(40.22%)肿瘤位于胰腺头颈部, 26例(0.80%)位于异位胰腺; (2)肿瘤体积较大, 常向胰腺外膨胀性生长, 周边多有纤维包膜, 厚约2-4 mm, 包膜内壁光滑, 增强后强化明显, 与胰腺分界清晰, 边缘光滑。本研究中, 2440例(75.19%)有完整包膜; (3)SPN密度多不均匀, 有实性和囊性结构, 其交界部分常呈片状分布, 表现为“浮云征”。根据囊性与实性比例不同, 可分为囊性成分为主、实性成分为主、囊实性相当。实性部分常位于肿瘤的周边, 呈小片状或呈云絮状, 平扫时实性结构呈低或等密度, 动脉期呈轻度强化, 门静脉期呈明显强化, 但其强化程度低于正常胰腺组织。囊性部分在增强前后均呈低密度; (4)即使肿瘤体积较大, 也很少出现胰管和胆管梗阻扩张或血管受侵表现, 肿瘤周围组织多为推挤移位。本研究中, 仅119例(3.23%)出现皮肤巩膜黄染, 127例(6.24%)出现胰管扩张; (5)肿块常有钙化, 多发生于实性部分, 呈点状和小斑块

状,也可表现为包膜上的环形钙化^[8]. 本研究中,663例(32.58%)出现钙化. 其中,420例表现为肿块中心钙化. MRI下,肿块在T1像呈高信号, T2像为低或不均匀信号, 增强特征与CT类似. 由于缺乏特征性的影像学特点, SPN术前定性诊断较困难. 本研究中, 术前仅1085例(29.42%)成功诊断为SPN. B超引导下穿刺活检可有效解决这个问题^[9]. 本研究中, 40例(76.92%)患者术前正确诊断. Pettinato等^[10]于2002年曾总结50例病例资料后认为, SPN术前和术中细针穿刺细胞病理学表现与其他胰腺肿瘤存在明显差异. 然而, 由于存在出血针道转移、腹腔种植转移等风险, 目前尚未推广.

SPN术前诊断率较低, 主要需与无功能胰岛细胞瘤、胰腺癌、胰腺囊腺瘤等鉴别. 本研究中, 共有1085例(29.42%)术前正确诊断为SPN, 1544例(41.87%)诊断为胰腺占位, 240例诊断为胰腺癌, 138例诊断为胰岛细胞瘤, 333例诊断为胰腺囊腺瘤. 然而, 胰腺癌好发于老年男性, 常合并黄疸、腹痛, CA199等肿瘤指标常阳性. CT平扫表现为等密度, 强化不明显而呈相对的低密度, 并可见双管征、瘤外侵袭、淋巴结转移、包膜不完整等征象. 无功能胰岛细胞瘤好发于中年人群, 无性别区分. CT平扫表现为突出胰腺轮廓的囊实性占位, 但增强扫描时其动脉期和门静脉期的强化程度高于胰腺实质, 同时病变在动脉期的强化程度也高于门静脉期.

SPN的最终主要依靠组织病理形态学特征及免疫组织化学. SPN均有不同比例的实性区及囊性区组成. 大体病理下, SPN表现为边界清楚, 质地较软, 呈不同程度的囊实性改变, 体积差别较大. 本研究中, 肿瘤直径最小为0.8 cm, 最大为30.0 cm, 平均7.2 cm. 镜下可见实性区细胞围绕纤细的血管周排列成片状或巢状, 远离小血管的细胞较松散, 血管旁的细胞保持完好的乳头状结构. 这是SPN独特的形态学特征^[11]. SPN的免疫组织化学具有多样表达, 未见特异性标志物^[12]. SPN可阳性表达波形蛋白(Vimentin)、 β -链蛋白(β -catenin)、簇分化抗原10(cluster of differentiation, CD10)、 α 1-AT、 α 1-ACT、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、突触素(synaptophysin, Syn)等, 不表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)、AFP、嗜铬粒蛋白A(chromograninA, CgA)等. 本研究中, 其阳性比例较高的标志物分别为Vimentin(92.25%)、

α 1-AT(90.81%)、 α 1-ACT(87.06%), 与文献报道基本一致. SPN表达Vimentin、 α 1-AT、 α 1-ACT, 说明其有胰腺外分泌功能. 而NSE和Syn等的表达, 又提示其具有胰腺内分泌的功能. SPN好发于青年女性, 孕激素受体(progesterone receptor, PR)的高表达提示其起源于生殖嵴, 其发生可能与性激素有关. 因此, SPN起源于胰腺多能干细胞的可能性更大.

SPN的治疗主要为手术切除. 手术切除可获得良好预后, 治愈率达95%^[13]. 手术方式根据肿瘤大小、部位、有无浸润及转移来决定. 肿瘤位于胰腺表面、包膜完整, 与周围组织界限清楚, 向外生长, 无明显转移, 可采用局部切除术. 若术中发现肿瘤浸润、转移、包膜不完整, 可扩大手术切除范围: 胰头部肿瘤可采用胰十二指肠切除术; 胰腺颈部及体部肿瘤可采用胰腺节段切除术, 同时行胰胃吻合术、胰肠吻合术等; 胰腺体尾部肿瘤可行胰体尾切除术, 或加脾切除术. 对已有肝脏转移、大血管转移者, 积极的扩大手术仍是必要的. SPN常转移至肝脏、门静脉、肠系膜上静脉、脾静脉等. 本研究中, 共有101例出现肝转移. Kim等^[14]曾报道, 合并有门静脉癌栓的SPN, 行门静脉切除术后, 平均随访56.9 mo未见复发. de Castro等^[15]报道了2例肝转移的SPN患者, 分别存活了11年及4年. 关于淋巴结清扫的问题, 目前主张适可而止^[16]. 本研究中, 共有648例行淋巴结清扫, 仅4例发生转移. SPN对化疗、放疗疗效目前尚不明确. Fried等^[17]曾报道了一例无法手术切除的SPN患者行放疗后, 随访3年未见远处转移. 吴海清等^[18]报道了1例碘-125粒子植入的SPN, 取得了较好的效果. SPN具有良好的预后, 术后复发率低于10%^[19]. 本研究中, 62例出现了术后复发. 而对于复发病例, 积极的再次手术切除仍有较好疗效. 秦国初等^[20]报道了1例反复复发病例, 第1次术后5年出现复发, 再次手术后4年二次复发, 行手术治疗后随访良好. 预后良好也是SPN区别于胰腺癌等恶性肿瘤的一个重要特点.

总之, SPN是一类少见的低度恶性肿瘤, 好发于年轻女性. 其临床表现无特异性, 影像学检查是其主要的诊断手段, 手术切除是其重要的治疗方式. SPN具有多向分化的免疫组织化学类型, 预后良好.

4 参考文献

- 1 Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudo-

■ 名词解释
无功能胰岛细胞瘤: 为一组临床上无特异内分泌表现的胰岛肿瘤, 直径常超过10 cm, 瘤体钙化率较高, 一般不出现胰腺后方动脉周围的侵犯.

■ 同行评价

本文为回顾性文献分析, 但有别于传统Meta分析, 文献归类、检索方法、统计方法等应用合理, 结果描述准确, 可支持论文结论。图表安排恰当, 文字叙述通顺, 符合科学用语习惯。本文描述具有一定的临床参考价值。

- 2 杨珏, 陈福真. 胰腺实性乳头状上皮性肿瘤的诊断和治疗. 中国实用外科杂志 1995; 12: 763-764
- 3 姚殿波, 董明, 董齐, 李新, 周建平, 田雨霖. 胰腺实性假乳头状瘤临床特征与诊治: 附9例报告并文献复习. 中国普通外科杂志 2010; 3: 297-300
- 4 王秋红, 杜桂清, 邓桂霞, 聂艳绒, 乔婷婷. 胰腺实性假乳头状瘤389例病理文献分析. 航空航天医学杂志 2012; 11: 1300-1303
- 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 DOI: 10.1097/00000478-200010000-00005]
- 6 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 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011]
- 7 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: 920-924
- 8 李祖斌, 李万湖, 崔永春, 姜景凯, 梁文娟, 杨桂华, 陈兆秋. 胰腺实性-假乳头状瘤的CT诊断. 医学影像学杂志 2012; 2: 222-224
- 9 Stoita A, Earls P, Williams D. Pancreatic solid pseudopapillary tumours - EUS FNA is the ideal tool for diagnosis. *ANZ J Surg* 2010; 80: 615-618 [PMID: 20840404 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05404.x]
- 10 Pettinato G, Di Vizio D, Manivel JC, Pambuccian SE, Somma P, Insabato L. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 325-334 [PMID: 12451561 DOI: 10.1002/dc.10189]
- 11 李军红, 程蔚蔚, 王仰坤. 胰腺实性假乳头状肿瘤15例临床病理分析. 诊断病理学杂志 2013; 9: 526-530
- 12 Cai H, Zhou M, Hu Y, He H, Chen J, Tian W, Deng Y. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features of 33 cases. *Surg Today* 2013; 43: 148-154 [PMID: 22825652 DOI: 10.1007/s00595-012-0260-3]
- 13 Hernandez JM, Centeno BA, Kelley ST. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: case presentation and review of the literature. *Am Surg* 2007; 73: 290-293 [PMID: 17375791]
- 14 Kim MJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Sung JY. Surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas and risk factors for malignancy. *Br J Surg* 2014; 101: 1266-1271 [PMID: 25052300 DOI: 10.1002/bjs.9577]
- 15 de Castro SM, Singhal D, Aronson DC, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms. *World J Surg* 2007; 31: 1130-1135 [PMID: 17429567 DOI: 10.1007/s00268-006-0214-2]
- 16 Machado MC, Machado MA, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery* 2008; 143: 29-34 [PMID: 18154930 DOI: 10.1016/j.surg.2007.07.030]
- 17 Fried P, Cooper J, Balthazar E, Fazzini E, Newall J. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer* 1985; 56: 2783-2785 [PMID: 4052952 DOI: 10.1002/1097-1097-0142(19851215)56:12<2783::AID-CNCR2820561211>3.0.CO;2-Q]
- 18 吴海清, 胡巧娟. 碘-125粒子植入治疗无法切除的胰腺实性假乳头状瘤1例. 中国普通外科杂志 2014; 3: 400-401
- 19 Sperti C, Berselli M, Pasquali C, Pastorelli D, Pedrazzoli S. Aggressive behaviour of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas in adults: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 960-965 [PMID: 18240360 DOI: 10.3748/wjg.14.960]
- 20 秦国初, 周科峰, 何健, 张鑫, 陈骏, 朱斌. 胰腺实性-假乳头状瘤15例CT及MR诊断. 医学影像学杂志 2012; 10: 1699-1703

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



谷氨酰胺对重症胰腺炎患者病程的影响

冉军, 朱勇

冉军, 辽宁医学院附属第三医院老年病科 辽宁省锦州市 121000

朱勇, 辽宁医学院附属第三医院急救医学科 辽宁省锦州市 121000

冉军, 副主任医师, 主要从事肝胆疾病的内镜镜检查与治疗。
作者贡献分布: 冉军负责课题设计、主导研究过程、病历资料收集、临床观察掌控、数据资料整理及论文撰写; 朱勇参与课题设计、辅助研究过程、参与病例资料收集及部分病例临床观察监控。

通讯作者: 冉军, 副主任医师, 121000, 辽宁省锦州市凌河区五段3号, 辽宁医学院附属第三医院老年医学科。

jr6688@163.com

收稿日期: 2014-09-04 修回日期: 2014-09-22

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-28

Effect of glutamine on disease course in severe pancreatitis patients

Jun Ran, Yong Zhu

Jun Ran, Department of Geriatrics, the Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Yong Zhu, Department of Emergency Medicine, the Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jun Ran, Associate Chief Physician, Department of Geriatrics, the Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, 3 Wuduan, Linghe District, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China. jr6688@163.com

Received: 2014-09-04 Revised: 2014-09-22

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the influence of different parenteral nutrition (PN) regimens on the course of disease in severe acute pancreatitis (SAP) patients.

METHODS: Clinical data for 50 SAP patients treated at our hospital from January 2010 to June 2013 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into either a study group ($n = 25$) or a control group ($n = 25$). Both groups underwent conventional PN therapy for one week. The study group was additionally given glutamine. The levels of amylase in urine and blood, liver function, renal function, routine blood parameters, serum complement, APACHE

II score, Balthazar CT score, total hospital stay, ICU stay, mechanical ventilation time, time to recovery of intestinal function and the incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, the levels of amylase in urine and blood and renal function showed a declining trend, and there were no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Alanine aminotransferase ($46.3 \text{ U/L} \pm 30.1 \text{ U/L}$ vs $25.1 \text{ U/L} \pm 21.3 \text{ U/L}$), aspartate aminotransferase ($31.0 \text{ U/L} \pm 15.3 \text{ U/L}$ vs $20.5 \text{ U/L} \pm 11.7 \text{ U/L}$), white blood cell count ($14.8 \times 10^9/\text{L} \pm 4.3 \times 10^9/\text{L}$ vs $8.7 \times 10^9/\text{L} \pm 2.1 \times 10^9/\text{L}$) and C-reactive protein ($39.8 \text{ mg/L} \pm 6.5 \text{ mg/L}$ vs $30.2 \text{ mg/L} \pm 6.3 \text{ mg/L}$) were significantly higher in the control group than in the study group ($P < 0.05$). APACHE II score and Balthazar CT score had no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The levels of IgA ($2.4 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$ vs $1.7 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$), IgG ($9.8 \text{ g/L} \pm 1.2 \text{ g/L}$ vs $8.7 \text{ g/L} \pm 1.0 \text{ g/L}$) and IgM ($1.2 \text{ g/L} \pm 0.9 \text{ g/L}$ vs $0.7 \text{ g/L} \pm 0.8 \text{ g/L}$) were significantly higher in the study group ($P < 0.05$). Total hospital stay ($32.3 \text{ d} \pm 6.2 \text{ d}$ vs $20.6 \text{ d} \pm 4.5 \text{ d}$), ICU stay ($13.9 \text{ d} \pm 3.1 \text{ d}$ vs $10.2 \text{ d} \pm 2.5 \text{ d}$), mechanical ventilation time ($8.4 \text{ d} \pm 2.1 \text{ d}$ vs $5.2 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$) and the time to recovery of intestinal function ($4.4 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$ vs $3.6 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$) were all significantly higher in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Gln containing PN regimen could significantly shorten hospital stay and mechanical ventilation time, reduce the risk of infection and other complications, and improve prognosis in SAP patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Parenteral nutrition; Glutamine; Randomized controlled trial

Ran J, Zhu Y. Effect of glutamine on disease course in severe pancreatitis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5159-5163 URL: <http://www.wjgnet.com>

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)约20%的患者可发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),其病程长、病情凶险、进展快、并发症多,死亡率高达15%-90%。SAP患者机体呈高分解、高代谢状态,容易并发营养不良,对SAP患者进行早期营养支持极其重要。

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■ 研发前沿

探索新型全肠外营养制剂对治疗SAP具有重要的临床意义。鉴于此,本研究初步探索了不同TPN方案对SAP患者自然病程的影响。

wjgnet.com/1009-3079/22/5159.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5159>

摘要

目的: 探讨不同肠外营养方案对重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者自然病程的影响。

方法: 回顾性研究2010-01/2013-06在辽宁医学院附属第三医院住院治疗的SAP患者50例,用随机数字表的方法将其随机分为试验组($n = 25$)和对照组($n = 25$),两组均进行为期1 wk的常规肠外营养治疗,其中试验组在此基础上加入谷氨酰胺。观察并比较两组患者治疗前后血/尿淀粉酶、肝功、肾功、血常规、免疫球蛋白、急性生理与慢性健康II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、Balthazar CT评分、总住院时间、ICU住院时间、机械通气时间、肠道功能恢复时间及并发症发生情况。

结果: 两组患者治疗后,血尿淀粉酶、肾功总体呈下降趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组丙氨酸氨基转移酶($46.3 \text{ U/L} \pm 30.1 \text{ U/L}$ vs $25.1 \text{ U/L} \pm 21.3 \text{ U/L}$)、门冬氨酸转移酶($31.0 \text{ U/L} \pm 15.3 \text{ U/L}$ vs $20.5 \text{ U/L} \pm 11.7 \text{ U/L}$)、白细胞($14.8 \times 10^9/\text{L} \pm 4.3 \times 10^9/\text{L}$ vs $8.7 \times 10^9/\text{L} \pm 2.1 \times 10^9/\text{L}$)及C反应蛋白($39.8 \text{ mg/L} \pm 6.5 \text{ mg/L}$ vs $30.2 \text{ mg/L} \pm 6.3 \text{ mg/L}$)均显著高于试验组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);两组APACHE II评分及Balthazar CT评分差异无统计学意义($P > 0.05$);而试验组免疫球蛋白IgA($2.4 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$ vs $1.7 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$)、IgG($9.8 \text{ g/L} \pm 1.2 \text{ g/L}$ vs $8.7 \text{ g/L} \pm 1.0 \text{ g/L}$)及IgM($1.2 \text{ g/L} \pm 0.9 \text{ g/L}$ vs $0.7 \text{ g/L} \pm 0.8 \text{ g/L}$)水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,对照组患者总住院时间($32.3 \text{ d} \pm 6.2 \text{ d}$ vs $20.6 \text{ d} \pm 4.5 \text{ d}$)、ICU住院时间($13.9 \text{ d} \pm 3.1 \text{ d}$ vs $10.2 \text{ d} \pm 2.5 \text{ d}$)、机械通气时间($8.4 \text{ d} \pm 2.1 \text{ d}$ vs $5.2 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$)及肠道功能恢复时间($4.4 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$ vs $3.6 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$)均明显高于试验组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 含谷氨酰胺的肠外营养能够显著地缩短患者住院及机械通气时间,一定程度地降低了感染等并发症的风险,可显著改善患者预后。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症胰腺炎; 肠外营养; 谷氨酰胺; 随机对照研究

核心提示: 本文探讨了不同肠外营养方案对重症胰腺炎患者自然病程的影响,结果表明含谷氨酰胺的肠外营养能显著缩短患者住院及机械通气时间,一定程度地降低了感染等并发症的风险,可显著改善患者预后。

冉军, 朱勇. 谷氨酰胺对重症胰腺炎患者病程的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5159-5163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5159>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上一种常见的急腹症,大多患者经积极治疗后病情均能得到有效控制,仅表现为轻型胰腺炎;但约20%的患者可发展为重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),其病程长、病情凶险、进展快、并发症多,死亡率高达15%-90%^[1]。而SAP患者机体呈高分解、高代谢状态,容易并发营养不良;营养不良反过来又可增加并发感染、多器官功能障碍等并发症的风险,严重影响其预后。因此,对SAP患者进行早期营养支持极其重要^[2]。但在实际临床实施过程中,不仅在如何选择恰当的营养时机、途径及制剂等方面存在争议,而且大多研究均集中在肠内营养(enteral nutrition, EN)^[3]。然而,一方面,部分患者由于受病情影响,需长时间禁食;另一方面,单纯使用EN易导致输液管堵塞,出现反流、误吸等并发症,无法满足患者的需求^[4]。因此,探索新型全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)制剂对治疗SAP具有重要的临床意义。鉴于此,本研究初步探索了不同TPN方案对SAP患者自然病程的影响,现总结报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性研究2010-01/2013-06在辽宁医学院附属第三医院住院治疗的SAP患者50例,相关试验过程获本院医学伦理委员会批准,且所有入选患者符合如下纳入标准: (1)符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组2004年制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[5]中有关AP的诊断标准; (2)具备如下条件之一:

■ 相关报道

有研究表明,若进行PN的时间过长,一方面可能会损伤肠道自身屏障功能导致菌群移位,增加罹患感染的风险;另一方面,由于PN需长期留置导管,易并发气胸、血栓形成,同时增加医源性导管感染机会,费用也远高于EN。

表 1 两组患者一般情况的比较

项目	试验组	对照组
例数(男/女)	18/7	20/5
年龄(岁)	54.3 ± 16.2	56.2 ± 15.9
体质量(kg)	62.1 ± 11.3	60.5 ± 11.5
身高(cm)	165.2 ± 5.9	165.3 ± 6.2
平均营养支持起始时间(d)	2.7 ± 1.3	2.8 ± 1.1
平均发病时间(h)	19.3 ± 14.8	20.1 ± 15.2
APACHE II 评分	9.9 ± 2.4	9.5 ± 2.3
Balthazar CT评分	4.3 ± 0.6	3.9 ± 0.8
病因构成		
胆源性SAP	10	8
酒精性SAP	6	5
高脂血症性SAP	1	3
不明原因SAP	8	9

APACHE II: 急性生理与慢性健康评分; Balthazar CT: Balthazar CT评分; SAP: 重症急性胰腺炎。

存在器官衰竭; 25分>急性生理与慢性健康 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分≥8分; Ranson评分≥3分; 局部有胰腺坏死、假性囊肿等并发症; CT分级为D或E; (3)无外科手术指针或患者选择保守治疗; (4)既往无糖尿病、高脂血症等严重代谢性疾病; (5)既往无慢性心功能、肝功能及肾功能不全、无慢性阻塞性肺疾病等严重基础疾病; (6)近2 wk内未发生过急性感染; (7)所有患者及家属均知情同意并签署书面证明材料。

1.2 方法

1.2 治疗: 采用随机数字表的方法将上述患者随机分为试验组和对照组, 每组各25例。所有患者入院后的常规治疗均参照中华医学会外科学分会胰腺外科学组2007年版《重症急性胰腺炎诊治指南》^[6]进行。即两组患者先采用内科保守治疗方法, 让患者禁食、广谱抗生素、抑制胰酶活性、纠正机体内环境紊乱, 使胰腺炎急性期反应得到控制。对照组通过中心静脉穿刺置管进行TPN, 总能量为146.4 kJ/(kg·d), 热氮比150:1, 其中胰岛素与糖量比为1:4, 加入维生素、电解质和微量元素配制成营养液于塑料袋中静脉滴注。TPN不宜用脂肪乳剂, 因高脂血症可能加重胰腺炎病情。试验组在此基础上加入谷氨酰胺通过中心静脉穿刺置管进行TPN。两组患者在上述基础上待全身情况进一步稳定, 以无腹胀、自主排气, 肠鸣音恢复正常

作为胃肠道功能恢复的标准。治疗1 wk时间后, 当胃肠道功能恢复后, 逐渐过渡为EN, EN采用EN混悬液(百普力, 含水、乳清蛋白水解物、麦芽糊精、植物油、维生素、矿物质、微量元素), 500 mL/瓶, 纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产。用复尔凯螺旋型鼻肠管, 通过胃幽门插入深度达屈氏韧带以下, 插入深度达屈氏韧带以下, 以70-100 mL/h的滴速均匀滴入, 初始1000 mL/d, 2-3 d内逐渐增为2000 mL/d±500 mL/d。

1.2.2 观察指标: 于入院第1天、第7天分别测定患者血常规、肝功能、肾功能及血尿淀粉酶、免疫球蛋白; 并在观察期结束后1 d对患者重新进行APACHE II评分、腹部CT分级。同时, 记录患者总住院时间、ICU住院时间、所有患者进行机械通气的时间及肠道功能恢复时间及并发症发生情况。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料采用百分率(%), 两组间计量资料使用 t 检验, 计数资料比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较 两组患者在性别、年龄、体质量、身高、平均营养支持起始时间、平均发表时间、APACHE II评分、Balthazar CT评分及疾病构成等基线方面差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者治疗前后血/尿淀粉酶、肝功、肾功及血常规的比较 两组患者治疗后, 各项指标总体上呈下降趋势。但是, 对照组丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转移酶、白细胞(white blood cell, WBC)及C反应蛋白均显著高于试验组, 且差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者治疗前后免疫球蛋白、APACHE II评分及Balthazar CT评分的比较 入院时, 两组患者免疫球蛋白IgA、IgG、IgM, APACHE II评分及Balthazar CT评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组APACHE II评分及Balthazar CT评分差异无统计学意义($P>0.05$); 而试验组免疫球蛋白IgA、IgG及IgM水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组患者总住院时间、ICU住院时间、机械通气时间及肠道功能恢复时间的比较 结果表明, 对照组患者总住院时间、ICU住院时

■ 创新亮点

本研究初步探索了不同TPN方案对SAP患者自然病程的影响。研究表明, 试验组患者住院时间明显缩短, 感染等并发症的发生率明显降低。向肠外营养中引入谷氨酰胺能显著缩短患者住院及机械通气时间, 一定程度地降低了感染等并发症的风险, 可显著改善患者预后。

■ 应用要点

谷氨酰胺不仅增加了营养的供给, 而且具有调节患者免疫的作用。向肠外营养中引入谷氨酰胺能显著缩短患者住院及机械通气时间, 一定程度地降低了感染等并发症的风险, 可显著改善患者预后。

■ 名词解释

EN: 经胃肠道提供代谢需要的营养物质及其他各种营养素的营养支持方式;
全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN): 是从静脉内供给营养作为手术前后及危重患者的营养支持。

表 2 两组患者血/尿淀粉酶、肝功、肾功及血常规的比较

项目	试验组		对照组	
	第1天	第7天	第1天	第7天
血淀粉酶(U/L)	1393.2 ± 1323.1	68.5 ± 50.9 ^a	1579.1 ± 1524.3	76.9 ± 70.2 ^a
尿淀粉酶(U/L)	6123.2 ± 5001.3	249.1 ± 200.3 ^a	6001.5 ± 5124.4	270.3 ± 201.6 ^a
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	127.3 ± 101.2	25.1 ± 21.3 ^a	130.2 ± 99.6	46.3 ± 30.1 ^{ac}
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	109.3 ± 130.2	20.5 ± 11.7 ^a	102.5 ± 126.3	31.0 ± 15.3 ^{ac}
尿素氮(mmol/L)	5.2 ± 6.9	3.7 ± 6.5 ^a	5.6 ± 2.8	4.3 ± 5.8 ^a
肌酐(μmol/L)	90.3 ± 20.6	79.6 ± 60.2 ^a	94.5 ± 30.2	101.2 ± 58.6
WBC(× 10 ⁹ /L)	14.8 ± 4.4	8.7 ± 2.1 ^a	15.1 ± 4.2	14.8 ± 4.3 ^c
C反应蛋白(mg/L)	65.4 ± 10.1	30.2 ± 6.3 ^a	64.9 ± 9.8	39.8 ± 6.5 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 第1天; ^c*P* < 0.05 vs 试验组第7天。

表 3 两组患者治疗前后免疫球蛋白、APACHE II 评分及Balthazar CT评分的比较

项目	试验组		对照组	
	第1天	第7天	第1天	第7天
IgA(g/L)	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.2 ^a	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.2 ^{ac}
IgG(g/L)	9.3 ± 1.1	9.8 ± 1.2 ^a	9.4 ± 1.2	8.7 ± 1.0 ^{ac}
IgM(g/L)	0.9 ± 0.8	1.2 ± 0.9 ^a	0.9 ± 0.8	0.7 ± 0.8 ^{ac}
APACHE II 评分	9.9 ± 2.4	4.3 ± 1.8 ^a	9.5 ± 2.3	4.6 ± 1.6
Balthazar CT评分	4.3 ± 0.3	2.6 ± 0.6 ^a	3.9 ± 0.8	2.8 ± 0.8

^a*P* < 0.05 vs 第1天; ^c*P* < 0.05 vs 试验组第7天。APACHE II: 急性生理与慢性健康评分; Balthazar CT: Balthazar CT评分。

表 4 总住院时间、ICU住院时间、机械通气时间及肠道功能恢复时间的比较 (*n* = 25, mean ± SD, d)

分组	总住院时间	ICU住院时间	机械通气时间	肠道功能恢复时间
试验组	20.6 ± 4.5	10.2 ± 2.5	5.2 ± 1.3	3.6 ± 1.0
对照组	32.3 ± 6.2 ^a	13.9 ± 3.1 ^a	8.4 ± 2.1 ^a	4.4 ± 1.2 ^a

^a*P* < 0.05 vs 试验组。ICU: 重症加强护理病房。

间、机械通气时间及肠道功能恢复时间均明显高于试验组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表4)。

2.5 两组患者并发症的比较 对照组有1例患者并发多器官功能衰竭而死亡, 其余入组患者均治愈出院。其中, 试验组有5例并发严重并发症, 包括多器官功能衰竭、胰腺坏死、胰周囊肿或脓肿等, 而对照组有9例, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

3 讨论

SAP是临床上常见的危急重症, 他表现为全身性炎症反应, 患者机体常处于高度应激状态, 易诱

发高血糖、高血脂、低蛋白及低钙血症等代谢及电解质紊乱, 使其营养储备被迅速消耗, 进而出现营养不良。此时若不能获得足够的营养支持, 患者很快出现负氮平衡, 进而导致免疫力降低, 全身感染风险增加, 极易进展为多器官功能衰竭, 死亡风险极大。并且, 在治疗SAP过程中患者往往需要长期禁食, 进一步增加了对营养的需求, 多数患者均存在一定程度的营养不良。研究亦表明^[7], 营养不良是影响危重患者预后的独立危险因素。因此, 营养支持治疗已成为综合治疗SAP的重要组成部分。

目前, 临床上营养支持方案包括EN和PN。

但是, 何种营养支持策略为最佳, 人们一直争论不休^[3]. 研究^[8]认为, 若进行PN的时间过长, 一方面可能会损伤肠道自身屏障功能导致菌群移位, 增加罹患感染的风险; 另一方面, 由于PN需长期留置导管, 易并发气胸、血栓形成, 同时增加医源性导管感染机会, 费用也远高于EN. 相反的, 近年来研究发现^[9-11], 通过鼻空肠管给以EN不但不会刺激胰液的分泌, 而且可增加肠道血流、改善和维护肠道黏膜的屏障功能, 符合正常生理过程, 患者继发感染的风险低, 能显著改善其预后, 因而受到众多学者的推崇. 然而, 一方面, 不仅行EN的时机存在巨大争议, 而且部分患者单纯EN并不能满足机体对营养的需求; 另一方面, 行鼻空肠置管技术难度大, 可能存在误入气道、损伤食管及胃黏膜等严重并发症, 甚至会因近端导管移位而刺激胰腺的分泌, 从而导致病情恶化^[12]. 因此, 探索并寻找一种新型的PN营养方案可能会成为治疗SAP的突破点之一.

而本研究比较了两种不同的肠外营养方案, 两组患者均进行常规肠外营养1 wk, 而试验组在此基础上加入谷氨酰胺. 研究结果表明, 两组患者虽然在血/尿淀粉酶、肾功、APACHE II评分及Balthazar CT评分方面不存在统计学差异, 但对照组丙氨酸氨基转移酶($46.3 \text{ U/L} \pm 30.1 \text{ U/L}$ vs $25.1 \text{ U/L} \pm 21.3 \text{ U/L}$)、门冬氨酸转移酶($31.0 \text{ U/L} \pm 15.3 \text{ U/L}$ vs $20.5 \text{ U/L} \pm 11.7 \text{ U/L}$)明显高于试验组, 这提示谷氨酰胺可能对患者肝功能有一定保护作用. 而对照组WBC($14.8 \times 10^9/\text{L} \pm 4.3 \times 10^9/\text{L}$ vs $8.7 \times 10^9/\text{L} \pm 2.1 \times 10^9/\text{L}$)及C反应蛋白($39.8 \text{ mg/L} \pm 6.5 \text{ mg/L}$ vs $30.2 \text{ mg/L} \pm 6.3 \text{ mg/L}$)也均显著高于试验组, 与此同时, 我们在对患者免疫球蛋白进行检测时发现, 试验组免疫球蛋白IgA($2.4 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$ vs $1.7 \text{ g/L} \pm 0.2 \text{ g/L}$)、IgG($9.8 \text{ g/L} \pm 1.2 \text{ g/L}$ vs $8.7 \text{ g/L} \pm 1.0 \text{ g/L}$)及IgM($1.2 \text{ g/L} \pm 0.9 \text{ g/L}$ vs $0.7 \text{ g/L} \pm 0.8 \text{ g/L}$)水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 我们推测, 谷氨酰胺不仅增加了营养的供给, 而且具有调节患者免疫的作用. 有研究表明^[13-15], 谷氨酰胺一方面可通过抑制肠黏膜上皮细胞的凋亡使肠黏膜屏障的完整性得以维持;

另一方面, 机体免疫物质随着谷氨酰胺摄入的增加而合成增加, 从而增加了免疫力. 我们研究也表明, 试验组患者住院时间明显缩短, 感染等并发症的发生率明显降低. 这说明在肠外营养中引入谷氨酰胺能显著改善患者的预后. 这也得到胡秀英等^[16]的一项Meta分析结果的支持.

总之, 向肠外营养中引入谷氨酰胺能显著地缩短患者住院及机械通气时间, 一定程度上降低了感染等并发症的风险, 可显著改善患者预后.

4 参考文献

- 1 Andersson R, Swärd A, Tingstedt B, Akerberg D. Treatment of acute pancreatitis: focus on medical care. *Drugs* 2009; 69: 505-514 [PMID: 19368414 DOI: 10.2165/00003495-200969050-00001]
- 2 Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291 [PMID: 22457421 DOI: 10.1177/0148607112440823]
- 3 陈金才, 吕农华. 重症急性胰腺炎肠内营养的研究现状. *南昌大学学报(医学版)* 2010; 50: 125-128
- 4 龙润, 冯志杰. 重症急性胰腺炎的营养支持治疗. *中国全科医学* 2010; 13: 911-914
- 5 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(2013年, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 217-222
- 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. *中华外科杂志* 2007; 45: 727-729
- 7 中华医学会重症医学分会. 危重患者营养支持指导意见(草案). *中国危重病急救医学* 2006; 18: 582-590
- 8 芦波, 钱家鸣. 肠内外营养在重症急性胰腺炎的应用. *中华临床医师杂志* 2010; 12: 1674-0785
- 9 权鹤鸣, 王凡, 王锋, 何磊, 王兴鹏, 郭传勇. 肠内营养对急性重症胰腺炎的影响. *同济大学学报(医学版)* 2011; 32: 57-62
- 10 高晓燕. 空肠内营养与全胃肠外营养对重症急性胰腺炎患者临床疗效及免疫功能的影响. *中国全科医学* 2013; 16: 3486-3487
- 11 段建华. 早期肠内营养和肠外营养在治疗重症急性胰腺炎中的疗效对比研究. *中华危重病医学杂志(电子版)* 2012; 5: 82-86
- 12 孙沛, 卢国良, 林庄. 急性胰腺炎的治疗新进展. *中国药业* 2011; 15: 86-88
- 13 李虎, 易鸣, 何滨岑. 谷氨酰胺对急性重症胰腺炎患者全胃肠外营养(TPN)的疗效观察. *医学理论与实践* 2012; 25: 1418-1419
- 14 李洋. 谷氨酰胺强化的早期肠内营养对肝移植大鼠肠粘膜屏障保护作用的研究. 重庆: 重庆医科大学, 2007
- 15 吕玉玲, 周玉香. 谷氨酰胺对动物机体免疫和抗氧化作用的研究概况. *畜牧与饲料科学* 2008; 2: 60-62
- 16 胡秀英, 许春芳, 王超, 夏婷婷, 沈佳庆. 含谷氨酰胺的肠外营养对急性胰腺炎患者预后影响的Meta分析. *现代生物医学进展* 2013; 13: 4302-4317

■ 同行评价
本研究比较了两种不同的肠外营养方案, 试验组患者住院时间明显缩短, 感染等并发症的发生率明显降低. 这说明在肠外营养中引入谷氨酰胺能显著改善患者的预后. 研究内容实用性强, 有一定临床应用价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



USP9X、Survivin在胰腺癌组织中的表达及临床意义

任泽强, 张蓬波, 丁伟超, 张秀忠, 张冲

■背景资料

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 具有早期难以发现、病情发展迅速、预后极差等特点, 且近年来其发病率已明显上升。研究表明, 胰腺癌的发生、发展是一个多阶段的复杂过程, 与许多肿瘤相关基因表达失常和/或多种肿瘤抑制基因失活等密切相关。

任泽强, 张蓬波, 丁伟超, 张秀忠, 张冲, 徐州医学院附属医院普外科 江苏省徐州市 221002

任泽强, 主任医师, 主研从事肝胆胰外科的研究。

作者贡献分布: 此课题由任泽强设计; 临床操作由任泽强、张秀忠、张冲、张蓬波及丁伟超完成; 资料收集由张蓬波与丁伟超完成; 论文由任泽强与张蓬波完成。

通讯作者: 任泽强, 主任医师, 硕士生导师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院普外科。

rzq0805@189.cn

电话: 0516-85805317

收稿日期: 2014-09-04 修回日期: 2014-10-04

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Clinical significance of expression of ubiquitin-specific protease 9X and Survivin in pancreatic carcinoma

Ze-Qiang Ren, Peng-Bo Zhang, Wei-Chao Ding, Xiu-Zhong Zhang, Chong Zhang

Ze-Qiang Ren, Peng-Bo Zhang, Wei-Chao Ding, Xiu-Zhong Zhang, Chong Zhang, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ze-Qiang Ren, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. rzq0805@189.cn

Received: 2014-09-04 Revised: 2014-10-04

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of Survivin and ubiquitin-specific protease 9X (USP9X) in pancreatic carcinoma, and to evaluate their correlation with the survival of patients.

METHODS: The expression of Survivin and USP9X was detected by streptavidin-peroxidase immunohistochemical method in 55 primary pancreatic carcinoma tissue specimens and adjacent non-tumorous pancreatic tissue specimens.

RESULTS: The rates of Survivin and USP9X high expression in 55 primary pancreatic carcinoma tissue specimens were 65.5% and 58.2%, and all adjacent non-tumorous pancreatic tissue

specimens showed low Survivin and USP9X expression. The expression of Survivin and USP9X was not correlated with gender, age, tumor location or tumor size ($P > 0.05$), but was significantly correlated with tumor differentiation degree, lymph node metastasis and TNM stage ($P < 0.05$). Survivin expression was positively related to USP9X expression ($r = 0.624$, $P < 0.05$). Survival of the patients with high Survivin or USP9X expression was significantly poorer than those with low expression ($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that tumor differentiation degree, lymph node metastasis, Survivin expression and USP9X expression were independent risk factors for prognosis of pancreatic carcinoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Pancreatic carcinoma with high Survivin or USP9X expression has a higher degree of malignancy and worse prognosis. Survivin and USP9X may interact with each other in the pathogenesis of pancreatic cancer. USP9X may be one of deubiquitinating enzymes that restrain the degradation of Survivin protein.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic carcinoma; Ubiquitin-specific protease 9X; Survivin; Immunohistochemistry; Prognosis

Ren ZQ, Zhang PB, Ding WC, Zhang XZ, Zhang C. Clinical significance of expression of ubiquitin-specific protease 9X and Survivin in pancreatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5164-5169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5164.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5164>

摘要

目的: 探讨胰腺癌组织与癌旁非肿瘤组织中生存素(Survivin)、泛素特异性蛋白酶9X(ubiquitin-specific protease 9X, USP9X)的表达情况及其与生存期的关系, 研究Survivin与USP9X表达之间的关系。

■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

方法:应用SP法免疫组织化学染色技术检测55例手术切除的原发性胰腺癌组织与癌旁非肿瘤胰腺组织中Survivin、USP9X的表达情况,结合临床资料进行相关预后分析,并用相关性检验分析Survivin与USP9X表达之间的关系。

结果:胰腺癌组织中Survivin、USP9X的高表达阳性率分别为65.5%(36/55)、58.2%(32/55),癌旁非肿瘤组织中均为低表达。Survivin、USP9X的表达与患者的性别、年龄、肿瘤部位及肿瘤大小无关($P>0.05$),而与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及TNM分期显著相关($P<0.05$)。USP9X与Survivin在胰腺癌组织中的表达呈正相关性($r=0.624, P<0.05$)。生存分析显示, Survivin、USP9X高表达组患者的预后明显差于低表达组($P<0.05$)。Cox比例风险分析显示,肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、Survivin及USP9X表达均是影响预后的独立危险因素($P<0.05$)。

结论:在胰腺癌的发生、发展中, Survivin与USP9X可能存在一定的相互协同作用, USP9X可能是抑制Survivin降解的去泛素化酶之一。Survivin、USP9X高表达的胰腺癌组织可能恶性程度更高, 预后更差。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; USP9X; Survivin; 免疫组织化学; 预后

核心提示:本研究应用免疫组织化学染色技术检测55例手术切除的原发性胰腺癌组织与癌旁非肿瘤胰腺组织中Survivin、泛素特异性蛋白酶9X(ubiquitin-specific protease 9X, USP9X)的表达情况,得出如下结论:在胰腺癌的发生、发展中, Survivin与USP9X可能存在一定的相互协同作用, USP9X可能是抑制Survivin降解的去泛素化酶之一。Survivin、USP9X高表达的胰腺癌组织可能恶性程度更高, 预后更差。

任泽强, 张蓬波, 丁伟超, 张秀忠, 张冲. USP9X、Survivin在胰腺癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5164-5169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5164.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5164>

0 引言

鉴于胰腺癌的致死率高, 且缺乏有效治疗手段^[1], 分析研究胰腺癌的发病机制及内在分子生物学特性, 探索有效的早期诊断指标及预后评测

指标, 从而为患者提供有效的诊断治疗手段以提高其生存率, 具有重要临床意义。Survivin是一类在胰腺癌的发生、发展中发挥重要作用的癌基因^[2,3]。作为去泛素化酶家族的亚家族泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USP)的成员之一, USP9X亦与一些肿瘤的生物行为密切相关。研究^[4]证实与细胞内的其他蛋白一样, Survivin蛋白也是通过泛素-蛋白酶体途径降解的。理论上, 去泛素化酶会抑制其降解^[4]。本研究应用免疫组织化学SP法, 对胰腺癌组织进行检测USP9X、Survivin, 旨在探讨胰腺癌组织中USP9X与Survivin的关系, 以及USP9X、Survivin的表达与胰腺癌的发生、发展及预后的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集徐州医学院附属医院2006-09/2010-12行根治性手术切除的胰腺癌标本55例, 所有患者均获随访, 随访日期截止至2013-12, 随访方式为电话、书信随访和/或门诊复查。其中, 男32例, 女23例, 年龄43-85岁, 平均年龄61.76岁 $\pm$ 9.97岁。所有患者均经病理诊断为原发性胰腺导管腺癌, 且术前均未行放疗、化疗及免疫治疗等。根据分化程度, 高、中、低分化腺癌分别为7例、34例及14例; 根据TNM分期^[5], I期、II期、III期及IV期分别为25例、28例、0例及2例。选取距离肿瘤边缘2 cm以上的组织作为癌旁非肿瘤标本。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测:采用SP法, 具体步骤按照说明书。Survivin及USP9X抗体工作浓度均为1:100。兔抗人Survivin单克隆抗体、兔抗人USP9X单克隆抗体、免疫组织化学染色试剂盒、浓缩型DAB显色剂、PBS磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。采用双盲法由2名病理科医生观察免疫组织化学染色的组织切片, 对切片上的同一患者的每对组织点随机选取5个高倍镜视野($\times 400$)进行细胞计数, 当差异 $>5\%$ 时再次计数至一致, 结果以5个视野阳性细胞总数表示。

1.2.2 免疫组织化学结果判定:USP9X免疫组织化学结果判断^[6]:细胞质和/或细胞膜染成黄色或棕褐色为阳性。免疫组织化学结果评分:不着色计0分, 浅黄色计1分, 棕黄色计2分, 棕褐色计3分;着色细胞占计数细胞的百分率为0计0分, $\leq 10\%$ 计1

■ **研发前沿**
鉴于胰腺癌的致死率高, 且缺乏有效治疗手段, 分析研究胰腺癌的发病机制及内在分子生物学特性, 探索有效的早期诊断指标及预后评测指标, 从而为患者提供有效的诊断治疗手段以提高其生存率, 具有重要临床意义。

■ **相关报道**
文献报道, Survivin蛋白几乎在所有人类肿瘤中高表达, 而在正常终末分化的成年细胞、组织中不表达或低表达。既往研究发现, Survivin的高表达与恶性肿瘤的不良预后密切相关, 其中包括膀胱癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等。

■ 创新盘点

Survivin的表达情况与既往文献报道一致,而USP9X在胰腺癌的表达情况既往报道罕见。虽然有文献报道,胰腺癌Survivin低表达组的生存期明显长于高表达组,但详细报道较少见。另外,关于USP9X与胰腺癌的关系,既往报道少见。

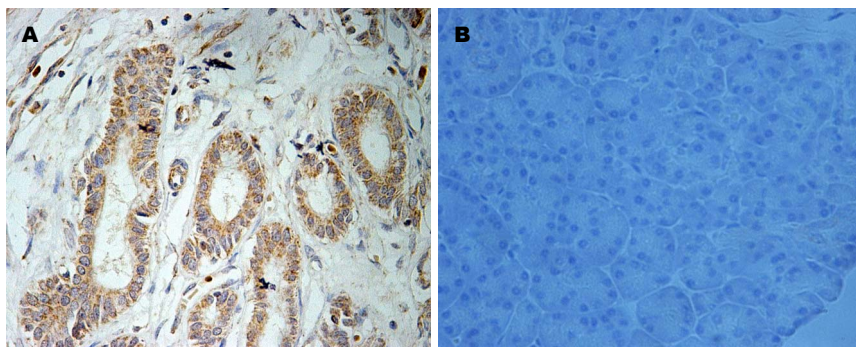


图1 免疫组织化学检测USP9X的表达(SP法×400)。A: USP9X在胰腺癌组织中的高表达; B: USP9X在癌旁非肿瘤组织中低表达。USP9X: 泛素特异性蛋白酶9X。

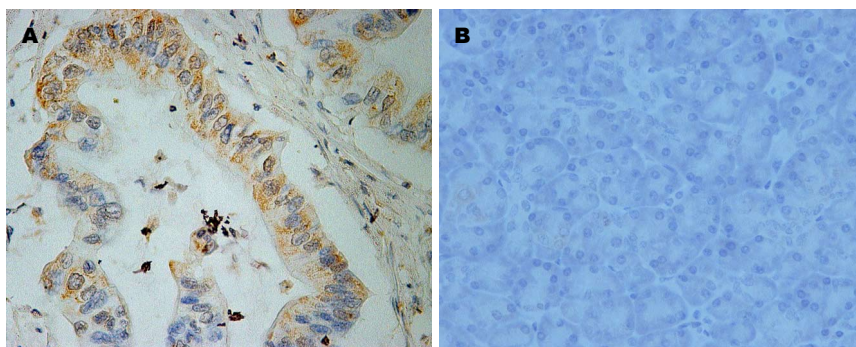


图2 免疫组织化学检测Survivin的表达(SP法×400)。A: Survivin在胰腺癌组织中的高表达; B: Survivin在癌旁非肿瘤组织中低表达。Survivin: 生存素。

分, 10%-50%计2分, 51%-80%计3分, ≥80%计4分; 染色程度得分×染色细胞百分率得分 = 最后得分; ≤4分为低表达, >4分为高表达。Survivin免疫组织化学结果判断^[7]: 细胞质和/或细胞膜染成棕黄色或棕褐色为阳性。阳性细胞率≤10%为低表达, >10%为高表达。

统计学处理 应用SPSS16.0进行统计分析, 定性资料采用 χ^2 检验, 定量资料统计描述以mean±SD表示。相关性检验采用Spearman相关分析。累计生存时间及累计生存率计算采用Kaplan-Meier法, 生存检验采用Log-rank检验, 单因素与多因素生存分析采用Cox比例风险模型(单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素分析)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 USP9X、Survivin的表达分析 全部胰腺癌组织中有32例USP9X高表达(图1)、36例Survivin高表达(图2), 阳性率分别为58.2%、65.5%, 癌旁非肿瘤组织均为低表达。患者在的性别、年龄、肿瘤部位及肿瘤大小之间, USP9X、Survivin表达差异均无统计学意义($P>0.05$), 但在肿

瘤分化程度、有无淋巴结转移及TNM分期方面, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 USP9X与Survivin表达的相关分析 USP9X与Survivin均为高表达的例数为29例, 占52.7%。Spearman等级相关分析显示, USP9X与Survivin在胰腺癌组织中的表达呈正相关性($r = 0.624$, $P = 0.000<0.05$)。

2.3 临床预后分析 Kaplan-Meier法生存分析显示(图3), USP9X高表达组患者预后明显差于低表达组($P<0.05$), Survivin高表达组患者预后亦明显差于低表达组($P<0.05$)。Cox比例风险分析, 发现肿瘤分化程度、有无淋巴结转移、USP9X表达及Survivin表达是影响预后的独立危险因素($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

本研究中Survivin蛋白的表达情况与既往文献报道^[8]一致; 而USP9X在胰腺癌的表达情况既往报道罕见。胰腺癌组织中Survivin、USP9X的高表达, 癌旁非肿瘤组织中的不表达或低表达, 提示Survivin、USP9X在胰腺癌的发生中发挥了重要作用。胰腺癌组织中Survivin、USP9X表达

表 1 USP9X、Survivin的表达与临床病理指标的关系

临床病理指标	<i>n</i>	USP9X高表达	USP9X低表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	Survivin高表达	Survivin低表达	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>		32	23			36	19		
性别(<i>n</i>)				0.586	0.444			1.395	0.238
男	32	20	12			23	9		
女	23	12	11			13	10		
年龄(岁)				0.062	0.803			0.603	0.437
<60	25	15	10			15	10		
≥ 60	30	17	13			21	9		
肿瘤部位(<i>n</i>)				2.168	0.141			0.223	0.637
胰头部	37	19	18			25	12		
胰体尾部	18	13	5			11	7		
肿瘤大小(cm)				1.260	0.262			0.028	0.868
<4.0	24	16	8			16	8		
≥ 4.0	31	16	15			20	11		
分化程度(<i>n</i>)				7.891	0.019			6.897	0.032
高分化	7	2	5			2	5		
中分化	34	18	16			22	12		
低分化	14	12	2			12	2		
淋巴结转移(<i>n</i>)				9.290	0.002			8.374	0.004
有	20	17	3			18	2		
无	35	15	20			18	17		
TNM分期(<i>n</i>)				10.227	0.006			7.238	0.027
I 期	25	9	16			12	13		
II 期	28	22	6			23	5		
IV 期	2	1	1			1	1		

■应用要点
本研究应用免疫组织化学SP法,对胰腺癌组织进行检测USP9X、Survivin,旨在探讨胰腺癌组织中USP9X与Survivin的关系,以及USP-9X、Survivin的表达与胰腺癌的发生、发展及预后的关系。

Survivin: 生存素; USP9X: 泛素特异性蛋白酶9X.

表 2 Cox比例风险分析

临床资料	单因素分析			多因素分析		
	95%CI	风险比	<i>P</i> 值	95%CI	风险比	<i>P</i> 值
性别(男 vs 女)	0.278 - 1.185	0.574	0.134	-	-	-
年龄(<60岁 vs ≥ 60岁)	0.620 - 2.689	1.291	0.495	-	-	-
肿瘤部位(胰头 vs 胰体尾)	0.318 - 1.441	0.677	0.311	-	-	-
肿瘤大小(<4.0 cm vs ≥ 4.0 cm)	0.291 - 1.310	0.618	0.209	-	-	-
TNM分期(I 期、II 期、IV 期)	0.768 - 2.967	1.509	0.233	-	-	-
分化程度(高、中、低分化)	1.174 - 4.434	2.282	0.015	1.207 - 4.589	2.354	0.012
淋巴结转移(有 vs 无)	1.289 - 7.934	3.198	0.012	1.405 - 7.233	3.187	0.006
USP9X表达(高表达 vs 低表达)	1.020 - 7.250	2.720	0.046	1.035 - 6.049	2.502	0.042
Survivin表达(高表达 vs 低表达)	1.210 - 9.910	3.463	0.021	1.267 - 9.077	3.391	0.015

Survivin: 生存素; USP9X: 泛素特异性蛋白酶9X.

与肿瘤TNM分期、分化程度及有无淋巴结转移有关,提示Survivin、USP9X在胰腺癌的发展过程中也发挥重要作用,Survivin、USP9X高表达的胰腺癌组织可能恶性程度更高,具有更强的侵袭性.生存分析及Cox比例风险分析结果提示,

USP9X、Survivin与胰腺癌的发生、发展及预后密切相关,可作为判断胰腺癌及其预后的指标之一.

Survivin主要通过直接抑制凋亡终末效应酶Caspase3与Caspase7的活性^[9],或与CDK-2、

■ 名词解释

USP9X: 泛素特异性蛋白酶(USP)是去泛素化酶家族中种类最多并且结构最具多样化的一个亚家族, 包含50多个成员。根据在酵母中克隆先后的顺序, USP可分为USP1、USP2、USP3……USP54和CYLD等。作为USP的成员之一, 泛素特异性蛋白酶9X(USP9X)与一些肿瘤的生物行为密切相关。

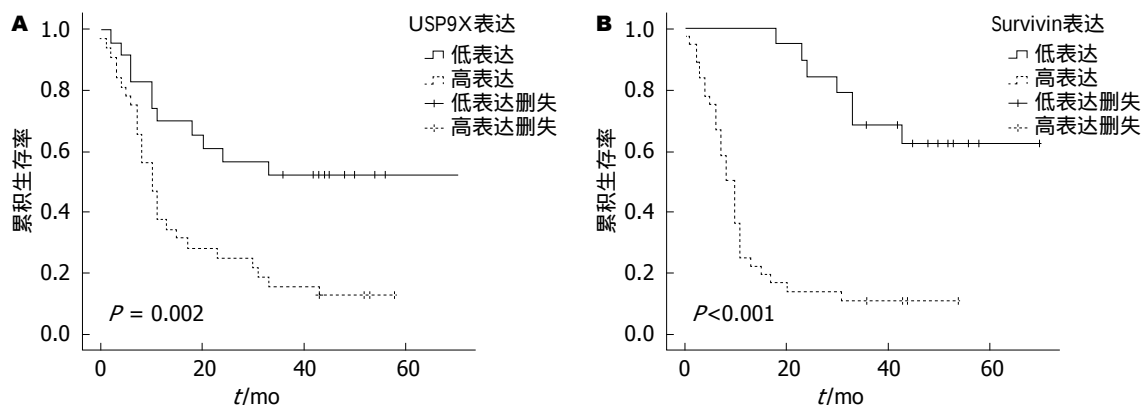


图3 Kaplan-Meier法分析胰腺癌组织中USP9X、Survivin表达的生存分析。A: USP9X高表达组患者预后明显差于低表达组; B: Survivin高表达组患者预后明显差于低表达组。Survivin: 生存素; USP9X: 泛素特异性蛋白酶9X。

CDK-4相互作用^[10]等途径抑制细胞凋亡。研究证实, Survivin与抗凋亡蛋白Mcl-1在肿瘤的形成过程中起协同作用, 其共同作用包括抑制Caspase-依赖的细胞凋亡^[11], 并与CKD2相互作用^[12]等。Schwickart等^[13]研究证实, USP9X通过稳定Mcl-1, 从而促进肿瘤细胞的生长。Trivigno等^[14]则证明, USP9X稳定Mcl-1, 可能和肿瘤的放疗耐受机制有关。Peddaboina等^[15]则研究证实, USP9X的抑制剂WP1130能够下调Mcl-1, 并增加肿瘤细胞的化疗敏感性。

本研究显示, 胰腺癌组织中Survivin与USP9X的表达呈正相关($r = 0.624$, $P < 0.05$), 这提示在胰腺癌的发生、发展中二者可能存在一定的相互协同作用, 且研究表明^[4]Survivin蛋白通过泛素-蛋白酶体途径降解, 去泛素化酶可以抑制其降解, 我们认为USP9X可能是抑制Survivin降解的去泛素化酶之一, 其具体作用尚需进一步研究。另外, 如前所述, Mcl-1与Survivin在肿瘤的形成过程中起协同作用, USP9X亦如此。由此可见, USP9X、Survivin及Mcl-1在肿瘤的发生发展中有密不可分的联系。

4 参考文献

- 1 刘海林, 王磊. 胰腺癌早期诊断与治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3475-3479
- 2 丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强. 胰腺癌组织中survivin的表达及与预后的关系. 中国普通外科杂志 2014; 23: 329-332
- 3 Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, Wang Y, Lemoine NR. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy. *Int J Cancer* 2007; 120: 2344-2352 [PMID: 17311258]
- 4 梅柱中, 郑晓飞, 董燕, 宋宜, 刘斌, 孙国敬, 孙志贤. 抑制端粒酶催化亚基的表达促进Survivin蛋白的降解. 癌症 2005; 24: 525-530

- 5 成东华, 刘永锋. 胰腺癌的TNM分期. 中国实用外科杂志 2004; 24: 320
- 6 Peng J, Hu Q, Liu W, He X, Cui L, Chen X, Yang M, Liu H, Wei W, Liu S, Wang H. USP9X expression correlates with tumor progression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol* 2013; 8: 177 [PMID: 24152793 DOI: 10.1186/1746-1596-8-177]
- 7 Xie H, Jiang W, Xiao SY, Liu X. High expression of survivin is prognostic of shorter survival but not predictive of adjuvant gemcitabine benefit in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Histochem Cytochem* 2013; 61: 148-155 [PMID: 23124118 DOI: 10.1369/0022155412468137]
- 8 Liu BB, Wang WH. Survivin and pancreatic cancer. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 164-168 [PMID: 21611091 DOI: 10.5306/wjco.v2.i3.164]
- 9 Xu JH, Wang AX, Huang HZ, Wang JG, Pan CB, Zhang B. Survivin shRNA induces caspase-3-dependent apoptosis and enhances cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncol Res* 2010; 18: 377-385 [PMID: 20441052]
- 10 孙建建, 李胜棉, 赵松, 李光辉, 王小玲. Survivin和Caspase-3在胰腺癌组织中的表达及与预后的关系. 肿瘤防治研究 2012; 39: 62-67
- 11 Jane EP, Premkumar DR, DiDomenico JD, Hu B, Cheng SY, Pollack IF. YM-155 potentiates the effect of ABT-737 in malignant human glioma cells via survivin and Mcl-1 downregulation in an EGFR-dependent context. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 326-338 [PMID: 23325792 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0901]
- 12 Faber AC, Chiles TC. Inhibition of cyclin-dependent kinase-2 induces apoptosis in human diffuse large B-cell lymphomas. *Cell Cycle* 2007; 6: 2982-2989 [PMID: 18156799]
- 13 Schwickart M, Huang X, Lill JR, Liu J, Ferrando R, French DM, Maecker H, O'Rourke K, Bazan F, Eastham-Anderson J, Yue P, Dornan D, Huang DC, Dixit VM. Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival. *Nature* 2010; 463: 103-107 [PMID: 20023629 DOI: 10.1038/nature08646]
- 14 Trivigno D, Essmann F, Huber SM, Rudner J. Deubiquitinase USP9x confers radioresistance through stabilization of Mcl-1. *Neoplasia* 2012; 14: 893-904 [PMID: 23097624]

- 15 Peddaboina C, Jupiter D, Fletcher S, Yap JL, Rai A, Tobin RP, Jiang W, Rascoe P, Rogers MK, Smythe WR, Cao X. The downregulation of Mcl-1 via US-

P9X inhibition sensitizes solid tumors to Bcl-xl inhibition. *BMC Cancer* 2012; 12: 541 [PMID: 23171055 DOI: 10.1186/1471-2407-12-541]

■同行评价
本文设计合理, 结果可靠, 结论有一定的参考价值.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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%。

Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用

贾会文, 刘 驰, 张 磊, 甘 晓, 宋若阳, 刘向业

■背景资料

胰十二指肠切除术是临床常用的一种十二指肠癌、胰腺癌以及其他消化系统癌症的根治术式。随着学者对胰肠吻合技术研究的深化, Blumgart吻合术作为一种新型的胰肠吻合术, 可以较好的降低术后并发症情况, 是胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案。

贾会文, 张磊, 甘晓, 宋若阳, 刘向业, 南阳市中心医院创伤科 河南省南阳市 473000

刘驰, 南阳市中心医院肝胆普外科 河南省南阳市 473000

贾会文, 主治医师, 主要从事普外科的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由贾会文完成; 此课题由贾会文设计; 研究过程由贾会文与刘驰操作完成; 数据分析由张磊、宋若阳及刘向业共同完成; 本论文写作由贾会文与甘晓共同完成。

通讯作者: 贾会文, 主治医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院创伤科. jiahuiwen1@126.com

电话: 0377-63200089

收稿日期: 2014-08-25 修回日期: 2014-09-28

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Application of Blumgart anastomosis in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy

Hui-Wen Jia, Chi Liu, Lei Zhang, Xiao Gan, Ruo-Yang Song, Xiang-Ye Liu

Hui-Wen Jia, Lei Zhang, Xiao Gan, Ruo-Yang Song, Xiang-Ye Liu, Department of Traumatology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Chi Liu, Department of Liver General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Hui-Wen Jia, Attending Physician, Department of Traumatology, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, Henan Province, China. jiahuiwen1@126.com

Received: 2014-08-25 Revised: 2014-09-28

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the effect of using Blumgart anastomosis in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy.

METHODS: Sixty patients who underwent pancreaticoduodenectomy at our hospital from October 2011 to October 2013 were divided into either a Blumgart anastomosis group (group A, $n = 30$) or a non-Blumgart anastomosis group (group B, $n = 30$). After 3 mo of follow-up, the rates of postoperative pancreatic fistula and other complications were compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of postoperative pancreatic fistula was significantly lower in group

A than in group B (10.0% vs 20.0%, $P < 0.05$). The rates of abdominal infection, abdominal abscess formation, postoperative bleeding, biliary fistula, wound infections and other complications were lower in group A than in group B, but the differences were not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Blumgart anastomosis in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy is safe and effective, with lower rates of pancreatic fistula and other complications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blumgart anastomosis; Pancreaticoduodenectomy; Pancreaticojejunostomy; Effect

Jia HW, Liu C, Zhang L, Gan X, Song RY, Liu XY. Application of Blumgart anastomosis in pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5170-5173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5170>

摘要

目的: 分析研究Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用效果。

方法: 选取南阳市中心医院2011-10/2013-10收治的60例行胰十二指肠切除术患者, 根据患者术中吻合方式的不同分为Blumgart组(A组, 30例)、非Blumgart组(B组, 30例), 随访3 mo对比A、B两组患者术后胰瘘及其他并发症的发生情况。

结果: A组患者术后胰瘘发病率为10.0%, B组为20.0%, 两组对比显示, A组患者胰瘘发病率显著低于B组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外, A组患者腹腔感染、腹腔脓肿形成、术后出血、胆瘘、伤口感染等并发症率均低于B组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: Blumgart吻合是一种安全有效的胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案, 患者吻合术后胰

■同行评议者
于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

瘘及其他并发症率显著低于其他吻合方案, 值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Blumgart吻合; 胰十二指肠切除术; 胰肠吻合; 效果

核心提示: Blumgart吻合是一种安全有效的胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案, 对降低患者吻合术后胰瘘及其他并发症具有重要的应用价值, 值得临床推广。

贾会文, 刘驰, 张磊, 甘晓, 宋若阳, 刘向业. Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5170-5173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5170>

0 引言

胰十二指肠切除术是临床常用的一种十二指肠癌、胰腺癌以及其他消化系癌症的根治术式。通常情况下, 胰十二指肠切除术需行胰肠吻合操作, 用以保证患者剩余胰肠功能正常运转^[1]。目前, 临床常用的胰肠吻合方案有套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合以及Blumgart吻合等。其中套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合是临床应用较早吻合术式, 其在改善患者胰肠功能, 提高十二指肠癌、胰腺癌等癌症患者生存质量中发挥着显著效用^[2]。但是随着学者对胰肠吻合技术研究的深化, 有学者认为套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合术在术后并发症发生率上存在一定缺陷, 患者预后较为困难; 而Blumgart吻合术作为一种新型的胰肠吻合术, 其疗效与套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合一致, 且患者术后并发症情况显著低于其他两种吻合术式^[3]。因此, 我们选取南阳市中心医院60例行胰十二指肠切除术患者进行了如下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南阳市中心医院2011-10/2013-10收治的60例行胰十二指肠切除术患者, 根据患者术中吻合方式的不同分为A、B两组, A组患者30例, 男18例, 女12例, 年龄为35-74岁, 平均年龄为49.2岁±1.7岁; B组患者30例, 男19例, 女11例, 年龄为33-72岁, 平均年龄为48.5岁±1.4岁; 两组患者一般资料差异无统计学意义。

1.2 方法 A组患者行Blumgart吻合操作: (1)胰液外引流: 在胰管内插入一根硅胶引流管, 于胆肠吻合口下约15-20 cm处的肠襻上戳一小口引出, 导管在肠腔内侧走行段不剪侧孔, 隧道式缝合或烟包固定在肠壁上, 最后使硅胶引流管自右上腹引出固定; (2)于胰腺断端1 cm处行U型缝合操作, 从胰腺前壁开始进针垂直穿透胰腺后缝合空肠后壁, 折返后再从胰腺后壁进针, 再于第1次进针的2 mm处出针, 如此循环直至完成U型缝合; (3)再以5 mm间距完成胰腺上缘到胰腺下缘的胰腺-空肠后壁缝合操作, 暂不收线, 待完成胰管空肠黏膜吻合后收线打结。B组行非Blumgart吻合, 操作严格按相关手术标准进行。随访3 mo对比两组患者术后胰瘘及其他并发症发生情况。

统计学处理 本研究的所有数据通过SPSS17.0进行处理, 计量资料使用mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后胰瘘情况对比 随访3 mo, A组患者术后胰瘘发病率为10.0%(3/30), B组为20.0%(6/30), 两组对比显示, A组患者胰瘘发病率显著低于B组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.964, P<0.014$)。

2.2 两组患者除胰瘘外并发症出现情况 A组患者腹腔感染、腹腔脓肿形成、术后出血、胆瘘、伤口感染等并发症率均低于B组, 但无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

3 讨论

胰十二指肠切除术是治疗胰腺癌的主要术式之一, 在实际操作中, 该术式可为4个步骤^[4]: (1)常规探查, 即探查患者是否存在肿瘤侵犯或转移情况, 进而初步判断切除范围; (2)分离探查, 即剪开十二指肠外侧腹膜、及相关韧带, 再行肿瘤有无门静脉、腔静脉及其他静脉侵犯检测; (3)切除病灶组织, 该步骤需建立在探查工作上, 即按相关手术操作标准切除病变组织; (4)重建消化系, 即行相关吻合操作, 如胰肠、胆肠、胃肠等吻合。胰十二指肠切除术具有手术时间长、创伤大、并发症发病率和死亡率高等特征^[5]。有调查显示, 胰十二指肠切除术后并发症发病率约为30%-60%, 其中最为常的一种

■ 研究前沿
本研究中重点分析胰十二指肠切除术后胰肠吻合治疗的方法, 进一步分析Blumgart吻合术的临床应用效果。同时, 临床中对于胰十二指肠切除术后胰肠吻合研究也是受到广泛医师的认可, 并对患者的治疗具有重要的作用。

■ 相关报道
临床中对于胰十二指肠切除术后胰肠吻合治疗研究较多, 常常的方法有套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合两种, 而对于Blumgart吻合的报道较少, 但研究中均认为这种吻合术可以较好的治疗患者, 并且在降低相关并发症具有重要的作用。

■创新盘点

临床研究中重点分析Blumgart吻合术在胰十二指肠切除术后胰肠吻合治疗中的应用效果,并且从术后并发症的角度分析,了解其临床的应用价值。同时,临床中对患者术后常见并发症进行分析,更好的阐述其应用价值。

表 1 两组患者除胰瘘外并发症情况对比 ($n = 30$)

并发症	A组	B组
腹腔感染	2	3
腹腔脓肿形成	1	2
术后出血	1	2
伤口感染	0	1
胸腔积液	0	1
胆瘘	0	1
胃瘫	1	2
胰腺炎	0	0
再手术	0	1
院内死亡	0	1

A组: Blumgart组; B组: 非Blumgart组。

并发症为胰瘘,该并发症也是致患者死亡的重要因素之一^[6]。有学者分析认为胰十二指肠切除术术后胰瘘的危险性因素主要表现为:吻合术式的选择、胰管直径、胰腺质地、手术时间、术中输血量等^[7]。

目前,胰十二指肠切除术常用胰肠吻合方案有套入式吻合、胰管空肠黏膜端侧吻合及Blumgart吻合等^[8]。有学者研究显示,套入式吻合适用于胰管直径较小且胰腺质地较软的患者中;而胰管空肠黏膜端侧吻合方案则适用于胰管直径扩张及胰腺质地较硬的患者中^[9]。由于套入式吻合及胰管空肠黏膜端侧吻合存在一定的使用条件制约,其推广也受到一定限制^[10]。而Blumgart吻合作为一种标准化的新型胰肠吻合方案,其可通过贯穿胰腺实质的U型缝合线来完成空肠壁和胰腺壁的缝合操作,该种吻合方案对胰管直径、胰腺质地无明显要求,吻合后胰瘘及相关并发症率显著较低,安全性极高^[11]。有学者对比不同胰肠吻合方案在胰十二指肠切除术中的疗效发现,套入式吻合及胰管空肠黏膜端侧吻合方案术后胰瘘发病率显著高于Blumgart吻合方案。该学者认为这可能与Blumgart吻合方案的技术优势有关,这表现为^[12,13]:(1)贯穿胰腺的U型线缝合可避免最终打结出现剪切力,这种剪切力极易造成胰腺实质撕裂,进而引发胰液渗漏、积聚,最终诱发胰瘘;(2)Blumgart吻合将胰腺残端完全包裹于空肠管壁,这极大避免了副胰管胰液渗漏情况的发生^[14];(3)Blumgart吻合需在胰管空肠黏膜吻合结束后行后壁吻合操作,这为胰管空肠黏膜吻合提供了相对宽敞的手术空间,使得吻合难度降低,吻合精细度得以改善。本次研究中,A组患者术后胰瘘发病率为10.0%,B组为20.0%。两组对比显示,A组患者胰瘘发病率显著低于B组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,A组患者腹腔感染、腹腔脓肿形成、术后出血、胆瘘、伤口感染等并发症率均低于B组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。可以发现Blumgart吻合术后胰瘘发病率上显著较低,这与上述同类研究近似。

总之,Blumgart吻合是一种安全有效的胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案,患者吻合术后胰瘘及其他并发症率显著低于其他吻合方案,值得临床推广。

参考文献

4 参考文献

- 1 吴青松, 凌亚非, 赵家锋, 王建南, 黄从云, 张小龙, 朱剑华. 型与型捆绑式胰肠吻合术的选择性应用. 中华胰腺病杂志 2011; 11: 166-168
- 2 刁同进, 朱敏, 蔡宏剑, 庄兴俊, 高百春, 叶勇. 壶腹周围癌早期诊断与外科处理(附195例报道). 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 154-155
- 3 柳国富, 王子英, 徐江浩, 胡光晔, 张奔, 吴俊. 外部支架引流对减少胰肠套入吻合术后胰瘘价值及相关因素分析. 中国普通外科杂志 2013; 22: 163-164
- 4 杨运泉, 杨丰帅, 周厚吾, 陈勇. 改良的套入式端侧吻合在胰肠吻合术中的临床应用. 中国普通外科杂志 2013; 22: 151-152
- 5 Khithani A, Christian D, Lowe K, Saad AJ, Linder JD, Tarnasky P, Jeyarajah DR. Feasibility of pancreaticoduodenectomy in a nonuniversity tertiary care center: what are the key elements of success? *Am Surg* 2011; 77: 545-551 [PMID: 21679585]
- 6 樊献军, 谭黄业, 肖咏梅, 龙游, 廖斌, 孟承果. 捆绑式胰腺胃吻合术治疗胰腺横断伤(附九例报告). 解放军医药杂志 2011; 23: 121-123
- 7 包嘉凌, 金慧涵, 胡明华, 华志元. 胰十二指肠切除术中改良捆绑式胰肠吻合应用31例分析. 滨州医学院学报 2010; 33: 187-188
- 8 Zhu B, Geng L, Ma YG, Zhang YJ, Wu MC. Combined invagination and duct-to-mucosa techniques with modifications: a new method of pancreaticojejunal anastomosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 422-427 [PMID: 21813393 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60072-6]
- 9 El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, El Hemaly M, Askr W, Ezzat H, Hamdy E, Atef E, El Hanafy E, El-Geidie A, Abdel Wahab M, Abdallah T. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J Surg* 2013; 37: 1405-1418 [PMID: 23494109 DOI: 10.1007/s00268-013-1998-5]
- 10 陈东, 陈伟, 彭宝岗, 殷晓煜, 黎东明, 赖佳明, 梁力建. 同一术者169例胰十二指肠切除手术并发症分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 184-187
- 11 张宇, 张娜, 李正平, 米自强, 罗道蕴, 杨洪吉, 邓小凡. Prolene线单层连续缝合加荷包捆绑套入式在胰肠吻合术中的应用. 中国普通外科杂志 2011; 20: 110-112
- 12 李勇, 肖卫东, 蔡军, 余永欢, 吴安涛, 李学明, 彭承宏.

■应用要点

本研究对胰十二指肠切除术后胰肠吻合的问题进行深入的分析,全面的了解Blumgart吻合术在其应用效果。同时,研究从实际的角度分析,阐述Blumgart吻合术的临床效果,对以后的临床应用具有重要的指导作用。

- 胰十二指肠切除术328例临床分析. 中国普通外科杂志 2011; 20: 106-108
- 13 尹秀芬, 谭李军. 壶腹周围癌合并糖尿病行胰十二指肠切除术病人的围术期护理. 全科护理 2010; 8: 185-186
- 14 樊献军, 谭黄业, 肖咏梅, 张军, 吴久坤, 杨泽波, 赛沙金. 胰十二指肠切除术中胰胃吻合及吻合器的应用效果观察. 临床军医杂志 2012; 40: 124-125

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



■同行评价
本研究阐述了Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案中的应用效果, 从降低相关并发症方面分析, 文章针对性强, 科学可信, 对以后胰十二指肠切除术后胰肠吻合方案的选择具有重要的指导意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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.

气囊辅助小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉治疗的安全性评价

焄站飞, 毛高平, 张亚飞, 宁守斌

■背景资料

传统对Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)的小肠息肉治疗只能通过手术切除, 传统开腹手术易并发肠粘连、短肠综合征等并发症, 气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)问世后使PJS患者小肠多发息肉的镜下治疗成为现实, 为PJS患者的小肠息肉提供了一种新的治疗方法, 但BAE诊治PJS患者小肠息肉的安全性及可靠性尚缺乏临床验证。

焄站飞, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000
毛高平, 张亚飞, 宁守斌, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

焄站飞, 在读硕士, 主要从事Peutz-Jeghers综合征的研究。

作者贡献分布: 焄站飞负责数据收集、分析及论文撰写; 宁守斌、张亚飞及毛高平负责课题设计、具体实施、指导数据分析及论文撰写。

通讯作者: 宁守斌, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科。ning-shoubin@163.com

电话: 010-68410099

收稿日期: 2014-08-06 修回日期: 2014-10-16

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Safety of balloon assisted enteroscopy for treatment of small bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome

Zhan-Fei Zu, Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Shou-Bin Ning

Zhan-Fei Zu, Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100042, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2014-08-06 Revised: 2014-10-16

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To evaluate the safety of polypectomy by balloon assisted enteroscopy (BAE) in patients with Peutz-Jeghers syndrome (PJS).

METHODS: The clinical data for 181 patients with PJS treated at our hospital from April 2004 to July 2014 were analyzed retrospectively, and the related complications of polypectomy by BAE were analyzed.

RESULTS: A total of 483 BAE procedures (285 peroral and 198 peranal) were carried out in 181 PJS patients (101 males and 80 females), and a total of 2680 small intestinal polyps were

removed by BAE. The incidence of transient mild abdominal pain and/or abdominal discomfort was 83.2% (397/483). The incidences of perforation, intraoperative hemorrhage and postoperative hemorrhage were 1.4% (7/483), 10.1% (49/483) and 1.9% (9/483), respectively. Acute pancreatitis after operation occurred in one case, and there was no endoscopy related mortality.

CONCLUSION: The overall incidence of complications of polypectomy by BAE in PJS patients is low.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Balloon assisted enteroscopy; Intestinal polyps; Safety

Zu ZF, Mao GP, Zhang YF, Ning SB. Safety of balloon assisted enteroscopy for treatment of small bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5174-5178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5174>

摘要

目的: 客观评价气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)镜下切除Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)患者小肠息肉临床应用的安全性。

方法: 回顾性总结中国人民解放军空军总医院2004-04/2014-07应用BAE对181例PJS患者小肠息肉的内镜治疗情况, 重点客观分析相关的并发症发生情况。

结果: 181例PJS患者(男101例, 女80例)共进行了483例次BAE检查及治疗(经口285次, 经肛198次), 行BAE圈套切除小肠息肉共2680枚, BAE息肉切除术后一过性的轻微腹痛及/或腹部不适的发生率83.2%(397/483), 穿孔的发生率1.4%(7/483), 术中出血发生率

■同行评议者

董蕾, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

10.1%(49/483), 术后出血发生率1.9%(9/483), 术后并发急性胰腺炎1例, 无内镜治疗相关的死亡病例。

结论: BAE治疗PJS患者小肠息肉尽管有一定风险和技术难度, 但总体上并发症发生率较低, 值得临床推广应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Peutz-Jeghers综合征; 气囊辅助小肠镜; 小肠息肉; 安全性

核心提示: 气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)能够安全、有效的切除Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)患者小肠息肉, 即使出现出血、穿孔等并发症也可以经有效治疗措施而痊愈, BAE对PJS患者小肠息肉治疗具有重要意义。

炮站飞, 毛高平, 张亚飞, 宁守斌. 气囊辅助小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉治疗的安全性评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5174-5178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5174>

0 引言

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)又称皮肤黏膜色素斑-肠道多发息肉综合征, 是一种常染色体显性遗传疾病, 丝/苏氨酸蛋白激酶11(serine/threonine protein kinase 11, LKB1/STK11)为其主要的致病基因^[1,2], 临床表现以口唇、手指、足趾等部位黑/褐色素斑沉着和胃肠道多发息肉为主要特征^[3]. 黑斑一般无需特殊治疗, 而胃肠道息肉可继发出血、肠梗阻、肠套叠、恶变等多种严重并发症^[4,5]. 在气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)问世之前对PJS的诊治可通过电子胃镜、电子结肠镜检查并将胃、结肠息肉高频电凝切除, 而小肠息肉只能通过手术切除, 传统开腹手术易并发肠粘连、短肠综合征等并发症^[6,7], BAE问世后使PJS患者小肠多发息肉的镜下治疗成为现实, 国内外已有多项研究证实BAE在PJS小肠息肉诊疗中的应用价值^[8-12], 但BAE诊治PJS患者小肠息肉的安全性及可靠性尚缺乏临床验证, 本研究的目的在于通过大样本量的临床实践客观评价BAE对PJS患者小肠多发息肉诊疗的安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析中国人民解放军空军总医院2004-04/2014-07 181例PJS患者的临床资料, 其中男101例, 女80例, 年龄范围7-56岁, 中位年龄24.5岁. 181例PJS患者均在我院接受经口或经肛BAE治疗, 所有病例均符合中国人遗传性大肠癌筛检标准实施方案中的PJS诊断标准^[13]. 181例PJS患者中, 73例(40.33%)患者有阳性家族史, 108例(59.67%)为散发病例。

1.2 方法

1.2.1 手术器械: 气囊辅助内镜包括单气囊辅助小肠镜和双气囊辅助小肠镜以及与之配套的活检钳、圈套器、注射针等配件. 所有患者进行BAE诊治前都需行肠道清洁准备, 首次进镜选择经口小肠镜检查。

1.2.2 术式选择: 所有研究对象在肠道准备清洁后均在静脉麻醉状态下接受BAE检查, 根据息肉不同的情况进行镜下治疗和处理, 对于内镜下无法切除的巨大息肉, 尤其是可疑有癌变倾向的息肉建议外科手术. 小肠息肉行BAE圈套切除治疗后禁食3 d以上, 术后注意观察有无腹痛、出血及穿孔等并发症。

1.2.3 术后并发症处理: 术中穿孔患者, 因肠腔气体进入腹腔会出现腹部膨隆, 叩诊呈鼓音, 内镜下能通过穿孔看到壁外组织, 对于术中穿孔者也可尝试钛夹夹闭治疗. 术后穿孔患者常有术后发生较剧烈的腹痛, 同时出现腹部压痛、反跳痛及腹肌紧张等体征, 腹部立位平片示膈下游离气体, 术后穿孔多数转外科行手术治疗, 少数症状较轻者可行内科保守治疗. 术后出血为术后患者解暗红色血便或鲜血便, 伴有或不伴有头晕、心悸等不适, 或急查血常规提示血红蛋白较基础值降低20 g/L以上, 对于术后出血绝大多数行药物止血, 极少数行内镜下止血。

2 结果

181例患者行BAE检查483例次(经口285次, 经肛198次), 共切除小肠息肉2680枚(图1), 经口BAE切除小肠息肉2364枚, 经肛BAE切除小肠息肉316枚. 其中直径0.5-1.0 cm 534枚(19.9%), 1-3 cm 1485枚(55.4%), 3-5 cm 531枚(19.8%), ≥5 cm 130枚(4.8%). 所有经BAE治疗患者中, 仅1例患者因息肉位于十二指肠乳头旁, BAE圈套切除术后并发急性胰腺炎; 483例次患者术后出现腹

■ 研究前沿

BAE治疗PJS患者小肠多发息肉具有重要的临床应用价值, 临床治疗的可行性、安全性尚缺乏有效临床验证, 本研究通过大样本量的临床实践客观评价BAE对PJS患者小肠多发息肉诊疗的安全性。

■ 相关报道

国内外已有多项研究证实BAE在PJS小肠息肉诊疗中的应用价值, 对于BAE镜下切除PJS患者小肠多发息肉的安全性及可靠性与本研究一致。

■ 创新盘点

通过大样本量的临床实践客观评价BAE能够安全、有效的切除PJS患者小肠息肉,即使出现出血、穿孔等并发症也可以经有效治疗措施而痊愈,BAE对PJS患者小肠息肉治疗具有重要意义。

表 1 BAE切除小肠多发息肉的穿孔情况

位置	息肉大小	山田分型	蒂直径(cm)	蒂长度(cm)	手术时间	穿孔时间	间隔时间(h)
空肠	3.0 cm × 3.5 cm	IV型	0.5	0.5	2011-08-17 16:00	2011-08-19 05:00	37
空肠	5.0 cm × 6.0 cm	IV型	1.0	0.7	2008-06-17 15:00	2008-08-17 16:00	1
回肠	1.0 cm × 1.2 cm	III型	-	-	2011-08-01 15:00	2011-08-03 06:00	38
空肠	4.0 cm × 6.0 cm	IV型	0.8	0.6	2013-08-22 15:00	2011-08-22 17:00	2
回肠	3.0 cm × 3.5 cm	IV型	0.5	0.5	2011-03-14 16:00	2011-03-15 18:00	26
空肠	5.0 cm × 6.0 cm	IV型	1.1	0.7	2012-06-06 15:00	2012-06-07 08:00	17
空肠	4.0 cm × 3.5 cm	IV型	1.5	0.5	2014-06-10 15:00	2014-06-10 16:00	1

BAE: 气囊辅助小肠镜。

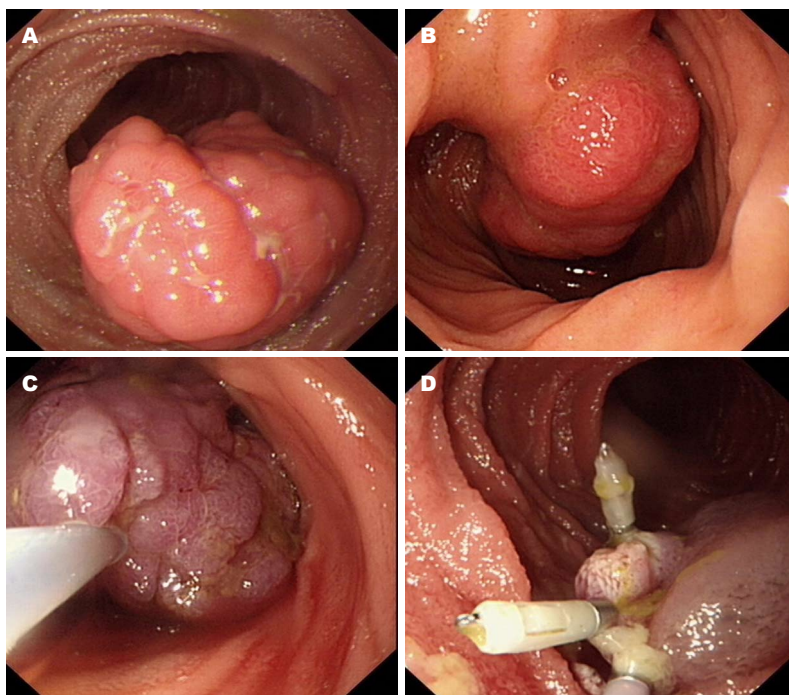


图 1 小肠巨大息肉及镜下治疗. A, B: 小肠巨大息肉; C: 巨大息肉分次圈套切除; D: 术后残根钛夹夹闭。

部疼痛或腹部不适, 7例次患者出现小肠穿孔(表1), 3例为术中穿孔, 4例为术后迟发穿孔, 术后穿孔的平均时间为 $17.43 \text{ h} \pm 16.62 \text{ h}$; 49例次患者出现术中出血, 主要为残根渗血, 经钛夹夹闭、亚离子血浆凝固术(asian ion plasma coagulation, APC)、残根部注射肾上腺素生理盐水等措施处理后出血均停止。9例次患者并发术后出血(表2), 术后出血的平均时间为 $96.89 \text{ h} \pm 64.34 \text{ h}$, 对于术后出血患者经静脉应用止血药物或内镜下止血等治疗措施后出血均停止。无手术相关死亡病例发生。

3 讨论

BAE自问世至今对小肠疾病的诊治取得了显著

进步^[14,15], 尤其为PJS患者的小肠息肉提供了一种新的治疗方法, 他可以通过经口和经肛两种途径实现全小肠的对接检查, 并对小肠多发息肉进行镜下治疗。由于小肠具有迂曲冗长、肠壁菲薄和血运丰富等解剖特点, 传统观念认为BAE镜下切除小肠息肉尤其是小肠巨大息肉易并发出血、穿孔等并发症, 但在本院接受BAE诊治的181例患者共切除小肠息肉2680枚, 其中直径3-5 cm息肉531枚(19.8%), $\geq 5 \text{ cm}$ 息肉130枚(4.8%), 术后出血发生率为1.9%, 穿孔发生率仅为1.4%, 证明经BAE镜下治疗PJS患者小肠息肉是一种安全、有效的诊疗手段。

我们通过大量临床实践发现BAE切除小肠息肉并发症的发生率与息肉的大小、有无蒂、

■ 应用要点

本文通过大样本量的临床实践证明了BAE镜下切除PJS患者小肠多发息肉安全、有效, 即使出现出血、穿孔等并发症也可以经有效治疗措施而痊愈, BAE对PJS患者小肠息肉治疗具有重要意义。

表 2 BAE切除小肠多发息肉的术后出血情况

出血部位	息肉大小	山田分型	蒂直径(cm)	蒂长度(cm)	术后出血时间(h)
空肠	6.0 cm × 7.0 cm	IV型	1.3	0.5	70
空肠	2.5 cm × 3.0 cm	IV型	0.5	0.6	11
空肠	3.0 cm × 3.5 cm	IV型	0.4	0.6	57
回肠	4.0 cm × 5.0 cm	IV型	0.6	0.8	60
空肠 ¹	2.0 cm × 2.5 cm	III型	-	-	65
十二指肠降段	7.0 cm × 8.0 cm	IV型	1.5	0.8	197
空肠	4.0 cm × 5.5 cm	IV型	1.0	0.6	189
回肠 ¹	2.0 cm × 2.5 cm	III型	-	-	79
空肠	3.0 cm × 3.5 cm	IV型	0.6	0.7	144

¹相同直径大小的息肉切除较多, 术后出血用药物止血, 故无法明确哪个息肉残根出血. BAE: 气囊辅助小肠镜.

■ 名词解释

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS): 又称皮肤黏膜色素斑-肠道多发息肉综合征, 是一种常染色体显性遗传疾病, *LKB1/STK11*为其主要的致病基因, 临床表现以口唇、手指、足趾等部位黑/褐色色素沉着和胃肠道多发息肉为主要特征.

蒂的长短及息肉生长位置等因素相关. 对于宽基、体积较大的息肉BAE切除时易出现出血、穿孔(小肠穿孔全部是III或IV型息肉); 对于有蒂息肉, BAE切除安全性较高, 尤其对于蒂的长度>1 cm息肉, 没有出现穿孔情况, 对于蒂长度<1 cm及无蒂息肉, 术中需要密切注意圈套切除时产生的透壁性穿孔, 我们采取黏膜下注射1:10000肾上腺素生理盐水的方法预防透壁性穿孔发生; 息肉生长的位置与并发症的发生有一定关系, 对于位置比较深或生长在肠腔转角处的息肉, 镜下操作难度增加, 并发症的风险也随之增大. BAE切除PJS小肠息肉的术中出血多为息肉切除术后残根渗血, 出血量较少, 止血相对容易, 经内镜下钛夹夹闭、APC凝固或喷洒去甲肾上腺素盐水等治措施后出血均能停止. 术后出血的平均时间为96.89 h ± 64.34 h, 多由于术后较剧烈运动及过早进食等原因诱发, 故对于小肠多发息肉切除的患者, 尤其是巨大小肠息肉切除者, 术后应尽量卧床休息, 必要时禁食48-72 h, 多数术后出血患者可经内科保守治疗止血, 对于少数出血量较大且伴有心悸、胸闷及血压下降者, 需内镜下止血治疗. 我们发现部分患者在切除小肠巨大息肉后出现发热, 伴白细胞显著升高, 而且在2例术后穿孔者行小肠修补术时发现穿孔处有较多积脓, 术后病理回报肠黏膜变性坏死伴高度水肿及浆膜急性化脓性炎. 因此, 我们考虑小肠巨大息肉切除术后创面局部感染是诱发穿孔的重要诱因. 术后适量应用抗生素可能降低术后穿孔发生率. 对于3例术中小肠穿孔患者, 我们尝试进行了钛夹夹闭治疗, 首例患者因钛夹一臂从穿孔部位穿出肠壁, 术后出现腹膜炎

症状而行小肠穿孔修补术, 第2例穿孔患者行钛夹夹闭穿孔病灶治疗, 术后请普外科会诊, 外科医师强烈建议开腹手术修补, 故术后10 h对患者进行了开腹手术, 结果术中发现小肠壁外膜有直径约6 mm的穿孔, 但小肠壁内侧钛夹封闭良好, 穿孔局部肠管周围无炎性渗出及肠液流出, 对第3例术中穿孔患者, 给予钛夹夹闭病灶, 并行腹腔穿刺抽出腹腔内大量积气, 术后给予禁食、胃肠减压及应用抗生素等治疗措施, 最终经保守治疗痊愈, 术后第7天恢复进食. 因此, 我们认为对于术中急性穿孔者行穿孔肠壁钛夹夹闭可以治愈术中急性穿孔, 避免术后开腹修补术.

为预防和减少小肠多发息肉切除术后并发症, 对于有蒂或直径比较小的息肉, 我们一次切除数量较多, 而对于巨大息肉我们通常单独处理, 甚至分次圈套切除, 对于术后残根或创面比较大的病灶, 我们常采用钛夹夹闭创面, 术后适当延长患者的禁食时间及应用抗生素等措施以预防出血和穿孔.

总之, BAE能够安全、有效地切除PJS患者小肠息肉, 即使出现出血、穿孔等并发症也可以经有效治疗措施而痊愈, BAE对PJS患者小肠息肉治疗具有重要意义.

4 参考文献

- Jiang CY, Esufali S, Berk T, Gallinger S, Cohen Z, Tobi M, Redston M, Bapat B. STK11/LKB1 germline mutations are not identified in most Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 1999; 56: 136-141 [PMID: 10517250]
- Yajima H, Isomoto H, Nishioka H, Yamaguchi N, Ohnita K, Ichikawa T, Takeshima F, Shikuwa S, Ito M, Nakao K, Tsukamoto K, Kohno S. Novel serine/threonine kinase 11 gene mutations in Peutz-Jeghe-

■ 同行评价

本研究紧扣当前内镜治疗热点, 实验设计合理, 统计分析合理。

- rs syndrome patients and endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 102-110 [PMID: 23515270 DOI: 10.4253/wjge.v5.i3.102]
- 3 Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007-1011 [PMID: 9429144]
- 4 Christiansen E, Nielsen R. [Gastrointestinal bleeding and intussusception caused by Peutz-Jeghers syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2011; 173: 2800-2801 [PMID: 22040664]
- 5 van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 940-945 [PMID: 21157440 DOI: 10.1038/ajg.2010.473]
- 6 袁柏思, 汪芳裕. Peutz-jeghers综合征小肠息肉的诊治技术现状和药物治疗进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 185-191
- 7 汪芳裕, 刘炯, 路又可, 刘畅, 金鑫鑫, 万海军, 周淑萍, 袁柏思. Peutz-Jeghers综合征息肉的内镜下治疗及其病理特征分析. *中华消化内镜杂志* 2012; 12: 696-697
- 8 Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 328-333 [PMID: 21704992 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.001]
- 9 Korsse SE, Dewint P, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 263-278 [PMID: 22704569 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.03.009]
- 10 宁守斌, 毛高平, 唐杰, 金晓维, 银新. Peutz-Jeghers综合征小肠息肉的双气囊小肠镜治疗. *胃肠学* 2009; 14: 465-468
- 11 Aggarwal P, Kumaravel V, Upchurch BR. Single-balloon enteroscopy in managing Peutz Jeghers syndrome polyps. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 439-441 [PMID: 23152736 DOI: 10.1177/1756283X12448455]
- 12 Torroni F, Romeo E, Rea F, Angelis PD, Foschia F, Faraci S, Abriola GF, Contini AC, Caldaro T, Dall'Oglio L. Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 318-323 [PMID: 25031791 DOI: 10.4253/wjge.v6.i7.318]
- 13 McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596-604 [PMID: 10710046]
- 14 Tian Min C, Li Hua X, Ying Lin J, Yan Mei Y, Fei L, Jun Bo Q. The role of double-balloon enteroscopy following capsule endoscopy in diagnosis of obscure Small intestinal diseases. *Pak J Med Sci* 2013; 29: 479-484 [PMID: 24353560]
- 15 Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, van der Veer W, Jacobs M. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 56-62 [PMID: 20039449 DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.56]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



专业随访指导在克罗恩病家庭肠内营养中的应用

陈亚梅, 刘占举, 虞卫华, 陈晓雯, 瞿勇强, 蒋玖瑾

陈亚梅, 刘占举, 虞卫华, 上海第十人民医院消化科 上海市 200072

陈晓雯, 瞿勇强, 蒋玖瑾, 上海中医药大学 上海市 200072
陈亚梅, 主管护师, 主要从事炎症性肠病肠内外营养研究与内镜下微创手术护理的研究。

2013年上海中医药大学本科生物科创基金资助项目,
No. 201310268HL14

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由陈亚梅完成, 刘占举指导; 临床专业指导由虞卫华完成; 陈晓雯、瞿勇强及蒋玖瑾负责电话随访, 收集资料。

通讯作者: 刘占举, 教授, 200072, 上海市延长中路301号, 上海第十人民医院消化科. liuzhanju88@126.com

电话: 021-66301164

收稿日期: 2014-08-11 修回日期: 2014-09-12

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-28

Effect of professional follow-up care in patients with Crohn's disease receiving home enteral nutrition

Ya-Mei Chen, Zhan-Ju Liu, Wei-Hua Yu,
Xiao-Wen Chen, Yong-Qiang Qu, Jiu-Jin Jiang

Ya-Mei Chen, Zhan-Ju Liu, Wei-Hua Yu, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

Xiao-Wen Chen, Yong-Qiang Qu, Jiu-Jin Jiang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200072, China

Supported by: the 2013 Undergraduate Scientific Innovation Project of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 201310268HL14

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. liuzhanju88@126.com

Received: 2014-08-11 Revised: 2014-09-12

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the effect of 3 mo of professional follow-up care in patients with Crohn's disease (CD) receiving home enteral nutrition.

METHODS: Fifty-two patients with CD in remission who were hospitalized from April 2013 to March 2014 at Shanghai Tenth People's Hospital, given enteral nutrient solution after discharge and received professional follow-up guidance for 3 mo were included in a study group. Sixty-one patients with CD in remission who were

hospitalized from January 2012 to December 2012 at the same hospital, given the same enteral nutrient solution after discharge, but did not receive the professional follow-up guidance were included in a control group. The improvement of clinical symptoms and changes in nutritional and blood indexes were compared between the two groups.

RESULTS: Body mass index, upper arm circumference, triceps skinfold thickness, potassium, sodium, calcium, albumin, and hemoglobin differed significantly among different time points after discharge in the study group ($P < 0.01$). After 3 mo of home enteral nutrition, nutritional and blood indexes were statistically significant between the two groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Professional follow-up care has a significant effect on the restoration of nutritional and blood indexes and can improve therapeutic effects and patients' quality of life.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Home enteral nutrition; Nutrition support professional team; Professional follow-up care

Chen YM, Liu ZJ, Yu WH, Chen XW, Qu YQ, Jiang JJ. Effect of professional follow-up care in patients with Crohn's disease receiving home enteral nutrition. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5179-5183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5179>

摘要

目的: 观察克罗恩(Crohn's disease, CD)家庭肠内营养患者给予3 mo专业随访指导后治疗效果状况。

方法: 选择2013-04/2014-03在上海第十人民医院消化内科住院确诊的缓解期CD患者52例, 出院后给予整蛋白肠内营养制剂, 营养专业小组专业随访指导3 mo, 该组

■背景资料

克罗恩病(Crohn's disease, CD)反复发作, 伴随终身, 肠内营养(enteral nutrition, EN)作为一种主要的治疗手段应用于临床, 专业营养支持小组提供患者家庭肠内营养专业随访指导, 由此确保EN的治疗效果, 可见专业随访指导发挥着举足轻重的作用。

■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■ 研究前沿

目前对于CD患者专一性的肠内营养剂类型和成分是热点, 肠内营养如何影响和调节肠道微生态内环境的关系亟待研究的热点。

病例作为专业随访组(研究组)。回顾分析2012-01/2012-12同院同科室住院确诊的缓解期CD患者61例, 出院后给予相同的肠内营养制剂, 此为回顾组(对照组)。比较两组患者出院后家庭营养支持的临床症状、营养和血液指标的变化。

结果: 专业随访组出院后不同时间段体质量指数、上臂围、肱三头肌皮皱厚度、钾、钠、钙、白蛋白、血红蛋白差异性具有统计学意义($P < 0.01$), 表明CD患者通过家庭肠内营养治疗随着时间的延长, 并通过随访指导的干预, 各指标明显好转, 病情逐渐恢复。两组患者3 mo家庭肠内营养治疗后, 营养与血液指标差异有统计学意义($P < 0.01$), 表明CD患者通过营养小组专业随访干预的有效性。

结论: 营养支持小组专业随访指导CD患者进行家庭肠内营养支持, 对营养和血液指标的恢复有明显效果, 促进治疗, 提高患者生活品质。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 克罗恩病; 家庭肠内营养; 营养支持专业小组; 专业随访指导

核心提示: 克罗恩病(Crohn's disease)患者需要长期进行家庭肠内营养的重要性和必要性。营养支持小组提供患者家庭肠内营养专业化随访干预, 达到最优治疗与护理效果, 提高患者生活质量。

陈亚梅, 刘占举, 虞卫华, 陈晓雯, 瞿勇强, 蒋玖瑾. 专业随访指导在克罗恩病家庭肠内营养中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5179-5183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5179.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5179>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种从口腔至肛门全胃肠道节段性全层炎症性病变^[1]。临床表现以体质消瘦、腹痛、腹泻、腹块、瘻管形成和肠梗阻为特点, 以肠壁穿透性炎症细胞浸润, 裂隙样溃疡, 伴有非干酪样肉芽肿形成为病理学特征改变^[2]。该病反复发作, 伴随终身, 原因不明, 可能与感染、免疫反应、遗传因素等有关。肠内营养(enteral nutrition, EN)不仅改善CD患者的营养状况, 更作为一种主要的治疗手段应用于临床^[3]。由于CD患者病程长、迁延不愈, 大部

分患者需要家庭肠内营养治疗。家庭肠内营养(home enteral nutrition, HEN)指在专业营养小组人员的指导下, 对病情较平稳的患者, 在家庭中通过经口进食或经肠内摄取营养的一种营养支持方式^[4]。营养支持小组(nutrition support team, NST)对长期HEN的CD患者进行专业随访指导起着举足轻重的作用。本研究回顾性分析CD患者常规HEN的临床资料与前瞻性NST专业随访HEN进行效果比较, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 专业随访组: 选取2013-04/2014-03在上海第十医院消化内科住院确诊的CD患者52例, 出院时处缓解期, 出院后给予整蛋白肠内营养制剂每天2瓶[500 mL/(500 kcal·瓶)]鼻饲2 d, 第1、2、3、4、6、8、10、12周上门或电话随访, 第1、2、3月来院复查^[5]各项指标。患者有任何问题也可以打医院咨询电话。回顾组: 回顾分析2012-01/2012-12同院同科室住院确诊的CD患者61例, 出院时处缓解期, 出院后给予前组相同肠内营养制剂, 鼻饲。该组患者住院时获取常规的肠内营养和鼻饲管指导以及每月底来院复查时帮助解决相关问题。

1.2 方法

1.2.1 考核指标: 比较两组患者出院后家庭肠内营养治疗均于第1、2、3月底来该院复查临床症状以及营养和血液指标包括体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、上臂围(mid-arm circumference, MAC)、肱三头肌皮皱厚度(triceps skin-fold, TSF)、钾、钠、钙、白蛋白、血红蛋白(hemoglobin, HB)的变化^[6,7]。

1.2.2 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)符合2012年我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见诊治标准(广州)^[8]; (2)住院临床确诊的CD患者, 年龄在16-70岁; (3)根据克罗恩疾病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)判断为缓解期的CD患者; (4)缓解期CD患者的抗生素、免疫治疗等均相同; (5)签署知情同意书。排除标准: (1)顽固性腹泻肠道需要休息的患者; (2)完全性肠梗阻, 肠瘘、膀胱瘘并发症者; (3)未确诊病例, 年龄<16岁或者>70岁; (4)孕妇或儿童, 精神病或有精神病史者; 治疗不明确, 病例资料不全者。

1.2.3 组间可比性检验: 专业随访组与回顾组在年龄、性别、文化程度、经济状况、病程分

■ 相关报道

启动CD慢病医院-社区-家庭三元联动连续性照顾理念、政府、医院、社区、家庭等单位全面联动重视CD患者治疗、护理、管理。CD终生慢病, 需要长期的家庭营养支持, 同时需要更多的社会和家庭关注和照顾, 促进疾病康复与提高生活质量。

表 1 专业随访中发现并解决的难题 (n)

问题及并发症	1 mo	2 mo	3 mo	总计	上门处理人次
堵管	17	10	3	30	14
营养管药物堵塞	7	4	2	13	7
营养管冲洗过少	10	6	1	17	7
腹泻	28	19	4	51	21
输注速度过快	15	10	2	27	11
营养液温度过低	9	8	2	19	10
自行增加量	4	1	0	5	0
导管滑脱	15	4	0	19	5
导管破损	4	1	0	5	0
不会更换导管	20	13	3	36	16
总计	84	47	10	141	56

■ 创新亮点

组建科学的营养支持团队小组包含医生、营养师、专业护士、药剂师, 首先科学筛选评估CD患者的营养状况, 制定个性化的肠内营养支持计划并实施, 再进行患者在家期间专业化指导干预, 以达到最优治疗与护理效果, 提高患者生活质量。

级、抗生素与免疫治疗以及出院时营养血液指标等各项基线资料统计学分析, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。

1.2.4 NST: 针对CD患者上海第十医院于2013-01成立NST, 由多学科专业人员构成, 包括3名医师、1名营养师、药师1名、5名护士、3名本科护生, 主要承担营养风险筛查与评价, 制定营养支持治疗方案并付诸实施, 监测治疗效果, 以及指导家庭营养支持治疗任务^[9]。

1.2.5 专业随访指导内容与方式: 专业随访前准备: 建立营养支持随访档案, 包括床号、姓名、出院诊断、主要病情、出院后地址、联系电话、营养支持方式和出院前监测指标、每次来院复查的营养和血液指标等。患者出院前将随访内容告知患者及家属, 做到知情同意, 取得配合。专业随访形式: 包括电话随访和家庭随访。电话随访: 设立咨询电话, 由NST成员按照计划时间进行随访, 确保患者能及时接受咨询, 持续3 mo。家庭随访: 患者出院2 wk内由NST成员进行家庭随访1-2次, 观察并记录患者HEN支持情况, 对存在问题进行个性化解答与指导。专业随访内容^[8,9]: (1)了解肠内营养进展情况, 有无并发症发生、呕吐次数、腹泻次数、营养液的温度和量、喂养管的护理、给药的护理、依从性情况等, 针对不同患者所缺乏的知识和HEN期间所遇到的问题进行个性化的随访指导, 定期复查并记录患者考核的各项营养指标和血液指标; (2)心理指导, 主动热情地与患者及其家进行沟通, 并鼓励患者树立康复的信心, 给予充分的理解和支持。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行数据录入整理统计处理和分析, 计量资料采用

t 检验和方差分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 专业随访组共60例, 其中不准时来院复查者被剔除6例, 电话随访不及时接听者剔除2例。共研究病例52例, 男30例(58%), 女22例(42%), 年龄16-46岁, 平均年龄为30.5岁, 病程1-11年。回顾组61例, 男36例(59%), 女25例(41%), 年龄16-44岁, 平均年龄为29岁, 病程1-9年。

2.2 专业随访中共发现并解决的难题 营养支持小组在3 mo的随访过程中获知患者及家属积极配合, 畅所欲言, 发现并解决整个肠内营养过程中的难题。共解决堵管问题31例, 腹泻51例, 导管滑脱19例, 导管破损5例, 不会更换导管3例, 总计141例。由此可以看出营养支持小组专业随访举足轻重(表1)。

2.3 专业随访组组内不同时间段各项营养和血液指标的对比 表2结果显示, 专业随访组内血液和营养指标包括钾、钠、钙、HB、白蛋白、体质质量、BMI、MAC、TSF九项指标分别在出院时、1、2、3 mo各时段数据比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。表明CD患者通过家庭肠内营养治疗随着时间的延长, 并通过随访指导的干预, 各指标明显好转, 病情逐渐恢复。

2.4 专业随访组与回顾组家庭肠内营养治疗3 mo后各项指标的比较 表3结果表明, 专业随访组和回顾组家庭肠内营养治疗3 mo后钾、HB、白蛋白、体质质量、BMI、MAC、TSF七项指标比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。表明CD患者通过营养小组专业随访干预的有效性。

■ 应用要点

营养支持治疗是CD治疗中的一个重要组成部分, 有很强专业性。专业随访指导内容与方式在大量患者身上实践, 取得很好效果, 值得广泛采纳。

■ 名词解释

NST: 多学科专业人员构成, 包括医师、营养师、护士、药剂师等, 主要承担营养风险筛查与评价, 制定营养支持治疗方案并付诸实施治疗效果, 以及指导家庭营养支持治疗等任务。

HEN: 指在专业营养小组人员的指导下, 对病情较平稳的患者, 在家庭中通过经口进食或经肠内摄取营养的一种营养支持方式。

表 2 专业随访组内随访各时段血液和营养指标效果比较

指标	出院时	1 mo	2 mo	3 mo	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
钾(mmol/L)	3.3±0.6	3.6±0.2	3.9±0.7	4.3±0.2	5.78	0.003
钠(mmol/L)	124.4±2.5	130.4±3.1	137.4±2.4	140.4±2.5	5.38	0.003
钙(mmol/L)	2.3±0.1	2.4±0.2	2.4±0.5	2.5±0.3	5.67	0.003
HB(g/L)	98.1±3.3	104.1±3.7	112.1±3.6	130.1±3.2	6.00	0.001
白蛋白(g/L)	29.3±2.2	31.3±2.5	33.3±2.7	37.3±2.2	6.01	0.001
体重(kg)	45.33±4.6	48.3±4.6	52.3±4.6	56.3±4.6	7.08	0.000
BMI(kg/m ²)	16.8±2.5	17.9±2.4	18.6±2.7	20.8±2.6	6.06	0.001
MAC(cm)	18.3±2.3	19.6±2.7	22.3±2.6	23.7±2.8	5.77	0.002
TSF(mm)	8.2±2.1	9.9±2.0	11.4±2.3	12.2±2.5	5.99	0.002

HB: 血红蛋白; BMI: 体质指数; MAC: 上臂围; TSF: 肱三头肌皮皱厚度。

表 3 专业随访组与回顾组家庭肠内营养治疗3 mo后各项指标的比较

分组	钾(mmol/L)	钠(mmol/L)	钙(mmol/L)	HB(g/L)	白蛋白(g/L)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	MAC(cm)	TSF(mm)
专业随访组	4.3±0.2	140.4±2.5	2.5±0.3	130.1±3.2	37.3±2.2	56.3±4.6	20.8±2.6	23.7±2.3	12.2±2.5
回顾组	3.5±0.1	135.6±2.9	2.3±0.1	115.1±3.8	32.3±2.1	49.3±3.9	17.1±2.5	19.8±2.5	10.3±2.6
<i>t</i> 值	2.89	1.33	1.89	3.01	3.00	4.18	3.18	2.74	2.89
<i>P</i> 值	0.004	0.183	0.151	0.003	0.003	0.000	0.001	0.004	0.004

HB: 血红蛋白; BMI: 体质指数; MAC: 上臂围; TSF: 肱三头肌皮皱厚度。

3 讨论

CD慢病患者需要连续性照护, HEN是医院内肠内营养支持的延续, 家庭营养支持的优点可以减少医疗费用, 提高床位周转, 已成为营养支持及社会医疗改革值得关注及发展的方向之一。实施专业随访将医疗服务从医院延伸到患者家中, 实施个性化健康指导并解决临床问题, 从生理、心理、社会等多方面满足患者需求, 专业随访连续性照护是改善疾病转归的重要环节, 顺应医疗改革发展的必然要求, 使整体医疗质量得到进一步提高。

本研究结果表1表明, 对CD患者家庭肠内营养实施专业随访, 能及时了解患者情况, 及时发现问题并提供解决问题的办法, 有效降低肠内营养并发症的发生率, 促进患者康复, 提高生存质量。营养支持小组在3 mo的随访过程中获知患者及家属积极配合, 畅所欲言, 发现并解决整个肠内营养过程中的难题。共解决堵管问题31人次, 腹泻51人次, 导管滑脱19人次, 导管破损5人次, 不会更换导管3人次, 总计141人次。从表1中还可以看出, 在随访的第1个月出现问题最多, 第2、3个月问题逐渐减少, 表明患者在家庭肠内营养过程中存在问题随着专业随访指导的干

预在逐步减少, 通过电话指导和上门方式个个突破解决。该研究现象与黄迎春等^[5]研究结果基本一致。

CD患者约有25%-80%并发不同程度的营养不良, 约1/3的青少年CD患者生长发育迟缓, 而营养不良与CD的治疗效果明显相关^[10,11]。Zachos等^[12]研究表明, EN诱导缓解后的维持时间甚至长于应用激素治疗的缓解时间, 因此EN可作为不愿行药物治疗(如激素)患者的主要诱导缓解方式。本研究表2显示专业随访组CD患者的血液指标和营养指标通过在家里营养支持后并营养支持小组实施规范的专业干预, 两方面指标随时间的递增效果明显改善。第3个指标明显优于出院时指标。表中显示出院时、出院后、1、2、3 mo不同时间段各项指标具有差异性($P<0.01$), 这表明肠内营养时间越长, 专业随访时间越长治疗效果越好。

CD患者营养不良的主要表现为蛋白质能量型营养不良多见, 微量元素和维生素缺乏很常见, 腹泻造成不同程度的钾、镁、钙和磷丢失。本研究证明, 专业随访组CD患者与回顾组CD患者都经过3 mo家庭肠内营养支持后的血液和营养指标两方面进行比较, 差异具有统计

学意义($P<0.01$), 专业随访组CD患者的治疗效果明显优于回顾组, 钾、钠、钙、血清白蛋白、HB、BMI、MSA、TSF各项指标明显上升, 患者恢复效果好。这与营养支持小组专业、规范、及时的随访指导和监督并及时解决问题密切相关。营养支持小组为患者提供了全面系统的服务, 保证了家庭营养顺利进行, 提高治疗效果, 促进了患者的康复。Daveluy等^[13]研究显示, 慢病的儿童患者通过家庭营养支持, 家庭支持和营养支持小组共同配合严格管理, 95%患者获得很好的治疗效果。Schneider等^[14]和Loeser等^[15]研究显示长期家庭营养的患者54%患者存在并发症, 通过专业人员规范管理患者和导管, 并发症发生率下降至12%, 生活质量大大提升。我国社区医疗发展不够完善, 家庭营养支持与国外先进国家相比起步较晚, 营养支持知识的普及面还不够, 随访、监测以及转归和评价的机制还不够完善, 仍处于摸索阶段。

4 参考文献

- 1 高慧. 克罗恩病的护理体会. 护士进修杂志 2009; 24: 2166-2168
- 2 刘占举. 克罗恩病的规范化药物治疗. 世界华人消化志 2012; 20: 1701-1704
- 3 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(2013·深圳). 中华内科杂志 2013; 52: 1082-1085
- 4 庄育刚, 崔世涛. 家庭肠内营养的现状和未来发展趋势. 中国药物与临床 2010; 10: 481-483
- 5 黄迎春, 王新颖, 彭南海. 家庭肠内营养电话随访结果分析. 肠外与肠内营养 2011; 18: 125-127
- 6 Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 231-242 [PMID: 23634187]
- 7 Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 2013; 32: 904-910 [PMID: 23602613]
- 8 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组. 我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见诊治标准(2012, 广州). 内科理论与实践 2013; 8: 61-64
- 9 韦军民. 老年临床营养学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 159-162
- 10 Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171-178 [PMID: 17970872 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2007.00310.x]
- 11 Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 175-181 [PMID: 16246226]
- 12 Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000542 [PMID: 17253452 DOI: 10.1002/14651858.CD000542]
- 13 Daveluy W, Guimber D, Mention K, Lescut D, Michaud L, Turck D, Gottrand F. Home enteral nutrition in children: an 11-year experience with 416 patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 48-54 [PMID: 15681101]
- 14 Schneider SM, Pouget I, Staccini P, Rampal P, Hebuterne X. Quality of life in long-term home enteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2000; 19: 23-28 [PMID: 10700530]
- 15 Loeser C, von Herz U, Küchler T, Rzehak P, Müller MJ. Quality of life and nutritional state in patients on home enteral tube feeding. *Nutrition* 2003; 19: 605-611 [PMID: 12831946 DOI: 10.1016/S0899-9007(02)01072-9]

■ 同行评价
营养支持治疗是CD患者基础治疗。CD家庭肠内营养专业随访指导是保证营养治疗效果的重要措施, 具有一定临床参考价值, 需要明确主要研究终点, 患者研究的基线期水平, 采用前瞻性研究更有价值。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



循证护理在婴幼儿先天性巨结肠并发症中的应用

周叶青, 王慧聪, 何佳, 骆燕燕

■背景资料

先天性巨结肠是婴幼儿常见的先天性肠道畸形, 发病率仅次于肛门直肠畸形, 该病情复杂, 并发症多, 手术是唯一有效的治疗方法。对先天性巨结肠患儿手术前后及并发症治疗时的护理十分重要。循证护理是一种全新的临床护理概念和模式, 能够做到科学系统的对患者实施最佳护理。

周叶青, 王慧聪, 何佳, 骆燕燕, 浙江大学金华医院小儿外科
浙江省金华市 321000

周叶青, 副主任护师, 主要从事儿外、口腔护理的研究。

作者贡献分布: 此课题由周叶青设计; 研究过程由周叶青与王慧聪实施完成; 数据分析由何佳与骆燕燕完成; 本论文写作由周叶青完成。

通讯作者: 周叶青, 副主任护师, 321000, 浙江省金华市明月街351号, 浙江大学金华医院小儿外科。zyq10311@126.com

电话: 0579-82302981

收稿日期: 2014-08-26 修回日期: 2014-09-27

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Evidence-based nursing in infants with congenital megacolon

Ye-Qing Zhou, Hui-Cong Wang, Jia He, Yan-Yan Luo

Ye-Qing Zhou, Hui-Cong Wang, Jia He, Yan-Yan Luo,
Department of Pediatric Surgery, Jinhua Hospital of Zhejiang University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ye-Qing Zhou, Associate Chief Nurse, Department of Pediatric Surgery, Jinhua Hospital of Zhejiang University, 351 Moon Street, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. zyq10311@126.com

Received: 2014-08-26 Revised: 2014-09-27

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of evidence-based nursing in infantile patients with congenital megacolon.

METHODS: Fifty infantile patients with congenital megacolon hospitalized at our hospital from January 2008 to December 2013 were retrospectively analyzed. According to the measure of nursing intervention after admission, the patients were divided into either a conventional nursing group or an evidence-based nursing group. The nursing effects were compared between the two groups.

RESULTS: Complications occurred only in 3 cases in the evidence-based nursing group, and none of them had multiple simultaneous complications. In contrast, complications occurred in 61 children in the conventional nursing group, of whom 6 developed only

one complication, 17 had two concurrent complications, and 7 had three complications ($\chi^2 = 41.667, P = 0.000$). The incidences of water and electrolyte imbalance, malnutrition, and hemodynamic instability were significantly lower in the evidence-based nursing group than in the conventional nursing group ($P < 0.05$). The length of hospital stay and the incidence of anastomotic obstruction were also significantly lower in the evidence-based nursing group than in the conventional nursing group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Evidence-based nursing may be helpful to reduce the incidence of complications and shorten the length of hospital stays in patients with congenital megacolon.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evidence-based nursing; Infant; Congenital megacolon; Complications

Zhou YQ, Wang HC, He J, Luo YY. Evidence-based nursing in infants with congenital megacolon. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5184-5187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5184>

摘要

目的: 探讨循证护理在婴幼儿先天性巨结肠并发症中的应用。

方法: 回顾性分析浙江大学金华医院2008-01/2013-12共50例先天性巨结肠患儿, 按入院后护理干预方式不同, 分为常规护理组与循证护理组, 比较两组患儿护理效果。

结果: 循证护理组患儿共发生并发症3例, 无1例出现多种并发症负荷; 常规护理组共发生并发症61例, 其中只出现1种并发症者6例, 合并2种并发症者17例, 合并3种并发症者7例($\chi^2 = 41.667, P = 0.000$)。循证护理组患儿水电解质紊乱、营养不良、血流动力学不稳定发生率均显著低于常规护理组($P < 0.05$); 循证护理

■同行评议者

崔清波, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

组患儿住院时间及吻合口梗阻发生率显著低于常规护理组($P<0.05$), 两组患儿出院例数无显著差异($P<0.05$).

结论: 循证护理有助于减轻先天性巨结肠患儿并发症的发生, 对减少患儿住院时间有重要意义.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 循证护理; 婴幼儿; 先天性巨结肠; 并发症

核心提示: 本文主要研究在先天性巨结肠患儿的护理中, 循证医学护理的临床应用. 我们可以看出在采用了以下列出的具体循证医学护理方法后, 患儿并发症发生率及合并多种并发症的发生率显著下降, 且患儿住院时间亦显著减少, 这证明了该种护理方法对比常规护理具有极高的优势, 值得临床推荐应用.

周叶青, 王慧聪, 何佳, 骆燕燕. 循证护理在婴幼儿先天性巨结肠并发症中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5184-5187
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5184>

0 引言

先天性巨结肠是婴幼儿常见的先天性肠道畸形, 发病率仅次于肛门直肠畸形, 该病病情复杂, 并发症多, 手术是唯一有效的治疗方法^[1]. 对先天性巨结肠患儿手术前后及并发症治疗时的护理十分重要. 循证护理是一种全新的临床护理概念和模式, 能够做到科学系统的对患儿实施最佳护理^[2]. 现对浙江大学金华医院50例先天性巨结肠患儿的临床资料进行回顾性分析, 拟为临床应用提供证据, 结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 浙江大学金华医院2008-01/2013-12共收治50例先天性巨结肠患儿, 其中, 男28例, 女22例, 年龄22 d-36 mo, 平均410 d $\pm$ 15 d, 出生时体质量1.9-4.3 kg, 平均体质量3.1 kg $\pm$ 1.2 kg. 纳入排除标准: (1)排除胃食管反流病、先天性肥厚性幽门狭窄、肠套叠、先天性肠闭锁等其他消化系统疾病; (2)排除继发性巨结肠、特发性巨结肠及功能性便秘者; (3)伴或不伴小肠结肠炎、肠穿孔、继发感染等并发症者; (4)经保守治疗下行根治手术者. 根据两组患儿接受的护理方式不同, 将其分为常规护理组($n=30$)与循证护理组($n=20$), 两组患儿间性别组成、年

龄、出生体质量、疾病分型均无显著性差异($P>0.05$), 具有可比性(表1).

1.2 方法 根据疾病特点预拟护理中可能出现的问题, 查询国内外相关文献, 结合护理者本人的临床经验与专业技能, 尊重患儿及家属的实际需求与意愿, 为患儿制定相应的护理计划, 并采取与之呼应的护理措施.

统计学处理 所有数据用SPSS17.0软件进行分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 不同两组均数比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患儿并发症情况比较 循证护理组患儿共发生并发症3例, 无1例出现多种并发症负荷; 常规护理组共发生并发症61例, 其中只出现1种并发症者6例, 合并2种并发症者17例, 合并3种并发症者7例($\chi^2=41.667$, $P=0.000$). 循证护理组患儿水电解质紊乱、营养不良、血流动力学不稳定发生率均显著低于常规护理组($P<0.05$), 吸入性肺炎、肠穿孔、败血症发生率两组无差异($P>0.05$)(表2).

2.2 两组患儿术后转归情况比较 循证护理组患儿住院时间及吻合口梗阻发生率显著低于常规护理组($P<0.05$), 两组患儿出院例数无显著差异($P<0.05$)(表3).

3 讨论

患儿呕吐的发生与先天性巨结肠患儿结肠远端或直肠的肠管持续痉挛, 导致胎粪迟缓、粪便淤积、顽固性便秘有关. 顽固性便秘导致患儿腹胀逐渐加重, 严重者可见腹壁紧张发亮, 可及肠型及蠕动波. 此时患儿多伴有功能性肠梗阻, 可有少量呕吐, 严重者可呕吐粪样液体^[3,4]. 禁食禁水、予患儿持续有效的胃肠减压. 术前的胃肠减压对缓解患儿呕吐、腹胀的症状有着十分重要的作用, 同时, 可预防呕吐及麻醉反应引起的吸入性肺炎. 此外, 术后有效的胃肠减压也对手术预后、降低并发症的发生起着关键作用^[5].

患儿营养不良的发生与长期腹胀、便秘, 患儿食欲下降, 频繁的呕吐也会影响营养物质的吸收, 导致患儿发育迟缓、消瘦、贫血、低蛋白血症及水肿. 此外, 呕吐导致患儿大量胃液甚至肠液的丢失, 可引起患儿代谢性碱中毒、低钾血症等^[6,7]. 积极配合医生开出的生化检查采

■**研发前沿**
先天性巨结肠患儿疾病对呼吸的影响主要表现在术前、麻醉和术后3个方面. 术前患儿频繁呕吐易导致误吸, 引发吸入性肺炎.

■**相关报道**
患儿呕吐的发生与先天性巨结肠患儿结肠远端或直肠的肠管持续痉挛, 导致胎粪迟缓、粪便淤积、顽固性便秘有关.

■应用要点

术后有效的胃肠减压也对手术预后、降低并发症的发生起着关键作用。

表 1 两组患儿一般情况比较

分组	n	性别(男/女)	年龄(d)	出生体质量(kg)	疾病分型(n)		
					常见型	短段型	长段型
循证护理组	20	11/9	9.8 ± 5.6	3.0 ± 1.1	16	3	1
常规护理组	30	17/13	10.7 ± 4.9	3.2 ± 1.3	25	3	2
χ^2/t 值	-	0.014	-0.601	-0.566		0.322	
P值	-	0.907	0.550	0.574		0.851	

表 2 两组患儿并发症情况比较 n(%)

分组	n	吸入性肺炎	水电解质紊乱	营养不良	血流动力学不稳定	肠穿孔	败血症
循证护理组	20	0(0.0)	1(5.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
常规护理组	30	5(16.7)	15(50.0)	15(50.0)	18(60.0)	3(10.0)	5(16.7)
χ^2 值	-	3.704	11.167	8.556	18.750	2.128	3.704
P值	-	0.054	0.000	0.003	0.000	0.145	0.054

表 3 两组患儿术后转归情况比较

分组	n	住院时间(d)	吻合口漏n(%)	吻合口梗阻n(%)	出院n(%)
循证护理组	20	10.7 ± 3.3	3(15.0)	3(15.0)	19(95.0)
常规护理组	30	25.6 ± 8.9	7(23.3)	14(46.7)	26(86.7)
t值	-	-7.146	0.521	5.362	0.926
P值	-	0.000	0.470	0.020	0.336

集血样标本,及时向医生反馈患儿呕吐及一般情况,根据医嘱及患儿病情予合理补液.由于患儿需行胃肠减压,为增强患儿营养、改善一般状况、积极应对疾病及手术消耗,应予患儿胃肠外营养,必要时予以白蛋白、全血及血浆等血液制品^[8].

先天性巨结肠患儿疾病对呼吸的影响主要表现在术前、麻醉及术后3个方面.术前患儿频繁呕吐易导致误吸,引发吸入性肺炎;麻醉苏醒前患儿易发生麻醉反应,出现恶心呕吐引发吸入性肺炎;由于术中行气管插管,患儿术后气道易充血水肿,气道分泌物增多,排痰困难^[9,10].术前予患儿斜坡卧位,即头部抬高15-30度,一方面有助于患儿呼吸,另一方面可预防误吸,予患儿持续有效的胃肠减压,减少呕吐的发生.患儿手术结束后、麻醉清醒前可予平卧位,将头偏向一侧,清醒后即恢复斜坡卧位.手术前后视患儿病情予吸氧、氧气雾化吸入,帮助患儿减轻气道水肿、促进排痰^[11].

患儿年龄小,且多为不成熟儿,常伴有营养不良、并发症等,手术及麻醉均会对患儿的内

环境造成干扰,引起患儿生命体征的不稳定,患儿可出现呼吸频率改变、体温及热型改变、心率加快、血压升高或降低等表现.特级护理联合综合心电监护密切监测患儿生命体征的变化,对患儿休克、内出血等血流动力学变化可通过观察其脉搏、皮肤黏膜色泽、肢端皮温及血氧饱和度来判断,及时告知主治/值班医师患儿生命体征的改变.

术后患儿吻合口漏的发生常有多种原因引起.低蛋白血症、严重的水电解质紊乱等全身因素可影响术后吻合口组织愈合,此外,过早进食(不严格的胃肠减压)、腹腔感染、吻合技术等局部因素亦可造成吻合口愈合不良,出现吻合口漏^[12,13],此时多伴有腹膜炎等腹腔感染.密切观察术后患儿有无腹胀、腹痛、体温升高、腹肌紧张等腹膜炎症状,及时告知医生患儿病情转变.术后有效的胃肠减压可有效减少吻合口漏的发生,同时,合理的静脉营养有助于患儿伤口的愈合,此时,必要的抗生素的应用可显著减少患儿腹腔感染、腹膜炎等急腹症的发生.

吻合口梗阻常有机械性梗阻和功能性梗阻两种。机械性梗阻的发生主要与吻合技术不佳、手术不彻底、术后肠粘连等因素有关,而功能性梗阻的发生则主要由于术前近端肠管极度扩张、远端肠管相对狭窄,术后肠蠕动尚需恢复时间有关^[14,15]。观察并记录术后胃肠减压管流出液性状、颜色及量,拔管前尝试先关闭胃管观察2 d,若无呕吐、腹胀等梗阻表现可予拔除胃管。术后1 wk可予生理盐水或开塞露塞肛灌肠可有效促进肠道功能恢复。

术前后患儿禁食禁水,主要通过静脉营养保护能量,术后肠道结构改善,肠功能有所恢复,可适时给予肠内营养,帮助肠道菌群的重建及肠道功能的恢复。遵医嘱执行,开放饮食时可先予温开水试喂,逐渐增加奶、水比例,过渡至1/2奶、全奶等。肠内营养遵循由少到多,由稀至浓,循序渐进的原则,切不可过早过快进食,避免发生吻合口漏、腹腔感染等并发症。

4 参考文献

- 1 吴朔春,袁新宇,白风森,马丽霜,李龙. 儿童先天性巨结肠类缘病与先天性巨结肠的影像鉴别. 中华放射学杂志 2010; 44: 1167-1170
- 2 张琪,曾铁英. 应用自我导向学习方法提高护理本科实习生的循证能力. 中华护理杂志 2011; 46: 685-687
- 3 王佐舒,许文雯. 胃肠平滑肌起搏功能研究的最新动态. 世界华人消化杂志 2010; 18: 319-323
- 4 李源杰,苏金梅,徐东,李梦涛. 呕吐、腹泻、神志异常. 中华临床免疫和变态反应杂志 2011; 5: 313-317
- 5 Keckler SJ, Yang JC, Fraser JD, Aguayo P, Ostlie DJ, Holcomb GW, St Peter SD. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1257-1260; discussion 1260 [PMID: 19524750 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.02.050]
- 6 Michaud L, Coutenier F, Podevin G, Bonnard A, Becmeur F, Khen-Dunlop N, Auber F, Maurel A, Gelas T, Dassonville M, Borderon C, Dabadie A, Weil D, Piolat C, Breton A, Djeddi D, Morali A, Bastiani F, Lamireau T, Gottrand F. Characteristics and management of congenital esophageal stenosis: findings from a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 186 [PMID: 24289834 DOI: 10.1186/1750-1172-8-186]
- 7 张万里,王国斌,陶凯雄. 内皮素B受体基因与先天性巨结肠关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2607-2611
- 8 Leite ME, Lasekan J, Baggs G, Ribeiro T, Menezes-Filho J, Pontes M, Druzian J, Barreto DL, de Souza CO, Mattos A, Costa-Ribeiro H. Calcium and fat metabolic balance, and gastrointestinal tolerance in term infants fed milk-based formulas with and without palm olein and palm kernel oils: a randomized blinded crossover study. *BMC Pediatr* 2013; 13: 215 [PMID: 24367946 DOI: 10.1186/1471-2431-13-215]
- 9 Najnin N, Forbes A, Sinclair M, Leder K. Risk factors for community-based reports of gastrointestinal, respiratory, and dermal symptoms: findings from a cohort study in Australia. *J Epidemiol* 2014; 24: 39-46 [PMID: 24240632 DOI: 10.2188/jea.JE20130082]
- 10 Berry JG, Agrawal R, Kuo DZ, Cohen E, Risko W, Hall M, Casey P, Gordon J, Srivastava R. Characteristics of hospitalizations for patients who use a structured clinical care program for children with medical complexity. *J Pediatr* 2011; 159: 284-290 [PMID: 21429511 DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.002]
- 11 Saki N, Nikakhlagh S, Rahim F, Abshirini H. Foreign body aspirations in infancy: a 20-year experience. *Int J Med Sci* 2009; 6: 322-328 [PMID: 19851473 DOI: 10.7150/ijms.6.322]
- 12 高明太,刘登瑞,陈健,孙学强,赵成基,李乐,靳曙光,张锦辉,雷军强,周永宁,赵玉元. 先天性巨结肠临床常见根治术后远期排便功能的比较. 中华小儿外科杂志 2010; 31: 712-714
- 13 Jaka H, Mchembe MD, Rambau PF, Chalya PL. Gastric outlet obstruction at Bugando Medical Centre in Northwestern Tanzania: a prospective review of 184 cases. *BMC Surg* 2013; 13: 41 [PMID: 24067148 DOI: 10.1186/1471-2482-13-41]
- 14 孙晓毅,余东海,李娜萍,郭先娥,彭飞,王果. 先天性巨结肠同源病: 临床诊断与手术指征的确立. 中华小儿外科杂志 2010; 31: 839-843
- 15 Amanollahi O, Azizi B. The comparative study of the outcomes of early and late oral feeding in intestinal anastomosis surgeries in children. *Afr J Paediatr Surg* 2013; 10: 74-77 [PMID: 23860050 DOI: 10.4103/0189-6725.115025]

■同行评价
本研究选题实用,具有一定的临床价值。

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



回顾性分析溃疡性结肠炎115例

谭晓燕, 毛靖伟, 王英德

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种原因不明的非特异性的慢性结肠炎, 近年来发病率呈上升趋势。本文就大连医科大学附属第一医院近两年住院治疗的UC患者115例进行回顾性分析, 探讨UC的临床特点, 为UC的诊治提供一定帮助。

谭晓燕, 毛靖伟, 王英德, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116033

谭晓燕, 主治医师, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 此课题由王英德、谭晓燕及毛靖伟设计; 临床资料由谭晓燕收集整理; 数据分析及论文写作由谭晓燕与毛靖伟完成; 课题设计、文章修改及审阅由王英德完成。

通讯作者: 王英德, 主任医师, 116033, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科。albertwyd@163.com 电话: 0411-83635963

收稿日期: 2014-08-27 修回日期: 2014-09-27

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Retrospective analysis of 115 cases of ulcerative colitis

Xiao-Yan Tan, Jing-Wei Mao, Ying-De Wang

Xiao-Yan Tan, Jing-Wei Mao, Ying-De Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-De Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116033, Liaoning Province, China. albertwyd@163.com

Received: 2014-08-27 Revised: 2014-09-27

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical and laboratory characteristics, treatment and curative effect of ulcerative colitis (UC).

METHODS: Clinical data for 115 patients with UC treated at our hospital from July 2012 to July 2014 were studied retrospectively.

RESULTS: The male/female ratio was 1.56 : 1 ($P < 0.05$), and the peak age of onset was 50 to 59 years (27.83%). Most of the hospitalized UC patients had mild or moderate disease (83.48%), and 68.70% had chronic relapsing disease. Major symptoms were mucopurulent bloody stool (83.48%) and abdominal pain (72.17%). The entire colon was involved in about 33.04% of cases. The counts of platelets (PLT) or white blood cells (WBC) were correlated well with the severity of UC. The remission rate with infliximab to treat active moderate to severe UC was 50%, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive

protein (CRP) decreased significantly after treatment with infliximab ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The lesions of UC are extensive. PLT and WBC can be used as markers to assess the severity of UC. Infliximab has appreciated effects in the treatment of active moderate to severe UC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Retrospective analysis; Blood indexes; Infliximab

Tan XY, Mao JW, Wang YD. Retrospective analysis of 115 cases of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5188-5192 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5188.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5188>

摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的临床及实验室特点、治疗和疗效。

方法: 收集2012-07/2014-07大连医科大学附属第一医院诊治的UC患者115例, 对其临床资料、实验室检查结果及治疗进行回顾性分析。

结果: 115例UC中, 男女比例为1.56 : 1.00 ($P < 0.05$), 发病高峰年龄为50-59岁 (27.83%), 以轻中度为主 (83.48%), 临床类型以慢性复发型 (68.70%) 为主, 主要症状有黏液脓血便 (83.48%) 和腹痛 (72.17%), 病变部位以全结肠 (33.04%) 为主。血小板 (platelet, PLT) 和白细胞 (white blood cell, WBC) 水平与UC病情严重程度有关, 病情越重, 其水平越高 (均 $P < 0.05$)。英夫利昔单抗治疗中重度UC缓解率为50%, 治疗后血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。

结论: UC病变范围广泛, PLT及WBC可用来评

■同行评议者
张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

价UC病情严重性, 英夫利昔单抗治疗中重度UC疗效确切。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 回顾性分析; 血液学指标; 英夫利昔单抗

核心提示: 本文回顾性分析本地区近两年住院治疗的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病例, 揭示出血小板和白细胞水平可作为评估UC病情严重程度的参考指标, 且英夫利昔单抗诱导缓解中重度UC疗效确切。

谭晓燕, 毛靖伟, 王英德. 回顾性分析溃疡性结肠炎115例. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5188-5192 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5188.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5188>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的非特异性的慢性结肠炎, 主要表现为肠道的炎症和溃疡, 病变主要局限于大肠黏膜和黏膜下层. 近年来本病的发病率呈上升趋势. 我们收集了2012-07/2014-07于大连医科大学附属第一医院住院治疗的UC患者115例, 对其临床资料进行回顾性分析, 以探讨UC的临床特点, 为UC的诊治提供一定的帮助.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-07/2014-07住院治疗的UC患者115例, UC的诊断标准依据2012年广州炎症肠病诊断与治疗的共识意见, 病变范围分类采用蒙特利尔分类, 活动分度采用改良的Mayo评分系统^[1].

1.2 方法 采用回顾性调查的方法对UC病例进行调查分析. 调查内容包括: 姓名、性别、年龄、职业、临床类型、疾病分期、严重程度、病程、主要症状、肠外表现、并发症、实验室指标白蛋白(albumin, ALB)、血小板(platelet, PLT)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、肠镜表现及病理结果、治疗情况和疗效.

统计学处理 结果以mean±SD的形式表示, 性别之间比较采用二项分布检验, 不同UC病情中PLT、白细胞(white blood cell, WBC)水平的比较均采用单因素方差分析, 治疗前后实验室

各指标水平比较均采用配对设计样本的 t 检验, 且均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的一般情况 115例UC中男70例(占60.87%), 女45例(占39.13%), 男女比例为1.56:1.00, 性别之间比较($P=0.025<0.05$). 年龄20-86岁, 平均年龄45.23岁±14.29岁. 年龄分布如表1. 病程1 wk-30年, 其中1年以内32例(27.83%), 1-10年71例(61.74%), 10年以上12例(10.43%). 职业以普通职员最多见, 为43例(37.39%), 学生7例(6.09%)、无业24例(20.87%)、工人15例(13.04%)、退休20例(17.39%)、其他6例(5.22%).

2.2 临床表现

2.2.1 临床类型、疾病分期和严重程度: 初发型28例(24.35%)、慢性复发型79例(68.70%)、慢性持续型8例(6.96%)、暴发型0例(0.00%). 活动期114例(99.13%)、其中轻度69例(60.00%)、中度27例(23.48%)、重度19例(16.52%); 缓解期1例(0.87%).

2.2.2 主要症状、肠外表现及并发症: 腹泻49例(42.61%)、血便9例(7.83%)、黏液脓血便96例(83.48%)、腹痛83例(72.17%)、里急后重47例(40.87%)、发热26例(22.61%)、体质量下降42例(36.52%); 肠外表现16例(13.91%)、口腔溃疡2例(1.74%)、外周关节炎9例(7.83%)、结节性红斑3例(2.61%)、巩膜外层炎2例(1.74%); 并发症2例(1.74%)、肠梗阻1例(0.87%)、中毒性巨结肠1例(0.87%).

2.3 辅助检查

2.3.1 实验室检查: 血常规检查示, 平均Hb为127.99 g/L±26.97 g/L, 其中轻度贫血19例(16.52%), 中度贫血13例(11.30%), 重度贫血0例(0.00%); WBC计数为 $7.05 \times 10^9/L \pm 2.59 \times 10^9/L$, 其中21例(18.26%)WBC计数升高, 1例(0.87%)WBC计数下降; PLT计数为 $274.37 \times 10^9/L \pm 103.86 \times 10^9/L$, 其中36例(31.30%)PLT计数增高; 平均ESR为15.57 mm/h±14.66 mm/h, 其中37例(32.17%)增高; 平均血ALB为40.31 g/L±5.23 g/L, 其中14例(12.17%)下降. 不同病情UC患者的PLT、WBC的水平如表2. 105例(91.30%)行炎症肠病相关抗体检查, pANCA阳性者52例(49.52%), 小肠杯状细胞抗体阳性者38例(36.19%), 抗酿酒酵母菌抗体阳性者2例(1.90%).

2.3.2 结肠镜检查及组织病理学检查: 病变

■ 研发前沿
目前用于评估UC活动性的方法很多, 血小板、白细胞对于UC严重程度评估的作用受到越来越多的关注. 生物制剂的使用对于UC的治疗有很好的前景.

■ 相关报道
国内外研究显示, 血小板计数可作为UC病情活动的指标. 应用英夫利昔单抗可成功诱导UC缓解, 且治疗后血沉及C-反应蛋白水平较前明显下降.

■ 创新盘点

本文较突出的是对本地区近两年的UC病例做出较为详细及全面的总结和分析,尤其在UC的生物制剂治疗方面,对于治疗前后主要活动性指标做出了详细的比较,对临床有一定的指导意义。

表 1 115例UC患者的年龄构成比

年龄(岁)	n	百分率(%)
20-29	18	15.65
30-39	24	20.87
40-49	26	22.61
50-59	32	27.83
60-69	7	6.09
≥ 70	8	6.96

表 2 不同病情UC患者的PLT、WBC水平 ($\times 10^9/L$)

UC严重程度	PLT	WBC
轻度	232.13 $\pm$ 55.80	6.11 $\pm$ 1.78
中度	286.67 $\pm$ 102.91 ^a	7.27 $\pm$ 2.56 ^a
重度	410.32 $\pm$ 121.15 ^{ac}	10.12 $\pm$ 2.77 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 轻度; ^c $P < 0.05$ vs 中度. UC: 溃疡性结肠炎; PLT: 血小板; WBC: 白细胞.

分布: 直肠27例(23.48%), 直肠乙状结肠28例(24.35%), 左半结肠12例(10.43%), 广泛性5例(4.35%), 全结肠38例(33.04%), 区域性病变5例(4.35%); 根据蒙特利尔分型: E1 27例(23.48%), E2 40例(34.78%), E3 48例(37.39%). 主要内镜表现: 黏膜充血、水肿114例(99.13%), 糜烂或浅溃疡66例(57.39%), 自发性或接触性出血45例(39.13%), 脓性分泌物36例(31.30%), 血管网模糊33例(28.70%), 炎性息肉10例(8.70%), 肠腔狭窄5例(4.35%). 21例(18.26%)患者行组织病理学检查, 其中慢性炎症7例(33.33%), 急慢性炎14例(66.67%), 炎症伴肉芽组织生成9例(42.85%), 炎症伴糜烂、坏死6例(28.57%)轻度异型增生1例(4.76%), 隐窝脓肿1例(4.76%).

2.4 治疗方法及疗效 所有患者均给予内科保守治疗. 69例轻度患者均予以口服柳氮磺吡啶/5-氨基水杨酸(salicylazosulfapyridine/5-aminosalicylic, SASP/5-ASA)治疗及灌肠(5-ASA或激素+云南白药等保留灌肠)等治疗, 初始剂量为3-4 g/d, 酌情增加至4-6 g/d, 联合应用微生态制剂及肠黏膜保护剂, 临床缓解率达100.00%, 其中2例口服SASP患者出现肝损害及粒细胞减少症. 27例中度患者应用SASP/5-ASA治疗22例有效, 临床缓解率为81.48%. 重度患者及部分单用SASP/5-ASA治疗无效的患者24例中, 有9例静脉应用激素治疗, 地塞米松10 mg/甲强龙80 mg, 后改为泼尼松40-60 mg口服, 渐减量, 2例加用免疫抑制剂(硫唑嘌呤), 有3例(25%)因无效自动退院, 临床缓解率为75%, 其余12例接受英夫利昔单抗按5 mg/kg分别于0、2、6 wk静脉滴注, 1例(8.33%)无效, 11例(91.67%)有效, 其中未缓解5例、缓解6例. 应用英夫利昔单抗治疗前后实验室检查结果如表3.

3 讨论

UC是一种慢性反复发作性疾病, 近年来, 其发病

率呈上升趋势, 可能与人们生活习惯、生活方式的变化、城市环境改变等有关^[2]. UC的发病机制至今尚未完全阐明. 目前有自身免疫、感染、遗传、精神心理因素以及氧自由基等多种病因学说. 近几年来, 新的分子生物学机制的研究使本病在病因的研究方面取得了很大进步^[3]. 其疾病的特点为反复发作性, 临床对疾病的准确评估并给予合理的治疗方案是防止复发的一个关键因素.

本研究结果表明, UC多见于男性, 男女比例为1.56:1.00, 二者比较 $P < 0.05$, 有统计学差异, 与魏文俊等^[4]的研究结果一致. 本组患者发病高峰年龄在50-59岁, 较国外报道延迟了20年. 本组UC多为普通职员, 活动期患者中病情以轻度为主(83.48%), 疾病类型以慢性复发型和初发型为主, 慢性持续型少见, 仅占6.96%, 未见暴发型病例. 主要临床表现为黏液脓血便(83.48%)和腹痛(72.17%)等, 病变主要分布于全结肠(33.04%), 这与国内外报道UC病变累及全结肠者为20.0%-49.6%的结果一致^[5,6]. 主要内镜表现为黏膜充血、水肿、糜烂及浅溃疡, 严重的出现自发性或接触性出血, 病理以炎症为主, 伴有肉芽组织生成. 本组患者有肠外表现及并发症的较少, 主要肠外表现为外周关节炎, 并发症有肠梗阻和中毒性巨结肠, 未发现有癌变病例, 但有1例伴有轻度异型增生. 并发症发生率低可能与病情多为轻中度及随访时间短有关.

近年来研究^[7,8]表明, UC患者体内存在着血液高凝状态, 血小板增多是炎症性肠病活动期的一种标志, 国外^[9-12]也有用血小板计数作为病情活动的指标. 国内学者研究^[13]发现, 血小板激活可能直接参与UC急性发病过程, 已有研究证实UC患者血小板计数显著高于正常对照组. 本研究结果显示, 不同病情UC患者间血小板水平存在统计学差异(均 $P < 0.05$), UC病情越重, 血小板表达水平越高, 这也说明血小板计数高低可

表 3 UC患者应用英夫利昔治疗前后实验室检查结果比较

应用英夫利昔	Hb(g/L)	ALB(g/L)	ESR(mm/h)	CRP(g/L)
治疗前	99.75 ± 33.43	36.00 ± 6.33	32.83 ± 20.85	27.50 ± 32.14
治疗后	105.42 ± 30.06	37.26 ± 5.30	12.42 ± 10.72 ^b	6.55 ± 7.89 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前. Hb: 血红蛋白; ALB: 白蛋白; ESR: 血沉; CRP: C-反应蛋白; UC: 溃疡性结肠炎.

以反映UC病情的严重程度,与国内研究结果一致^[14-17].分析原因可能如下:肠系膜血管内皮损伤,暴露基底膜胶原,UC患者存在内毒素血症,活化的血小板释放多种活性物质造成组织损伤,同时使血小板持续活化^[18].本研究同样检测了不同病情UC患者的WBC,均存在统计学差异,说明UC病情越重,WBC亦越高.杨荣萍等^[19]的结果显示,PLT、WBC与ESR、CRP呈正相关性,众所周知,ESR、CRP是常用的评价UC活动性的指标,这也间接说明PLT、WBC可以用来作为判断UC严重程度的参考指标.

UC的治疗主要依赖于内科治疗,绝大多数轻度及部分中度UC患者仅需对症处理、饮食控制及SASP或5-ASA应用就能获得临床缓解.本研究轻度病例应用SAAP或5-ASA有良好效果,以口服为主,初始剂量为3-4 g/d,酌情增加至4-6 g/d,联合应用微生态制剂及肠黏膜保护剂及局部治疗,绝大多数得到临床缓解.2例口服SASP时出现肝损害及粒细胞减少,改5-ASA口服后缓解.中重度UC患者联合激素及免疫抑制剂治疗后绝大多数获得临床缓解,本组缓解率达75%.另有12例患者接受英夫利昔单抗治疗,至少序贯治疗3个疗程,有效率达91.67%,缓解率达50%.应用英夫利昔单抗治疗ESR及CRP水平较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$),这与周光平等^[20]、陆晓娟等^[21]、周有连等^[22]的研究结果相一致.本研究结果表明英夫利昔单抗治疗中重度UC疗效确切,可成功诱导缓解.但本研究应用英夫利昔单抗治疗的病例数少,且缺乏长期随访,还有待于进一步研究.

总之,随着UC发病率上升及人们生活方式、环境的改变,大连医科大学附属第一医院UC发病高峰年龄有延迟趋势,病情仍以轻中度为主,病变范围以全结肠为主,肠外表现及并发症较少见,血液中PLT及WBC水平可作为评估UC病情严重程度的参考指标,内科治疗中,英夫利昔单抗治疗中重度UC疗效确切,完全缓解率

高.但由于本研究为回顾性研究,且样本量较小,所得的结论尚需更大规模的多中心随机对照研究进一步证实.

4 参考文献

- 梁洁, 周林, 沙素梅, 雷少妮, 罗贯虹, 吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年. 广州)溃疡性结肠炎诊断部分解读. 胃肠病学 2012; 17: 712-720
- Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498 DOI: 10.1136/gut.2003.024828]
- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60750-8]
- 魏文俊, 许建明, 汤海涛, 李诚, 何伟. 120例溃疡性结肠炎住院病历回顾性分析. 安徽医药 2007; 11: 1106-1108
- 曹倩, 胡伟玲, 高敏, 周刚, 姒健敏. 379例炎症性肠病临床特征分析. 中华消化杂志 2005; 25: 222-225
- Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 214-218 [PMID: 3576128 DOI: 10.3109/00365529109025046]
- Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M, Kadayifci A, Kepekci Y. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 334-341 [PMID: 23426536]
- Zubcevic N, Mesihovic R, Zubcevic S. Usefulness of laboratory data in estimation of Crohn's disease activity. *Med Arh* 2010; 64: 33-36 [PMID: 20422823]
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359-367 [PMID: 10685736 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01790.x]
- 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]
- Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multi-potent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3180-3190 [PMID: 24696603 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3180]
- Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflamma-

■应用要点

本研究显示,血小板及白细胞水平可作为评估UC病情严重程度的参考指标,英夫利昔单抗治疗中重度UC疗效确切,有良好的前景.对UC的诊断及治疗有一定临床价值.

■ 同行评价

本文立题明确, 总结客观, 文字流畅, 结论可靠, 有临床意义。

- 13 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
- 14 杨晓忠, 王琼, 曹维克. 溃疡性结肠炎患者P-选择素检测和血小板计数的临床意义. 南京医科大学学报(自然科学报) 2008; 28: 662-664
- 15 张星星, 叶柏, 沈洪. 溃疡性结肠炎严重程度与血小板计数的相关性分析. 中国现代医药杂志 2009; 11: 16-18
- 16 刘维新, 张绅, 戴聪, 任益. 血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3654-3660
- 17 赵英培, 胡燕梅, 熊小青, 胡建国. 溃疡性结肠炎的临床特点及其与血小板的相关性. 宁夏医科大学学报 2012; 34: 282-285
- 18 袁晓艳, 汤浩, 姜敏. 活动期溃疡性结肠炎患者血常规和凝血系列的变化. 中国医科大学学报 2013; 42: 267-268
- 19 杨荣萍, 郭梅梅, 肖鹏, 吴炎, 张厚德. 血常规检查对炎症性肠病活动性判断价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1247-1250
- 20 周光平, 智发朝, 张亚历. 英夫利昔治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 515-518
- 21 陆晓娟, 盛剑秋, 李恕军, 范如英, 王继恒, 杨欣艳, 付蕾, 王晓伟, 李世荣. 英夫利昔单抗治疗难治性溃疡性结肠炎. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 764-770
- 22 周有连, 陈烨. 英夫利昔单抗治疗炎症性肠病的疗效及影响因素分析. 南方医科大学学报 2013; 33: 1833-1838

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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)

内镜和腹腔镜联合应用在治疗较大大肠侧向发育型肿瘤中的临床价值

王艳红

王艳红, 河北医科大学附属邢台人民医院内镜室 河北省邢台市 054001

王艳红, 主治医师, 主要从事消化内科及消化内镜的诊疗。

作者贡献分布: 此课题由王艳红设计; 采集病例、数据分析、患者随访及论文写作均由王艳红完成。

通讯作者: 王艳红, 主治医师, 054001, 河北省邢台市红星街16号, 河北医科大学附属邢台人民医院内镜室。

wangyanhong5566@163.com

电话: 0319-3286126

收稿日期: 2014-09-22 修回日期: 2014-10-13

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery for large colorectal laterally spreading tumors

Yan-Hong Wang

Yan-Hong Wang, Department of Endoscopy, the Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, Xingtai 054001, Hebei Province, China

Correspondence to: Yan-Hong Wang, Attending Physician, Department of Endoscopy, the Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Xingtai 054001, Hebei Province, China. wangyanhong5566@163.com

Received: 2014-09-22 Revised: 2014-10-13

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To investigate the value of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery in the treatment of colorectal laterally spreading tumors (LSTs).

METHODS: A retrospective analysis of 21 patients with colorectal LSTs larger than 3 cm treated by endoscopic and laparoscopic cooperative surgery was performed.

RESULTS: According to endoscopic biopsy, indigo carmine staining and endoscopic ultrasonography, laparoscopic assisted endoscopic resection was performed in 9 cases, endoscopic assisted laparoscopic operation in 7 cases, including 1 case that underwent additional laparoscopic radical operation, and simulta-

neous endoscopic and laparoscopic treatment in 5 cases. Intraoperative frozen section pathological examination revealed that there were 13 (61.9%) cases of low-grade intraepithelial dysplasia, 7 (33.3%) cases of high-grade intraepithelial dysplasia, and 1 (4.8%) case of carcinoma. Main lesions were mixed type nodules (42.9%) and flat elevated type (38.1%). The average follow-up time was 18 mo, and no metastasis or recurrence was found during follow-up.

CONCLUSION: Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery offers a minimally invasive, effective and safe therapeutic approach for LSTs larger than 3 cm.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal laterally spreading tumors; Endoscopic mucosal resection; Endoscopic submucosal dissection; Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery

Wang YH. Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery for large colorectal laterally spreading tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5193-5197
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5193.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5193>

摘要

目的: 探讨内镜和腹腔镜联合应用在治疗较大大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)中的临床价值。

方法: 回顾性总结21例确诊为LST且直径>3 cm患者内镜和腹腔镜双镜联合治疗效果。

结果: 21例双镜联合治疗患者, 根据术前电子肠镜活检病理结果、靛胭脂染色及超声内镜诊断, 分别行腹腔镜辅助内镜切除9例、内镜辅助腹腔镜手术7例, 其中1例追加腹腔镜根治术以及内镜和腹腔镜同时治疗5例。术中切

■背景资料

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)与大肠癌关系密切, 尽早对其进行治疗具有极其重要的意义。对于直径>3 cm的较大LST可采用内镜和腹腔镜联合应用, 在确保可靠根治效果的同时, 也避免了不必要的过度治疗, 使治疗真正微创化。

■同行评议者

程树群, 教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院肝外六科

■ 研究前沿

LST患者通过肠镜下染色及超声内镜确定病变大小、范围、分化程度、深度及有无淋巴结转移,进行下一步手术方式的选择:腹腔镜辅助内镜切除术、内镜辅助腹腔镜手术及内镜、腹腔镜同时治疗。

除标本送检快速冰冻切片病理检查证实:低级别上皮瘤变者13例(61.9%),高级别上皮瘤变者7例(33.3%),癌变者1例(4.8%),病变以结节混合型为主9例(42.9%),其次为扁平隆起型8例(38.1%)。术后平均随访18 mo,无1例转移、复发。

结论:对直径>3 cm的LST,采用内镜和腹腔镜双镜联合治疗,对病灶定位准确,创伤小,治疗安全、彻底、复发率低。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠侧向发育型肿瘤; 内镜下黏膜切除术; 内镜下黏膜剥离术; 内镜联合腹腔镜治疗

核心提示: 大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor)与大肠癌关系密切, 必须要重视, 结合黏膜染色, 超声内镜检查, 准确评估其镜下分型、病理类型和浸润深度, 选择正确的治疗方案, 灵活的将腹腔镜与内镜的联合应用, 以达到完整、安全的切除病变, 减少并发症。

王艳红. 内镜和腹腔镜联合应用在治疗较大侧向发育型肿瘤中的临床价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5193-5197
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5193.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5193>

0 引言

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)指起源于大肠黏膜的一类浅表隆起型病变, 直径10 mm以上, 极少向肠壁深层垂直侵犯, 而主要沿黏膜表面呈侧向浅表扩散^[1]. LST形态多样, 病理亚型较多, 并且与大肠癌关系密切, 得到了越来越多的重视, 深入对其进行研究具有极其重要的意义^[2]. 因其病变局限于黏膜及黏膜下层, 极少向肌层侵犯, 大多可以行内镜下微创治疗, 如内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)都可作为内镜下治疗的有效手段^[1,3]. 但对一些体积较大的肿瘤(直径>3 cm)、肠道多发部位的肿瘤和有些由于内镜视角限制的隐蔽部位的肿瘤内镜下切除不好操作时, 很难完整切除或引起穿孔、出血等并发症. 内镜联合腹腔镜手术是安全可行的方法之一, 并具有病灶定位准确、创伤小、恢复快等优势^[4], 该技术是腹腔镜与内镜的优势互补, 在确保可靠根治效果的同时, 也避免了不必要的过度治疗, 使治

疗真正微创化^[5]. 河北医科大学附属邢台人民医院近年来应用内镜联合腹腔镜治疗直径>3 cm的LST患者21例, 获得了满意的临床疗效, 现将有关资料总结、分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取河北医科大学附属邢台人民医院2009-03/2014-03接受结肠镜检查并获得病理确诊的较大LST患者50例, 其中21例接受了内镜联合腹腔镜治疗, 男11例, 女10例, 年龄29-77岁, 平均59岁±13岁. 患者均签署知情同意书, 告知内镜联合腹腔镜治疗可能获得的收益和风险. 日本Olympus CF-2401电子结肠镜、Olympus H-260电子结肠镜, Olympus EU-M200内镜超声系统、超声探头采用Olympus UM-2R频率为12 MHz, IT刀, Hook刀, Dua刀, COOK注射针, 止血夹, ERBE ICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器。

1.2 方法 术前常规行结肠镜检查, 发现LST后, 靛胭脂染色确定病灶位置与范围, 超声内镜确定病变深度局限于黏膜层和黏膜肌层, 肠壁周围无肿大淋巴结. 对直径>3 cm或位置隐蔽的LST, 我们进行内镜和腹腔镜联合治疗。

1.2.1 腹腔镜辅助内镜切除术: 对于直径>3 cm以上或位置较隐蔽的LST, 我们可以选择内镜下治疗如EMR和ESD, 在内镜下切除过程中出现或可能出现穿孔、出血等危险时, 我们进行全麻下腹腔镜辅助内镜治疗, 腹腔镜医师及时地在肠壁薄弱处采取缝合加固等相应的处理. 对一些除隐蔽部位肿瘤内镜下切除不好操作时, 腹腔镜医师通过腹腔内“顶、拉”等动作协助暴露病变部位, 协助完成内镜下LST的切除。

1.2.2 内镜辅助腹腔镜手术: 对直径5 cm以上的LST或虽符合内镜下切除的指征, 但患者或家属要求进行肠切除者治疗者, 我们可以选择内镜辅助腹腔镜手术治疗. 腹腔镜医师可以利用内镜的光透为腹腔镜操作提供准确的定位, 并在肠段切除吻合后, 利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄等, 为腹腔镜手术提供安全保障。

1.2.3 内镜腹腔镜同时治疗: 对于既有较大LST同时伴有结肠其余部位的多发息肉患者, 我们可以先在腹腔镜保护下对肠道其他部位多发息肉或较小LST行内镜下EMR或ESD治疗,

■ 相关报道

内镜下微创治疗EMR及ESD在LST治疗中起着重要的作用, 但对于较大LST在切除过程中可能出现穿透性的损伤或穿孔、出血等并发症. 腹腔镜治疗LST, 术者失去了开腹手术时手的精细感觉, 对广基无蒂病变、完全肠腔内生长浆膜外观正常的结肠病变, 腹腔镜下难以精确定位、完成手术。

表 1 21例大肠侧向发育型肿瘤内镜下分型和病理类型的关系 (n)

内镜下分型	n	病理类型				
		管状腺瘤伴低级别上皮瘤变	管状腺瘤伴高级别上皮瘤变	绒毛状管状腺瘤伴低级别上皮瘤变	绒毛状管状腺瘤伴高级别上皮瘤变	腺瘤伴黏膜内癌变
颗粒均一型	4	2	1	0	1	0
结节混合型	9	3	1	4	1	0
扁平隆起型	8	2	2	2	1	1
假凹陷型	0	0	0	0	0	0
合计	21	7	4	6	3	1

■ 创新盘点

对LST患者,一定要认真观察其大体形态结合黏膜染色、超声内镜检查,准确评估其镜下分型、病理类型和浸润深度,选择正确的治疗方案,灵活的将腹腔镜与内镜的联合应用,以达到完整、安全的切除病变,减少并发症。

继而再行腹腔镜手术对较大LST所在肠段进行切除。

1.2.4 术后处理及随访: 术后给予禁食、常规抗感染和止血补液处理,观察腹部体征和排便情况,必要时行胸片、腹平片了解有无纵隔气肿或膈下游离气体,确定术中及术后有无并发症发生(出血、穿孔、狭窄等)。3 mo后复查肠镜,观察创面愈合情况。以后每半年至1年随访复查肠镜。

2 结果

21例行双镜联合治疗的患者,腹腔镜辅助内镜切除术9例;内镜辅助腹腔镜手术7例,其中1例管状腺瘤部分癌变者,追加腹腔镜根治术;内镜腹腔镜同时治疗5例。患者病变分别位于直肠11例,乙状结肠4例,降结肠3例,横结肠、升结肠各2例,盲肠1例,多发部位LST 5例。病变直径2.0-7.5 cm。内镜下形态学按工藤进英修正法分为4型:颗粒均一型4例(19.0%),结节混合型9例(42.9%),扁平隆起型8例(38.1%),假凹陷型0例(0%)^[6]。术中快速冷冻切片病理检查和术后常规病理检查,证实管状腺瘤伴低级别上皮瘤变7例,管状腺瘤伴高级别上皮瘤变4例,绒毛状管状腺瘤伴低级别上皮瘤变6例,绒毛状管状腺瘤伴高级别上皮瘤变3例。腺瘤伴黏膜内癌变1例(表1)。术后平均随访18 mo,无1例转移、复发。

3 讨论

在河北医科大学附属邢台人民医院行结肠镜检查出并接受内镜联合腹腔镜治疗的21例LST患者中,病理为低级别上皮瘤变者13例(61.9%),高级别上皮瘤变者7例(33.3%),癌变者1例(4.8%),病变以结节混合型为主9例(42.9%),其次为扁平隆起型8例(38.1%),均需要高度重视,及早进

行治疗。由于此类病变多为扁平状隆起,表现不明显,极易漏诊,因此我们发现肠道黏膜苍白、粗糙不平或发红、血管网不清或消失等征象时应用靛胭脂染色,并使用放大内镜观察腺管开口形态及超声内镜检查以明确病变范围及浸润深度^[1,7]。如明确肿瘤无黏膜下层浸润,可考虑采用内镜下治疗(ESD和EMR)^[8]。EMR目前已成为治疗早期胃癌及消化系黏膜和黏膜下层病变的常用方法之一^[9],一般适用于直径<2 cm的病变,可以大块、完整的切除病灶,并且能完整的回收组织标本进行准确的病理学检查^[10]。但对于直径>2 cm的病变,EMR术后复发率较高,约2%-35%^[11]。ESD是EMR技术的一个大的飞跃,他可以较完整的剥离较大的病变(直径>2 cm),复发率低,切除的病变组织可进行全面准确的病理学检查^[12]。但对设备和操作人员的技术要求较高,操作时间较长,并发症发生率和操作者技术水平有关^[13-16]。对于较大LST(直径>3 cm),内镜下切除的过程中可能出现穿透性的损伤或是穿孔、出血等并发症^[17,18],我们可选择内镜、腹腔镜联合治疗。腹腔镜治疗结肠直肠良恶性病变创伤小、恢复快,手术安全可靠^[19,20],但腹腔镜手术中术者失去了开腹手术时手的精细感觉,对广基无蒂病变、完全肠腔内生长浆膜外观正常的结直肠病变,腹腔镜下难以精确定位、完成手术,可利用内镜的光透为腹腔镜医师操作提供准确的定位,并在肠段切除吻合后,利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、肿瘤残余等,为腹腔镜手术提供安全保障。腹腔镜与内镜双镜联合可以优势互补,更大程度地拓宽其临床应用指征。

本研究21例LST患者行肠镜经病理诊断,并通过肠镜下靛胭脂染色确定病灶位置与范围,行超声内镜确定病变深度及有无淋巴结转移。

■ 应用要点

内镜和腹腔镜两种微创技术的结合,优势互补,使手术变得更简单、更加安全可靠,既扩大了内镜治疗的适应证,又避免了传统手术的过度治疗,使大肠侧向发育型肿瘤的治疗进入了一个新的微创阶段。

■ 名词解释

LST: 指起源于大肠黏膜的一类浅表隆起型病变, 直径10 mm以上, 极少向肠壁深层垂直侵犯, 而主要沿黏膜表面呈侧向浅表扩散。

根据肿瘤的分化程度、大小、范围, 我们进行下一步手术方式的选择。其中9例我们选择腹腔镜辅助内镜切除术; 7例选择内镜辅助腹腔镜手术, 并有1例管状腺瘤部分癌变者追加了腹腔镜根治术; 另外5例多发LST患者选择内镜、腹腔镜同时治疗。术中均采用快速冷冻切片病理检查和术后常规病理检查, 并得到进一步证实。由此可见双镜联合应用可充分发挥两者的优势, 简化操作, 定位准确, 缩短了手术时间及术后住院时间, 创伤小, 出血少, 较少出现术后并发症。这其中选择合理的手术方式在治疗中起着重要的作用。本组行内镜辅助腹腔镜手术患者中有1例LST位于乙状结肠, 直径约6.5 cm, 术中快速冰冻切片和术后常规病理检查发现为管状腺瘤部分癌变者, 我们在手术时追加了腹腔镜根治术, 并在术后应给予了必要的辅助化疗, 随访12 mo无复发。

通过回顾性分析本组病例, 可以看到必须要重视LST, 在结肠镜检查中一旦发现, 一定要认真观察其大体形态结合黏膜染色, 超声内镜检查, 准确评估其镜下分型、病理类型和浸润深度, 选择正确的治疗方案, 灵活的将腹腔镜与内镜联合应用, 以达到完整、安全的切除病变, 减少并发症。内镜和腹腔镜两种微创技术的结合, 优势互补, 使手术变得更简单、更加安全可靠, 既扩大了内镜治疗的适应证, 又避免了传统手术的过度治疗, 使大肠侧向发育型肿瘤的治疗进入了一个新的微创阶段。

4 参考文献

- 姜泊, 刘思德, 智发朝, 白岚, 韩宇晶, 周殿元, 潘德寿, 万田谟. 染色内镜和放大内镜诊治大肠侧向发育型肿瘤. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 9-12
- Kudo S, Kashida H, Tamura T, Kogure E, Imai Y, Yamano H, Hart AR. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1081-1090 [PMID: 11036286 DOI: 10.1186/1471-230X-10-135]
- Stroppa I, Milito G, Lionetti R, Palmieri G, Cadeddu F, Pallone F. Rectal laterally spreading tumors successfully treated in two steps by endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 135 [PMID: 21083919 DOI: 10.1186/1471-230X-10-135]
- Feussner H, Allescher HD, Harms J. [Rationale and selection for combined procedures in colonic dysplasias and T1 carcinomas. Laparoscopic-endoscopic local wall excision and segment resection]. *Chirurg* 2000; 71: 1202-1206 [PMID: 11077580]
- 郑民华, 马君俊. 腹腔镜外科在争议中发展. 中国普外基础与临床杂志 2007; 14: 503-505
- 工藤进英. 大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST). 早期大肠癌 1998; 2: 477-481
- Liu HH, Kudo SE, Juch JP. Pit pattern analysis by magnifying chromoendoscopy for the diagnosis of colorectal polyps. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 178-182 [PMID: 12783135]
- Tamura S, Nakajo K, Yokoyama Y, Ohkawauchi K, Yamada T, Higashidani Y, Miyamoto T, Ueta H, Onishi S. Evaluation of endoscopic mucosal resection for laterally spreading rectal tumors. *Endoscopy* 2004; 36: 306-312 [PMID: 15057679 DOI: 10.1055/s-2004-814204]
- Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41: 929-942 [PMID: 17096062 DOI: 10.1007/s00535-006-1954-3]
- 周平红, 姚礼庆. 消化内镜切除术. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 145-176
- Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kanao H, Kawamura T, Yoshida S, Yoshihara M, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection for residual/local recurrence of early gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2006; 38: 996-1000 [PMID: 17058164 DOI: 10.1055/s-2006-944780]
- 周平红, 徐美东, 陈巍峰, 钟芸诗, 张轶群, 王萍, 王红美, 姚礼庆, 秦新裕. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠病变. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 4-7
- Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwaru T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 776-782 [PMID: 16650537 DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.049]
- Onozato Y, Ishihara H, Iizuka H, Sohara N, Kakizaki S, Okamura S, Mori M. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas. *Endoscopy* 2006; 38: 980-986 [PMID: 17058161 DOI: 10.1055/s-2006-944809]
- Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Kato J, Kawamoto H, Fujiki S, Takata R, Yoshino T, Shiratori Y. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy* 2006; 38: 987-990 [PMID: 17058162]
- Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38: 991-995 [PMID: 17058163 DOI: 10.1055/s-2006-944808]
- Franklin ME, Portillo G. Laparoscopic monitored colonoscopic polypectomy: long-term follow-up. *World J Surg* 2009; 33: 1306-1309 [PMID: 19280252 DOI: 10.1007/s00268-009-9967-8]
- Winter H, Lang RA, Spelsberg FW, Jauch KW, Hüttel TP. Laparoscopic colonoscopic rendezvous procedures for the treatment of polyps and early stage carcinomas of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1377-1381 [PMID: 17646999 DOI: 10.1007/s00384-007-0345-4]
- 池畔, 林惠铭, 徐宗斌. 腹腔镜与开腹结肠癌根治

术围手术期并发症发生率比较. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 221-224
20 郑民华, 胡艳艳, 陆爱国, 李健文, 王明亮, 董峰, 毛志

海, 蒋渝. 腹腔镜与开腹直肠全系膜切除术治疗低位直肠癌的临床对比研究. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 177-180

■同行评价
本文是回顾性病例观察, 有一定的实用性和临床指导意义.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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)

结直肠癌肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效及影响手术预后的因素

吴大和, 赵迎超, 张瑞光, 熊敏, 王礼, 董晓荣

■背景资料

结直肠癌肿瘤细胞会从原发部位经淋巴系统转移, 此转移过程常为结肠癌恶化的特征。结肠癌的转移部位以肝、肺以及结肠旁淋巴结为主, 常伴有不同程度的腹痛并继发生坏死及感染。

吴大和, 熊敏, 王礼, 湖北省通城县人民医院肿瘤科 湖北省咸宁市 437400

赵迎超, 张瑞光, 董晓荣, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心 湖北省武汉市 430022

吴大和, 主治医师, 主要从事肿瘤机制的研究。

作者贡献分布: 吴大和负责课题的设计、研究过程及论文写作; 董晓荣负责数据分析; 张瑞光负责试剂的提供; 赵迎超、熊敏及王礼参与本研究过程。

通讯作者: 董晓荣, 副教授, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心。xr.dong@gmail.com

电话: 027-85872108

收稿日期: 2014-08-19 修回日期: 2014-09-25

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-28

Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Efficacy and prognostic factors

Da-He Wu, Ying-Chao Zhao, Rui-Guang Zhang, Min Xiong, Li Wang, Xiao-Rong Dong

Da-He Wu, Min Xiong, Li Wang, Department of Oncology, the People's Hospital of Tongcheng County, Xianning 437400, Hubei Province, China

Ying-Chao Zhao, Rui-Guang Zhang, Xiao-Rong Dong, Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao-Rong Dong, Associate Professor, Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Jiangnan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xr.dong@gmail.com

Received: 2014-08-19 Revised: 2014-09-25

Accepted: 2014-10-02 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy and prognostic factors for surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

METHODS: Forty patients underwent surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer at our hospital between May 1996 and March 2012. Data of follow-up till June 30, 2013 were obtained. The disease-free interval, progression-free survival and overall survival were

used for survival analysis. Records of general information, operation mode and history were analyzed.

RESULTS: The median overall survival time was 36.5 (4.0-159.0) mo, and the 5-year survival rate was 37%. Location of primary tumor, chemotherapy, preoperative CEA level and tumor TNM stage were significantly related with the survival of patients after resection of pulmonary metastases ($P = 0.012, 0.033, 0.007, 0.008$). Multi-factor Cox regression model analysis showed that location of primary tumor and preoperative CEA level were independent risk factors for death (OR = 5.023, 4.332; $P = 0.002, 0.017$).

CONCLUSION: Pulmonary metastasectomy can significantly improve the survival of patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma, and the prognosis is related with location of primary tumor, chemotherapy, preoperative CEA level and tumor TNM stage, with location of primary tumor and preoperative CEA level being independent risk factors for mortality of patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Pneumonectomy; Disease-free interval

Wu DH, Zhao YC, Zhang RG, Xiong M, Wang L, Dong XR. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Efficacy and prognostic factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5198-5202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5198>

摘要

目的: 探究结直肠癌合并肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素。

方法: 选取1996-05/2012-03于湖北省通城县

■同行评议者
王文跃, 主任医师, 中日友好医院
普通外科

人民医院诊断为结直肠癌术后出现肺转移并接受肺转移灶切除手术患者共40例。通过随访的方法获得患者的后期预后资料, 随访时间截至2013-06-30。记录患者的一般资料、手术方式以及病史情况, 通过患者的无瘤间期(disease free interval, DFI)、无进展生存时间(progression free survival, PFS)以及总生存时间(overall survival, OS)进行生存分析。

结果: 40例行结直肠癌肺转移灶切除术患者术后恢复良好, 中位总生存时间为36.5 mo(4.0-159.0 mo), 5年总生存率为37%; 患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平以及肿瘤淋巴结转移(Tumor Node Metastasis, TNM)分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有关, 差异具有统计学意义($P = 0.012, 0.033, 0.007, 0.008$); 多因素Cox回归模型分析结果显示: 患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素, 差异具有统计学意义($OR = 5.023, 4.332; P = 0.002, 0.017$)。

结论: 肺转移灶切除术可明显提高结直肠癌合并肺转移患者的生存率, 原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 肺切除术; 无瘤间期

核心提示: 结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移, 其次为肺转移。因此, 临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移。虽然手术大大提高了患者的生存率, 但对影响其生存的因素仍未有明确的结论, 本研究通过对结直肠癌肺转移患者进行肺转移灶切除术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素, 以便为临床选择手术方式以及术后效果预测提供有力依据。

吴大和, 赵迎超, 张瑞光, 熊敏, 王礼, 董晓荣. 结直肠癌肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效及影响手术预后的因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5198-5202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5198>

0 引言

结直肠癌是常见发生于结直肠部位的消化系

恶性肿瘤, 占胃肠道肿瘤的第3位。当其发展到晚期时, 肿瘤细胞会从原发部位经淋巴系统转移, 此转移过程常为结肠癌恶化的特征^[1]。结肠癌的转移部位以肝、肺以及结肠旁淋巴结为主, 常伴有不同程度的腹痛并继发产生坏死及感染。因肝脏转移发病率较高, 目前研究以肝转移为主, 证明结直肠癌肝转移灶切除术安全有效, 可提高患者长期生存率, 而对占据肝外转移主要器官的肺转移进行手术后的恢复情况知之甚少^[2-5]。这种情况有碍于医务人员进行临床治疗方式的选择, 同时对患者预后情况不能起到有意义的推测。因此, 本文对40例结直肠癌肺转移患者进行肺转移灶切除术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素。

1 材料和方法

1.1 材料 选取1996-05/2012-03于湖北省通城县人民医院诊断为结直肠癌并接受肺转移灶切除手术患者共40例。入选标准: 所有患者经病理学诊断为结直肠癌^[6]并已行原发肿瘤切除术, 术后出现肺部病变症状, 接受螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查发现肺部多个病灶; 或曾行肺外转移灶切除术后病情得到控制, 心脏功能良好; 术前评估患者转移灶可完整切除。术后肺转移灶组织与原发肿瘤病理形态由病理科医生证明为同一来源的肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 随访: 通过随访的方法获得患者的后期预后资料, 随访时间截至2013-06-30。随访方式包括门诊随访和电话随访, 主要随访程序包括: (1) 为每位患者建立随访卡, 记录其一般资料, 如年龄、性别、电话、住址、随访开始时间、影像表现以及手术相关信息等; (2) 嘱配合度高的患者定期到门诊进行影像学复查, 填写生存质量评分量表, 无法门诊检查患者通过电话、信件对其随访; (3) 个别无法联系患者, 可根据居委会提供信息并经其同意登门拜访^[7,8]。

1.2.2 疗效评定: 记录患者的无瘤间期、无进展生存时间以及总生存时间并进行生存分析。无瘤间期(disease free interval, DFI)为自结直肠癌原发灶切除术后到发现转移到肺的间隔时间; 无进展生存时间(progression free survival, PFS)为患者行肺转移病灶切除术后至疾病进展时间间隔时间; 总生存时间(overall survival,

■ **研发前沿**
目前证明结直肠癌肝转移灶切除术安全有效, 可提高患者长期生存率, 而对占据肝外转移主要器官的肺转移进行手术后的恢复情况知之甚少。

■ **相关报道**
将临床结肠癌的转移状况进行分期, 与临床治疗情况相结合, 探讨肺结肠癌转移的相关预后情况。

■ 创新盘点

结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移,其次为肺转移。因此,临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移。对于发生结直肠癌肺转移的患者,目前临床上选用的是肺转移灶切除术,结合化疗等方法可使5年生存率由20世纪80年代的5%提高到50%左右。

表 1 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Log-rank检验结果

临床资料	患者n(%)	中位生存期(mo)	P值
年龄(岁)			0.215
≥ 60	25(62.5)	33.0	
<60	15(37.5)	35.0	
性别			0.887
男	23(57.5)	53.8	
女	17(42.5)	23.7	
原发肿瘤位置			0.012
结肠	17(42.5)	24.1	
直肠	23(57.5)	52.7	
肿瘤大小(cm)			0.346
<5	30(75.0)	36.5	
≥ 5	10(25.0)	14.8	
肺转移灶数量(个)			0.427
≤ 2	32(80.0)	55.3	
>2	8(20.0)	21.7	
辅助化疗			0.033
有	34(85.0)	36.5	
无	6(15.0)	18.0	
术前癌胚抗原水平(μg/L)			0.007
<5	26(65.0)	54.2	
≥ 5	14(35.0)	34.5	
切除方式			0.981
楔形切除	26(65.0)	36.2	
肺叶切除	14(35.0)	17.9	
原发灶病理类型			0.657
腺癌	32(80.0)	65.4	
黏液腺癌	8(20.0)	21.7	
T分期			0.122
T1-2	7(17.5)	55.3	
T3-4	33(82.5)	17.0	
TNM分期			0.008
I - II	22(55.0)	54.9	
III	18(45.0)	12.9	

OS)为患者肺转移灶切除术后至死亡或最后随访截止时间^[9]。

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0进行处理,计量数据以mean±SD表示,用Kaplan-Meier法计算累计生存率,用Log-rank检验对生存率影响因素进行单因素分析,使用Cox回归模型对其进行多因素分析。所有统计检验均为双侧概率检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后生存率的一般情况 40例行结直肠癌肺转移灶切除术患者术后恢复良好,中位总生存时间为36.5 mo(4.0-159.0 mo),5年总生存率

为37%。其中位随访时间为47.5 mo,在随访期间共有21例患者因肿瘤扩散进展而死亡,19例生存患者中,12例带瘤生存,7例无瘤生存。生存期最长的1例患者达无瘤生存159.0 mo。在合并肺外转移的患者中,肝肺联合手术切除者生存期为48.2 mo,腮腺肺联合手术切除者生存期为16.3 mo,死亡原因为脑转移及骨转移,肺脑转移者生存期为10.8 mo。

2.2 患者行肺转移灶切除术后相关情况进展 首次切除肺转移灶后有31例患者出现肿瘤的进展,其中肺外转移患者为20例,肺内转移患者11例。疾病进展组的中位PFS为12.5 mo,其中11例肺转移复发患者有6例再次行肺转移灶切除术,距首次切除时间间隔分别为17、19、23、28、40 mo,其中位OS为64.2 mo(48.7-69.1 mo),其中2例随访至今未见复发(无瘤生存48.2, 57.3 mo)。

2.3 关于结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Log-rank检验结果 对患者资料进行单因素的Log-rank检验结果显示,患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有关,差异具有统计学意义($P=0.012, 0.033, 0.007, 0.008$)(表1)。

2.4 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Cox模型检验结果 经多因素Cox回归模型分析结果显示:患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素,差异具有统计学意义($OR=5.023, 4.332; P=0.002, 0.017$)(表2)。

3 讨论

结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移,其次为肺转移。因此,临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移^[10-12]。对于发生结直肠癌肺转移的患者,目前临床上选用的是肺转移灶切除术,结合化疗等方法可使5年生存率由20世纪80年代的5%提高到50%左右^[13]。虽然手术大大提高了患者的生存率,但对影响其生存的因素仍未有明确的结论,因此本研究通过对70例结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析,探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素,以便为临床选择手术方式及术后效果预测提供有力依据。

■ 应用要点

研究通过对70例结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析,探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素,以便为临床选择手术方式及术后效果预测提供有力依据。

表 2 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Cox模型检验结果

危险因素	回归系数	标准误	P值	OR值(95%CI)
原发肿瘤位置	1.677	0.558	0.002	5.023(1.887 - 15.449)
辅助化疗	1.113	0.644	0.079	3.002(0.862 - 11.433)
术前癌胚抗原水平	1.502	0.617	0.017	4.332(1.343 - 13.445)
TNM分期	1.075	0.621	0.101	2.917(0.773 - 9.434)

本文选择了于湖北省通城县人民医院进行肺转移灶切除术后的40例患者资料进行回顾性分析,行切除术后患者恢复情况良好,其中7例患者无瘤生存,最长生存期可达159 mo。本结果显示手术可有效提高患者的生存率及生存质量,对于部分结直肠癌肺转移灶切除术患者,手术甚至有潜在治愈疾病的可能。而在合并肺外转移的患者中,肝肺联合手术切除者生存期可达48.2 mo,但腮腺肺联合手术切除者生存期为16.3 mo,肺脑转移者生存期仅为10.8 mo,这说明联合不同部位转移进行手术后的效果不同,因此在合并肺外脏器转移后对患者是否应进行再次手术治疗应根据转移部位慎重考虑。在切除肺转移灶后,因淋巴系统及血管的循环,有31例患者出现肿瘤进展,其中6例患者行再次肺转移灶切除术后中位生存期可达64.2 mo,效果良好。

统计患者的年龄、性别、原发肿瘤部位、手术方式以及转移灶大小及数量等基本资料进行单因素的Log-rank检验,结果显示患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有相关关系。结直肠癌经下腔静脉直接进入肺循环,因此原发肿瘤的位置以及距静脉远近对患者肺转移后的预后情况有重要意义,而CEA能够参与胞内信号识别以促进肿瘤细胞与宿主细胞的黏附,在结直肠癌术后肺转移切除术后仍对肿瘤进展具有重要影响作用^[14-16]。单因素分析同时发现患者手术后发生率与原发灶的TNM分期有关,III至IV期病灶肿瘤大、浸润性高,在手术时难以彻底清除,常常影响患者术后恢复,且结果行辅助化疗组发生死亡的危险高于未化疗者,似乎结果表明化疗是发生死亡的促进因素。但结合TNM分期则可考虑发生化疗的均是III期患者,因此结果不能说明化疗是降低患者生存期的因素。

选取单因素分析中有意义的因素进行多因

素Cox回归模型分析,结果显示患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素,特别对于术前CEA异常增高及肿瘤位置位于直肠的患者,更综合考虑患者对手术的耐受性并进行彻底的淋巴结清除术^[17-20]。

总之,肺转移灶切除术可明显提高结直肠癌合并肺转移患者的生存率,且其预后效果与原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期有关,其中原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素。

4 参考文献

- 1 Kamiyoshihara M, Igai H, Kawatani N, Ibe T, Tomizawa N, Obayashi K, Shimizu K, Takeyoshi I. Lung metastasectomy for postoperative colorectal cancer in patients with a history of hepatic metastasis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 314-320 [PMID: 24505023 DOI: 10.1007/s11748-014-0376-z]
- 2 Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: making the case for a randomized controlled trial in the zone of uncertainty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 748-752 [PMID: 23915919 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.025]
- 3 Baisi A, De Simone M, Raveglia F, Cioffi U. Risk factors for survival in candidates for lung metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 740-741 [PMID: 23910129 DOI: 10.1016/j.athorac-surg.2013.01.066]
- 4 Sourrouille I, Mordant P, Maggiori L, Dokmak S, Lesèche G, Panis Y, Belghiti J, Castier Y. Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol* 2013; 108: 220-224 [PMID: 23893480 DOI: 10.1002/jso.23385]
- 5 Cho S, Song IH, Yang HC, Jheon S. Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 303-307 [PMID: 23613338 DOI: 10.1093/icvts/ivt164]
- 6 Younes RN, Abrao F, Gross J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors. *Int J Surg* 2013; 11: 244-248 [PMID: 23340340 DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.01.003]
- 7 Marín C, Robles R, López Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 43-50 [PMID: 23222279 DOI: 10.1097/

■名词解释

无瘤间期(disease free interval, DFI): 为自结直肠癌原发灶切除术后到发现转移到肺的间隔时间;
无进展生存时间(progression free survival, PFS): 为患者行肺转移病灶切除术后至疾病进展时间间隔时间;
总生存时间(overall survival, OS): 为患者肺转移灶切除术后至死亡或最后随访截止时间。

■ 同行评价
本研究设计合理,
结果可靠, 具有较
好的学术价值.

- DCR.0b013e3182739f5e]
- 8 Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, Vaporciyan AA. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1802-1809 [PMID: 23063195 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.014]
- 9 Hirose T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 2013; 43: 494-499 [PMID: 23085967 DOI: 10.1007/s00595-012-0373-8]
- 10 Sclafani F, Incarbone M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Alloisio M, Santoro A. The role of hepatic metastases and pulmonary tumor burden in predicting survival after complete pulmonary resection for colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 97-103 [PMID: 22939863 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.097]
- 11 Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, Nicholson AG, Wassilew K, Barbachano Y, Ratnayake G, Rao S, Chau I. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases. *BMC Cancer* 2012; 12: 326 [PMID: 22849559 DOI: 10.1186/1471-2407-12-326]
- 12 Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2012; 36: 2708-2713 [PMID: 22782440 DOI: 10.1007/s00268-012-1708-8]
- 13 Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Wigle DA. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1796-1800 [PMID: 22721598 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.049]
- 14 Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, Ris HB, Gervaz P. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* 2012; 36: 386-391 [PMID: 22167262 DOI: 10.1007/s00268-011-1381-3]
- 15 Poullis M, Littler J, Gosney J. Biology of colorectal pulmonary metastasis: implications for surgical resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 140-142 [PMID: 22159245 DOI: 10.1093/icvts/ivr050]
- 16 Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, Enriquez-Navascués JM, Emparanza JI. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 786-790 [PMID: 21723689 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.05.014]
- 17 Jarabo JR, Fernández E, Calatayud J, Gómez AM, Fernández C, Torres AJ, Hernando F. More than one pulmonary resections or combined lung-liver resection in 79 patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2011; 104: 781-786 [PMID: 21713777 DOI: 10.1002/jso.22007]
- 18 Schiergens TS, Khalil PN, Mayr D, Thasler WE, Angele MK, Hatz RA, Jauch KW, Kleespies A. Pulmonary sclerosing hemangioma in a 21-year-old male with metastatic hereditary non-polyposis colorectal cancer: report of a case. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 62 [PMID: 21645337 DOI: 10.1186/1477-7819-9-62]
- 19 Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *Br J Cancer* 2011; 104: 1085-1097 [PMID: 21386844 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060]
- 20 Suemitsu R, Takeo S, Kusumoto E, Hamatake M, Ikejiri K, Saitsu H. Results of a pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer. *Surg Today* 2011; 41: 54-59 [PMID: 21191691 DOI: 10.1007/s00595-009-4244-x]

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



益生菌应用在感染幽门螺杆菌消化性溃疡治疗中的作用

凌云

凌云, 广西壮族自治区江滨医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

凌云, 副主任护师, 主要从事消化内科临床护理的研究。

广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研基金资助项目, No. Z2013274

作者贡献分布: 课题设计、研究过程及数据分析由凌云独立完成。

通讯作者: 凌云, 副主任护师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路85号, 广西壮族自治区江滨医院消化内科。

407733962@qq.com

电话: 0771-2080131

收稿日期: 2014-09-11 修回日期: 2014-09-23

接受日期: 2014-10-15 在线出版日期: 2014-11-28

Effect of probiotics in treatment of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer

Yun Ling

Yun Ling, Department of Gastroenterology, Riverside Hospital of Guangxi, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Research Fund of Department of Health of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2013274

Correspondence to: Yun Ling, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Riverside Hospital of Guangxi, 85 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 407733962@qq.com

Received: 2014-09-11 Revised: 2014-09-23

Accepted: 2014-10-15 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To observe the effect of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated peptic ulcer (PU).

METHODS: One hundred and thirty-two patients with *H. pylori* associated PU treated at our hospital from May 2013 to May 2014 were randomly divided into two groups: an observation group ($n = 66$) and a control group ($n = 66$). The observation group was given probiotics plus triple therapy, while the control group was given triple therapy alone. After one month of therapy, all patients underwent ^{14}C urea breath test to assess *H. pylori* infection status, and endoscopy was performed to assess ulcer healing. Clinical effects and improvement of gastrointestinal symptoms were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, although the rate of symptom remission had no significant difference between the two groups (97% vs 93.9%, $P > 0.05$), ^{14}C urea breath test value ($95.15 \text{ dpm/mmole} \pm 8.34 \text{ dpm/mmole}$ vs $100.32 \text{ dpm/mmole} \pm 10.34 \text{ dpm/mmole}$), the rate of *H. pylori* eradication (87.9% vs 63.6%), the rate of adverse reactions (4.5% vs 18.2%), and the total effective rate (97% vs 83.3%) were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Probiotics combined with triple therapy can significantly improve the rate of *H. pylori* eradication, reduce adverse reactions, and increase the cure rate in patients with *H. pylori* associated PU.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; *Helicobacter pylori*; Peptic ulcer; Treatment

Ling Y. Effect of probiotics in treatment of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5203-5206 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5203.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5203>

摘要

目的: 观察益生菌在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染消化性溃疡(peptic ulcer, PU)中的治疗效果。

方法: 从广西壮族自治区江滨医院抽取2013-05/2014-05消化内科收治的*H. pylori*感染PU患者132例, 按照数字随机法将患者分成两组, 即观察组和对照组, 每组分别66例, 给予观察组患者益生菌联合三联疗法进行治疗, 给予对照组患者传统的三联疗法进行治疗, 通过1 mo的治疗, 对所有患者行 ^{14}C 尿素呼气试验检查, 查看*H. pylori*根治情况, 并进行胃镜复查, 查看溃疡愈合情况, 对比两组患者治疗效果及消化道症状改善情况。

■背景资料

益生菌的应用使得广大的群众了解并熟知他的作用功效, 并十分乐意使用, 益生菌对消化系统疾病的辅助治疗效果更加有效, 可以有效的改善患者的肠道菌群结构, 抑制肠杆菌科细菌过度生长, 降低血内毒素的水平。临床上, 益生菌药物广泛用于治疗肠道菌群失调引起的腹泻、便秘和消化不良等症状。

■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■ 研发前沿
益生菌对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)繁殖具有抑制作用, 让致病菌总数下降, 而且益生菌还可让肠道菌群得以恢复, 从而增强了胃黏膜的防御及免疫功能。

结果: 两组患者经过治疗后, 经过¹⁴C尿素呼气试验, 观察组测定结果含量为95.15 dpm/mmol ± 8.34 dpm/mmol, *H. pylori*根除率为87.9%, 症状缓解率为97%, 不良反应率为4.5%, 临床治疗总有效率为97%, 对照组¹⁴C尿素呼气含量测定结果为100.32 dpm/mmol ± 10.34 dpm/mmol, *H. pylori*根除率为63.6%, 症状缓解率为93.9%, 不良反应率为18.2, 总有效率为83.3%, 观察组症状缓解率与对照组比较差异不明显, 但是两组¹⁴C尿素呼气试验、*H. pylori*根除率、不良反应发生率、总有效率比较差异显著($P < 0.05$).

结论: 益生菌联合三联疗法对感染*H. pylori*的PU进行治疗, 可以明显提高*H. pylori*根除率, 不良反应少, 患者治愈率明显增加, 值得临床推广并应用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 幽门螺杆菌; 消化性溃疡; 治疗

核心提示: 本研究通过益生菌联合三联疗法进行治疗感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的消化性溃疡(peptic ulcer), 结果显示该疗法可明显提高*H. pylori*根除率, 不良反应少, 患者治愈率明显增加, 值得临床推广并应用。

凌云. 益生菌应用在感染幽门螺杆菌消化性溃疡治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5203-5206 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5203.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5203>

0 引言

在消化系统中, 消化性溃疡(peptic ulcer, PU)属于一种慢性病和多发病, 病因比较复杂, 给人们身体健康及生活质量带来很大的影响. 目前认为患者胃酸偏多及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是导致PU发生并复发的主要因素^[1-3]. 因此, 当前临床上治疗PU的关键是采取有效措施对*H. pylori*感染进行预防, 减少溃疡病复发. 但是什么药物可以有效的治疗PU且不引起药物反应, 能提高*H. pylori*的根除率和PU的愈合率, 降低疾病复发率, 一直是消化科医生难以解决的问题. 近年来根治*H. pylori*通常使用铋制剂或抑酸剂再加上两种抗生素的三联、四联疗法作为一线疗法进行治疗, 但随着抗生素的广泛使用, 这种方法不良反应多, 而且长期使用会降低疗效, 造成患者耐受

性差^[4,5]. 因此, 临床治疗时最主要的是要寻找一种能提高*H. pylori*根除率, 并减少不良反应发生的一种治疗方法. 这几年来, 益生菌广泛的被人们熟知, 人们通过各种如电视、报纸、网络报道得知益生菌的益处, 临床研究出益生菌不但具有广谱抗菌活性, 对肠道菌群具有调节作用, 而且对*H. pylori*在胃黏膜上的定植及生长具有抑制作用, 还能抑制*H. pylori*感染后的炎症及免疫反应, 减少不良反应^[6]. 但是益生菌的成分及其如何发挥作用人们还不是十分清楚, 本研究对感染*H. pylori*的PU患者使用益生菌联合三联疗法进行治疗, 并对其实施综合护理干预措施, 取得较为满意的临床效果, 现作具体报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 从广西壮族自治区江滨医院消化内科抽取2013-05/2014-05诊治*H. pylori*感染PU的患者132例, 按照随机数字法将患者分成观察组和对照组, 每组各66例, 其中观察组男43例, 女23例, 患者的年龄为22-65岁, 平均年龄为38.6岁 ± 7.8岁, 患者的病程为0.4-15年, 平均病程为6.8年 ± 3.2年, 通过胃镜检查, 其中42例为十二指肠胃溃疡(duodenal ulcer, DU)、18例胃溃疡(gastric ulcer, GU)、6例复合型溃疡; 对照组男40例, 女26例, 患者的年龄为25-63岁, 平均年龄为37.8岁 ± 8.2岁, 患者的病程为0.6-14年, 平均病程为7.2年 ± 3.5年, 其中38例为十二指肠胃溃疡、21例胃溃疡、7例为复合型溃疡. 两组患者均为活动期溃疡, 从胃窦部取黏膜活检行病理组织学检查, 并行快速尿素酶试验检查, 证实全部患者均合并*H. pylori*感染. 患者的主要临床症状为反酸、恶心、呕吐、嗝气等, 并排除胃癌、严重肝、心、肺功能衰竭、急性消化道出血、血液系统疾病及精神不正常患者, 所有患者在1 mo内均没有使用过抗生素, 益生菌来源(Puritan's Pride/普丽普莱益生菌胶囊100粒, 生产厂商: PURITAN'S PRIDE, INC. Holbrook, NY 11741 U.S.A., 主要成分: 磷酸氢钙、明胶、嗜酸乳杆菌、二氧化硅、硬脂酸镁). 两组患者的年龄、性别、病程、临床症状、溃疡类型等基线资料比较均不存在明显差异性($P > 0.05$), 具有可比意义, 研究方案经广西壮族自治区江滨医院医学伦理委员会批准, 入选患者均签署知情同意书, 两组患者均无中途

■ 相关报道
培菲康能提高标准三联疗法*H. pylori*根除率, 并减少胃肠道不良反应, 提高患者的依从性. 目前益生菌在消化系统中的作用机制、生物学特性和行为尚未完全明确, 在临床应用方面亦存在诸多问题, 如益生菌菌株的选择、治疗剂量和疗程以及如何与其他药物联合应用等, 有待未来进一步研究。

表 1 两组患者一般资料对比分析 ($n = 66$)

分组	性别		溃疡类型			年龄(岁)	病程(年)
	男	女	DU	GU	复合溃疡		
对照组	40	26	38	21	7	37.8 ± 8.2	7.2 ± 3.5
观察组	43	23	42	18	6	38.6 ± 7.8	6.8 ± 3.2

DU: 十二指肠胃溃疡; GU: 胃溃疡。

表 2 两组患者治疗有效率比较 $n(\%)$

分组	痊愈	好转	无效	总有效率
观察组	35(53.1)	29(43.9)	2(3.0)	64(97.0)
对照组	23(34.8)	32(48.5)	11(16.7)	55(83.3)
χ^2 值	-	-	-	8.861
P 值	-	-	-	<0.01

退出病例, 患者部分资料比较如表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对两组患者均使用三联疗法进行治疗, 若患者出现急性消化系出血应先进行止血, 避免发生休克症状, 等出血停止后再采用以下方法进行治疗: 观察组的治疗: 给予观察组患者奥美拉唑20 mg、1次/d, 克拉霉素500 mg、2次/d, 甲硝唑400 mg、3次/d, 再加上益生菌2粒, 2次/d。要注意服用益生菌时要和抗生素间隔4 h以上。连续治疗1 wk, 1 wk后继续服用奥美拉唑, 再连续治疗3 wk。对照组治疗: 给予对照组奥美拉唑20 mg、1次/d, 克拉霉素500 mg、2次/d, 甲硝唑400 mg、3次/d, 给予对照组患者益生菌安慰剂治疗。以上两组患者在治疗期间均不给予非甾体类抗生素或者皮质激素, 治疗3 wk后, 复查 ^{14}C 尿素呼气试验, 并进行胃镜复查, 观察两组患者的溃疡面修复情况, 以及 $H. pylori$ 根除情况。

1.2.2 观察指标: 两组患者通过1 mo的治疗, 对患者行 ^{14}C 尿素呼气试验, 确定 $H. pylori$ 根除效果, 并对其进行胃镜复查, 观察两组患者的溃疡愈合情况, 同时钳取患者的胃窦部黏膜进行 $H. pylori$ 检测, 观察并对比两组患者临床症状改善情况。

1.2.3 疗效判断标准^[4]: (1)患者溃疡愈合情况: 患者溃疡全部愈合, 形成瘢痕为痊愈, 患者溃疡面缩小一半以上为好转, 患者溃疡面缩小面积不大于一半为未愈, 总有效率 = (痊愈+好转)/总数 × 100%; (2) $H. pylori$ 根除标准: 患者在停药1 mo

后, 对患者进行内窥镜胃黏膜活检, ^{14}C 呼吸测试实验结果<100 dpm/mmol, 显示阴性就表示已经根除。

统计学处理 采用SPSS16.0软件对数据进行处理分析, 采用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较 通过1 mo的治疗, 观察组临床治愈39例, 治疗有效25例, 无效仅2例, 明显高于对照组治疗效果($P < 0.01$)(表2)。

2.2 观察组和对照组患者治疗相关指标比较 观察组患者症状缓解情况和对照组比较, 不存在明显差异性($P > 0.05$), 但 $H. pylori$ 清除率明显比对照组高($P < 0.05$)。治疗时观察组有3例患者发生了恶心、呕吐、头晕、腹泻等不良反应, 而对照组有12例患者发生了上列不良反应情况, 不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.05$), 停药后两组患者不良反应情况均自行消失, 均没有出现其他严重并发症, 都顺利完成治疗(表3)。

3 讨论

益生菌不但在广泛的应用于疾病的辅助治疗, 取得了良好的临床效果时, 在食品学等其他学科领域内的应用业取得了良好的作用^[7-9]。益生菌的应用使得广大的群众了解并熟知他的作用功效, 并十分乐意使用^[10], 益生菌对消化道疾病的辅助治疗效果更加有效, 可以有效的改善患者的肠道菌群结构, 抑制肠杆菌科细菌过度生

■ 创新盘点

本研究给予观察组患者益生菌联合三联疗法进行治疗, 给予对照组患者传统的三联疗法进行治疗, 通过1 mo的治疗, 对所有患者行 ^{14}C 尿素呼气试验检查, 查看 $H. pylori$ 根治情况, 并进行胃镜复查, 查看溃疡愈合情况, 对比两组患者治疗效果及消化系统症状改善情况。

■ 应用要点

临床上对感染 $H. pylori$ 的消化性溃疡(peptic ulcer)患者使用益生菌联合三联疗法进行治疗, 并采取综合干预护理措施, 患者的临床症状明显缓解, $H. pylori$ 清除率高, 不良反应少, 值得临床进一步推广并应用。

■ 同行评价

益生菌对 *H. pylori* 繁殖具有抑制作用, 让致病菌总数下降, 而且益生菌还可让肠道菌群得以恢复, 从而增强了胃黏膜的防御及免疫功能。

表 3 观察组和对照组患者治疗相关指标比较 ($n = 66$)

分组	症状缓解情况 $n(\%)$	^{14}C 尿素呼气含量测定(dpm/mmol)	幽门螺杆菌清除率 $n(\%)$	不良反应情况 $n(\%)$
观察组	64(97.0)	95.15 $\pm$ 8.34	58(87.9)	3(4.5)
对照组	62(93.9)	100.32 $\pm$ 10.34	42(63.6)	12(18.2)
χ^2/t 值	0.175	3.162	9.281	4.814
P 值	>0.05	0.002	<0.05	<0.05

长, 降低血内毒素的水平. 益生菌作为一类对人体健康产生有益作用的活性微生物, 目前在市售的很多酸奶、饮料和婴儿配方奶中都会添加^[7]. 临床上, 益生菌药物广泛用于治疗肠道菌群失调引起的腹泻、便秘和消化不良等症状.

患有感染 *H. pylori* 的PU的患者由于胃黏膜防御能力减弱, 因此容易引起黏膜萎缩, 使得患者体内固有的层细胞与胃底腺体减少, 从而造成其溃疡面的直径也可以随年龄增加而增大, 因此在实际临床治疗PU中, 对其用药时间应长, 需要定期进行复查、随访. 这就要求患者具有极高的疾病健康意识, 出院后良好的生活作息才能达到好的治疗效果. 国内相关研究^[11-13]认为益生菌辅助的三联疗法治疗感染 *H. pylori* 的PU可以达到理想的效果, 和本文的研究结果一致.

临床上治疗感染 *H. pylori* 效果比较好的治疗方案以下面标准为主: *H. pylori* 根除率>90%以上; 溃疡愈合良好, 症状消失快; 患者耐药性低、耐受性高; 治疗方法简便, 较短的治疗疗程; 治疗价格合适, 让患者可以接受. 本研究对感染 *H. pylori* 的PU患者采用益生菌联合三联疗法进行治疗, 从治疗结果可见, 患者的治疗总有效率较对照组有了很大的提高, 观察组总有效率为97%, 对照组为83.3%, *H. pylori* 清除率比对照组显著提高, 而且对患者胃肠道不会带来很大的刺激, 观察组有3例出现不良反应, 对照组有9例出现不良反应, 两组比较, 存在明显差异性($P<0.01$ 、 $P<0.05$). 归结原因为: 益生菌对 *H. pylori* 繁殖具有抑制作用, 让致病菌总数下降, 而且益生菌还可让肠道菌群得以恢复, 从而增强了胃黏膜的防御及免疫功能^[14-17].

总之, 临床上对感染 *H. pylori* PU患者使用益生菌联合三联疗法进行治疗, 并采取综合干

预护理措施, 患者的临床症状明显缓解, *H. pylori* 清除率高, 不良反应少, 值得临床进一步推广并应用.

4 参考文献

- 1 郑碎珠. 两种三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的疗效比较及临床护理. 中国初级卫生保健 2011; 32: 32
- 2 张维丰. 双歧四联活菌制剂联合三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察. 中国临床药理学杂志 2014; 30: 182-184
- 3 徐平如, 黄健, 周锋. 埃索美拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮三联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察. 中华医院感染学杂志 2010; 20: 857-859
- 4 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染若干问题共识意见解读. 中国医刊 2010; 42: 5-6
- 5 潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁. 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 806-813
- 6 何晨熙, 刘改芳. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 839-842
- 7 高权新, 施兆鸿, 彭士明. 益生菌在水产养殖中的研究进展. 海洋渔业 2013; 35: 364-372
- 8 赵杰. 益生菌、益生元、合生元与炎症性肠病. 肠外与肠内营养 2014; 21: 251-253, 256
- 9 朱丹, 文字, 张佩华. 益生菌的功能及其在畜禽生产中的应用. 现代畜牧兽医 2014; (8): 27-33
- 10 润盈生物工程(上海)有限公司. 益生菌: 保健奶油蛋糕新成分. 食品安全导刊 2010; (9): 62
- 11 张秋璐, 杨倩. 益生菌联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染. 临床荟萃 2012; 27: 1991-1992
- 12 李海珍. 三联疗法治疗消化性溃疡的护理. 河北医药 2011; 32: 13
- 13 袁秀丽, 吕嘉彬, 韩迪, 肖静. 益生菌制品的研究进展. 中国乳品工业 2010; 38: 46-49
- 14 胡学智. 日本益生菌、益生元市场与应用概况. 江苏调味副食品 2009; 26: 1-4
- 15 胡慧珍, 宋嘉, 严杰, 吴丽君. 益生菌联合三联疗法根治幽门螺杆菌感染的临床观察. 浙江临床医学 2011; 13: 617-619
- 16 李墨, 周雪梅. 三联疗法联合益生菌治疗儿童幽门螺杆菌感染疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2883-2884
- 17 黎莉, 杨卫文, 杨景林, 何天兰, 汪琪. 含益生菌四联疗法根治顽固性幽门螺杆菌感染的疗效观察. 中国微生物学杂志 2013; 25: 673-675

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



左氧氟沙星优化三联方案根除幽门螺旋杆菌的Meta分析

缙琼英, 施瑞华, 喻荣斌

缙琼英, 施瑞华, 南京医科大学第一临床医学院消化内科 江苏省南京市 210029

喻荣斌, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 江苏省南京市 210029

缙琼英, 主治医师, 主要从事胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 论文设计、数据分析及论文写作主要由缙琼英完成; 喻荣斌与施瑞华尽心指导.

通讯作者: 施瑞华, 教授, 210029, 江苏省南京市汉中140号, 南京医科大学第一临床医学院消化内科. ruihuashi@126.com

电话: 025-83714511

收稿日期: 2014-09-11 修回日期: 2014-09-18

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-28

Levofloxacin containing triple therapy vs standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A Meta-analysis

Qiong-Ying Gou, Rui-Hua Shi, Rong-Bin Yu

Qiong-Ying Gou, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Rong-Bin Yu, Public Health School of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui-Hua Shi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2014-09-11 Revised: 2014-09-18

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To systematically assess the efficacy and adverse events of levofloxacin containing triple therapy and standard triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: Electronic databases were searched to retrieve studies that evaluated the efficacy of levofloxacin included triple therapy and traditional triple therapy in eradicating *H. pylori*. Data including the clinical features of patients, quality of research, eradication rate of *H. pylori* and incidence of adverse events were extracted. The pooled relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated, and the publication bias was assessed with funnel plot.

RESULTS: A total of 23 studies involving 2928 patients were included. Meta-analysis demonstrated a distinct superiority of levofloxacin containing triple therapy over 7-d triple therapy with a RR of 1.14 (95%CI: 1.10-1.18). *H. pylori* eradication rates analyzed by both intention-to-treat (82.28%, 95%CI: 77.42%-87.14%) and perprotocol (89.18%, 95%CI: 87.62%-90.75%) approaches were significantly higher in the levofloxacin containing triple therapy group. The incidences of adverse events was similar between levofloxacin containing triple therapy and traditional triple therapy ($P = 0.7392$).

CONCLUSION: Levofloxacin containing triple therapy provides improved *H. pylori* eradication rate when compared with the standard triple therapy in China, but does not significantly increase adverse events.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Levofloxacin containing triple therapy; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Gou QY, Shi RH, Yu RB. Levofloxacin containing triple therapy vs standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5207-5211 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5207.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5207>

摘要

目的: 评价左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的疗效及两者间发生不良反应的差异.

方法: 检索常用的电子数据库, 纳入比较左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案根除*H. pylori*感染与传统三联方案*H. pylori*感染根除率的随机对照试验, 提取患者基本资料、研究质量、*H. pylori*根除率和不良反应的发生率等, 荟萃分析各项研究两种疗法的相对危险度

■背景资料
三联疗法作为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的一线治疗方案, 其根除已经不可接受, 主要原因是抗生素的耐药, 包含左氧氟沙星的三联方案是传统三联治疗的优化方案之一, 马萨诸塞IV将其列为*H. pylori*根除的二线治疗方案, 但左氧氟沙星在我国的广泛应用使临床医生质疑此方案的有效性.

■同行评议者
白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

■ 研发前沿

对于*H. pylori*感染的根除, 克拉霉素及甲硝唑至关重要, 然而持续升高的抗生素耐药率不容乐观, 最近关于左氧氟沙星在一、二、三线*H. pylori*感染根除方案中的研究国内外均有报道, 大多数研究结果表明包含左氧氟沙星的优化方案是可行的, 然而并不能达到理想的根除率, 新一代的灭菌药物及治疗方案仍需要开发。

(relative risk, RR)及95%可信区间。用漏斗图评价出版偏倚。

结果: 共21项随机对照临床试验, 2697例患者符合纳入标准。Meta分析结果显示左氧氟沙星优化三联方案比7 d的三联方案具有优越性, 其RR是1.12(95%CI: 1.08-1.16); 左氧氟沙星优化三联方案的意向性分析82.28%(95%CI: 77.42%-87.14%), 完成方案分析89.18%(95%CI: 87.62%-90.75%)。两种疗法的不良反应发生率无统计学差异($P = 0.7392$)。

结论: 左氧氟沙星优化三联方案有更高的*H. pylori*根除率, 不良反应差异无统计学意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 左氧氟沙星优化三联方案; 幽门螺杆菌; Meta分析

核心提示: 广泛检索常用的电子数据库, 纳入比较左氧氟沙星优化三联方案与经典三联方案的随机对照试验, 并行荟萃分析, 数据显示左氧氟沙星优化三联方案比7 d经典三联方案有更高的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)根除率, 不良反应无明显差异。

缙琼英, 施瑞华, 喻荣斌. 左氧氟沙星优化三联方案根除幽门螺杆菌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5207-5211
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5207.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5207>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)定植在人类胃型黏膜组织, 是胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关样淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等良恶性疾病的致病因素^[1]。三联疗法是欧美和我国根除*H. pylori*的一线治疗方案, 然而目前其根除率已降低到57.5%-61.8%^[2], 主要原因是克拉霉素或甲硝唑发生耐药^[3]。左氧氟沙星新三联方案是传统三联治疗的优化方案之一^[4,5], 本研究检索了截止2013-12发表的关于比较左氧氟沙星优化三联方案与传统三联疗法*H. pylori*根除率的随机对照试验, 使用Cochrane系统评价方法以明确左氧氟沙星新三联方案的疗效和不良反应。

1 材料和方法

1.1 材料 已公开发表的及2篇未发表左氧氟沙

星优化三联方案与传统三联方案*H. pylori*根除率的随机对照试验文献。检索范围Pubmed、EMBase、中国生物医学文献光盘数据库(CBM disk)、万方医学网、维普资讯(Web版)、中国期刊全文数据库CNKI(Web版), 一些国际重要的消化会议(亚太消化疾病周、世界胃肠病会议等)时间2007-07/2013-12。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)所有患者均为*H. pylori*感染的初治者, 诊断方法为¹⁴C或¹³C呼气实验或快速尿素酶实验(rapid urease test, RUT); (2)包含意向性分析(intention-to-treat, ITT)数据; (3)包含了7 d的左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案的随机对照试验, 但不包括含呋喃妥因的方案; (4)各文献包含有类似的统计指标-研究结果的判定: *H. pylori*根除依据治疗结束后至少4 wk行¹⁴C或¹³C呼气试验或RUT。

1.2.2 剔除标准: (1)原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等); (2)特殊人群(儿童、老年患者); (3)疗程不在规定范围的; (4)重复发表的文献; (5)*H. pylori*的复治患者; (6)入选前2 wk使用过质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抗生素及铋剂。

1.2.3 数据提取: 从纳入的文献中提取相关数据, 包括患者特征、发表年限、研究设计方案、治疗方案、根除率、不良反应的数量、失访的数量、诊断标准及治疗疗程等。纳入文献的方法学质量评价依据Cochrane评价手册handbook5.3.2中的随机对照实验质量的评价标准进行评价^[6]。由2名评价员按照上述标准独立检索、纳入和评价。所有分歧通过讨论解决, 必要时请第三方仲裁。在最后的分析中尽可能纳入所有的文献做敏感性分析。采用漏斗图评价发表偏倚。

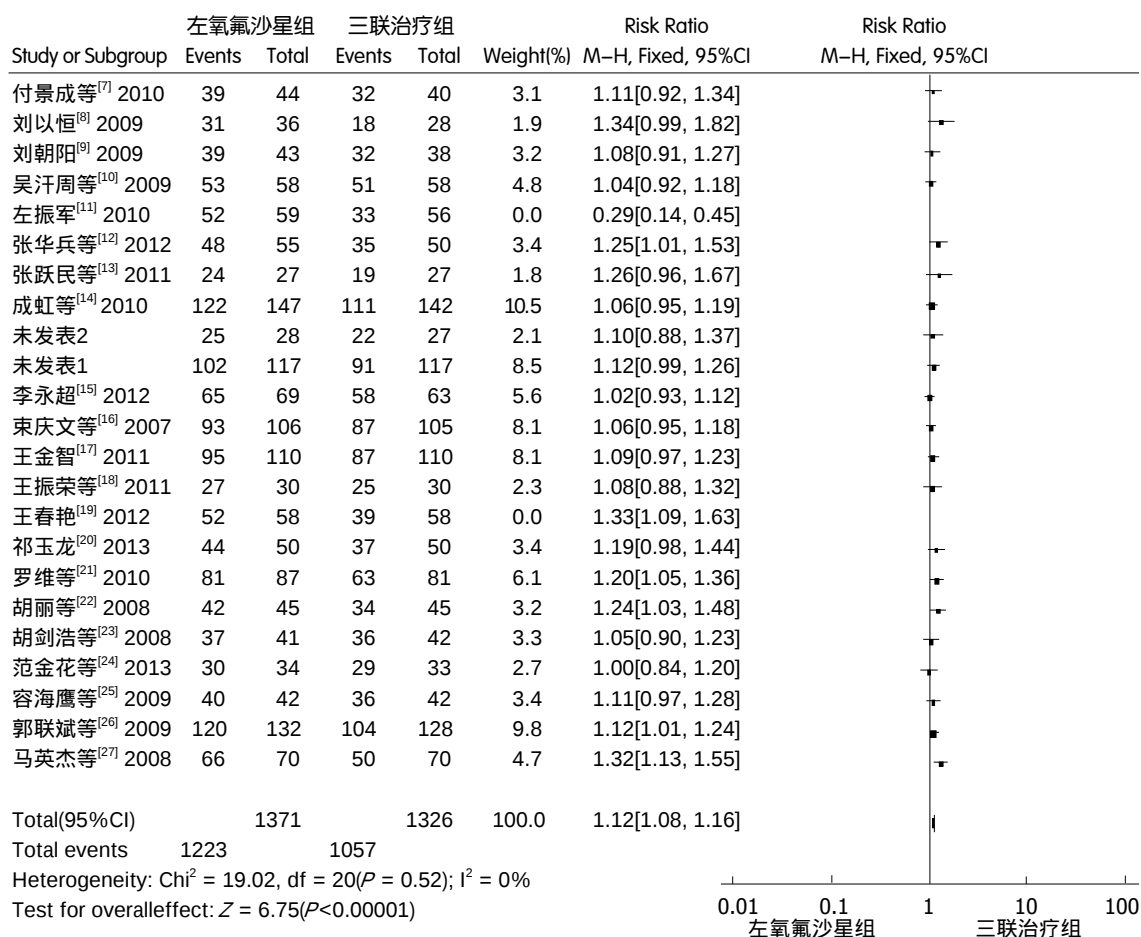
统计学处理 Meta分析采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manager5.3.2进行。纳入的二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%可信区(confidence intervals, CI)表示; 各纳入研究结果间的异质性采用卡方检验, 若纳入的各研究未发现异质性, 即 $P \geq 0.1$ 时, 用固定效应模型进行分析相对危险度(relative risk, RR)、95%CI, 反之则用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索情况 检出相关文献35篇, 经逐一筛选、

■ 相关报道

最近国内外关于左氧氟沙星优化方案的研究显示与经典的三联方案比较, 左氧氟沙星优化方案根除率更高, 不良反应发生率无明显差异, 依从性良好, 值得推广应用。虽然世界各地左氧氟沙星的耐药均有研究报道, 但是其在克拉霉素耐药率较高的地区、青霉素过敏和45岁以下的患者仍是合适的选择。



■ 创新盘点
 本文纳入了2013-2007年的随机对照研究, 国内外也有关于左氧氟沙星优化方案根除 *H. pylori* 感染的Meta分析, 但本文更新, 纳入的研究更多, 更具有代表性; 在我国左氧氟沙星在临床各科特别是呼吸科、泌尿科和消化科等有广泛的应用, 鉴于左氧氟沙星可能的耐药机制, 传统观念里左氧氟沙星组成的方案 *H. pylori* 根除率常常被质疑, 然而近年的国内外研究确实显示左氧氟沙星优化方案提高了 *H. pylori* 根除率。

图 1 左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案 *H. pylori* 根除率比较. 1, 2: 文献没有相关的期刊、地址、电话可以查阅, 无法联系作者, 单位, 只是word文档. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

评价后, 6篇疗程为10 d, 3篇为综述, 1篇为非随机对照试验, 1篇纳入患者为复治者, 1篇治疗方案为铋剂、左氧氟沙星和呋喃唑酮, 均排除出Meta分析, 最后有21篇^[7-27]随机对照试验的文献和2篇文发表的文章符合纳入标准而进入研究, 所有文献基线比较无显著性差异。

2.2 资料分析

2.2.1 左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案 *H. pylori* 根除率比较: 共有23项比较, 除2项研究外, 其他各项研究均存在显著性差异, 其中15项研究经Meta分析为无效研究(图1), 左氧氟沙星优化组综合 *H. pylori* 根除率为89.20%(1223/1371), 95%CI: 87.56%-90.84%; 意向性分析82.28%, 95%CI: 77.42%-87.14%; RR是1.12(95%CI: 1.08-1.16)。7 d三联方案组为79.71%(1057/1326), 95%CI: 77.55%-81.87%; 意愿性分析 *H. pylori* 根除率为73.82%, 95%CI: 68.18%-79.46%。各项研究之间的异质性检验 $\chi^2 = 19.02$, $df = 20$, $P = 0.52$, $I^2 = 0\%$, 表明纳

入的21项研究未发现异质性, 用固定效应模型分析; *H. pylori* 根除率的RR为1.12, 95%CI: 1.08-1.16, 总效应 $Z = 6.75$, $P < 0.00001$, 组间存在显著性差异, 表明左氧氟沙星优化三联方案 *H. pylori* 根除率较传统7 d三联方案显著有效。

2.2.2 不良反应发生率: 16项研究报道了不良反应的发生情况, 常见腹痛、腹泻、恶心、纳差、味觉异常(口腔金属味)、头晕、失眠、乏力、舌炎、皮疹等。左氧氟沙星优化组与传统三联组不良反应的发生率分别为7.91%(61/710), 95%CI: 6.02%-9.8%; 8.36%(73/800), 95%CI: 6.45%-10.27%; 经卡方检验 $P = 0.7392$, 组间无显著性差异, 表明左氧氟沙星优化组与传统三联组不良反应发生率差异无统计学意义。

2.3 敏感性分析 剔除少于50例的文献做敏感度分析, 多次敏感性分析显示左振军等和王春艳等2个研究影响合并结果被排除, 其余组间 $P > 0.01$, 无显著性差异。采用漏斗图评价发表偏倚: 左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案 *H.*

■应用要点

世界各地左氧氟沙星的耐药率差别很大,即使在同一国家的不同地区其耐药菌株的流行情况也迥然不同,本文分析结果显示左氧氟沙星优化三联方案比7 d经典三联方案有更高的 $H. pylori$ 根除率,不良反应无明显差异,特别是在克拉霉素耐药率较高的地区、青霉素过敏和45岁以下的患者是合适的选择。随着新一代喹诺酮类药物的出现,左氧氟沙星组方可能会有更好的应用前景。

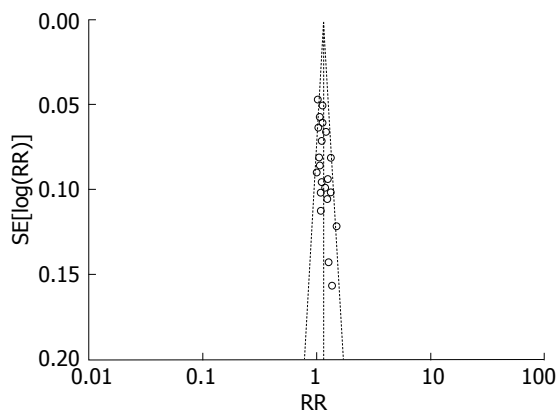


图2 左氧氟沙星优化三联方案与传统三联方案幽门螺杆菌根除率比较的漏斗图。

$pylori$ 根除率比较几乎没有发表偏倚(图2)。

3 讨论

7 d三联方案是我国根除 $H. pylori$ 的一线方案,失败率各地报道不等,原因包括患者依从性、抗生素的耐药、 $H. pylori$ 感染的复杂性及 $CYP2C19$ 基因多态性^[28],因此提出了一些新治疗方案,左氧氟沙星新三联方案是经典三联的优化方案之一,国外研究^[2,29-32]报道7 d左氧氟沙星新三联方案根除率较经典的7 d三联方案高。由于 $H. pylori$ 感染存在时间、空间、种族的差异性、 $H. pylori$ 耐药菌株的区域性差异及各国的 $H. pylori$ 诊断标准也存在差异,故本研究只纳入了中国相关研究,分析了 $H. pylori$ 根除率,Meta分析结果显示7 d左氧氟沙星优化三联方案比7 d经典三联方案具有优越性,其RR = 1.12, 95%CI: 1.08-1.16;左氧氟沙星优化三联方案的意向性分析82.28%, 95%CI: 77.42%-87.14%,完成方案分析89.18%, 95%CI: 87.62%-90.75%。两种疗法的不良反应发生率无统计学差异($P = 0.7392$),然而临床医生选择左氧氟沙星优化方案时需要考虑本地区左氧氟沙星耐药菌株的流行情况。纳入的23项研究1项为多中心研究,其余均为单中心研究,均提及为随机分组,5项研究提到使用随机数字表法、使用盲法(未具体描述双盲),只有4项研究提及数据失去随访情况,部分研究使用奇偶数法,然而很多研究未提及盲法、分配隐藏和失访情况是纳入研究本身的局限性;本Meta分析几乎不存在发表偏倚。

总之,左氧氟沙星优化三联方案比7 d经典三联方案有更高的 $H. pylori$ 根除率,不良反应无明显差异,依从性良好^[33]值得推广应用,特别是

在克拉霉素耐药率较高的地区^[34]、青霉素过敏的患者^[35]和45岁以下的患者^[36],但仍需大样本更高质量、多中心的随机对照研究。

4 参考文献

- 1 Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825 [PMID: 17608775]
- 2 Chen MC, Lei WY, Lin JS, Yi CH, Wu DC, Hu CT. Levofloxacin-amoxicillin/clavulanate-rabeprazole versus a standard seven-day triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 158520 [PMID: 24995271 DOI: 10.1155/2014/158520]
- 3 Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24 [PMID: 11777360]
- 4 Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Fernández-Bermejo M, Tomas A, Barrio J, Bory F, Almela P, Sánchez-Pobres P, Cosme A, Ortiz V, Niño P, Khorrami S, Benito LM, Carneros JA, Lamas E, Modolell I, Franco A, Ortuño J, Rodrigo L, García-Durán F, O'Callaghan E, Ponce J, Valer MP, Calvet X. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-76 [PMID: 17764498]
- 5 Kanizaj TE, Kunac N. Helicobacter pylori: future perspectives in therapy reflecting three decades of experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 699-705 [PMID: 24574743 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.699]
- 6 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane collaboration, 2011 Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 7 付景成, 刘朝阳. 含左氧氟沙星、埃索美拉唑的三联方案治疗幽门螺旋杆菌的初探. *中国现代医药应用* 2010; 4: 32-33
- 8 刘以恒. 左氧氟沙星三联疗法治疗36例幽门螺旋杆菌感染疗效观察. *福建医药杂志* 2009; 31: 120-121
- 9 刘朝阳. 含左氧氟沙星、埃索美拉唑的三联方案治疗幽门螺旋杆菌的初步探讨. *医药世界* 2009; 11: 5-6
- 10 吴汗周, 黎踪毅. 左氧氟沙星联合阿莫西林、埃索美拉唑方案根除幽门螺旋杆菌的疗效观察. *内科* 2009; 4: 856-857
- 11 左振军. 奥美拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林治疗消化性溃疡疗效观察. *临床合理用药* 2010; 3: 6-7
- 12 张华兵, 周伟荣, 马志强. 左氧氟沙星三联根治幽门螺旋杆菌感染. *大家健康* 2012; 6: 3-4
- 13 张跃民, 刘泽平. 泮托拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林三联疗法根除幽门螺旋杆菌相关性消化性溃疡疗效观察. *中国实用医药* 2011; 6: 123-124
- 14 成虹, 张国新, 施瑞华, 杜奕奇, 李兆申, 韩炜, 李延青, 吴勤勤, 钱可大. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺旋杆菌感染: 多中心随机对照临床研究. *中华医学杂志* 2010; 90: 79-82
- 15 李永超. 兰索拉唑联合左氧氟沙星、阿莫西林三联疗法根除幽门螺旋杆菌及治疗消化性溃疡的探讨. *吉林*

- 医学 2012; 33: 5457-5458
- 16 束庆文, 周娜, 蔡善武, 疏东升, 刘太平, 汪全红, 徐正富. 比较左氧氟沙星与阿莫西林在三联疗法根除幽门螺旋杆菌. 安徽医学 2007; 28: 308-309
 - 17 王金智. 含左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染相关性消化性溃疡. 中国现代医药应用 2011; 5: 59-60
 - 18 王振荣, 陈楚流. 含左氧氟沙星新三联治疗幽门螺旋杆菌疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 511-512
 - 19 王春艳. 含左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染相关消化性溃疡临床观察. 中国医药科学 2012; 2: 210-211
 - 20 祁玉龙. 左氧氟沙星替代三联阿莫西林治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡临床疗效观察. 中外医学 2013; 10: 110-112
 - 21 罗维, 周振军, 刘元关. 兰索拉唑联合左氧氟沙星、阿莫西林治疗幽门螺旋杆菌的临床研究. 中国医学创新 2010; 7: 36-37
 - 22 胡丽, 蒋磊. 埃索美拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林三联法根除幽门螺旋杆菌疗效观察. 中国实用医药 2008; 3: 58-59
 - 23 胡剑浩, 吴建胜, 陈龙根. 奥美拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林三联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染. 实用医学杂志 2008; 24: 1621-1623
 - 24 范金花, 王义国, 刘长虹, 王亚茹, 闫明先. 左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染的临床研究. 中华消化病与影像杂志 2013; 3: 26-29
 - 25 容海鹰, 李耀威. 左氧氟沙星等三联疗法幽门螺旋杆菌疗效观察. 中国社区医师 2009; 22: 113
 - 26 郭联斌, 沈芊, 梁春燕. 左氧氟沙星三联疗法治疗幽门螺旋杆菌260例临床分析. 第四军医大学学报 2009; 30: 1643
 - 27 马英杰, 崔传耀. 含左氧氟沙星三联疗法根除幽门螺旋杆菌疗效观察. 新乡医学院学报 2008; 25: 626-627
 - 28 Smith SM, Haider RB, O'Connor H, McNamara D, O'Morain C. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 819-825 [PMID: 24892516 DOI: 10.1097/MEG.000000000000130]
 - 29 Wu TS, Hu HM, Kuo FC, Kuo CH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 167-172 [PMID: 24656156 DOI: 10.1016/j.kjms.2013.11.003]
 - 30 Schrauwen RW, Janssen MJ, de Boer WA. Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication. *Neth J Med* 2009; 67: 96-101 [PMID: 19307680]
 - 31 Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Di Renzo L, McCartney S, Bloom S. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5669-5678 [PMID: 23155306 DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5669]
 - 32 Lee BH, Kim N, Hwang TJ, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010; 15: 38-45 [PMID: 20302588 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00735.x]
 - 33 Pan X, Li Y, Qiu Y, Tang Q, Qian B, Yao L, Shi R, Zhang G. Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults. *Clin Ther* 2010; 32: 2003-2011 [PMID: 21118735 DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.11.005]
 - 34 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
 - 35 Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 287-290 [PMID: 19632166 DOI: 10.1016/j.dld.2009.06.007]
 - 36 O'Connor A, Taneike I, Nami A, Fitzgerald N, Ryan B, Breslin N, O'Connor H, McNamara D, Murphy P, O'Morain C. *Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 693-695 [PMID: 23625165 DOI: 10.1007/s11845-013-0957-3]

■同行评价
选题准确, 对临床
有一定指导意义。

编辑 郭鹏 电编 都珍珠



加用血液净化辅助措施治疗糖尿病继发肾病综合征合并顽固性心力衰竭的临床效果

王伯峰

■背景资料

血液净化技术能够针对糖尿病继发肾病综合征患者的临床特点,清除代谢毒物、纠正低蛋白血症、消除水肿、改善贫血、纠正电解质紊乱和酸碱失调,也能够避免因循环血量突然改变引起的不良影响,为进一步综合治疗奠定基础,但其在治疗合并顽固性心力衰竭患者中临床效果是否明确还需进一步证实。

王伯峰, 山东省诸城中医医院内分泌科 山东省诸城市 262200

王伯峰, 副主任医师, 主要从事内分泌相关疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由王伯峰写作完成。

通讯作者: 王伯峰, 副主任医师, 262200, 山东省诸城市东关大街168号, 山东省诸城中医医院内分泌科。

wangbofeng2000@163.com

收稿日期: 2014-10-30 修回日期: 2014-11-07

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-11-28

Hemodialysis for adjuvant treatment of diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure

Bo-Feng Wang

Bo-Feng Wang, Department of Endocrinology, Zhucheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhucheng 262200, Shandong Province, China

Correspondence to: Bo-Feng Wang, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Zhucheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, 168 Dongguan Road, Zhucheng 262200, Shandong Province, China. wangbofeng2000@163.com

Received: 2014-10-30 Revised: 2014-11-07

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To explore the clinical effect of hemodialysis in the adjuvant treatment of diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure.

METHODS: Thirty-seven patients with diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure were treated by hemodialysis plus comprehensive basic treatment. The heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, the levels of Na⁺, K⁺, Cl⁻, carbon dioxide capacity (CO₂CP), total serum protein (TP), albumin (ALB), and effect on cardiac insufficiency were compared before and after treatment.

RESULTS: Compared with the values before

hemodialysis, heart rate and respiratory rate were significantly lower (86.69 beats/min ± 8.81 beats/min vs 112.18 beats/min ± 9.51 beats/min, 20.88 times/min ± 3.22 times/min vs 27.59 times/min ± 3.70 times/min, $P < 0.05$); the level of oxygen saturation was significantly higher (97.21% ± 2.42% vs 83.81% ± 4.79%, $P < 0.05$); the level of K⁺ was significantly lower (4.10 mmol/L ± 0.33 mmol/L vs 5.82 mmol/L ± 1.20 mmol/L, $P < 0.05$); the levels of Na⁺, Cl⁻, and CO₂CP were significantly higher (139.91 mmol/L ± 5.38 mmol/L vs 126.23 mmol/L ± 8.57 mmol/L, 100.56 mmol/L ± 4.33 mmol/L vs 92.20 mmol/L ± 6.02 mmol/L, 25.35 mmol/L ± 2.29 mmol/L vs 16.22 mmol/L ± 3.99 mmol/L, $P < 0.05$); and the levels of TP and ALB were significantly higher (64.70 g/L ± 5.12 g/L vs 54.87 g/L ± 5.90 g/L, 38.51 g/L ± 3.96 g/L vs 30.27 g/L ± 4.10 g/L, $P < 0.05$) after hemodialysis. The rate of significant improvement was 54.05%, the rate of improvement was 45.95%, and the total effective rate was 100.00%.

CONCLUSION: Hemodialysis plus comprehensive basic treatment can improve the symptoms of respiratory failure, correct electrolyte balance, reduce the protein loss via the urine, and improve cardiac function in patients with diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Blood purification; Diabetes mellitus; Nephrotic syndrome; Refractory heart failure

Wang BF. Hemodialysis for adjuvant treatment of diabetes-associated nephrotic syndrome complicated with intractable heart failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5212-5216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5212.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5212>

摘要

目的: 探讨加用血液净化辅助措施治疗糖尿

■同行评议者
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

病继发肾病综合征合并顽固性心力衰竭的临床效果。

方法: 对我院收治的37例糖尿病继发病综合征合并顽固性心力衰竭患者采用血液透析+综合基础治疗, 比较患者首次血液透析前后心率、呼吸频率及血氧饱和度水平, 血液透析前与血液透析3次后患者 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、二氧化碳结合力(carbon dioxide capacity, CO_2CP)水平, 患者血液透析前及治疗2 wk后血清总蛋白(total serum protein, TP)与血清白蛋白(albumin, ALB)水平以及疗程结束后心功能不全疗效。

结果: 所有患者首次行血液透析后心率和呼吸频率明显低于血液透析前($86.69\text{次}/\text{min} \pm 8.81\text{次}/\text{min}$ vs $112.18\text{次}/\text{min} \pm 9.51\text{次}/\text{min}$ 、 $20.88\text{次}/\text{min} \pm 3.22\text{次}/\text{min}$ vs $27.59\text{次}/\text{min} \pm 3.70\text{次}/\text{min}$), 血氧饱和度显著高于透析前($97.21\% \pm 2.42\%$ vs $83.81\% \pm 4.79\%$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 血液透析3次后 K^+ 水平较透析前显著下降($4.10\text{ mmol}/\text{L} \pm 0.33\text{ mmol}/\text{L}$ vs $5.82\text{ mmol}/\text{L} \pm 1.20\text{ mmol}/\text{L}$), Na^+ 、 Cl^- 、 CO_2CP 水平较透析前显著升高($139.91\text{ mmol}/\text{L} \pm 5.38\text{ mmol}/\text{L}$ vs $126.23\text{ mmol}/\text{L} \pm 8.57\text{ mmol}/\text{L}$ 、 $100.56\text{ mmol}/\text{L} \pm 4.33\text{ mmol}/\text{L}$ vs $92.20\text{ mmol}/\text{L} \pm 6.02\text{ mmol}/\text{L}$ 、 $25.35\text{ mmol}/\text{L} \pm 2.29\text{ mmol}/\text{L}$ vs $16.22\text{ mmol}/\text{L} \pm 3.99\text{ mmol}/\text{L}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 血液透析治疗2 wk后TP与ALB水平均显著升高, 与透析前比较($64.70\text{ g}/\text{L} \pm 5.12\text{ g}/\text{L}$ vs $54.87\text{ g}/\text{L} \pm 5.90\text{ g}/\text{L}$ 、 $38.51\text{ g}/\text{L} \pm 3.96\text{ g}/\text{L}$ vs $30.27\text{ g}/\text{L} \pm 4.10\text{ g}/\text{L}$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 所有患者经2 wk血液透析和综合治疗后显效20例(54.05%), 有效17例(45.95%), 总有效率为100.00%。

结论: 血液净化辅助治疗能够有效改善患者呼吸衰竭症状、纠正电解质平衡、减少肾脏流失蛋白、改善心功能, 临床疗效显著。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 血液净化; 糖尿病; 肾病综合征; 顽固性心力衰竭

核心提示: 本研究结果显示, 所有患者首次行血液透析后均表现为呼吸困难症状明显改善, 肺部罗音明显减少, 心率和呼吸频率明显低于血液透析前, 血氧饱和度显著高于透析前。提示血液透析对改善患者心力衰竭症状有确切临床效果。所

有患者经3次血液透析后 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、二氧化碳结合力(carbon dioxide capacity, CO_2CP)水平均恢复至正常水平, 血液透析3次后 K^+ 水平较透析前显著下降, Na^+ 、 Cl^- 、 CO_2CP 水平较透析前显著升高。

王伯峰. 加用血液净化辅助措施治疗糖尿病继发病综合征合并顽固性心力衰竭的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5212-5216 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5212.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5212>

■研究前沿
对于 I-III 期糖尿病肾病综合征患者能够给予药物治疗抑制和延缓大量蛋白尿的发生, 但病情进展至 IV-V 期后药物治疗难以取得令人满意的效果, 患者出现大量蛋白尿、低蛋白血症和高度水肿等典型临床表现。

0 引言

糖尿病继发病综合征患者临床特征主要为大量蛋白尿、低蛋白血症和高度水肿等, 药物治疗效果不能令人满意, 常合并顽固性心力衰竭影响患者预后^[1]。血液净化技术能够针对糖尿病继发病综合征患者的临床特点, 清除代谢毒物、纠正低蛋白血症、消除水肿、改善贫血、纠正电解质紊乱和酸碱失调, 也能够避免因循环血量突然改变引起的不良影响, 为进一步综合治疗奠定基础^[2], 但其在治疗合并顽固性心力衰竭患者中临床效果是否明确还需进一步证实。现对诸城中医医院加用血液净化辅助措施治疗糖尿病继发病综合征合并顽固性心力衰竭的临床效果进行分析, 探讨其临床优势, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2014-07诸城中医医院收治的37例糖尿病继发病综合征合并顽固性心力衰竭患者作为研究对象。所有患者均符合美国糖尿病学会发布的《糖尿病医学诊治标准》^[3]中糖尿病和肾病综合征相关诊断标准以及《欧洲心力衰竭诊治指南》^[4]中顽固性心力衰竭相关诊断标准, 按照纽约心脏病学会(New York Heart Academy, NYHA)心功能分级标准为IV级。其中男性患者22例, 女性患者15例, 患者年龄为44-64岁, 平均年龄为 $52.26\text{岁} \pm 6.77\text{岁}$, 糖尿病病程为8-15年, 而后相继诊断为高血压和冠心病, 继发肾病综合征1-8 mo, 顽固性心力衰竭10-35 d, 且均伴有视网膜病变。排除存在先天性心脏病、风湿性心脏病、心脏瓣膜病或甲亢型心脏病者, 有血液透析治疗史者以及合并全身血液系统疾病者。患者临床主要表现为不同程度的呼吸困难、腹胀、高度水肿、双肺干湿罗音、心率加速以及心尖部第一心音减弱等。

■ 相关报道

目前,糖尿病继发并肾病综合征合并顽固性心力衰竭的临床治疗较为棘手,但大量临床研究指出大量蛋白经肾脏丢失引起的低蛋白血症是引起顽固性心衰的主要始动环节,因此清除代谢毒物、纠正低蛋白血症、消除水肿、改善贫血、纠正电解质紊乱和酸碱失调等是进一步进行综合治疗的关键。

表 1 患者首次血液透析前后心率、呼吸频率及血氧饱和度水平比较

时间	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)	血氧饱和度(%)
血液透析前	112.18 ± 9.51 ^a	27.59 ± 3.70 ^a	83.81 ± 4.79 ^a
血液透析后	86.69 ± 8.81	20.88 ± 3.22	97.21 ± 2.42

^a $P < 0.05$ vs 血液透析后。

表 2 血液透析前与血液透析3次后患者Na⁺、K⁺、Cl⁻、CO₂CP水平比较(mean ± SD, mmol/L)

时间	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	CO ₂ CP
血液透析前	126.23 ± 8.57 ^a	5.82 ± 1.20 ^a	92.20 ± 6.02 ^a	16.22 ± 3.99 ^a
血液透析3次后	139.91 ± 5.38	4.10 ± 0.33	100.56 ± 4.33	25.35 ± 2.29

^a $P < 0.05$ vs 血液透析3次后。

1.2 方法

1.2.1 血液净化: 所有患者入手术室后均先给予股静脉或颈内静脉插管,开放静脉通路,透析前10 min静脉输注肝素,首剂为0.8 mg/kg,之后每隔1 h由肝素泵补充8 mg。以术前常规检查结果确定透析跨膜压、血流量和超滤量,避免透析过程中造成血容量波动范围较大。注意控制单位时间内超滤脱水水量均衡,防止过多过快脱水、血容量快速减少和心输出量下降发生。透析开始时静脉输注红细胞悬液200 mL、白蛋白10-20 g,同时密切监控患者心电图、血压等生命体征指标。首次诱导透析时间为3 h,脱水3 kg,以降低失衡综合征发生,第2-3天每次透析时间为4 h,视患者颜面下肢水肿和肺部罗音情况,脱水3-5 kg。注意患者体质量均于透析结束后称量,水肿和肺部罗音消失后确定干体质量。透析期间控制患者饮食,透析频率为3次/wk,透析时间为4 h/次。

1.2.2 基础治疗: 所有患者均于血液净化基础上给予综合基础治疗,具体包括抗感染治疗,血糖、血脂及血压控制,强心,应用促红细胞生成素等。

1.2.3 观察指标: 比较患者首次血液透析前后心率、呼吸频率及血氧饱和度水平,血液透析前与血液透析3次后患者Na⁺、K⁺、Cl⁻、二氧化碳结合力(carbon dioxide capacity, CO₂CP)水平,患者血液透析前及治疗2 wk后血清总蛋白(total serum protein, TP)与血清白蛋白(albumin, ALB)水平。所有患者均于疗程结束后进行心功能不

全疗效评价,疗效评价标准:显效:心功能改善> II级;有效:心功能改善> I级;无效:心功能无改善或加重^[5]。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析,计量资料结果用mean ± SD表示,治疗前后及组间比较用 t 检验,计数资料以构成比表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者首次血液透析前后心率、呼吸频率及血氧饱和度水平比较 所有患者首次行血液透析后均表现为呼吸困难症状明显改善,肺部罗音明显减少,心率和呼吸频率明显低于血液透析前,血氧饱和度显著高于透析前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 血液透析前与血液透析3次后患者Na⁺、K⁺、Cl⁻、CO₂CP水平比较 所有患者经3次血液透析后Na⁺、K⁺、Cl⁻、CO₂CP水平均恢复至正常水平,血液透析3次后K⁺水平较透析前显著下降,Na⁺、Cl⁻、CO₂CP水平较透析前显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 患者血液透析前及治疗2 wk后TP与ALB水平比较 所有患者血液透析前TP水平为54.87 g/L ± 5.90 g/L, ALB水平为30.27 g/L ± 4.10 g/L,经2 wk血液透析治疗后TP与ALB水平均显著升高,分别为64.70 g/L ± 5.12 g/L、38.51 g/L ± 3.96 g/L,与透析前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 临床疗效 所有患者经2 wk血液透析和综

合治疗后呼吸困难、水肿、肺部罗音等症状完全消失,存在胸腔积液者复查胸片显示积液完全消失。其中显效20例(54.05%),有效17例(45.95%),总有效率为100.00%。

3 讨论

糖尿病患者随着病情进展易并发肾病综合征,主要病理改变为肾小球硬化^[6]。对于 I - III 期糖尿病肾病综合征患者能够给予药物治疗抑制和延缓大量蛋白尿的发生,但病情进展至 IV - V 期后药物治疗难以取得令人满意的效果,患者出现大量蛋白尿、低蛋白血症和高度水肿等典型临床表现^[7]。部分患者由于低蛋白血症引起肺功能障碍,最终引起心肌缺氧、乳酸积累、高能磷酸键合成降低等心功能损害而出现顽固性心力衰竭,严重影响生存质量^[8]。

目前,糖尿病继发肾病综合征合并顽固性心力衰竭的临床治疗较为棘手,但大量临床研究指出大量蛋白经肾脏丢失引起的低蛋白血症是引起顽固性心衰的主要始动环节,因此清除代谢毒物、纠正低蛋白血症、消除水肿、改善贫血、纠正电解质紊乱和酸碱失调等是进一步进行综合治疗的关键^[9]。我院应用血液透析辅助治疗糖尿病继发肾病综合征合并顽固性心力衰竭,其临床优势主要为:(1)可以清除代谢毒物和体内过多的水分、平衡电解质紊乱和酸碱失衡^[10];(2)脱水的同时可补充白蛋白,改善低蛋白血症,促使循环血量平稳的变化; (3)控制脱水量,减少排尿量,降低了肾脏流失蛋白^[11]; (4)纠正血中肾素、血管紧张素、醛固酮等物质的增高情况,减轻心衰时神经内分泌激活所产生的不良影响^[12]。另外,本研究辅助血液净化的同时还给予了抗感染治疗,血糖、血脂及血压控制,强心,应用促红细胞生成素等综合基础治疗,取得了满意的效果。

本研究结果显示,所有患者首次行血液透析后均表现为呼吸困难症状明显改善,肺部罗音明显减少,心率和呼吸频率明显低于血液透析前,血氧饱和度显著高于透析前。提示血液透析对改善患者心力衰竭症状有确切临床效果。所有患者经3次血液透析后 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 CO_2CP 水平均恢复至正常水平,血液透析3次后 K^+ 水平较透析前显著下降, Na^+ 、 Cl^- 、 CO_2CP 水平较透析前显著升高。提示血液透析可有效纠正患者电解质平衡。所有患者经2 wk血液透析治疗后

TP与ALB水平均显著升高,提示血液透析在改善低蛋白血症、降低尿蛋白流失上具有显著效果。所有患者经2 wk血液透析和综合治疗后呼吸困难、水肿、肺部罗音等症状完全消失,存在胸腔积液者复查胸片显示积液完全消失,心功能疗效评价总有效率为100.00%。表明血液透析可有效改善患者心功能。

另外,在透析治疗时机的选择上多数学者认为无效的药物干预治疗会延误患者的最佳透析时机,导致患者死亡率升高^[13]。Izzo等^[14]的研究表明,糖尿病患者因蛋白质合成障碍和肌肉总量下降,血肌酐水平不能够准确反应疾病的严重程度,不可作为血液透析时机选择的单一数据依据。Stratmann等^[15]的研究指出,慢性肾衰患者预后与开始透析时肾脏损害程度有关。大量国外研究报道证实糖尿病肾病患者较非糖尿病肾病患者更容易并发冠心病和心力衰竭,且心脏并发症与肾功能损害程度不平行,因此在透析时机选择上糖尿病肾病患者应较非糖尿病肾病患者更早^[16]。

总之,血液净化辅助治疗能够有效改善患者呼吸衰竭症状、纠正电解质平衡、减少肾脏流失蛋白、改善心功能,临床疗效显著,应用价值较高。

4 参考文献

- 1 孟丽,王雪莲,吴永健,胡宝莲,杨跃进. 糖尿病并发心力衰竭住院患者的治疗现状分析. 中国糖尿病杂志 2009; 17: 740-742
- 2 李娟,程守斌,周艳玲. 伴晚期肝硬化终末期肾脏病患者不同透析治疗的临床效果比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1010-1014
- 3 子玄,周健,贾伟平. 2014年美国糖尿病学会糖尿病医学诊治标准更新内容解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 6: 66-73
- 4 宗文纳,卢新政. 2008年欧洲心力衰竭诊治指南解读. 心血管病学进展 2009; 30: 4-6
- 5 Laforest C, Saint-Marcoux F, Amiel JB, Pichon N, Merle L. Monitoring of metformin-induced lactic acidosis in a diabetic patient with acute kidney failure and effect of hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 147-151 [PMID: 23149294 DOI: 10.5414/CP201728]
- 6 Lee RH, Roll G, Nguyen V, Willenbring H, Tang Q, Kang SM, Stock PG. Failure to achieve normal metabolic response in non-obese diabetic mice and streptozotocin-induced diabetic mice after transplantation of primary murine hepatocytes electroporated with the human proinsulin gene (p3MTChins). *Transplant Proc* 2014; 46: 2002-2006 [PMID: 25131094 DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.068]
- 7 刘成,何丰海,杨建芬,丘锦龙. CRRT治疗尿毒症合并顽固性心衰及高钠血症的疗效分析. 中国临床研究

■同行评价
本研究内容有一定的参考价值,但是新颖性一般。

- 2014; 27: 797-799
- 8 胡尔西旦·那斯尔, 再吐娜·克里木. 慢性心力衰竭患者血浆脂联素水平及其与代谢综合征的相关性. 中国老年学杂志 2012; 32: 2250-2251
- 9 唐玫, 刘猛, 于芳. 血液透析患者并发心力衰竭的早期识别和护理干预. 护士进修杂志 2012; 27: 1532-1533
- 10 Lee KM, Kim WH, Lee JH, Choi MS. Risk factors of treatment failure in diabetic foot ulcer patients. *Arch Plast Surg* 2013; 40: 123-128 [PMID: 23532959 DOI: 10.5999/aps.2013.40.2.123]
- 11 陈宇强, 季康, 田东华, 王晓莉. 连续性静脉-静脉血液滤过治疗糖尿病性肾病综合征合并心力衰竭28例. 河北北方学院学报(自然科学版) 2013; 29: 71-72
- 12 Vinokur V, Berenshtein E, Bulvik B, Grinberg L, Eliashar R, Chevion M. The bitter fate of the sweet heart: impairment of iron homeostasis in diabetic heart leads to failure in myocardial protection by preconditioning. *PLoS One* 2013; 8: e62948 [PMID: 23690966 DOI: 10.1371/journal.pone.0062948]
- 13 赵国忠, 陈晨, 黄赞维, 冯小兰, 瞿龙, 宋斌. 维持性血透患者心力衰竭危险因素的Logistic回归分析. 第三军医大学学报 2008; 30: 1855-1857
- 14 Izzo V, Meloni M, Vainieri E, Giurato L, Ruotolo V, Uccioli L. High matrix metalloproteinase levels are associated with dermal graft failure in diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2014; 13: 191-196 [PMID: 25106443 DOI: 10.1177/1534734614544959]
- 15 Stratmann B, Worms J, Tschoepe D. [Diabetic cardiomyopathy/heart failure: news regarding etiology, diagnosis, therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 2006-2009 [PMID: 25254396 DOI: 10.1055/s-0034-1387225]
- 16 Mohamedali B, Yost G, Bhat G. Mechanical circulatory support improves diabetic control in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1120-1124 [PMID: 25298334 DOI: 10.1002/ejhf.166]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



原发性胃体黑色素瘤2例并文献复习

李心红, 王德宇, 付国静, 张丽艳, 方皓, 魏艳红, 李丽, 杨正德

李心红, 王德宇, 付国静, 张丽艳, 方皓, 魏艳红, 李丽, 杨正德, 中国人民解放军第八十九医院消化内科 山东省潍坊市 261021

李心红, 医师, 主要从事消化内科临床及消化内镜操作的研究。
作者贡献分布: 本文由杨正德设计; 李心红负责论文写作; 病例资料由付国静、张丽艳及方皓提供; 胃镜检查由杨正德与王德宇操作; 魏艳红与李丽提供图片。

通讯作者: 杨正德, 主任医师, 261021, 山东潍坊市北宫西街256号, 中国人民解放军第八十九医院消化内科. zhdyang@sina.com
电话: 0536-8439290 传真: 0536-8439290

收稿日期: 2014-08-25 修回日期: 2014-09-30

接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Primary malignant melanoma of the gastric body: Report of two cases and literature review

Xin-Hong Li, De-Yu Wang, Guo-Jing Fu, Li-Yan Zhang, Hao Fang, Yan-Hong Wei, Li Li, Zheng-De Yang

Xin-Hong Li, De-Yu Wang, Guo-Jing Fu, Li-Yan Zhang, Hao Fang, Yan-Hong Wei, Li Li, Zheng-De Yang, Department of Gastroenterology, the 89th Hospital of PLA, Weifang 261021, Shandong Province, China

Correspondence to: Zheng-De Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 89th Hospital of PLA, 256 Beigong West Street, Weifang 261021, Shandong Province, China. zhdyang@sina.com

Received: 2014-08-25 Revised: 2014-09-30

Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

Primary malignant melanoma of the digestive tract is rare. Because of its high degree of malignancy and early metastasis, there has been no effective treatment for this disease. As a result, the prognosis is poor. Patients with malignant melanoma usually have no special clinical and endoscopic manifestations. The diagnosis depends on pathological and immunohistochemical examinations. Here we report two cases of primary malignant melanoma of the gastric body, which were diagnosed by digestive endoscopy and histopathology. Besides, we also reviewed the relevant literature to discuss this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant melanoma; Primary; Gastric body

Li XH, Wang DY, Fu GJ, Zhang LY, Fang H, Wei YH, Li L, Yang ZD. Primary malignant melanoma of the gastric body: Report of two cases and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5217-5220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5217>

摘要

胃肠道原发性恶性黑色素瘤罕见。其恶性程度高, 转移早, 目前无有效的治疗方式, 预后极差。该病无特异性临床表现, 胃镜下表现多样, 需病理及免疫组织化学确诊。因本文报道了2例胃体原发性黑色素瘤的病例, 通过胃镜及病理检查确诊, 并对相关文献进行复习。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 恶性黑色素瘤; 原发性; 胃体

核心提示: 确定原发性胃肠道黑色素瘤的原则: 首先确定是黑色素瘤, 经过病理、免疫组织化学确诊; 再者除外皮肤及其他部位黏膜处黑色素瘤的可能。本文2例病例均经病理、免疫组织化学确诊, 且未发现其他部位病变。

李心红, 王德宇, 付国静, 张丽艳, 方皓, 魏艳红, 李丽, 杨正德. 原发性胃体黑色素瘤2例并文献复习. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5217-5220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5217.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5217>

0 引言

消化系恶性黑色素瘤是一种少见的恶性肿瘤, 常早期引起区域淋巴结及血源性转移, 原发性胃黑色素瘤极为罕见, 预后差, 多为个案报道。本文就中国人民解放军第八十九医院收治的2例病例报道如下。

1 病例报告

病例1: 患者, 女, 53岁, 因腹部隐痛不适1年于2011-12-18入院, 腹痛以上腹部明显, 伴腹胀, 病

■背景资料
恶性黑色素瘤是来源于黑色素细胞的恶性肿瘤, 恶性程度极高, 原发于消化系者较为罕见, 国内外针对此类病例的报道多属个案报道。

■同行评议者
冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

■ 研究前沿

消化系恶性黑色素瘤恶性程度高, 目前无有效的治疗方法, 预后差, 下一步的研究重点在于积极探讨更加有效的治疗方式, 从而改善该病的预后。

初口服抑酸药疼痛可减轻, 3 mo后抑酸药治疗效果差, 且食欲进行性下降, 体质量减轻约10 kg, 无恶心呕吐, 无呕血、黑便。查体: 全身皮肤、指甲下、双眼、外耳、鼻咽部、会阴部未见色素痣, 浅表淋巴结未触及, 腹部平软, 上腹部压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及, 未触及包块。既往无痣切除术。血常规: 血红蛋白(hemoglobin, HGB)108 g/L, 白细胞计数(white blood count, WBC) 5.1×10^9 /L, 血小板(platelets, PLT) 310×10^9 /L, 肝功示白蛋白34 g/L, 肾功、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)正常, 大便隐血试验呈阳性。胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示胃体部胃壁局部增厚, 余未发现异常。2011-12-20胃镜检查示: 胃底、胃体、胃窦见多处直径约2-10 mm黏膜隆起, 顶部黑色素沉着, 部分隆起中央凹陷, 呈黑色, 胃体下段大弯侧见一直径约12 mm黏膜凹陷, 覆白苔, 周围黏膜肿胀、充血(图1A)。病理诊断: 黑色素瘤(图1B)。给予干扰素300万U皮下注射, 隔日1次, 治疗2 mo, 病情进行性加重, 半年后出现腹腔广泛转移死亡。

病例2: 患者, 女, 60岁, 因上腹部不适3 mo于2012-01-27入院, 进食后上腹部饱胀不适, 伴纳差、乏力、消瘦, 无腹痛、恶心呕吐, 口服抑酸药及胃肠动力药效果差。查体: 全身皮肤、指甲下、双眼、外耳、鼻咽部、会阴部未见色素痣, 浅表淋巴结未触及, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 未触及包块。既往无色素痣切除术。血常规、肝功、肾功、CEA均正常。肝胆胰脾超声及胸部平片检查未见异常。2012-01-30胃镜检查: 胃底散在直径2-3 mm黑色黏膜, 胃体散在直径2-4 mm黑色黏膜, 大弯侧见多个直径1-2 mm黏膜, 表面光滑, 大弯侧近前壁见直径4 mm黏膜, 表面布少许白苔, 周围黏膜聚集征象(图2A)。病理检查: 免疫组织化学结果: S-100(+)(图2C)、HMB45(+)(图2D)、CD68(-)、AACT(-); 诊断: 恶性黑色素瘤(图2B)。未行进一步治疗出院, 3 mo后死于肿瘤。

2 讨论

恶性黑色素瘤是一种少见的恶性程度高的肿瘤, 常见的原发灶是皮肤, 尤以手掌、指趾和甲下等部位多见, 即肢端型恶性黑色素瘤, 约占所有黑色素瘤的60%-70%, 其次为原发于黏膜的

恶性黑色素瘤, 如直肠、肛门、眼、鼻咽部等, 占22.6%^[1]。胃黑色素瘤极为少见, 多为个案报道, 且多为转移性, 原发者罕见^[2]。确定胃肠道黑色素瘤是原发性病变的原则: 首先确定是黑色素瘤, 再者除外皮肤及其他部位黏膜处黑色素瘤的可能。中国人民解放军第八十九医院收治的2例患者病变均位于胃体, 病变部位与文献报道多发部位一致, 无皮肤、眼睛、外耳、鼻咽部、肛门等部位的黑色素瘤证据, 故诊断为胃体原发性黑色素瘤。

胃黑色素瘤患者的临床表现并不典型, 以非特异性消化系症状如食欲减退、慢性胃肠出血等为主^[3], 也可有腹痛、厌食、恶心呕吐、体质量减轻、腹部肿块, 极少数人会出现急性穿孔、吸收障碍等, 常常容易被忽略。影像学检查对胃黑色素瘤的诊断具有重要价值。上消化道钡透胃黑色素瘤多呈息肉状充盈缺损, 类似消化系肿块型癌。胸腹部B超和CT对该病的诊断无直接意义, 但可了解病变范围、周围及转移情况, 对临床分期和治疗方案的选择有一定的作用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对黑色素瘤的诊断较为重要, Isiklar等^[4]根据MRI特点将黑色素瘤分为4型: (1)黑色素型: T1WI高信号、T2WI低信号, 质子像呈等或高信号; (2)非黑色素型: T1WI呈低或等信号, T2WI呈高或等信号; (3)混合型; (4)血肿型: 呈血肿的MRI表现, MRI增强表现为环状或不均匀强化, 但少有结节状强化。内镜检查及内镜下活检是诊断消化系恶性黑色素瘤的主要手段, 也是确诊该病的金标准。内镜下病变多呈息肉状, 偏心性生长, 亦可呈串珠状、多发小结节、菜花状等, 多伴表面溃疡或卫星灶, 质脆, 易出血, 内镜下主要有3种表现类型: (1)单个隆起型: 隆起局部表面光滑, 有拱形皱襞, 类似黏膜下肿物, 隆起表面有溃疡、糜烂; (2)多发隆起型: 每个隆起的表现与单个隆起型病变表现相同; (3)弥漫型: 类似BorrmannIV期的胃癌^[5]。特别一提的是, 仅有40%病变有色素沉着^[2], 因此, 黑色素瘤易漏诊、误诊。对于有色素沉着的病变可能会怀疑黑色素瘤的可能, 但无色素沉着的病变一般不会考虑到该病。中国人民解放军第八十九医院收治的2例患者内镜下均表现为多发隆起型。内镜检查时如发现有单个或多发黏膜隆起病变时, 必须取病理检查, 必要时行免疫组织化学分析。显微镜下恶

■ 相关报道

消化系恶性黑色素瘤恶性程度高, 转移早。文献报道有原发于食道、小肠者, 但对于胃恶性黑色素瘤的报道多为转移性, 包括肠系膜淋巴结、肝脏、肺、脑等部位的转移。

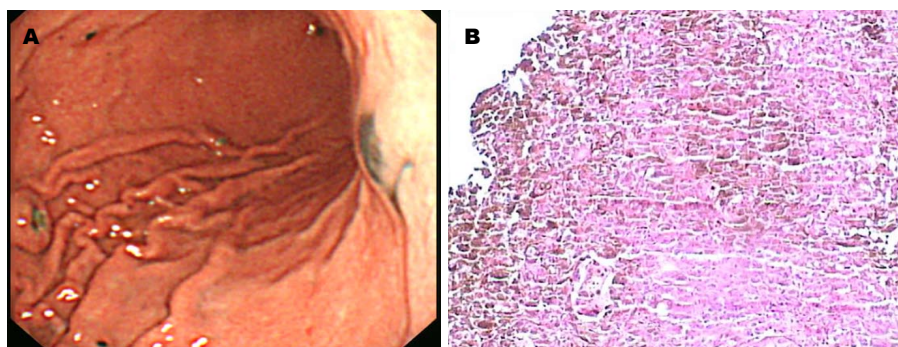


图 1 病例1胃镜及病理图片. A: 胃镜检查示: 胃底、胃体、胃窦见多处直径约2-10 mm黏膜隆起, 顶部黑色素沉着, 部分隆起顶端微凹, 呈黑色, 胃体下段大弯侧见一直径约12 mm黏膜凹陷, 覆白苔, 周围黏膜肿胀、充血; B: 病理(HE × 100): 黑色素瘤.

■ **创新盘点**
相关文献报道的胃肠道恶性黑色素瘤以转移性病变多见. 本文报道的2例患者未发现其他部位病灶, 考虑为原发于胃体的恶性黑色素瘤, 对本病有了新的认识.

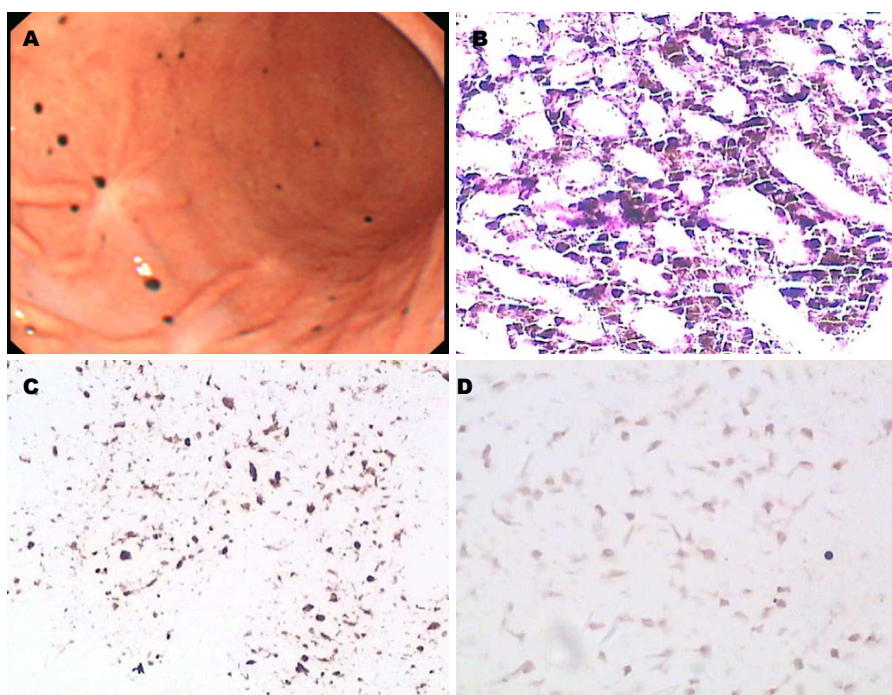


图 2 病例2胃镜、病理及免疫组织化学图片. A: 胃镜检查: 胃底散在直径2-3 mm黑色黏膜, 胃体散在直径2-4 mm黑色黏膜, 大弯侧见多个直径1-2 mm黏膜, 表面光滑, 大弯侧近前壁见直径4 mm黏膜, 表面布少许白苔, 周围黏膜聚集征象; B: 黑色素瘤(HE × 200); C: 免疫组织化学结果(HE × 200): S-100(+); D: 免疫组织化学结果(HE × 200): HMB45(+).

性黑色素瘤细胞具多形性, 有圆形、多边形和梭形, 胞浆丰富内含细小黑色素颗粒, 亦有不含黑色素颗粒者(称无色性黑色素瘤), 细胞核呈椭圆形或梭形, 染色深, 核分裂相多见, 瘤细胞呈巢状、索状或腺样排列. 肿瘤浸润黏膜基底膜, 并沿基底膜浸润扩散, 压迫上皮表面引起上皮平坦、萎缩或糜烂. 常用的免疫组织化学标志物有HMB-45、melan-A、S-100和vimentin^[6]. HMB-45对恶性黑色素瘤的特异性为100%, 敏感性为93%. S-100蛋白在多种肿瘤中均有表达, 对黑色素瘤诊断的特异性差, 但其在少色素或无色素恶性黑色素瘤中有强表达,

与HMB-45结合可提高无色素性恶性黑色素瘤的诊断.

胃肠道恶性黑色素瘤的预后较差, 根据2011版中国恶性黑色素瘤诊治指南, 黑色素瘤的5年生存率大约为5%-19%^[1], 目前缺乏理想的治疗方法. 早期阶段首选手术切除^[7]. 但由于黑色素瘤转移早, 远处转移多, 多数病例发现时已处于中晚期, 对该期患者国内外诊疗指南中均建议化疗, 但疗效极差. 常用细胞毒性的化疗方案, 但可以真正使用的化疗药物有限且费用高昂, 故中晚期阶段患者的预后及生存期限都不乐观. 文献报道氮烯咪胺(dacarbazine, DTIC)和

■ **应用要点**
消化系恶性黑色素瘤无特异性临床表现. 胃镜下表现多样, 易漏诊、误诊. 通过本文的报道, 对黑色素瘤有了进一步了解, 提高对该病的认识, 减少漏诊、误诊.

■ 同行评价

胃原发性恶性黑色素瘤临床罕见, 由于缺乏有效治疗方法, 预后不佳。本文临床资料较为齐全, 诊断明确, 有助于提高临床医师对本病的认识。

Nifrosourea的客观有效率仅为10%-20%^[8]。最近的研究^[9,10]发现Ipilimumab(抗CTLA-4单抗)及Vemurafenib(BRAFV600抑制剂)可以延长晚期恶性黑色素瘤患者的生存期, 其中Ipilimumab也是近10年来唯一一个获得食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于晚期恶性黑色素瘤的药物, 但其疗效有待于进一步研究。另外, 其他的辅助治疗如干扰素、白介素、联合化疗、主动免疫治疗及自体骨髓移植下大剂量化疗和靶向治疗将成为今后的研究热点。

3 参考文献

- 1 CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国恶性黑色素瘤诊治指南2011版(修改版). 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 159-171
- 2 季政一, 花天放, 戴雪明. 胃肠道黑色素瘤. 中国普通外科杂志 2000; 9: 362-364
- 3 许琮, 赵秋, 杨娟, 王渝, 彭思思, 周琦. 恶性黑色素瘤胃十二指肠转移1例. 世界华人消化杂志 2013; 21:

1152-1155

- 4 Isiklar I, Leeds NE, Fuller GN, Kumar AJ. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1503-1512 [PMID: 7484597 DOI: 10.2214/ajr.165.6.7484597]
- 5 Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 181-185 [PMID: 10750731]
- 6 李红霞, 王震, 张伟明, 宋国新, 范钦和. 原发性十二指肠恶性黑色素瘤临床病理观察. 诊断病理学杂志 2011; 18: 374-377
- 7 Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control* 2004; 11: 304-309 [PMID: 15377989]
- 8 高永良. 女性生殖道黑色素瘤的诊疗进展. 国外医学·妇产科学分册 1997; 24: 195-198
- 9 Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med* 2012; 366: 866-868 [PMID: 22375995 DOI: 10.1056/NEJMc1114329]
- 10 Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN. Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. *N Engl J Med* 2011; 365: 2439-2441 [PMID: 22188003 DOI: 10.1056/NEJMc1111672]

编辑 韦元涛 电编 都珍珍



《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, 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 2012年版)》, 《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。

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》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 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子

量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d, $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ 。BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L。M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示。1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 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值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs。半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1:1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的

相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 ≤ 1000 , 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致谢中. 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, E-mail: 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……;

PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

[tgxz.pdf](#)。审稿过程平均时间需要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版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把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》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》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。

2014年国内国际会议预告

2014-03-12/15

2014年亚太肝病研究协会肝病周(APASL)

会议地点: 澳大利亚

联系方式: <http://apasl2014.com/>

2014-04-05/09

2014年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/meetings--workshops-calendar.aspx>

2014-04-09/13

2014年第49届欧洲肝病研究协年会(EASL)

会议地点: 英国

联系方式: http://www.easl.eu/_the-international-liver-congress/general-information

2014-04-18/05-20

2014中国超声医学学术大会

会议地点: 北京市

联系方式: <http://www.cuda.org.cn/new/meeting>

2014-04-26/27

中华医学会临床药学会2014年全国学术会议

会议地点: 成都市

联系方式: <http://www.cncscp.org/>

2014-05-04/06

2014年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/attendees/faqs>

2014-05-16/18

2014第七届世界癌症大会

会议地点: 南京市

联系方式: <http://www.bitlifesciences.com/cancer2014/cn/meeting.asp>

2014-05-23/24

第六届药源性疾病与安全用药中国论坛-消化系统与肝病药物专题研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: adrhuiyi@126.com

2014-05-30/06-03

2014年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.asco.org/meetings/calendar-events>

2014-06-04/07

2014年第20届国际肝移植协会年会(ILTS)

会议地点: 英国

联系方式: <http://www.ilts.org/meetings/>

2014-06-09/12

2014年第47届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 以色列

联系方式: <http://www.espghan2014.org/>

2014-06-18/21

2014年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.esgar.org/files/File/ESGAR14>

2014-06-25/28

2014年世界胃肠癌大会(WGIC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://worldgicancer.com/WCGI>

2014-06-25/28

2014年第14届欧洲内窥镜手术协会国际大会(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: hdimcs@163.com

2014-06-27/28

2014中华医学会肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 上海市

联系方式: lilyjia@163.com

2014-07-26/31

2014年世界移植大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.wtc2014.org/>

2014-07-28/30

第3届国际肠胃病学与泌尿学大会

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.omicsgroup.com/gastroenterology-urology-conference-2014/registration.php>

2014-09-05/07

2014年第8届国际肝癌协会大会(ILCA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.ilca2014.org/>

2014-09-26/30

2014年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/>

2014-10-18/22

2014年第22届欧洲联合胃肠病学周(UEG)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.ueg.eu/week/past-future/future-ueg-week/>

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!

白爱平 副教授

南昌大学第一附属医院消化病研究所

白雪 副主任医师

中国人民解放军北京军区总医院普通外科

程树群 教授

第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

程英升 教授

上海交通大学附属第六人民医院放射科

崔莲花 副教授

青岛大学医学院公共卫生系

邓庆 副研究员

上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授

西安交通大学第二附属医院消化内科

杜雅菊 教授

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

冯志杰 主任医师

河北医科大学第二医院消化内科

甘华田 教授

四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授

周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

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

韩天权 教授

上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

黄缘 教授

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

英卫东 教授

安徽省立医院肝脏外科

江建新 副主任医师

贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师

青岛市市立医院消化科

李孟森 教授

海南医学院/海南省肿瘤发生和干预重点实验室

刘杰民 副主任医师

贵州省人民医院消化内镜科

刘丽江 教授

江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘占举 教授

同济大学附属上海市第十人民医院

鲁玉辉 副教授

福建中医药大学中医学院

牛英才 研究员

齐齐哈尔医学院医药科学研究所

齐清会 教授

大连医科大学附属第一医院

孙诚谊 教授

贵阳医学院附属医院院长办

谭晓冬 副教授

中国医科大学盛京医院胰腺甲状腺外科

王富春 教授

长春中医药大学

姚登福 教授

南通大学附属医院分子医学中心

阴赅宏 研究员

首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

殷正丰 教授

中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员

天津中医药大学

张宗明 教授

清华大学第一附属医院消化医学中心

《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引量、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:





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



ISSN 1009-3079

