

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 6 月 8 日 第 23 卷 第 16 期 (Volume 23 Number 16)



16/2015

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》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由507位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
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
黄杰安主任医师
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
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰焯教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授

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
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学
白松主任医师

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师
白玉作教授
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
陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云南教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
姜卫东教授
姜波健教授
金山主任医师
康春博副主任医师
孔静副教授

兰平教授

李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
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
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
宋新明教授
宋振顺教授
孙诚谊教授
孙星副教授
孙学英教授
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师

王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
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
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授

杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
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
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
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

田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
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
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师

李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娟副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 2515 胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题

王志东, 崔云甫

基础研究

- 2523 MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义

孔繁琪, 马胜超, 赵丽, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓

- 2532 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标

临床研究

- 2539 Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性

郝美玲, 李春辉

- 2549 前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用

李妮, 余菲菲, 林旭

- 2555 氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞

文献综述

- 2562 胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪

- 2568 Linifanib治疗肝癌的临床研究进展

胡凤蓉, 高帆, 祁兴顺

- 2574 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展

谭用, 毕伟, 张桂信

- 2582 肠促胰素分泌分子机制的研究进展

刘剑, 吴明昊, 高宇

研究快报

- 2588 瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉

- 2594 布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响

庞超, 胡义亭, 王玉珍

临床经验

- 2600 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素
张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂
- 2605 磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义
杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉
- 2610 慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征
庞小林, 孔春雨, 刘泉, 伏欣
- 2614 肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例
闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳
- 2619 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用
李江海, 王宏星
- 2624 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用
王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明
- 2629 质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析
丁叶舟, 刘菲, 但自力
- 2637 直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用
曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞
- 2643 手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例
马玉滨
- 2647 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性
赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 于恩达
- 2654 术前放疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响
马金国, 张冰, 常晓静
- 2660 消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素
张丽燕, 陆宇晗, 国仁秀
- 2665 针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制
徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云
- 2671 消化内镜专科护士培养方案的建立
傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君

病例报告

- 2677 原发性阑尾黏液腺癌1例
陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程华

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2015年国内国际会议预告

志谢

- I 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 2531 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2538 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
2548 《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
2573 《世界华人消化杂志》栏目设置
2593 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2599 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2609 《世界华人消化杂志》正文要求
2618 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2636 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2642 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2664 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二院普通外科. 现任哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科主任. 2002年获德国萨尔大学医学院博士学位. 承担科研课题10项, 其中国家自然科学基金面上项目2项, 教育部博士点专项基金1项. 第一或通讯作者发表学术论文近百篇, SCI收录文章24篇(最高影响因子6.67), 著作7部. 课题研究主要集中在胆道上皮细胞损伤修复的分子机制研究、肝胆恶性肿瘤炎症转化及发病机制的临床与基础研究、胰腺癌的的临床与基础研究.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 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; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 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: 13901166126

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》和《Abstracts Journals》收录.

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

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

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 16 June 8, 2015

EDITORIAL

- 2515 Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer

Wang ZD, Cui YF

BASIC RESEARCH

- 2523 Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis

Kong FQ, Ma SC, Zhao L, He YY, Liu XM, Zhou LX, Zhang H, Zhang MH, Jin SJ, Jiang YD

- 2532 Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Tang B

CLINICAL RESEARCH

- 2539 Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer

Hao ML, Li CH

- 2549 Application of recombinant
- Helicobacter pylori*
- outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent
- Helicobacter pylori*
- infection

Li N, She FF, Lin X

- 2555 Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Du YP, Song GY, Wang FJ, Ren LP, Liu YQ, Zhang YN, Qi HQ, Ding HX

REVIEW

- 2562 Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer

Wang JF, Xie Y, Hu L, Li CR, Li HL

- 2568 Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials

Hu FR, Gao F, Qi XS

- 2574 Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice

Tan Y, Bi W, Zhang GX

- 2582 Molecular mechanisms of incretin hormone secretion

Liu J, Wu MH, Gao Y

RAPID COMMUNICATION

- 2588 Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury

Wang CW, Wang L, Chen LJ, Jiang XH, Huang YH

- 2594 Effect of
- Saccharomyces boulardii*
- on endotoxemia in rats with cirrhosis

Pang C, Hu YT, Wang YZ

CLINICAL PRACTICE

- 2600 Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy
Zhang QZ, Wang YR, Yang Q, Wang XR, Wang BM
- 2605 Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy
Yang J, Yang LH, Zhao XX, Pu Y, Yang JH
- 2610 Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures
Pang XL, Kong CY, Liu Q, Fu X
- 2614 Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases
Yan PZ, Zhao LJ, Tu K, Wang F
- 2619 Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury
Li JH, Wang HX
- 2624 Application value of laparoscopic pancreatoduodenectomy
Wang JF, Huang X, Han T, Wang XM
- 2629 Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials
Ding YZ, Liu F, Dan ZL
- 2637 Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis
Cao YH, Han GS, Zhao YZ, Gu YH, Li J, Ma PF
- 2643 Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction
Ma YB
- 2647 Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer
Zhao ZY, Gao JY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Yu ED
- 2654 Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer
Ma JG, Zhang B, Chang XJ
- 2660 Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer
Zhang LY, Lu YH, Guo RX
- 2665 Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation
Xu PD, Xin Y, Zhang HX, Zhou L, Yang Y
- 2671 Training program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research
Fu ZJ, Wang X, Ji NL, Liu JJ, Ding WX, Xi HJ

CASE REPORT

- 2677 Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report
Chen XM, Peng GX, Xu ZS, Ying JQ, Cheng H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 16 June 8, 2015

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2015

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, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

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 13901166126
Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@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

© 2015 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, but 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.

胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题

王志东, 崔云甫

王志东, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科
黑龙江省哈尔滨市 150086
崔云甫, 教授, 主任医师, 主要从事肝脏、胆道、胰腺外科领域的诊疗和研究。

黑龙江省科技计划基金资助项目, No. GC12C304-1

作者贡献分布: 本文述评由王志东完成; 崔云甫审核。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科。yfcui777@hotmail.com

电话: 0451-86605113

收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-04-07

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer

Zhi-Dong Wang, Yun-Fu Cui

Zhi-Dong Wang, Yun-Fu Cui, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by: the Science and Technology Program of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2015-03-20 Revised: 2015-04-07

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

Distal pancreatic cancer is an aggressive malignancy with insidious and subtle presentation, low radical resection rate and poor prognosis. The effectiveness of treatments for this disease remains to be improved. Radical resection is the only curable treatment. Personalized therapeutic strategy with surgical resection as a core should be the standard mode for these patients, and a professional

multidisciplinary team is indispensable. Patients with borderline resectable cancers may benefit from a neoadjuvant approach by initiating chemotherapy and/or chemoradiation prior to the resection. Radical antegrade modular pancreatectomy (RAMPS) is designed to establish an operation with oncologic rationales and should be the standard radical resection mode for distal pancreatic cancer. The use of diagnostic laparoscopy can help find hepatic metastases and peritoneal dissemination to avoid an unnecessary open operation. Laparoscopic distal pancreatectomy has many advantages compared with open operation, but is only applicable to early-stage patients with small tumors. In addition, the long-term oncologic effects of this surgical procedure still need to be verified, and it should be carried out selectively. Radical distal (or left) pancreatectomy with resection of the celiac axis (DP-CAR) is proper for some patients with evidence of celiac arterial invasion and should be conducted meticulously. However, new breakthroughs in early diagnosis and genetically personalized therapy are urgently needed. We still need prospective, randomized studies in multicenter institutions to provide more evidence for the neoadjuvant approach and laparoscopic distal pancreatectomy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Distal pancreatic cancer; Borderline resectable; Laparoscopy; Neoadjuvant therapy; Multidisciplinary team; Personalized therapy; Radical antegrade modular pancreatectomy; Radical distal (or left) pancreatectomy with resection of the celiac axis

■背景资料

胰腺体尾部癌的外科治疗近年来有较快发展, 传统的诊疗观念已经不完全适合当前的发展现状。如何规范根治手术的切除范围、如何合理选择手术时机和适应证、如何正确认识新辅助治疗的价值和作用并将其与外科手术结合起来、如何合理开展腹腔镜下胰腺体尾部切除手术和扩大的根治性胰腺体尾部切除手术等问题成为当前讨论的焦点。

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

研究前沿

本文深入讨论了以下几个胰腺体尾部癌外科治疗的焦点问题: (1)根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatectomy, RAMPS)手术的合理性及其推广和应用; (2)新辅助治疗的重要意义; (3)联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)的适用范围和评价; (4)可能切除患者的处理方法和重要意义; (5)腹腔镜手术在胰腺体尾部癌治疗中的地位和作用。

Wang ZD, Cui YF. Several key issues in surgical treatment of distal pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2515-2522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2515>

摘要

胰腺体尾部癌症状隐匿, 恶性程度高, 切除率低, 预后差, 整体治疗有待提高。外科手术是唯一可能治愈的手段, 手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为标准模式。“可能切除”患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术有助于提高R0切除率, 改善预后。根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatectomy, RAMPS)手术符合肿瘤切除原则, 有望成为标准的根治手术方式。腹腔镜探查术能够发现肝转移和腹腔播散, 避免不必要的开腹手术。腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术与开腹手术相比有诸多优势, 但仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 肿瘤学方面的远期效果仍需验证, 建议有选择地开展。联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)适合于肝总动脉或腹腔干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展。胰腺体尾部癌在早期诊断、分子水平个体化治疗方面需要突破, 新辅助治疗和腹腔镜手术的开展需要进一步多中心联合前瞻实验研究提供循证证据支持。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺体尾部癌; 可能切除; 腹腔镜手术; 新辅助治疗; 多学科协作; 个体化治疗; 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术; 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术

核心提示: 手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为治疗胰腺体尾部癌的标准模式。“可能切除”患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术。根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatectomy)应该成为标准的手术方式。腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 建议有选择地开展。联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis)适合于肝总动脉或腹腔干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展。

王志东, 崔云甫. 胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2515-2522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2515>

0 引言

胰腺导管腺癌作为一种症状隐匿、进展快速、恶性程度极高的消化系恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内有上升趋势, 根据美国2012年统计, 其发病率位于所有肿瘤第6位, 致死率已经上升至所有肿瘤的第4位, 5年生存率不足5%。特别是发生于胰腺体尾部的导管腺癌, 因其缺乏特异症状, 难以在早期发现, 外科手术切除率仅10%-20%, 即便是接受手术, 其5年生存率也仅为15%-20%^[1-3]。可喜的是近年来新技术和新理念不断涌现, 更精细的计算机断层扫描(computed tomography, CT)成像技术、内镜超声和针刺活检技术、各种肿瘤标志物的联合检测、腹腔镜探查以及对高危人群的筛查使肿瘤可以更早被发现; 多学科协作(multidisciplinary team, MDT)模式使肿瘤患者的诊断和治疗更趋合理; 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(radical antegrade modular pancreatectomy, RAMPS)、联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(radical distal or left pancreatectomy with resection of the celiac axis, DP-CAR)、腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术等一系列新手术方式的出现以及新辅助治疗的开展都在一定程度上给胰腺体尾部癌患者带来新的希望^[4]。

技术和理念的快速进步带给医生更多选择的同时也带来了一些困惑和疑问, 诸如: 患者是否适合手术? 何时选择手术? 选择何种手术? 如何将手术与其他治疗方法结合起来? 对于这些问题, 无论是学科之间还是外科医生内部仍缺乏统一的认识。鉴于此, 本文就目前胰腺体尾部癌外科治疗领域的一些焦点问题评述如下。

1 适合当前胰腺体尾部癌的总治疗策略应该是以手术治疗为核心的、多学科协作下的、个体化的治疗模式

手术治疗是唯一可能治愈胰腺癌的手段, 只要存在根治性切除的可能, 必然应该考虑手术治疗, 因此所有的诊疗计划必须围绕患者是否适

合手术这一核心来进行. 但需要注意的是手术治疗是一把“双刃剑”, 因此选择手术必须同时考虑到患者的整体状态、肿瘤进展程度、肿瘤生物学行为的特点、具体手术方式的选择和必要的配合治疗手段等诸多因素. 外科医生要做到“有所为, 有所不为”才是科学的态度.

恶性肿瘤的治疗发展到今天, 没有一种治疗方法适合所有患者, MDT的模式能够提供充分的考量和完善的治疗策略, 避免夸大或者忽略某种治疗对患者的作用, 是发展的必然趋势^[5,6]. 经过合理的综合治疗不但可以改善预后, 提高生存质量, 还可以使本来不适合切除的患者实现肿瘤根治性切除. 一个合理的诊疗小组至少应该包括胰腺外科医生、消化内科医生、病理科医生、影像科医生、肿瘤科医生. 至于具体的运作模式, 考虑到我国和西方社会的诸多差异, 完全照搬西方发达国家的协作模式未必适合. 在实践过程中逐渐摸索才能制订出适合我们当前实际情况的模式来.

癌症基因和分子生物学的研究已经证明恶性肿瘤具有高度异质性, 同一种治疗方法对不同的患者而言其效果有很大差异, 即使是同一个患者, 其肿瘤在不同发展阶段对某种治疗方法的反应也有很大不同. 因此有针对性的制定个体化的治疗方案最有可能实现治疗效果的最大化. 大数据时代, 运用癌症生物信息学技术对海量数据的分析, 可根据肿瘤细胞的不同特点将肿瘤划分为不同亚型, 从而选择最佳治疗手段.

2 重视“可能切除”患者的合理治疗

胰腺体尾部癌发现一般较晚, 如果确诊时发现同时有远处转移(M1), 就不再适合根治性手术. 但是临床实际情况是有相当数量患者仅是肿瘤局部与血管关系密切, 并未发现同时存在远处转移. 此类型患者被称为“胰腺癌局部进展期”(locally advanced pancreatic cancer, LAPC). 研究^[7]认为此种类型的胰腺癌其肿瘤细胞的表型往往属于上皮类型的(the epithelial cell type), 与早期出现转移的间质化表型(the mesenchymal phenotype)的肿瘤预后相比要偏好一些. 此类患者的治疗既不同于出现远处转移的患者, 也不同于无血管侵犯的可切除患者. 鉴于此类型患者所占比例较大(约40%), 同时治疗策略又比较复杂, 因此正确处理显得至关重要^[8].

既往曾认为伴有血管侵犯的患者就不适合根治性手术治疗, 但随着技术进步, 越来越多的文献报道^[9-13]显示合并血管切除, 特别是合并静脉切除是安全的、可以接受的. 这使得LAPC中部分患者可以达到R0切除的要求, 这部分患者根据术前影像学检查发现有血管侵犯但并不能完全排除手术切除的可能, 被称为“可能切除”类型(borderline resectable). 对于这类患者的确认目前已经有了统一的标准: (1)无远处转移; (2)肠系膜上静脉或门静脉局限受累, 狭窄、扭曲或闭塞, 但其远近端正常, 可切除重建; (3)肿瘤包裹胃十二指肠动脉或肝动脉局限性包裹, 但未浸润至腹腔动脉干; (4)肿瘤紧贴肠系膜上动脉, 但未超过180度. 肿瘤包绕胃十二指肠动脉或局限累及肝总动脉, 如后者可切除重建, 视为可能切除. 肠系膜上动脉受累如>180度, 则视为不可切除. 腹腔干受累如>180度, 亦为不可切除^[8].

对于“可能切除”患者的治疗策略目前存在争议, 其焦点在于直接手术治疗还是先新辅助治疗, 再根据治疗后的反应有选择地进行手术治疗. 新辅助治疗的优势^[14]在于: (1)减小瘤体或使肿瘤降期, 增加阴性切缘概率; (2)新辅助治疗期间评估肿瘤的生物学行为, 如出现远处转移或肿瘤局部进展, 则不选择手术治疗, 此部分患者即使直接手术, 因生物学行为恶劣, 亦难以获益; (3)术后患者如有手术并发症, 相当长时间内不能实施化疗, 而术前患者多有较好的药物耐受性; (4)手术可使术野内解剖结构改变, 破坏血管供应, 局部氧浓度下降, 影响到术后放化疗的敏感性, 使效力下降, 而术前进行可避免上述不足; (5)及早控制潜在的微转移灶. 由于直接手术治疗, 面临着R0切除率降低的风险, 而且众多文献报道^[15-19]认为新辅助治疗能够提高R0切除率和延长生存时间. 因此虽然缺乏高等级循证医学证据, 对于可能切除的胰腺体尾部癌患者仍推荐先进行新辅助治疗为宜^[8,20-23].

3 RAMPS手术和传统术式的比较

传统的胰腺体尾部癌切除方式是从胰腺体尾部病变切除术演变而来的, 采用的是从左向右的方式, 先游离脾脏, 再顺势游离胰腺体尾部, 最后切断胰腺, 移除病变. 其目的只是单纯的病变切除, 从手术设计层面来讲并没有遵循肿

■相关报道
按照Strasberg本人所言: “RAMPS手术不是扩大的根治性手术, 而是按照胰头癌根治标准而设计的胰腺体尾部癌的根治手术”.

■ 创新盘点

本文提出以下主要观点: (1) 手术治疗为核心的多学科协作的个体化治疗策略应该成为治疗胰腺体尾部癌的标准模式; (2) “可能切除”患者先接受新辅助治疗, 再判断是否手术有助于提高R0切除率, 改善预后; (3) RAMPS手术符合肿瘤切除原则, 应该成为标准的根治手术方式; (4) 腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术仅限于肿瘤体积较小的早期患者, 建议有选择地开展; (5) DP-CAR适合于肝总动脉或腹干受侵犯但仍有条件切除的患者, 需谨慎开展。

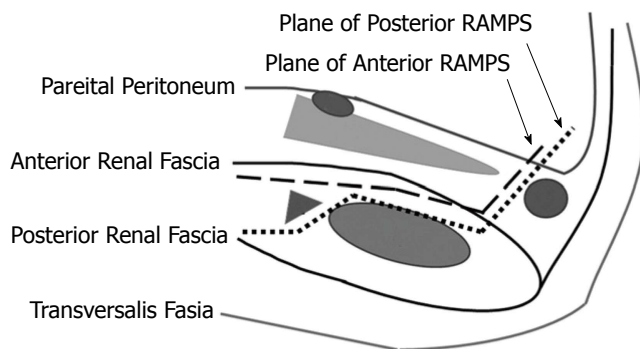


图1 RAMPS手术浅层模式和深层模式的腹膜后解剖层面示意图(Mitchem等^[25]2012). RAMPS: 根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术。

瘤的根治性切除原则。因此, 这种手术方式存在如下不足: (1) 腹膜后解剖层面过浅, 大多在肾前筋膜之前, 难以保证切缘阴性; (2) 自左至右的游离顺序使肿瘤的供血血管和淋巴管网最后才被控制, 存在术中播散可能; (3) 淋巴结清扫未包括所有N1淋巴结(多数仅包含N11、N10、N18)。

随着肿瘤治疗观念的进步, 20世纪90年代以后胰腺体尾部癌手术出现了一些术式的改进, 其中以美国著名胰腺外科医生Strasberg等^[24]在1999年提出的“RAMPS”最具影响力。

RAMPS手术采用自右至左的方法, 首先切断胰腺颈部, 根部结扎切断脾动静脉, 清除腹干(N9)和肠系膜上动脉左侧淋巴结(N14), 然后沿左肾静脉表面向左完整切除包含胰腺体尾部、脾脏和左侧肾前筋膜在内的整块组织。这种手术方式又根据术前影像学提示肿瘤是否突破胰腺后缘而分成“浅层”(anterior RAMPS)“深层”(posterior RAMPS)两种模式, 如图1所示^[25]。

浅层模式指腹膜后解剖层面位于肾前筋膜后方, 左肾静脉和左肾上腺静脉前方, 而深层模式指解剖层面位于Grotz筋膜后方、膈肌脚和腹后壁肌肉前方, 切除范围包含左侧肾上腺和其周围软组织。这一术式的主要目的: (1) 按照肿瘤根治切除的要求力求切缘阴性; (2) 清除所有N1淋巴结, 其理论依据来自于O'Morchoe^[26]关于胰腺癌淋巴回流途径的研究。按照Strasberg本人所言: “RAMPS手术只是按照胰头癌根治手术的标准而施行的胰腺体尾部癌根治术, 而非扩大的根治术”^[21]。

从1999年开始, Strasberg的团队陆续发表3篇有关RAMPS手术效果的回顾性分析报道^[24,25,27]。最近一篇发表于2012年^[21], 总结了

1999-2008年单中心共47例RAMPS手术患者的远期疗效。根据其报道围手术期死亡率(30 d)为0%, R0切除率为81%, 平均淋巴结获取数为15个/例, 中位生存时间(median survival)为26 mo, 5年生存率达到35.5%。根据他本人在2014年第三届国际肝胆胰和微创外科大会上的报道, 最新病例数达到78例, R0切除率达到93.6%, 平均淋巴结获取数达到20个/例, 上述结果相比传统术式均有较大幅度改善。其他国家和地区(日本、韩国、欧洲)也陆续有按照RAMPS原则施行开腹或腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术的报道, 其结果与Strasberg本人报道数据近似^[22,23,28-31]。Shimada等^[32]则实行了范围更为扩大的手术方式, 淋巴结清扫范围包括N16, 但其预后与RAMPS相比并无显著差异。

RAMPS手术发展迅速, 因其理论上的合理性和令人鼓舞的实际效果而逐渐被胰腺外科学界主流接受和认可, 有成为标准术式的趋势。因以往文献皆回顾性研究, 大宗随机对照试验又难以实现, 使这种术式仍缺乏循证证据。另外, 有关N9、N14淋巴结是否必须清除目前仍存在争议, 如果肿瘤位于胰腺体部仍倾向于清除上述淋巴结为佳。

4 腹腔镜手术的地位和作用

4.1 腹腔镜探查术的必要性 胰腺体尾部癌症状隐匿, 恶性程度高, 易于出现早期肝转移和腹腔播散, 术前影像学检查难以发现, 导致很多患者术中才发现肿瘤不可切除。术前应用腹腔镜探查结合术中超声可以发现早期肝脏转移和腹膜播散, 避免不必要的开腹手术。这方面的报道较多, 如: Catheline等^[33]报道55例胰腺癌患者中, 10例腹膜转移的病例全部经腹腔镜探查发现, 而B超只提示1例, CT未发现; 6例肝

脏转移灶<1 cm的病例, 腹腔镜探查发现3例, 而B超和CT全部漏诊。Reddy等^[34]对109例胰腺癌患者进行了回顾性分析, 其中45例出现转移, 术前CT只提示10例肝脏转移, 而腹腔镜探查发现了另外的29例, 在98例CT考虑可切除的患者中, 腹腔镜探查使29例(29.6%)患者避免了不必要的开腹手术。White等^[35]对1045例患者的回顾性分析研究表明, CT判断可切除的胰腺癌患者中有14%经腹腔镜探查证实不可切除。牟一平等^[36]报道19例腹腔镜探查确诊为胰腺恶性肿瘤患者, 4例发现已有远处转移, 避免了不必要的开腹, 另15例腹腔镜探查提示可切除者均接受开腹手术, 其中2例未能切除(术中超声证实肠系膜血管被肿瘤包绕), 余13例均行根治性切除。腹腔镜探查在评估胰腺癌不可切除性的敏感性为75%, 特异性为100%, 阳性预测值为100%, 阴性预测值为83.3%。

因此, 对于术前认为可能伴有腹腔播散或肝转移的患者, 建议在根治手术之前常规腹腔镜探查, 如: 原发肿瘤>3 cm, 近期明显体质量减轻, 影像学显示肿瘤可切除性存疑, CA19-9水平显著升高等都是适应证^[37]。

4.2 腹腔镜下胰腺体尾部癌根治术 随着腹腔镜技术和机器人手术在全球范围内广泛开展和技术的不断进步, 一方面, 几乎所有传统的胰腺外科手术均已实现腹腔镜下操作, 甚至包括复杂的血管切除重建手术; 另一方面, 随着胃癌、食道癌、结直肠癌、肝癌等一系列恶性肿瘤逐渐实现腹腔镜下切除并获得广泛认可。胰腺癌, 特别是胰腺体尾部癌的腹腔镜下切除是否也可以达到同样效果甚至比开腹手术更有优势成为一个令人关注的焦点问题。

近几年一系列文献报道^[38-42]结果显示: 腹腔镜下按照RAMPS原则施行胰腺体尾部癌根治术已经在多个国家和地区开展, 积累了相当数量的病例并显示出一定优势。比如: 更短的禁食时间和住院时间、更少的出血量、患者早期离床活动等。术后的一些重要指标如: 死亡率、并发症发生率、R0切除率、淋巴结清除数等均与开腹手术相当。

虽然技术上可行, 但考虑到操作的复杂性和肿瘤根治的要求, 大部分开展腹腔镜下RAMPS手术的中心目前仍只限于施行anterior RAMPS, 而且对于患者的选择十分严格。具体的选择标准包括^[43]: (1)肿瘤局限于胰腺轮廓内;

(2)左肾和肾上腺与胰腺之间的筋膜完整, 未受侵犯; (3)肿瘤与腹腔干或肠系膜上动脉有1-2 cm的距离, 大部分的肿瘤直径都在3 cm以内。

根据现有的文献报道, 符合上述标准的相对早期的胰腺体尾部癌施行腹腔镜下根治性切除和开腹手术相比在肿瘤根治方面未发现有明显差异, 同时又具有微创手术的诸多优势, 受到许多外科医生的推崇。这方面国内外的病例积累很快, 预计将会很快达到一定规模。届时大样本随机对照试验结果将会提供更加令人信服的循证证据。对于不符合上述标准的可切除病例, 仍以开腹RAMPS手术为宜。预计短期内腹腔镜手术和开腹手术孰优孰劣的争议仍将继续, 根据肿瘤的具体条件来选择手术方式才是最合理的。

5 DP-CAR为代表的扩大根治术

1953年加拿大外科医生Appleby^[44]在给1例胃癌患者施行手术过程中, 首次联合切除了腹腔干并且未予重建。其理论依据是肝脏供血可以通过肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)经胰腺头部血管弓至胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)来提供。随后的10年间, 他共积累了19例同样类型的手术并撰文发表^[45]。此后业内将此种为了根治性切除肿瘤而联合切除腹腔干及其周围淋巴组织而不重建动脉的手术命名为“Appleby”手术。随着医学发展, 此种手术被越来越多应用于胰腺体尾部癌的治疗, 也因此被称为联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术, 简称为DP-CAR, 如图2所示^[21]。

DP-CAR的手术过程类似于扩大的深层模式的RAMPS, 不同的是自根部切断腹腔干, 同时在GDA分出之前切断肝总动脉, 腹腔干与肝总动脉旁神经和淋巴组织连同远端胰腺组织整块切除。其切除范围应该包括胰腺体尾部及脾脏、腹腔干、肝总动脉、胃左动脉及腹腔神经丛和神经节、肠系膜上动脉左侧神经丛、上述动脉周围的淋巴组织、左肾上腺、左肾静脉上方腹膜后脂肪组织、Gerota筋膜、肠系膜下静脉。还可能包括同时切除的部分门静脉、肠系膜上静脉、结肠及其系膜、部分胃或小肠^[21]。

由于适合病例少见, 现有文献报道DP-CAR均为少量病例的回顾性研究^[46-51]。根据这

应用要点

本文深入讨论了胰腺体尾部癌外科治疗的焦点问题, 提出了具有指导和借鉴作用的观点和证据, 有助于解决临床胰腺外科医生和相关专业医生对于胰腺体尾部癌的诊疗过程中的诸多疑惑, 也有助于提高年轻医生对于胰腺体尾部癌的认识。

■名词解释

根治性顺行胰腺体尾部癌整体切除术(RAMPS): 是按照肿瘤根治切除要求, 特别是追求胰腺后方切缘阴性而设计的胰腺体尾部癌根治性切除手术; 联合腹腔干切除的根治性远端胰腺癌切除术(DP-CAR): 是针对具备根治切除条件但肿瘤侵犯肝总动脉和/或腹腔干的胰腺癌患者而设计的联合切除血管的扩大根治手术。

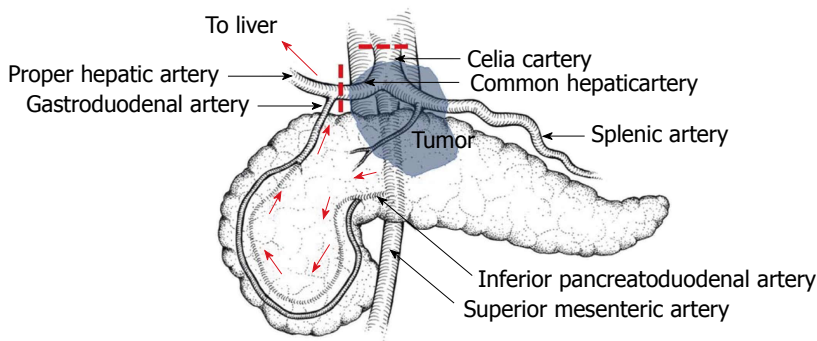


图 2 DP-CAR手术原理示意图(Strasberg等^[21]2012).

些文献报道, DP-CAR术后并发症发生率、手术死亡率与未联合切除腹腔干的胰腺体尾部癌根治术相比并无显著上升, 同时中位生存时间较未接受手术者显著延长。为了减少术后肝脏缺血的风险, 大部分术者采用术前肝总动脉栓塞的方法提前建立侧枝循环, 进一步提高了手术的安全性。DP-CAR术后最常见的问题是胃缺血和胰痿, 肝脏缺血表现并不常见。

虽然目前报道的文献均证实DP-CAR是一种安全可行的手术方式, 但作为一种扩大范围的根治性手术, 考虑到操作的复杂性和可能的严重后果, DP-CAR的施行必须满足如下条件: (1)术前影像学提示腹腔干被肿瘤包绕侵犯且GDA、SMA能够保全; (2)联合切除腹腔干能够实现肿瘤的R0切除; (3)术中试行阻断肝总动脉后肝固有动脉搏动良好。

文献所积累病例数量有限, 在大规模随机对照试验难以实现的情况下, DP-CAR的开展应该由有丰富胰腺手术经验的外科医生在严格选择病例的前提下谨慎施行。

6 结论

根治性手术仍是胰体尾癌患者获得长期生存的唯一途径, 以手术为核心的MDT下的个体化治疗策略是胰体尾癌患者的最佳选择。RAMPS手术应该成为根治性手术的标准, 而术前腹腔镜下探查可以避免一些不必要的开腹手术。随着早期诊断病例的增多, 腹腔镜下根治性手术的开展将会更加普及。对于可能切除的患者, 新辅助治疗有助于进一步筛选适合手术的病例, 建议有条件的治疗中心积极开展。DP-CAR为少数患者提供根治性切除的机会, 延长生存时间, 可以考虑谨慎开展。如何早期诊断仍然是提高患者生存率的关键因素; 进一步规范 and 统一治疗策略, 积极推进MDT有助于

改善目前治疗的各自为政的混乱状态; 病理标本处理程序的标准化急需改善和提高, 尤其是切缘的准确标识能够提高R0切除的可信度, 使文献数据具有可比性; 分子生物学和癌症信息学的快速发展则将给我们带来更多的希望。

7 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell* 2012; 148: 21-23 [PMID: 22265397 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021]
- 3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- 4 Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1736-1744 [PMID: 19387741 DOI: 10.1245/s10434-009-0416-6]
- 5 Hosein PJ, Macintyre J, Kawamura C, Maldonado JC, Ernani V, Loaiza-Bonilla A, Narayanan G, Ribeiro A, Portelance L, Merchan JR, Levi JU, Rocha-Lima CM. A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 199 [PMID: 22642850 DOI: 10.1186/1471-2407-12-199]
- 6 Pawlik TM, Laheru D, Hruban RH, Coleman J, Wolfgang CL, Campbell K, Ali S, Fishman EK, Schulick RD, Herman JM. Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2081-2088 [PMID: 18461404 DOI: 10.1245/s10434-008-9929-7]
- 7 Schneider G, Hamacher R, Eser S, Friess H, Schmid RM, Saur D. Molecular biology of pancreatic cancer--new aspects and targets. *Anticancer Res* 2008; 28: 1541-1550 [PMID: 18630509]
- 8 杨尹默. 可能切除的胰腺癌外科治疗争议与共识. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3819-3821
- 9 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, Gomez HF, Sun CC, Crane CH, Wolff RA, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival

- duration. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 935-949; discussion 949-950 [PMID: 15585381 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.046]
- 10 Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg* 1996; 223: 154-162 [PMID: 8597509 DOI: 10.1097/00000658-199602000-00007]
 - 11 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004; 28: 602-608 [PMID: 15366753 DOI: 10.1007/s00268-004-7250-6]
 - 12 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 882-893 [PMID: 22064622 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299]
 - 13 Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, Sgourakis G, Yekebas EF, Izbicki JR. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92 [PMID: 21136564 DOI: 10.1002/bjs.7270]
 - 14 Goodman KA, Hajj C. Role of radiation therapy in the management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 86-96 [PMID: 22532174 DOI: 10.1002/jso.23137]
 - 15 Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, Vauthey JN, Abdalla EK, Crane CH, Wolff RA, Varadhachary GR, Hwang RF. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833-846; discussion 846-848 [PMID: 18471707 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020]
 - 16 Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, Niederhuber J, Bastidas JA. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 27-35 [PMID: 11309645 DOI: 10.1016/S1091-255X(01)80010-X]
 - 17 Small W, Berlin J, Freedman GM, Lawrence T, Talamonti MS, Mulcahy MF, Chakravarthy AB, Konski AA, Zalupski MM, Philip PA, Kinsella TJ, Merchant NB, Hoffman JP, Benson AB, Nicol S, Xu RM, Gill JF, McGinn CJ. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 942-947 [PMID: 18281668 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9014]
 - 18 Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, Walters DM, Weiss GR, de Lange EE, Rich TA, Adams RB, Bauer TW. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 619-627 [PMID: 21213060 DOI: 10.1245/s10434-010-1456-7]
 - 19 Patel M, Hoffe S, Malafa M, Hodul P, Klapman J, Centeno B, Kim J, Helm J, Valone T, Springett G. Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 155-161 [PMID: 21520097 DOI: 10.1002/jso.21954]
 - 20 张太平, 肖剑春, 赵玉沛. 胰体尾癌的规范化治疗. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 6-10
 - 21 Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J* 2012; 18: 562-570 [PMID: 23187843 DOI: 10.1097/PPO.0b013e31827596c5]
 - 22 Chang YR, Han SS, Park SJ, Lee SD, Yoo TS, Kim YK, Kim TH, Woo SM, Lee WJ, Hong EK. Surgical outcome of pancreatic cancer using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5595-5600 [PMID: 23112553 DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5595]
 - 23 Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H, Makino I, Miyashita T, Terakawa H, Nakanuma S, Hayashi H, Takamura H, Ohta T. A modification of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the left pancreas: significance of en bloc resection including the anterior renal fascia. *World J Surg* 2014; 38: 2448-2454 [PMID: 24752361 DOI: 10.1007/s00268-014-2572-5]
 - 24 Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 2003; 133: 521-527 [PMID: 12773980 DOI: 10.1067/msy.2003.146]
 - 25 Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 46-52 [PMID: 22192922 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.10.008]
 - 26 O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech* 1997; 37: 456-477 [PMID: 9220424 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<456::AID-JEMT9>3.0.CO;2-B]
 - 27 Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 244-249 [PMID: 17254928 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.002]
 - 28 Rosso E, Langella S, Addeo P, Nobili C, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Bachellier P. A safe technique for radical antegrade modular pancreatosplenectomy with venous resection for pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2013; 217: e35-e39 [PMID: 24045139 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.007]
 - 29 Park HJ, You DD, Choi DW, Heo JS, Choi SH. Role of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg* 2014; 38: 186-193 [PMID: 24166024 DOI: 10.1007/s00268-013-2254-8]
 - 30 Kang CM, Kim DH, Lee WJ. Ten years of experience with resection of left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma: evolution and initial experience to a laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2010; 24: 1533-1541 [PMID: 20054579 DOI: 10.1007/s00464-009-0806-7]
 - 31 Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Seki M, Katori M, Kato Y, Sakamoto Y, Kokudo N, Yamaguchi T. Improved survival of left-sided pancreas cancer after surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 530-536

同行评价

本文综合了国内外文献,就胰腺体尾部癌外科治疗的多个关键问题进行了探讨,对手术的进一步改进有良好的参考价值。

- [PMID: 20363769 DOI: 10.1093/jco/hyq015]
- 32 Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139: 288-295 [PMID: 16546491 DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.004]
 - 33 Catheline JM, Turner R, Rizk N, Barrat C, Champault G. The use of diagnostic laparoscopy supported by laparoscopic ultrasonography in the assessment of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 1999; 13: 239-245 [PMID: 10064755 DOI: 10.1007/s004649900954]
 - 34 Reddy KR, Levi J, Livingstone A, Jeffers L, Molina E, Kligerman S, Bernstein D, Kodali VP, Schiff ER. Experience with staging laparoscopy in pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 498-503 [PMID: 10202066 DOI: 10.1016/S0016-5107(99)70050-7]
 - 35 White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jamagin W, Fong Y, Conlon K, Brennan M, Allen P. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 445-450 [PMID: 18308214 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.021]
 - 36 牟一平, 严加费. 腹腔镜手术治疗胰体尾癌. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 14-16
 - 37 Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 325-337 [PMID: 11260096 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01695.x]
 - 38 Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, Weber SM, Bentrem DJ, Gillespie TW, Sellers JB, Merchant NB, Scoggins CR, Martin RC, Kim HJ, Ahmad S, Cho CS, Parikh AA, Chu CK, Hamilton NA, Doyle CJ, Pinchot S, Hayman A, McClaine R, Nakeeb A, Staley CA, McMasters KM, Lillemoe KD. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 779-785, 786-787 [PMID: 20421049]
 - 39 Magge D, Gooding W, Choudry H, Steve J, Steel J, Zureikat A, Krasinskas A, Daouadi M, Lee KK, Hughes SJ, Zeh HJ, Moser AJ. Comparative effectiveness of minimally invasive and open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2013; 148: 525-531 [PMID: 23426503 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1673]
 - 40 Marangos IP, Buanes T, Røsok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Grzyb K, Villanger O, Mathisen Ø, Gladhaug IP, Edwin B. Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. *Surgery* 2012; 151: 717-723 [PMID: 22284762 DOI: 10.1016/j.surg.2011.12.016]
 - 41 DiNorcia J, Schroepe BA, Lee MK, Reavey PL, Rosen SJ, Lee JA, Chabot JA, Allendorf JD. Laparoscopic distal pancreatectomy offers shorter hospital stays with fewer complications. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1804-1812 [PMID: 20589446 DOI: 10.1007/s11605-010-1264-1]
 - 42 Kim J, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Ahn KS, Kwon Y. Outcomes of the patients who were postoperatively diagnosed as malignancy after laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 467-470 [PMID: 23047395 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182632833]
 - 43 Kang CM, Lee SH, Lee WJ. Minimally invasive radical pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2343-2351 [PMID: 24605031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2343]
 - 44 Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707 [PMID: 13059764]
 - 45 Appleby LH. Removal of the celiac axis in gastrectomy for carcinoma of the stomach in selected cases: a ten-year assessment. *J Int Coll Surg* 1960; 34: 143-147 [PMID: 13793980]
 - 46 Tanaka E, Hirano S, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Shichinohe T. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 141-147 [PMID: 22076669 DOI: 10.1007/s00534-011-0473-7]
 - 47 Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Hamaguchi K, Hayakawa N. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 15-21 [PMID: 9387020 DOI: 10.1007/BF02803900]
 - 48 Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 101-106 [PMID: 12684805 DOI: 10.1007/s00423-003-0375-5]
 - 49 Kondo S, Katoh H, Shimizu T, Omi M, Hirano S, Ambo Y, Okushiba S, Morikawa T. Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1447-1449 [PMID: 11100373]
 - 50 Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51 [PMID: 17592290 DOI: 10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a]
 - 51 Takada M, Kondo S, Hirano S, Miura T. [Indications for and postoperative problems of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2011; 112: 177-181 [PMID: 21688461]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义

孔繁琪, 马胜超, 赵丽, 和 杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓

孔繁琪, 和 杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张鸣号, 姜怡邓, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系 宁夏回族自治区银川市 750004

马胜超, 四川大学基础医学与法医学院 四川省成都市 610065
 赵丽, 张辉, 宁夏医科大学检验学院临床检验诊断学教研室 宁夏回族自治区银川市 750004

金少举, 宁夏医科大学药学院 宁夏回族自治区银川市 750004

孔繁琪, 在读硕士, 主要从事心血管病理生理的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460121, 81360073, 81360053

作者贡献分布: 此课题由姜怡邓、张鸣号及金少举共同设计; 实验由孔繁琪、赵丽及和 杨杨完成; 数据整理与分析由刘现梅、张辉及周龙霞完成; 论文撰写由孔繁琪、马胜超及姜怡邓完成; 实验监督由张鸣号完成

通讯作者: 姜怡邓, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系. jwcjyd@163.com

电话: 0951-6980998

收稿日期: 2015-03-29 修回日期: 2015-04-19

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Medicine College, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. jwcjyd@163.com

Received: 2015-03-29 Revised: 2015-04-19

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To study the role of the mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1) gene in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis.

METHODS: Five-week-old C57BL/6J mice of SPF grade were divided into four groups: a normal control group, an ApoE^{-/-} group, a high methionine diet group, and an intervention group ($n = 12$ each). In the normal control group, normal mice were fed a normal diet. In the ApoE^{-/-} group, male ApoE^{-/-} mice were fed a normal diet. In the high methionine diet group, male ApoE^{-/-} mice were fed a high methionine diet. In the intervention group, male ApoE^{-/-} mice were fed a high methionine diet plus folic acid and vitamin B₁₂. Transmission electron microscopy and DAPI staining were used to determine the level of apoptosis in hepatic tissue. qRT-PCR and Western blot were used to determine the expression of MST1. Hepatocytes were then cultured in the presence or absence of homocysteine (100 μ mol/L) alone or 100 μ mol/L homocysteine plus folic acid and vitamin B₁₂; flow cytometry was used to determine the level of hepatocytes apoptosis, and the expression of MST1 was detected by qRT-PCR and Western blot.

RESULTS: After the mice were fed for 14 wk, serum homocysteine level in the high

■背景资料

肝细胞凋亡是造成肝脏损伤和肝脏疾病最基本的中心环节。高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)可导致哺乳动物的多种细胞发生细胞凋亡。MST1是体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 可能控制着细胞的增殖与凋亡。故阐明HHcy与MST1间的关系, 可能会对纠正HHcy所致的肝细胞凋亡有关键作用。

■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis

Fan-Qi Kong, Sheng-Chao Ma, Li Zhao, Yang-Yang He, Xian-Mei Liu, Long-Xia Zhou, Hui Zhang, Ming-Hao Zhang, Shao-Ju Jin, Yi-Deng Jiang

Fan-Qi Kong, Yang-Yang He, Xian-Mei Liu, Long-Xia Zhou, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Preclinical Medicine College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China
 Sheng-Chao Ma, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610065, Sichuan Province, China

Li Zhao, Hui Zhang, Inspection College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Shao-Ju Jin, Pharmacy College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460121, 81360073, 81360053

Correspondence to: Yi-Deng Jiang, Professor, Preclinical

■ 研发前沿

目前对于Hcy介导肝细胞凋亡的研究热点主要集中在凋亡相关蛋白等的变化、分子机制, 研究重点在于Hcy怎样调控凋亡相关蛋白的表达及相关通路, 这也是待进一步研究和揭示的问题。

methionine diet group was 2.3 and 1.9 times as high as that in the normal control group and the ApoE^{-/-} group ($P < 0.01$), respectively. Serum homocysteine level in the intervention group was 28% lower than that in the high methionine diet group ($P < 0.01$). These findings suggest that the model was successfully established. Electron microscopy showed that in the high methionine diet group, there were chromosome swelling or condensation, mitochondrial swelling, marked endoplasmic reticulum swelling and break, which suggested the trend of cell apoptosis in hepatic tissue. Compared with the normal control group and ApoE^{-/-} group, hepatic apoptosis level in the high methionine diet group was higher. However, hepatic apoptosis level in the intervention group was lower than that in the high methionine diet group. Compared with the normal control group and ApoE^{-/-} group, the expression of MST1 mRNA and protein in hepatic tissue in the high methionine diet group was upregulated ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); however, MST1 expression in the intervention group was significantly lower than that in the high methionine diet group ($P < 0.05$). *In vitro*, compared with the normal control group, hepatocytes apoptosis level in the homocysteine alone group was significantly higher ($P < 0.01$); however, hepatocytes apoptosis level in the intervention group was significantly lower than that in the homocysteine alone group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, the expression of MST1 mRNA and protein in the homocysteine alone group was upregulated ($P < 0.01$); however, MST1 expression in the intervention group was significantly lower than that in the homocysteine alone group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MST1 expression is upregulated in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis, and folic acid and vitamin B₁₂ can suppress the up-regulation of MST1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Homocysteine; Hepatocyte apoptosis; Mammalian sterile 20-like kinase 1; Folic acid; Vitamin B₁₂

Kong FQ, Ma SC, Zhao L, He YY, Liu XM, Zhou LX, Zhang H, Zhang MH, Jin SJ, Jiang YD. Significance of expression of MST1 in homocysteine-induced hepatocyte apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

2015; 23(16): 2523-2531 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2523.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2523>

摘要

目的: 探讨MST1(mammalian sterile 20-like kinase 1)在同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)促肝细胞凋亡中的作用。

方法: 动物水平: 实验分为4组, 每组12只小鼠。正常对照组: 5周龄♂鼠(SPF级C57BL/6J)饲以普通饮食; ApoE^{-/-}对照组: 5周龄♂纯合子ApoE^{-/-}鼠饲以普通饮食; ApoE^{-/-}高蛋白组: 5周龄♂纯合子ApoE^{-/-}鼠饲以高蛋白饮食(普通饮食中加入1.7%蛋氨酸); ApoE^{-/-}叶酸和维生素B₁₂干预组: 5周龄♂纯合子ApoE^{-/-}鼠饲以高蛋白饮食加0.006%叶酸和0.0004%维生素B₁₂。喂养14 wk后, 全自动生化分析仪测定血清Hcy水平; 透射电镜、DAPI染色观察肝组织凋亡情况; 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及Western blot分别检测MST1 mRNA和蛋白表达水平。细胞水平: 分为3组: 正常对照组(0 μmol/L Hcy); 高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)组(100 μmol/L Hcy); 干预组(100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B₁₂)。干预肝细胞48 h。AnnexinV-FITC/PI双标记流式细胞术检测肝细胞凋亡水平的变化; 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及Western blot分别检测MST1 mRNA和蛋白表达水平。

结果: 动物水平: (1)各组小鼠喂养20 wk后, 测定血清Hcy水平, ApoE^{-/-}高蛋白组血清Hcy水平分别是正常对照组和ApoE^{-/-}对照组的2.3倍和1.9倍($P < 0.01$)。干预组血清Hcy水平较ApoE^{-/-}高蛋白组降低28%($P < 0.01$), 提示造HHcy模型成功; (2)电镜结果显示, ApoE^{-/-}高蛋白组小鼠肝细胞出现凋亡的倾向, 染色质凝聚浓缩或边缘化, 线粒体肿胀或浓缩、嵴断裂或变短, 粗面内质网和滑面内质网明显肿胀、断裂、连贯性破坏、核糖体脱落, 糖原溶解; (3)DAPI染色后观察, 正常对照组和ApoE^{-/-}对照组中细胞核大小均一、核圆, 核膜光滑; ApoE^{-/-}高蛋白组一些细胞出现核膜皱缩、细胞核呈现出各种不规则形状, 提示可能存在凋亡; ApoE^{-/-}干预组较ApoE^{-/-}高蛋白组细胞核损伤有所减轻; (4)与正常对照组和ApoE^{-/-}对照组相比, ApoE^{-/-}高蛋白组肝组织MST1 mRNA及蛋白表达水平增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), ApoE^{-/-}干预组肝细胞MST1 mRNA及蛋白

表达水平较ApoE^{-/-}高蛋白组有所降低($P<0.05$)。细胞水平: (1)与正常对照组相比, HHcy组肝细胞凋亡水平增高($P<0.01$), 干预组较HHcy组有所减轻($P<0.05$); (2)与正常对照组相比, HHcy组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平增高($P<0.01$), 干预组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平较HHcy组有所降低($P<0.05$)。

结论: 在HHcy促肝细胞凋亡过程中MST1表达上调, 且叶酸和维生素B₁₂可以抑制其表达上调。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 同型半胱氨酸; 肝细胞凋亡; MST1; 叶酸; 维生素B₁₂

核心提示: 同型半胱氨酸(homocysteine)可促进肝细胞凋亡, MST1(mammalian sterile 20-like kinase1)在此过程中可能发挥作用。

孔繁琪, 马胜超, 赵丽, 和杨杨, 刘现梅, 周龙霞, 张辉, 张鸣号, 金少举, 姜怡邓. MST1在同型半胱氨酸促肝细胞凋亡过程中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2523-2531
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2523.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2523>

0 引言

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸代谢的中间产物, 是多种疾病的危险因素^[1], 同型半胱氨酸代谢紊乱可引起高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)的发生, 研究^[2]表明, 慢性肝病、肝硬化和原发性肝癌患者的血浆Hcy浓度明显升高. HHcy与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝硬化等多种肝脏疾病相关. 在这些疾病中, Hcy可促进肝细胞损伤和凋亡^[3,4]. 同时, 肝脏又是Hcy代谢的主要器官, 肝脏损伤又会进一步使Hcy水平升高, 产生恶性循环. 蛋白激酶(mammalian sterile 20-like kinase, MST)是各种组织都有表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[5]. MST1基因是一种新的抑癌基因, 他的发现源于其在果蝇中的同源基因Hippo. 在果蝇的发育研究^[6]中, Hippo基因被证明可以同时调控细胞周期与细胞凋亡. MST1基因能被多种促凋亡刺激和细胞应激如紫外线照射、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及抗肿瘤药物激活, 继而诱发

细胞凋亡^[7]. Hcy可导致肝细胞内许多基因表达的改变^[8], 但在HHcy致肝细胞凋亡过程中是否能引起MST1表达的改变尚未见报道. 本研究主要探讨MST1基因在HHcy致肝细胞凋亡过程中的表达变化情况, 为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防提供新的理论基础及思路。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物(北京大学实验动物中心); 透射电子显微镜和荧光显微镜(日本奥林巴斯公司); Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(贝博公司); HL7220肝细胞株(四川大学华西医学中心); 超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司); 5415D型微量台式离心机(Eppendorf, 德国); 荧光显微镜(日本奥林巴斯公司); 荧光定量PCR仪(上海枫岭生物技术有限公司); 垂直电泳仪和全自动酶标仪(美国Bio-Rad公司); 1640培养基、胎牛血清(美国Gibco); 总RNA提取试剂盒(北京天根生物技术有限公司); 逆转录和qRT-PCR试剂盒(美国Thermo公司); 蛋白提取试剂盒、蛋白定量试剂盒(南京凯基有限公司); MST1兔抗人、鼠一抗(Abcam公司), 辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗(北京博奥森生物技术有限公司); 引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组: 36只5周龄 δ 纯合子ApoE^{-/-}鼠(SPF级近交系C57BL/6J), 随机分为3组, 每组12只小鼠: ApoE^{-/-}对照组(ApoE^{-/-} group): 普通饮食饲养; ApoE^{-/-}高蛋白饮食组(ApoE^{-/-} high methionine diet group): 普通饮食+1.7%蛋氨酸饲养; ApoE^{-/-}干预组(ApoE^{-/-} intervention group): 普通饮食+1.7%蛋氨酸+0.006%叶酸及0.0004%维生素B₁₂饲养^[9]. 正常对照组(normal control group): 12只性别、年龄与ApoE^{-/-}鼠匹配的 δ 鼠(SPF级C57BL/6J)作为对照, 普通饮食饲养; 各组小鼠均在SPF环境分笼饲养, 使用高压灭菌垫料, 饲养笼及饮水瓶每周消毒, 室内温度20℃-25℃, 相对湿度为55%-65%, 所有小鼠饲养20 wk后, 眼球取血并快速剖取肝脏组织, 进行后续实验。

1.2.2 细胞培养: 用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养人肝细胞, 置于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中培养. 当细胞密度达到85%左右时, 用终浓度为0、100 μ mol/L Hcy和100 μ mol/L

■ 相关报道

有研究表明, HHcy可造成ApoE^{-/-}鼠肝脏损伤. 同时有报道称, MST1主要参与细胞生长、增殖、凋亡以及器官大小等的调控, 具有抑癌作用。

■ 创新盘点

本文在已有研究的基础上, 进一步在体外水平验证了HHcy对肝细胞的促凋亡作用, 同时发现HHcy致肝细胞凋亡过程中可导致凋亡相关蛋白MST1表达改变。

Hcy+叶酸+维生素B₁₂干预, 其中0 μmol/L Hcy为对照组, 100 μmol/L Hcy为HHcy组, 100 μmol/L Hcy+叶酸+维生素B₁₂为干预组。48 h后收集细胞, 用于后续实验。

1.2.3 血清Hcy浓度测定: 小鼠全血室温凝固, 3000 r/min离心10 min后取上清。ELISA法检测血清中Hcy浓度。分别设置空白孔、标准品孔及样本孔。标准品孔各加不同浓度的标准品50 μL; 样本孔先加样本稀释液40 μL, 再加待测样本10 μL; 空白孔不加。标准品孔和样本孔中每孔各加入酶标抗体100 μL, 空白孔不加, 37 °C温育1 h。弃去液体、拍干, 每孔加适量洗涤液, 静置1 min后甩干, 重复洗板5次。每孔均加入底物A和B各50 μL, 37 °C避光孵育15 min。各孔加入终止液50 μL, 测定各孔的A值(450 nm波长), 即可根据标准曲线计算小鼠血清Hcy浓度。

1.2.4 透射电镜观察肝脏组织亚细胞结构改变: 取1 mm×1 mm×1 mm新鲜肝组织, 分别用戊二醛、锇酸固定, 乙醇、丙酮脱水, 包埋剂浸透, 树脂与硬化剂等包埋, 超薄切片机切片, 枸橼酸铅双染色后电镜下观察。

1.2.5 DAPI染色观察肝脏组织损伤情况: DAPI染色: 将制备好的石蜡切片60 °C恒温箱中烘烤30 min后置于二甲苯中浸泡2次, 每次10 min。分别在无水乙醇、950 mL/L乙醇、750 mL/L乙醇中浸泡各5 min, PBS洗3次, 每次5 min。加入DAPI染色液(100 mg/L), 室温避光作用10 min后吸除DAPI染色液。用PBS洗涤3次, 每次5 min。盖玻片封片后荧光显微镜下观察并照相。

1.2.6 流式细胞仪检测: 肝细胞用不含EDTA的胰酶消化后离心, 收集细胞。用冷PBS洗涤细胞2次, 300 g, 4 °C离心5 min收集细胞。用400 μL 1×AnnexinV结合液悬浮细胞, 浓度大约为1×10⁶ cells/mL。加入5 μL Annexin V- FITC染色液, 轻轻混匀后于4 °C避光孵育15 min。加入10 μL PI染色液后轻轻混匀于4 °C避光孵育5 min。立即用流式细胞仪检测。以FITC和PI荧光作双参数点图, 细胞分为4个象限: 左下象限为活细胞, 右下象限为早期凋亡细胞, 右上象限为晚期凋亡和死亡细胞, 左上象限为机械损伤细胞。

1.2.7 实时定量PCR检测MST1 mRNA水平: 按照总RNA提取说明书提取组织及细胞RNA。按逆转录说明书逆转录合成cDNA; 采用Primer5.0软件设计引物引, MST1: 5'-GGGTCCCAGTAGCCAAGAT-3'(上游)和

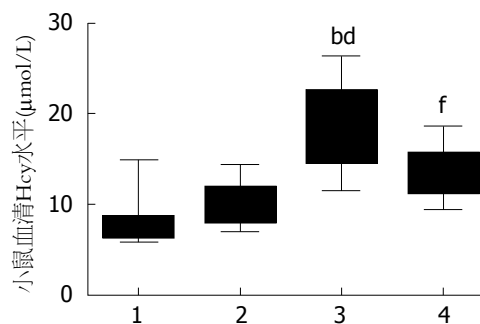


图1 小鼠血清Hcy水平。1: 正常对照组; 2: ApoE^{-/-}对照组; 3: ApoE^{-/-}高蛋白氨酸组; 4: ApoE^{-/-}干预组。^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^d*P*<0.01 vs ApoE^{-/-}对照组; ^f*P*<0.01 vs ApoE^{-/-}高蛋白氨酸组。Hcy: 同型半胱氨酸。

5'-GAGGCACCACATACCATTCA-3'(下游); β-actin: 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3'(上游)和5'-CTGGAAGGTGGACAGCGACG-3'(下游)。PCR条件: 94 °C预变性10 min, 94 °C变性30 s, 59 °C退火20 s, 72 °C延长30 s, 扩增45个循环。反应结束后, 根据扩增曲线及溶解曲线, 选择符合要求的qRT-PCR数据, 结果用2^{-ΔΔCt}法分析。

1.2.8 Western blot检测MST1的蛋白表达改变: 细胞裂解法提取组织及细胞总蛋白, 取各组总蛋白各10 μL, 80 V 40 min, 120 V 70 min进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳, MST1 20 V恒压转膜30 min, 以β-actin为内参, 15 V恒压转膜10 min, 经5%脱脂奶粉封闭2 h, 与MST1特异性一抗4 °C孵育过夜, 与二抗室温孵育2 h, 加入显色液, 凝胶成像分析仪上分析MST1与β-actin的灰度值, 并根据二者的比值, 进行分析。

统计学处理 采用Prism 5.0统计软件对实验数据进行分析整理, 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用*t*检验, 多组间两两比较采用单因素方差分析, *P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠血清Hcy水平的比较 与正常对照组和ApoE^{-/-}对照组相比, ApoE^{-/-}高蛋白氨酸组血清Hcy浓度明显升高, 分别为上述两组的2.3倍和1.9倍(*P*<0.01); 给予叶酸和维生素B₁₂干预后, 血清Hcy水平较ApoE^{-/-}高蛋白氨酸组降低了28%(*P*<0.01)(图1)。

2.2 透射电镜观察小鼠肝脏组织凋亡情况 正常对照组小鼠肝脏组织细胞核膜光滑、染色质

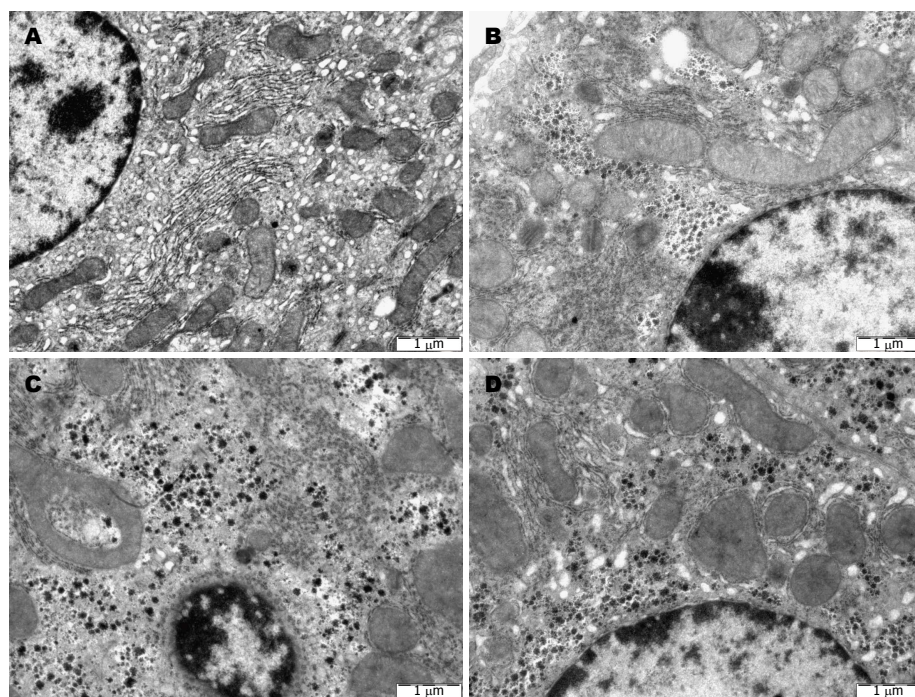


图2 透射电镜观察小鼠肝脏组织凋亡情况($\times 3000$)。A: 正常对照组; B: ApoE^{-/-}对照组; C: ApoE^{-/-}高蛋白组; D: ApoE^{-/-}干预组。

应用要点

本研究将多种疾病的独立危险因素Hcy与凋亡相关蛋白MST1相联系, 为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防、治疗HHcy所致疾病提供新的理论基础及思路。

清晰均匀, 线粒体内外膜完整光滑、嵴结构清楚, 粗面内质网呈轨道样排列致密、连贯, 核糖体附着在内质网表面。ApoE^{-/-}对照组可见细胞核核膜较完整、线粒体稍有肿胀, 但形态基本正常, 粗面和滑面内质网有部分断裂、核糖体脱落, 未见凋亡小体及凋亡前体; ApoE^{-/-}高蛋白组染色质凝聚、浓缩, 细胞核严重固缩, 线粒体明显肿胀、嵴断裂, 粗面和滑面内质网明显肿胀、断裂、连贯性破坏、核糖体脱落, 糖原溶解, 细胞有凋亡趋势。ApoE^{-/-}干预组细胞核膜完整, 染色质略微凝聚, 线粒体有轻微肿胀, 内质网稍有破坏(图2)。

2.3 DAPI染色观察小鼠肝脏组织细胞核形态改变 正常对照组和ApoE^{-/-}对照组中细胞核大小均一、核圆且规整, 核膜光滑无皱缩; ApoE^{-/-}高蛋白组可见部分细胞核与细胞质边界模糊, 细胞核皱缩且部分细胞核膜皱缩严重、呈现不规则形状改变; ApoE^{-/-}干预组较ApoE^{-/-}高蛋白组细胞核损伤有所减轻(图3)。

2.4 肝细胞凋亡水平 不同药物刺激肝细胞48 h后, 通过流式细胞仪检测肝细胞凋亡水平的改变。结果显示: 与正常对照组相比, HHcy组肝细胞凋亡水平明显升高($P<0.01$), 而干预组凋亡水平较HHcy组有所减轻($P<0.05$)(图4)。

2.5 肝组织MST1 mRNA和蛋白表达水平改变

ApoE^{-/-}高蛋白组较正常对照组和ApoE^{-/-}对照组, MST1表达明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。给予叶酸和维生素B₁₂干预后, MST1表达较ApoE^{-/-}高蛋白组降低($P<0.05$)。MST1 mRNA表达水平变化与蛋白表达变化基本一致($P<0.05$)(图5)。

2.6 肝细胞MST1 mRNA和蛋白表达水平改变 不同药物刺激肝细胞48 h后, 检测MST1 mRNA和蛋白表达水平改变。与正常对照组相比, HHcy组肝细胞MST1 mRNA及蛋白表达水平较正常对照组增高($P<0.01$), 干预组肝细胞MST1表达较HHcy组有所降低($P<0.05$)(图6)。

3 讨论

Hcy是一种含硫氨基酸, 是体内蛋氨酸代谢的中间产物, 正常机体中含量很低^[10]。当Hcy代谢受阻, 就会在体内积聚, 使其在血中的水平持续升高发生HHcy^[11,12]。HHcy作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发生的危险因素备受关注^[13,14]。肝脏是Hcy代谢的主要器官之一^[15], 若肝脏功能受损, 可进一步加重HHcy, 形成恶性循环。ApoE^{-/-}鼠是目前研究AS常用的动物模型^[16], 有研究^[17]表明, HHcy可对ApoE^{-/-}鼠肝脏造成损伤。本研究通过高蛋白饮食复制了ApoE^{-/-}鼠HHcy模型, 检测血清Hcy水平以验证模型复制成功。

■名词解释

同型半胱氨酸(Hcy): 为一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物;
细胞凋亡: 又称为程序性细胞死亡(programmed cell death, pCD), 是受细胞外微环境和细胞内基因调控的一种细胞主动性死亡方式;
MST1: 体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 其结构类似于酵母sterile20蛋白, 激活的MST1可与核内一些蛋白相互作用, 引起染色质浓缩和DNA断裂.

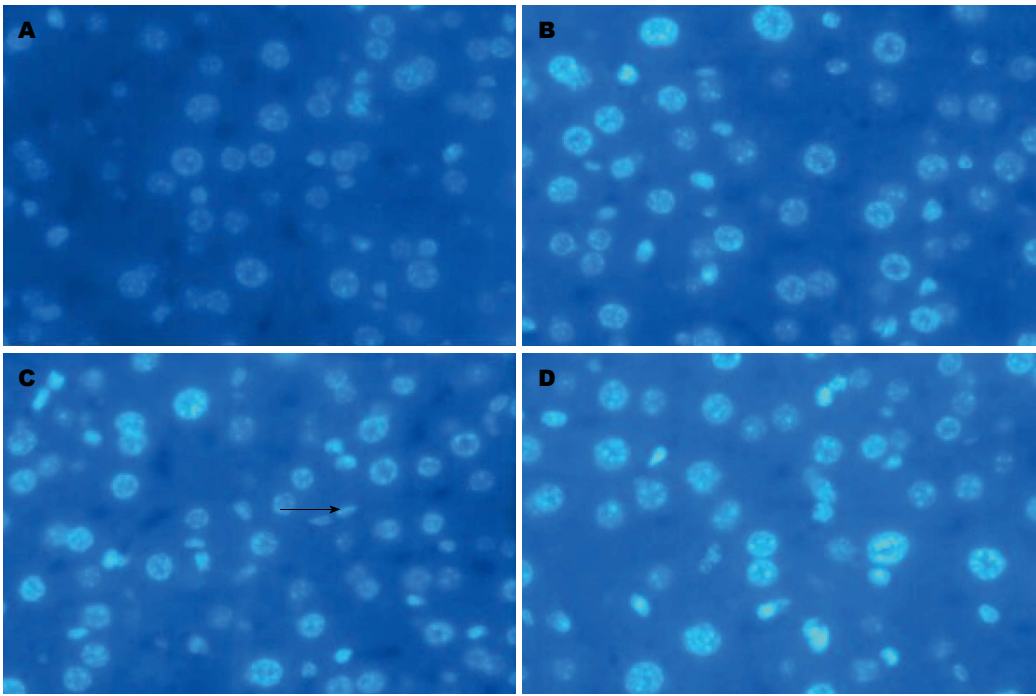


图 3 DAPI染色观察小鼠肝脏组织细胞核形态改变情况(×400). A: 正常对照组; B: ApoE^{-/-}对照组; C: ApoE^{-/-}高蛋氨酸组; D: ApoE^{-/-}干预组. 箭头指示形状不规则的细胞核.

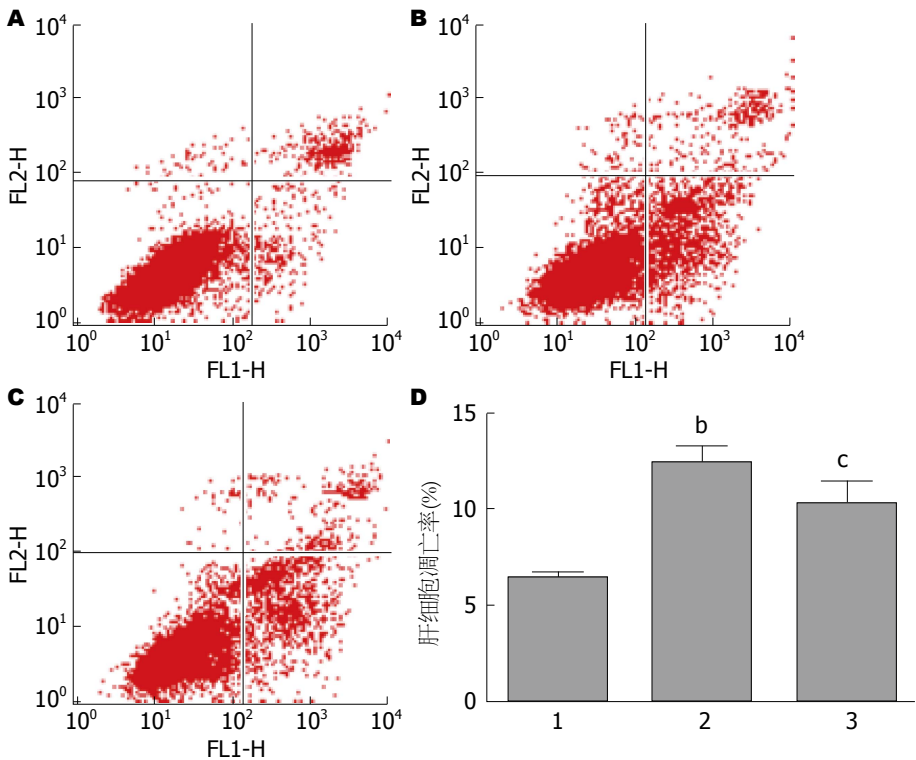


图 4 肝细胞凋亡水平. A: 正常对照组(0 $\mu\text{mol/L}$ Hcy)肝细胞凋亡情况; B: HHcy组(100 $\mu\text{mol/L}$ Hcy)肝细胞凋亡情况; C: 干预组(100 $\mu\text{mol/L}$ Hcy+叶酸+维生素B₁₂)肝细胞凋亡情况; D: 肝细胞凋亡率. 1: 正常对照组(0 $\mu\text{mol/L}$ Hcy); 2: HHcy组(100 $\mu\text{mol/L}$ Hcy); 3: 干预组(100 $\mu\text{mol/L}$ Hcy+叶酸+维生素B₁₂). ^b $P<0.01$ vs 正常对照组; ^c $P<0.05$ vs ApoE^{-/-}对照组. Hcy: 同型半胱氨酸; HHcy: 高同型半胱氨酸血症.

有研究^[18,19]表明, HHcy可导致哺乳动物的多种细胞发生细胞凋亡. 故有理由认为肝细胞凋亡的失衡与HHcy乃至发生AS密切相关. 细胞凋亡(apoptosis), 又称为程序性细胞死亡

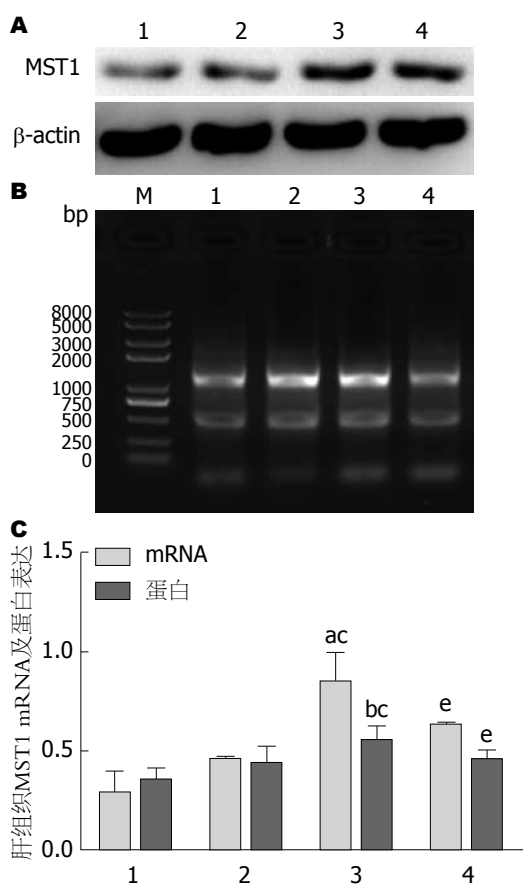


图 5 肝组织MST1 mRNA和蛋白表达水平改变. A: Western blot图; B: 肝组织MST1 mRNA表达; C: 肝组织MST1 mRNA和蛋白相对表达水平. 1: 正常对照组; 2: ApoE^{-/-}对照组; 3: ApoE^{-/-}高蛋氨酸组; 4: ApoE^{-/-}干预组. ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs ApoE^{-/-}对照组; ^e*P*<0.05 vs ApoE^{-/-}高蛋氨酸组.

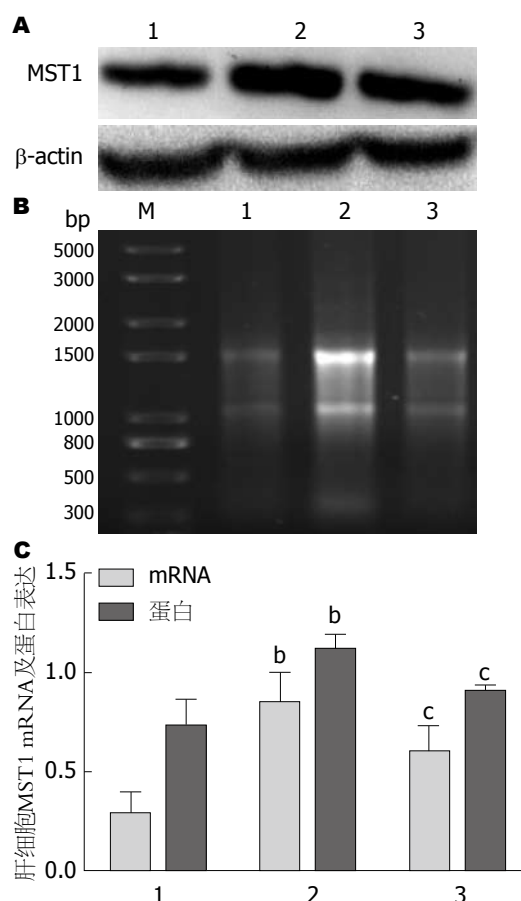


图 6 肝细胞MST1 mRNA和蛋白表达水平改变. A: Western blot图; B: 肝细胞MST1 mRNA表达; C: 肝细胞MST1 mRNA和蛋白相对表达水平. 1: 正常对照组; 2: HHcy组; 3: 干预组. ^b*P*<0.01 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs HHcy组. HHcy: 高同型半胱氨酸.

同行评价

本文内容有新意, 实验设计合理, 但方法上有不合理, 但可为进一步深入研究打下基础.

(programmed cell death, pCD), 是受细胞外微环境和细胞内基因调控的一种细胞主动性死亡方式, 他是机体用来去除衰老、有害、无用及异型细胞的一种重要机制, 是确保机体正常发育、维持机体正常生理过程所必需的^[20]. 肝细胞凋亡是造成肝脏损伤和肝脏疾病最基本的中心环节^[21]. 本研究利用电镜技术验证了HHcy可对ApoE^{-/-}鼠肝脏造成损伤; 且从细胞水平利用目前检测细胞凋亡水平较准确的Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术对HHcy的促肝细胞凋亡作用进行了验证.

MST1是体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 其结构类似于酵母sterile 20蛋白^[22]. 有研究^[23,24]表明, 多种细胞应激和促凋亡刺激可激活MST1, 激活的MST1可产生能进入细胞核并与核内一些蛋白相互作用的相对分子质量为 36×10^3 (或 34×10^3)的片段, 引起染色质浓缩和DNA断裂^[25,26]. MST1介导了一条保

守的信号通路, 他可能控制着细胞的增殖与凋亡^[27-29]. 本研究数据表明, 在HHcy促肝细胞凋亡的过程中, MST1的表达有所增高, 提示MST1可能参与了HHcy促肝细胞凋亡的过程, 是HHcy引起肝细胞凋亡水平增高的关键基因; 但其具体影响程度及相关机制有待于后续细胞转染实验的验证. 本实验的发现可能为研究HHcy致肝脏损伤机制和临床预防、治疗AS提供新的理论基础及思路.

血清Hcy水平受遗传与环境因素共同影响^[30]. 一些研究^[31-33]表明, 血清叶酸、维生素B₁₂浓度与血清Hcy水平呈负相关, 增加B族维生素的摄入可降低Hcy水平. 本研究证实, 叶酸和维生素B₁₂的干预可以降低血清Hcy的水平, 且能缓解HHcy引起的肝细胞凋亡及抑制HHcy引起的MST1表达增加. 提示叶酸和维生素B₁₂有可能对于临床上预防和控制HHcy及其所造成的多器官损害有所帮助.

4 参考文献

- 1 Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Guleş O, Eryilmaz U, Hekim T, Dogan E, Zencir C, Güngör H. Nebivolol to attenuate the effects of hyperhomocysteinemia in rats. *Atherosclerosis* 2015; 240: 33-39 [PMID: 25746375 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.054]
- 2 沈雄文, 孙国红, 孙关忠, 毛飞. 肝损伤时血清同型半胱氨酸的浓度变化. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 242
- 3 Liu WH, Zhao YS, Gao SY, Li SD, Cao J, Zhang KQ, Zou CG. Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with methionine diet-induced hyperhomocysteinemia. *Am J Pathol* 2010; 177: 2357-2365 [PMID: 20864682 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091131]
- 4 周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军. ERO1 α 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5228-5234
- 5 Praskova M, Khoklatchev A, Ortiz-Vega S, Avruch J. Regulation of the MST1 kinase by autophosphorylation, by the growth inhibitory proteins, RASSF1 and NORE1, and by Ras. *Biochem J* 2004; 381: 453-462 [PMID: 15109305]
- 6 Wu S, Huang J, Dong J, Pan D. Hippo encodes a Ste-20 family protein kinase that restricts cell proliferation and promotes apoptosis in conjunction with salvador and warts. *Cell* 2003; 114: 445-456 [PMID: 12941273]
- 7 Lee KK, Ohyama T, Yajima N, Tsubuki S, Yonehara S. MST, a physiological caspase substrate, highly sensitizes apoptosis both upstream and downstream of caspase activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 19276-19285 [PMID: 11278283]
- 8 Yang X, Xu H, Hao Y, Zhao L, Cai X, Tian J, Zhang M, Han X, Ma S, Cao J, Jiang Y. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates hepatic endoplasmic reticulum stress in homocysteine-induced atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 902-910 [PMID: 25187414 DOI: 10.1093/abbs/gmu081]
- 9 Ma S, Zhang H, Sun W, Gong H, Wang Y, Ma C, Wang J, Cao C, Yang X, Tian J, Jiang Y. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45: 391-400 [PMID: 23619570 DOI: 10.1093/abbs/gmt030]
- 10 Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 2014; 10: 281-288 [PMID: 25324876 DOI: 10.3988/jcn.2014.10.4.281]
- 11 Sun W, Pang Y, Liu Z, Sun L, Liu B, Xu M, Dong Y, Feng J, Jiang C, Kong W, Wang X. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 81: 96-106 [PMID: 25680906 DOI: 10.1016/j.jymcc.2015.02.005]
- 12 Fang P, Zhang D, Cheng Z, Yan C, Jiang X, Kruger WD, Meng S, Arning E, Bottiglieri T, Choi ET, Han Y, Yang XF, Wang H. Hyperhomocysteinemia potentiates hyperglycemia-induced inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis. *Diabetes* 2014; 63: 4275-4290 [PMID: 25008174 DOI: 10.2337/db14-0809]
- 13 Yang XL, Tian J, Liang Y, Ma CJ, Yang AN, Wang J, Ma SC, Cheng Y, Hua X, Jiang YD. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3787-3799 [PMID: 24938465 DOI: 10.4238/2014.May.16.2]
- 14 Ables GP, Ouattara A, Hampton TG, Cooke D, Perodin F, Augie I, Orentreich DS. Dietary methionine restriction in mice elicits an adaptive cardiovascular response to hyperhomocysteinemia. *Sci Rep* 2015; 5: 8886 [PMID: 25744495 DOI: 10.1038/srep08886]
- 15 Suszyńska-Zajczyk J, Wróblewski J, Utyro O, Luczak M, Marczak L, Jakubowski H. Bleomycin hydrolase and hyperhomocysteinemia modulate the expression of mouse proteins involved in liver homeostasis. *Amino Acids* 2014; 46: 1471-1480 [PMID: 24633403 DOI: 10.1007/s00726-014-1712-4]
- 16 Kayashima Y, Makhanova NA, Matsuki K, Tomita H, Bennett BJ, Maeda N. Identification of aortic arch-specific quantitative trait loci for atherosclerosis by an intercross of DBA/2J and 129S6 apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2015; 10: e0117478 [PMID: 25689165 DOI: 10.1371/journal.pone.0117478]
- 17 王磊, 田珏, 曹成建, 杨程, 蔡欣, 周龙霞, 杨晓玲, 姜怡邓. 高同型半胱氨酸血症经内质网途径影响 ApoE-/- 鼠肝细胞凋亡. *中国药理学通报* 2014; 30: 261-265
- 18 Fang K, Chen Z, Liu M, Peng J, Wu P. Apoptosis and calcification of vascular endothelial cell under hyperhomocysteinemia. *Med Oncol* 2015; 32: 403 [PMID: 25476479 DOI: 10.1007/s12032-014-0403-z]
- 19 秦洁, 张晓亮, 聂琳, 张姬欣, 马春明, 柳洁. α -硫辛酸对高糖高同型半胱氨酸诱导的小鼠足细胞凋亡的影响. *中国药物与临床* 2013; 13: 703-705
- 20 李剑, 罗子国. CHOP在内质网应激介导凋亡中的作用. *检验医学与临床* 2011; 8: 208-211
- 21 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛. 内质网应激与肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2507-2515
- 22 Rawat SJ, Chernoff J. Regulation of mammalian Ste20 (Mst) kinases. *Trends Biochem Sci* 2015; 40: 149-156 [PMID: 25665457 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.01.001]
- 23 Zhou XH, Yang CQ, Zhang CL, Gao Y, Yuan HB, Wang C. RASSF5 inhibits growth and invasion and induces apoptosis in osteosarcoma cells through activation of MST1/LATS1 signaling. *Oncol Rep* 2014; 32: 1505-1512 [PMID: 25109282 DOI: 10.3892/or.2014.3387]
- 24 Del Re DP, Matsuda T, Zhai P, Maejima Y, Jain MR, Liu T, Li H, Hsu CP, Sadoshima J. Mst1 promotes cardiac myocyte apoptosis through phosphorylation and inhibition of Bcl-xL. *Mol Cell* 2014; 54: 639-650 [PMID: 24813943 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.007]
- 25 Ura S, Masuyama N, Graves JD, Gotoh Y. Caspase cleavage of MST1 promotes nuclear translocation and chromatin condensation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10148-10153 [PMID: 11517310]
- 26 Watabe M, Kakeya H, Onose R, Osada H. Activation of MST/Krs and c-Jun N-terminal kinases by different signaling pathways during cytotriennin A-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 8766-8771 [PMID: 10722720]
- 27 Chen SH, Li DL, Yang F, Wu Z, Zhao YY, Jiang

- Y. Gemcitabine-induced pancreatic cancer cell death is associated with MST1/cyclophilin D mitochondrial complexation. *Biochimie* 2014; 103: 71-79 [PMID: 24732633 DOI: 10.1016/j.biochi.2014.04.004]
- 28 Ardestani A, Paroni F, Azizi Z, Kaur S, Khobragade V, Yuan T, Frogne T, Tao W, Oberholzer J, Pattou F, Kerr Conte J, Maedler K. MST1 is a key regulator of beta cell apoptosis and dysfunction in diabetes. *Nat Med* 2014; 20: 385-397 [PMID: 24633305 DOI: 10.1038/nm.3482]
- 29 Tang F, Zhang L, Xue G, Hynx D, Wang Y, Cron PD, Hundsruker C, Hergovich A, Frank S, Hemmings BA, Schmitz-Rohmer D. hMOB3 modulates MST1 apoptotic signaling and supports tumor growth in glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 2014; 74: 3779-3789 [PMID: 24872389 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3430]
- 30 Moore SE, Mansoor MA, Bates CJ, Prentice AM. Plasma homocysteine, folate and vitamin B(12) compared between rural Gambian and UK adults. *Br J Nutr* 2006; 96: 508-515 [PMID: 16925856]
- 31 Murakami K, Sasaki S, Uenishi K. Higher intake of vitamin B-6 and dairy products and lower intake of green and oolong tea are independently associated with lower serum homocysteine concentration in young Japanese women. *Nutr Res* 2013; 33: 653-660 [PMID: 23890355 DOI: 10.1016/j.nutres.2013.05.010]
- 32 Martínez-Vega R, Garrido F, Partearroyo T, Cediell R, Zeisel SH, Martínez-Álvarez C, Varela-Moreiras G, Varela-Nieto I, Pajares MA. Folic acid deficiency induces premature hearing loss through mechanisms involving cochlear oxidative stress and impairment of homocysteine metabolism. *FASEB J* 2015; 29: 418-432 [PMID: 25384423 DOI: 10.1096/fj.14-259283]
- 33 Zhang M, Wen J, Wang X, Xiao C. High-dose folic acid improves endothelial function by increasing tetrahydrobiopterin and decreasing homocysteine levels. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1609-1613 [PMID: 24939255 DOI: 10.3892/mmr.2014.2332]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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)

降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标

■背景资料

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,目前治疗措施主要是针对患者的高血压、糖尿病、高血脂等代谢综合征,并无公认的治疗药物。降脂理肝汤治疗NAFLD疗效确切,但作用机制不清楚,本实验通过对基础方作用的研究为临床应用提供实验依据。

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标, 湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208
冯梦君, 主要从事中医药分子机制的研究。
湖南省科技厅基金资助项目, No. 2014SK3040
湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目, No. 201210541018
作者贡献分布: 此课题由唐标设计; 研究过程由冯梦君、谢佳楠、张怡歆及唐标完成; 数据分析由谢佳楠与张怡歆完成; 本论文由冯梦君、谭周进及唐标完成。
通讯作者: 唐标, 讲师, 410208, 湖南省长沙市学士路300号, 湖南中医药大学医学院. njtangbiao@126.com
电话: 0731-88458201
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-05-11
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-08

Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Biao Tang

Meng-Jun Feng, Jia-Nan Xie, Yi-Xin Zhang, Zhou-Jin Tan, Biao Tang, Medical School, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: Hu'nan Provincial Science and Technology Department Foundation, No. 2014SK3040; Hu'nan College Students' Inquiry Learning and Innovative Experiment Program, No. 201210541018

Correspondence to: Biao Tang, Lecturer, Medical School, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. njtangbiao@126.com

Received: 2015-04-27 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-08

■同行评议者

陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

Abstract

AIM: To observe the effect of lipid-lowering decoction (LLD) on morphological and pathological

changes of liver tissue in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Fifty-eight male SD rats were fed a high-fat diet (HFD) for 16 wk to induce NAFLD, and 13 male SD rats were fed a normal diet (ND) as normal controls. After successful induction of NAFLD, 50 NAFLD rats were randomly divided into a model group, low-, medium-, and high-dose LLD groups, and a Ganle group. The LLD groups and Ganle group were given LLD (9.2, 4.6, 2.3 g/kg) and Ganle, respectively. After 16 wk of treatment, liver tissue samples were taken for HE staining to observe the morphological and pathological changes, and NAFLD activity scores (NAS) were calculated based on changes in liver histology.

RESULTS: Compared with the normal group, accumulation of lipid droplets, massive inflammatory cell infiltration and hepatocyte swelling deformation were observed in the liver, and the grade of NAS increased significantly in the model group (5.53 ± 0.58 vs 0.38 ± 0.55 , $P < 0.01$). After intervention with lipid-lowering decoction, there were less significant lipid droplets, inflammatory cell infiltration and hepatocyte swelling in the LLD groups. Furthermore, the grade of NAS decreased significantly in the medium-, high-dose LLD groups and Ganle group (1.05 ± 0.54 vs 5.53 ± 0.58 , 0.86 ± 0.45 vs 5.53 ± 0.58 , 0.95 ± 0.45 vs 5.53 ± 0.58 , $P < 0.01$) as well as in the low-dose LLD group (2.25 ± 0.54 vs 5.53 ± 0.58 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Lipid-lowering decoction can reduce the pathological injury of liver tissue in rats with NAFLD, thus exerting a protective

effect against this disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering decoction; Nonalcoholic fatty liver disease; Hepatic tissue pathology

Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Tang B. Influence of lipid-lowering decoction on hepatic morphology and pathological changes in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2532-2538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2532>

摘要

目的: 通过观察肝脏组织学的改变探讨降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肝组织病理学的影响。

方法: 71只♂SD大鼠,分为正常组(13只)和造模组(58只),经高脂饮食诱导造模,经切片成功后,将剩余50只造模组大鼠随机分成模型组,甘乐组(复方二氯醋酸二异丙胺5.5 mg/kg),降脂理肝汤高、中、低剂量组(9.2、4.6、2.3 g生药/kg),16 wk后取材,取各组大鼠肝脏同一位置组织制作苏木精-伊红(HE)染色病理切片,观察各组鼠肝脏组织形态学的变化,根据肝组织学改变计算NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)。

结果: 与正常组相比,模型大鼠肝脏脂肪变性明显,有些肝细胞肿大变圆,内有巨大脂肪滴,有些可见肝细胞呈气球样变,并可见炎性细胞浸润,NAS积分显著升高(5.53分±0.58分 vs 0.38分±0.55分, $P<0.01$);经降脂理肝汤干预后,各组有不同程度的脂肪变性,但相较于模型组明显减轻,少见气球样变,无炎性细胞浸润;与模型组相比,中、高剂量组与甘乐组均明显降低NAS积分(1.05分±0.54分 vs 5.53分±0.58分, 0.86分±0.45分 vs 5.53分±0.58分, 0.95分±0.45分 vs 5.53分±0.58分, $P<0.01$),低剂量组也降低NAS积分(2.25分±0.54分 vs 5.53分±0.58分, $P<0.05$)。

结论: 降脂理肝汤能够减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤,对NAFLD有肯定的保护作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 降脂理肝汤; 非酒精性脂肪肝; 肝组织病理

核心提示: 本研究通过在体实验,从肝脏组织病理学的改变揭示降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用,明确降脂理肝汤对NAFLD的保护作用,为降脂理肝方的临床应用和开发提供实验支持,为中医药防治NAFLD提供依据。

冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 唐标. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2532-2538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2532>

■ 研究前沿

NAFLD现有西药疗效单一,存在不同毒性和不良反应。中医药防治NAFLD研究日益深入,大量实验药理研究及临床疗效观察证实,很多单味中药及中药复方疗效显著,治疗机制逐渐清晰,中医药防治NAFLD及其机制的研究是研究热点。

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢相关性疾病,是西方国家最常见的慢性肝病,在我国是继病毒性肝炎后第2位常见肝病。目前认为该病的发病机制主要是“二次打击学说”,第1次打击是胰岛素抵抗引起的脂肪在肝细胞的沉积,第2次打击是在脂肪沉积的基础上的脂质过氧化、氧化应激和异常的细胞因子等参与的炎症反应形成脂肪性肝炎^[1-4]。临床上NAFLD的治疗主要是针对病因和发病机制进行,目前尚无公认的治疗药物。降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成,为张云鹏教授的临床经验方,治疗NAFLD病疗效确切^[5-8],但其机制不明确,本实验利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型,观察肝脏组织学的改变,评价降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝脏病理学的影响,为其临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂SD大鼠71只,体质量130 g±10 g, SPF级,购自长沙市天勤生物技术有限公司。动物合格证号为SCXK(湘)2009-0012。降脂理肝汤由泽泻10 g、决明子30 g、丹参10 g、郁金10 g、海藻30 g、荷叶10 g组成,中药药材均购自湖南中医药大学第一附属医院药房,湖南中医药大学陈晓阳教授鉴定分别为泽泻科植物泽泻 *Alisma plantagoaquatica* Linn. 的干燥块茎、豆科植物决明子 *Cassia obtusifolia* 的干燥成熟种子、唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge. 的干燥根及根茎、姜科植物郁金

■ 相关报道

魏巍等通过动物实验证明健肝降脂丸能够明显降低NAFLD大鼠血脂、游离脂肪酸水平, 改善肝功能, 有效对抗氧化应激, 对NAFLD有防治作用。

表 1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠的体质量及食量的影响 (mean ± SD, g)

分组	n	体质量	食量
正常组	5	420.72 ± 0.17	20.32 ± 0.32
模型组	10	451.32 ± 0.31	22.43 ± 0.43
降脂理肝汤低剂量组	8	442.81 ± 0.15	21.21 ± 0.15
降脂理肝汤中剂量组	10	432.23 ± 0.11	21.22 ± 0.26
降脂理肝汤高剂量组	10	431.35 ± 0.43	20.23 ± 0.13
甘乐组	10	418.62 ± 0.33	20.25 ± 0.54

Curcuma aromatica Salisb. 的干燥根及根茎、马尾藻科海藻 *Sargassum* 的干燥藻体、睡莲科植物荷叶 *Lotus Leaf* 的干燥碎叶, 由该药制剂室煎制成含生药分别为 1.84、0.92、0.46 g/mL 的浓缩液; 复方二氯醋酸二异丙胺, 商品名为甘乐, 40 mg/片, 购自辽宁丹东制药厂(批号: 20130520)。

1.2 方法

1.2.1 分组、造模与给药: ♂ SD 大鼠, 实验前先适应性饲养 5 d, 除正常组外 (n = 13), 其余大鼠参考戴林法^[9]诱导 NAFLD 大鼠模型, 均自由饮水, 造模 8 wk 后, 处死正常组、造模组各 8 只, 肝组织病理切片进行 HE 染色, 判定模型复制是否成功。将造模组剩余 50 只大鼠随机分为模型组, 降脂理肝汤组高、中、低剂量组, 甘乐组, 每组 10 只, 继续以高脂饮食喂养, 降脂理肝汤组分别予以 9.2、4.6、2.3 g 生药/kg 灌胃, 甘乐组予以 5.5 mg/kg 灌胃, 每日 1 次, 正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 共用药 8 wk。降脂理肝汤高、中、低剂量组、甘乐组给药剂量分别为临床给药剂量的 40、20、10、20 倍^[10]。

1.2.2 标本采集: 治疗 8 wk 后, 脱颈椎处死大鼠, 立即摘取肝脏, 4 ℃ 冰浴灭菌生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 称肝脏质量。在同一肝叶和位置切取小块组织, 每块大小约 1 cm × 1 cm × 1 cm 置入甲醛缓冲液中固定。

1.2.3 一般情况观察: 实验中大鼠的精神状况, 毛发光泽度、活动情况、食量、体质量、大小便及死亡情况等。

1.2.4 病理学检查: 取 40 g/L 甲醛溶液固定的肝组织块, 进行常规石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜下观察, 参照美国国立卫生研究院非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 临床研究网病理工作组指南^[11], 常规进行 NAFLD 活动度积分 (NAFLD activity score,

NAS) 评分。

统计学处理 所有数据使用 SPSS11.0 软件包进行统计学分析。多组间比较用方差分析, 组间比较用多重检测。计算资料数据用 mean ± SD 表示。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

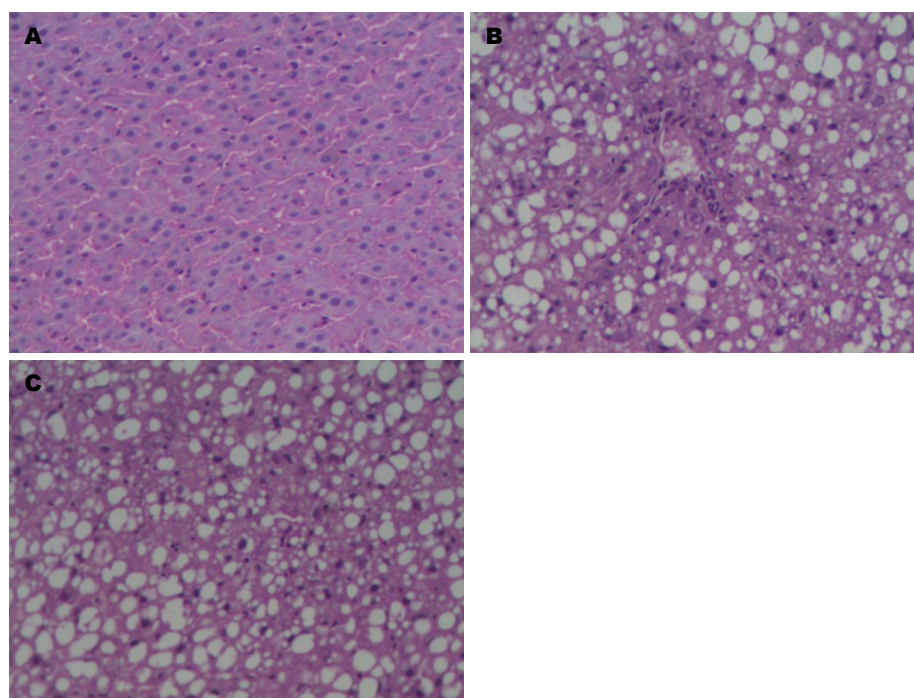
2.1 降脂理肝汤对 NAFLD 大鼠的一般情况、体质量、食量的影响 正常组大鼠饮食约 20 g/只, 神志清楚, 好动, 毛发光亮, 大便正常; 模型组大鼠饮食约 22 g/只, 神情萎靡, 懒散不动, 毛发油亮, 有些大鼠出现背部毛发脱落, 尾巴粗大, 大便正常; 其余组大鼠介于两者之间; 体质量及食量示各组之间无明显区别 (表 1)。

2.2 各组大鼠肝脏病理组织学比较

2.2.1 正常组与造模组肝脏病理组织学比较: 高脂饮食造模 8 wk 后, 取肝组织, 光镜下观察: 正常组大鼠肝小叶结构完整, 肝细胞索排列整齐, 以中央静脉为中心呈放射状排列。肝细胞呈多边形, 核大而圆, 位于肝细胞中央。肝窦内及汇管区可见少量淋巴细胞浸润, 无纤维组织增生; 造模组大鼠肝细胞排列紊乱, 伴气球样变, 炎性细胞浸润, 未见肝纤维化及肝硬化形成 (图 1)。

2.2.2 正常组、中药组、西药组肝脏病理组织学比较: 给药 8 wk 后, 取肝组织, 光镜下观察: 模型大鼠肝脏脂肪变性明显, 占全视野的 90% 以上, 有些肝细胞肿大变圆, 内有巨大脂肪滴, 有些可见肝细胞呈气球样变, 并可见炎性细胞浸润; 降脂理肝方组与甘乐组都有不同程度的脂肪变性, 但相较于模型组明显减轻, 少见气球样变, 无炎性细胞浸润; 正常组肝细胞排列整齐, 无肿胀和脂肪变性, 无炎性细胞浸润 (图 2)。

2.3 正常组、中药组、西药组 NAS 比较 参照美国国立卫生研究院 NASH 临床研究网病理工作组指南, 常规进行 NAS 积分评分, NAS 示: 与模



创新亮点

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成。方中重用泽泻降脂理肝，配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊，丹参、郁金活血通络，疏肝经之瘀，行肝中之结，共奏气行郁解、痰化浊降、活血瘀消之功。本研究首次利用动物实验从肝组织病理揭示降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝的治疗作用。

图 1 高脂饮食对大鼠肝脏病理组织学的影响(HE × 400). A: 正常组; B, C: 模型组。

表 2 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠NAS的影响 (mean ± SD, 分)

分组	n	NAS
正常组	5	0.38 ± 0.55
模型组	10	5.53 ± 0.58 ^b
降脂理肝方低剂量组	8	2.25 ± 0.54 ^c
降脂理肝方中剂量组	10	1.05 ± 0.54 ^d
降脂理肝方高剂量组	10	0.86 ± 0.45 ^d
甘乐组	10	0.95 ± 0.45 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. NAS: NAFLD 活动度积分。

型组相比, 中、高剂量组与甘乐组均明显降低 ($P < 0.01$), 低剂量组也降低 ($P < 0.05$); 与正常组相比, 模型组明显提高 ($P < 0.01$) (表2)。

3 讨论

NAFLD是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。目前的治疗措施主要是针对患者的高血压、糖尿病、高血脂等代谢综合征, 甘乐(复方二氯醋酸二异丙胺)是一种促进肝细胞代谢药, 临床常用于脂肪肝治疗, 故本研究选择甘乐组作为对照组, 甘乐的主要机制为: 促进胆碱合成, 并与肝脏脂肪作用生成软磷脂, 从而消耗肝内脂肪, 降低动

脉血中的甘油及游离脂肪酸的浓度, 减少肝脏对甘油的吸收。同时抑制脂肪合成的多种酶类系统, 使三酰甘油和胆固醇合成下降, 脂肪动员减少, 血中游离脂肪酸和甘油的指标同时降低; 并且刺激人血三酰甘油、低密度脂蛋白, 有效抑制肝脏三酰甘油的合成, 抑制激素敏感性脂肪酶的活性; 此外还能抑制合成胆固醇限速酶的活性, 来抑制胆固醇的合成; 促进受损肝细胞的功能修复, 提高组织细胞呼吸功能及氧利用率^[12-14]。本研究发现甘乐减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤, 降低NAS积分。

NAFLD为现代医学名称, 但在中医学中有相关病症的记载, 根据其症状特点和临床表现, 可归属于“痰证”、“痞证”、“胁痛”等范畴。中医病机分析认为, 脂肪肝的产生与肝、脾、肾三脏关系密切, 是三脏之虚为本, 痰浊瘀血为标的病证, 肝脾肾三脏功能失调所致。多数学者认为, 本病多由于过食肥甘厚味, 或情志失调, 或久病体虚, 引起肝失疏泄、脾失健运, 肾阳亏虚, 进而导致湿邪、痰浊、淤血等病理产物淤积于肝, 日久肝脏受损。痰瘀互阻、脂浊积聚、肝络不和是本病的病理表现^[15,16]。

NAFLD现有西药疗效单一, 存在不同毒性和不良反应。中医药防治NAFLD研究日益

应用要点

降脂理肝汤为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD疗效确切, 本研究为临床应用提供了实验基础, 若推广应用, 更多NAFLD患者将受益。

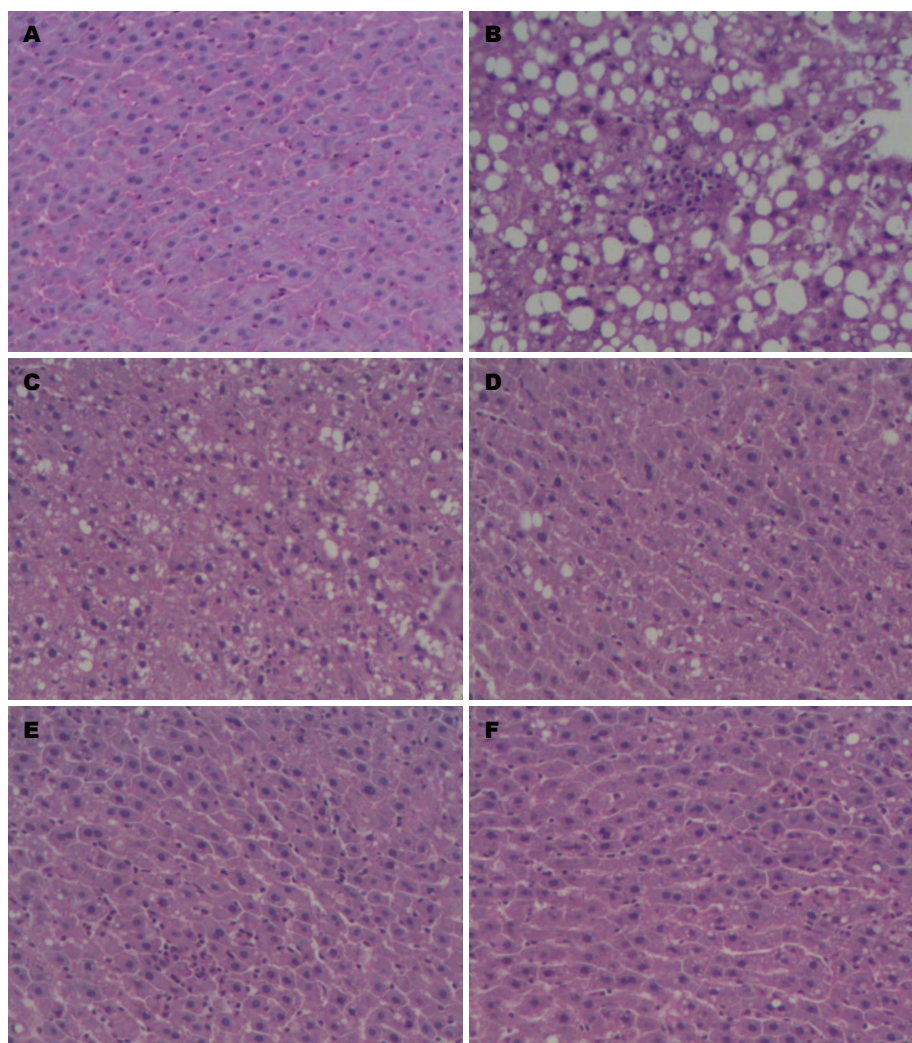


图2 降脂理肝汤对非酒精性大鼠肝脏病理组织学影响(HE × 400)。A: 正常组; B: 模型组; C: 降脂理肝汤低剂量组; D: 降脂理肝汤中剂量组; E: 降脂理肝汤高剂量组; F: 甘乐组。

深入, 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 很多单味中药及中药复方疗效显著, 治疗机制逐渐清晰^[17,18]。本研究的降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成。现代药理研究证实, 丹参具有改善肝内微循环, 增加肝血流量, 降低甘油三酯, 促进脂肪在肝中的氧化, 从而降低肝中脂肪的含量^[19,20]; 泽泻能抑制外源性胆固醇的吸收, 又能调节内源性胆固醇代谢^[21]; 郁金有促进肝细胞损伤修复、保护肝细胞的作用^[22]; 丹参、郁金同时还具有活血化瘀、改善血液流变学作用, 有助于血液内脂质成分调整, 从而有利于清除肝内脂肪沉积^[23]。降脂理肝汤中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功^[7]。在临床上多以此方为基础,

根据不同症状加减药物使用, 由于个人用药规律及个人症状因素, 在此实验中我们研究对象是基础方。已有临床研究^[5-8]证实, 降脂理肝汤治疗NAFLD能有效改善临床症状和肝功能, 调节血脂代谢, 疗效显著, 但作用机制不清楚, 本实验通过对基础方作用的研究为临床应用提供实验依据。

在肝脏疾病中, 肝组织活检可以明确诊断和正确区分单纯性脂肪肝亦或脂肪性肝炎, 还可对肝组织进行分级分期, 传统的病理技术包括HE染色和特殊染色, 在日常病理诊断中仍起到不可替代的作用^[24,25]。NAS为半定量评分系统而非诊断程序, NAS<3分可排除非酒精性肝炎, NAS>4分则可诊断非酒精性肝炎, 介于两者之间者为非酒精性肝炎可能^[26,27]。NAFLD是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 在高脂饮食建立的

NAFLD模型中, 肝细胞脂变及炎症为肝组织病理变化的主要特征, 且造模时间越长, 病变程度越严重^[28,29]。本研究采用成熟的造模方法建立NAFLD大鼠模型, 病理染色结果表明模型组大鼠肝细胞排列紊乱, 伴气球样变, 炎性细胞浸润, NAS积分>4分, 而且模型组大鼠肝病病理损伤呈现逐渐进展的趋势, 随造模时间延长肝组织脂肪变进行性加重, 从肝组织病理学结果证明NAFLD大鼠造模成功, 在此基础上通过对大鼠肝脏组织病理染色, 记录观察各组大鼠NAFLD变性, 比对分析中药的干预效果, 更直观的反映出降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝组织的影响^[30], 结果表明中药组肝组织损伤较模型组轻, 少见气球样变, 无炎性细胞浸润, 且进展缓慢, NAS积分显著降低, 从肝脏组织病理学的角度解释降脂理肝方对NAFLD的治疗作用。

总之, 降脂理肝汤能明显降低NAFLD大鼠肝组织NAS积分, 改善肝病理指标, 对NAFLD有治疗作用。

4 参考文献

- 1 Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777-3785 [PMID: 25852263 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777]
- 2 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314 [PMID: 19355912 DOI: 10.2174/1566524097]
- 3 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011; 11: 176-178 [PMID: 21526706 DOI: 10.7861/clinmedicine.11-2-1761]
- 4 Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1941-1951 [PMID: 20370677 DOI: 10.2174/1381612107912088751]
- 5 莫滚, 何煥平. 降脂理肝汤治疗脂肪肝86例临床观察. *云南中医中药杂志* 2007; 12: 22-23
- 6 余恒先, 邵明坤, 郑宜南, 周晴, 徐煥宇, 杨悦姬. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝70例. *江苏中医药* 2010; 42: 29-30
- 7 吴娅妮, 周佩娟, 陈铁, 陈钦成, 张云鹏. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床疗效分析. *辽宁中医药大学学报* 2014; 16: 19-21
- 8 徐瑛, 刘晏. 张云鹏降脂理肝汤治疗脂肪肝临床观察. *医药前沿* 2011; 1: 49
- 9 Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]
- 10 Zhai Q, Bian XL, Yu B. Protective activity of Jiang-Zhi-Li-Gan against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice. *Pharm Biol* 2010; 48: 231-233 [PMID: 20645847 DOI: 10.3109/13880200903264442]
- 11 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. *中临床肝胆病杂志* 2010; 26: 120-124
- 12 唐坤伦, 赵川, 谢巍, 王容. 复方二氯醋酸二异丙胺治疗248例慢性乙型肝炎. *西部医学* 2008; 20: 1011-1012
- 13 刘丽. 复方二氯醋酸二异丙胺治疗糖尿病合并高血脂的临床观察. *中国医药指南* 2013; 18: 557-558
- 14 石栓柱, 田志新, 刘颖翰, 古玉茹, 李玉芬, 吕慧琴. 安络化纤丸联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2012; 22: 304-305
- 15 杨智海, 刘吉善. 刘吉善治疗非酒精性脂肪肝的临床经验. *光明中医* 2008; 23: 1925-1926
- 16 Xiao J, Fai So K, Liong EC, Tipoe GL. Recent advances in the herbal treatment of non-alcoholic Fatty liver disease. *J Tradit Complement Med* 2013; 3: 88-94 [PMID: 24716162 DOI: 10.4103/2225-4110.110411]
- 17 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1708-1713
- 18 魏巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强. 健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4790-4794
- 19 路帅, 韩雪, 张睦清, 段晨阳, 郭建利, 张一昕. 丹参防治大鼠非酒精性脂肪肝的药效机制研究. *甘肃中医学院学报* 2012; 29: 4-6
- 20 郭建利, 张睦清, 韩雪, 何英肖, 路帅, 张一昕. 丹参不同组分防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的研究. *河北中医药学报* 2012; 27: 8-9
- 21 田婷, 陈华, 冯亚龙, 殷璐, 陈丹倩, 赵英永, 林瑞超. 泽泻药理与毒理作用的研究进展. *中药材* 2014; 37: 2103-2108
- 22 杨翠荣. 郁金药理及中医临床应用略述. *光明中医* 2014; 29: 1772-1773
- 23 闫蕾, 张洪宇, 郭英君. 丹参注射液对非酒精性脂肪肝炎症因子IL-6、TNF- α 的影响. *亚太传统医药* 2014; 10: 10-11
- 24 冼志红, 秦纯, 丛文铭. 重视特殊染色在肝脏活检病理诊断中的应用. *临床于病理学实验室杂志* 2013; 29: 424-427
- 25 Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9026-9037 [PMID: 25083076 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9026]
- 26 Alam S, Gupta UD, Alam M, Kabir J, Chowdhury ZR, Alam AK. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 452-457 [PMID: 25023045 DOI: 10.1007/s12664-014-0488-5]
- 27 Majid N, Ali Z, Rahman MR, Akhter A, Rajib RC, Ahmad F, Sharmin S, Akond AK, Huq N. Histological scoring and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 767-772 [PMID: 24292310]
- 28 楼琦, 石巧娟, 郭红刚, 李巍, 卢领群, 周文伟, 萨晓婴. 非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动

■同行评价

文章立意新颖符合临床实际, 对我国中草药的临床研究符合当前加强中医创新和基础研究大局. 研究设计合理, 指标选择恰当结果可信。

- 29 态观察. 中国比较医学杂志 2012; 22: 5-11
Li L, Li L, Chen L, Lin X, Xu Y, Ren J, Fu J, Qiu Y. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 244-250 [PMID: 25837920 DOI: 10.1016/

- 30 jjphs.2014.12.001]
张玲燕, 李民, 邵建国, 达坤林, 徐建中, 罗文明, 王世蓬, 罗琳, 周志玉. 清脂护肝方对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理及纤维化指标的影响. 上海中医药杂志 2013; 47: 78-81

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性

郝美玲, 李春辉

郝美玲, 李春辉, 承德医学院附属医院病理科 河北省承德市 067000

郝美玲, 在读硕士, 主要从事胃癌的基础与临床研究。

河北省政府资助优秀临床人才基金暨河北医学研究重点课题基金资助项目, No. ZL20140103

作者贡献分布: 李春辉与郝美玲对本课题所作贡献均等; 此课题由李春辉与郝美玲共同设计; 实验所用试剂及分析工具均由李春辉提供; 研究过程及实验操作由李春辉与郝美玲共同完成; 实验数据由郝美玲分析完成; 写作部分由李春辉与郝美玲完成。

通讯作者: 李春辉, 主任医师, 067000, 河北省承德市南营子大街, 承德医学院附属医院病理科。chli612@126.com
电话: 0314-2279446

收稿日期: 2015-03-28 修回日期: 2015-04-15

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer

Mei-Ling Hao, Chun-Hui Li

Mei-Ling Hao, Chun-Hui Li, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: Excellent Clinical Professional Fund of Hebei Province & Key Project of Medical Research Fund of Hebei Province, No. ZL20140103

Correspondence to: Chun-Hui Li, Chief Physician, Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Nanyingzi Street, Chengde 067000, Hebei Province, China. chli612@126.com

Received: 2015-03-28 Revised: 2015-04-15

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To detect the expression of octamer-binding transcription factor-4 (Oct4) and drosophila mothers against decapentaplegic protein (Smad) 1 and 2 in gastric cancer, and to discuss their interactions.

METHODS: We collected 60 cases of gastric cancer (adenocarcinoma) and 25 cases of normal

gastric tissue (above 10 cm from the tumor edge) to detect Oct4, Smad1 and Smad2 gene expression by quantitative real-time PCR technique and protein expression by Western blot.

RESULTS: Oct4 expression was significantly higher in gastric cancer than in normal gastric tissue ($P < 0.05$). Oct4 expression was significantly lower in well and moderately differentiated gastric cancer than in poorly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). Oct4 expression increased along with the increase of TNM stage ($P < 0.05$). Oct4 expression was significantly higher in gastric cancer with lymph node metastasis than in without ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly higher in normal gastric tissue than in gastric cancer ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly higher in well and moderately differentiated gastric cancer than in poorly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression decreased along with the increase of TNM stage ($P < 0.05$). Smad1 and Smad2 expression was significantly lower in gastric cancer with lymph node metastasis than in without ($P < 0.05$). All the above three indicators had no significant correlation with age or gender ($P > 0.05$); Oct4 expression was correlated negatively with Smad1 ($r = -0.882, P < 0.05$) and Smad2 expression ($r = -0.859, P < 0.05$); Smad1 expression was correlated positively with Smad2 expression ($r = 0.905, P < 0.05$).

CONCLUSION: Oct4, Smad1 and Smad2 expression may be closely related to the occurrence and development of gastric cancer, and therefore, they may be used as new drug targets for targeted therapy of gastric cancer.

背景资料

中国胃癌发病率 and 死亡率总体呈上升趋势, 死亡率在世界范围内居首位, 因此胃癌发生发展机制的研究成为了热点问题。八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)作为肿瘤干细胞的重要的调控分子, 调控 Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein)1、Smad2 这两种分子所在不同的信号通路的研究仍少见, 故此实验有一定的可行性的。

同行评议者

杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■ 研发前沿

Oct4作为存在于胚胎干细胞和肿瘤细胞中的重要调控信号, 他的分子机制研究是胃癌研究中的热点及重点, 其趋向于调控某个或多个分子通路的信号转导, 从而使得此信号通路的信号传导发生障碍, 不能下传或中断, 抑或是增强信号的传导。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Oct4; Smad1; Smad2; Expression; Relationship

Hao ML, Li CH. Expression of Oct4, Smad1 and Smad2 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2539-2548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2539>

摘要

目的: 探讨八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)与Smad1(drosophila mothers against decapentaplegic protein-1)和Smad2在胃癌和胃正常组织(距癌组织边缘10 cm以上)中的表达及其相互作用。

方法: 收集60例胃癌(腺癌)组织和25例胃正常组织(距癌组织边缘10 cm以上), 应用qRT-PCR技术检测Oct4、smad1和smad2基因在组织中的表达情况, 应用Western blot蛋白印迹技术检测Oct4、Smad1和Smad2蛋白的表达情况。

结果: 在胃癌组织中Oct4的表达明显高于胃正常组织($P<0.05$), 在高、中分化胃癌的表达低于低分化胃癌的表达($P<0.05$), Oct4的表达随肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的升高而增高($P<0.05$), 伴有淋巴结转移的胃癌组织中Oct4较无转移病例表达高($P<0.05$); Smad1、Smad2在正常胃组织表达明显高于胃癌组织($P<0.05$), 高、中分化胃癌的表达高于低分化胃癌的表达($P<0.05$), 胃癌组织中Smad1、Smad2的表达随TNM分期的升级而降低($P<0.05$), 伴有淋巴结转移的胃癌组织Smad1、Smad2较无转移病例表达低($P<0.05$); 上述3个指标与患者年龄及性别均无统计学意义($P>0.05$); Oct4与Smad1呈负相关($r = -0.882, P<0.05$); Oct4与Smad2呈负相关($r = -0.859, P<0.05$); Smad1与Smad2呈正相关($r = 0.905, P<0.05$)。

结论: Oct4、Smad1与Smad2的改变与胃癌的发生、发展密切相关。因此, Oct4可能为胃癌的靶向治疗提供新药物作用靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; Oct4; Smad1; Smad2; 表达; 相互关系

核心提示: 八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)的分子机制可能调控胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移, 并且可能参与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β)信号通路对于肿瘤的作用。所以Oct4和Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein)1、Smad2的交互作用及对话与胃癌的发生发展有密切的关系。

郝美玲, 李春辉. Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的表达及相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2539-2548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2539>

0 引言

八聚体结合转录因子4蛋白(octamer-binding transcription factor-4, Oct4)早期发现于胚胎干细胞^[1-3]中, 但是随着研究的深入, 在乳腺癌细胞、胃癌细胞等中也有表达。Oct4作为重要的转录因子, 调控细胞的自我更新, 提示Oct4可能通过某些信号通路发挥调控细胞增殖更新的能力^[1,2,4]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路通过经典的Smad (drosophila mothers against decapentaplegic protein)信号通路传递信号, 维持肠上皮细胞的增殖与分化的平衡, 如这种抑制作用被破坏, 则细胞可以进行无限制的增殖分化甚至癌变^[5,6]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路参与胚胎的发育、胞外基质形成和抑制机体免疫反应等过程, 这些都为癌细胞提供有利的微环境, 促进癌细胞的生长浸润及转移^[7,8]。目前, 对于Oct4在胃癌的发生发展^[9,10]中可能介导BMP和TGF- β 信号通路的研究尚未见报道, 本实验通过研究Oct4、Smad1和Smad2在正常胃组织及胃癌中的表达来分析三者与胃癌分化程度、淋巴结转移及肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的关系及三者之间的相互关系, 来研究胃癌组织中Oct4介导BMP和TGF- β 信号传导通路交互对话对胃癌的发生、发展及预后, 同时也为临床治疗胃癌提供潜在的作用靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 本实验标本取自2013-01/2014-01承

表 1 qRT-PCR引物列表

基因名称	引物序列
<i>Oct4</i>	上游引物: 5'-GTGCCGTGAAGCTGGAGAA-3' 下游引物: 5'-TGGTCGTTTGGCTGAATACCTT-3'
<i>Smad1</i>	上游引物: 5'-ACAGTCTGTGAACCATGGATTGA-3' 下游引物: 5'-TGAGGTGAACCCATTTGAGTAAGAA-3'
<i>Smad2</i>	上游引物: 5'-CATCAGCCAATGGCAAGTGAA-3' 下游引物: 5'-AGAACAGGGTCTGCATCCATCATA-3'
<i>GAPDH</i>	上游引物: 5'-CCTCTGACTTCAACAGCGACA-3' 下游引物: 5'-TGGTCCAGGGTCTTACTCC-3'

GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; *Oct4*: 八聚体结合转录因子4.

德医学院附属医院手术切除的新鲜胃癌组织60例及其相对应癌旁正常组织25例, 术后经病理检查确诊. 男23例、女37例, 年龄39-80岁(58.07岁 $\pm$ 7.82岁), 高-中分化腺癌27例、低分化腺癌33例; 有淋巴结转移者31例、无淋巴结转移者29例; TNM分期 I + II 期17例、III+IV期43例; 癌组织穿透浆膜者37例、未穿透者23例, 所有患者术前均未进行放疗、化疗和免疫治疗, 患者知情同意, 通过伦理委员会批准. 组织获得后立即置于-80℃超低温冰箱中冻存. 异丙醇、氯仿、乙醇、DEPC、10%SDS、Tris-HCL、过硫酸铵、PVDF膜、TBST、脱脂奶粉、1×电泳缓冲液及转膜缓冲液、显影粉和定影粉等均由承德医学院基础研究所分子生物实验室提供; TRIzol试剂购自宝生物工程(大连)有限公司; Oct4、Smad1和Smad2 Primer(表1), PrimeScript RT reagent kit with gDNA Eraser(反转录试剂盒)和SYBR Primix Ex Taq II (实时荧光定量试剂盒)均购自宝生物工程(大连)有限公司; GAPDH引物(表1)购自武汉博士德生物工程有限公司; Oct4抗体、Smad1抗体和Smad2抗体均采用兔抗人单克隆抗体, 二抗为羊抗兔抗体; Oct4抗体购自Bioworld公司; Smad1和Smad2抗体和二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司; β -actin抗体购自北京中杉金桥生物技术公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒、裂解液及PMSF均购自Solarbio公司.

1.2 方法

1.2.1 RNA的提取、反转录以及荧光实时定量PCR: 取出-80℃冰箱中冻存的新鲜组织称量后, 置于匀浆器内, 加入1 mL TRIzol充分匀浆, 冰上静置5 min, 加入氯仿, 摇匀后冰上静

置5 min, 然后置于离心机中, 12000 r/min 4℃离心15 min, 取上清, 置于标注后的离心管内, 然后加入TRIzol的1/5体积的异丙醇, 摇匀后冰上静置3 min, 放入离心机中12000 r/min 4℃离心10 min, 弃上清, 用750 mL/L乙醇清洗2次, 分别离心10 min, 溶解于DEPC水中置于冰上待测. 测其RNA浓度. 计算后, 配成20 μ L的反转录体系, 使得mRNA反转录成cDNA, 放于-20℃冰箱中备用. 取出cDNA, 加入PCR引物(PCR引物设计如表1), 按照实时荧光定量PCR说明书配成一定的PCR体系, 置于qRT-PCR仪进行PCR反应, 得出溶解曲线和扩增曲线及Ct值, 采用相对定量法 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行计算.

1.2.2 Western blot蛋白印迹: 取出-80℃超低温冰箱中冻存的新鲜组织, 称质量后置于匀浆器内, 于冰上加入裂解液和PMSF充分匀浆, 导入1.5 mL EP管中静置30 min, 置于离心机中5500 r/min 4℃离心20 min, 取上清移至新标注的EP管中. 应用BCA法测蛋白浓度, 分装冻存. 取出分装的蛋白加入上样缓冲液95℃水浴5 min后, 进行SDS-PAGE电泳(12%分离胶+5%浓缩胶), 当蛋白跑至浓缩胶与分离胶的交界时, 将电压由80 mV换至120 mV, 当蛋白电泳到分离胶的底部时, 停止电泳, 进行转膜, 恒流130 mA转2 h, 取出PVDF膜, 标记好, 再用5%封闭液进行封闭2 h, 然后加入一抗孵育1 h→过夜→1 h, 洗膜4次, 每次10 min, 加入二抗孵育1 h, 洗膜3次, 每次5 min, 后用ECL发光液进行显影. 采用Quantity one V462图像分析软件对蛋白电泳条带灰度值进行定量分析, 按照下列公式计算: 蛋白相对定量 = 目的蛋白灰度值/同标本 β -actin内参灰度值.

统计学处理 实验数据为计量资料, 以

■ 相关报道

Mamuya等研究表明转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)作为上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition)中重要的启动信号, 所诱发形成肿瘤上皮间充质转化过程与整合素 αV 之间的交互调控, 并且不仅仅是简单的调控, 而是形成调控网络对其他信号通路进行干扰.

■ 创新盘点

(1) 本文研究了Oct4与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和TGF- β 两条信号传导通路的相互关系, 国内外尚未见报道; (2) 通过研究Oct4与这两条信号通路的关系, 进而推断出Oct4有可能是胃癌发生发展中重要的作用靶点; (3) 研究BMP和TGF- β 两条信号传导通路在胃癌中的相互关系。

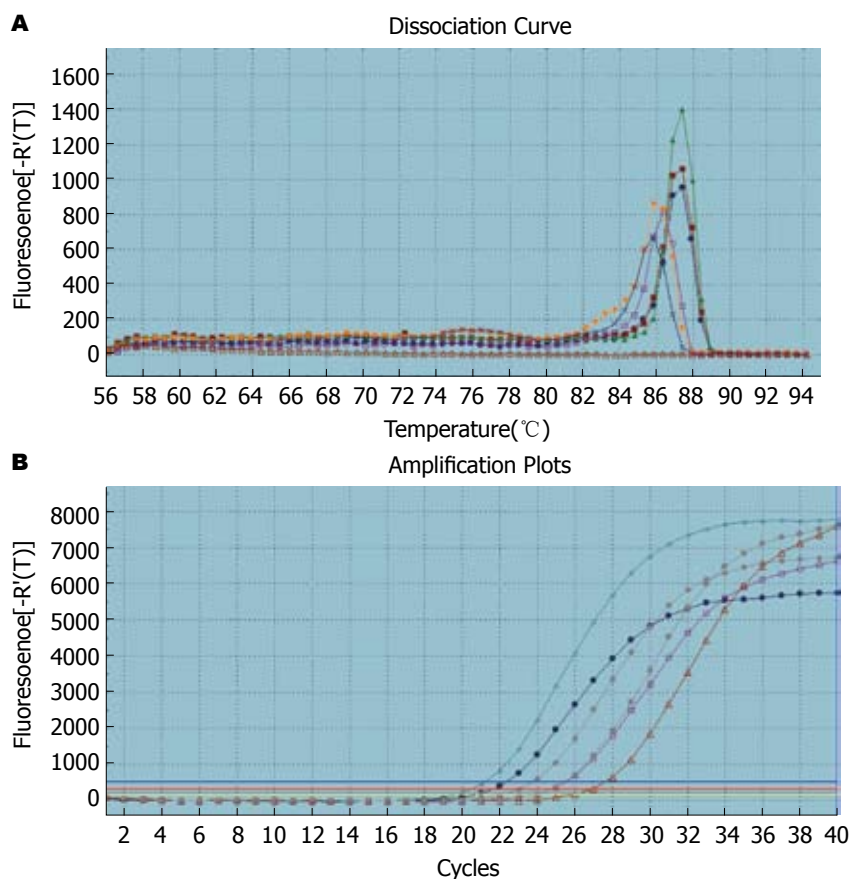


图1 Oct4的扩增曲线和溶解曲线. A: Oct4的溶解曲线; B: Oct4的扩增曲线. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

mean $\pm$ SD示, 采用SPSS17.0统计分析软件, 两个独立样本间比较用 t 检验, 多个样本间均数比较用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Oct4、Smad1和Smad2在正常胃组织和胃癌组织中的表达情况 如图1-3所示, Oct4、Smad1和Smad2的扩增曲线和溶解曲线显示良好, 表明引物的特异性良好, 并且实时荧光定量PCR的结果可靠可取. 如图4, 5所示, Oct4在胃癌组织中的表达高于正常胃组织, 其中在低分化组中的表达明显高于高中分化组, 3组中两两比较差异有统计学意义($P<0.05$); Smad1和Smad2在胃癌组织中的表达低于正常胃组织, 其中在低分化组中的表达明显低于高中分化组, 3组中两两比较差异有统计学意义($P<0.05$).

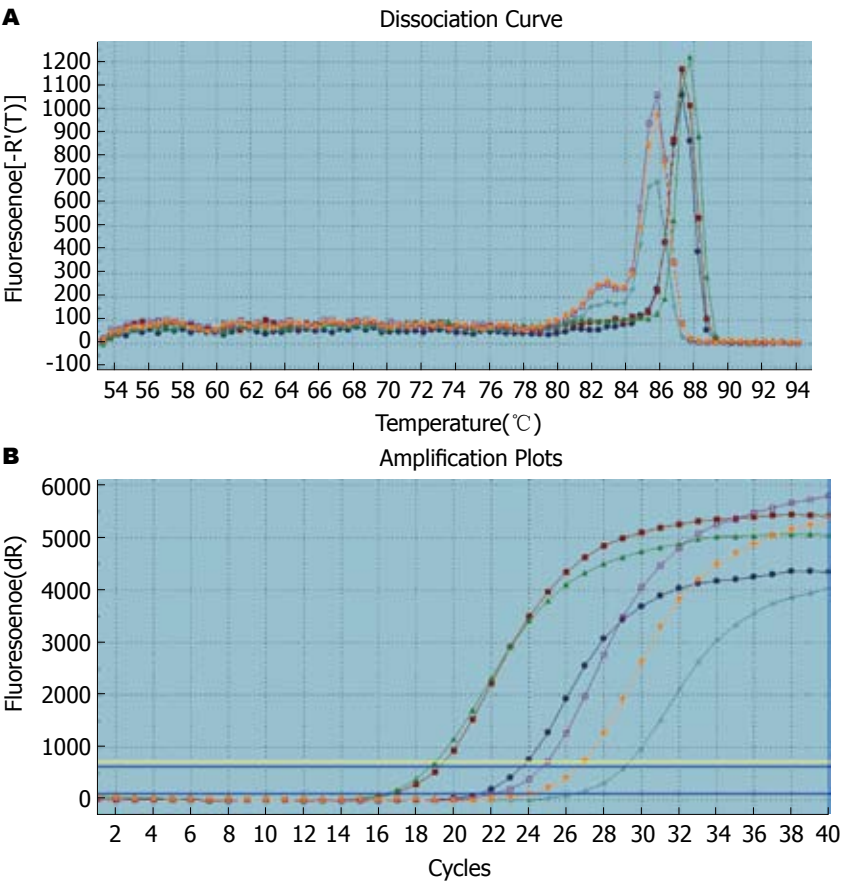
2.2 Oct4、Smad1和Smad2在胃癌中的相互关系 如表2所示, Oct4与Smad1呈负相关; Oct4与Smad2呈负相关; Smad1与Smad2呈正相关。

2.3 Oct4、Smad1和Smad2在不同分化程度胃癌组织中的表达及临床特征的关系 如表3, 4所示, Oct4、Smad1和Smad2三者的表达与年龄

和性别无关(均 $P>0.05$); 就分化程度而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在胃癌组中Oct4的表达随着TNM分期的提高而升高, I+II期与III+IV期两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2的表达在胃癌组中随着TNM分期的提高而降低, I+II期与III+IV期两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 就淋巴结有无转移而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 就癌组织有无侵袭浆膜层而言, Oct4在高中分化组中的表达明显低于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而Smad1和Smad2在高中分化组中的表达高于低分化组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

Oct4作为胚胎干细胞的特异性基因, 参与维持



应用要点
推测Oct4发挥作用的机制可能会调控BMP信号通路和TGF- β 信号通路在细胞的增殖分化侵袭转移方面发挥作用。Oct4调控胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移作用的分子机制,有望为再生医学和胃癌的治疗提供新的依据,而Oct4和Smad1、Smad2有望成为治疗胃癌新的作用靶点。

图 2 Smad1的扩增曲线和溶解曲线. A: Smad1的溶解曲线; B: Smad1的扩增曲线.

表 2 Oct4、Smad1和Smad2 3个指标之间的相关系数 ($n = 85$)

指标		Oct4	Smad1	Smad2
Oct4	Person相关性	1.000	-0.882	-0.859
	显著性		0.000	0.000
Smad1	Person相关性	-0.882	1.000	0.905
	显著性	0.000		0.000
Smad2	Person相关性	-0.859	0.905	1.000
	显著性	0.000	0.000	

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

胚胎细胞多潜能性和自我更新能力^[3,4], 不仅仅表达于胚胎和生殖细胞癌中, 有研究者在非生殖细胞肿瘤和组织中也发现了Oct4的表达, 如肝癌Mahlava细胞系、宫颈癌Hela细胞株、乳腺癌MCF7细胞系等^[11-14]. 本研究中, 正常组、高中分化组和低分化组中均有Oct4的表达, 证实了以上的结论, 说明Oct4在胃癌组织中确实有表达, 并且, 随着临床分期的进展, 表达越来越高, 差异具有统计学意义.

TGF- β 超家族是一个包含众多成员的多功

能大家族, 其中也存在大量的协同效应分子, 这也就决定了TGF- β 信号通路调节的生物学效应的多样性^[6]. Smads蛋白中的Smad1、5、8形成的多元复合物为BMP通路中的信号使者, 通过实验证实Smad1相较于Smad5和Smad8, 是BMP信号传导过程中不可或缺的反应元件^[15-17]. Smad1通过介导BMP信号通路调节软骨与骨的形成、生殖与胚胎发育等过程, 并且激活的BMP信号Smad或是PTEN/PI3K/Akt通路等途径抑制Wnt信号的传递^[18-23], 使成熟的肠上皮细胞

同行评价

通过收集病例组织,采用qRT-PCR技术和Western blot蛋白印迹技术进行检测Oct4、Smad1与Smad2的基因和蛋白。三者的改变与胃癌的发生、发展密切相关, Oct4可能通过上调BMP信号通路中的Smad1和TGF-β信号通路中Smad2参与胃癌发生发展。

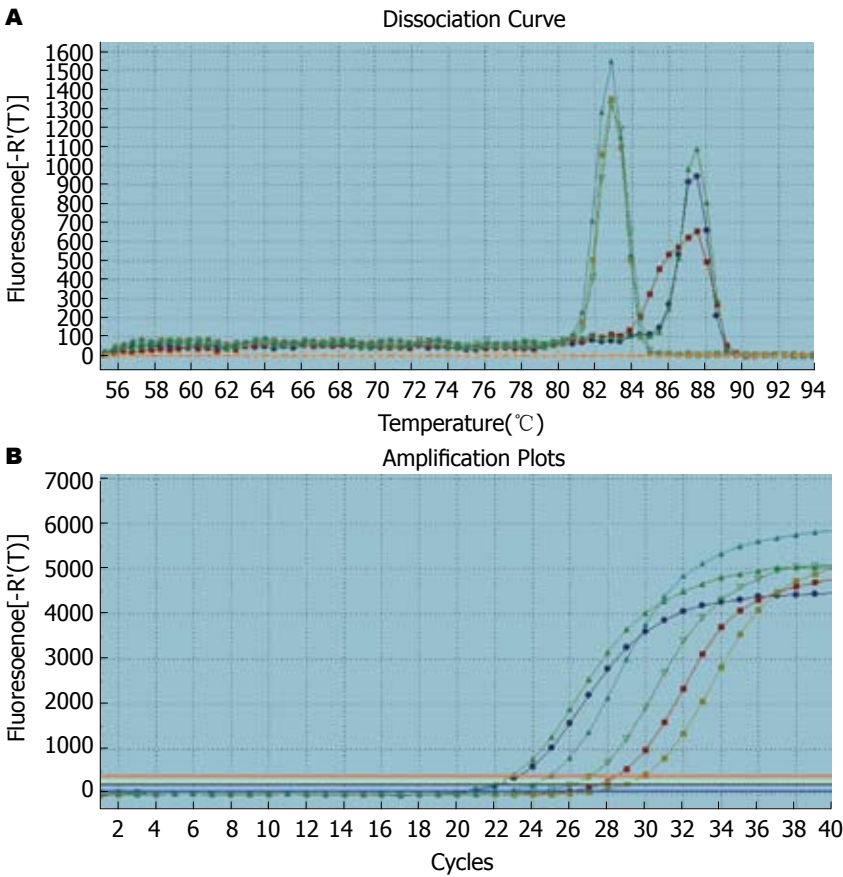


图 3 Smad2的扩增曲线和溶解曲线. A: Smad2的溶解曲线; B: Smad2的扩增曲线.

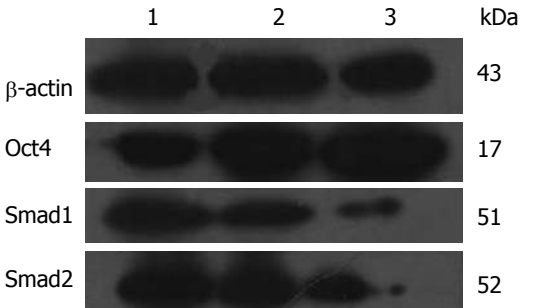


图 4 Oct4和Smad1、Smad2蛋白在胃癌和癌旁正常胃组织中的表达水平. 1: 癌旁正常胃组织(距癌组织边缘10 cm 以上); 2: 高分化胃癌组织; 3: 低分化胃癌组织. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

走向凋亡, 维持肠道上皮细胞的增殖与分化的平衡. 所以BMP信号的过低或是失活可导致幼年性息肉病(juvenile polyposis syndrome, JPS)的病发, 并可能在遗传性的结肠癌的发生发展两方面起到重要的作用^[5,6]. 值得一提的是, 本实验中Smad1在胃癌组织中低表达, 随着临床分期的进展和淋巴结的转移, 表达越来越低, 故我们推测BMP信号通路在胃癌的发生发展中可能也起到重要的作用. 在胃癌细胞中, BMP信号通

路可能通过Smad途径激活某种信号通路或是直接激活某个靶基因调控细胞的分化与增殖, BMP信号受到抑制, 使得这种抑制作用减轻或是消失, 造成细胞无限制增殖分化. 我们还检测到, Smad1的表达与受检者的年龄和性别无关, 与临床分期、淋巴结有无转移和是否侵及浆膜层有关. 这一结果显示, BMP通路极有可能促进胃癌细胞的侵袭转移, 与胃癌的发展可能存在着重要的联系, 这需要进行进一步的实验证实.

Smad2与Smad1同属于TGF-β超家族, 在TGF-β信号通路中同样扮演着重要的角色. Smads蛋白是TβR- I (type I TGF-β receptor) 的直接作用底物, 磷酸化后将信号从胞浆传递至核内, 然后与不同的转录因子结合作用于不同的靶基因, 调节其转录^[24,25]. Smad2作为TGF-β信号通路中的响应元件, 如果其被降解或是缺失, 中断正常的信号传导, 细胞就能逃避TGF-β调节的生长抑制而发生癌变^[25]. 本实验数据显示, 正常胃组织中Smad2的表达高于胃癌组, 其中高分化组高于低分化组, 随着临床分期的进展及淋巴结转移的出现, Smad2

表 3 Oct4、Smad1和Smad2 mRNA三者在胃癌组织和癌旁正常组织的表达以及与多个临床特征之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	n	Oct4 mRNA	t值	P值	Smad1 mRNA	t值	P值	Smad2 mRNA	t值	P值
年龄(岁)			0.42	0.67		0.46	0.64		0.46	0.89
>56	35	3.78 ± 1.31			0.39 ± 0.09			0.17 ± 0.03		
≤56	25	3.92 ± 1.21			0.36 ± 0.11			0.16 ± 0.07		
性别			2.40	0.18		0.73	0.47		0.73	0.21
男	37	3.54 ± 1.18			0.40 ± 0.14			0.18 ± 0.07		
女	23	4.32 ± 1.26			0.35 ± 0.13			0.13 ± 0.04		
组织学分型			7.14	0.00		15.64	0.00		15.64	0.00
高中分化	27	2.89 ± 0.93			0.63 ± 0.15			0.30 ± 0.05		
低分化	33	4.61 ± 0.92			0.17 ± 0.08			0.06 ± 0.01		
临床分期			4.24	0.00		2.30	0.00		2.30	0.02
I + II期	17	3.13 ± 1.16			0.47 ± 0.16			0.21 ± 0.03		
III+IV期	43	4.37 ± 1.06			0.32 ± 0.14			0.13 ± 0.03		
浆膜浸润			3.69	0.00		5.06	0.00		5.06	0.00
有	37	3.13 ± 1.22			0.56 ± 0.22			0.27 ± 0.09		
无	23	4.28 ± 1.06			0.27 ± 0.11			0.09 ± 0.01		
淋巴结转移			1.73	0.04		3.68	0.00		3.68	0.00
有	31	3.57 ± 1.36			0.49 ± 0.20			0.21 ± 0.07		
无	29	4.12 ± 1.10			0.27 ± 0.10			0.11 ± 0.04		

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

表 4 Oct4、Smad1和Smad2蛋白三者在胃癌组织和癌旁正常组织的表达以及与多个临床特征之间的关系 (mean ± SD)

临床特征	n	Oct4蛋白	t值	P值	Smad1蛋白	t值	P值	Smad2蛋白	t值	P值
年龄(岁)			0.29	0.77		0.37	0.71		0.37	0.98
>56	35	1.63 ± 0.63			0.47 ± 0.21			0.78 ± 0.25		
≤56	25	1.70 ± 0.57			0.44 ± 0.18			0.79 ± 0.20		
性别			1.50	0.14		1.20	0.24		1.20	0.24
男	37	1.53 ± 0.64			0.49 ± 0.27			0.85 ± 0.40		
女	23	1.86 ± 0.82			0.40 ± 0.29			0.69 ± 0.19		
组织学分型			74.49	0.00		43.05	0.00		43.05	0.00
高中分化	27	0.74 ± 0.07			0.76 ± 0.05			1.51 ± 0.41		
低分化	33	2.41 ± 0.10			0.21 ± 0.05			0.19 ± 0.04		
临床分期			2.46	0.02		2.20	0.03		2.20	0.03
I + II期	17	1.37 ± 0.80			0.54 ± 0.27			0.94 ± 0.33		
III+IV期	43	1.88 ± 0.81			0.39 ± 0.07			0.67 ± 0.27		
浆膜浸润			6.68	0.00		7.02	0.00		7.02	0.00
有	37	0.97 ± 0.30			0.69 ± 0.19			1.36 ± 0.57		
无	23	2.09 ± 0.67			0.31 ± 0.16			0.43 ± 0.21		
淋巴结转移			4.22	0.00		3.94	0.00		3.94	0.00
有	31	1.27 ± 0.79			0.58 ± 0.27			1.07 ± 0.52		
无	29	2.08 ± 0.69			0.32 ± 0.09			0.58 ± 0.20		

Oct4: 八聚体结合转录因子4.

表达降低. 根据实验数据推测Smad2的表达降低, TGF-β信号传导中断, 抑制正常胃组织细胞生长增殖的作用降低或消失, 导致细胞无限

增殖分化发生癌变. 有研究^[24,26]显示, TGF-β信号通路也参与在免疫细胞的发育、分化和参与免疫应答等过程, TGF-β部分通过诱导转录

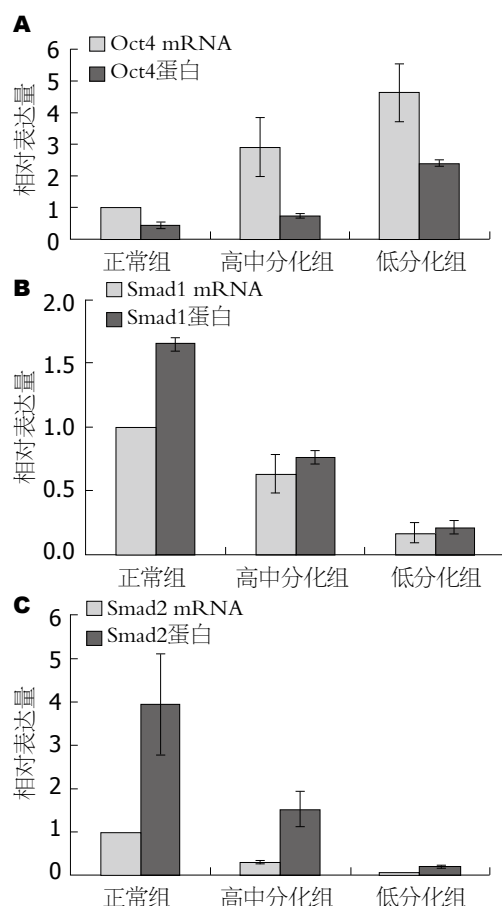


图 5 不同分组中Oct4、Smad1、Smad2 mRNA和蛋白的相对表达量. A: Oct4; B: Smad1; C: Smad2. Oct4: 八聚体结合转录因子4.

因子Id3的表达介导对B细胞增殖的抑制效应, TGF- β 信号通路的障碍也可能使肿瘤细胞产生免疫逃逸, 并且, TGF/Smad通路通过与多条通路间进行“对话”, 其中与Wnt通路的“交谈”, 可以共同协调完成肿瘤上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的调节^[27,28], 在肿瘤的EMT发生后, *N*-黏连蛋白表达增加, 促进肿瘤细胞的运动和转移作用^[12,13], 本实验数据也证实, Smad2的表达与胃癌有无淋巴结转移、临床分期和是否侵及浆膜层有极其密切的联系, 据此, 我们推测在胃癌的发生发展中, 癌细胞转移浸润的过程有TGF- β 信号的参与, 并且发挥着不可或缺的作用.

生物信息学研究发现Oct4可能是某个或是某些TGF- β 基因的调控基因. 有研究^[29-31]用TetOP-Oct4转基因小鼠证明了Oct4的持续表达可导致多种上皮组织肿瘤样异型性改变, Oct4作为一种调控基因使某些信号通路发生障碍, 失去正常功能, 引起细胞生物学作用的改变. 通过我们对本实验数据进行整理, 也发现三者在胃

癌组织和正常组织中的表达均有相关性, 如表2所示: Smad1和Smad2在胃癌组织和癌旁正常组织中二者的表达与Oct4彼此之间均存在相互关系或是调控作用. Oct4调控Smad1介导的BMP通路和Smad2介导的TGF- β 信号通路, 对细胞增殖的抑制作用减小或消失, 过量增殖或癌变的细胞也可能发生免疫逃逸. 根据Oct4对于胃癌细胞的增殖分化及侵袭转移作用的分子机制, Oct4为再生医学和胃癌的治疗提供了新的依据, 而Oct4和Smad1、Smad2有望成为治疗胃癌新的作用靶点. 目前对于Oct4、Smad1和Smad2这三种元件的表达, 所导致的各个通路的障碍以及与其余通路的交互对话所引起的细胞内微环境的变化及细胞的增殖分化凋亡的影响并不是十分的明确, 故进一步的实验证实是有必要的, 例如对这三个指标的基因分别进行沉默或是突变, 观察另两个指标所受的影响, 本实验也为进一步的研究和临床研究提供了一定的理论基础. 根据肿瘤干细胞理论, Oct4在正常成体干细胞和肿瘤干细胞中仍有表达, 若Oct4为胃癌干细胞的表面标志, 推测Oct4发挥作用的机制也可能会调控BMP信号通路和TGF- β 信号通路在细胞的增殖分化侵袭转移方面发挥作用.

4 参考文献

- 1 Boo K, Bhin J, Jeon Y, Kim J, Shin HJ, Park JE, Kim K, Kim CR, Jang H, Kim IH, Kim VN, Hwang D, Lee H, Baek SH. Pontin functions as an essential coactivator for Oct4-dependent lincRNA expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Commun* 2015; 6: 6810 [PMID: 25857206 DOI: 10.1038/ncomms7810]
- 2 Guseva D, Rizvanov AA, Salafutdinov II, Kudryashova NV, Palotás A, Islamov RR. Overexpression of Oct4 and Sox2 transcription factors enhances differentiation of human umbilical cord blood cells in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 451: 503-509 [PMID: 25124662 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.132]
- 3 Palmieri SL, Peter W, Hess H, Schöler HR. Oct-4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation. *Dev Biol* 1994; 166: 259-267 [PMID: 7958450 DOI: 10.1006/dbio.1994.1312]
- 4 Pesce M, Schöler HR. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells* 2001; 19: 271-278 [PMID: 11463946 DOI: 10.1634/stemcells.19-4-271]
- 5 Feng Y, Wu H, Xu Y, Zhang Z, Liu T, Lin X, Feng XH. Zinc finger protein 451 is a novel Smad corepressor in transforming growth factor- β signaling. *J Biol Chem* 2014; 289: 2072-2083 [PMID: 24324267 DOI: 10.1074/jbc.M113.526905]

- 6 Mallano T, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Ramming A, Zeller B, Beyer C, Dees C, Huang J, Hai T, Distler O, Schett G, Distler JH. Activating transcription factor 3 regulates canonical TGF β signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015 Jan 14. [Epub ahead of print][PMID: 25589515 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206214]
- 7 Guo H, Bao Z, Li J, Lian S, Wang S, He Y, Fu X, Zhang L, Hu X. Molecular characterization of TGF- β type I receptor gene (Tgfbri1) in Chlamys farreri, and the association of allelic variants with growth traits. *PLoS One* 2012; 7: e51005 [PMID: 23209843 DOI: 10.1371/journal.pone.0051005]
- 8 Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Hasegawa T, Sawada T, Hirakawa K. Upregulation of cancer-associated myofibroblasts by TGF- β from scirrhous gastric carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011; 105: 996-1001 [PMID: 21863023 DOI: 10.1038/bjc.2011.330]
- 9 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 4-9
- 10 韩淑梅, 马廷行, 刘桂芬, 韩丽. 胃癌的分子靶向治疗研究进展. *实用医学杂志* 2009; 25: 2207-2209
- 11 Hu J, Qin K, Zhang Y, Gong J, Li N, Lv D, Xiang R, Tan X. Downregulation of transcription factor Oct4 induces an epithelial-to-mesenchymal transition via enhancement of Ca $^{2+}$ influx in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411: 786-791 [PMID: 21798248 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.07.025]
- 12 Schwede M, Spentzos D, Bentink S, Hofmann O, Haibe-Kains B, Harrington D, Quackenbush J, Culhane AC. Stem cell-like gene expression in ovarian cancer predicts type II subtype and prognosis. *PLoS One* 2013; 8: e57799 [PMID: 23536770 DOI: 10.1371/journal.pone.0057799]
- 13 Elsir T, Edqvist PH, Carlson J, Ribom D, Bergqvist M, Ekman S, Popova SN, Alafuzoff I, Ponten F, Nistér M, Smits A. A study of embryonic stem cell-related proteins in human astrocytomas: identification of Nanog as a predictor of survival. *Int J Cancer* 2014; 134: 1123-1131 [PMID: 24037901 DOI: 10.1002/ijc.28441]
- 14 Darini CY, Pisani DF, Hofman P, Pedetour F, Sudaka I, Chomienne C, Dani C, Ladoux A. Self-renewal gene tracking to identify tumour-initiating cells associated with metastatic potential. *Oncogene* 2012; 31: 2438-2449 [PMID: 21927026 DOI: 10.1038/onc.2011.421]
- 15 Sartori R, Sandri M. Bone and morphogenetic protein signalling and muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 215-220 [PMID: 25807347 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000172]
- 16 Haramis AP, Begthel H, van den Born M, van Es J, Jonkheer S, Offerhaus GJ, Clevers H. De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science* 2004; 303: 1684-1686 [PMID: 15017003 DOI: 10.1126/science.1093587]
- 17 Tasca A, Stemig M, Broege A, Huang B, Davydova J, Zwijssen A, Umans L, Jensen ED, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Smad1/5 and smad4 expression are important for osteoclast differentiation. *J Cell Biochem* 2015; 116: 1350-1360 [PMID: 25711193 DOI: 10.1002/jcb.25092]
- 18 Peng J, Yoshioka Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Kharma B, Murakami R, Abiko K, Murphy SK, Konishi I. The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer-a potential therapeutic target. *Mol Carcinog* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print][PMID: 25663289 DOI: 10.1002/mc.22283]
- 19 Jee MJ, Yoon SM, Kim EJ, Choi HJ, Kim JW, Sung RH, Han JH, Chae HB, Park SM, Youn SJ. A novel germline mutation in exon 10 of the SMAD4 gene in a familial juvenile polyposis. *Gut Liver* 2013; 7: 747-751 [PMID: 24312718 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.6.747]
- 20 Yamaguchi J, Nagayama S, Chino A, Sakata A, Yamamoto N, Sato Y, Ashihara Y, Kita M, Nomura S, Ishikawa Y, Igarashi M, Ueno M, Arai M. Identification of coding exon 3 duplication in the BMPRI1A gene in a patient with juvenile polyposis syndrome. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 1004-1008 [PMID: 25129392 DOI: 10.1093/jjco/hyu111]
- 21 Fausett SR, Brunet LJ, Klingensmith J. BMP antagonism by Noggin is required in presumptive notochord cells for mammalian foregut morphogenesis. *Dev Biol* 2014; 391: 111-124 [PMID: 24631216 DOI: 10.1016/j.ydbio.2014.02.008]
- 22 Chen Y, Roohani-Esfahani SI, Lu Z, Zreiqat H, Dunstan CR. Zirconium ions up-regulate the BMP/SMAD signaling pathway and promote the proliferation and differentiation of human osteoblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0113426 [PMID: 25602473 DOI: 10.1371/journal.pone.0113426. eCollection]
- 23 Liou SF, Hsu JH, Chu HC, Lin HH, Chen IJ, Yeh JL. KMUP-1 promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways and signaling of BMP-2/Smad1/5/8 and Wnt/ β -catenin. *J Cell Physiol* 2014 Dec 23. [Epub ahead of print][PMID: 25536014 DOI: 10.1002/jcp.24904]
- 24 Zhang T, Wen F, Wu Y, Goh GS, Ge Z, Tan LP, Hui JH, Yang Z. Cross-talk between TGF-beta/SMAD and integrin signaling pathways in regulating hypertrophy of mesenchymal stem cell chondrogenesis under deferral dynamic compression. *Biomaterials* 2015; 38: 72-85 [PMID: 25453975 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.010]
- 25 Kel JM, Girard-Madoux MJ, Reizis B, Clausen BE. TGF-beta is required to maintain the pool of immature Langerhans cells in the epidermis. *J Immunol* 2010; 185: 3248-3255 [PMID: 20713882 DOI: 10.4049/jimmunol.1000981]
- 26 Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, Day F, Li S, Tsui C, Lipton L, Desai J, Jones IT, McLaughlin S, Ward RL, Hawkins NJ, Ruzsiewicz AR, Moore J, Zhu HJ, Mariadason JM, Burgess AW, Busam D, Zhao Q, Strausberg RL, Gibbs P, Sieber OM. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 725-735 [PMID: 23139211 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2706]
- 27 Farrall AL, Riemer P, Leushacke M, Sreekumar A, Grimm C, Herrmann BG, Morkel M. Wnt and BMP signals control intestinal adenoma cell fates. *Int J Cancer* 2012; 131: 2242-2252 [PMID: 22344573]

- DOI: 10.1002/ijc.27500]
- 28 Mamuya FA, Duncan MK. α V integrins and TGF- β -induced EMT: a circle of regulation. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 445-455 [PMID: 21883891 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01419.x]
- 29 Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF- β Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett* 2013; 341: 30-40 [PMID: 23474494 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048]
- 30 Sabe H. Cancer early dissemination: cancerous epithelial-mesenchymal transdifferentiation and transforming growth factor β signalling. *J Biochem* 2011; 149: 633-639 [PMID: 21478191 DOI: 10.1093/jb/mvr044]
- 31 Kern U, Wischniewski V, Biniossek ML, Schilling O, Reinheckel T. Lysosomal protein turnover contributes to the acquisition of TGF β -1 induced invasive properties of mammary cancer cells. *Mol Cancer* 2015; 14: 39 [PMID: 25744631 DOI: 10.1186/s12943-015-0313-5]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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%.

前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用

李 妮, 余菲菲, 林 旭

李妮, 西安医学院医学技术系 陕西省西安市 710021
 余菲菲, 林旭, 福建医科大学病原生物学系 福建省福州市 350004

李妮, 讲师, 硕士研究生, 主要从事微生物的感染与诊断研究。
 陕西省教育厅科研计划基金资助项目, No. 14JK1626
 作者贡献分布: 此课题由余菲菲与林旭设计; 研究过程由李妮操作完成; 研究所用试剂与分析工具由余菲菲提供; 数据分析由李妮完成; 本论文由李妮完成。

通讯作者: 余菲菲, 教授, 350004, 福建省福州市交通路88号, 福建医科大学病原生物学系. cylsff@tom.com

电话: 0591-22862539

收稿日期: 2015-03-19 修回日期: 2015-04-04

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection

Ni Li, Fei-Fei She, Xu Lin

Ni Li, Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China
 Fei-Fei She, Xu Lin, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Education Department of Shaanxi Province, No. 14JK1626

Correspondence to: Fei-Fei She, Professor, Department of Pathogenic Biology, Fujian Medical University, 88 Jiaotong Road, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. cylsff@tom.com

Received: 2015-03-19 Revised: 2015-04-04

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility of recombinant *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) outer inflammatory

protein A (OipA) peptide as a clinical diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection.

METHODS: Serum and gastric mucosa biopsy specimens were obtained from 285 patients who underwent gastroscopy. *H. pylori* strains were isolated from urease positive samples and some urease negative samples. Isolated strains were identified by microscopy, urease test and 16S rRNA PCR. OipA and cytotoxin-associated gene A (*cagA*) of the isolates were obtained by PCR and the *oipA* signal region was analyzed after sequencing. OipA antibody in serum specimen was detected using purified recombinant OipA6 peptide, and CagA antibody was detected by indirect ELISA using a commercial kit. The results of *oipA* gene and OipA antibody as well as OipA antibody and CagA antibody were compared. The feasibility of OipA6 as a diagnostic agent for high virulent *H. pylori* infection was evaluated.

RESULTS: A total of 83 isolated *H. pylori* were obtained, of which 66 was positive for *oipA* signal region (signal region was on in 62, and undefined in 4), and 59 was positive for *cagA*. The sensitivity, specificity and consistency rate of recombination antigen OipA6 were 95.16%, 95.83% and 95.28%, respectively, which were all higher than those of CagA (77.97%, 87.50% and 80.72%).

CONCLUSION: Recombinant OipA peptide may be used as an antigen for detection of high virulent *H. pylori* infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

目前幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的血清学检查主要是针对是否感染细菌, 不能对感染菌株的毒性强弱作出区分。人群中 *H. pylori* 高度的感染率和相对较低的发病率提示, 寻找新的毒力标志, 针对高毒力菌株感染的检测, 将会对临床 *H. pylori* 的预防、诊断、治疗提供帮助。

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■ 研究前沿

功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白,*H. pylori*在体内的定植密度增加、对胃黏膜上皮的黏附性增强、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、同严重消化系统疾病发生也息息相关,日益成为高毒力*H. pylori*关注的热点。

Key Words: High virulent *Helicobacter pylori*; Recombinant OipA peptide; CagA; Sensitivity; Specificity

Li N, She FF, Lin X. Application of recombinant *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A peptide for diagnosis of high virulent *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2549-2554 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2549>

摘要

目的: 评价前炎症蛋白(outer inflammatory protein A, OipA)重组抗原应用于临床诊断高毒力幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的可行性。

方法: 收集临床行胃镜检查患者的血清和活检胃组织标本285份,对组织快速尿素酶实验阳性和部分阴性的活检标本进行*H. pylori*分离培养,分离菌经涂片染色、尿素酶实验和16S rRNA PCR鉴定后,PCR扩增其*oipA*和细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, *cagA*),测序分析*oipA*信号区的开关状态;以重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体,用CagA抗体检测试剂盒测定CagA抗体,比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果,以及OipA抗体与CagA抗体的检测结果,评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性。

结果: 组织标本分离培养获得83株*H. pylori*,其中66株*oipA*基因信号区阳性,经测序分析62株*oipA*基因信号区呈开放状态,4株开关状态不能确定,59株*cagA*基因阳性;以OipA6重组抗原检测血清抗体的敏感性、特异性和一致率分别为95.16%、95.83%和95.28%,均高于CagA的77.97%、87.50%和80.72%。

结论: 应用OipA重组抗原检测高毒力*H. pylori*感染是可行的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌高毒株; OipA重组抗原; CagA; 敏感性; 特异性

核心提示: 本研究以重组功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, OipA)6为抗原经间接ELISA法检测临床血清标本中的OipA抗体,用细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene

A protein, CagA)抗体检测试剂盒测定CagA抗体,比较*oipA*基因和抗体检测结果,以及*cagA*基因与CagA抗体的检测结果,评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性。

李妮, 余菲菲, 林旭. 前炎症蛋白A重组抗原在高毒力幽门螺杆菌感染诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2549-2554 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2549>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的血清学诊断主要是通过检测抗*H. pylori*抗体,但是*H. pylori*抗体仅仅是针对是否感染*H. pylori*的检测,并不能区分感染的菌株毒性强弱,由于*H. pylori*在人群中高度的感染率,因此只检测是否感染意义不是很大^[1,2]。而且因为*H. pylori*抗体检测的敏感性和特异性问题,并不能作为*H. pylori*感染诊断的“金标准”,也是*H. pylori*非侵入性检查的瓶颈^[3]。由功能性前炎症蛋白(outer inflammatory protein, *oipA*)基因编码的OipA蛋白,是近年发现的*H. pylori*外膜蛋白,*H. pylori*在体内的定植密度增加、中性粒细胞浸润加剧、黏膜白介素(interleukin, IL)-8水平升高、临床症状加重、严重的消化系统疾病都与OipA息息相关^[4-9]。而且OipA协同其他毒力因子,增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性^[10-15]。期望通过原核或者昆虫表达系统进行*oipA*全长基因的表达,以期获得完整的OipA蛋白的实验未取得成功^[16,17]。本研究拟以*oipA*基因片段表达产物OipA6重组肽段为标准,进行高毒力*H. pylori*感染的诊断,并且与细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A protein, CagA)检测结果相比较,旨在为诊断高毒力*H. pylori*感染奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*国际标准株NCTC11637来源于中国疾病预防控制中心传染病研究所;大肠杆菌BL-21为Invitrogen公司产品;OipA6重组肽段来自福建省感染与肿瘤重点实验室,为*oipA*基因片段的表达产物,经分离纯化分析,具有良好的免疫原性^[18]。

1.2 方法

1.2.1 引物设计: 根据Genbank的*H. pylori*

■ 相关报道

研究显示,高毒力*H. pylori*感染可能会导致胃癌等恶性肿瘤,因而早期诊断并及时根除高毒力*H. pylori*具有重要的意义。*OipA*阳性的*H. pylori*菌株毒性很高。

表 1 引物及其序列和用途

引物	序列	用途
pF-6	5'-CGGGATCCGCGCTTCGTTGGAGCGG-3'	扩增 <i>oipA</i> 基因片断
pR	5'-CGGAATTCATGTTTGTGTTTAAAGTTA-3'	
SF	5'-TCTTAAAACCAAGAAAAACC-3'	分析 <i>oipA</i> 基因信号区
SR	5'-ACAGAACCAACGCCACCAA-3'	
CF	5'-ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA-3'	检测 <i>cagA</i> 基因
CR	5'-TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT-3'	
16F	5'-GTCATGACGGGTATCC-3'	鉴定 <i>H. pylori</i>
16R	5'-ACTTCACCCAGTCGCTG-3'	

oipA: 功能性前炎症蛋白基因; *cagA*: 细胞毒素相关基因A; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

cagA、*oipA*和16S rRNA序列, 在*oipA*开放读码框架内设计引物pF-6/pR和SF/SR, 分别用以扩增*oipA*基因片断以及分析*oipA*信号区序列; 设计*cagA*开放读码框架内引物CF/CR以及*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R, 分别用于检测*cagA*基因以及鉴定*H. pylori*(表1)。

1.2.2 临床标本收集、细菌分离培养及鉴定: 从福建医科大学附属第一医院胃镜室收集活检胃组织标本及相应血清标本285例(男157例、女128例, 平均年龄44.4岁)。血清置-80℃保存。活检胃组织, 部分作尿素酶实验(试剂盒购自福建省三明市三强公司产品), 部分置0.5 mL布氏培养液中用匀浆器磨碎后于布氏血平板上微需氧培养3-5 d, 培养物经快速尿素酶实验和革兰氏染色镜检, 初步判断为*H. pylori*者, 收集菌落于50 μL ddH₂O中, 100℃水浴10 min, 8000 r/min离心5 min, 取上清*H. pylori* DNA为模板, 用*H. pylori* 16S rRNA引物16F/16R进行PCR, 反应条件: 94℃ 5 min, (94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 1 min)×40, 72℃ 5 min, 产物用1.0%的琼脂糖凝胶电泳。

1.2.3 *oipA*基因信号区开关状态的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*oipA*信号区引物SF/SR进行PCR, 反应条件: 94℃ 5 min, (94℃ 30 s, 55℃ 1 min, 72℃ 1 min)×30, 72℃ 5 min。PCR产物纯化后送测序并用Clustalx和Bioedit分析*oipA*基因的开关状态: 当*oipA*基因信号肽编码区5'末端的CT双核苷酸数目有6、9、(1+3)、(2+3)、(1+2)、(1+1+1)、(1+1+2)个时, 信号肽位于基因读码框架之内, 为“开放”(“on”)状态, 即功能性*oipA*基因(functional *oipA*); 当5'末端有5个或者7个CT双核苷酸时, 信号肽位于基因读码框架

之外, 为“关闭”(“off”)状态, 即非功能性*oipA*基因(nonfunctional *oipA*)^[4,18]。

1.2.4 间接ELISA法检测OipA抗体: 用OipA6重组肽段为包被抗原, 间接ELISA法检测血清标本中的OipA抗体, 同时以*H. pylori* NCTC11637水煮蛋白为阳性对照、大肠杆菌BL-21水煮蛋白为阴性对照, 包被液为空白对照, 依次加入1:100稀释的血清标本100 μL、1:4000稀释的HRP标记的抗人IgG(北京中杉金桥公司)100 μL、TMB显色液、终止液, 以空白对照孔调零测定450 nm波长A值。血清标本检测结果判断标准为, 阳性: 标本吸光度A值≥2.1倍阴性对照; 阴性: 标本吸光度A值<2.1倍阴性对照为阴性。

1.2.5 *cagA*基因以及CagA抗体的检测: 以分离培养的*H. pylori* DNA为模板, 用*cagA*引物CF/CR进行PCR, 反应条件: 94℃预变性5 min, 94℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸1.5 min, 循环30次, 72℃延伸5 min。用产细胞毒素*H. pylori* IgG抗体酶免疫检测试剂盒(上海晶莹生物技术有限公司)来检测血清标本中的CagA抗体, 同时设阳性对照2孔(阳性对照血清各100 μL)和阴性对照(阴性对照血清各100 μL)以及空白对照(样品稀释液100 μL), 依次加入样品稀释液100 μL、血清标本5 μL、酶标记抗体100 μL、显色液、终止液, 空白调零, 测定450 nm A值。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计分析, χ^2 检验比较样本率之间的差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌分离培养及鉴定 285例胃黏膜组织标本中, 组织尿素酶实验阳性107例、阴性178例;

■ 创新盘点

本研究通过重组OipA6为抗原经间接ELISA法检测血清标本的OipA抗体, 比较*oipA*基因和OipA抗体检测结果, 评价OipA6应用于临床诊断高毒力*H. pylori*感染的可行性, 相关研究报道尚未见到。

应用要点

应用重组OipA6建立间接ELISA法检测相应抗体, 特异性和敏感性均较高, 对高毒力*H. pylori*感染的诊断具有重要意义。

表 2 66株*H. pylori*信号区AG(CT)重复序列分析结果

AG(CT)重复数目	AG(CT)重复区序列	基因状态	合计(菌株)
6	AACG(AA)AGAGAGAGAGAGTTAG	on	6
9	AACGAGAGAGAGAGAGAGAGAGTTAG	on	1
1+3	AACGAGAAAAAGAGAGCTAG	on	37
1+1+1	AACGAGAAAGACAGAAAGAG	on	8
2+3	AACGAGAGAAAGAGAGTTAG	on	4
1+1+2	AACGAGAAAGACAGAGTGAG	on	2
1+2	AACGAGAAAAACAGAGTTAG	on	4
2+2	AACGAGAGAAAGAGAAAGAG	? ¹	1
1/(1+1)	AACGAAAAAAGAAAGTTAG	? ¹	3

¹无法判断; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

对其中187例(尿素酶实验阳性107例、阴性80例)标本进行*H. pylori*分离培养, 对培养物进行尿素酶生化实验、革兰染色形态学镜检和16S rRNA PCR鉴定, 确定有83株*H. pylori*, 其中74株分离自组织尿素酶实验阳性者(74/107例), 9株分离自组织尿素酶实验阴性者(9/80例)。

2.2 *oipA* 基因开关状态及血清OipA抗体的检测 经PCR检测, 83株*H. pylori*中有66株菌*oipA*基因阳性, 产物经凝胶电泳, 证实与预期424 bp大小一致, *oipA* 基因检出率为79.5%(66/83)。PCR产物序列分析显示: 在66株*H. pylori*中4株*oipA* 基因信号区开关状态无法判断, 62株信号肽位于基因读码框架之内, 为功能性的*oipA*, 检出率74.7%, 开放性*oipA* 基因中信号区AG(CT)重复数目为(1+3)个的最为普遍(59.68%); AG(CT)重复数目为9个的最少(1.61%)(表2)。

检测62例功能性*oipA* 基因阳性患者的血清标本, 以及44例功能性*oipA* 阴性者血清标本(包括17例来源于*oipA* 基因阴性, 27例来源于无*H. pylori*感染者的血清)中的OipA抗体, 与*oipA* 基因检测结果比较, 以OipA6作为抗原检测OipA抗体的敏感性为95.16%(59/62), 特异性为95.45%(42/44), 一致率为95.28%, 如表3。另外, 4例不能确定*oipA* 功能状态的标本, 血清OipA抗体均为阴性。

2.3 *cagA* 基因以及CagA抗体的检测 83株*H. pylori* 其中59例*cagA* 基因阳性, 24例*cagA* 基因阴性, 阳性率为71.08%。检测59例*cagA* 基因PCR阳性的血清标本, 及24例*cagA* 基因PCR阴性的血清标本的CagA抗体, 阳性率为59.02%, 比较血清CagA抗体与*cagA* 基因检测结果, 如表4, 结果显示, CagA抗体检测的敏感性为

表 3 OipA抗体与*oipA*基因

OipA抗体	功能性 <i>oipA</i> 基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	59	2	61
阴性	3	42	45
合计	62	44	106

OipA: 功能性前炎症蛋白。

表 4 CagA抗体与*cagA*基因

CagA抗体	<i>cagA</i> 基因		合计
	阳性	阴性	
阳性	46	3	49
阴性	13	21	34
合计	59	24	83

CagA: 细胞毒素相关基因A蛋白。

77.97%(46/59), 特异性为87.50%(21/24), 一致率为80.72%。

3 讨论

*H. pylori*与慢性胃炎、胃溃疡以及胃癌都有密切关系, 但是感染后的不同疾病结局, 除了与被感染者的体质、感染后的生存环境有关之外, 与菌株本身的多态性, 即基因组的多样性密切相关, 特别是毒力基因, 更多会引起严重的消化系统疾病^[7,19,20]。因此尽管人群中*H. pylori* 感染率很高, 但发生消化性疾病的仅有10%^[21]。对于高毒力菌株感染的诊断, 将有助于指导临床上决定对感染者是否要进行根除性的治疗。*H. pylori*感染检测的常规方法, 如尿素酶

实验、细菌培养、组织学检查、尿素呼气试验、粪便抗原^[22]等, 只能判断患者是否有*H. pylori*感染, 无法判断感染菌毒力的高低。而对于是否感染高毒力*H. pylori*, 目前主要通过抗*H. pylori* CagA抗体的检测。然而, 更多研究结果显示, CagA检测的敏感性和特异性都值得商榷, 为临床上快速诊断高毒株*H. pylori*感染设置了巨大的障碍^[23,24]。本研究组对CagA抗体的检测显示, 敏感性和特异性均<72%。本研究中, 83株临床分离的*H. pylori*, *cagA*基因阳性59例(71.02%), 而CagA抗体阳性的只有49例(59.02%), 与基因检测结果相比抗体检测的敏感性、特异性和一致率分别为77.97%、87.50%和80.72%, 再次证明, 以CagA为标准来判断高毒性*H. pylori*的感染, 已经不是一个科学的标准了, 因此, 寻求一种既可以检测高毒株*H. pylori*、同时敏感性和特异性都很高的检测方法, 是有效诊断高毒力*H. pylori*感染的出路。

OipA在严重消化系统疾病感染中检出率很高, 而且感染者的中性粒细胞浸润程度严重、黏膜IL-8水平较高、细菌定植的密度较大^[4-6]。*oipA*协同*H. pylori*的毒力因子vacA、babA2等, 增强了*H. pylori*对胃黏膜上皮的黏附性^[12,25,26]。很多资料表明, 与*cagA*相比, 功能型*oipA*与严重消化系统疾病的关系更为密切^[27]。因此, 用*oipA*代替*cagA*作标志, 对严重的消化系统疾病的筛选具有重要的意义。

*oipA*基因有两种状态: 功能性和非功能性^[4,7]。这两种功能状态受*oipA*基因5'末端CT双核苷酸数目的调节。本研究中, 有62株*oipA*基因信号区处于开放状态, 是功能性的, 其中CT重复数目为(1+3)个的最为普遍(37/62 = 59.68%); CT重复数目为9个的最少(1/62 = 1.61%); 没有菌株信号区关闭, 即未检测到非功能性的*oipA*; 有4株*oipA*基因无法判断功能状态。功能性*oipA*基因表达OipA蛋白, 可检测到相应抗体; 非功能性*oipA*基因不表达OipA蛋白, 检测不到相应抗体^[4,20]。本研究中, 有62例*H. pylori*具有功能性*oipA*, 可表达OipA蛋白, 产生相应的抗体; 44例非功能性*oipA*, 不表达OipA蛋白, 不产生相应的抗体。抗体检测结果显示, 其敏感性、特异性和一致率高于90%(敏感性95.16%、特异性95.45%、一致率95.28%), 均高于CagA抗体(敏感性、特异性和一致率分别

为77.97%、87.50%和80.72%)。3例具有功能性*oipA*基因的血清标本未检出OipA抗体, 可能与患者处于感染早期阶段、或是抗体滴度低有关^[28]。2例非功能性*oipA*基因的血清OipA抗体阳性, 资料回顾此2例胃组织活检标本均未分离培养到细菌, 可能是标本取材不当, 未分离出*H. pylori*; 或因既往感染的细菌已从体内清除, 抗体仍然存在。

4 参考文献

- Ding H, Han Y, Huang A, Meng Y, Hu H, Li X. [Preparation, identification and application of monoclonal antibody against urease subunit B of *Helicobacter pylori*]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 1278-1281 [PMID: 25481185 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.096]
- Liu C, Wang YM, Li ZX, Zhang L, Ma JL, Zhou T, You WC, Pan KF. [Serological assessment of *Helicobacter pylori*-specific antibodies and their association with gastric lesions in a high-risk population]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2013; 35: 547-551 [PMID: 24257311]
- Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh TD, Ta L, Mai HB, Le HS, Ho DQ, Hoang HH, Matsuhisa T, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Fujioka T, Yamaoka Y, Moriyama M. Clinical relevance of *cagPAI* intactness in *Helicobacter pylori* isolates from Vietnam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 651-660 [PMID: 20372956 DOI: 10.1007/s10096-010-0909-z]
- Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7533-7538 [PMID: 10852959 DOI: 10.1073/pnas.130079797]
- Chen J, Li N, She F. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.014]
- Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol* 2014; 10: 1487-1500 [PMID: 25052757 DOI: 10.2217/fon.14.29]
- Zhang J, Qian J, Zhang X, Zou Q. Outer membrane inflammatory protein A, a new virulence factor involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 7807-7814 [PMID: 25096514 DOI: 10.1007/s11033-014-3673-9]
- Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN. In vitro suppression of dendritic cells by *Helicobacter pylori* OipA. *Helicobacter* 2014; 19: 136-143 [PMID: 24495278 DOI: 10.1111/hel.12107]
- Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins on gastric mucosal interleukin 6 and 11 expression in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1677-1684 [PMID: 21679252 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06817.x]
- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter*

■名词解释

毒力因子(virulence factor): 指病原菌产生的涉及与宿主相互作用, 在感染过程中直接导致宿主病理损伤的因子, 也包括涉及毒力因子的表达及其功能发挥的相关因子, 相关因子的功能有调控毒力基因的表达; 通过翻译修饰、合成或分泌过程参与毒力因子的活化或者与其活性相关。

■ 同行评价

本文研究设计合理, 方法科学, 具有一定的创新性和学术价值, 对高毒力*H. pylori*感染的诊断具有重要意义。

- pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 629-641 [PMID: 20938460 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154]
- 11 Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2013; 14: 341-349 [PMID: 23452293 DOI: 10.1111/1751-2980.12054]
- 12 Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. *Helicobacter pylori* oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 335-340 [PMID: 21937185 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.008]
- 13 Yamaoka Y. [Virulence factors of *Helicobacter pylori*: up-to-date]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107: 1262-1272 [PMID: 20693750]
- 14 Chen J, Lin L, Li N, She F. Enhancement of *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine efficacy by co-delivery of interleukin-2 and B subunit heat-labile toxin gene encoded plasmids. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 85-92 [PMID: 22150716 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00409.x]
- 15 Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 9-15 [PMID: 22958149 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x]
- 16 Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and oipA gene switch status. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2279-2281 [PMID: 15131212]
- 17 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Noori S, Moazzeni SM, Khoramabadi N. Cloning, expression, purification and toxicity evaluation of *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A. *Indian J Microbiol* 2013; 53: 391-394 [PMID: 24426141 DOI: 10.1007/s12088-013-0383-2]
- 18 余菲菲, 李妮, 林旭. 幽门螺杆菌oipA基因片段的克隆表达及抗原性分析. *中国免疫学杂志* 2009; 25: 351-355
- 19 Kim JY, Kim N, Nam RH, Suh JH, Chang H, Lee JW, Kim YS, Kim JM, Choi JW, Park JG, Lee YS, Lee DH, Jung HC. Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 984-991 [PMID: 24372834 DOI: 10.1111/jgh.12509]
- 20 Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 555 [PMID: 24256489 DOI: 10.1186/1471-2334-13-555]
- 21 Armitano RI, Matteo MJ, Goldman C, Wonaga A, Viola LA, De Palma GZ, Catalano M. *Helicobacter pylori* heterogeneity in patients with gastritis and peptic ulcer disease. *Infect Genet Evol* 2013; 16: 377-385 [PMID: 23523597 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.02.024]
- 22 Segamwenge IL, Kagimu M, Ocamo P, Opio K. The utility of the *Helicobacter pylori* stool antigen test in managing dyspepsia: an experience from a low resource setting. *Afr Health Sci* 2014; 14: 829-834 [PMID: 25834490]
- 23 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 24 Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *FEBS J* 2011; 278: 1190-1202 [PMID: 21352489 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08035.x]
- 25 Li X, Liu S, Luo J, Liu A, Tang S, Liu S, Yu M, Zhang Y. *Helicobacter pylori* induces IL-1 β and IL-18 production in human monocytic cell line through activation of NLRP3 inflammasome via ROS signaling pathway. *Pathog Dis* 2015; 73: pii: ftu024 [PMID: 25834143]
- 26 Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 92 [PMID: 22919683 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00092]
- 27 Posselt G, Backert S, Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 77 [PMID: 24099599 DOI: 10.1186/1478-811X-11-77]
- 28 Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 371503 [PMID: 22829807 DOI: 10.1155/2012/371503]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞

杜亚萍, 王富军, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞, 河北医科大学第四医院内分泌科 河北省石家庄市 050011
宋光耀, 任路平, 河北省人民医院内分泌科 河北省石家庄市 050057

杜亚萍, 住院医师, 主要从事内分泌科疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 实验研究由杜亚萍与王富军完成; 课题设计由宋光耀完成; 数据分析由杜亚萍、宋光耀、刘月芹及丁海霞完成; 临床资料收集由杜亚萍、王富军、任路平、刘月芹、张玉娜、齐会卿及丁海霞完成; 实验试剂由宋光耀提供。

通讯作者: 宋光耀, 教授, 主任医师, 050057, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院内分泌科。

sguangyao2@163.com

电话: 0311-85988345

收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-28

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Ya-Ping Du, Guang-Yao Song, Fu-Jun Wang, Lu-Ping Ren, Yue-Qin Liu, Yu-Na Zhang, Hui-Qing Qi, Hai-Xia Ding

Ya-Ping Du, Fu-Jun Wang, Yue-Qin Liu, Yu-Na Zhang, Hui-Qing Qi, Hai-Xia Ding, Department of Endocrinology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Guang-Yao Song, Lu-Ping Ren, Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050057, Hebei Province, China

Correspondence to: Guang-Yao Song, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Hebei Provincial People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050057, Hebei Province, China. sguangyao2@163.com

Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-28

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To observe the influence of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and the mechanism involved.

METHODS: This was a prospective randomized controlled clinical study. Patients with type 2 diabetes mellitus were divided into either an oxymatrine treatment group or an untreated group. Glucose oxidase method was used to detect serum fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS). The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and homeostasis model assessment of insulin sensitivity index (HOMA-ISI) were also detected. ELISA was carried out to detect the serum levels of reactive oxygen species (ROS) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Western blot was used to detect the expression of protein kinase B (AKT), p-AKT, glycogen synthase kinase-3 α/β (GSK3 α/β), and p-GSK3 α/β proteins.

RESULTS: FBG, FINS and HOMA-IR significantly decreased and HOMA-ISI increased in the oxymatrine treatment group compared with the untreated group ($P < 0.05$). Serum levels of ROS and TNF- α in the oxymatrine treatment group decreased significantly compared with the untreated group ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that the total protein levels of AKT and GSK3 α/β were unchanged ($P > 0.05$), but the expression of p-AKT and p-GSK3 α/β significantly increased in the oxymatrine treatment group compared with the untreated group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Oxymatrine can reduce FBG and FINS, and improve insulin resistance by reducing the production of serum ROS and TNF- α and by influencing the photophosphorylation of key proteins (such as AKT and GSK3 α/β) in the insulin resistance-related signaling pathways.

背景资料

氧化苦参碱具有多种生物活性, 如具有利尿、抗病原体、免疫作用, 临床上主要用于治疗慢性乙型肝炎、肝硬化。近年来发现, 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用, 而用于2型糖尿病治疗的具体机制并不明了。

同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

■ 研究前沿

氧化苦参碱能改善胰岛素抵抗, 具有降糖的作用, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxymatrine; Insulin resistance; Reactive oxygen species; Tumor necrosis factor- α ; Insulin signaling pathways

Du YP, Song GY, Wang FJ, Ren LP, Liu YQ, Zhang YN, Qi HQ, Ding HX. Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2555-2561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2555.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2555>

摘要

目的: 通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中活性氧(reactive oxygen species, ROS)、炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 探究氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其机制, 为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供一定的科学依据。

方法: 采用1:1随机对照病例研究方法, 将研究对象分为氧化苦参碱治疗组和未治疗对照组, 采用葡萄糖氧化酶法检测两组患者空腹血糖、空腹胰岛素水平; 比较两组胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitivity index, HOMA-ISI)采用ELISA检测两组患者血清中ROS、TNF- α 含量; 采用Western blot检测两组蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、p-AKT、糖原合成酶激酶3 α/β (glycogen synthase kinase-3 α/β , GSK3 α/β)、p-GSK3 α/β 变化情况。

结果: 葡萄糖氧化酶实验结果显示, 经氧化苦参碱治疗后的患者与对照组相比, 空腹血糖、空腹胰岛素显著降低($P<0.05$), HOMA-IR降低($P<0.05$), HOMA-ISI增加($P<0.05$); ELISA结果显示, 经氧化苦参碱治疗后的患者血清中ROS、TNF- α 含量显著低于对照组患者($P<0.05$); Western blot结果显示, 经氧化苦参碱处理后的肝细胞总蛋白AKT、GSK3 α/β 含量不变($P>0.05$), 而p-AKT、p-GSK3 α/β 均明显增加($P<0.05$)。

结论: 氧化苦参碱可降低空腹血糖、空腹胰岛素含量, 一方面通过减少ROS、炎症因子的产生, 改善胰岛素抵抗; 另一方面可以影

响胰岛素信号传导通路中关键分子AKT、GSK3 α/β 的磷酸化, 从而改善胰岛素抵抗, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了基础依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 氧化苦参碱; 胰岛素抵抗; 活性氧; 肿瘤坏死因子 α ; 胰岛素信号通路

核心提示: 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体活性氧产生、减少血清炎症因子等作用, 对临床治疗胰岛素抵抗适应证提供了理论依据。

杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 任路平, 刘月芹, 张玉娜, 齐会卿, 丁海霞. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2555-2561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2555.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2555>

0 引言

氧化苦参碱, 又称苦参素, 是从豆科属植物苦参或平科植物广豆根中分离出来的一种生物碱^[1], 具有利尿、抗病原体、调血脂、抗氧化、抗炎、抗癌等功效. 有研究^[2-5]发现, 氧化苦参碱对肺癌、胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖具有抑制作用, 也有文献报道^[6-8], 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用. 胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定. 胰岛素抵抗易导致代谢综合征和2型糖尿病. 有研究^[9-12]表明, 氧化应激可诱导胰岛素抵抗, 氧化应激是指机体内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加或者清除能力下降导致机体和细胞的损伤, 因此, 在胰岛素抵抗发生过程中, 氧化应激水平增加, 同时, 机体内炎症因子等含量也明显增加。

蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和糖原合成酶激酶3 α/β (glycogen synthase kinase-3 α/β , GSK3 α/β)是胰岛素信号通路中的两个关键蛋白分子, 对于胰岛素信号通路的激活和传导起了重要作用, AKT和GSK3 α/β 磷酸化的增强提示机体内胰岛素抵抗减弱或有改善, 同时, 机体对胰岛素的敏感度增加^[13-15]. 本研究通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素

(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中ROS、炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供一定的科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 临床研究对象的纳入: (1)随机选取2013-01-01/2014-01-01河北医科大学第四医院内分泌科收治的使用氧化苦参碱治疗的2型糖尿病患者30例(平均年龄 36.72 ± 3.15 岁), 以及2013-01-01/2014-01-01河北医科大学第四医院收治的未使用氧化苦参碱治疗的2型糖尿病患者30例, 作为对照组(平均年龄 35.14 ± 2.86 岁); (2)根据医学伦理学原则, 研究前应对研究对象进行告知和讲解, 确保所有研究对象充分了解相关信息, 并签署知情同意书; (3)研究对象无其他病理因素。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存: 实验对象在实验前10 h禁食, 氧化苦参碱治疗组(给予患者口服氧化苦参碱, 3次/d, 每次300 mg), 于治疗第8周时的清晨空腹抽取肘静脉血4 mL, 装在有肝素抗凝的离心管中, 混匀, 离心(5000 r/min , 10 min)。

1.2.2 实验室检测: (1)采用日立全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)含量: 将患者的血清标本直接加在生物试剂板上, 以标本中的水为溶剂, 使血液中的预测的TG和TC与生物试剂反应面上的固化试剂进行生化反应, 测定其吸光度; (2)采用葡萄糖氧化酶法测定FBG: 在625 nm波长下通过测定反应所生成的蓝色物质的吸光度计算样品中葡萄糖的含量^[16]; (3)HOMA评价胰岛 β 细胞功能以及胰岛素抵抗情况: 胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = $FINS \times FBG / 22.5$; 胰岛素敏感指数(homeostasis model assessment of insulin sensitivity index, HOMA-ISI) = $\ln[22.5 / (FBG \times FINS)]$ ^[17]; (4)采用胰岛素释放实验测定FINS: 首先, 于禁食10 h后的清晨抽取肘静脉血; 其次, 受试者在5 min内饮完含有75 g葡萄糖粉的水溶液250-300 mL, 从喝第一口糖水计时间, 1、2、3 h分别抽血样本; 最后, 采用BACKMAN全自动化学发光免疫分析

仪, 通过酶联免疫化学发光法测定FINS; (5)采用ELISA检测血清中ROS、炎症因子TNF- α 含量: 将不同浓度的标准品各0.1 mL依次加入一排7孔中, 加入稀释的待检测样品0.1 mL, 置于37 °C孵育90 min. 将抗体工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 °C孵育60 min, 用PBS洗涤3次; 将ABC工作液按每孔0.1 mL依次加入, 置于37 °C孵育30 min, 用PBS洗涤5次; 按每孔90 μL 依次加入TMB显色液, 置于37 °C避光反应15-20 min; 加入TMB终止液, 酶标仪在450 nm处测定吸光度^[18]; (6)采用Western blot检测人肝细胞株HL7702经氧化苦参碱处理后AKT、p-AKT、GSK3 α/β 、p-GSK3 α/β 蛋白含量: 采用碧云天生产的BCA工作液对样品中的蛋白进行定量; 在样品中加入适量碧云天生产的5 $\times$ 的SDS-PAGE蛋白上样缓冲液. 沸水浴中3 min后上样, 电泳(80 V电压30 min, 100 V电压60 min), 电转膜仪转膜(200 mA 90 min), 用5%脱脂牛奶封闭, 随后于摇床上孵育一抗1 h, 4 °C冰箱过夜, 次日继续孵育一抗1 h, 洗膜3次, 5 min/次, 孵育二抗2 h, 洗膜3次, 10 min/次. 用自动显影仪显影, 并分析条带灰度^[19]。

统计学处理 采用SPSS19.0对所得结果进行分析, 统计结果采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床一般资料的分析 对临床一般资料的分析可知, 氧化苦参碱治疗组和对照组在使用氧化苦参碱治疗前, 患者在平均年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、TG、TC、FBG、FINS含量方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 治疗8 wk后, 两组HOMA稳态模型的比较 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者FBG、FINS含量明显低于对照组患者($P < 0.05$); HOMA-IR明显低于对照组患者($P < 0.05$); HOMA-ISI明显高于对照组患者($P < 0.05$)(表2)。

2.3 治疗8 wk后, 两组TG、TC的比较 由生化分析仪检测结果可知, 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者TG、TC明显低于对照组患者($P < 0.05$)(表3)。

2.4 血清中ROS、炎症因子TNF- α 含量的检测 由ELISA结果可知, 给予患者氧化苦参碱治疗

■ 相关报道

余小虎等研究发现氧化苦参碱联合二甲双胍对非酒精性脂肪肝有显著疗效且用药安全, 其作用机制可能与胰岛素抵抗指数及血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的下降有关, 本文发现氧化苦参碱对2型糖尿病患者具有降糖、血清TNF- α 水平和胰岛素抵抗的作用。

■ 创新亮点

氧化苦参碱对2型糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体活性氧产生、减少血清炎症因子等作用,这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据。

表 1 临床一般资料的分析 (n = 30, mean ± SD)

分组	BMI(kg/m ²)	平均年龄(岁)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)
氧化苦参碱组	27.78 ± 1.23	36.72 ± 3.15	6.87 ± 0.52	3.97 ± 0.24	7.43 ± 0.79	14.57 ± 1.38
对照组	26.53 ± 2.24	35.14 ± 2.86	6.54 ± 0.33	4.01 ± 0.35	7.21 ± 0.66	13.49 ± 2.07
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

BMI: 身体质量指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素。

表 2 治疗8 wk后两组HOMA稳态模型的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	HOMA-IR	HOMA-ISI	FBG(mmol/L)	FINS(mmol/L)
氧化苦参碱组	2.57 ± 0.87	-0.14 ± 0.09	4.85 ± 0.78	7.67 ± 1.53
对照组	4.76 ± 0.52	-1.39 ± 0.12	7.17 ± 0.55	13.14 ± 1.69
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-ISI: 胰岛素敏感指数; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素。

表 3 治疗8 wk后两组TG、TC、血清中ROS、炎症因子TNF-α含量的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	ROS(U/mL)	TNF-α(μg/L)
氧化苦参碱组	5.12 ± 0.34	2.53 ± 0.15	392.47 ± 40.38	58.46 ± 9.98
对照组	6.44 ± 0.13	4.13 ± 0.27	480.69 ± 50.24	72.34 ± 10.62
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; ROS: 活性氧; TNF-α: 肿瘤坏死因子α。

8 wk后, 氧化苦参碱治疗组患者血清中ROS、炎症因子TNF-α的含量均明显低于未给予氧化苦参碱治疗组的患者(P<0.05)(表3)。

2.5 经氧化苦参碱处理48 h后, 人肝细胞株HL7702中AKT、p-AKT、GSK3α/β、p-GSKα/β的蛋白表达情况 首先, 我们选用人肝细胞株HL7702进行实验, 实验分为两组, 一组预先用氧化苦参碱(20 mg/mL)孵育48 h, 另一组作为空白对照, 不加氧化苦参碱; 随后两组均加入胰岛素(10 μg/mL)刺激10 min, 收集蛋白。Western blot结果显示, 经氧化苦参碱处理后的HL7702总蛋白AKT、GSK3α/β含量不变(P>0.05), 而p-AKT、p-GSK3α/β均明显增加(P<0.05)(图1)。

3 讨论

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗的病因主要有: 遗传性

因素、肥胖、长期高血糖、高游离脂肪酸血症、TNF增多、瘦素抵抗和脂联素水平的降低或活性减弱等^[20-25]。胰岛素信号通路中主要的两个蛋白AKT和GSK3α/β在细胞代谢、细胞周期调控、细胞生长凋亡等多种生物学过程中起到了重要作用, AKT和GSK3α/β磷酸化的增强提示机体内胰岛素抵抗减弱或有改善, 同时, 机体对胰岛素的敏感度增加^[26-30]。

氧化苦参碱是一种由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的生物碱。一般为苦参总碱, 其主要成分有苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐定碱等多种生物碱, 其中, 以苦参碱、氧化苦参碱含量最高^[31]。已有报道^[32-34]证明, 氧化苦参碱具有降血压、抗心律失常、抗病原微生物、平喘祛痰、利尿等作用。近年来, 有文献报道^[35], 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖等作用。本研究主要通过观察氧化苦参碱对糖尿病患者FBG、FINS、胰岛素抵抗稳态模型指标以及血清中ROS、炎症因子TNF-α

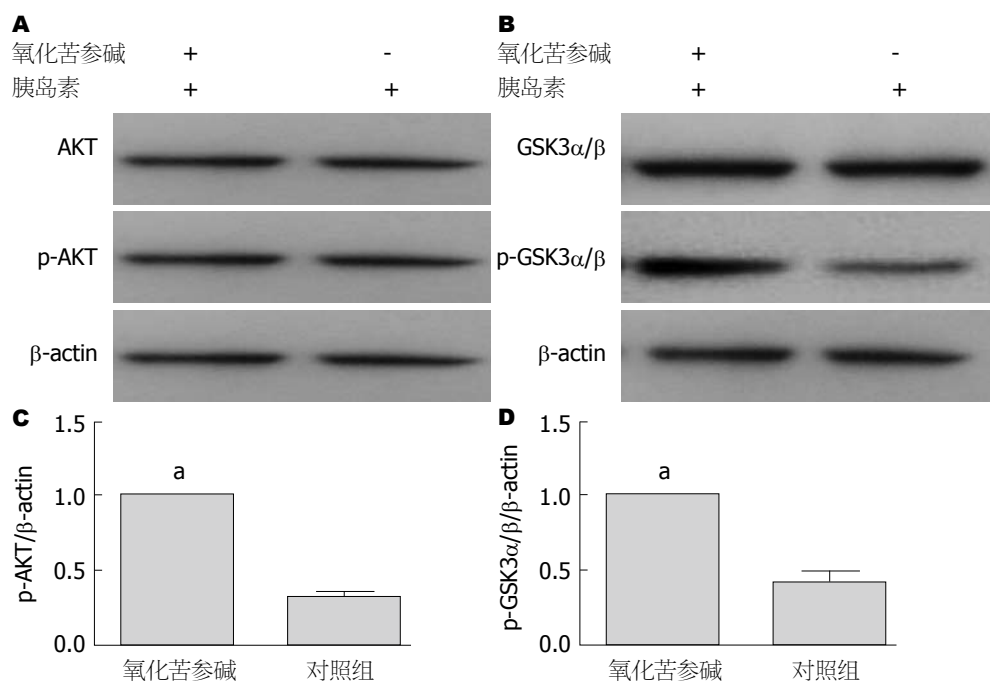


图 1 经氧化苦参碱处理48 h后, 人肝细胞株HL7702中AKT、p-AKT、GSK3 α / β 、p-GSK3 α / β 的蛋白表达情况($n = 6$)。A: 氧化苦参碱对AKT、p-AKT蛋白含量的影响; B: 氧化苦参碱对GSK3 α / β 、p-GSK3 α / β 蛋白含量的影响; C: 氧化苦参碱组与对照组p-AKT变化统计图; D: 氧化苦参碱组与对照组p-GSK3 α / β 变化统计图。* $P < 0.05$ vs 对照组。AKT: 蛋白激酶B; GSK3 α / β : 糖原合成酶激酶3 α / β 。

含量的影响, 检测胰岛素抵抗信号通路中关键蛋白的含量变化, 探究氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其机制。

研究结果显示, 给予患者氧化苦参碱治疗8 wk后, 氧化苦参碱治疗组的患者FBG、FINS含量明显低于对照组患者($P < 0.05$); HOMA-IR明显低于对照组患者($P < 0.05$); HOMA-ISI明显高于对照组患者($P < 0.05$); TG、TC明显低于对照组患者($P < 0.05$); 血清中ROS、炎症因子TNF- α 的含量均明显低于对照组患者($P < 0.05$); 经氧化苦参碱处理后的HL7702总蛋白AKT、GSK3 α / β 含量不变($P > 0.05$), 而p-AKT、p-GSK3 α / β 均明显增加($P < 0.05$)。

研究结果证明, 氧化苦参碱对糖尿病患者具有改善胰岛素抵抗、降糖、减少机体ROS产生、减少血清炎症因子等作用, 这也为临床上使用氧化苦参碱治疗胰岛素抵抗提供了一定的科学依据。

4 参考文献

- Guo C, Zhang C, Li L, Wang Z, Xiao W, Yang Z. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of oxymatrine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2014; 21: 807-814 [PMID: 24680614 DOI: 10.1016/j.phymed.2014.02.007]

- Shi L, Shi L, Zhang H, Hu Z, Wang C, Zhang D, Song G. Oxymatrine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in rats through peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Mol Med Rep* 2013; 8: 439-445 [PMID: 23754536]
- Zeng XY, Zhou X, Xu J, Chan SM, Xue CL, Molero JC, Ye JM. Screening for the efficacy on lipid accumulation in 3T3-L1 cells is an effective tool for the identification of new anti-diabetic compounds. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 830-837 [PMID: 22820245 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.07.003]
- Zhang P, Li S, Gao Y, Lu W, Huang K, Ye D, Li X, Chu Y. Novel benzothiazinones (BTOs) as allosteric modulator or substrate competitive inhibitor of glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) with cellular activity of promoting glucose uptake. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24: 5639-5643 [PMID: 25467150 DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.10.078]
- Siegel G, Ermilov E, Knes O, Rodríguez M. Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis* 2014; 237: 584-588 [PMID: 25463092 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.023]
- Admyre T, Amrot-Fors L, Andersson M, Bauer M, Bjursell M, Drmota T, Hallen S, Hartleib-Geschwindner J, Lindmark B, Liu J, Löfgren L, Rohman M, Selmi N, Wallenius K. Inhibition of AMP deaminase activity does not improve glucose control in rodent models of insulin resistance or diabetes. *Chem Biol* 2014; 21: 1486-1496 [PMID: 25459661 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.09.011]
- Tsaousidou E, Paeger L, Belgardt BF, Pal M, Wunderlich CM, Brönneke H, Collienne U, Hampel B, Wunderlich FT, Schmidt-Supprian M, Kloppenburg P, Brüning JC. Distinct

■ 名词解释

胰岛素抵抗: 是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。

- roles for JNK and IKK activation in agouti-related peptide neurons in the development of obesity and Insulin Resistance. *Cell Rep* 2014; 9: 1495-1506 [PMID: 25456138 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.045]
- 8 Rawat AK, Korthikunta V, Gautam S, Pal S, Tadigoppula N, Tamrakar AK, Srivastava AK. 4-Hydroxyisoleucine improves insulin resistance by promoting mitochondrial biogenesis and act through AMPK and Akt dependent pathway. *Fitoterapia* 2014; 99: 307-317 [PMID: 25454462 DOI: 10.1016/j.fitote.2014.10.006]
- 9 Llana-Suarez D, Llana P, González C, De-La-Fuente P, García-Ochoa C, Garrido P, Castañón V, Pérez-López FR. Assessment of follicular fluid leptin levels and insulin resistance as outcome predictors in women undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102: 1619-1625 [PMID: 25439803 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.012]
- 10 Fan H, Liao Y, Tang Q, Chen XY, Zhang LJ, Liu XX, Zhong M. Role of β 2-adrenoceptor- β -arrestin2-nuclear factor- κ B signal transduction pathway and intervention effects of oxymatrine in ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 514-521 [PMID: 22772914 DOI: 10.1007/s11655-012-1146-3]
- 11 Dong XQ, Yu WH, Hu YY, Zhang ZY, Huang M. Oxymatrine reduces neuronal cell apoptosis by inhibiting Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B-dependent inflammatory responses in traumatic rat brain injury. *Inflamm Res* 2011; 60: 533-539 [PMID: 21190123 DOI: 10.1007/s00011-010-0300-7]
- 12 El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, Moreno P, Novials A, Villanueva-Peñacarrillo ML, Rodríguez-Mañas L. Differential effect of amylin on endothelial-dependent vasodilation in mesenteric arteries from control and insulin resistant rats. *PLoS One* 2015; 10: e0120479 [PMID: 25807378 DOI: 10.1371/journal.pone.0120479]
- 13 Kato K, Takeshita Y, Misu H, Zen Y, Kaneko S, Takamura T. Liver steatosis is associated with insulin resistance in skeletal muscle rather than in the liver in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 158-163 [PMID: 25802723]
- 14 Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP, Chow FC, Chan JC. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 112-123 [PMID: 25802717]
- 15 Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, Schreiber S, Laudes M. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. *Cytokine* 2015; 73: 265-269 [PMID: 25802195 DOI: 10.1016/j.cyt.2015.02.022]
- 16 Verdi H, Tuglar Kınık S, Yılmaz Yalçın Y, Muratoğlu Şahin N, Yazıcı AC, Ataç FB. β -3AR W64R Polymorphism and 30-Minute Post-Challenge Plasma Glucose Levels in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 7-12 [PMID: 25800470]
- 17 Wu M, Dai G, Yao J, Hoyt S, Wang L, Mu J. Potentiation of insulin-mediated glucose lowering without elevated hypoglycemia risk by a small molecule insulin receptor modulator. *PLoS One* 2015; 10: e0122012 [PMID: 25799496 DOI: 10.1371/journal.pone.0122012]
- 18 Brandon AE, Tid-Ang J, Wright LE, Stuart E, Suryana E, Bentley N, Turner N, Cooney GJ, Ruderman NB, Kraegen EW. Overexpression of SIRT1 in rat skeletal muscle does not alter glucose induced insulin resistance. *PLoS One* 2015; 10: e0121959 [PMID: 25798922 DOI: 10.1371/journal.pone.0121959]
- 19 Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M. Biochemical view on: Precocious markers of cardiovascular risk and vascular damage in apparently healthy women with previous gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 22 [PMID: 25798200 DOI: 10.1186/s13098-015-0023-6]
- 20 Razzoli M, McCallum J, Gurney A, Engeland WC, Bartolomucci A. Chronic stress aggravates glucose intolerance in leptin receptor-deficient (db/db) mice. *Genes Nutr* 2015; 10: 458 [PMID: 25791744 DOI: 10.1007/s12263-015-0458-2]
- 21 Sivasinprasasn S, Sa-Nguanmoo P, Pratchayasakul W, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Obese-insulin resistance accelerates and aggravates cardiometabolic disorders and cardiac mitochondrial dysfunction in estrogen-deprived female rats. *Age (Dordr)* 2015; 37: 28 [PMID: 25791519 DOI: 10.1007/s11357-015-9766-0]
- 22 Dou L, Wang S, Sui X, Meng X, Shen T, Huang X, Guo J, Fang W, Man Y, Xi J, Li J. MiR-301a mediates the effect of IL-6 on the AKT/GSK pathway and hepatic glycogenesis by regulating PTEN expression. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 1413-1424 [PMID: 25790935 DOI: 10.1159/000373962]
- 23 Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J Diabetes* 2015; 6: 326-332 [PMID: 25789114 DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.326]
- 24 Hou ZM, Sun Q, Liu YZ, Chen TF, Tang N. Effects of insulin resistance on myometrial growth. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1552-1557 [PMID: 25785172]
- 25 Wang D, Sun L, Song G, Chen S. Effects of intensive insulin therapy upon pancreatic β cell function in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1391-1395 [PMID: 25785143]
- 26 DiVall SA, Herrera D, Sklar B, Wu S, Wondisford F, Radovick S, Wolfe A. Insulin receptor signaling in the GnRH neuron plays a role in the abnormal GnRH pulsatility of obese female mice. *PLoS One* 2015; 10: e0119995 [PMID: 25780937 DOI: 10.1371/journal.pone.0119995]
- 27 Sharma BR, Kim HJ, Rhyu DY. Caulerpa lentillifera extract ameliorates insulin resistance and regulates glucose metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice via PI3K/AKT signaling pathway in myocytes. *J Transl Med* 2015; 13: 62 [PMID: 25889508 DOI: 10.1186/s12967-015-0412-5]
- 28 Han L, Ji L, Chang J, Wen J, Zhao W, Shi H, Zhou L, Li Y, Hu R, Hu J, Lu B. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2015;

- 7: 14 [PMID: 25774226 DOI: 10.1186/s13098-015-0010-y]
- 29 Bilge U, Ünalacak M, Ünlüoğlu I, İpek M, Çeler Ö, Akalin A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract* 2015; 18: 377-380 [PMID: 25772922 DOI: 10.4103/1119-3077.151757]
- 30 Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, Martin RJ. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr* 2015; 6: 198-205 [PMID: 25770258 DOI: 10.3945/an.114.007419]
- 31 Shabani P, Naeimi Khaledi H, Beigy M, Emamgholipour S, Parvaz E, Poustchi H, Doosti M. Circulating level of CTRP1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it through insulin resistance? *PLoS One* 2015; 10: e0118650 [PMID: 25767880 DOI: 10.1371/journal.pone.0118650]
- 32 Esmailzadeh A, Zakizadeh E, Faghihimani E, Gohari M, Jazayeri S. The effect of purslane seeds on glycemic status and lipid profiles of persons with type 2 diabetes: A randomized controlled cross-over clinical trial. *J Res Med Sci* 2015; 20: 47-53 [PMID: 25767522]
- 33 Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991-1006 [PMID: 25767285 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697]
- 34 Rodríguez L, Otero P, Panadero MI, Rodrigo S, Álvarez-Millán JJ, Bocos C. Maternal fructose intake induces insulin resistance and oxidative stress in male, but not female, offspring. *J Nutr Metab* 2015; 2015: 158091 [PMID: 25763281 DOI: 10.1155/2015/158091]
- 35 Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, Yamada S, Pu S, Yamanashi T, Matsumura H, Nakagome K, Kaneko K. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Res* 2015; 226: 494-498 [PMID: 25757913 DOI: 10.1016/j.psychres.2015.01.026]

同行评价

本文对消化肝病科医生在代谢综合征类患者的非酒精性脂肪性肝病的治疗用药选择方面提供了理论基础, 有较高的临床指导价值。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪

■背景资料

胃癌严重危害人类健康, 早期发现、早期诊断对预后至关重要, 而目前缺乏诊断胃癌敏感特异性指标, 因此临床急需寻找一种早期诊断及筛查胃癌的方法。

王君辅, 谢勇, 胡林, 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

王君辅, 住院医师, 主要从事胃肠肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此文主要由王君辅完成; 此课题由李红浪设计; 本论文写作由王君辅完成; 资料收集由谢勇完成; 数据校对与文章修改由胡林与李昌荣完成。

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 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: 0791-86312170

收稿日期: 2015-03-02 修回日期: 2015-04-19

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

characteristics and detection of gastric juice miRNAs, highlighting their role in the screening and diagnosis of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; Gastric juice; Gastric cancer; Diagnosis markers

Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer

Jun-Fu Wang, Yong Xie, Lin Hu, Chang-Rong Li, Hong-Lang Li

Jun-Fu Wang, Yong Xie, Lin Hu, 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: 2015-03-02 Revised: 2015-04-19

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Wang JF, Xie Y, Hu L, Li CR, Li HL. Detection of gastric juice microRNAs for screening and diagnosis of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2562-2567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2562.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2562>

摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是近年在动植物体内发现的长度约为18-25个核苷酸的非编码RNA分子, 主要通过靶mRNA进行切割降解或翻译抑制来调节靶基因的表达。越来越多的研究证实体液中的miRNA与肿瘤的发展密切相关, 本文主要介绍了胃液中miRNA的结构、功能、特性检测方法, 重点介绍了近期国内外研究胃液中miRNA的检测优势及在胃癌筛查、诊断中的研究进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 微小RNA; 胃液; 胃癌; 诊断标志物

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a group of noncoding small RNA molecules (21-25 nucleotides long) which are found in plants and animals. They can regulate the expression of target genes by cleaving and degrading or repressing the translation of target miRNAs. Many studies have confirmed that body fluid miRNAs are closely related to tumor development. This paper introduces the structure, function,

核心提示: 胃液中微小RNA(miRNA, miRNA)作为新的生物标志物, 用于胃癌早期诊断及筛查具有稳定、专一、方便、快捷、无创等特点, 具有较强的优势, 随着研究的不断深入和科学技术水平的提高, 在不久的将来胃液中

■同行评议者

李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具, 从而提高患者生存质量和预后.

王君辅, 谢勇, 胡林, 李昌荣, 李红浪. 胃液中microRNA检测在胃癌筛查及诊断中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2562-2567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2562.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2562>

0 引言

尽管胃癌的发生率降低, 但在世界各地胃癌仍然是第二癌症死因^[1]. 胃癌患者早期阶段确诊5年存活率可提高到60%以上, 但胃癌早期诊断较困难还不到25%^[2]. 近年来, 尽管日益增加的癌症早期检测、抗肿瘤药物的发展、广泛的实施胃癌根治性手术后总生存率有所改善, 但胃癌的5年生存率维持在25%以下, 晚期患者的平均生存时间只有6-9 mo^[3]. 因此寻找一种早期诊断及筛查胃癌的方法是非常关键的. 近年来微小RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤研究中已取得长足的进步, 一些miRNA被证明在胃黏膜发生癌变过程中起关键作用^[4,5], miRNA几乎参与胃癌发生发展全过程, 在胃癌的筛查及诊断、治疗方面有着巨大的潜力. 本文主要阐述胃液中miRNA对胃癌诊断及筛查方面进展作一综述.

1 miRNA与胃癌发生发展的机制

miRNA是在生物体内发现的一类具有极高保守性^[6]、时序性^[7]、组织特异性^[8]及稳定性的长约18-25个核苷酸的非编码微小RNA, 主要是通过和靶基因miRNA的3'非转录区域互补结合, 抑制蛋白合成或诱导靶基因的降解, 从而抑制靶基因miRNA在生物体中的调控作用, 使miRNA在疾病的发生发展中起重要作用^[9-11]. 研究^[12]证实, miRNAs可能参与了细胞间信号传递, 并且在细胞信号转导方面发挥着重要的作用. miRNA可对肿瘤产生深远的影响, 在肿瘤细胞的生长、发育、增殖、分化、凋亡及肿瘤的转移浸润等生物学过程中起着关键性作用, 参与胃癌的发生发展的全过程^[13,14].

在胃癌的发生发展中过程中, miRNA通过各种不同途径来调控靶基因的表达来影响胃癌的发展, 异常表达的miRNA可通过促进细胞增殖诱导胃癌的发生^[15].

miRNA可直接与靶基因的3'端非翻译区(3'untranslated region, 3'UTR)或5'UTR结合而沉默该基因, 最终达到调控靶基因的表达, 如特定编码蛋白基因的单核苷多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 其已被证实能影响肿瘤的易感基因, 3'UTR miRNA结合位点的SNPs可导致该基因的蛋白产物下降, miRNA结合位点或miRNA前体的SNPs均有助于胃癌的发生. 研究^[16-18]发现, *TNFAIP2*(肿瘤坏死因子诱导蛋白2抗体)基因3'UTR的miR-184结合位点rs8126>C多态性与*K-ras*(Sigma v-Ki-ras2鼠Kirsten肉瘤病毒致癌基因同源物)基因3'UTR的let-7结合位点rs712多态性均可明显增加胃癌的发生率. 然而, 白介素-1A(interleukin-1A, *IL-1A*)基因3'UTR的miR-122结合位点rs3783553多态性可降低胃癌的发病风险. 在胃病病变中的发展过程中某些miRNA的变化会直接导致肿瘤的恶变、病情的恶变、术后的复发等^[5,19].

2 miRNA的来源及检测

越来越多的学者研究发现, 不仅组织、血液循环中^[20-22]可以检测到miRNA, 胃液、胰液、唾液、尿液、乳液、精液、阴道分泌物等^[23-31]体液中亦可检测到miRNA. 目前学者普遍认为循环中miRNA主要来源以细胞的主动分泌和细胞代谢的裂解^[32-34], 主动分泌, 如癌细胞、正常细胞的主动分泌, 学者研究发现胃癌细胞不仅选择性的释放分泌miRNA, 而且选择性捕捉miRNA; 细胞代谢的裂解, 如细胞凋亡或坏死过程中裂解产生; 亦有学者^[35]报道, 饮食中摄取也可能是循环中miRNA来源的一个重要成分.

要了解胃液中miRNA的作用, 首选必须准确快速检测到miRNA, 检测胃液中miRNA的表达是一个非常重要的步骤. 胃液中miRNA检测方法与组织中miRNA检测方法相似, 主要有4种不同的方法^[36,37]: Northern blot法(印迹法)、miRNA芯片技术、实时荧光定量PCR检测法(qRT-PCR)、高通量测序法. 目前qRT-PCR是目前检测胃液中miRNA的主要方法, 其简单、快速、成本低、高效, 灵敏度和特异度较高, 广泛用于临床科研工作, 适用于初步筛选后大样本的验证^[38,39]. Northern blot法繁杂、耗时、灵敏度不高. miRNA芯片技术重复性和准确性差, 但价格相对较低, 只用于已知疾病相关

■ 研究前沿

微小RNA(microRNA, miRNA)是当今研究热点, 国内外大量报道miRNA在胃癌组织及循环血中表达, 以及在诊断、治疗、预后预测方面的作用, 而胃液中表达情况研究甚少, 胃液中miRNA可能成为胃癌诊断及筛查更加简单、方便、快捷、无创的检测指标.

■ 相关报道

郭俊明研究表明胃液中miRNA是一种优于传统血清学胃癌标志物的新候选胃癌标志物。

miRNAs初筛。

3 胃液中miRNA检测的优势

miRNA已被发现在多种体液中, 这些在特定体液中存在的miRNA具有组织特异性, 与周围邻近的组织类型密切相关, 根据这一点, 可推断在特定组织分泌的体液miRNA可作为该组织发生肿瘤较特异的生物标志物^[40]。胃液只存在于上消化系统, 主要由胃分泌, 仅存在于胃内, 唯一含有胃所有分泌物的液体, 一旦胃发生病变全部的生物物质(癌症相关蛋白、癌症相关miRNA)就会随同胃液一起分泌入胃中, 胃液的变化在某种程度上反映胃的病变种类和性质, 与其他体液相比, 胃液成分用于胃癌诊断及筛查具有较高的组织特异性, 对胃癌的诊断更具有优势。与外周血的肿瘤标志物相比, 胃液成分仅仅反映的是上消化道的疾病, 而外周血中反应的是全身疾病。虽外周血中miRNA的检测可用于肿瘤的诊断及筛查, 但一个重要的问题在于大多数miRNA在外周血中表达可能有几种类型的癌症共享, 无组织特异性, 因此检测胃液肿瘤标志物比检测外周血中肿瘤标志物更具临床意义。体液和组织中的miRNA常与蛋白质等构成复合物存在, 因此具有良好的耐RNase降解特点, 即在煮沸、反复冷冻、酸碱环境、长期冷冻保存等苛刻的条件下亦不会造成miRNA的破坏损失^[41], 故胃液中miRNA亦具有足够的稳定性, 而胃液中的蛋白标志物易于降解、变性, 因此检测胃液中miRNA较蛋白标志物更具临床意义和价值。

有学者^[42]借助“拉线试验”方法获得胃液标本, 减轻患者取样过程中的痛苦, 大大缩短临床采集样本时间, 更加方便容易, 既经济患者亦容易接受, 这为胃液miRNA分析的无创性诊断技术开展胃癌高危人群筛查提供了新方法。其优势在于它是一种潜在的胃癌分子基因诊断替代品, 是一种新的组织特异性高、无创性方法筛查胃癌。

4 胃液中miRNA在胃癌诊断及筛查中的应用

在胃癌的筛查中, 胃液提供了有价值的临床病理资料如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染检查, *H. pylori*感染会影响胃癌患者和/或健康者体内miRNA的表达水平; *H. pylori*感染是胃癌的主要危险因素, 虽然

机制尚不清楚, 但基因甲基化是导致胃癌发病的重要机制, *H. pylori*可使某些基因片段中miRNA和DNA出现异常, 从而诱导基因甲基化引起胃癌的发生^[43]。因此检测胃液肿瘤标志物比检测血清肿瘤标志物更具有临床意义和价值^[44]。Cui等^[45]应用qRT-PCR检测miR-21和miR-106a在不同患者胃液中的表达情况, 经分析比较发现胃癌患者胃液中miR-21和miR-106a水平低于胃良性病变患者; 良、恶性胃病的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别达到0.969($P<0.0001$)和0.871($P<0.0001$), 其最佳截断值(以 ΔCq 表示)分别为-2.73和2.61, 男性胃癌患者胃液miR-21和miR-106a水平明显低于女性患者($P=0.015$)。胃癌患者胃液miR-21和miR-106a的水平与其Borrmann分型显著相关。对于胃癌的辅助诊断, 胃液miR-21和miR-106a在诊断效力和阳性检出率等方面均高于目前常用胃癌血清标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌相关糖抗原199(carbohydrate antigen-199, CA-199)等指标。经不同胃病患者胃液miRNA水平的比较分析, 明确了胃液miRNA在胃癌辅助诊断中的价值, 证明了胃液miRNA是一种优于传统血清学胃癌标志物的新候选胃癌标志物。

Yu等^[46]通过qRT-PCR对141例(包括胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎患者、健康对照者)胃液中miR-129-1-3p和miR-129-2-3p进行检测, 发现在胃癌患者胃液中miR-129-1-3p和miR-129-2-3p的表达水平明显低于胃良性病变, miR-129-1-3p和miR-129-2-3p的AUC值分别为0.639和0.651, 两者联合检测则上升至0.656。证明特定miRNA在胃液中的表达状态可用于胃癌的筛查, 而且检测胃液中miRNA的表达水平用于胃癌的诊断是一种非常便捷的检测方法。

Zhang等^[47]应用qRT-PCR对胃癌、胃良性疾病患者胃液中miR-421的表达水平进行分析, 发现胃癌患者与胃良性疾病患者胃液中miR-421表达差异有统计学意义($P<0.001$), 且胃癌患者胃液中miR-421表达水平低于胃良性病变疾病, ROC评价诊断价值曲线下面积达0.767(95%CI: 0.684-0.850)。胃液中miR-421表达水平与临床因素肿瘤大小、Borrmann分型、Lauren分型无关。其在胃液中诊断胃癌的截断值为5.21, 灵敏度和特异性分别为71.4%和71.7%, 与胃液中CEA特异性(69.04%)相比

更加灵敏, 结合CEA检出胃癌率更高. 结果表明胃液中miR-421可用于胃癌筛查的一种生物标志物.

5 结论

胃液样品在胃疾病检测中是一种很好的样本资源, 用胃液作为胃癌的诊断材料较血液及其他体液更具的特异性. 胃液在内镜下、胃管引流、拉线试验等方法很容易获得, 在胃癌分子遗传诊断学中他有一个潜在的替代材料优点, 胃液中某些肽类物质和固有荧光光谱可用于胃癌的诊断^[43,48], 然而肽的稳定性在胃液中尚不明确, 胃液荧光物质亦容易淬灭. 胃液高效能液体色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法测定色氨酸浓度, 这种筛查方法具有良好的精度和稳定性, 在胃癌的筛查中具有一定的潜力^[49]. 然而胃液中miRNA用于胃癌早期诊断及筛查综合上述几种胃液中检测方法的优点: 稳定、专一、方便、快捷、无创等特点, 更具有潜力.

胃液中miRNA检测与胃疾病的研究处于初步阶段, 但显示出良好的应用前景, 然而要在临床中推广胃液miRNA检测面临着很多问题和挑战: 检测指标标准化, 定量检测建立一个标准; 检测方法标准化, 规范检测方法以免不同实验设备和操作技术差别导致检测结果差异, 检测方法进行改进, 寻找更加简单可行标准化的方法; 明确循环及体液中miRNA来源; 整合新的完整数据库, 完善miRNA谱; 联合多种miRNA及肿瘤指标联合检测, 提高诊断准确性; 降低成本, 利于临床应用.

胃液中miRNA作为新的生物标志物具有较强的优势, 随着研究的不断深入和科学技术水平的提高, 在不久的将来胃液中miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具, 期待进一步研究以利于临床中的应用, 从而提高患者生存质量和预后.

6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, Soong R. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e36275 [PMID: 22558417 DOI: 10.1371/journal.pone.0036275]
- 3 Durães C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer:

- prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Arch* 2014; 464: 367-378 [PMID: 24487788 DOI: 10.1007/s00428-013-1533-y]
- 4 Zhang BG, Li JF, Yu BQ, Zhu ZG, Liu BY, Yan M. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27: 1019-1026 [PMID: 22267008 DOI: 10.3892/or.2012.1645]
- 5 Liao YL, Hu LY, Tsai KW, Wu CW, Chan WC, Li SC, Lai CH, Ho MR, Fang WL, Huang KH, Lin WC. Transcriptional regulation of miR-196b by ETS2 in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2012; 33: 760-769 [PMID: 22298639 DOI: 10.1093/carcin/bgs023]
- 6 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol* 2002; 12: 735-739 [PMID: 12007417 DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00809-6]
- 7 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]
- 8 Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science* 2004; 303: 83-86 [PMID: 14657504 DOI: 10.1126/science.1091903]
- 9 Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2006; 94: 776-780 [PMID: 16495913]
- 10 Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010; 101: 2087-2092 [PMID: 20624164 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x]
- 11 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
- 12 Williams Z, Ben-Dov IZ, Elias R, Mihailovic A, Brown M, Rosenwaks Z, Tuschl T. Comprehensive profiling of circulating microRNA via small RNA sequencing of cDNA libraries reveals biomarker potential and limitations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4255-4260 [PMID: 23440203 DOI: 10.1073/pnas.1214046110]
- 13 Zhuo Y, Gao G, Shi JA, Zhou X, Wang X. miRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-host interaction. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 499-510 [PMID: 24008513 DOI: 10.1159/000354455]
- 14 Zhao X, Li X, Yuan H. microRNAs in gastric cancer invasion and metastasis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2013; 18: 803-810 [PMID: 23747848]
- 15 Stenvang J, Petri A, Lindow M, Obad S, Kauppinen S. Inhibition of microRNA function by anti-miR oligonucleotides. *Silence* 2012; 3: 1 [PMID: 22230293 DOI: 10.1186/1758-907X-3-1]
- 16 Li ZH, Pan XM, Han BW, Guo XM, Zhang Z, Jia J, Gao LB. A let-7 binding site polymorphism rs712 in the KRAS 3' UTR is associated with an increased risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 3159-3163 [PMID: 23729275 DOI: 10.1007/s13277-013-0885-x]
- 17 Xu Y, Ma H, Yu H, Liu Z, Wang LE, Tan D, Muddasani R, Lu V, Ajani JA, Wang Y, Wei Q. The miR-184 binding-site rs8126 T & gt; C polymorphism in TNFAIP2 is associated with risk

创新盘点

本文主要通过阐述检测胃癌患者胃液中miRNA, 对胃癌的早期诊断及筛查提供帮助.

■应用要点

检测胃癌患者胃液中miRNA, 对胃癌的早期诊断及筛查提供帮助。胃液中miRNA作为新的生物标志物具有较强的优势, 在不久的将来胃液中miRNA的研究可能有助于开发新颖的医学诊断及治疗工具。

- of gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e64973 [PMID: 23724109 DOI: 10.1371/journal.pone.0064973]
- 18 Zeng XF, Li J, Li SB. A functional polymorphism in IL-1A gene is associated with a reduced risk of gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 265-268 [PMID: 23900673 DOI: 10.1007/s13277-013-1034-2]
- 19 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]
- 20 Wang M, Gu H, Wang S, Qian H, Zhu W, Zhang L, Zhao C, Tao Y, Xu W. Circulating miR-17-5p and miR-20a: molecular markers for gastric cancer. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1514-1520 [PMID: 22406928 DOI: 10.3892/mmr.2012.828]
- 21 Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boultonwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672-675 [PMID: 18318758 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x]
- 22 朱程君, 张锦英, 魏娟, 刘怡茜, 束永前. 血浆miR-191和miR-27a在胃癌诊断中的价值. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2011; 31: 1173-1178
- 23 Sadakari Y, Ohtsuka T, Ohuchida K, Tsutsumi K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. MicroRNA expression analyses in preoperative pancreatic juice samples of pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP* 2010; 11: 587-592 [PMID: 21068491]
- 24 Yamada Y, Enokida H, Kojima S, Kawakami K, Chiyomaru T, Tatarano S, Yoshino H, Kawahara K, Nishiyama K, Seki N, Nakagawa M. MiR-96 and miR-183 detection in urine serve as potential tumor markers of urothelial carcinoma: correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology. *Cancer Sci* 2011; 102: 522-529 [PMID: 21166959 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01816.x]
- 25 Xie Y, Todd NW, Liu Z, Zhan M, Fang H, Peng H, Alattar M, Deepak J, Stass SA, Jiang F. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67: 170-176 [PMID: 19446359 DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.04.004]
- 26 Yu L, Todd NW, Xing L, Xie Y, Zhang H, Liu Z, Fang H, Zhang J, Katz RL, Jiang F. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. *Int J Cancer* 2010; 127: 2870-2878 [PMID: 21351266 DOI: 10.1002/ijc.25289]
- 27 Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, Wong DT. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5473-5477 [PMID: 19706812 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 28 Wang J, Raimondo M, Guha S, Chen J, Diao L, Dong X, Wallace MB, Killary AM, Frazier ML, Woodward TA, Wang J, Sen S. Circulating microRNAs in pancreatic juice as candidate biomarkers of pancreatic cancer. *J Cancer* 2014; 5: 696-705 [PMID: 25258651 DOI: 10.7150/jca.10094]
- 29 Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D, Warnecke JM, Sczakiel G. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2010; 28: 655-661 [PMID: 19375957 DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027]
- 30 Hanson EK, Lubenow H, Ballantyne J. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs. *Anal Biochem* 2009; 387: 303-314 [PMID: 19454234 DOI: 10.1016/j.ab.2009.01.037]
- 31 Tzimagiorgis G, Michailidou EZ, Kritis A, Markopoulos AK, Koudou S. Recovering circulating extracellular or cell-free RNA from bodily fluids. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 580-589 [PMID: 21514265 DOI: 10.1016/j.canep.2011.02.016]
- 32 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
- 33 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 43-51 [PMID: 19144520 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.11.003]
- 34 Liu H, Zhu L, Liu B, Yang L, Meng X, Zhang W, Ma Y, Xiao H. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. *Cancer Lett* 2012; 316: 196-203 [PMID: 22169097 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.034]
- 35 Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence* 2010; 1: 7 [PMID: 20226005 DOI: 10.1186/1758-907X-1-7]
- 36 Moltzahn F, Olshen AB, Baehner L, Peek A, Fong L, Stöppler H, Simko J, Hilton JF, Carroll P, Blleloch R. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71: 550-560 [PMID: 21098088 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229]
- 37 Zhao H, Shen J, Medico L, Wang D, Ambrosone CB, Liu S. A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer. *PLoS One* 2010; 5: e13735 [PMID: 21060830 DOI: 10.1371/journal.pone.0013735]
- 38 Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, Barbisin M, Xu NL, Mahuvakar VR, Andersen MR, Lao KQ, Livak KJ, Guegler KJ. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: e179 [PMID: 16314309]
- 39 Stewart B, Lancaster G, Lawson J, Williams K, Daly J. Validation of the Alder Hey Triage Pain Score. *Arch Dis Child* 2004; 89: 625-630 [PMID: 15210492]
- 40 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741 [PMID: 20847327 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405]
- 41 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T,

- Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 42 Hsu PI, Chen CH, Hsiao M, Wu DC, Lin CY, Lai KH, Lu PJ. Diagnosis of gastric malignancy using gastric juice alpha1-antitrypsin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 405-411 [PMID: 20086110 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0609]
- 43 Li BS, Zhao YL, Guo G, Li W, Zhu ED, Luo X, Mao XH, Zou QM, Yu PW, Zuo QF, Li N, Tang B, Liu KY, Xiao B. Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection. *PLoS One* 2012; 7: e41629 [PMID: 22860003 DOI: 10.1371/journal.pone.0041629]
- 44 成军, 王严庆. 胃癌患者胃液血清中CA72-4, CA19-9和CEA联合检测的临床价值探讨. *重庆医科大学学报* 2003; 28: 17-20
- 45 Cui L, Zhang X, Ye G, Zheng T, Song H, Deng H, Xiao B, Xia T, Yu X, Le Y, Guo J. Gastric juice MicroRNAs as potential biomarkers for the screening of gastric cancer. *Cancer* 2013; 119: 1618-1626 [PMID: 23335180 DOI: 10.1002/cncr.27903]
- 46 Yu X, Luo L, Wu Y, Yu X, Liu Y, Yu X, Zhao X, Zhang X, Cui L, Ye G, Le Y, Guo J. Gastric juice miR-129 as a potential biomarker for screening gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 365 [PMID: 23307240 DOI: 10.1007/s12032-012-0365-y]
- 47 Zhang X, Cui L, Ye G, Zheng T, Song H, Xia T, Yu X, Xiao B, Le Y, Guo J. Gastric juice microRNA-421 is a new biomarker for screening gastric cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 2349-2355 [PMID: 22926798 DOI: 10.1007/s13277-012-0497-x]
- 48 Zhou LY, Lin SR, Li Y, Geng QM, Ding SG, Meng LM, Sun XN, Wang JT, Xu ZJ, Guo HL, Li CG, Cui RL. The intrinsic fluorescence spectrum of dilute gastric juice as a novel diagnostic tool for gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12: 279-285 [PMID: 21791022 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00507.x]
- 49 Lian W, Ma DJ, Xu X, Chen Y, Wu YL. Rapid high-performance liquid chromatography method for determination of tryptophan in gastric juice. *J Dig Dis* 2012; 13: 100-106 [PMID: 22257478 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00559.x]

同行评价

本文介绍了胃液中miRNA在胃癌早期诊断及筛查中的研究进展, 内容新颖, 有较高的指导意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



Linifanib治疗肝癌的临床研究进展

胡凤蓉, 高帆, 祁兴顺

■背景资料

Linifanib已在不同部位的肿瘤患者中进行临床试验评估, 包括急性髓细胞样白血病、肾癌、肺癌等。本文回顾有关linifanib治疗肝癌的临床试验结果。

胡凤蓉, 西安市第二医院消化内科 陕西省西安市 710003
高帆, 中国人民解放军第202医院医务处 辽宁省沈阳市 110003

祁兴顺, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

胡凤蓉, 主治医师, 主要从事消化系统疾病诊断与治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题为胡凤蓉、高帆及祁兴顺共同设计; 胡凤蓉与祁兴顺收集文献; 论文写作由胡凤蓉与祁兴顺共同完成。

通讯作者: 祁兴顺, 主治医师, 医学博士, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科。

xingshunqi@126.com

电话: 024-28851113

收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-16

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-06-08

Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials

Feng-Rong Hu, Fan Gao, Xing-Shun Qi

Feng-Rong Hu, Department of Digestive Diseases, the 2nd Hospital of Xi'an, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Fan Gao, Medical Department, the 202nd Hospital of Chinese PLA, Shenyang 110003, Liaoning Province, China
Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenyang Military Area, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xing-Shun Qi, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenyang Military Area, 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-06-08

Abstract

Linifanib achieves the antitumor activity by inhibiting all vascular endothelial growth factor receptors and platelet-derived growth factor receptors. We aim to review the findings of clinical trials of linifanib for the

treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Several phase I clinical trials have confirmed the safety of linifanib in patients with solid malignancy. One phase II clinical trial has shown the clinical efficacy of linifanib alone for the treatment of HCC. Recently, a phase III randomized controlled trial showed that, compared with sorafenib, linifanib cannot significantly improve the overall survival of HCC patients. Thus, linifanib is not recommended as the first-line therapy for advanced HCC. However, because linifanib could significantly prolong the time-to-progression and progression-free survival time and increase the objective response rate, future studies might be necessary to explore the clinical utility of linifanib as a second-line therapy for advanced HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Linifanib; Sorafenib; Hepatocellular carcinoma; Clinical trial; Review

Hu FR, Gao F, Qi XS. Linifanib for treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of clinical trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2568-2573
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2568.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2568>

摘要

Linifanib可以抑制所有血管内皮生长因子受体和血小板生长因子受体, 以发挥抗肿瘤活性。本文旨在回顾linifanib治疗肝癌的临床试验结果。多项I期临床试验已证实了linifanib在实体肿瘤患者中的安全性。一项II期临床试验发现linifanib单药治疗肝癌具

■同行评议者

英卫东, 教授, 安徽省立院肝脏外科

有较好的临床疗效。一项III期随机对照试验中, linifanib较索拉非尼并未能显著改善肝癌患者的总体生存。因此, linifanib尚不能推荐作为晚期肝癌的一线治疗手段。然而, 考虑到linifanib较索拉非尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 未来研究也许应该探索linifanib作为晚期肝癌的二线治疗手段的临床价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Linifanib; 索拉非尼; 肝癌; 临床试验; 综述

核心提示: Linifanib可以有效地延缓晚期肝癌的肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 但并未显著改善总体生存。

胡凤蓉, 高帆, 祁兴顺. Linifanib治疗肝癌的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2568–2573 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2568.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2568>

0 引言

目前, 索拉非尼是唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗晚期肝癌(本文涉及肝癌均指肝细胞癌)的药物^[1-10]。尽管多项随机对照试验已经尝试探讨其他分子靶向药物作为晚期肝癌的一线、二线或辅助治疗手段的疗效, 但研究结果均不理想^[11-24]。Linifanib, 又称为ABT-869, 是由美国Abbott公司研发的一种三磷酸腺苷竞争性酪氨酸激酶抑制剂, 其可以选择性抑制所有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)家族酪氨酸激酶活性, 以达到抗肿瘤活性^[25-36]。目前, linifanib已在不同部位的肿瘤患者中进行临床试验评估, 包括急性髓细胞样白血病、肾癌、肺癌等^[35,37-44]。我们在此着重回顾有关linifanib治疗肝癌的临床试验结果, 并综合这些研究结果以展望linifanib在肝癌患者未来的应用前景。

1 I 期试验

Wong等^[45]完成了首项I期临床试验以评估linifanib在实体肿瘤患者中的安全性及耐受性。33例患者参加研究并接受linifanib。肿瘤部位

包括非小细胞肺癌($n = 8$)、结直肠癌($n = 7$)、肝癌($n = 4$)、卵巢癌($n = 3$)、乳腺癌($n = 2$)、神经内分泌瘤($n = 2$)、子宫内膜肉瘤($n = 2$)、脐尿管癌($n = 1$)、软组织肉瘤($n = 1$)、肾癌($n = 1$)、鼻咽癌($n = 1$)、原始神经外胚层肿瘤($n = 1$)。药物剂量包括10 mg/d, 0.1, 0.25, 0.3 mg/(kg·d)。服药21 d内, 剂量限制性毒性包括10 mg/d组中1例患者发生3级疲劳; 0.25 mg/(kg·d)组中1例患者发生3级蛋白尿, 1例患者发生3级高血压; 0.3 mg/(kg·d)组中1例患者发生3级蛋白尿, 1例患者发生3级高血压。2例肺癌患者和1例结肠癌患者达到了肿瘤部分应答。16例患者维持肿瘤稳定超过3个治疗周期。另外, 在linifanib治疗的第15天时, 内皮细胞数量显著降低($P = 0.007$), 血管内皮生长因子显著升高($P = 0.004$)。

Asahina等^[46]进行了一项开放、剂量递增、I期临床试验以观察linifanib在日本实体肿瘤患者中的药物代谢动力学、安全性以及耐受性。2008-09/2009-09 18例患者参加研究并接受linifanib治疗。肿瘤部位包括肺癌($n = 8$)、肉瘤($n = 5$)、乳腺癌($n = 3$)、胸腺肿瘤($n = 1$)、结肠肿瘤($n = 1$)。药物剂量包括0.05 mg/kg($n = 3$)、0.10 mg/kg($n = 6$)、0.20 mg/kg($n = 3$)以及0.25 mg/kg($n = 6$)。常见的药物不良反应包括高血压、谷草转氨酶升高、皮疹、中性粒细胞减少、甘油三酯升高。在0.05 mg/kg组中, 无任何患者发生3级不良反应; 在0.10 mg/kg组中, 3例患者发生3级不良反应; 在0.20 mg/kg组中, 2例患者发生3级不良反应; 在0.25 mg/kg组中, 4例患者发生3级不良反应。常见的3级药物不良反应包括蛋白尿($n = 4$)、中性粒细胞减少($n = 2$)、谷丙转氨酶升高($n = 2$)。在所有剂量组中, 无任何患者发生4级不良反应。2例患者达到部分肿瘤应答, 12例患者维持肿瘤稳定, 另有4例患者因缺乏相关数据而未能评估肿瘤进展/改善情况。

Chiu等^[47]完成的一项开放、随机、I期临床试验也探讨了linifanib在晚期实体肿瘤患者中对心脏去极化的影响。在最大耐受剂量(0.25 mg/kg)的情况下, linifanib并未显著延长QT间期。这一发现说明linifanib并未影响心脏去极化。

2 II 期试验

Toh等^[48]进行了一项单臂、多中心、II期临

■ 研究前沿

分子靶向治疗是目前晚期肝细胞癌的治疗的热点, 尽管索拉非尼开辟了晚期肝细胞癌治疗的新纪元, 但疗效依然有限。Linifanib较索拉非尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 今后可探讨linifanib作为晚期肝癌二线治疗手段的临床价值。

应用要点

I期及II期临床试验初步证实了linifanib的安全性和有效性, 未来研究也许应该尝试探讨在索拉菲尼无效的情况下linifanib的疗效。

床试验以明确linifanib治疗不可切除或已发生转移的肝癌的疗效及安全性。2007-09/2008-08研究者在6所医院招募了44例受试者。给药剂量根据肝功能情况而不同。对于Child-Pugh A和B级患者, linifanib剂量分别为每日0.25 mg/kg和每隔1 d 0.25 mg/kg。82%的患者为男性; 89%为亚洲人; 61%伴有乙型肝炎; 86%为Child-Pugh A级; 52%为美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0分, 39%为ECOG评分1分; 82%从未接受过全身治疗。31.8%的患者达到主要观察终点, 即16 wk内无肿瘤进展生存。中位肿瘤进展时间为3.7 mo(95%CI: 1.9-5.5 mo), 中位总体生存时间为9.7 mo(95%CI: 6.0-12.2 mo), 客观肿瘤应答率为9.1%。常见的3-4级药物不良反应包括高血压(25.0%)和疲劳(13.6%)。1例患者因脑出血死亡, 这也许与linifanib有关。这项研究提示linifanib治疗肝癌较好的临床有效性以及可靠的药物安全性。

3 III期试验

Cainap等^[49]完成的一项全球多中心、随机、开放、III期临床试验比较了linifanib与索拉菲尼治疗晚期肝癌的有效性、安全性。主要研究终点是总体生存, 次要研究终点包括肿瘤进展时间以及肿瘤客观应答率。根据预先的研究设计, 研究者首先采用非劣效性检验比较linifanib与索拉菲尼的疗效, 预计总体生存终点的风险比上限需 <1.0491 ; 此后, 研究者将进一步采用优效性检验比较组间差异。研究者在28个国家的186所医院中招募了1035例受试者。其中, 514例受试者随机分配到linifanib(17.5 mg/d)组, 519例分配到索拉菲尼(400 mg, *bid*)组。84.6%的患者为男性; 66.6%为亚洲人; 53.2%伴有乙型肝炎; 94.4%为Child-Pugh A级; 64.4%为ECOG评分0分; 82.3%为BCLC C期。Linifanib与索拉菲尼组, 中位总体生存时间分别为9.1 mo(95%CI: 8.1-10.2 mo)以及9.8 mo(95%CI: 8.3-11.0 mo), 组间差异并无统计学意义(风险比 = 1.046, 95%CI: 0.896-1.221); 中位肿瘤进展时间分别为5.4 mo(95%CI: 4.2-5.6 mo)以及4.0 mo(95%CI: 2.8-4.2 mo), 组间差异有统计学意义; 无肿瘤进展生存时间分别为4.2 mo(95%CI: 4.1-5.4 mo)以及2.9 mo(95%CI: 2.8-4.0 mo), 组间差异有统计学意义; 客观肿

瘤应答率分别为10.1%以及6.1%, 组间差异有统计学意义。另外, linifanib组的严重不良反应发病率均较索拉菲尼组显著更高(52.4% vs 38.5%, $P<0.001$)。这也许间接反映了linifanib较索拉菲尼对肝癌更加敏感。Linifanib组比索拉菲尼组更频繁出现的3-4级不良反应包括高血压(20.8% vs 10.6%)、疲劳(9.6% vs 4.8%)、肝性脑病(7.3% vs 3.3%)、乏力(7.1% vs 2.1%)、腹水(6.1% vs 3.3%)、血小板减少(5.3% vs 2.1%)、低血钾(4.7% vs 2.3%)、呕吐(4.3% vs 0.8%)、低钙(3.1% vs 0.8%)。索拉菲尼组比linifanib组更频繁出现的3-4级不良反应为谷丙转氨酶升高(4.8% vs 2.2%)。总体上, 这项头对头比较linifanib与索拉菲尼的随机对照试验发现, linifanib较索拉菲尼可以显著延缓肿瘤进展、延长无肿瘤进展生存时间、提高客观肿瘤应答率, 但并未显著改善总体生存。考虑研究并未满足主要观察终点, 我们仍无法推荐linifanib作为晚期肝癌的一线治疗手段。

4 结论

虽然I期及II期临床试验初步证实了linifanib的安全性和有效性, 但大规模随机对照试验无法证实linifanib作为晚期肝癌的一线治疗手段的生存优势。此外, 尚无研究探讨linifanib作为晚期肝癌二线治疗手段的临床价值。考虑到linifanib也许对肝癌患者更加敏感, 未来研究也许应该尝试探讨在索拉菲尼无效的情况下linifanib的疗效。

5 参考文献

- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- Abdel-Rahman O, Fouad M. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of

- the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 91: 1-8 [PMID: 24457121 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.013]
- 4 Zhang X, Yang XR, Huang XW, Wang WM, Shi RY, Xu Y, Wang Z, Qiu SJ, Fan J, Zhou J. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 458-466 [PMID: 23060390 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60209-4]
 - 5 Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1122-1129 [PMID: 22451120 DOI: 10.1007/s10620-012-2136-1]
 - 6 Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Cammà C, Colombo M. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055-2063 [PMID: 21898496 DOI: 10.1002/hep.24644]
 - 7 Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-829 [PMID: 22727733 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014]
 - 8 Wörns MA, Weinmann A, Pflingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, Teufel A, Schuchmann M, Kanzler S, Düber C, Otto G, Galle PR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 489-495 [PMID: 19247201 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818dddfc6]
 - 9 Galle PR. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma - We have won a battle not the war. *J Hepatol* 2008; 49: 871-873 [PMID: 18817997 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.001]
 - 10 Roberts LR. Sorafenib in liver cancer--just the beginning. *N Engl J Med* 2008; 359: 420-422 [PMID: 18650519 DOI: 10.1056/NEJMe0802241]
 - 11 Villanueva A. Rethinking future development of molecular therapies in hepatocellular carcinoma: a bottom-up approach. *J Hepatol* 2013; 59: 392-395 [PMID: 23548196 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.025]
 - 12 祁兴顺, 贾佳, 韩国宏, 樊代明. 舒尼替尼治疗肝细胞瘤的临床研究现状. *胃肠病学* 2014; 19: 169-172
 - 13 祁兴顺, 贾佳, 刘雷, 陈辉, 樊代明, 韩国宏. Regorafenib 治疗肝癌的临床研究进展. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 225-227
 - 14 祁兴顺, 杨曼, 白苇, 任维裕, 樊代明, 韩国宏. Brivanib 治疗肝癌的临床研究进展. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 222-224
 - 15 Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]
 - 16 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426 [PMID: 21406195 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.006]
 - 17 Qi X, Jia J, Fan D, Han G. Brivanib for hepatocellular carcinoma trials: selection bias from barcelona clinic liver cancer stage? *J Clin Oncol* 2014; 32: 968 [PMID: 24516020 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8199]
 - 18 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
 - 19 Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517-3524 [PMID: 23980084 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4410]
 - 20 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0547]
 - 21 Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2013; 33 Suppl 1: S11-S19 [PMID: 23457035 DOI: 10.1055/s-0033-1333632]
 - 22 Lord R, Suddle A, Ross PJ. Emerging strategies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: the role of targeted therapies. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 182-188 [PMID: 21235699 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02545.x]
 - 23 Zhu AX. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 41-50 [PMID: 23323146 DOI: 10.1177/1758834012458480]
 - 24 Linifanib. *Drugs R D* 2010; 10: 111-122 [PMID: 20698720 DOI: 10.2165/11584520-000000000-00000]
 - 25 Zhou J, Goh BC, Albert DH, Chen CS. ABT-869, a promising multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: from bench to bedside. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 33 [PMID: 19642998 DOI: 10.1186/1756-8722-2-33]
 - 26 Marlow M, Al-Ameedee M, Smith T, Wheeler S, Stocks MJ. Linifanib--a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor and a low molecular weight gelator. *Chem Commun (Camb)* 2015; 51: 6384-6387 [PMID: 25761611 DOI: 10.1039/C5CC00454C]
 - 27 Iqbal M, Ezzeldin E, Wani TA, Khalil NY. Simple, sensitive and rapid determination of linifanib (ABT-869), a novel tyrosine kinase inhibitor in rat plasma by UHPLC-MS/MS. *Chem Cent J* 2014; 8: 13 [PMID: 24533632 DOI: 10.1186/1752-153X-8-13]
 - 28 Pan H, Wang Z, Jiang L, Sui X, You L, Shou J, Jing Z, Xie J, Ge W, Cai X, Huang W, Han W. Autophagy inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma to the multikinase inhibitor linifanib. *Sci Rep* 2014; 4: 6683 [PMID: 25327881 DOI: 10.1038/srep06683]
 - 29 Jiang F, Albert DH, Luo Y, Tapang P, Zhang K,

■名词解释

Linifanib: 又称为ABT-869, 是由美国Abbott公司研发的一种三磷酸腺苷竞争性酪氨酸激酶抑制剂, 其可以选择性抑制所有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)和血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)家族酪氨酸激酶活性, 以达到抗肿瘤活性。

■ 同行评价

本文从安全性和有效性等方面综述了linifanib治疗肝细胞癌的I期、II期和III期临床研究进展, 作者提出linifanib未来在肝细胞癌研究的可能方向, 帮助临床医生了解linifanib在晚期肝细胞癌治疗中的可能价值。

- Davidson SK, Fox GB, Lesniewski R, McKeegan EM. ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, reduces tumor microvasculature and improves vascular wall integrity in preclinical tumor models. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 134-142 [PMID: 21505059 DOI: 10.1124/jpet.110.178061]
- 30 Luo Y, Jiang F, Cole TB, Hradil VP, Reuter D, Chakravarty A, Albert DH, Davidson SK, Cox BF, McKeegan EM, Fox GB. A novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor, linifanib (ABT-869), produces functional and structural changes in tumor vasculature in an orthotopic rat glioma model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 911-921 [PMID: 22080168 DOI: 10.1007/s00280-011-1740-7]
- 31 Ikeda AK, Judelson DR, Federman N, Glaser KB, Landaw EM, Denny CT, Sakamoto KM. ABT-869 inhibits the proliferation of Ewing Sarcoma cells and suppresses platelet-derived growth factor receptor beta and c-KIT signaling pathways. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 653-660 [PMID: 20197394 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0812]
- 32 Jasinghe VJ, Xie Z, Zhou J, Khng J, Poon LF, Senthilnathan P, Glaser KB, Albert DH, Davidson SK, Chen CS. ABT-869, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in combination with rapamycin is effective for subcutaneous hepatocellular carcinoma xenograft. *J Hepatol* 2008; 49: 985-997 [PMID: 18930332 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.010]
- 33 Zhou J, Khng J, Jasinghe VJ, Bi C, Neo CH, Pan M, Poon LF, Xie Z, Yu H, Yeoh AE, Lu Y, Glaser KB, Albert DH, Davidson SK, Chen CS. In vivo activity of ABT-869, a multi-target kinase inhibitor, against acute myeloid leukemia with wild-type FLT3 receptor. *Leuk Res* 2008; 32: 1091-1100 [PMID: 18160102 DOI: 10.1016/j.leukres.2007.11.025]
- 34 Dai Y, Hartandi K, Ji Z, Ahmed AA, Albert DH, Bauch JL, Bouska JJ, Bousquet PF, Cunha GA, Glaser KB, Harris CM, Hickman D, Guo J, Li J, Marcotte PA, Marsh KC, Moskey MD, Martin RL, Olson AM, Osterling DJ, Pease LJ, Soni NB, Stewart KD, Stoll VS, Tapang P, Reuter DR, Davidson SK, Michaelides MR. Discovery of N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (ABT-869), a 3-aminoindazole-based orally active multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Med Chem* 2007; 50: 1584-1597 [PMID: 17343372 DOI: 10.1021/jm061280h]
- 35 Albert DH, Tapang P, Magoc TJ, Pease LJ, Reuter DR, Wei RQ, Li J, Guo J, Bousquet PF, Ghoreishi-Haack NS, Wang B, Bukofzer GT, Wang YC, Stavropoulos JA, Hartandi K, Niquette AL, Soni N, Johnson EF, McCall JO, Bouska JJ, Luo Y, Donawho CK, Dai Y, Marcotte PA, Glaser KB, Michaelides MR, Davidson SK. Preclinical activity of ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 995-1006 [PMID: 16648571 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0410]
- 36 Guo J, Marcotte PA, McCall JO, Dai Y, Pease LJ, Michaelides MR, Davidson SK, Glaser KB. Inhibition of phosphorylation of the colony-stimulating factor-1 receptor (c-Fms) tyrosine kinase in transfected cells by ABT-869 and other tyrosine kinase inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1007-1013 [PMID: 16648572 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0359]
- 37 Tan EH, Goss GD, Salgia R, Besse B, Gandara DR, Hanna NH, Yang JC, Thertulien R, Wertheim M, Mazieres J, Hensing T, Lee C, Gupta N, Pradhan R, Qian J, Qin Q, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Soo RA. Phase 2 trial of Linifanib (ABT-869) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1418-1425 [PMID: 21597387 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318220c93e]
- 38 Tannir NM, Wong YN, Kollmannsberger CK, Ernstoff MS, Perry DJ, Appleman LJ, Posadas EM, Cho D, Choueiri TK, Coates A, Gupta N, Pradhan R, Qian J, Chen J, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Michaelson MD. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with advanced renal cell cancer after sunitinib failure. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2706-2714 [PMID: 22078932 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.002]
- 39 Wang ES, Yee K, Koh LP, Hogge D, Enschede S, Carlson DM, Dudley M, Glaser K, McKeegan E, Albert DH, Li X, Pradhan R, Stock W. Phase 1 trial of linifanib (ABT-869) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1543-1551 [PMID: 22280537 DOI: 10.3109/10428194.2012.660631]
- 40 Shankar DB, Li J, Tapang P, Owen McCall J, Pease LJ, Dai Y, Wei RQ, Albert DH, Bouska JJ, Osterling DJ, Guo J, Marcotte PA, Johnson EF, Soni N, Hartandi K, Michaelides MR, Davidson SK, Priceman SJ, Chang JC, Rhodes K, Shah N, Moore TB, Sakamoto KM, Glaser KB. ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: inhibition of FLT3 phosphorylation and signaling in acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3400-3408 [PMID: 17209055 DOI: 10.1182/blood-2006-06-029579]
- 41 Hsu HW, de Necochea-Campion R, Williams V, Duerksen-Hughes PJ, Simental AA, Ferris RL, Chen CS, Mirshahidi S. Linifanib (ABT-869), enhances cytotoxicity with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, veliparib (ABT-888), in head and neck carcinoma cells. *Oral Oncol* 2014; 50: 662-669 [PMID: 24735547 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.006]
- 42 Ramalingam SS, Shtivelband M, Soo RA, Barrios CH, Makhson A, Segalla JG, Pittman KB, Kolman P, Pereira JR, Skralovic G, Belani CP, Axelrod R, Owonikoko TK, Qin Q, Qian J, McKeegan EM, Devanarayan V, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, Gorbunova VA. Randomized phase II study of carboplatin and paclitaxel with either linifanib or placebo for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 433-441 [PMID: 25559798 DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7173]
- 43 O'Neil BH, Cainap C, Van Cutsem E, Gorbunova V, Karapetis CS, Berlin J, Goldberg RM, Qin Q, Qian J, Ricker JL, Fischer J, McKee MD, Carlson DM, Kim TW. Randomized phase II open-label study of mFOLFOX6 in combination with linifanib or bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 156-163. e2 [PMID: 25066269 DOI: 10.1016/j.clcc.2014.04.001]
- 44 Hsu HW, Gridley DS, Kim PD, Hu S, de Necochea-Campion R, Ferris RL, Chen CS, Mirshahidi S. Linifanib (ABT-869) enhances

- radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol* 2013; 49: 591-597 [PMID: 23490884 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.02.009]
- 45 Wong CI, Koh TS, Soo R, Hartono S, Thng CH, McKeegan E, Yong WP, Chen CS, Lee SC, Wong J, Lim R, Sukri N, Lim SE, Ong AB, Steinberg J, Gupta N, Pradhan R, Humerickhouse R, Goh BC. Phase I and biomarker study of ABT-869, a multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory solid malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4718-4726 [PMID: 19720910 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7125]
- 46 Asahina H, Tamura Y, Nokihara H, Yamamoto N, Seki Y, Shibata T, Goto Y, Tanioka M, Yamada Y, Coates A, Chiu YL, Li X, Pradhan R, Ansell PJ, McKeegan EM, McKee MD, Carlson DM, Tamura T. An open-label, phase 1 study evaluating safety, tolerability, and pharmacokinetics of linifanib (ABT-869) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1477-1486 [PMID: 22382879 DOI: 10.1007/s00280-012-1846-6]
- 47 Chiu YL, Lorusso P, Hosmane B, Ricker JL, Awni W, Carlson DM. Results of a phase I, open-label, randomized, crossover study evaluating the effects of linifanib on QTc intervals in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 213-217 [PMID: 24241212 DOI: 10.1007/s00280-013-2351-2]
- 48 Toh HC, Chen PJ, Carr BI, Knox JJ, Gill S, Ansell P, McKeegan EM, Dowell B, Pedersen M, Qin Q, Qian J, Scappaticci FA, Ricker JL, Carlson DM, Yong WP. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2013; 119: 380-387 [PMID: 22833179 DOI: 10.1002/cnrc.27758]
- 49 Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-179 [PMID: 25488963 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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.

法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展

谭用, 毕伟, 张桂信

■背景资料

梗阻性黄疸是临床常见病和多发病, 严重时导致肝功能异常而并发肝性脑病、肝衰竭、毒血症、中枢神经系统受抑等并发症。近年, 胆汁酸受体在梗阻性黄疸中的作用受到人们的重视, 法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)作为胆汁酸特异性核受体, 在胆汁酸代谢和梗阻性黄疸中起着重要作用。

谭用, 毕伟, 张桂信, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科 辽宁省大连市 116011

谭用, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

谭用, 主要从事胆胰疾病发病机制与治疗的研究。

国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81303110

国家教育部博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20112105120007

作者贡献分布: 本文综述由谭用完成; 毕伟与张桂信共同审校。

通讯作者: 张桂信, 副教授, 硕士生导师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科。
zgxd0109@126.com

电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-03-24 修回日期: 2015-05-04

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice

Yong Tan, Wei Bi, Gui-Xin Zhang

Yong Tan, Wei Bi, Gui-Xin Zhang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Yong Tan, Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303110; and the Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China, No. 20112105120007

Correspondence to: Gui-Xin Zhang, Associate Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgxd0109@126.com

Received: 2015-03-24 Revised: 2015-05-04

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-08

Abstract

Obstructive jaundice is a common and frequently

occurring disease, which can result in multiple organ dysfunction syndrome in serious conditions due to the abnormal accumulation of bile acids in blood. Farnesoid X receptor (FXR), a nuclear receptor for bile acid, plays a significant role in bile acid metabolism. Recent research demonstrates that FXR also participates in the regulation of the pathological and physiological processes during obstructive jaundice. In this article, we review the latest research about the role and molecular mechanism of FXR in obstructive jaundice, in order to explore new methods and strategies for curing the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile acid; Farnesoid X receptor; Obstructive jaundice

Tan Y, Bi W, Zhang GX. Role and molecular mechanism of farnesoid X receptor in obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2574-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2574.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2574>

摘要

梗阻性黄疸是临床常见病和多发病, 严重时可因胆汁酸淤积入血而造成多脏器功能障碍。法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸的核受体, 在胆汁酸代谢中起到重要作用。近年来研究证明, FXR还参与梗阻性黄疸时对机体功能和病理损伤的调节。本文综述FXR在梗阻性黄疸中的作用和分子机制的最新研究进展, 以期

■同行评议者

刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院外科

为梗阻性黄疸的治疗探索新的方法和途径。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆汁酸; 法尼酯衍生物X受体; 梗阻性黄疸

核心提示: 梗阻性黄疸不仅仅指胆道阻塞引起的黄疸, 还应包括各种原因引起的胆汁酸转运蛋白表达异常或功能障碍引起的黄疸。梗阻性黄疸时机体通过影响胆汁酸转运蛋白表达, 产生代偿性改变, 延缓病情的进展。本文综述了法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor)在胆汁酸代谢及梗阻性黄疸时反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞、抑制肠道细菌增殖、移位等重要作用, 以期为临床治疗提供新的思路。

谭用, 毕伟, 张桂信. 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2574-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2574.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2574>

0 引言

梗阻性黄疸是因肝内、外胆管的机械性因素(如结石、肿瘤、炎症、寄生虫、先天性畸形及药物等)造成胆管阻塞、胆汁淤积, 引起胆汁酸代谢紊乱, 导致全身多个系统的病变。近年来认为各种原因导致胆汁酸转运蛋白表达异常, 即使没有胆道的梗阻, 但生化检查及临床表现均与梗阻性黄疸一样也称为梗阻性黄疸^[1]。总结发现胆汁酸核受体即法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)在胆汁酸代谢中起着重要作用, 并认为在梗阻性黄疸中由于淤积的胆汁作用于FXR刺激机体产生代偿性防御反应, 可改善临床症状。最近的研究^[2]证明FXR在梗阻性黄疸患者中起到重要作用, 并试图研究出作用于FXR的靶向药物来改善甚至治疗梗阻性黄疸的患者, 为梗阻性黄疸的治疗提供新前景。

1 胆汁酸的合成及代谢

胆汁酸是胆固醇代谢的最终产物, 胆固醇在肝脏经过一系列的化学反应转化为胆汁酸, 然后经胆管排入到胆囊并储存和浓缩, 进食后胆囊收缩排入肠腔, 再经回肠末端重吸收, 通过门静脉返回到肝脏, 再次合成胆汁酸随新胆汁排入肠腔。胆汁酸在人体内的合成有两条途径, 分别是经典合成途径和替代合成途径, 其中以

经典途径为主(约占90%)。经典途径是指胆固醇在肝脏经胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol-7 α -hydroxylase, CYP7A1)催化生产7 α -羟胆固醇, 再经一系列的酶联反应最终生成胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA), 其中CYP7A1是这个途径的关键酶。替代途径是胆固醇经甾醇27 α -羟化酶起始生成27 α -羟胆固醇, 再通过一系列酶促反应生成鹅脱氧胆酸。

胆汁酸在肝脏合成之后, 激活FXR诱导胆汁盐输出泵(bile salt export pim, BSEP)的表达, 分泌胆汁酸到胆汁中, 同时与胆固醇、卵磷脂经肝内胆管排入胆囊并储存。当进食后, 胆囊收缩将胆汁排入小肠, 进入肠腔的胆酸在肠道细菌的作用下经脱酰胺作用及7 α -脱羟基作用转变为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。游离的胆汁酸通过扩散作用在肠道各个部位被动重吸收。结合胆汁酸在回肠通过小肠刷状缘表面的依赖钠离子胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile salt transporter, ASBT)被主动重吸收入小肠黏膜细胞, 通过激活FXR诱导回肠胆汁酸结合蛋白(intestine bile acid binding protein, IBABP)的表达, 并与之结合。然后通过小肠黏膜细胞的基底膜表面上有机溶质转运体(organic solute transporter, OST α/β)将胆汁酸从肠上皮细胞转运入门静脉, 并随之回流到肝脏^[3]。肝细胞基底外侧膜牛磺胆酸钠协同转运蛋白(taurocholate cotransporter, NTCP)主要吸收结合的胆汁酸, 有机阴离子运输肽(organic anion transporting peptide, OATPs)主要吸收非结合的胆汁酸^[4], 重新合成新的胆汁酸再分泌, 每天重复这个过程多次。大约5%的胆汁酸随粪便排出体外, 失去的胆汁酸由胆固醇在肝脏内合成补充^[5]。

2 FXR

FXR是孤儿核受体家族的成员, 最早由Forman等^[6]于1995年在大鼠肝脏cDNA文库中克隆发现, 因其转录活性可被超生理浓度的法尼酯增强而命名。FXR主要表达在肝脏、小肠、肾脏和肾上腺等组织^[7], 在心脏、卵巢、胸腺、脾脏和睾丸也有低水平表达。近年来, 随着FXR内源性配体和FXR分子结构与功能研究的进展, 人们对FXR生物学功能有了深入的了解。FXR作为一种胆汁酸激活的核受体, 参与机体

■ 研究前沿

FXR在胆汁酸代谢中的作用机制及其在肝胆系统疾病中的意义是当前国内外研究的热点。目前研究认为, FXR的表达同梗阻性黄疸病情严重程度相关, FXR表达增强可改善病情。FXR激动剂用于临床治疗的有效性及可能的不良反应有待进一步深入研究。

■ 相关报道

2013年Hyder等认为, 胆汁内引流能增加肠FXR的表达, 抑制肠道细菌的繁殖, 维持肠黏膜的完整性, 减少肠源性感染和内毒素血症的发生, 为临床治疗梗阻性黄疸的手术方式选择提供了新的理论依据。

多种生理活动的调节, 包括胆汁酸代谢、脂代谢、糖代谢等过程。

2.1 FXR的结构 FXR是激素核受体家族中的一员, 具有典型的核受体结构, 即包括氨基末端高度保守的DNA结合域(DNA-binding domain, DBD)、配体非依赖性转录激活功能区(activation function-1, AF-1)、羧基末端配体结合域(ligand-binding domain, LBD)以及羧基末端配体依赖性激活功能区(activation function-2, AF-2)。与其他核受体家族成员一样, 位于FXR的DBD区内有与DNA直接结合和二聚化有关的2个半胱氨酸协调的锌指结构^[8]。

FXR基因包含76997个碱基, 11个外显子(大小100-572 bp)和10个内含子(大小328-16338 bp)。研究^[9]证明鼠类FXR有四种亚型, 并且由同一基因编码合成这4种亚型, 即FXR α 1、FXR α 2、FXR β 1和FXR β 2。FXR α 转录来源于外显子1, FXR β 转录来源于外显子3, 但是FXR α 和FXR β 共同享有外显子4-11, 因此FXR β 的转录产物比FXR α 少187个碱基, 但是最后翻译合成的蛋白质的氨基末端FXR β 比FXR α 多37个氨基酸。FXR α 1和FXR β 1在临近DNA结合区的铰链区有由4个氨基酸(12 bp)组成的插入序列, 可以影响FXR与DNA的结合以及FXR在视黄醛受体(retinoid X receptor, RXR)反应元件上与RXR二聚化的能力。所以, FXR在结合了配体之后将与RXR结合形成异源二聚体之后才能作用于靶基因启动子的反向重复序列(inverted repeats-1, IR-1)激活转录。研究^[10,11]证明缺乏RXR, FXR单体与DNA结合不能激活转录, FXR α 2、FXR β 2比FXR α 1、FXR β 1在与FXR反应元件结合时具有更高的亲和力^[9]。

2.2 FXR的配体 有研究^[7]将人或鼠类表达FXR的重组质粒转入猴的肾CV-1细胞、人肝癌细胞HepG2细胞。并将这些细胞通过一系列胆汁酸代谢产物的处理以及为了使荧光酶基因表达而部分被屏蔽, 发现FXR的靶基因含有多种IR-1能与FXR/RXR异源二聚体结合, 证明胆汁酸是FXR的内源性配体, 能强烈地激活FXR来调控体内基因的表达。其中初级胆汁酸CDCA激活FXR的能力最强, 次级胆汁酸LCA和DCA轻微的激活FXR。最近有实验通过体外辅激活蛋白测定法以及FXR转录激活BSEP促进荧光酶生成测定法证明不同胆汁酸与FXR亲和力的强弱不同: CDCA>DCA>CA, 其中CDCA与

FXR的亲和力最强^[8]。有趣的是, LCA对FXR的激活作用很弱, 但却能强烈地抑制CDCA激活FXR^[12]。

2.3 FXR的靶基因 目前的研究证明FXR主要的靶基因有: *CYP7A1*、*BSEP*、*IBABP*、*NTCP*、*LRH-1*、*HNF4*、*PLTP*、*apoC2*、*SHP*、*FGF19*等基因^[13]。FXR活化以FXR/RXR异源二聚体形式与这些靶基因启动子序列上IR-1结合从而激活这些基因的表达实现对机体代谢的调节。

2.4 FXR与梗阻性黄疸 肝内、外胆管阻塞, 导致胆汁、胆红素淤积引起梗阻性黄疸。最近研究^[14]表明肝表面与胆汁酸转运有关的运载体功能障碍以及调控转运体表达的FXR的缺乏都能导致胆汁淤积引起梗阻性黄疸。PFIC一种常染色体隐性遗传病, 就是由于基因突变使FXR表达降低及胆汁转运体(BSEP等)功能障碍, 导致肝内胆汁淤积, 表现为反复瘙痒、黄疸等症状。Sinal等^[15]实验发现FXR敲除的小鼠血清胆汁酸、胆固醇升高, 粪便中胆汁酸代谢物排出减少, 类似于梗阻性黄疸的表现。

3 FXR在梗阻性黄疸的作用

3.1 FXR调节胆汁代谢 梗阻性黄疸时过量的胆汁酸将通过与FXR结合调控一系列有关胆汁酸代谢的转运体及酶的表达, 调控胆汁酸的合成及分泌。淤积的胆汁激活FXR, 抑制胆汁酸的合成, 从而减缓胆汁淤积的状况。目前已知, 通过FXR-SHP及FXR-成纤维细胞生长因子15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)途径抑制CYP7A1的表达, 减少胆汁酸的合成。

*CYP7A1*基因启动子序列中没有FXR靶基因典型的IR-1序列, 说明FXR/RXR并非直接结合在*CYP7A1*基因抑制其转录^[16]。据实验^[17]证明, FXR/RXR复合体通过结合在*SHP*基因的启动子, 促进SHP的转录。*SHP*与*CYP7A1*基因启动子LRH-1结合形成一个抑制性复合物, 结合在*CYP7A1*基因启动子序列的负性反应元件, 抑制*CYP7A1*基因的表达, 减少胆汁酸的合成。Kerr等^[18]及Boulias等^[19]实验证明敲除了*SHP*基因的小鼠CYP7A1表达增加, 将*SHP*基因转入到*SHP*缺乏的小鼠表现为*CYP7A1*表达的减少, 证明SHP抑制CYP7A1的表达。最近研究^[20]发现给小鼠予以FXR激动剂GW4064喂养后, 小肠FGF15表达增加, 同时检测到SHP在肝内

和小肠中的表达也增加, 而肝内CYP7A1的表达明显受到抑制。FGF15基因敲除的小鼠表现为肝CYP7A1基因mRNA增加、CYP7A1酶活性的增强以及粪胆汁酸排泄增加。证明FGF15是FXR调控胆汁酸合成代谢信号通路的一个重要信号分子。人体内有与小鼠FGF15具有相同作用的FGF19。在培养的肝细胞中, FXR能直接诱导FGF19的转录, 通过FGFR4细胞表面受体酪氨酸激酶发出信号, 激活细胞内c-Jun氨基端激酶途径(JNK)抑制CYP7A1的表达^[21]。另外, 有实验证明FGF19通过有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调控激酶(MAPK-ERK)抑制蛋白酶体的降解, 增强SHP的稳定性抑制CYP7A1的表达^[22]。

BSEP在胆汁酸的排出过程中具有重要作用, BSEP功能的破坏伴随着肝内胆胆汁酸内环境稳定的改变, 导致胆汁淤积。实验证明某些药物能通过破坏或抑制BSEP来诱导胆汁淤积^[23]。Ananthanarayanan等^[24]通过克隆人的BSEP基因, 发现其启动子上有FXR反应元件(IR-1), FXR直接与IR-1结合促进BSEP的表达。各种原因引起胆汁淤积, 淤积的胆汁(尤其是CDCA)与FXR结合触发BSEP的表达, 从而促进胆汁酸排泄, 减轻肝脏内胆胆汁淤积。

胆汁酸在肠道的重吸收主要依赖3种重要的转运蛋白-ASBT、IBABP、OST α/β 。在人体内, ASBT的缺乏导致严重的胆汁酸吸收不良。通过给小鼠喂FXR的配体如CA、CDCA, 发现小鼠体内ASBT蛋白的减少。然而, 给FXR基因敲除的小鼠喂胆汁酸, ASBT的表达并没有改变, 说明FXR是肠内ASBT的负性调节蛋白, 胆汁酸激活FXR抑制ASBT的表达。最近研究^[25]证明, FXR通过激活SHP, 由SHP抑制LRH-1、RAR/RXR阻遏ASBT基因的正向表达。另外, 其他研究表明FGF19可能通过作用于LRH-1顺式元件, 影响FXR/SHP途径抑制ASBT的活化^[26]。IBABP在胆汁酸的肠肝循环中起到重要作用。给人Caco-2细胞予以胆汁酸处理能激活FXR诱导IBABP基因表达。活体小鼠研究进一步表明考来烯胺(消胆胺)及FXR基因敲除都表现为IBABP表达水平明显下降^[27]。表达于回肠、肾, 肠上皮细胞基底部的OST α/β 将重吸收的胆汁酸转入门静脉。通过结扎小鼠的胆管模拟梗阻性黄疸以及胆汁性肝硬化的患者, 发现两者的OSTOST α/β 的表达明显升高, 但是

FXR基因敲除的小鼠结扎胆管后OSTOST α/β 表达并未增加, 甚至降低。随后给予CDCA处理后OST α/β 的表达增加, 说明胆汁淤积时激活FXR促进OST α/β 的表达^[8,27]。另外, OST α/β 也表达在肾脏, 当胆汁淤积激活FXR不仅促进肝OST α/β 表达将胆汁酸排入血液循环, 而且激活肾FXR促进肾OST α/β 的表达将胆汁酸从尿液排出^[28]。临床上也发现, 胆汁淤积的患者尿液中有亲水的四羟基胆汁酸。认为肾脏排泄是胆汁淤积患者胆汁酸最主要的排泄途径^[29]。

肝细胞基底外侧膜上的NTCP、OATPs从门静脉中摄取胆汁酸进入肝脏。在胆汁淤积肝损伤的小鼠模型中, 机体为避免胆汁酸的积累使NTCP、OATPs的表达明显减少。研究证明淤积的胆汁酸通过激活FXR诱导SHP抑制NTCP、OATPs的表达^[30]。Maeda等^[31]对野生小鼠和FXR基因敲除的小鼠分别给予等量的胆汁酸后, 发现前者OATP1降低, 而后者OATP1明显升高, 说明胆汁酸通过作用于FXR抑制OATP1表达。近期也有研究表明CDCA或GW4064激活FXR后诱导SHP表达抑制糖皮质激素受体的表达阻遏NTCP基因的转录激活^[32]。

总之, 胆汁淤积时将激活FXR受体, 通过抑制CYP7A1、NTCP、OATPs、ASBT, 促进BSEP、IBABP、OST α/β 的表达从而抑制胆汁酸的合成及重吸收, 促进胆汁酸的排泄降低肝内胆胆汁淤积程度起代偿性作用, 改善临床症状, 保护机体免受进一步损伤。但是, 由于梗阻原因并没有解除, 长期的代偿反应加重胆汁淤积, 最终导致失代偿造成肝及其他脏器不可逆的损伤甚至死亡。吴晓平等^[33]在研究阻塞性胆汁淤积大鼠肝脏CYP7A1与FXRSHP变化时发现, 严重的胆汁淤积导致肝细胞损伤、胆酸分泌减少, FXR及SHP的表达减少, CYP7A1的表达及活性增强。可能说明了失代偿期FXR的表达将会降低, 加重肝及其他脏器的损伤甚至导致死亡。

3.2 FXR对肝细胞的作用

3.2.1 FXR保护肝细胞: 在生理状态下, 胆汁酸经胆道流入十二指肠, 促进脂类的消化和吸收。因胆汁酸同时具有亲水性和亲脂性, 在胆道梗阻等病理因素下, 不能正常排入肠道的胆汁酸将在肝内淤积, 甚至返流入血。胆汁酸随血液在心脏、肾脏、皮肤等器官组织淤积时, 具有较强的细胞毒性和溶解细胞的毒性作

■创新盘点

本文通过文献综述, 总结出梗阻性黄疸时患者在代偿期及失代偿期FXR的表达情况、临床表现不同。代偿期激活FXR受体, 抑制胆汁酸的合成及重吸收, 促进胆汁酸的排泄降低肝内胆胆汁淤积程度, 临床表现及病理改变较轻; 失代偿期, FXR表达减少, 胆汁酸合成增多、排泄减少加重肝及其他脏器的损伤甚至导致死亡。

应用要点

本文综述了FXR在胆汁酸代谢及在梗阻性黄疸中的作用及分子机制。各种因素引起的梗阻性黄疸, FXR的表达将发生相应的改变。因此, 可通过给予FXR的激动剂或抑制剂调节FXR的表达, 干涉或延缓黄疸病情的进展。对临床治疗各种原因引起的梗阻性黄疸的治疗具有一定的指导作用。

用。通过肝内、外胆汁淤积的小鼠模型研究已证明人工合成的FXR激动剂GW4064能激活FXR, 发挥保护肝脏免受胆汁淤积性肝损害的作用。这种依赖FXR的保肝作用机制是通过抑制CYP7A1, 并诱导转运胆汁酸、磷脂进入胆汁的蛋白(Mdr2)表达增加, 从而减少肝细胞内胆汁酸的水平^[34]。研究^[35]发现随着FXR的激活, 肝 α A-晶体蛋白的含量也会增加。 α A-晶体蛋白充当分子伴侣防止蛋白质的变性, 保护肝脏免受高水平胆汁酸的毒性反应。另外, 已知活化的FXR能激活孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR), PXR活化后能诱导降解胆汁酸的基因表达, 保护肝脏及减轻胆汁淤积引起的毒性反应。研究^[36]发现FXR、PXR双敲除将明显增强胆汁酸毒性, 对FXR、PXR双敲除的小鼠予以苯巴比妥处理后, 发现血清胆汁酸明显减少, 肝内胆汁酸代谢基因表达增强, 证明了胆汁淤积时激活FXR, 通过抑制CYP7A1, 促进PXR以及 α A-晶体蛋白的表达保护肝细胞。

在胆汁淤积性肝病中发现肝细胞很少发生坏死, 从病理上看绝大多数肝细胞表现为肝细胞体积缩小和嗜酸性变, 说明胆汁淤积性肝病时绝大多数肝细胞都发生凋亡。目前, 利用清除血清来制造HepG2细胞凋亡模型, 使用FXR的激动剂可以明显减轻由清除血清引起的细胞凋亡。通过给FXR基因敲除的小鼠喂高浓度的CDCA, 结果发现肝脏细胞大量凋亡。另外, 有实验报道^[37]敲除了FXR基因的小鼠有自发的肝肿瘤细胞形成和强烈的肝细胞凋亡, 说明了FXR具有保护细胞抗凋亡的作用。进一步的研究^[38]表明FXR是通过MAPK途径引起ERK1/2的磷酸化来保护肝细胞免受损伤, FXR激动剂可以加强ERK1/2磷酸化从而抑制细胞的凋亡。

3.2.2 FXR抑制肝纤维化: 目前, 已证明FXR与胆汁淤积性肝硬化有关, 肝星状细胞激活促进细胞外基质蛋白的分泌, 最终导致肝纤维化^[39]。最新研究^[40]表明在鼠和人类的肝星状细胞中有FXR的表达, FXR的激活可抑制肝星状细胞分泌细胞外基质蛋白防止并溶解肝纤维瘢痕。Fausther等^[41]对FXR敲除的小鼠和野生小鼠分别予以胆总管结扎, 并分别给予碳酸二月桂酯处理, 发现FXR敲除的小鼠肝硬化程度更重。最近, 实验研究^[42]证明FXR另一个强效激动剂6-ECDCA能通过激活FXR对抗肝纤维化。

在猪血清诱导小鼠肝纤维化模型中, 给予小鼠6-ECDCA处理12 wk以后肝星状细胞胶原蛋白的表达明显减少, 生长因子及肌动蛋白合成明显增加。在胆管结扎、CCl₄中毒制造胆汁淤积性肝硬化小鼠模型中, 予以6-ECDCA处理可激活FXR从而诱导SHP表达, 并抑制金属蛋白酶组织抑制剂的表达, 加速胶原蛋白降解, 防止肝纤维化。

3.2.3 FXR促进肝再生: 肝脏具有很强的再生能力, 切除肝脏的3/4后仍能再生。实验表明FXR在肝再生过程中起着重要作用。肝部分切除术后的野生小鼠和FXR敲除的小鼠分别予以胆汁酸饮食, 发现前者肝再生速度加快, 而FXR敲除的小鼠肝再生的速度明显降低^[43]。同样, 也有实验表明给小鼠低剂量的胆汁酸可促进肝再生, 予以胆汁酸结合树脂则阻碍肝再生, 说明肝再生依赖FXR的胆汁酸信号^[44]。

因此, 可以推断梗阻性黄疸时可能是由于胆汁酸的淤积导致FXR受体的下调, 使肝细胞失去FXR抗凋亡作用以及促进肝细胞再生作用从而加重了肝细胞的凋亡和肝脏纤维化。

3.3 FXR抑制肠道细菌移位 梗阻性黄疸时胆汁酸不能排入肠腔中断了肠肝循环, 促进肠道细菌增殖、移位, 口服胆汁酸后肠道细菌减少^[45]。Inagaki等^[46]以CYP27基因敲除的小鼠为实验对象, 发现胆汁酸的合成减少, FXR的表达减少, 肠道内细菌增殖活跃, 肠黏膜损伤。给CYP27基因敲除但FXR基因未敲除的小鼠予以GW4064可抑制肠道细菌的增殖移位, 减轻肠道黏膜损伤。认为肠内FXR在抑制肠道细菌生长、保护肠道免受细菌损伤起着重要作用。肠内FXR能够激活多种靶基因的表达, 如血管生长因子、一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子、白介素等, 均能抑制细菌生长^[43]。另外, 在梗阻性黄疸中肝枯否细胞的吞噬能力下降和肠壁通透性增强都促使炎症细胞侵入破坏肠黏膜屏障^[47]。氧化剂和抗氧化剂失衡导致肠黏膜绒毛水肿和坏死破坏了肠黏膜屏障^[48], 造成肠道细菌的移位和大量内毒素入血引起脓毒症。最近有研究表明, 使用FXR激动剂GW4064能抑制胆管结扎小鼠肠道细菌过度生长以及肠道上皮水肿和肠上皮绒毛中性粒细胞浸润, 保护肠黏膜的完整性^[49]。此外, 有文献报道^[50]梗阻性黄疸手术治疗的两种方法-胆汁外引流和胆汁内引流, 认为胆汁内引流能增加肠FXR的表

达, 抑制肠道细菌的繁殖, 维持肠黏膜的完整性, 减少肠源性感染和内毒素血症的发生(相对胆汁外引流).

4 FXR激动剂治疗梗阻性黄疸

随着研究的深入, FXR在梗阻性黄疸中的作用逐渐被人们所认识和重视. 目前, 临床上已批准熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗胆汁性肝硬化. UDCA刺激BSEP、Mdr3、MRP4的表达, 但对CYP7A1并不起作用. 体外研究^[30]表明, UDCA激活PXR, 对FXR没有作用. 在胆管结扎的梗阻性黄疸小鼠模型, 予以FXR的强力激动剂GW4064能促进BSEP、SHP的表达, 抑制NTCP、CYP7A1的表达, 使胆汁淤积标志物如碱性磷酸酶、胆红素水平明显降低^[34]. 最近, 黄伟炜等^[51]通过实验证明CDCA能明显减轻胆道梗阻后大鼠的肝脏损伤. 尽管实验研究多次证明了FXR激动剂对梗阻性黄疸能发挥治疗作用, 但应用于临床仍有待于进一步的研究证实.

5 结论

FXR在梗阻性黄疸中通过反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞及抑制肠道细菌增殖、移位等发挥重要作用. 在梗阻性黄疸初期, 肝细胞FXR表达上调, 抑制胆汁酸的合成及摄取并同时增强肝细胞抗凋亡的能力, 此时患者的临床表现较轻. 当梗阻病因长期存在导致机体失代偿时FXR的表达则下降, 肝细胞凋亡增加并发生纤维化, 肠道细菌增殖、移位, 导致内毒素血症, 病情持续加重. 在以上病理过程中, 研究和开发针对FXR及其靶基因的特异性药物, 有希望为治疗或缓解梗阻性黄疸病情提供新的方法和途径.

6 参考文献

- 1 Krawczyk M, Grünhage F, Langhirt M, Bohle RM, Lammert F. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters. *Ann Hepatol* 2012; 11: 710-714 [PMID: 22947535]
- 2 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.06]
- 3 Chiang JY. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev* 2002; 23: 443-463 [PMID: 12202460 DOI: 10.1210/er.2000-0035]
- 4 Seol W, Choi HS, Moore DD. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X

receptor: two novel orphan receptors. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 72-85 [PMID: 7760852 DOI: 10.1210/mend.9.1.7760852]

- 5 Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89: 147-191 [PMID: 19126757 DOI: 10.1152/physrev.00010.2008]
- 6 Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674(95)90530-8]
- 7 Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]
- 8 Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365 [PMID: 10334992 DOI: 10.1126/science.284.5418.1362]
- 9 Lew JL, Zhao A, Yu J, Huang L, De Pedro N, Peláez F, Wright SD, Cui J. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *J Biol Chem* 2004; 279: 8856-8861 [PMID: 14684751 DOI: 10.1007/1-4020-2913-6_8]
- 10 Lee FY, Lee H, Hubbert ML, Edwards PA, Zhang Y. FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 572-580 [PMID: 16908160 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.08.002]
- 11 Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, Shen X. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 1-14 [PMID: 18769028 DOI: 10.1159/000149779]
- 12 Yu J, Lo JL, Huang L, Zhao A, Metzger E, Adams A, Meinke PT, Wright SD, Cui J. Lithocholic acid decreases expression of bile salt export pump through farnesoid X receptor antagonist activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 31441-31447 [PMID: 12052824 DOI: 10.1074/jbc.M200474200]
- 13 Hoeke MO, Heegsma J, Hoekstra M, Moshage H, Faber KN. Human FXR regulates SHP expression through direct binding to an LRH-1 binding site, independent of an IR-1 and LRH-1. *PLoS One* 2014; 9: e88011 [PMID: 24498423 DOI: 10.1371/journal.pone.0088011]
- 14 Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 147-158 [PMID: 21801835 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012]
- 15 Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-744 [PMID: 11030617 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00062-3]
- 16 Chiang JY, Kimmel R, Weinberger C, Stroup D. Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Biol Chem* 2000; 275: 10918-10924 [PMID: 10753890 DOI: 10.1074/

同行评价

文章介绍了FXR在梗阻性黄疸中通过反馈调节胆汁酸代谢保护肝细胞及抑制肠道细菌增殖、移位等的重要作用及FXR激动剂在临床的应用, 有近期文献的研究进展, 有较重要的临床意义.

- jbc.275.15.10918]
- 17 De Fabiani E, Mitro N, Anzulovich AC, Pinelli A, Galli G, Crestani M. The negative effects of bile acids and tumor necrosis factor- α on the transcription of cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) converge to hepatic nuclear factor-4: a novel mechanism of feedback regulation of bile acid synthesis mediated by nuclear receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 30708-30716 [PMID: 11402042 DOI: 10.1074/jbc.M103270200]
- 18 Kerr TA, Saeki S, Schneider M, Schaefer K, Berdy S, Redder T, Shan B, Russell DW, Schwarz M. Loss of nuclear receptor SHP impairs but does not eliminate negative feedback regulation of bile acid synthesis. *Dev Cell* 2002; 2: 713-720 [PMID: 12062084 DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00154-5]
- 19 Boulias K, Katrakili N, Bamberg K, Underhill P, Greenfield A, Talianidis I. Regulation of hepatic metabolic pathways by the orphan nuclear receptor SHP. *EMBO J* 2005; 24: 2624-2633 [PMID: 15973435 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600728]
- 20 Inagaki T, Choi M, Moschetta A, Peng L, Cummins CL, McDonald JG, Luo G, Jones SA, Goodwin B, Richardson JA, Gerard RD, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217-225 [PMID: 16213224 DOI: 10.1016/j.cmet.2005.09.001]
- 21 Holt JA, Luo G, Billin AN, Bisi J, McNeill YY, Kozarsky KF, Donahee M, Wang DY, Mansfield TA, Kliewer SA, Goodwin B, Jones SA. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev* 2003; 17: 1581-1591 [PMID: 12815072 DOI: 10.1101/gad.1083503]
- 22 Miao J, Xiao Z, Kanamaluru D, Min G, Yau PM, Veenstra TD, Ellis E, Strom S, Suino-Powell K, Xu HE, Kemper JK. Bile acid signaling pathways increase stability of Small Heterodimer Partner (SHP) by inhibiting ubiquitin-proteasomal degradation. *Genes Dev* 2009; 23: 986-996 [PMID: 19390091 DOI: 10.1101/gad.1773909]
- 23 Garzel B, Yang H, Zhang L, Huang SM, Polli JE, Wang H. The role of bile salt export pump gene repression in drug-induced cholestatic liver toxicity. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 318-322 [PMID: 24335466 DOI: 10.1124/dmd.113.054189]
- 24 Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 28857-28865 [PMID: 11387316 DOI: 10.1074/jbc.M011610200]
- 25 Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368: 17-29 [PMID: 22609541 DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004]
- 26 Sinha J, Chen F, Miloh T, Burns RC, Yu Z, Shneider BL. beta-Klotho and FGF-15/19 inhibit the apical sodium-dependent bile acid transporter in enterocytes and cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G996-G1003 [PMID: 18772362 DOI: 10.1152/ajpgi.90343.2008]
- 27 Boyer JL, Trauner M, Mennone A, Soroka CJ, Cai SY, Moustafa T, Zollner G, Lee JY, Ballatori N. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1124-G1130 [PMID: 16423920 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2005]
- 28 Fiorucci S, Distrutti E, Ricci P, Giuliano V, Donini A, Baldelli F. Targeting FXR in cholestasis: hype or hope. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1449-1459 [PMID: 25200104 DOI: 10.1517/14728222.2014.956087]
- 29 Alvelius G, Hjalmarson O, Griffiths WJ, Björkhem I, Sjövall J. Identification of unusual 7-oxygenated bile acid sulfates in a patient with Niemann-Pick disease, type C. *J Lipid Res* 2001; 42: 1571-1577 [PMID: 11590212]
- 30 Denson LA, Sturm E, Echevarria W, Zimmerman TL, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Karpen SJ. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, ntcp. *Gastroenterology* 2001; 121: 140-147 [PMID: 11438503 DOI: 10.1053/gast.2001.25503]
- 31 Maeda T, Miyata M, Yotsumoto T, Kobayashi D, Nozawa T, Toyama K, Gonzalez FJ, Yamazoe Y, Tamai I. Regulation of drug transporters by the farnesoid X receptor in mice. *Mol Pharm* 2004; 1: 281-289 [PMID: 15981587 DOI: 10.1021/mp0499656]
- 32 Eloranta JJ, Jung D, Kullak-Ublick GA. The human Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide gene is activated by glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , and suppressed by bile acids via a small heterodimer partner-dependent mechanism. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 65-79 [PMID: 16123152 DOI: 10.1210/me.2005-0159]
- 33 吴晓平, 柴进, 陈文生. 阻塞性胆汁淤积大鼠肝脏胆固醇7 α -羟化酶和核受体FXR、SHP表达变化. 第二军医大学学报 2009; 12: 1398-1401
- 34 Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, MacKenzie KI, Mansfield TA, Kliewer SA, Goodwin B, Jones SA. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1678-1687 [PMID: 14623915 DOI: 10.1172/JCI200318945]
- 35 Lee FY, Kast-Woelbern HR, Chang J, Luo G, Jones SA, Fishbein MC, Edwards PA. Alpha-crystallin is a target gene of the farnesoid X-activated receptor in human livers. *J Biol Chem* 2005; 280: 31792-31800 [PMID: 16012168 DOI: 10.1074/jbc.M503182200]
- 36 Guo GL, Lambert G, Negishi M, Ward JM, Brewer HB, Kliewer SA, Gonzalez FJ, Sinal CJ. Complementary roles of farnesoid X receptor, pregnane X receptor, and constitutive androstane receptor in protection against bile acid toxicity. *J Biol Chem* 2003; 278: 45062-45071 [PMID: 12923173 DOI: 10.1074/jbc.M307145200]
- 37 Yang F, Huang X, Yi T, Yen Y, Moore DD, Huang W. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 863-867 [PMID: 17283114 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1078]
- 38 Wang YD, Yang F, Chen WD, Huang X, Lai L, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor protects liver cells from apoptosis induced by serum deprivation in vitro and fasting in vivo. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1622-1632 [PMID: 18436567]

- DOI: 10.1210/me.2007-0527]
- 39 Schuppan D, Popov Y. Hepatic fibrosis: from bench to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl 3: S300-S305 [PMID: 12472954 DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.s3.18.X]
 - 40 Chen WD, Wang YD, Zhang L, Shiah S, Wang M, Yang F, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor alleviates age-related proliferation defects in regenerating mouse livers by activating forkhead box m1b transcription. *Hepatology* 2010; 51: 953-962 [PMID: 19998409 DOI: 10.1002/hep.23390]
 - 41 Fausther M, Dranoff JA. New insights on the pathogenesis of biliary cirrhosis provided by studies in FXR knockout mice. *J Hepatol* 2011; 55: 939-940 [PMID: 21672564 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.013]
 - 42 Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pellicciari R, Morelli A. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1497-1512 [PMID: 15521018 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.001]
 - 43 Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, Dong B, Huang X, Moore DD. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science* 2006; 312: 233-236 [PMID: 16614213 DOI: 10.1126/science.1121435]
 - 44 Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 888-892 [PMID: 21167938 DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.12.006]
 - 45 Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557 [PMID: 12601352 DOI: 10.1053/jhep.2003.50116]
 - 46 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
 - 47 Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 11): 2085-2090 [PMID: 10806119]
 - 48 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Charonis A, Spiliopoulou I, Georgiou C, Nikolopoulou V, Vagianos CE. Experimental obstructive jaundice disrupts intestinal mucosal barrier by altering occludin expression: beneficial effect of bombesin and neurotensin. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 748-757 [PMID: 15110809 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.12.017]
 - 49 D'Aldebert E, Biyeyeme Bi Mve MJ, Mergey M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology* 2009; 136: 1435-1443 [PMID: 19245866 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.040]
 - 50 Wu L, Li W, Wang Z, Yuan Z, Hyder Q. Bile acid-induced expression of farnesoid X receptor as the basis for superiority of internal biliary drainage in experimental biliary obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 496-503 [PMID: 23410061 DOI: 10.3109/00365521.2013.763173]
 - 51 黄伟炜, 郑进方, 宫晓光, 王保春, 伍海鹰, 刘宁. 阻塞性黄疸大鼠肝脏中法尼酯衍生物X受体的表达及CDCA对其影响. *海南医学* 2012; 22: 1003-6350

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肠促胰素分泌分子机制的研究进展

刘 剑, 吴明昊, 高 宇

■背景资料

肠促胰素相关药物与传统降糖药物相比具有较低的低血糖风险和减轻体质量的作用, 故目前促进内源性肠促胰素的释放已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略。营养物质对肠道内分泌细胞有促分泌作用, 本作者对营养素与肠促胰素分泌的关系进行深入的研究。

刘剑, 吴明昊, 承德医学院研究生学院 河北省承德市 067000
高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000
刘剑, 在读硕士, 主要从事内分泌学的基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘剑与吴明昊完成; 高宇审校。

通讯作者: 高宇, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师,
067000, 河北省承德市双桥区长宁大街36号, 承德医学院
附属医院内分泌科. yugao815@163.com
电话: 0314-2279662

收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-04-28

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Molecular mechanisms of incretin hormone secretion

Jian Liu, Ming-Hao Wu, Yu Gao

Jian Liu, Ming-Hao Wu, Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nangyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. yugao815@163.com

Received: 2015-04-15 Revised: 2015-04-28

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-08

Abstract

Incretin is a kind of intestinal hormone secreted by the enteroendocrine cells in the intestinal epithelium. There has been plenty of research to explore the molecular mechanisms of incretin hormone secretion, including secretion-promoting factors such as glucose, lipid, protein and other nutrients in enteroendocrine cells. This review aims to discuss the signal pathways related to incretin hormone secretion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Incretin; Molecular mechanisms; Type 2 diabetes mellitus; Nutrient signaling

Liu J, Wu MH, Gao Y. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2582-2587 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2582.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2582>

摘要

肠促胰素是由肠上皮内分泌细胞分泌的一类肠源性激素。已有大量研究去探索肠促胰素分泌的分子机制, 包括葡萄糖、脂质、蛋白质等营养物质对肠道内分泌细胞的促分泌作用。本文将对影响肠促胰素分泌的相关感应信号通路研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠促胰素; 分子机制; 2型糖尿病; 营养素信号

核心提示: 肠促胰素具有改善血糖稳态、减轻体质量等作用, 但其分泌机制尚不明确, 本文就影响肠促胰素分泌的相关感应信号通路进行总结, 旨在寻找促进内源性肠促胰素释放机制, 为治疗2型糖尿病和肥胖提供新策略。

刘剑, 吴明昊, 高宇. 肠促胰素分泌分子机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2582-2587 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2582.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2582>

0 引言

肠道除了能消化吸收营养物质外, 还具有内分泌功能。肠促胰素是由肠上皮内分泌细胞

■同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

分泌的一类肠源性激素, 主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)两种激素. 他们能够调节摄食后机体的代谢反应, 比如在调控食欲^[1]、影响体质量^[2]、稳定血糖^[2,3]、调节肠道动力^[4]等方面发挥着重要作用. 目前促进内源性肠促胰岛素的释放已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略^[5]. 已有大量研究^[6-8]去探索肠促胰岛素分泌的分子机制, 其中包括葡萄糖、脂质、蛋白质等营养素对肠道内分泌细胞的促分泌作用, 并有学者大胆推测营养素感应信号通路将是治疗糖尿病和肥胖的新靶点^[9]. 本文将对影响肠促胰岛素分泌的相关感应信号通路研究进展作一综述.

1 肠道内分泌细胞的生理作用

肠道内分泌细胞L细胞和K细胞贴附于肠道上皮, 并向肠腔伸出富含微绒毛的顶端. 分泌GIP的K细胞主要是位于十二指肠, 而分泌GLP-1的L细胞主要在远端回肠和结肠, 可能正因为他们分布位置的不同, GLP-1与GIP的分泌呈不同时相^[10]. 随着对肠道内分泌细胞研究的深入, 观察到肠源性激素种类远超出研究者之前的预想. 目前已证实肠道L细胞除了能够分泌GLP-1、GLP-2、胃泌酸调节素, 也可以生成酪酪肽(peptide YY, PYY), 还发现大多数K细胞和L细胞均能生成胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)^[11]. 有学者认为肠促胰岛素的分泌是由于营养素如蛋白质、脂肪和葡萄糖能激活内分泌细胞相关感应信号通路, 其中K细胞能较早接触到摄食中的营养素, 故摄食后短时间内就有GIP的分泌, 而L细胞主要在肠道远端, 因此有学者提出GLP-1的分泌还受营养素消化吸收过程和肠道菌群的影响^[12]. 体外研究^[13]证实, L细胞分泌GLP-1的过程是一种电生理活动, 葡萄糖转运导致的电生理变化可诱导动作电位的产生和钙离子内流, 最终引起细胞内钙离子浓度增加, 促进激素的释放.

2 葡萄糖对肠促胰岛素的分泌的影响

葡萄糖感应信号通路的提出是因为在动物实验中发现葡萄糖对于肠促胰岛素的释放有较强的促进作用, 并且此作用可被根皮苷(葡萄糖吸收阻断剂)所抑制. 葡萄糖在肠上皮细胞的吸收和肾小管的重吸收主要依靠钠-葡萄糖协

同转运蛋白(sodium-glucose transporter, SGLT)完成^[14]. SGLT-1主要分布小肠内, 而SGLT-2几乎仅分布于肾近曲小管中, SGLT-2可将尿液中的葡萄糖逆浓度转运至肾小管上皮细胞, 而后通过上皮细胞基底膜上的葡萄糖转运体2(glucose transport-2, GLUT-2)顺浓度梯度进入血液中, 临床应用的SGLT-2抑制剂就是通过阻断此作用、增加尿糖的排除进而降低血糖^[15,16]. 研究^[17]发现在小肠上部, GLP-1和GIP的释放受位于肠刷状缘的SGLT1调节, SGLT1激活引起钠离子内流, 细胞膜去极化、钙离子电压门控通道开放, 引发细胞内钙离子聚集, 导致GLP-1和GIP激素释放. 在体外, SGLT1抑制剂可以阻止葡萄糖介导的GLP-1和GIP的分泌^[18], 同样, 对SGLT1基因敲除小鼠喂糖之后发现葡萄糖介导GLP-1和GIP分泌功能遭到破坏^[18,19]. 但出人意料的是, 对SGLT1基因表达减少的小鼠, 经喂糖之后, 血浆GLP-1水平却有所升高, Powell等^[20]认为SGLT1表达减少使得小肠上部对葡萄糖的吸收作用减退, 这意味着含有大量L细胞的小肠末端的葡萄糖相对增多, 激活了该处的其他传导信号通路导致血浆GLP-1水平升高; 也有学者提出另一种假说, 增加远端糖负荷能够促进微生物发酵和短链脂肪酸的产生, 并利用其他信号通路刺激L细胞分泌GLP-1增加^[21]. 有学者^[17]发现, 胰岛β细胞的葡萄糖应答与ATP敏感型K离子通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)关闭有关, 其中L细胞和K细胞均高表达KATP. 磺脲类药物可以刺激原代培养的细胞分泌GLP-1和GIP, 不过这一现象对进食后的早相肠促胰岛素分泌不起作用, 因为使用KATP抑制剂并未发现肠促胰岛素浓度的改变^[22]. 更让人疑惑的是, 实验发现缺乏KATP通道的小鼠经喂糖后, 血循环中的GIP水平是升高而非预想的下降, 葡萄糖刺激肠促胰岛素的分泌是否经KATP介导还需进一步验证.

另一条葡萄糖感应信号通路是甜味感受器, 他由G蛋白偶联受体异二聚体T1R2和T1R3构成, 与G蛋白α-味蛋白连接, 作为葡萄糖和其他甜味剂的感应器^[23,24]. 有实验应用免疫染色法证实α-味蛋白、T1R2和T1R3在肠道内分泌细胞表达. 支持这条通路存在的有利证据是在缺乏α-味蛋白的小鼠上, 发现葡萄糖诱导的GLP-1和GIP分泌作用减弱^[25]. 但也有研究^[26,27]

■ 研究前沿

肠促胰岛素呈葡萄糖浓度依赖方式, 刺激胰岛素分泌, 维持体内血糖稳态, 在营养素与肠促胰岛素分泌的关系上, 葡萄糖、脂质、蛋白质的肠促胰岛素分泌的分子机制是研究的重点和热点, 非营养素感应信号通路与肠促胰岛素分泌的机制尚待进一步阐明.

■ 相关报道

Nauck等学者发表多篇文章, 阐述了肠促胰岛素对于进食后的胰岛素分泌作用和影响其分泌的药物、食物营养素等作用机制, 其中在糖尿病患者和糖耐量减低人群中, 食物致肠促胰岛素分泌减少或缺乏, 是血糖升高的原因之一.

■ 创新盘点

本文通过对目前营养素与肠促胰素关系的大量文献研究,总结了这方面的最新研究成果,对营养素影响肠促胰素分泌的机制做了深入全面总结和分析。

表明他们可能不是作为L细胞的葡萄糖传感器,因为在啮齿动物和人类身上,人工甜味剂无法促进肠促胰素的分泌。

3 脂类对肠促胰素分泌的影响

机体存在许多不同机制作用于肠腔内脂质的感应^[28]。已证实在小肠内分泌细胞上有许多脂肪酸受体表达,例如G蛋白受体(G-protein receptor, GPR),其中包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR120等。GPR40属于Gαq家族成员,与长链脂肪酸结合后会刺激磷脂酶C(phospholipase C, PLC)生成甘油二酯和3磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3),这将激活蛋白激酶C通路和细胞内钙离子浓度增加,最终导致肠道激素的分泌^[29]。GPR120在小鼠和人肠道内分泌细胞以及STC-1细胞系高表达, GPR120受体激活会促进小鼠和人的CCK、GLP-1的分泌,但在去除GPR120基因的小鼠,仅发现GLP-1的分泌有所改变而CCK的分泌无明显变化。有学者认为GPR介导的CCK分泌过程相当复杂且多种GPR受体调控,其中涉及受IP3调控的细胞膜上瞬时受体电位通道5(transient receptor potential channel type M5, TRPM5)和L型电压依赖型门控钙离子通道(voltage-gated calcium channel, VGCC),多种GPR受体与脂质结合会激活上述通道的开放,引起细胞膜进一步去极化和钙离子内流活动增加,最终促进CCK的分泌^[30]。短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是膳食纤维在结肠由细菌发酵所产生,实验表明纤维种类、肠道菌群、肠道内分泌细胞之间存在一定的联系^[31]。GPR41和GPR43在肠道末端高度密集,并与短链脂肪酸结合后会抑制腺苷酸环化酶AC并且降低cAMP^[32]。体外实验研究^[33]发现,缺乏GPR43的小鼠在SCFA刺激下,循环中GLP-1水平升高不明显,证实了脂肪酸受体在肠促胰素分泌过程中发挥作用。此外,大量动物实验证实高脂喂养的肥胖大鼠,其肠道GPR40、GPR41、GPR120等脂肪酸受体的表达发生改变,一些相关的肠促胰素(如GLP-1、GIP等)的水平也产生变化,这也再次证明食物中脂质对肠促胰素的分泌有着重要影响。

4 蛋白质对肠促胰素分泌的影响

研究^[7,8,34,35]发现GLUTag、STC-1、NCL-H716

细胞系(目前研究肠道相关激素分泌最常使用的三种细胞模型)均可被蛋白分解产物刺激GLP-1的分泌,实验证明某些氨基酸能够促进GLP-1的释放。有学者认为L-谷氨酰胺可能利用Na⁺介导氨基酸吸收过程中的产电效应,使细胞膜去极化,同时还能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)提高细胞质cAMP浓度。在健康、肥胖、糖尿病人群中,L-谷氨酰胺证实能够刺激GLP-1释放^[36]。目前一般认为蛋白质对肠促胰素的分泌所发挥的作用与葡萄糖、脂质相比还是相对较弱,但是对于CCK而言,蛋白质分解产物的刺激作用最强。有实验发现蛋白质分解产物可刺激小肠黏膜中I细胞分泌一种CCK释放肽,他可介导CCK的释放,但其中相关机制还未明确,还需进一步实验研究。

5 非营养素感应信号通路和抑制性通路

除了受营养素影响外,肠促胰素的分泌还受肠腔其他成分的调控。目前研究^[37]已证实,肠道菌群可以调节肠道内分泌细胞分泌肠道激素,如PYY、GLP-1等。

肠内的孕酮通过激活细胞膜受体刺激肠促胰素的分泌^[38]。胆汁酸也参与代谢信号传导中,在离体的小鼠结肠,腔内输注胆汁酸可增加GLP-1的水平,随后试验证明在L细胞,胆汁酸可能通过与胆汁酸受体结合进而刺激GLP-1的分泌,尤其进食后机体生成CCK增加,这会导致更多的胆汁酸传递至富含L细胞的远端回肠处,刺激GLP-1的分泌^[39]。最近研究^[40]证实,胆汁酸对人类葡萄糖稳态和血浆GLP-1水平有积极影响。有趣的是,接受减肥手术的患者,术后血浆胆汁酸水平有所提高^[41],胆汁酸刺激GLP-1分泌可能有助于调控机体术后的代谢状态。除了有增强肠促胰素分泌的途径,肠内分泌细胞也表达相关因子抑制肠道激素的分泌。例如,K细胞和L细胞表达与Gi蛋白耦联的生长抑素受体,生长抑素会减少GLP-1和GIP的释放。在肠内分泌细胞,生长抑素会抑制由腺苷酸环化酶激活剂刺激的cAMP水平的变化,进而抑制蛋白激酶A途径,减少肠促胰素的释放^[42]。同样与Gi受体结合的大麻素Cnr1也与调节肠促胰素的激素分泌有关。Cnr1在K细胞中的表达高于在L细胞的表达,并且首先抑制GIP的分泌而不是GLP-1^[43]。

6 结论

基于肠促胰岛素对葡萄糖稳态的重要性, 激活肠促胰岛素释放已然成为2型糖尿病和肥胖症治疗的新途径^[5,44,45]。一些肠内分泌细胞的靶点包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR119、GPR120目前仍在研究中, GPR119受体激动剂在动物模型中作用显著, 但在人类降低血糖、肠促胰岛素作用有限, 其原因仍有待于进一步研究^[46,47]。令人惊讶的是, 最近研究^[48]发现SGLT1抑制剂可以导致2型糖尿病动物和人的GLP-1和PYY水平升高。通过给予肠道菌群药物提高含有丰富L细胞的远端肠道的短链脂肪酸的含量, 模拟SGLT1敲除效应, 结果发现餐后GLP-1和PYY水平明显升高^[49]。某些形式的减肥手术(其实与增加肠道远端营养物的机制相近)可以明显影响食欲和2型糖尿病的预后^[50], 通过药物干预替代外科减肥手术将会是极具意义的治疗方式的突破。

7 参考文献

- Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage* 2007; 35: 511-517 [PMID: 17317222 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.035]
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771 [PMID: 22236411 DOI: 10.1136/bmj.d7771]
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157 [PMID: 17498508]
- Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2: 101-121 [PMID: 22127804 DOI: 10.1007/s13300-011-0002-3]
- Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-124 [PMID: 23141817 DOI: 10.1016/S0140-673]
- Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-18 [PMID: 20871975 DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4]
- Reimann F. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells. *Int Dairy J* 2010; 20: 236-242 [PMID: 20204054]
- Reimer RA. Meat hydrolysate and essential amino acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion, in the human NCI-H716 enteroendocrine cell line, is regulated by extracellular signal-regulated kinase1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *J Endocrinol* 2006; 191: 159-170 [PMID: 17065399]
- Ezcurra M, Reimann F, Gribble FM, Emery E. Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 922-927 [PMID: 24035446 DOI: 10.1016/j.coph.2013.08.013]
- Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12: e1 [PMID: 20047700 DOI: 10.1017/S146239940900132X]
- Egerod KL, Engelstoft MS, Grunddal KV, Nøhr MK, Secher A, Sakata I, Pedersen J, Windeløv JA, Füchtbauer EM, Olsen J, Sundler F, Christensen JP, Wierup N, Olsen JV, Holst JJ, Zigman JM, Poulsen SS, Schwartz TW. A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP-1, PYY, and neurotensin but not somatostatin. *Endocrinology* 2012; 153: 5782-5795 [PMID: 23064014 DOI: 10.1210/en.2012-1595]
- Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zaccarelli SE, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 135-145 [PMID: 20482937 DOI: 10.1017/S0954422410000089]
- Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539 [PMID: 19041768 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.002]
- Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354 [PMID: 22262072 DOI: 10.1900/RDS.2011.8.348]
- Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467 [PMID: 24348059 DOI: 10.2147/DMSO.S34416]
- Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38-45 [PMID: 21680987 DOI: 10.3810/pgm.2011.07.2302]
- Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-1154 [PMID: 12716745]
- Parker HE, Adriaenssens A, Rogers G, Richards P, Koepsell H, Reimann F, Gribble FM. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia* 2012; 55: 2445-2455 [PMID: 22638549 DOI: 10.1007/s00125-012-2585-2]
- Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal

应用要点

通过本文对营养素和非营养素与肠促胰岛素分泌机制的探讨, 为积极采取合理的饮食措施, 激活肠促胰岛素释放, 改善2型糖尿病和肥胖患者的血糖和体质量提供一个理论依据。

■ 名词解释

肠促胰岛素: 由肠上皮细胞分泌的一类激素, 主要包括胰高血糖素样肽-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素两种激素, 可通过刺激胰岛β细胞分泌胰岛素来降低血糖, 研发促进肠促胰岛素释放药物已成为治疗2型糖尿病和肥胖的新策略。

- for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]
- 20 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Mseeh F, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]
- 21 Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhning L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E117-E130 [PMID: 23149623 DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012]
- 22 Stephens JW, Bodvarsdottir TB, Wareham K, Prior SL, Bracken RM, Lowe GD, Rumley A, Dunseath G, Luzio S, Deacon CF, Holst JJ, Bain SC. Effects of short-term therapy with glibenclamide and repaglinide on incretin hormones and oxidative damage associated with postprandial hyperglycaemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 199-206 [PMID: 21835486 DOI: 10.1016/j.diabetes.2011.07.014]
- 23 Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 379-385 [PMID: 24763065 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000058]
- 24 Kyriazis GA, Smith KR, Tyrberg B, Hussain T, Pratley RE. Sweet taste receptors regulate basal insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice. *Endocrinology* 2014; 155: 2112-2121 [PMID: 24712876 DOI: 10.1210/en.2013-2015]
- 25 Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T, Horowitz M, Rayner CK. Disordered control of intestinal sweet taste receptor expression and glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3532-3541 [PMID: 23761104 DOI: 10.2337/db13-0581]
- 26 Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E473-E479 [PMID: 19106249 DOI: 10.1152/ajpendo.90636.2008]
- 27 Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G735-G739 [PMID: 19221011 DOI: 10.1152/ajpgi.90708.2008]
- 28 Duca FA, Sakar Y, Covasa M. The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1663-1677 [PMID: 24041374 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.005]
- 29 Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, Kimura I, Tsujimoto G. Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J Pharm Sci* 2011; 100: 3594-3601 [PMID: 21618241 DOI: 10.1002/jps.22639]
- 30 Shah BP, Liu P, Yu T, Hansen DR, Gilbertson TA. TRPM5 is critical for linoleic acid-induced CCK secretion from the enteroendocrine cell line, STC-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C210-C219 [PMID: 21998136 DOI: 10.1152/ajpcell.00209.2011]
- 31 Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P, de Vos WM, Delzenne NM, Schrenzel J, Cani PD. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60: 2775-2786 [PMID: 21933985 DOI: 10.2337/db11-0227]
- 32 Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab* 2012; 15: 421-431 [PMID: 22482725 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.12.019]
- 33 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
- 34 Reimann F, Williams L, da Silva Xavier G, Rutter GA, Gribble FM. Glutamine potentially stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells. *Diabetologia* 2004; 47: 1592-1601 [PMID: 15365617]
- 35 Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca²⁺ and cAMP. *Endocrinology* 2011; 152: 405-413 [PMID: 21209017 DOI: 10.1210/en.2010-0956]
- 36 Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, Henning E, Habib AM, Blackwood A, Reimann F, Holst JJ, Gribble FM. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 106-113 [PMID: 19056578 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26362]
- 37 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JL. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16767-16772 [PMID: 18931303 DOI: 10.1073/pnas.0808567105]
- 38 Flock GB, Cao X, Maziarz M, Drucker DJ. Activation of enteroendocrine membrane progesterone receptors promotes incretin secretion and improves glucose tolerance in mice. *Diabetes* 2013; 62: 283-290 [PMID: 22933106 DOI: 10.2337/db12-0601]
- 39 Parker HE, Wallis K, le Roux CW, Wong KY, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 414-423 [PMID: 21718300 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x]
- 40 Wu T, Bound MJ, Standfield SD, Jones KL,

- Horowitz M, Rayner CK. Effects of taurocholic acid on glycemic, glucagon-like peptide-1, and insulin responses to small intestinal glucose infusion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E718-E722 [PMID: 23418316 DOI: 10.1210/jc.2012-3961]
- 41 Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Pihlajamäki J, Auwerx J, Goldfine AB. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity* (Silver Spring) 2009; 17: 1671-1677 [PMID: 19360006 DOI: 10.1038/oby.2009.102]
- 42 Chisholm C, Greenberg GR. Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E311-E317 [PMID: 12110536]
- 43 Moss CE, Marsh WJ, Parker HE, Ogunnowo-Bada E, Riches CH, Habib AM, Evans ML, Gribble FM, Reimann F. Somatostatin receptor 5 and cannabinoid receptor 1 activation inhibit secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from intestinal K cells in rodents. *Diabetologia* 2012; 55: 3094-3103 [PMID: 22872212 DOI: 10.1007/s00125-012-2663-5]
- 44 Woerle HJ, Carneiro L, Derani A, Göke B, Schirra J. The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2349-2358 [PMID: 22721966 DOI: 10.2337/db11-1701]
- 45 Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, Bibby BM, Møller N, Bøtker HE, Hansen SB, Gjedde A, Rungby J, Brock B. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1165-E1169 [PMID: 22544917 DOI: 10.1210/jc.2011-3456]
- 46 Habib AM, Richards P, Rogers GJ, Reimann F, Gribble FM. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia* 2013; 56: 1413-1416 [PMID: 23519462 DOI: 10.1007/s00125-013-2887-z]
- 47 Katz LB, Gambale JJ, Rothenberg PL, Vanapalli SR, Vaccaro N, Xi L, Sarich TC, Stein PP. Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 709-716 [PMID: 22340428 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01587.x]
- 48 Araki T, Hirayama M, Hiroi S, Kaku K. GPR40-induced insulin secretion by the novel agonist TAK-875: first clinical findings in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 271-278 [PMID: 22051148 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01525.x]
- 49 Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169 [PMID: 22739142 DOI: 10.1038/clpt.2012.58]
- 50 Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, Vidal J. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 2012; 256: 1023-1029 [PMID: 22968072 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262ee6b]

同行评价

本综述选题新颖, 通过对近年促进肠促胰岛素的分泌的多种机制作了一个较为详细全面的总结, 对于临床治疗方面的意义, 具有启示性和重要价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉

■背景资料

解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用。研究发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可能造成患者死亡。而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活。

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉, 四川大学华西药学院临床药学研究中心 四川省成都市 610041
王传伟, 临床药师, 主要从事临床药学研究。
四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 120058
作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由王传伟与蒋学华完成; 王凌与陈路佳提供试剂; 黄永辉参与研究过程。
通讯作者: 蒋学华, 教授, 610041, 四川省成都市人民南路三段17号, 四川大学华西药学院临床药学研究中心。
jiangxuehua3486@126.com
电话: 028-85501628
收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-06-08

Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: Health Department of Sichuan Province Scientific Research Foundation, No. 120058
Correspondence to: Xue-Hua Jiang, Professor, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, 17 the Third Section of Renmin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. jiangxuehua3486@126.com
Received: 2015-01-26 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-06-08

■同行评议者

斯拉甫·艾白, 教授, 研究员, 主任药师, 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所

Abstract

AIM: To explore the protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury and the mechanism related with hemeoxygenase (HO-1) *in vitro*.

METHODS: Gastric mucosal epithelial cells in exponential phase were divided into four groups: a blank group, an injury group, a low-concentration rebamipide group and a high-concentration rebamipide group. The rebamipide groups were pretreated with rebamipide prior to injury induction. Cell proliferation was assessed by MTT assay. Western blot analysis was used to detect the expression of HO-1. The contents of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were also assayed.

RESULTS: The cell survival rates in the blank group, injury group and drug treatment groups were $97.22\% \pm 2.01\%$, $60.33\% \pm 1.88\%$ and $72.34\% \pm 1.03\%$, respectively, showing a significant difference ($P < 0.05$). The MDA content in the injury group increased compared to the blank group, but drug pretreatment significantly decreased the MDA content to $1.88 \text{ nmol/mg} \pm 0.13 \text{ nmol/mg}$ and $1.55 \text{ nmol/mg} \pm 0.16 \text{ nmol/mg}$ ($t = 9.567, 7.332$; $P = 0.009, 0.032$). After drug treatment, SOD contents in the low-concentration group and high-concentration group were significantly improved ($10.23 \text{ U/mg} \pm 1.77 \text{ U/mg}$ and $12.09 \text{ U/mg} \pm 2.01 \text{ U/mg}$, respectively) compared with the injury group ($P < 0.05$). HO-1 expression in the injury group was slightly higher than that in the control group, and after drug treatment, expression of HO-1 was significantly increased (0.88 ± 0.10 vs 0.34 ± 0.03 , 1.34 ± 0.28 vs 0.88 ± 0.10) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Rebamipide could reduce drug induced GES-1 cell injury through the activation of HO-1 to suppress oxidative stress responses.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rebamipide; Hemeoxygenase 1; Anti-pyretic analgesics

Wang CW, Wang L, Chen LJ, Jiang XH, Huang YH. Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2588-2593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588>

摘要

目的: 本文旨在在体外水平上研究瑞巴派特与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)相互作用, 从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞损伤的作用。

方法: 将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组、低浓度组以及高浓度组。分别给予单纯损伤处理或添加预保护处理, 使用细胞增殖检测法、免疫印迹蛋白检测法等对细胞增殖功能、HO-1的蛋白表达以及细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量进行测定。

结果: 细胞增殖实验中, 空白组、损伤组以及药物处理组(低浓度和高浓度)存活率分别为 $97.22\% \pm 2.01\%$ 、 $60.33\% \pm 1.88\%$ 、 $72.34\% \pm 1.03\%$, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 损伤组的MDA含量升高, 而经药物预处理后, MDA含量下降为 $1.88 \text{ nmol/mg} \pm 0.13 \text{ nmol/mg}$ 和 $1.55 \text{ nmol/mg} \pm 0.16 \text{ nmol/mg}$, 与损伤组比较差异有统计学意义($t = 9.567$ 、 7.332 , $P = 0.009$ 、 0.032)。药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组SOD分别提高为($10.23 \text{ U/mg} \pm 1.77 \text{ U/mg}$)和($12.09 \text{ U/mg} \pm 2.01 \text{ U/mg}$), 与损伤组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); HO-1经过免疫印迹蛋白检测技术检测损伤组的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88 ± 0.10 vs 0.34 ± 0.03 , 1.34 ± 0.28 vs 0.88 ± 0.10)。统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性($t = 5.869$ 、 9.122 , $P = 0.017$ 、 0.008)。

结论: 瑞巴派特可激活HO-1抑制氧化应激反应, 从而减轻药物引起的对GES-1细胞的损伤作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瑞巴派特; 血红素氧合酶1; 解热镇痛药

核心提示: 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制丙二醛(malondialdehyde)等氧化产物的产生并促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1)通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤。

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉. 瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2588-2593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588>

0 引言

解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用^[1]。研究^[2-4]发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可能造成患者死亡。而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活。瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究^[5]证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)的关系目前鲜有报道。本文即在体外水平上研究瑞巴派特与HO-1相互作用从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞的损伤的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜上皮细胞系GES-1购自中国科学院; 瑞巴派特、阿司匹林购自武汉宏信康精细化工有限公司; 细胞增殖与细胞毒性检测试剂盒(cell counting kit 8, CCK8)、蛋白提取试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、HO-1酶联免疫吸附试验试剂盒(ELISA)购自南京凯基生物科技发展有限公司; HO-1抗体购自美国Proteintech公司; DMEM细胞培养液购自中国Thermo公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: GES-1细胞在高糖DMEM(含

■ 研究前沿

瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1的关系目前鲜有报道。

■ 相关报道

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶。可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞。

10%小牛血清、1%青霉素、1%链霉素)中放置于37℃含20 mL/L CO₂的培养箱中培养, 定期更换培养液。当细胞长至培养皿底80%-90%时换1:4传代继续培养^[6]。

1.2.2 细胞分组及处理: 将处于对数生长期的细胞分为6个组, 用不同浓度(0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 mmol/L)的瑞巴派特处理后2 h加阿司匹林进行损伤^[7-9], 制成曲线求得起效剂量0.5 mmol/L和最高效应剂量1.0 mmol/L进行后续实验。将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组(阿司匹林 20 mmol/L)、低浓度组(瑞巴派特0.5 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理)以及高浓度组(瑞巴派特1.0 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理)。

1.2.3 细胞毒性以及增殖状态检测: 将细胞消化后按1×10⁶/L稀释铺于96孔板中, 每孔100 μL, 加药培养24 h后在每孔中加入10 μL CCK8试剂。设立培养液为空白对照组, 每组共设5个复孔。全部试剂加入后在培养箱内培养2 h, 用酶标仪检测每孔的吸光度值, 并根据说明书计算细胞存活率。将实验进行3次求得平均值与标准差。

1.2.4 细胞SOD以及HO-1的检测: 按以上方法对细胞进行药物处理后收集细胞, 使用试剂盒中裂解液对细胞处理, 于4℃离心后提取上清液按试剂盒所需量进行检测, 所有实验分别独立进行3次, 实验取平均值及标准差。

1.2.5 使用Western blot蛋白印迹法检测细胞中HO-1的表达量: 药物处理细胞后作用试剂盒对细胞蛋白进行提取, 离心后使用BCA定量法测定细胞蛋白浓度。与蛋白上样缓冲液混后煮10 min充分变性蛋白, 最后放于-20℃度保存。配制SDS-PAGE蛋白凝胶, 按浓度计算80 μg蛋白的上样量分别进行电泳和PVDF转膜, 加入一抗封闭过夜。第2天对一抗进行洗涤后加入HRP标记的二抗充分与一抗反应, 使用Odyssey软件对蛋白表达进行半定量分析, 以GAPDH为内参蛋白标准计算灰度值进行比较。

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, 使用*t*检验, 组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验), 计数资料使用χ²检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验, 检验水准为α=0.05。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 瑞巴派特可有效减弱阿司匹林对GES-1

细胞的损伤作用 细胞存活率可有效的评价药物对细胞的不良反应, 药物处理24 h后用CCK8对其进行检测, 空白组存活率为97.22%±2.01%, 而损伤组为50.44%±1.90%, 保护药组的存活率分别为低浓度组60.33%±1.88%、高浓度组72.34%±1.03%。将损伤组与空白组相比, 损伤组细胞存活率大大降低(*t* = 18.456, *P* = 0.002); 而将药物处理组分别与损伤组相比, 均有明显的保护作用(*t* = 20.456, 23.675, *P* = 0.001, 0.002), 以上差异均有统计学意义。

2.2 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞MDA和SOD的产生 MDA因氧化应激损伤而产生, 可引起蛋白质、核酸等大分子聚合引起细胞损伤。与空白相比, 损伤组的MDA含量升高, 差异具有统计学意义(*t* = 8.567, *P* = 0.002), 而经药物预处理后, MDA含量下降为1.88 nmol/mg±0.13 nmol/mg和1.55 nmol/mg±0.16 nmol/mg, 与损伤组比较差异有统计学意义(*t* = 9.567, 7.332; *P* = 0.009, 0.032)。而SOD则能在新陈代谢过程中清除有害物质, 对人体具有重要保护作用。正常细胞中, 空白组含量为14.67 U/mg±1.55 U/mg, 而损伤组SOD含量大大降低(*t* = 11.908, *P* = 0.000)。药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组分别提高为10.23 U/mg±1.77 U/mg和12.09 U/mg±2.01 U/mg, 两组间的差异均有统计学意义(*t* = 11.908、8.568、6.980; *P* = 0.000、0.027、0.017)。具体结果如表1。

2.3 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞HO-1的表达 血红素氧合酶是血红素降解的限速酶, 具有抗氧化、抗炎等作用, 其表达可有效地阻止炎症过程对组织的损伤作用。在正常细胞中, HO-1沉默表达, 而经过Western blot技术检测损伤组中HO-1的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88±0.10 vs 0.34±0.03, 1.34±0.28 vs 0.88±0.10)。统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性(*t* = 5.869, 9.122; *P* = 0.017, 0.008)。具体结果如表2。

3 讨论

解热镇痛类药物能够治疗多种系统疾病, 是各科医生常用药物, 其化学结构复杂但均可通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)影响前列

表 1 瑞巴派特对MDA和SOD的影响 (mean ± SD)

分组	MDA(nmol/mg)	t值	P值	SOD(U/mg)	t值	P值
空白组	0.77 ± 0.02	—	—	14.67 ± 1.55	—	—
损伤组	3.08 ± 0.22	8.567	0.002 ^a	7.34 ± 0.79	11.908	0.000 ^a
低浓度组	1.88 ± 0.13	9.567	0.009 ^c	10.23 ± 1.77	8.568	0.027 ^c
高浓度组	1.55 ± 0.16	7.332	0.032 ^e	12.09 ± 2.01	6.980	0.017 ^e

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 损伤组; ^eP<0.05 vs 低浓度组. MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶.

表 2 瑞巴派特对HO-1表达的影响 (mean ± SD)

分组	HO-1/GAPDH	t值	P值
空白组	0.10 ± 0.01	—	—
损伤组	0.34 ± 0.03	11.987	0.001 ^a
低浓度组	0.88 ± 0.10	5.869	0.017 ^c
高浓度组	1.34 ± 0.28	9.122	0.008 ^e

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 损伤组; ^eP<0.05 vs 低浓度组. HO-1: 血红素氧合酶1.

腺素等的释放, 从而抑制炎症反应^[10,11]. 但因其抑制花生烯酸的转化同时, 此类药物可促进白三烯等促炎因子的释放, 从而增加体内的氧化应激产物导致胃黏膜损伤, 甚至穿孔出血. 因此, 合理应用解热镇痛类药物并辅以相关拮抗药物以减少其对胃肠系统的损伤尤为重要^[12]. 本文即选用解热镇痛药中最常用药物阿司匹林致胃黏膜损伤, 以探索瑞巴派特是否对其造成的损伤具有保护作用.

细胞增殖是判断细胞活性的一个重要指标^[13], 在应用解热镇痛药时, 细胞存活率较低. 这说明, 解热镇痛药可激活或抑制细胞内相关通路介导细胞发生死亡, 使其不易继续增殖. 而在加入瑞巴派特进行预保护后, 两组细胞的残废率大大降低, 且高浓度组效果优于低浓度组. 这说明, 瑞巴派特有效地保护了阿司匹林造成的胃黏膜上皮细胞GES-1的损伤, 使其尽可能的保护增殖活力. 正常的氧化代谢所产生的能量是细胞正常增殖的必要条件, 而阿司匹林干扰了其正常氧气供应从而产生氧化应激产物造成细胞死亡, 瑞巴派特作为一种抗氧化剂, 可有效抑制活性氧自由基以及相关炎症细胞因子的产生, 使细胞维持正常的能量供应从而继续正常存活. 其浓度高低与药物抑制能力有关, 因此高浓度显示出对GES-1细胞更好的保护作用.

应用要点

药物可以减轻相关非甾体抗炎药对胃黏膜的损伤, 这对必须使用此类药物的应用意义非常重要, 在之后的研究中, 应力求筛选出更为快速、安全、有效的药物, 最大减少治疗过程中的不良反应.

MDA和SOD是常用的衡量体内氧化代谢反应的指标, 其升高与降低代表体内氧化水平的变化^[14-17]. MDA是膜脂过氧化指标, 在损伤组内, MDA的含量显著增高, 说明线粒体呼吸链受到阻断而线粒体代谢障碍. 而在药物处理组内, MDA的含量均有不同程度的降低且与药物浓度成反比, 这说明药物有效的抑制的发生在细胞膜上的脂质过氧化反应而使线粒体代谢功能恢复. SOD是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶. 可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞. 损伤组SOD的含量减少而不同浓度药物组含量升高, 说明药物可以促进SOD的释放发挥良好的抗氧化作用. 细胞增殖与氧化反应产生的代谢密切相关, 而MDA和SOD作为体内氧化代谢反应的重要标志均从不同方面反映了在药物处理的细胞内, 阿司匹林造成了能量代谢障碍被瑞巴派特有效改善, 可对细胞的正常功能运转起到有效的维持作用. 其药物作用通路可能通过HO-1等重要的HO等介导.

HO-1广泛分布在动物多种组织细胞中, 与氧化应激反应具有重要关系系统, 其可将血红素转变为胆素素、CO等, 对各种刺激因子具有较高的适应性反应^[18-20]. 在应激状态下, HO-1表达上调可有效抑制蛋白质氧化、脂质过氧化从而减轻细胞损伤, 因此激活HO-1的表达可能是抑制炎症反应的一个重要药物靶点^[21]. 在本研究中, 我们通过免疫蛋白印迹法检测四组细胞内HO-1的表达, 可发现正常细胞HO-1的表达处于较低状态, 而损伤组, HO-1轻度激活以适应氧化应激的损伤作用. 而在两种浓度的药物处理组, HO-1的表达明显上升, 与损伤组差异具有统计学意义. 这说明瑞巴派特有效地激活了HO-1的活性表达, 参与了保护阿司匹林造成的细胞损

同行评价

本研究设计合理, 方法正确, 结果可靠, 有较好的学术价值。

伤作用。HO-1上级相关通路基因众多, 瑞巴派特作为重要的抗氧化剂, 可能通过Nrf2、Keap1以及ROS等激活, 相关通路还需要进一步探索^[22]。

总之, 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制MDA等氧化产物的产生并促进SOD的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调HO-1通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤。

参考文献

- Kase S, Shinohara T, Kase M. Histological observation of goblet cells following topical rebamipide treatment of the human ocular surface: A case report. *Exp Ther Med* 2015; 9: 456-458 [PMID: 25574215]
- Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, Itayama M, Amagase K, Izuhara C. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 Suppl 4: 37-46 [PMID: 25521732 DOI: 10.1111/jgh.12774]
- 田笑笑, 杜浩, 郑玉峰, 周清, 张瑜, 白艳丽. 埃索美拉唑与瑞巴派特联合使用在预防非甾体抗炎药相关性胃黏膜损伤中的疗效研究. *中国全科医学* 2013; 16: 2407-2409
- 罗晓霞. 莫沙比利联合瑞巴派特治疗慢性萎缩性胃炎124例临床研究. *实用医学杂志* 2012; 28: 3452-3453
- Enami A, Masuda N, Yamamura J, Mizutani M, Yasojima H, Shikata A, Masaoka M, Takada S, Bamba N, Yamamoto M, Abe M, Makiyama K. [Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1407-1412 [PMID: 25434444]
- Fukuda K, Ishida W, Tanaka H, Harada Y, Fukushima A. Inhibition by rebamipide of cytokine-induced or lipopolysaccharide-induced chemokine synthesis in human corneal fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1751-1755 [PMID: 25138760 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305425]
- 斯庆图娜拉, 王江滨, 李红艳, 王静, 张永贵. 瑞巴派特对胃黏膜组织PGE2含量的影响. *中国实验诊断学* 2010; 14: 1078-1079
- M K PD, D N S V R, Koppal S, Byatnal AR, Rukmangada T, Byatnal AA. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer - a comparative study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: ZC119-ZC122 [PMID: 25584301 DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202]
- Kase S, Shinohara T, Kase M. Effect of topical rebamipide on human conjunctival goblet cells. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1021-1022 [PMID: 25124952 DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.431]

- Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, Kang YM, Rew JS, Park YW, Lee SK, Lee YC, Park W, Lee DH. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8: 371-379 [PMID: 25071901 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371]
- 刘思良, 田字彬, 刘希双, 武军, 孔心涓. 瑞巴派特治疗慢性糜烂性胃炎疗效观察. *中国全科医学* 2007; 10: 790-792
- Pradhan R, Tran TH, Choi JY, Choi IS, Choi HG, Yong CS, Kim JO. Development of a rebamipide solid dispersion system with improved dissolution and oral bioavailability. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 522-533 [PMID: 24895145]
- Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1885-1890 [PMID: 24659236]
- 马湘宁. 锡类散与瑞巴派特灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较. *中国中医药科技* 2014; 21: 129
- Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 807-812.e2 [PMID: 24412123 DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.027]
- Wood RC, Wyatt JE, Bullins KW, Hanley AV, Hanley GA, Denham JW, Panus PC, Harirforoosh S. Effects of rebamipide on nephrotoxicity associated with selected NSAIDs in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; 720: 138-146 [PMID: 24365796 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.035]
- Bunno M, Gouda K, Yamahara K, Kawaguchi M. A case-control study of esomeprazole plus rebamipide vs. omeprazole plus rebamipide on post-ESD gastric ulcers. *Jpn Clin Med* 2013; 4: 7-13 [PMID: 23966811 DOI: 10.4137/JCM.S11320]
- Kimura K, Morita Y, Orita T, Haruta J, Takeji Y, Sonoda KH. Protection of human corneal epithelial cells from TNF- α -induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2572-2760 [PMID: 23482463 DOI: 10.1167/iovs.12-11294]
- Liu J, Shen-Tu J, Wu L, Dou J, Xu Q, Zhou H, Wu G, Hu X. Development of a simple LC-MS/MS method for determination of rebamipide in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Pharmazie* 2012; 67: 906-911 [PMID: 23210239]
- Mizukami K, Murakami K, Hirashita Y, Hisamatsu A, Ogawa R, Uchida M, Nakagawa Y, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 216-220 [PMID: 23170050 DOI: 10.3164/jcbn.12-27]
- Kashima T, Akiyama H, Miura F, Kishi S. Resolution of persistent corneal erosion after administration of topical rebamipide. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1403-1406 [PMID: 22969286 DOI: 10.2147/OPTH.S35122]
- Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, Park MK, Oh HJ, Park JS, Kim EK, Cho ML, Park SH, Kim HY, Min JK.

Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic

activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 1426-1438 [PMID: 22890185 DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.002]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)

布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响

庞超, 胡义亭, 王玉珍

■背景资料

我国是肝病大国, 而感染是肝硬化患者常见的并发症, 有研究证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率可高达20%-40%, 因此积极研究自发性腹膜炎发生机制, 预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要。

庞超, 滕州市工人医院消化内科 山东省枣庄市 277500
 胡义亭, 王玉珍, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

庞超, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由王玉珍、庞超及胡义亭设计; 研究过程由庞超操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王玉珍与胡义亭提供; 数据分析由庞超与胡义亭完成; 本论文写作由庞超与胡义亭完成。

通讯作者: 王玉珍, 教授, 主任医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科。

wyzhen211@126.com

电话: 0632-5520030

收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-03-26

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis

Chao Pang, Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang

Chao Pang, Department of Gastroenterology, Tengzhou Workers' Hospital, Zaozhuang 277500, Shandong Province, China

Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Zhen Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. wyzhen211@126.com

Received: 2015-01-18 Revised: 2015-03-26

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of *Saccharomyces boulardii* on intestinal endotoxemia in rats with cirrhosis and the underlying mechanism.

METHODS: A rat model of cirrhosis was developed by administering 40% carbon

tetrachloride and 10% ethanol in drinking water. After 12 wk, *Saccharomyces boulardii* formulation was intragastrically administered to rats at 75×10^8 CFU/(kg·d) for 14 d. A normal control group and a model control group were given equal volume of saline. Plasma endotoxin levels were assayed. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels. An automatic biochemical analyzer was used to assay serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and albumin levels.

RESULTS: Plasma concentration of endotoxin in the model control group ($0.251 \text{ EU/mL} \pm 0.011 \text{ EU/mL}$) was significantly higher than that in the treatment group ($0.168 \text{ EU/mL} \pm 0.012 \text{ EU/mL}$) ($P < 0.01$). The concentrations of serum TNF- α and IL-6 in the model control group ($2.37 \text{ ng/L} \pm 0.14 \text{ ng/L}$, $214.51 \text{ ng/L} \pm 14.13 \text{ ng/L}$) were significantly higher than those in the control group ($0.64 \text{ ng/L} \pm 0.12 \text{ ng/L}$, $106.63 \text{ ng/L} \pm 9.49 \text{ ng/L}$) ($P < 0.01$) and in the treatment group ($1.59 \text{ ng/L} \pm 0.13 \text{ ng/L}$, $176.45 \text{ ng/L} \pm 10.81 \text{ ng/L}$) ($P < 0.01$). The concentrations of serum ALT and AST in the model control group ($133.89 \text{ U/mL} \pm 8.09 \text{ U/mL}$, $176.92 \text{ U/mL} \pm 10.94 \text{ U/mL}$) were significantly higher than those in the control group ($36.73 \text{ U/mL} \pm 6.95 \text{ U/mL}$, $41.35 \text{ U/mL} \pm 10.07 \text{ U/mL}$) ($P < 0.01$), and the concentration of serum albumin in the model control group ($14.50 \text{ g/L} \pm 1.21 \text{ g/L}$) was significantly lower than that in the control group ($23.99 \text{ g/L} \pm 1.92 \text{ g/L}$). The concentrations of ALT and AST were significantly lower and that of albumin was significantly higher in the treatment group compared with the model control group ($P < 0.01$).

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

CONCLUSION: Rats with cirrhosis have endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* can mitigate liver injury possibly by protecting intestinal mucosal barrier and decreasing the level of endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* may be considered an adjunctive therapy for chronic liver disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; *Saccharomyces boulardii*; Intestinal mucosal barrier; Endotoxemia

Pang C, Hu YT, Wang YZ. Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2594-2599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2594>

摘要

目的: 研究布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响及其保护机制。

方法: 采用皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型。A组为正常对照组, B组为肝硬化模型组, C组为治疗组。造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃[75×10⁸ CFU/(kg·d)], A组、B组给予等容量的生理盐水灌胃, 连续14 d。采用萤试剂检测血浆内毒素水平, 酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 应用自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白含量变化。

结果: C组血浆内毒素水平(0.168 EU/mL±0.012 EU/mL)明显低于B组(0.251 EU/mL±0.011 EU/mL), 差异有统计学意义($P<0.01$); B组血清TNF-α、IL-6浓度比A组明显升高(2.37 ng/L±0.14 ng/L vs 0.64 ng/L±0.12 ng/L、214.51 ng/L±14.13 ng/L vs 106.63 ng/L±9.49 ng/L), 差异有统计学意义($P<0.01$); C组TNF-α、IL-6浓度分别为1.59 ng/L±0.13 ng/L、176.45 ng/L±10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义($P<0.01$); B组ALT、AST含量分别为133.89 U/mL±8.09 U/mL、176.92 U/mL±10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL±6.95 U/mL、41.35 U/mL±10.07 U/mL)相比明显升高($P<0.01$), 白蛋白含量(14.50 g/L±1.21 g/L)

比A组含量(23.99 g/L±1.92 g/L)下降, 差异有统计学意义($P<0.01$); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义($P<0.01$), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 肝硬化大鼠存在内毒素血症, 布拉氏酵母菌可通过保护肠黏膜屏障降低血浆内毒素水平, 减轻肝细胞损伤, 可作为慢性肝病的辅助治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 布拉氏酵母菌; 肠黏膜屏障; 内毒素血症

核心提示: 布拉氏酵母菌作为真菌性肠道益生菌能够改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 抑制炎症介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用。

庞超, 胡义亭, 王玉珍. 布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2594-2599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2594>

0 引言

感染是肝硬化患者常见的并发症, 也是病情恶化的常见原因之一。自发性细菌性腹膜炎和肠源性内毒素血症是肝硬化时常见的内源性感染, 有研究^[1]证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 而失代偿期肝硬化患者住院期间肠源性内毒素血症发生率可高达60%-80%^[2]。肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率高达20%-40%^[3], 因此积极预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要。

肠源性内毒素血症同样影响肝硬化患者的预后。血浆内毒素不仅能够激活肝脏库普弗细胞释放大量的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 使肝细胞直接受损, 还能够诱导白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等炎症介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎症介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应, 加重肝脏原有损伤, 内毒素及库普弗细胞释放的炎症介质导致肝脏“二次损伤”。这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍

■ 研究前沿

肠道是人体最大的贮菌库, 末端回肠和结肠内细菌数量可高达10¹⁰-10¹² CFU/mL。肠道菌群构成肠黏膜屏障的一部分, 通过调节肠道菌群, 改善肠黏膜屏障功能, 降低内源性感染发生率, 治疗肝病或预防并发症的发生是目前研究热点。

■ 相关报道

刘玉兰教授在“肝肠对话”的报告中认为在正常情况下, 肠道屏障(机械、生物、免疫和化学屏障)“构筑”了人体同外源性物质接触的第一道“防线”; 对于逃逸胃肠黏膜免疫监视的抗原和炎症因子, 肝脏则提供第二道“防线”, 列举了与肠黏膜受损有关的肝病, 并通过研究表明“无论肝损伤的原因是什么, 肠黏膜屏障均受损, 肝脏对肠黏膜屏障具有重要的调节作用”, 提出“改善肠黏膜屏障是治疗肝脏疾病的新途径”。该报告逻辑性强, 解释了肝肠间的紧密关系, 提出肝病治疗的新途径, 为以后肠黏膜屏障的研究提出了新的方向。

■ 创新盘点

本文通过改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 起到保护肝脏的作用, 为肝病的治疗和预防并发症的发生提供了新途径。布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 应用于肝硬化治疗的报告少见。

的发生、发展也起着重要作用。TNF- α 是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损, 将会导致细菌易位的发生, 细菌易位进一步加重肠源性内毒素血症, 形成恶性循环, 影响肝硬化患者预后。因此, 保护肠黏膜屏障, 积极清除内毒素血症, 预防肝硬化患者内源性感染的发生, 应该受到临床医生的重视。

布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性。布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 对肠道菌群具有调节作用, 布拉氏酵母菌对肝硬化内毒素血症的影响是我们研究的目的。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂ Wistar大鼠, 30只, 体质量200 g $\pm$ 20 g, 其中10只为正常对照组, 其余20只制备肝硬化模型。酶联免疫试剂盒购自Blue Gene美国公司; 内毒素测定试剂盒购自厦门鲎试剂公司; 生化分析试剂盒购自南京建成生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型的制备及分组: 将30只大鼠随机分为3组, 每组10只, A组为正常对照组, 正常饮水, B组为肝硬化模型组, C组为肝硬化模型治疗组, 采用皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型^[4]。具体造模方法是模型组大鼠以10%酒精为唯一饮料, 同时皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液, 初次注射剂量为0.5 mL/100 g, 以后每次根据体质量调整注射剂量0.3 mL/100 g, 2次/wk, 共12 wk。造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃 $[75 \times 10^8$ CFU/(kg·d)]^[5], A、B组给予同等剂量的蒸馏水灌胃, 连续14 d。

1.2.2 血浆内毒素浓度的测定: 处死大鼠后, 在无致热源条件下抽取下腔静脉血2.0 mL, 采用鲎试剂偶氮基质显色法进行检测, 操作按照说明书进行。

1.2.3 血清TNF- α 、IL-6含量测定: 处死动物后, 留取血液标本, 采用酶联免疫法检测, 按照说明书进行操作。

1.2.4 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和白蛋白测定: 留取血

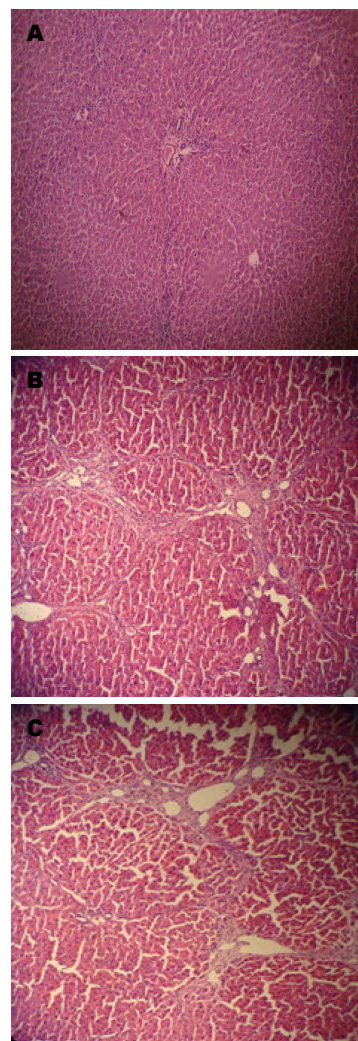


图1 各组肝组织病理学观察结果(HE $\times$ 100)。A: 正常肝组织; B: 肝硬化模型肝组织; C: 治疗组肝组织。

液标本, 采用自动生化分析仪检测。

统计学处理 实验数据用mean $\pm$ SD表示, 采用SPSS13.0软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两之间比较用 q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状态 A组大鼠饮食、活动和精神状态良好, 与A组大鼠相比, B组、C组大鼠皮毛蓬松、质脆无光泽, 食欲不振, 饮水减少, 小便发黄, 对外周刺激反应迟钝, 摄食活动减少, 体质量下降。B组与C组一般状态无明显差异。

2.2 病理学观察 A组大鼠肝脏肝小叶结构完整, 肝细胞形态正常, 肝索排列整齐(图1A); B组、C组大鼠肝脏可见正常肝小叶结构被破坏, 汇管区纤维组织增生, 有完整纤维分隔的假小叶形成(图1B, C)。

表 1 大鼠血浆内毒素及血清TNF- α 、IL-6含量变化 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	内毒素(EU/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
A组	0.055 $\pm$ 0.005	0.64 $\pm$ 0.12	106.63 $\pm$ 9.49
B组	0.251 $\pm$ 0.011 ^b	2.37 $\pm$ 0.14 ^b	214.51 $\pm$ 14.13 ^b
C组	0.168 $\pm$ 0.012 ^d	1.59 $\pm$ 0.13 ^d	176.45 $\pm$ 10.81 ^d

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6.

 表 2 大鼠ALT、AST和白蛋白含量变化 ($n = 10$, mean $\pm$ SD)

分组	ALT(U/mL)	AST(U/mL)	白蛋白(g/L)
A组	36.73 $\pm$ 6.95	41.35 $\pm$ 10.07	23.99 $\pm$ 1.92
B组	133.89 $\pm$ 8.09 ^b	176.92 $\pm$ 10.94 ^b	14.50 $\pm$ 1.21 ^b
C组	95.76 $\pm$ 7.27 ^d	158.02 $\pm$ 5.94 ^d	15.77 $\pm$ 1.49 ^b

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

2.3 血浆内毒素含量的变化 B组血浆内毒素浓度为(0.251 EU/mL $\pm$ 0.011 EU/mL), 明显高于A组(0.055 EU/mL $\pm$ 0.05 EU/mL), 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组血浆内毒素浓度为(0.168 EU/mL $\pm$ 0.012 EU/mL), 较B组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与A组相比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.4 血清TNF- α 、IL-6含量的变化 B组血清TNF- α 、IL-6浓度为2.37 ng/L $\pm$ 0.14 ng/L、214.51 ng/L $\pm$ 14.13 ng/L, 与A组(0.64 ng/L $\pm$ 0.12 ng/L、106.63 ng/L $\pm$ 9.49 ng/L)相比明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 在C组TNF- α 、IL-6浓度分别为1.59 ng/L $\pm$ 0.13 ng/L、176.45 ng/L $\pm$ 10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与A组TNF- α 、IL-6浓度相比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.5 ALT、AST、白蛋白含量变化 B组血清ALT、AST含量分别为133.89 U/mL $\pm$ 8.09 U/mL、176.92 U/mL $\pm$ 10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL $\pm$ 6.95 U/mL、41.35 U/mL $\pm$ 10.07 U/mL)相比明显升高($P < 0.01$); B组白蛋白含量(14.50 U/mL $\pm$ 1.21 U/mL)比A组含量(23.99 U/mL $\pm$ 1.92 U/mL)下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义; 在C组, ALT、AST、白蛋白含量与A组比较, 差异

有统计学意义($P < 0.01$)(表2).

3 讨论

内毒素是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖. 内毒素与肝脏库普弗细胞之间相互作用在肝损伤和急性肝衰竭进程中起着决定性作用^[6]. 内毒素通过两条途径激活库普弗细胞: 一是经典的CD14依赖途径, 需要内毒素结合蛋白(LPS binding protein, LBP)作为共因子携带内毒素到达库普弗细胞膜与CD14受体结合; 由内毒素和LBP结合形成的复合物能够增加内毒素与CD14的结合能力; 另一途径则不需要LBP, 通过其他蛋白(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等)辅助与库普弗细胞表面相应受体结合. 两条途径最终激活信号转导系统促发炎症介质和细胞因子的合成和释放^[7].

内毒素通过激活库普弗细胞释放大量的TNF- α , 不仅使肝细胞直接受损, 肝脏解毒能力下降, 还能促进TNF- α 进一步释放, 进一步加重肝损害. TNF- α 能够诱导IL-1、IL-6、IL-8等炎症介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎症介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应. 这种由内毒素血症及内毒素激活肝脏库普弗细胞产生的炎症介质所导致的肝脏持续性炎症损伤, 称为肝脏的“二次损伤”. 这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍的发

应用要点

该研究提醒我们在临床上为肝病患者治疗时不仅要保护肝脏功能, 还要关注肠黏膜屏障功能, 为预防肠源性感染的发生提供了新途径. 布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 对抗生素天然耐受, 和细菌类益生菌相比, 应用前景广阔.

■名词解释

肠黏膜屏障: 主要有机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障构成, 能够有效防止肠腔内致病菌及其代谢产物穿过肠黏膜进入机体其他组织器官和血液循环;
细菌易位: 是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程;
内毒素: 是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖。

生、发展也起着重要作用。TNF- α 是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损将会导致细菌易位的发生。

细菌易位是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程^[8]。肝硬化时肠壁淤血、水肿, 肠黏膜通透性增加, 胃酸、胆汁分泌减少, 小肠细菌过度生长, 同时肝脏解毒能力减弱, 都会促使细菌易位的发生, 增加了肠源性感染的机会, 使病情进一步恶化^[9]。李静等^[4]研究发现肝硬化大鼠模型存在细菌易位且血浆内毒素水平升高。Inamura等^[10]发现肝硬化大鼠模型肠系膜淋巴结细菌培养阳性率最高, 证实肝硬化大鼠存在细菌易位。本研究表明B组大鼠血清内毒素水平明显高于A组($P<0.01$), 同时血清TNF- α 、IL-6水平明显升高, 与A组相比差异具有统计学意义($P<0.01$)。C组大鼠血清内毒素水平低于B组, 同时血清TNF- α 、IL-6水平明显降低, 证实内毒素能够促发炎症介质的释放, 而应用内毒素抗体能够明显减轻肝毒性物质引起的肝细胞坏死, 防止急性肝衰竭的发生^[10]。

布拉氏酵母菌是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性, 是目前临床上使用的唯一的真菌类益生菌制剂, 口服后不会被胃酸、胆汁和抗生素破坏^[11,12]。布拉氏酵母菌为过路菌, 不会在肠道内永久定植, 停药1 wk后在粪便中即找不到该菌, 服用期间能够保持肠道内菌量的恒定, 是安全的微生态制剂^[13]。布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 发挥抗致病菌作用。Czerucka等^[14]发现布拉氏酵母菌能够与细菌竞争性黏附上皮细胞, 促进肠上皮细胞分泌黏液, 阻止致病菌入侵和定植。研究^[15]发现布拉氏酵母菌能够调节肠道免疫反应, 促进免疫球蛋白A分泌, 还可通过抑制炎症信号发挥抗炎作用^[16]。布拉氏酵母菌为有益需氧菌, 能够在肠道内快速定植, 消耗氧气, 制造有利于双歧杆菌和乳酸菌的厌氧环境, 抑制致病菌的生长。

本研究显示应用布拉氏酵母菌后C组大鼠血浆内毒素水平、血清TNF- α 、IL-6水平明显低于B组($P<0.01$), 说明布拉氏酵母菌能够改善肠黏膜屏障, 降低血浆内毒素水平, 抑制炎性介质释放。C组血清AST、ALT水平与B组相比有所下降($P<0.01$), 但白蛋白水平差异无统计

学意义, 说明应用布拉氏酵母菌后肝功能有所改善, 肝功能得到改善可能与布拉氏酵母菌降低内毒素血症、抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”有关, 而白蛋白水平无明显改善, 可能与用药时间过短有关, 尚需进一步实验观察。

总之, 肠源性内毒素血症是促发炎症级联反应, 引起肝硬化患者肝脏持续性损害和并发症形成的重要原因之一, 而应用布拉氏酵母菌能够降低血清内毒素水平, 抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用。

4 参考文献

- 1 Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148 [PMID: 11786970 DOI: 10.1053/jhep.2002.30082]
- 2 Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 334-339 [PMID: 1779712 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00539.x]
- 3 姜春燕, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的研究进展. *肝脏* 2006; 10: 346-348
- 4 李静, 程留芳, 杜斌, 从玉文. 肝硬化大鼠模型肠壁结构及细菌移位的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 25-27
- 5 Brandão RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropia MJ, Neves MJ, Dos Santos RG, Gomes NC, Nicoli JR. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 564-568 [PMID: 9464394]
- 6 Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 961-965 [PMID: 12439906]
- 7 Su GL, Klein RD, Aminlari A, Zhang HY, Steintraesser L, Alarcon WH, Remick DG, Wang SC. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932-936 [PMID: 10733550 DOI: 10.1053/he.2000.5634]
- 8 Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425 [PMID: 12763504 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00024-6]
- 9 梁扩囊, 李绍白. 肝脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 567-568
- 10 Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, Hara Y, Hokari R, Ogawa T, Teramoto K, Watanabe C, Kobayashi H, Nagata H, Ishii H. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett* 2003; 90: 3-11 [PMID: 14611901 DOI: 10.1016/j.imlet.2003.05.002]
- 11 Barton CC, Barton EX, Ganey PE, Kunkel SL,

- Roth RA. Bacterial lipopolysaccharide enhances aflatoxin B1 hepatotoxicity in rats by a mechanism that depends on tumor necrosis factor alpha. *Hepatology* 2001; 33: 66-73 [PMID: 11124822 DOI: 10.1053/jhep.2001.20643]
- 12 Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 253-265 [PMID: 19096876 DOI: 10.1007/s00431-008-0879-7]
- 13 Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47 [PMID: 15858959 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x]
- 14 Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733-739 [PMID: 12067833 DOI: 10.1016/S1286-4579(02)01592-7]
- 15 Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P, Pothoulakis C, LaMont JT, Kelly CP. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762-2765 [PMID: 11254650 DOI: 10.1128/IAI.69.4.2762-2765.2001]
- 16 郭亚琼. 布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻的临床研究. *中国医药指南* 2012; 10: 199-200

同行评价

本研究采用拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响进行了研究, 研究内容具有实际意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码。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。

双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂

■背景资料

双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案。随着双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加。识别并努力控制双联抗血小板治疗患者UGIB相关危险因素就显得非常重要。

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 天津医科大学第四中心临床学院 天津市第四中心医院消化科 天津市 300140
 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052
 张秋瓚, 主任医师, 主要从事消化内科与消化内镜的研究。
 作者贡献分布: 此课题由张秋瓚与王邦茂设计; 研究过程由张秋瓚、王艳荣、杨倩及王秀茹完成; 数据处理由张秋瓚与王艳荣完成; 论文写作由张秋瓚完成。
 通讯作者: 张秋瓚, 主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1号, 天津医科大学第四中心临床学院, 天津市第四中心医院消化科。qiuзан_zh@sina.com
 电话: 022-26187390
 收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-16
 接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, Bang-Mao Wang

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China
 Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Qiu-Zan Zhang, Chief Physician, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, 1 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. qiuзан_zh@sina.com
 Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-16
 Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients receiving dual antiplatelet therapy.

METHODS: From January 2010 to December

2013, 59 hospitalized patients who were diagnosed with UGIB and received dual antiplatelet therapy at our hospital were included as an observation group, and 240 patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy during the same period but without UGIB were selected randomly as a control group. The risk factors for UGIB were identified by Logistic regression analysis.

RESULTS: Logistic regression analysis showed that acute coronary syndrome (OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81), history of UGIB (OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39), history of peptic ulcer (OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72), chronic renal insufficiency (OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03), and *Helicobacter pylori* infection (OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73) were associated with a high risk for developing UGIB. The use of proton pump inhibitor therapy had a protective role in these patients (OR = 0.07, 95%CI: 0.01-0.50).

CONCLUSION: History of UGIB, acute coronary syndrome, history of peptic ulcer, chronic renal insufficiency and *Helicobacter pylori* infection are important risk factors for UGIB. The use of proton pump inhibitor plays a protective role in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Antiplatelet therapy; Aspirin; Clopidogrel; Risk factors

Zhang QZ, Wang YR, Yang Q, Wang XR, Wang BM. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in

■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

patients receiving dual antiplatelet therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2600-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2600>

摘要

目的: 探讨双联抗血小板治疗合并上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 为相关的预防策略的制定提供依据。

方法: 收集天津市第四中心医院2010-01/2013-12收治的双联抗血小板治疗合并UGIB住院患者59例为观察组, 随机选取同期双联抗血小板治疗的冠心病而无UGIB患者240例作为对照组, 经Logistic回归分析, 确定相应的危险性因素。

结果: 经Logistic回归分析结果显示: 急性冠脉综合征(OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81)、UGIB病史(OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39)、消化性溃疡病史(OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72)、慢性肾功能不全(OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73)是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。

结论: UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。临床工作中应注意识别UGIB高危因素, 预防UGIB发生。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上消化道出血; 抗血小板治疗; 阿司匹林; 氯吡格雷; 危险因素

核心提示: 本文应用Logistic回归分析评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 有助于临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 从而采取正确的决策, 对于预防UGIB的发生具有较高的临床意义。

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂. 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2600-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2600>

0 引言

抗血小板药物治疗是缺血性心脑血管疾病的治疗基础。随着接受阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加。但是双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素流行病学资料目前研究较少。本研究通过对天津市第四中心医院收治的双联抗血小板治疗合并UGIB患者流行病学调查, 利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为临床预防提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-12于天津市第四中心医院消化科和心血管内科住院治疗的双联抗血小板治疗合并UGIB患者59例。采用数字随机表法选取同期门诊和心血管内科住院的冠心病患者且连续规律服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗者240例作为对照组。入选标准: 发病前连续服用阿司匹林及氯吡格雷12 h以上; 出现呕血和黑便, 大便隐血阳性; 或短期内血红蛋白下降 ≥ 2 g/L; 胃镜检查提示为胃和/或十二指肠溃疡或黏膜糜烂。排除标准: 需经内镜或随访除外消化系统肿瘤; 上消化道外科手术病史; 食管胃静脉曲张破裂出血; 血液疾病所致出血; 严重的全身性的疾病和消化系出血前合并III度充血性心衰。

1.2 方法 由消化科室经过培训的医师对所有研究对象进行调查。详细收集患者两组患者的性别、年龄、生活习惯(吸烟或饮酒)、既往史(消化性溃疡或上消化道出血病史)、用药情况(质子泵抑制剂、糖皮质激素或其他非甾体抗炎药)、伴随疾病(高血压、糖尿病或慢性肾功能不全)、胃镜检查、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)和转归随访等情况, 进行比较。

统计学处理 采用SPSS17.0建立数据库, 将调查统计的内容作为变量, 单因素计数资料采用 χ^2 检验。单因素 χ^2 检验有统计学意义的因素进行二分类非条件Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 病例组符合条件的双联抗血小板治疗合并UGIB的患者59例, 平均年龄73.2岁 $\pm$ 12.1岁, 其中男35例、女24例。对照组240

■ 研究前沿

如何减少双联抗血小板治疗患者UGIB风险是临床医师亟需解决的问题之一。本文利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为预防UGIB提供依据。

■ 相关报道

随着双联抗血小板治疗合并UGIB发生率逐渐增加, 近年国内外学者开始关注双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素, 但是相关研究较少。

■ 创新盘点

本文应用Logistic回归分析评价双联抗血小板治疗导致UGIB的危险因素. 为临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 预防UGIB的发生提供依据.

表 1 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的单因素分析

相关因素	病例组	对照组	χ^2 值	P值
<i>n</i>	59	240		
性别			0.019	0.890
男	35	140		
女	24	100		
年龄(岁)			5.160	0.023
>65	47	154		
≤65	12	86		
急性冠脉综合征			19.949	0.000
有	34	66		
无	25	174		
上消化道出血病史			19.949	0.000
有	6	4		
无	5	236		
消化性溃疡病史			10.592	0.001
有	15	14		
无	44	226		
慢性肾功能不全			6.412	0.011
有	8	11		
无	51	229		
高血压			0.570	0.450
有	32	117		
无	27	123		
糖尿病			5.765	0.016
有	26	67		
无	33	173		
吸烟			0.562	0.453
是	9	28		
否	50	212		
饮酒			0.144	0.704
是	2	6		
否	57	234		
幽门螺杆菌			9.925	0.002
阳性	42	116		
阴性	17	124		
1 wk内服用其他非甾体抗炎药			3.750	0.053
是	7	12		
否	52	228		
质子泵抑制剂			8.972	0.003
应用	1	40		
未用	58	200		
糖皮质激素			1.416	0.234
应用	5	11		
未用	54	229		

例, 平均年龄70.4岁±13.3岁, 其中男140例, 女100例. 病例组59例患者均合并冠心病, 其中34例患者合并急性冠脉综合征; 33例患者行胃镜检查, 4例消化系造影检查, 22例为临床诊断,

但经过3-6 mo随访排除消化系肿瘤和门脉高血压症.

2.2 双联抗血小板治疗合并UGIB的单因素分析 结果显示, 老年(>65岁)、急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全、糖尿病、*H. pylori*感染和服用质子泵抑制剂经两组间单因素比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 性别、高血压、吸烟、饮酒、1 wk内服用其他非甾体抗炎药和应用糖皮质激素经两组间单因素比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.3 双联抗血小板治疗合并UGIB的多因素分析 采用二分类非条件Logistic多因素回归分析, 结果显示急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 服用质子泵抑制剂可以降低出血风险. 老年、糖尿病、1 wk内服用其他非甾体抗炎药经多因素Logistic回归分析, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

3 讨论

双联抗血小板治疗与单独应用阿司匹林相比可以明显降低冠心病患者急性心肌梗死、心源性猝死以及中风风险. 目前联合应用阿司匹林和氯吡格雷已成为急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案^[1,2]. UGIB是抗血小板药物治疗的常见严重不良反应, 并是急性冠脉综合征患者6 mo内死亡的独立危险因素^[3,4]. 阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗UGIB发生率是阿司匹林或氯吡格雷单一治疗的2-4倍^[5], 6 mo内UGIB发生率高达4%-7%^[6,7]. 阿司匹林在降低血小板聚集能力的同时通过抑制环氧化酶-1, 阻断内源性前列腺素的产生, 削弱胃黏膜屏障, 导致胃黏膜损伤. 氯吡格雷是否直接引起胃黏膜损伤尚不明确, 多数观点认为氯吡格雷不直接损伤胃黏膜, 而是通过抑制血管内皮生长因子, 延迟胃黏膜损伤的愈合^[8]. 最近, 我们研究^[9]发现, 常规剂量氯吡格雷可以导致大鼠胃黏膜损害, 推测可能是氯吡格雷通过抑制血管内皮生长因子, 使胃黏膜保护屏障减弱, 导致胃黏膜损伤.

由于老年人多存在高血压病、糖尿病等动脉硬化高危因素, 加之冠心病时心功能下降、循环功能减退, 易合并慢性肺疾病, 导致

表 2 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的多因素分析

变量	β	S.E.	Wald	<i>P</i> 值	Exp(B)	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
急性冠脉综合征	1.244	0.344	13.031	0.000	3.468	1.765	6.812
上消化道出血史	2.190	0.841	6.786	0.009	8.932	1.720	46.388
消化性溃疡史	1.432	0.480	8.917	0.003	4.188	1.636	10.722
慢性肾功能不全	1.646	0.635	6.712	0.010	5.188	1.493	18.025
幽门螺杆菌	1.897	0.404	22.017	0.000	6.667	3.018	14.725
质子泵抑制剂	2.739	1.041	6.928	0.008	0.065	0.008	0.497

应用要点

UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和幽门螺杆菌是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。

胃黏膜长期缺氧、高碳酸血症, 使胃黏膜屏障功能减退, 容易发生胃黏膜损伤。特别是75岁以上患者双联抗血小板治疗UGIB风险显著提高^[10]。本研究以65岁为节点, 不能确定高龄为UGIB的危险因素, 或许和本研究样本量较小有关。

消化性溃疡病史是抗血小板治疗相关UGIB的独立危险因素。Ibáñez等^[11]报道抗血小板治疗使消化性溃疡和消化性溃疡出血病史患者UGIB危险分别增加3.6倍和13.0倍。本研究显示消化性溃疡和UGIB病史分别使双联抗血小板治疗患者UGIB危险性增加4.19倍和8.93倍。

*H. pylori*感染和阿司匹林是导致消化性溃疡的独立危险因素。Yeomans等^[12]报道*H. pylori*感染明显增加长期服用小剂量阿司匹林患者UGIB风险。但也有Meta分析研究显示, 无足够的证据表明*H. pylori*感染是长期服用阿司匹林患者UGIB的独立危险因素^[13]。本研究结果提示, *H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素。

急性冠脉综合征患者心功能下降、全身循环功能减退, 导致胃黏膜长期缺氧, 使胃黏膜屏障功能减退。同时, 急性冠脉综合征患者多伴有精神紧张、抑郁焦虑等神经精神因素, 致使胃黏膜血管痉挛、胃黏膜缺血, 促使胃黏膜糜烂、溃疡、坏死, 而发生急性胃黏膜出血。本研究结果显示, 急性冠脉综合征是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 与Huang等^[10]报道相似。本研究结果还显示, 慢性肾功能不全也是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素。

质子泵抑制剂可以降低抗血小板治疗患者UGIB风险已有大量报道, 本研究也得出了同样的结论。问题的焦点是质子泵抑制剂是否

增加口服氯吡格雷患者不良心血管事件的发生。目前的研究和荟萃分析表明, 质子泵抑制剂与氯吡格雷之间的相互作用可能并不影响临床结果^[14-16], 但国内外指南推荐为降低UGIB风险应尽量选择与氯吡格雷相互作用少的质子泵抑制剂^[1,2]。

总之, 双联抗血小板治疗可致UGIB事件增加。UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。临床工作中应注意识别UGIB高危患者, 积极根除*H. pylori*, 合理应用质子泵抑制剂, 减少UGIB发生。

4 参考文献

- 1 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549 [PMID: 21131924 DOI: 10.1038/ajg.2010.445]
- 2 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识. *中华心血管病杂志* 2013; 41: 183-194
- 3 Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, Takeyama Y, Yoshida M. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med* 2009; 48: 1725-1730 [PMID: 19797827]
- 4 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-345 [PMID: 20231564 DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-20100316 0-00003]
- 5 Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal

■ 同行评价

本文评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血的危险因素, 具有较高的临床价值。

- 6 Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM, Wong BC. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 865-871 [PMID: 18177451 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01715.x]
- 7 Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2411-2416 [PMID: 17850413]
- 8 Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6470-6475 [PMID: 11353854]
- 9 张秋瓚, 王邦茂, 杨倩, 王秀茹, 王艳荣. 氯吡格雷联合阿司匹林对大鼠胃黏膜的影响及TNF- α 、VEGF表达研究. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 45-50
- 10 Huang KW, Luo JC, Leu HB, Huang CC, Hou MC, Chen TS, Lu CL, Lin HC, Lee FY, Chang FY. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 9-14 [PMID: 23331775 DOI: 10.1016/j.jcma.2012.09.004]
- 11 Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-242 [PMID: 16393302]
- 12 Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey CJ. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801 [PMID: 16225488]
- 13 Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: Helicobacter pylori and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 831-839 [PMID: 20659284 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04415.x]
- 14 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]
- 15 Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, Lasota B, Kunecki M, Gieszczyk K, Chmiel A, Najda J, Kyrz-Krzemień S, Gąsior Z. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 360-368 [PMID: 22661187]
- 16 Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99: 520-527 [PMID: 22851683 DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义

杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉

杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

杨婧, 副主任医师, 主要从事消化内科疾病的研究。

云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2013Y283

作者贡献分布: 本文由杨婧设计及写作; 赵新湘与杨晋辉指导; 杨黎宏与蒲艳进行资料搜集及数据分析。

通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科. puyanhouyang@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-03-09 修回日期: 2015-03-31

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy

Jing Yang, Li-Hong Yang, Xin-Xiang Zhao, Yan Pu, Jin-Hui Yang

Jing Yang, Li-Hong Yang, Xin-Xiang Zhao, Yan Pu, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Yunnan Provincial Department of Education Science Research Fund, No. 2013Y283

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. puyanhouyang@163.com

Received: 2015-03-09 Revised: 2015-03-31

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the value of 3T magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy (MHE).

METHODS: MRS was performed using point-

resolved echo spin spectroscopy (PRESS) sequences in patients with liver cirrhosis with MHE ($n = 30$) and without MHE ($n = 30$), and age- and sex-matched healthy controls ($n = 30$). The choline (Cho), myo-inositol (mIns), glutamine (Glx), creatine (Cr) and N-acetylaspartate (NAA) at the left parietal lobe were determined at MRS. The metabolic ratios of Cho/Cr, mIns/Cr, Glx/Cr and NAA/Cr were calculated, and then compared among the three groups. The correlation of the cerebral metabolite ratios with venous ammonia values was also analyzed.

RESULTS: There were decreased mIns/Cr and Cho/Cr ($P < 0.05$) and elevated Glx/Cr ($P < 0.01$) in patients with MHE compared to the normal control group. There was no significant difference in NAA/Cr among the three groups. Compared with the no-MHE group, the patients with MHE showed significantly decreased mIns/Cr in the left parietal lobe ($P < 0.05$). No statistical correlation between metabolite ratios and venous ammonia values was found.

CONCLUSION: 3T MRS may be of value in the diagnosis of MHE and there is no statistical correlation between metabolite ratios and venous ammonia values.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimal hepatic encephalopathy; Magnetic resonance spectroscopy; Diagnosis

Yang J, Yang LH, Zhao XX, Pu Y, Yang JH. Significance of magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren*

■背景资料

磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 能通过特定的波谱分析在结构形态学改变之前定量检测特定的组织代谢物, 从而达到早期诊断的目的。目前较多研究表明慢性肝病患者 MRS 检测可发现脑组织某些区域胆碱 (choline, Cho)、肌醇 (myo-inositol, mIns)、谷氨酰胺复合物 (glutamine, Glx) 等的含量变化。

■同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

■ 研发前沿

目前研究表明肝硬化患者肝功能障碍及脑代谢异常, MRS可检测出头颅代谢物含量异常. MRS能否区别肝硬化非轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者、肝硬化MHE患者及HE患者报道不一.

Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2605-2609 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2605.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2605>

摘要

目的: 评价3T磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)在轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)诊断中的意义.

方法: 对30例肝硬化MHE患者、30例非MHE肝硬化患者和性别年龄相匹配30例正常对照组左侧顶叶采用单体素氢质子波谱点分辨自旋回波波谱序列(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS)进行MRS扫描, 分别计算胆碱(choline, Cho)、肌醇(myoinositol, mIns)、谷氨酰胺复合物(glutamine, Glx)、肌酸(creatine, Cr)及N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)的峰下面积, 并计算出与Cr比值: Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr、NAA/Cr进行3组间参数比较, 并分析肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值是否有相关性.

结果: (1)3组间顶叶1H-MRS参数比较, 与正常对照组相比, MHE组Cho/Cr及mIns/Cr降低($P<0.05$), Glx/Cr增高($P<0.01$), NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE肝硬化组比较, MHE组mIns/Cr降低($P<0.05$); (2)肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值无相关性.

结论: MRS对于MHE的诊断具有一定的意义, 并与静脉血氨值无相关性.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 轻微型肝性脑病; 磁共振波谱成像; 诊断

核心提示: 肝硬化患者出现肝功能障碍及脑部代谢异常, 头颅磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能无创检测脑代谢物含量, 胆碱(choline)/肌酸(creatine, Cr)及肌醇(myoinositol)/Cr降低, 谷氨酰胺复合物(glutamine)/Cr增高是非轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)患者MRS特征性改变.

杨婧, 杨黎宏, 赵新湘, 蒲艳, 杨晋辉. 磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2605-2609 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2605.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2605>

0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指肝病患者无肝性脑病症状, 精神和神经功能检查正常, 但用精细的智力测验或神经电生理检查可发现异常, 过去被称为亚临床型肝性脑病^[1]. MHE临床表现不典型, 已明确损害患者的工作、驾驶能力以及健康相关生活质量等^[2-4], 且与无MHE的肝硬化患者相比, 病死率明显升高^[5], 且更容易发展为症状型肝性脑病^[6]. MHE无临床诊断金标准, 我国的共识推荐肝性脑病心理学评分中的数字连接试验-A及数符号试验均阳性作为MHE的诊断标准^[7].

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种非侵入性的功能成像检查方法, 利用不同化学物质在静磁场中的运动频率精确测定活体组织区域内代谢物质浓度, 肌酸(creatine, Cr)在肝硬化和正常人之间无差异, 所以可以作为参照, 研究MRS的胆碱(choline, Cho)、肌醇(myoinositol, mIns)、谷氨酰胺复合物(glutamine, Glx)和N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)共振峰下面积^[8-10]. 本研究主要应用MRS技术研究肝硬化MHE患者脑组织代谢物浓度的改变, 探讨1H-MRS对肝硬化MHE患者诊断的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-05/2014-12在昆明医科大学第二附属医院肝病中心住院经临床及实验室确诊肝硬化患者, 排除有精神疾病及应用精神药物史, 排除1 wk内有饮酒史及症状性肝性脑病患者. 所有患者完成数字连接试验-A及数符号试验, 两项均阳性诊断为肝硬化MHE组, 其中至少一项阴性为肝硬化非MHE组. 30例MHE患者, 男19例, 女11例, 年龄43-72岁, 平均55.47岁±3.97岁; 30例非MHE患者, 男17例, 女13例, 年龄35-65岁, 平均52.11岁±4.15岁; 年龄、性别相匹配正常对照组30例, 男15例, 女15例, 年龄36-71岁, 平均53.25岁±5.9岁.

1.2 方法

1.2.1 常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描及磁共振波谱(1H-MRS): 飞利浦3.0T磁共振机, 正交头线圈行头颅T1加权像矢状位及横断位, T2加权像横断位及冠状位扫描. 采用单体素氢质子波谱点分辨

■ 相关报道

Zhang等研究发现, 与正常对照组相比, 肝硬化患者Cho/肌酸(creatine, Cr)及mIns/Cr降低, Glx/Cr增高. mIns/Cr与肝硬化Child-Pugh分级及HE严重程度呈负相关.

表 1 组间磁共振波谱成像代谢物水平比较 (mean ± SD)

分组	Cho/Cr	mIns/Cr	Glx/Cr	NAA/Cr
MHE组	0.746 ± 0.256 ^a	0.333 ± 0.183 ^{ac}	0.954 ± 0.590 ^a	2.362 ± 0.637
非MHE组	0.830 ± 0.171	0.483 ± 0.177	0.636 ± 0.459	1.853 ± 0.273
正常对照组	0.941 ± 0.216	0.523 ± 0.145	0.341 ± 0.143	2.172 ± 0.256

^a $P < 0.05$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$ vs 非MHE组比较. MHE: 轻微型肝性脑病; Cho: 胆碱; mIns: 肌醇; Glx: 谷氨酰胺复合物; NAA: *N*-乙酰天门冬氨酸; Cr: 肌酸.

表 2 肝硬化患者MRS代谢物含量与血氨值相关性比较 (mean ± SD)

代谢物	含量	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Cho/Cr	0.775 ± 0.230	-0.384	0.157
mIns/Cr	0.385 ± 0.192	-0.379	0.164
Glx/Cr	0.844 ± 0.560	0.508	0.053
NAA/Cr	2.186 ± 0.587	0.418	0.121
血氨值	57.266 ± 26.534		

MRS: 磁共振波谱成像; Cho: 胆碱; mIns: 肌醇; Glx: 谷氨酰胺复合物; NAA: *N*-乙酰天门冬氨酸; Cr: 肌酸.

创新亮点

本研究应用我国的共识推荐肝性脑病心理学评分中的数字连接试验-A及数字符号试验均阳性作为MHE的诊断标准, 通过比较肝硬化MHE组、非MHE组及正常对照组组间MRS代谢物探讨MRS用于诊断MHE的意义.

自旋回波波谱序列(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS), 进行左侧顶叶1H-MRS扫描, TR: 2000 ms, TE: shortest, 平均采集次数NSA: 128, VOI: 10 mm × 10 mm × 10 mm.

1.2.2 图像采集: 扫描完成后, 利用飞利浦机器自带软件完成基线校准、信号平均、代谢物识别, 计算Cho(化学位移为3.202-3.228 ppm)、mIns(3.539-3.592 ppm)、Glx(3.748-3.783 ppm)、Cr(3.03 ppm)、NAA(2.001-2.026 ppm)波峰曲线下的面积, 并计算出以Cr为参照的各代谢物波峰下面积的比值, 即Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr、NAA/Cr值.

1.2.3 生化指标: 搜集60例肝硬化患者完成MRS检查前后3 d内的静脉血氨值.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean ± SD表示, MHE组、非MHE肝硬化组、正常对照组间采用方差分析, 检验标准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 将NAA/Cr、Cho/Cr、mIns/Cr、Glx/Cr值与血氨值进行Pearson相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MHE组、非MHE组及正常对照组间代谢物水平的比较 与正常对照组比较, MHE组

Cho/Cr($F = 3.665$, $P < 0.05$)及mIns/Cr($F = 6.578$, $P < 0.05$)显著降低, Glx/Cr($F = 10.561$, $P < 0.001$)明显增高, NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE组比较mIns/Cr($F = 6.578$, $P < 0.05$)降低(表1).

2.2 顶叶MRS各代谢物比值与静脉血氨值相关性 Pearson相关性分析结果显示, 所有肝硬化患者顶叶MRS各参数与血氨值无相关性(表2).

3 讨论

3.1 MRS结果 本研究结果显示与正常对照组相比, MHE组顶叶Cho/Cr及mIns/Cr降低, Glx/Cr增高, NAA/Cr无变化; MHE组与非MHE肝硬化组比较, MHE组mIns/Cr降低, 与以往大多数研究结果一致. MHE发病与多种因素相关, 其中氨中毒学说被广泛接受, 本研究支持氨中毒所致的星形细胞水肿假说. 肝硬化时, 肝脏对氨的代谢能力降低, 发生高氨血症, 脑对氨的摄取增加, 通过血脑屏障脑内血氨浓度增高, 氨在星形细胞内通过谷氨酰胺合成酶合成谷氨酰胺, 是脑内参与氨代谢的唯一途径, 所以血氨浓度增加使星形细胞内谷氨酸盐和谷氨酰胺混合物增加^[11-14], MRS代谢物中Glx/Cr升高; 同时细胞内谷氨酰胺累积, 星形细胞中的谷氨酰胺作为一种较强的有机渗透剂, 具有较强的渗透活性, 细胞外的水转运至细胞内,

应用要点

本研究表明头颅MRS能检测肝硬化患者脑代谢物含量的改变, 对诊断MHE具有一定意义, 且可以通过脑代谢物检测推论肝性脑病发病机制。

星形细胞水肿^[9,15], 为维持细胞内外渗透压平衡, Cho、mIns由细胞内渗出至细胞外, 导致星形细胞中Cho、mIns浓度下降^[16,17], MRS结果Cho/Cr及mIns/Cr降低。关于MRS能否区分MHE患者和非MHE肝硬化患者, 有研究认为MHE组Glx/Cr增高及mIns/Cr降低比非MHE肝硬化组要显著得多, Zhang等^[15]认为mIns/Cr与Child-Pugh分级及肝性脑病严重程度相关。本研究中MHE组和非MHE肝硬化组比较, mIns/Cr明显降低, 与正常对照组相比, MHE组Glx/Cr显著增高($F = 10.561, P < 0.01$), 提示MHE患者的波谱改变中mIns/Cr及Glx/Cr更敏感。本研究与以往研究结果相一致, 显示NAA/Cr值在MHE组、非MHE肝硬化组及正常对照组间差异无统计学意义^[18,19], 即MHE患者只存在胶质细胞功能障碍, 不存在神经元损害及退化, 因此MRS结果中NAA/Cr无变化。

3.2 MRS结果与血氨相关性 本研究中顶叶磁共振波谱代谢物参数与血氨值之间未发现相关性, 与以往大多数研究结果一致。从氨中毒学说理论上推导, 血氨与MRS代谢物参数间可能存在相关性, 实际研究无相关性可能与肝硬化患者发生MHE机制复杂, 氨中毒学说不是唯一发病机制, 且与临床上应用降血氨干预措施等相关。

总之, MRS的检测可以无创检测脑细胞内代谢物水平, 与正常对照组比较, 顶叶Glx/Cr增高, Cho/Cr及mIns/Cr降低, NAA/Cr无变化是在MHE患者脑中观察到的典型波谱学改变, 其中mIns/Cr及Glx/Cr可能是检测MHE患者MRS代谢改变的一个敏感指标。MRS对于MHE的诊断具有重要意义, MRS代谢物参数与血氨值之间无相关性。

4 参考文献

- 1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721 [PMID: 11870389 DOI: 10.1053/jhep.2002.31250]
- 2 Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4984-4991 [PMID: 23946605 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984]

- 3 Mina A, Moran S, Ortiz-Olvera N, Mera R, Uribe M. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Res* 2014; 44: E92-E99 [PMID: 24033755 DOI: 10.1111/hepr.12227]
- 4 Tan HH, Lee GH, Thia KT, Ng HS, Chow WC, Lui HF. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Med J* 2009; 50: 255-260 [PMID: 19352567]
- 5 Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390 [PMID: 20508990 DOI: 10.1007/s10620-010-1249-7]
- 6 Mullen KD, Prakash RK. Management of covert hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 91-93 [PMID: 22321467 DOI: 10.1016/j.cld.2012.01.001]
- 7 Chinese Society of Gastroenterology; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. [Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2013; 21: 641-651 [PMID: 24364073]
- 8 Davison JE, Davies NP, Wilson M, Sun Y, Chakrapani A, McKiernan PJ, Walter JH, Gissen P, Peet AC. MR spectroscopy-based brain metabolite profiling in propionic acidemia: metabolic changes in the basal ganglia during acute decompensation and effect of liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 19 [PMID: 21554693 DOI: 10.1186/1750-1172-6-19]
- 9 Cudalbu C. In vivo studies of brain metabolism in animal models of Hepatic Encephalopathy using ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 167-174 [PMID: 23254563 DOI: 10.1007/s11011-012-9368-9]
- 10 Poveda MJ, Bernabeu A, Concepción L, Roa E, de Madaria E, Zapater P, Pérez-Mateo M, Jover R. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2010; 52: 481-487 [PMID: 20451628 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.260]
- 11 Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, Shonk T, Moats RA. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994; 193: 457-463 [PMID: 7972763 DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972763]
- 12 Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 182: 19-27 [PMID: 1345760 DOI: 10.1148/radiology.182.1.1345760]
- 13 Blei AT. Hepatic encephalopathy in the age of TIPS. *Hepatology* 1994; 20: 249-252 [PMID: 8020895 DOI: 10.1002/hep.1840190619]
- 14 Mardini H, Smith FE, Record CO, Blamire AM. Magnetic resonance quantification of water and metabolites in the brain of cirrhotics following induced hyperammonaemia. *J Hepatol* 2011; 54: 1154-1160 [PMID: 21145802 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.030]
- 15 Zhang LJ, Lu GM, Yin JZ, Qi J. Metabolic changes of anterior cingulate cortex in patients with hepatic

- cirrhosis: A magnetic resonance spectroscopy study. *Hepato Res* 2010; 40: 777-785 [PMID: 20649817 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00681.x]
- 16 Huda A, Guze BH, Thomas A, Bugbee M, Fairbanks L, Strouse T, Fawzy FI. Clinical correlation of neuropsychological tests with ¹H magnetic resonance spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Psychosom Med* 1998; 60: 550-556 [PMID: 9773757]
- 17 Jain L, Sharma BC, Srivastava S, Puri SK, Sharma P, Sarin S. Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1187-1193 [PMID: 23425082 DOI: 10.1111/jgh.12160]
- 18 Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1612-1621 [PMID: 18583413 DOI: 10.3174/ajnr.A1139]
- 19 Foerster BR, Conklin LS, Petrou M, Barker PB, Schwarz KB. Minimal hepatic encephalopathy in children: evaluation with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1610-1613 [PMID: 19509075 DOI: 10.3174/ajnr.A1652]

同行评价

本文探讨了MRS在MHE诊断中的意义, 对MHE及MRS进一步研究有一定价值。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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。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 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。 (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征

庞小林, 孔春雨, 刘泉, 伏欣

■背景资料

慢性乙型肝炎患者常常由于营养不良而多发骨质疏松症, 进而增大慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率。因此如何降低乙型肝炎肝病者骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率是临床研究的重点。

庞小林, 伏欣, 毕节市第三人民医院骨科 贵州省毕节市 551700
孔春雨, 毕节市第一人民医院消化内科 贵州省毕节市 551700
刘泉, 毕节市第三人民医院内科 贵州省毕节市 551700
庞小林, 副主任医师, 主要从事肝病者骨质疏松的研究。
作者贡献分布: 此文主要由庞小林完成; 研究过程由庞小林、孔春雨、伏欣及刘泉操作完成; 试剂的提供和数据分析由庞小林与孔春雨完成; 本论文写作由庞小林完成。
通讯作者: 庞小林, 副主任医师, 551700, 贵州省毕节市七星关区百里杜鹃大道中段, 毕节市第三人民医院骨科。pangxiaolin139@163.com
电话: 0857-8930795
收稿日期: 2015-04-01 修回日期: 2015-04-16
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures

Xiao-Lin Pang, Chun-Yu Kong, Quan Liu, Xin Fu

Xiao-Lin Pang, Xin Fu, Department of Orthopedics, the Third People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Chun-Yu Kong, Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Quan Liu, Department of Internal Medicine, the Third People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, Guizhou Province, China
Correspondence to: Xiao-Lin Pang, Associate Chief Physician, Department of Orthopedics, the Third People's Hospital of Bijie City, Baili Azalea Middle Road, Qixingguan District, Bijie 551700, Guizhou Province, China. pangxiaolin139@163.com
Received: 2015-04-01 Revised: 2015-04-16
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

■同行评议者

管世鹤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽医科大学第二附属医院

Abstract

AIM: To explore the clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral

compression fractures.

METHODS: Three hundred patients with chronic hepatitis B treated from January 2013 to January 2015 at the Third People's Hospital of Bijie City were included in an observation group, and 100 healthy volunteers who underwent a physical examination during the same period were included in a control group. All subjects underwent thoracic and lumbar spine X-ray examination. Diagnostic study of vertebral compression fractures and measurement of bone mineral density were performed.

RESULTS: Stiffness index (SI) was significantly lower in the observation group than in the control group. As the severity of cirrhosis increased, SI decreased. In the observation group, reduced bone mass was noted in 92 cases, osteoporosis in 58 cases, and vertebral compression fractures in 30 cases; the corresponding figures in the control group were 10, 6 and 3, showing significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of vertebral compression fracture gradually increased as the severity of cirrhosis increased. In 30 chronic hepatitis B patients with vertebral compression fractures, a total of 53 fractures were detected, including 23 located in the thoracolumbar segment, 14 thoracic and 16 lumbar, with each patient having an average of 1.77 fractures. Three cases in the control group had four vertebral compression fractures, with one located in the thoracic segment, one lumbar, and two thoracolumbar.

CONCLUSION: SI is significantly lower in

patients with chronic hepatitis B than in normal people. Chronic hepatitis B patients with cirrhosis have a higher incidence of vertebral compression fractures, and as the severity of cirrhosis increases, the incidence increases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Osteoporosis; Vertebral compression fractures

Pang XL, Kong CY, Liu Q, Fu X. Clinical features of chronic hepatitis B patients with osteopathic vertebral compression fractures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2610-2613 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2610.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2610>

摘要

目的: 探究慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征。

方法: 选取2013-01/2015-01贵州省毕节市第三人民医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者300例为观察组, 并选取同期来贵州省毕节市第三人民医院进行健康检查的100例健康志愿者为对照组, 对所有研究对象进行胸腰椎X线片检查, 诊断研究对象的脊椎压缩骨折, 并测量分析其跟骨骨密度。

结果: 慢性乙型肝炎肝病患者患者的跟骨硬度指数(stiffness index, SI)与对照组的SI值差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的SI高于肝硬化A、B、C组患者, 且肝硬化A、B、C组患者的SI逐渐降低。观察组中92例骨量减少, 58例骨质疏松、30例椎体压缩骨折。对照组中10例骨量减少, 6例骨质疏松、3例椎体压缩骨折, 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。肝硬化A、B、C组的椎体压缩骨折发生率逐渐升高。30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折。对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段。

结论: 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 骨质疏松; 椎体压缩骨折

核心提示: 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高。

庞小林, 孔春雨, 刘泉, 伏欣. 慢性乙型肝炎伴骨质疏松性椎体压缩骨折的临床特征. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2610-2613 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2610.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2610>

0 引言

慢性肝病是慢性肝病骨营养障碍的主要并发症, 包括骨量减少、骨软化症和骨质疏松症等^[1]。骨质疏松性椎体压缩骨折多发于老年人且多发病于胸腰椎^[2]。近年来, 人口老龄化的加剧无形中也加大了由骨质疏松引起的骨折的发生率^[3]。骨质疏松性椎体压缩骨折是一种比较常见的骨折类型, 主要表现为胸椎和腰椎部的疼痛以及腰方肌功能的减弱。同时极少数的患者会出现下肢肌肉麻痹, 不全瘫或者截瘫的现象^[4]。临床中对于酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、肝炎性肝病和丙型病毒性肝病等发生骨质疏松的研究报告较多, 但是对于慢性乙型肝炎引起的骨质疏松研究报告较少, 因此本文对研究对象进行胸腰椎X线检查, 对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行了探究。现分析报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-01贵州省毕节市第三人民医院接受治疗的慢性乙型肝炎患者300例为观察组, 并选取同期来贵州省毕节市第三人民医院进行健康检查的100例健康志愿者为对照组。观察组中男180例, 女120例。年龄为30-60岁, 平均年龄为48.3岁±3.8岁。其中有205例慢性乙型肝炎合并肝硬化患者, 95例不伴肝硬化患者。患者病程为2-15年, 平均病程为3.3年±2.9年。采用Child-Pugh分级对肝硬化患者进行分级, 其中69例A级为肝硬化A组、62例B级为肝硬化B组、74例C级为肝硬化C组。对照组中男60例, 女40例。年龄为30-60岁, 平均年龄为45.3岁±2.9岁。各组患者年龄、性别差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

■ 研究前沿

本研究重点对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行探究, 从而为该病的治疗提供参考。

■ 相关报道

慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折的研究在临床中已经有部分报道, 认为慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高。而本研究也对其进行了分析。

创新亮点

本文对慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折进行了分析, 主要从患者的脊椎压缩骨折和跟骨骨密度进行探究, 观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用。

表 1 各组患者跟骨SI值比较

分组	n	SI值
观察组	300	83.99 ± 11.86
肝硬化A组	69	93.78 ± 12.60
肝硬化B组	62	80.26 ± 11.38
肝硬化C组	74	69.84 ± 10.01
对照组	100	98.73 ± 13.19

SI: 硬度指数。

表 2 各组患者骨质疏松、骨量减少、椎体压缩骨折比较 n(%)

分组	n	骨量减少	骨质疏松	椎体压缩骨折
观察组	300	92(30.67)	58(19.33)	30(10.00)
肝硬化A组	69	15(21.74)	12(17.39)	4(5.80)
肝硬化B组	62	34(54.84)	18(29.03)	9(14.52)
肝硬化C组	74	28(37.84)	21(28.38)	12(16.20)
对照组	100	10(10.00)	6(6.00)	3(3.00)

1.2 方法

1.2.1 测定指标: 采用美国GE公司生产的Achilles Express超声骨密度测定仪对研究对象右脚跟骨进行测定, 测定指标包括超声速度(speed of sound, SOS)、宽波段超声衰减(broadband ultrasound attenuation, BUA)和硬度指数(stiffness index, SI), 硬度指数由仪器自定给出。

1.2.2 诊断标准: 使用T值表示硬度指数, T值 = (所测骨密度值-正常年轻人群平均骨密度)/正常年轻人群骨密度的标准差。若患者的骨密度较同性别人群峰值下降1.0-2.5个标准差则为骨量减少, 若下降超过2.5个标准差则为骨质疏松, 据此来对患者的骨密度进行判断。

1.2.3 影像学检查: 使用X线机对研究对象进行胸腰椎X线片检查, 对椎体压缩性骨折进行诊断, 并记录椎体压缩骨折的阶段和部位, 并分析发生骨折的原因。

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析。两组计数结果比较采用t检验, 计量结果比较用χ²检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者跟骨SI值比较 研究结果显示, 慢性乙型肝炎患者的跟骨SI与对照组的SI值差异具有统计学意义(P<0.05)。对照组的SI高于肝硬化A、B、C组患者, 且肝硬化A、B、C组患

者的SI逐渐降低(表1)。

2.2 各组患者骨质疏松、骨量减少、椎体压缩骨折比较 研究结果显示, 观察组中92例骨量减少, 58例骨质疏松、30例椎体压缩骨折。对照组中10例骨量减少, 6例骨质疏松、3例椎体压缩骨折, 比较差异具有统计学意义(P<0.05)。肝硬化A、B、C组的椎体压缩骨折发生率逐渐升高(表2)。

2.3 压缩骨折的数量和部位 研究结果显示, 30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折。对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段。

3 讨论

慢性肝病患者合并肝性骨营养不良的发生率为12%-55%, 其主要表现为骨质疏松, 因此慢性肝病患者骨质疏松骨折的发生率显著高于正常人群^[5,6]。骨质疏松性椎体压缩骨折是由原发性骨质疏松症引起的。骨质疏松症的发生是由于机体骨组织发生钙元素缺失, 从而使骨强度和骨密度都降低, 而脆性增强^[7,8]。当遇到巨大外力时, 极易发生骨折现象, 同时, 由于脊柱是全身上下部的枢纽和力的转折点, 所以此处多发骨折, 即骨质疏松性椎体压缩骨折^[9,10]。除胸腰椎压缩骨折外, 其次患者的腕部、四肢

应用要点

本研究从临床实际的角度出发, 研究慢性乙型肝炎患者骨质疏松性椎体压缩骨折, 进一步阐述慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高。

和髋部等也会发生骨折, 因而患者会长时间卧床、行走困难、驼背畸形、顽固性疼痛, 并会造成肺部感染、血栓、泌尿系统感染、褥疮等, 严重者会危及生命, 对患者的生活质量造成了严重的影响^[11,12].

乙型肝炎肝硬化患者中存在骨破坏过多和骨形成减少两种现象, 进而会引起肝性骨病的发生. 在患者骨形成减弱的过程中125-(OH)₂D₃发挥着主要作用, 白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TNF- β)、IL-6在骨吸收增强的过程中发挥着主要作用^[13]. 同时胰岛素样生长因子1会促进成骨和有丝分裂. 护骨素是一种属于肿瘤坏死因子超家族成员的分泌性糖蛋白, 能够破坏骨细胞的活性和分化^[14]. 本文研究结果显示, 30例慢性乙型肝炎患者中共有53个椎体压缩骨折, 其中23个分布在胸腰段、14个胸段和16个腰段, 平均每个患者有1.77个椎体发生骨折. 对照组中3例椎体压缩骨折有4个椎体骨折, 1个位于胸段、1个腰段、2个胸腰段. 这说明乙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者的骨质疏松发病率较高, 肝脏疾病病程较长的患者骨质疏松的发生率较高, 且在肝脏疾病或病因的严重性与骨质疏松之间没有显著的相关性^[15].

总之, 慢性乙型肝炎患者的硬度指数显著低于对照组, 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折的发生率较高, 且随着肝硬化严重程度的升高骨质疏松性椎体骨折升高.

4 参考文献

- Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 850-858. e1-e4 [PMID: 23375997 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.014]
- Faulkner B. Applying lean management principles to the creation of a postpartum hemorrhage care bundle. *Nurs Womens Health* 2013; 17: 400-411 [PMID: 24138659 DOI: 10.1111/1751-486X.12063]
- Aguilar-Escobar VG, Garrido-Vega P, Godino-Gallego N. [Improving a hospital's supply chain through lean management]. *Rev Calid Asist* 2013;

- 28: 337-344 [PMID: 23850155 DOI: 10.1016/j.jcali.2013.05.003]
- 刘东, 孙远新, 张克非, 史峰军, 王红, 李刚. 微创经皮椎弓根固定联合伤椎椎体成形术治疗中老年骨质疏松性胸腰椎骨折36例. *中国老年学杂志* 2012; 32: 2641-2642
- Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V, Bonser RS, Neil D. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation* 2012; 93: 406-411 [PMID: 22217532 DOI: 10.1097/TP.0b013e318240e984]
- Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I, Prapas N. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 43-46 [PMID: 23020996 DOI: 10.1016/j.jejogrb.2012.09.008]
- 林焱, 余洋, 王向阳, 池永龙, 倪文飞. 经皮后凸成形术治疗不同类型骨质疏松性胸腰椎骨折的疗效分析. *中华创伤杂志* 2012; 28: 993-995
- 许建文, 钟远鸣, 张家立, 李智斐, 韦家鼎, 伊利军, 马显生, 伍亮, 李桂煥, 陈静. 原发性骨质疏松性胸腰椎骨折的中西医结合非手术治疗方案研究. *中国临床新医学* 2012; 5: 1021-1026
- Alline M, Bertrand MM, Colombo PE, Mourregot A, Rouanet P. [Lymph node dissection: what for? From esophagus to rectum: surgical and lymph node related prognostic factors]. *Bull Cancer* 2014; 101: 368-372 [PMID: 24793629 DOI: 10.1684/bdc.2014.1929]
- 陈伟, 李鹏, 陈是煌, 郭志宏. 经皮穿刺球囊扩张椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折. *江苏医药* 2012; 38: 960-961
- 徐学方, 吴冰, 吴天泉, 沈良. 经皮穿刺球囊扩张椎体后凸成形术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折. *浙江中医药大学学报* 2014; 38: 592-594, 597
- 赵宏, 李纯志, 方煜. 80岁以上髋部骨质疏松性骨折的治疗选择. *中国骨质疏松杂志* 2012; 18: 940-943
- Namikawa T, Oki T, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Impact of jejunal pouch interposition reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer on quality of life: short- and long-term consequences. *Am J Surg* 2012; 204: 203-209 [PMID: 22813641 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.035]
- Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argenti L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860-863 [PMID: 19887465 DOI: 10.1093/annonc/mdp508]
- 张强, 成军, 赵昌松, 袁征, 蔡娟, 万钢, 李鑫. 慢性乙型肝炎肝病患者骨质疏松性椎体压缩骨折的调查研究. *颈腰痛杂志* 2013; 34: 441-444

■名词解释

Child-Pugh分级: 是临床上用于对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准, 将患者的腹水、一般状况、血清白蛋白浓度、血清胆红素和凝血酶原时间的状态总分相加, 分数为5-15分, 据此将肝脏储备功能分为A、B、C三级.

■同行评价

本研究出发点新颖, 观察方向明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例

闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳

■背景资料

肝门部胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 其占胆管恶性肿瘤的50%-75%。发病多与胆道寄生虫病、肝胆管结石、胆管囊性扩张病和原发性硬化性胆管炎等多种因素有关。

闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科 贵州省遵义市 563000
 闫鹏展, 主要从事胆管纤维化的研究。
 国家自然科学基金资助项目, No. 81260085
 作者贡献分布: 本文临床资料由涂奎与王芳提供; 由闫鹏展撰写; 赵礼金审核修改。
 通讯作者: 赵礼金, 教授, 563000, 贵州省遵义市大连路201号, 遵义医学院附属医院肝胆胰外科. 386421696@qq.com
 电话: 0852-8608244
 收稿日期: 2015-04-05 修回日期: 2015-04-25
 接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-08

Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases

Peng-Zhan Yan, Li-Jin Zhao, Kui Tu, Fang Wang

Peng-Zhan Yan, Li-Jin Zhao, Kui Tu, Fang Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
 Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260085
 Correspondence to: Li-Jin Zhao, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, 201 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com
 Received: 2015-04-05 Revised: 2015-04-25
 Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the curative effect of surgery in the treatment of hilar cholangiocarcinoma (HC).

METHODS: A retrospective analysis was performed of the clinical data for 41 HC patients treated from October 2007 to March 2010 in Affiliated Hospital of Zunyi Medical College.

RESULTS: In the 41 patients, the incidence of postoperative complications was 36.59%, including incision infection in 2 cases, pulmonary infection in 3 cases, bile leakage in 3 cases, and pleural effusion in 7 cases. After radical resection, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 78.6%, 42.9% and 21.4%, respectively. After palliative resection, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 41.7%, 16.7% and 0.0%, respectively. In the conservative treatment (jaundice control) group, the 1-, 3-, and 5-year survival rates were 25.0%, 8.3% and 0.0%, respectively.

CONCLUSION: Radical resection can obviously improve the survival of HC patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hilar cholangiocarcinoma; Radical resection; Survival rate

Yan PZ, Zhao LJ, Tu K, Wang F. Curative effect of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Analysis of 41 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2614-2618 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2614.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2614>

摘要

目的: 探讨外科手术在肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)治疗中的疗效。

方法: 回顾性分析2007-10/2010-03遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的41例肝门部胆管癌患者的临床资料。

结果: 41例患者术后并发症发生率为36.59%

■同行评议者

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

(15/41). 包括术后切口感染2例, 肺部感染3例, 胆漏3例, 并发胸腹水7例. 根治性切除组术后1、3、5年生存率分别为: 78.6%、42.9%、21.4%, 姑息性手术切除组术后仅为41.7%、16.7%和0.0%, 减黄治疗组术后生存率分别为: 25.0%、8.3%、0.0%.

结论: 根治性手术切除可明显提高肝门部胆管癌患者生存率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝门部胆管癌; 根治性切除; 生存率

核心提示: 根治性切除术对于肝门部胆管癌患者术后延长生存时间有关键性作用, 姑息性切除仍能通过解除梗阻和引流胆汁可提高患者的生活质量.

闫鹏展, 赵礼金, 涂奎, 王芳. 肝门部胆管癌外科治疗及临床疗效分析41例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2614-2618
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2614.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2614>

0 引言

肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)是指位于胆囊管开口以上至左右二级胆管起始部之间的胆管癌^[1]. 肝门部胆管癌由于位置特殊, 且肝门部胆管呈多极分叉状, 在胆管未被肿瘤完全阻塞前常无特异临床表现, 并多以胃病进行治疗, 不易引起患者及外科医生的重视, 故发现时多为晚期, 而普遍认为根治性切除术仍为该病最有效的治疗方法. 但该病手术切除率低, 临床上行根治性切除的患者更为少数, 该疾病一直为胆道外科的难题. 随目前医学影像学的进步, 手术切除率正逐步提高. 现对遵义医学院附属医院2007-10/2010-03收治的41例肝门部胆管癌患者进行回顾性分析, 探讨外科手术对肝门部胆管癌的治疗效果及应用价值, 为临床上治疗肝门部胆管癌提供经验.

1 材料和方法

1.1 材料 2007-10/2010-03遵义医学院附属医院肝胆胰外科收治的41例肝门部胆管癌患者, 共41例, 其中男24例、女17例, 男女比例为1.41:1.00, 年龄在35-73岁, 平均54.7岁. 患者临床表现主要为: 皮肤瘙痒, 无痛

性黄疸, 腹痛, 食欲减退, 陶土样大便, 尿为浓茶样等. 患者出现无痛性黄疸的时间平均约25.7 d. 15例曾在外院误诊为“黄疸型肝炎、慢性胃炎”等. B超检查提示胆管明显扩张者34例, 肝门部占位性病变24例; 计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示全组均有不同程度的胆管扩张, 其中36例肝门部低密度影, 合并胆囊缩小或萎缩23例; 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查38例, 35例提示肝门部软组织肿块影; 14例经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)检查有7例肝外胆管显示为“截断症”. 全组41例均有不同程度的总胆红素升高, 其中15例>360 μmol/L. 肿瘤标志物CA19-9阳性率82.9%(34/41), 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)阳性率26.8%(11/41), CA125阳性率65.9%(26/41); 根据Bismuth-Corlette分型: I型仅7例, 肿瘤仅位于左右肝管汇合处以下; II型10例, 肿瘤已累及到左右肝管汇合部分; III型16例, 肿瘤已累及至一侧次级胆管; IV型8例, 肿瘤已累及至左右肝管及次级胆管.

1.2 方法 本组所有患者均术前利用吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除实验、CT检查及肝功能Child分级综合评估肝脏储备功能和术后剩余肝脏功能体积, 并根据此评估结果制定手术方案, 尽量避免术后发生肝功能衰竭. 手术方式包括根治性切除术、姑息性切除术及经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或ERCP术. 其中根治性切除主要为胆囊切除+肝外胆管切除+根治性淋巴清扫+胆管空肠Roux-en-Y吻合术, 如肿瘤位置较高时还需切除肿瘤附近的肝脏组织, 结合术中快速冰冻决定是否行尾状叶或肝方叶切除、左半肝或右半肝切除, 根据术中肝管的残余情况行肝管空肠Roux-en-Y吻合; 姑息性切除术仅作局部的肿瘤切除, 同时行胆道引流术解除胆道梗阻; 其余以PTCD引流术或ERCP减黄治疗.

2 结果

本组所有患者均行手术治疗, 行肝门部胆管癌根治性手术者14例; 姑息性手术者14例; 其

■ 研究前沿

肝门部胆管癌目前最有效的治疗方式是根治性切除术, 但因其特殊位置和毗邻关系, 最终能够行根治性切除术的患者为少数, 成为了外科临床棘手的问题.

■ 相关报道

目前肝门部胆管癌肿瘤的局部切除或联合半肝及尾状叶切除、肝十二指肠韧带联合腹腔干周围及胰头后方的骨骼化区域淋巴清扫已逐渐成为根治性切除术的规范化步骤.

■创新盘点

联合几种影像学检查的优缺点, 联合多种影像学检查方法综合实验室检查结果进行评估判断, 可提高对肝门部胆管癌的诊断和治疗效果。

余以PTCD引流术或ERCP减黄治疗。术后并发症中切口感染2例、肺部感染3例、胆漏3例、并发胸腹水7例, 全组并发症发生率为36.59%(15/41), 均以保守治疗治愈后出院, 在院期间无死亡病例。根治组及姑息组术后病理结果回示: 高分化腺癌10例、中分化腺癌12例、低分化腺癌6例。本组41例患者38例通过电话获得随访, 随访时限1-5年, 其中根治性切除组14例全部获得随访, 其术后1、3、5年生存率分别为: 78.6%(11/14)、42.9%(6/14)、21.4%(3/14); 姑息性切除组12例获得随访, 其术后生存率分别仅为41.7%、16.0%; 减黄治疗组12例获得随访, 术后生存率分别为: 25.0%(3/12)、8.3%(1/12)、0.0%。

3 讨论

HC是胆管癌中最常见的类型, 占肝外胆管肿瘤总数的58%-75%^[2]。其发病率近年有上升趋势, 成为肝胆系统常见肿瘤之一。由于其特殊位置和毗邻关系, 明确诊断后如不进行及时有效治疗, 其生存率一般为6 mo左右。由于其血液供应较差, 且对化疗、放疗不敏感, 故目前首选的治疗方法为根治性手术, 也是治愈本病的唯一希望^[3]。对HC患者进行有针对性的术前评估, 可在术前准确的对肿瘤能否切除进行判断。HC的术前评估包括影像学检查及全身情况, 影像学检查一般为B超、CT平扫+增强、MRI+MRCP、ERCP等。超声对肿瘤已累及门静脉和肝脏实质的程度评价较好, 有报道^[4]其对门静脉受侵犯判断的敏感度为86%-93%, 故可作为HC筛查的首选方法; 高分辨率CT可在门静脉期重建图像后准确地显示肝内外胆管扩张的程度、胆管壁厚度及周围解剖学关系。并可清晰的显示肿瘤对周围组织的侵袭程度^[5], CT可作为HC术前评估能否切除的主要影像学手段; MRI+MRCP是较好的无创性检查^[6], 即能通过胆道成像方法完整的显示胆管系统, 又能准确地对HC进行分型, 观察肿瘤的大小以及侵犯周围组织的程度和范围, 可为手术方式和设计提供有意义的依据, 是较好的术前评估检查方式; ERCP是我国常用检查方法, 但由于是有创性检查, 现已逐渐被高分辨率CT和MRCP取代。对于HC的诊断和影像学评估不能简单地以一种检查方法, 应是掌握以上几种影像学检查的优缺点, 联合多种影像学检查

查方法综合实验室检查结果进行评估判断, 才更利于对HC的诊断和治疗。

肝门部胆管癌目前主要的外科治疗方法包括肿瘤切除术、引流减黄术等。肿瘤切除又分为根治性切除和姑息性切除。随目前手术技术的提高与成熟, HC的手术切除率较前明显提高, 甚至部分肿瘤已累及至左右肝管或次级胆管的患者获得了根治性切除的机会^[7]。Bismuth-Corlette分型为HC的手术方式提供了很好的指导性的依据, 对估计肿瘤切除的可能性至关重要。一般认为I型、II型和III型都是可切除的, IV型应根据肿块所浸润的范围及患者全身状况决定是否行手术治疗, 力争提高患者的生命质量及生命长度。文献报道^[8]肿瘤浸润范围<10 mm、胆管手术切缘距肿瘤距离>5 mm时通常无吻合口复发。当双侧二级胆管均受累、门静脉主干受累或肿瘤对侧肝动脉受累时, 肿瘤无法切除的可能性较大, 但能否切除肿瘤最终需根据手术探查的结果决定。目前根据Bismuth-Corlette分型, 较认可的根治性手术方式为: Bismuth I型主要进行肿瘤的局部切除术和肝十二指肠韧带骨骼化; Bismuth II型除肿瘤的局部切除外, 需联合尾状叶切除甚至肝叶切除; Bismuth III型在肿瘤局部切除的基础上需联合患侧半肝切除加全尾状叶切除; Bismuth IV型虽手术机会较小, 如能手术切除, 常联合内侧肝段切除+尾状叶切除, 以此尽量达到根治性切除。对于侵犯肝动脉或门静脉的患者可行肝动脉或门静脉重建术^[9]。本组I型仅7例、II型10例、III型16例、IV型8例, 其中Bismuth I型中行根治性切除术者为4例(57.1%), II型中根治性切除者4例(40%), III型中根治性切除者5例(31.3%)及IV型行根治性切除者1例(12.5%), 一定程度上反映出Bismuth-Corlette分型和根治性切除率成递减关系, 而I型根治性切除率最高, IV型根治性切除率最低。

本组41例病例中行手术肿瘤切除术者26例, 其中根治性肿瘤切除术14例, 姑息性切除术14例, 其余13例均行PTCD引流术或逆行胰胆管造影减黄治疗。目前肝门部胆管癌肿瘤的局部切除或联合半肝及尾状叶切除、肝十二指肠韧带联合腹腔干周围及胰头后方的骨骼化区域淋巴结清扫已逐渐成为根治性切除术的规范步骤^[10,11]。根治性切除术的范围取决于HC的临床分型、肿瘤浸润的范围、瘤体的大

■应用要点

肝门部胆管癌手术能够R0切除是影响患者远期生存率的关键点, 结合术中快速冰冻尽量达到阴性手术切缘, 但同时应防止术后发生肝功能衰竭, 这对患者的术后生存时间有重要意义。

小和有无血管及神经侵犯. 未能手术切除者可
行PTCD引流术或ERCP减黄治疗, 但治疗效果
有限(本组减黄治疗组共13例, 12例获得随访,
其1、3、5年生存率仅为25.0%、8.3%、0%).
HC手术能够R0切除是影响患者远期生存率的
关键点^[12]. 为达到R0切除, 常需要扩大手术的
切除范围, 并结合术中冰冻切片可来证实当前
切缘有无癌细胞残留. 肝门部胆管癌多有尾状
叶浸润, 侵犯汇合部或左、右肝管者均须切除
尾状叶, 并被认为是否合并尾状叶切除是影响
肝门部胆管癌患者长期生存的主要相关因素
之一^[13]. 但扩大手术范围相应的手术风险也将
增大, 且并发症多. Sakamoto等^[14]通过研究发
现肝门部胆管癌切除标本黏膜浸润长度通常
<10 mm, 认为手术切缘肿瘤边缘>5 mm是较
适宜的. 陈孝平等^[15]认为较大范围肝切除未能
提高术后的长期生存率, 且易导致较高的并发
症发生, 按照肿瘤外科学原则, 仅是距肿瘤边
缘>10 mm将胆管及邻近肝脏组织切除, 能够
获得阴性手术切缘, 即可达到根治目的. 以此
提出的“肝门部胆管癌根治术切除范围的合
理选择”, 有一定临床应用的参考价值. 但我们
发现实际临床上为防止术后发生肝功能衰竭常
无法使手术切缘达到肿瘤边缘>10 mm, 故应
术前进行有效的肝脏储备功能评估和术后剩余
肝脏功能体积的评估, 最终根据术中情况决定
手术切缘的范围及手术方式. 本组行肝门部胆
管癌根治性切除术患者的术后1、3、5年生
存率分别为78.6%、42.9%、21.4%, 姑息性手
术切除组术后仅为41.7%、16.7%和0.0%, 减
黄治疗组术后生存率分别为: 25.0%、8.3%、
0.0%, 由此可见根治性切除术对于HC患者术
后延长生存时间有关键性作用, 姑息性切除
提高患者的生存率效果并不显著, 但也不能
否认其解除梗阻和引流胆汁可提高患者的生
活质量. 本组研究结果显示姑息性切除组较
减黄治疗组仍可提高患者生存率. 如未能行
根治性切除, 可行姑息性手术切除并解除胆
管梗阻, 改善患者肝功能, 仍能延长患者生
存时间.

总之, 肝门部胆管癌的治疗方法仍建议手
术根治性切除, 且能否进行根治性切除直接
影响患者术后生存时间. 目前肝门部胆管癌
的根治性切除率及5年生存率仍较低, 也是
肝胆外科的难点之一, 但相信随着外科技术
的不断提

高和影像学技术的进步, 肝门部胆管癌的手
术切除率将不断提高, 其患者术后生存率及
生活质量也将会明显提高.

4 参考文献

- Figueras J, Llado L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Jaurrieta E. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 786-794 [PMID: 11084070 DOI: 10.1053/jlts.2000.18507]
- 周宁新, 黄志强. 肝外胆道癌全国调查1098例分析. *中华外科杂志* 1990; 28: 516-520
- Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 463-468 [PMID: 17909714 DOI: 10.1007/s00534-006-1195-0]
- Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, Bipat S, Stoker J, Van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: 1255-1262 [PMID: 22919007]
- Xia Y, Pan G, Xue F, Geng C. Reconstruction of the portal vein with 64-slice spiral CT of bile duct obstruction. *Exp Ther Med* 2013; 6: 401-406 [PMID: 24137197]
- 沈浮, 陆建平. 肝门部胆管癌的MRI诊断. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 196-199
- Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, Tanaka E, Miyamoto M, Matsumoto J, Kato K, Shichinohe T. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 56-61 [PMID: 23461754 DOI: 10.1111/hpb.12067]
- 周光文. 肝门胆管癌根治性手术中应关注的若干问题. *国际外科学杂志* 2011; 38: 293-295
- Hemming AW, Kim RD, Mekeel KL, Fujita S, Reed AI, Foley DP, Howard RJ. Portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2006; 72: 599-604; discussion 604-605 [PMID: 16875081]
- Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 693-699; discussion 699-702 [PMID: 15849505]
- 周宁新, 黄志强, 张文智, 黄晓强, 王敏, 刘荣, 纪文斌, 肖梅, 孟翔飞. 402例肝门部胆管癌临床分型、手术方式与远期疗效的综合分析. *中华外科杂志* 2006; 44: 1599-1603
- Schiffman SC, Reuter NP, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Overall survival perihilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 91-96 [PMID: 21815152 DOI: 10.1002/jso.22054]
- 赵浩亮, 魏志刚, 贺志峰, 刘建生, 赵瑛, 鲍民生. Bismuth-Corlette I, II型肝门部胆管癌的外科治疗. *中华外科杂志* 2009; 47: 1145-1147
- Sakamoto Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Ojima H, Sano T, Yamamoto J, Kosuge T. Surgical

■名词解释

剩余肝脏功能体积: 指在肝切除术后肝脏所剩余的有功能的体积, 术前进行准确且全面的评估可以预测患者所能耐受的最大肝切量, 从而指导手术的方式以及提高手术的安全性.

■ 同行评价

本文回顾41例肝门胆管癌的治疗及随访。肝门胆管癌是临床难题和挑战, 本文有较高的临床意义。

management of infrahilar/suprapancreatic cholangiocarcinoma: an analysis of the surgical procedures, surgical margins, and survivals of 77 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 335-343

15

[PMID: 19902311 DOI: 10.1007/s11605-009-1072-7] 陈孝平, 黄志勇, 陈义发, 张必翔, 张志伟, 张万广, 梅斌, 朱鹏, 张伟. 肝门部胆管癌根治术肝合理切除范围的合理选择. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 8-9

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审阅过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (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。

2 稿件修改

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

3 版权

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

三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用

李江海, 王宏星

李江海, 无锡市第三人民医院普外科 江苏省无锡市 214041

王宏星, 无锡市第三人民医院临床营养科 江苏省无锡市 214041

李江海, 主治医师, 主要从事普外科方面的研究。

作者贡献分布: 李江海负责论文研究的设计、论文写作以及实验研究; 王宏星负责资料收集, 文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 李江海, 主治医师, 214041, 江苏省无锡市北塘区兴源北路585号, 无锡市第三人民医院普外科。

lijianghai0931@126.com

电话: 0510-82607391

收稿日期: 2015-04-02 修回日期: 2015-04-21

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury

Jiang-Hai Li, Hong-Xing Wang

Jiang-Hai Li, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China

Hong-Xing Wang, Department of Clinical Nutrition, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jiang-Hai Li, Attending Physician, Department of General Surgery, the Third People's Hospital of Wuxi City, 585 Xingyuan North Road, Beitang District, Wuxi 214041, Jiangsu Province, China. lijianghai0931@126.com

Received: 2015-04-02 Revised: 2015-04-21

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of the usage of glutathione, Dachengqi decoction and omega-3 polyunsaturated fatty acid in acute biliary pancreatitis (ABP) patients with liver injury.

METHODS: Seventy-one hospitalized

patients were randomly divided into either a control group ($n = 35$) or a study group ($n = 36$). All patients received routine treatments which included oxygen uptake, fasting, gastrointestinal decompression, inhibition of pancreatic secretion and pancreatic enzyme activity, regulation of fluid, electrolytes and acid-base balance, use of antibiotics, and protecting the function of major organs. The two groups were both given parenteral nutrition with an energy of 20-25 kcal/(kg·d), a ratio of nitrogen to calorie of 1:(156.25-178.57), and a ratio of carbohydrate to fat of (50-60%):(40-50%). Fat was supported by 20% medium chain/long chain triglycerides in the control group, and by omega-3 polyunsaturated fatty acids in the study group. Meanwhile, glutathione (1200 mg/d) and Dachengqi decoction were used in the study group. Indexes of liver function, inflammatory factors and oxidative stress injury were compared for the two groups.

RESULTS: There was a significant difference in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), triglyceride (TG), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-2, IL-6, superoxide dismutase (SOD) and methane dicarboxylic aldehyde (MDA) between the two groups ($P < 0.05$), all of which favored the study group.

CONCLUSION: During nutrition treatment of ABP, preventing liver injury is very important. Glutathione combined with omega-3 polyunsaturated fatty acid and Dachengqi decoction can improve liver function, inflammatory

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是较常见的重症消化系统疾病, 其中在中国以胆源性较多见, 发病急, 进展迅速, 易并发多器官功能衰竭(包括肝损害), 重症胰腺炎死亡率高。禁食, 采用全胃肠外营养(total parenteral nutrition)是基本治疗手段之一。随着对胰腺炎疾病认识不断深入, 采用中西医结合治疗取得良好效果, 有效地提高治愈率, 降低死亡率, 具有积极的应用价值。

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■ 研究前沿

急性重症胰腺炎由原来主张手术转为非手术治疗为主, 但患者腹胀现象严重, 带来毒素吸收、细菌移位、腹腔间隔室综合征等一系列难题。服用大承气汤攻下通便, 减轻腹胀积便, 效果显著。但多器官功能衰竭特别是肝衰竭是难治的重症, 死亡率极高, 是今后相当长时间内亟需解决的难题。

factors and oxidative stress injury, and thereby reduce the incidence rate of liver injury in ABP patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute biliary pancreatitis; Nutrition support; Liver disease; Glutathione; Dachengqi decoction; Omega-3 polyunsaturated fatty acid

Li JH, Wang HX. Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2619-2623
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2619.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2619>

摘要

目的: 研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合 ω -3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的作用。

方法: 将71例经过筛选符合要求急性胆源性胰腺炎住院患者按照随机数字表法随机分为对照组($n = 35$)和研究组($n = 36$), 所有患者入院后均予常规综合治疗, 包括吸氧、禁食、胃肠减压、抑制胰腺分泌及胰酶活性、抑制胃酸分泌、维持水电解质酸碱平衡、抗感染、维护重要脏器功能。两组均按照20-25 kcal/(kg·d)供应肠外营养支持, 氮热比为1 : (156.25-178.57), 非蛋白热量中糖脂比(50%-60%) : (40%-50%), 对照组采用中/长链脂肪乳注射液, 研究组采用 ω -3鱼油脂肪乳注射液, 研究组同时联合还原型谷胱甘肽注射粉末1200 mg+100 mL氯化钠溶液每日1次静脉滴注以及大承气汤每日100 mL鼻空肠管滴注。于入院时及第10天观察两组肝功能、氧化应激损伤指标、炎症指标等变化情况。

结果: 两组患者第10天丙氨酸转移酶、天冬氨酸转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、血清总胆红素、直接胆红素、血清甘油三酯等肝功能指标、肿瘤坏死因子 α 、白介素(interleukin, IL)-2、IL-6等炎症指标及超氧化物歧化酶活性及丙二醛等氧化应激损伤指标与入院时变化差值比较, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$; 研究组情况各指标相对较好。

结论: 在急性胆源性胰腺炎营养支持中, 预防肝损害的发生是一项十分重要的工作; 还原型谷胱甘肽联合 ω -3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎

症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低急性胆源性胰腺炎伴肝损害的发生率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胆源性胰腺炎; 营养支持; 肝损害; 还原型谷胱甘肽; 大承气汤; ω -3鱼油脂肪乳

核心提示: 还原型谷胱甘肽联合 ω -3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低急性胆源性胰腺炎伴肝损害的发生率。

李江海, 王宏星. 三联营养支持在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2619-2623
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2619.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2619>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)致肝功能损害临床较为多见, 而急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)较非胆源性AP对肝脏的损害可能更为严重^[1]; 并且, AP治疗往往采用禁食和肠外营养支持, 也容易引起肝损害。ABP一旦合并肝功能损害, 病情往往较重, 恢复时间长, 甚至可作为增加AP病死率的一项独立危险因素, 且目前对此类肝损害尚无特效治疗。因此, 合理进行早期营养支持, 从中发现一些针对ABP伴肝损害有积极治疗意义的营养支持措施, 研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合 ω -3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗ABP伴肝损害中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2014-01无锡市第三人民医院普外科收治的ABP轻症患者71例, 按照入院先后顺序以随机数字表法分为研究组($n = 36$)和对照组($n = 35$)。所有患者均符合入选患者参照中华医学会外科学分会胰腺学组ABP诊治原则草案诊断标准^[2]: (1)急性上腹部疼痛伴恶心呕吐和腹胀; (2)上腹部压痛和反跳痛; (3)血清、尿淀粉酶升高至正常值的3倍以上, 血脂酶升高至正常值的3倍以上; (4)肝功能检查提示丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma

■ 相关报道

AP是启动胰腺自身消化的严重的全身炎症反应性疾病, 激活和释放大量炎症介质和细胞因子。针对此情况国内外采取血液滤过特别是持续静脉-静脉血液滤过(CVVH)。生大黄除导泻作用外, 还有抑制胰酶活性, 减少炎症因子及氧自由基释放, 抑制血管通透性等作用。

表 1 两组患者的一般情况 (mean ± SD)

分组	n	性别(男/女)	年龄(岁)	发病时间(h)	APACHE II 评分(分)	血清胰淀粉酶(U/L)
研究组	36	21/15	49.2 ± 11.9	5.1 ± 3.8	5.4 ± 2.1	351.7 ± 67.1
对照组	35	20/15	49.0 ± 12.3	5.2 ± 3.5	5.2 ± 2.4	358.2 ± 68.8
t/χ ² 值		1.95	1.58	1.84	1.69	2.02
P值		0.39	0.75	0.44	0.71	0.31

APACHE II: 急性生理及慢性健康评分 II.

glutamyl transpeptidase, GGT)增高和/或胆红素增高; (5)超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查提示胆管扩张和/或胆管结石和/或胆囊结石等胆道系统疾病. 胰腺炎的严重程度诊断参照急性生理及慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 的标准, 其中轻型胰腺炎的 APACHE II 评分 < 8 分^[3]. 入组标准: (1)符合 ABP 诊断标准; (2)APACHE II 评分 < 8 分; (3)暂时排除同时存在其他临床疾病及重要并发症; (4)暂时予以非手术治疗者. 排除标准: (1)其他原因(酒精性、高血脂、高血钙等)引起的胰腺炎; (2)合并严重的心肺或肾功能不全者; (3)APACHE II 评分 > 8 分的重症患者; (4)决定即将予以手术治疗患者. 两组患者在性别、年龄、发病时间、APACHE II 评分、血清胰淀粉酶水平(碘-淀粉比色法)等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1).

中/长链脂肪乳注射液(商品名力保肪宁, 德国贝朗医疗有限公司生产); ω-3 鱼油脂肪乳注射液(商品名力文, 华瑞制药有限公司生产); 还原型谷胱甘肽注射粉末(商品名阿拓莫兰, 重庆药友制药有限责任公司生产); 酶联免疫法测定试剂盒由上海亚都生物技术有限公司提供; 氧化应激损伤指标检测采用武汉博士德公司生产的试剂盒.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 一般治疗方案: 71 例患者入院后均给予积极的常规综合治疗, 包括吸氧、禁食、胃肠减压、抑制胰腺分泌及胰酶活性、抑制胃酸分泌、维持水电解质酸碱平衡、抗感染、维护重要脏器功能.

营养相关支持方案: 两组患者早期均采用肠外营养治疗, 肠外营养支持标准遵照中

华医学会肠外与肠内营养分会制订的《临床肠外与肠内营养指南 2008》^[4], 按照应激初期予以 20-25 kcal/(kg·d) 供应, 氮热比为 1 : (156.25-178.57), 非蛋白热量中糖脂比: (50%-60%) : (40%-50%), 碳水化合物供应有一半以上来源于转化糖或者果糖注射液; 对照组采用 20% 中/长链脂肪乳注射液, 研究组采用 20% ω-3 鱼油脂肪乳注射液联合还原型谷胱甘肽注射粉末(600 mg/支, 使用时 1200 mg+100 mL 氯化钠溶液静脉滴注, 1 次/d).

研究组入院时即在内镜下置入鼻肠管, 并确保鼻肠管置入 Treitz 韧带下方 30 cm 空肠内, 并行胃肠减压, 最初滴注生理盐水或 5% 葡萄糖, 若无不适, 使用大承气汤滴注. 大承气汤拟方及使用要求如下: 大黄 12 g、厚朴 15 g、枳实 12 g、芒硝 9 g, 由无锡市第三人民医院中药制剂室按照要求煎制, 每次 100 mL, 注入鼻肠管, 1 次/12 h, 观察效果维持以轻度腹泻 1 d 不超过 3-4 次为宜.

1.2.2 检测指标: 于入院时及第 10 天观察两组肝功能、氧化应激损伤指标、炎症指标等变化情况.

肝功能诸项指标检测: 清晨采集患者静脉血 5 mL 于真空采血管(5 mL 带抗凝剂肝素钠)内, 采用日立 7180 全自动生化分析仪检测分离血清 AST、ALT、ALP、GGT、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、血清甘油三酯(triglyceride, TG)等.

炎症因子指标的检测: 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-2 和 IL-6 测定采用酶联免疫法测定, 操作均严格按照说明书由专人进行.

氧化应激损伤指标检测: 清晨采集静脉血 2 mL 注入含 0.2 mL 3.8% 枸橼酸钠的抗凝管内离心分离提取血清用酶法和化学法分别检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde,

■ 创新盘点

ω-3 鱼油脂肪乳补充长链 ω-3 脂肪酸, 特别是二十碳五烯酸与二十二碳六烯酸, 其中二十二碳六烯酸是膜磷脂结构中重要的组成成分, 二十碳五烯酸则是二十烷类(如前列腺素、血栓烷、白介素及其他脂类介质)合成的前体物质, 增加二十碳五烯酸衍生的介质类物质的合成能够促进抗凝和抗炎作用, 调节免疫系统.

应用要点

AP早期在禁食、全胃肠外营养基础上通过鼻饲大承气汤, 结合腹部外敷芒硝, 有效减轻腹胀, 亦可应用清胰汤鼻饲, 取得相类似的效果, 证明祖国传统中医中药具有独特的疗效, 并期待进一步发掘光大。

表 2 两组患者肝功能、炎症指标及氧化应激损伤指标情况 (mean ± SD)

指标	研究组(<i>n</i> = 36)			对照组(<i>n</i> = 35)		
	入院时	第10天	差值	入院时	第10天	差值
AST(U/L)	73.6 ± 12.4 ^a	51.9 ± 23.8	22.4 ± 10.4 ^c	75.1 ± 13.3 ^a	60.4 ± 30.1	12.5 ± 7.9
ALT(U/L)	79.2 ± 20.2 ^a	49.3 ± 20.2	29.3 ± 13.9 ^c	80.1 ± 21.0 ^a	53.9 ± 16.6	24.6 ± 12.2
ALP(U/L)	89.3 ± 35.9 ^a	39.4 ± 10.0	41.7 ± 20.5 ^c	91.4 ± 34.2 ^a	52.2 ± 21.4	33.4 ± 21.8
GGT(U/L)	45.9 ± 19.5 ^a	29.8 ± 13.3	19.9 ± 10.7 ^c	45.0 ± 21.5 ^a	36.3 ± 19.0	14.2 ± 6.9
TB(μmol/L)	38.9 ± 15.8 ^a	20.0 ± 15.6	20.1 ± 9.7 ^c	38.2 ± 16.6 ^a	29.5 ± 15.9	12.7 ± 10.1
DB(μmol/L)	22.7 ± 11.5 ^a	9.4 ± 3.9	14.9 ± 7.1 ^c	23.4 ± 11.3 ^a	16.7 ± 11.2	7.8 ± 3.6
TG(μmol/L)	2.93 ± 0.55 ^a	1.71 ± 0.69	1.06 ± 0.81 ^c	2.98 ± 0.60 ^a	2.34 ± 1.07	0.55 ± 0.37
TNF-α(μg/mL)	3.98 ± 1.49 ^a	2.25 ± 1.75	1.51 ± 0.94 ^c	3.91 ± 1.82 ^a	2.92 ± 1.37	0.93 ± 0.35
IL-2(μg/mL)	18.9 ± 6.0 ^a	8.0 ± 4.2	9.9 ± 6.0 ^c	18.2 ± 6.5 ^a	13.3 ± 3.1	5.3 ± 2.7
IL-6(μg/mL)	46.7 ± 7.9 ^a	33.7 ± 5.1	13.9 ± 10.4 ^c	46.5 ± 8.3 ^a	41.1 ± 4.2	7.0 ± 5.1
SOD活性(nU/mL)	279.9 ± 29.8 ^a	501.4 ± 73.5	300.1 ± 187.7 ^c	283.1 ± 31.1 ^a	394.5 ± 100.9	134.4 ± 103.2
MDA(nmol/L)	5.69 ± 0.57 ^a	2.33 ± 0.34	3.45 ± 1.93 ^c	5.70 ± 0.55 ^a	3.57 ± 0.72	2.18 ± 1.06

^a*P* < 0.05 vs 同组同指标第10天; ^c*P* < 0.05 vs 对照组同指标改善差值。ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 血清甘油三酯; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-2: 白介素2; IL-6: 白介素6; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛。

表 3 两组患者肝功能、炎症指标及氧化应激损伤指标差值情况比较 (mean ± SD)

指标	研究组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	36	35		
AST(U/L)	22.4 ± 10.4	12.5 ± 7.9	10.82	0.03
ALT(U/L)	29.3 ± 13.9	24.6 ± 12.2	6.79	0.04
ALP(U/L)	41.7 ± 20.5	33.4 ± 21.8	11.47	0.03
GGT(U/L)	19.9 ± 10.7	14.2 ± 6.9	13.96	0.02
TB(μmmol/L)	20.1 ± 9.7	12.7 ± 10.1	17.44	0.01
DB(μmmol/L)	14.9 ± 7.1	7.8 ± 3.6	19.49	0.01
TG(μmmol/L)	1.06 ± 0.81	0.55 ± 0.37	16.32	0.01
TNF-α(μg/mL)	1.51 ± 0.94	0.93 ± 0.35	13.79	0.02
IL-2(μg/mL)	9.9 ± 6.0	5.3 ± 2.7	11.08	0.03
IL-6(μg/mL)	13.9 ± 10.4	7.0 ± 5.1	13.94	0.02
SOD活性(nU/mL)	300.1 ± 187.7	134.4 ± 103.2	21.15	0.00
MDA(mmol/L)	3.45 ± 1.93	2.18 ± 1.06	9.01	0.03

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 血清甘油三酯; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-2: 白介素2; IL-6: 白介素6; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛。

MDA)含量, 严格按照试剂盒的使用说明进行测试。

统计学处理 采用SPSS13.0分析, 数值变量mean ± SD表示, 采用*t*检验, 率的比较采用χ²检验。检验水平α = 0.05。P < 0.05为差异有统计学意义。

TB、DB、TG等肝功能指标, TNF-α、IL-2、IL-6等炎症指标, SOD活性及MDA等氧化应激损伤指标与入院时变化差值比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05); 研究组情况各指标相对较好, 各指标改善度(差值)显著高于对照组(均*P* < 0.05)(表2, 3)。

2 结果

两组患者第10天AST、ALT、ALP、GGT、

3 结论

AP并肝损害中, 胆源性多于非胆源性AP。ABP

引起的肝脏损害机制复杂, 多项研究证明其中部分原因如下: (1)AP时从炎症胰腺组织内大量释放出各种酶, 和自身活化代谢产物, 通过静脉回流入肝脏, 造成肝功能损害^[1]; (2)AP时周围血管中血管活性多肽类物质浓度升高, 使肝内血管扩张和肝窦充血, 延缓肝血流, 导致肝脏血流量明显下降, 使肝细胞缺氧受损^[5]; (3)胆系疾病时胆管压力增高, 胆红素、胆汁酸在肝内淤积引起肝细胞内胆红素沉积, 使肝细胞变性坏死^[6]; (4)内毒素的作用; (5)AP时可释放过量的细胞因子, 如TNF- α 、IL-1和IL-6等间接地损害肝细胞摄取胆红素和毛细胆管分泌胆盐, 可导致严重的肝细胞损害, 同时通过影响肝脏微循环引起肝损害^[7]; (6)AP产生的氧自由基能改变肝细胞内蛋白、脱氧核糖核酸结构及功能, 增加蛋白质对水解酶的敏感性, 造成肝损害^[8,9]。

研究^[10]显示, 还原型谷胱甘肽可明显降低全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)患者ALT、ALP、GGT、TB。根据研究情况估计还原型谷胱甘肽的保肝机制大概如下: (1)通过补充外源性还原型谷胱甘肽, 清除危重患者体内过多的自由基, 使肝细胞免受自由基的损害; (2)还原型谷胱甘肽能激活体内多种酶, 如巯基(-SH)酶等, 促进TPN中糖类、脂肪和蛋白质等代谢, 减少肝损害; (3)还原型谷胱甘肽可参与胆红素的代谢, 促进其与葡萄糖醛酸结合成结合型胆红素, 减轻胆汁淤积^[11,12]。大承气汤是中医通里攻下法常用汤剂, 可以很好地减轻肠道菌群易位及内毒素血症^[13,14]。马麟等^[15]诸多学者研究显示, ω -3鱼油脂肪乳可以很好的改善肝功能诸项指标以及减轻胆汁淤积等情况。本研究在通过在ABP营养支持中联合应用还原型谷胱甘肽、大承气汤、 ω -3鱼油脂肪乳, 可以发现能够较好地改善肝功能、炎性指标及氧化应激损伤指标, 给肝损害的防治工作带来积极意义。

总之, 在ABP营养支持中, 预防肝损害的发生是一项十分重要的工作。还原型谷胱甘肽联合 ω -3鱼油脂肪乳结构脂肪乳及大承气汤灌肠能很好改善肝功能和炎症反应及氧化应激损伤, 从而能更好地降低ABP伴肝损害的发生率, 应该引起临床重视并通过实践进一步得出更为完善的实践结论与实践方案。

4 参考文献

- 1 刘明森. 54例急性胰腺炎患者肝脏损害临床分析. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 114-115
- 2 杜慎华. 急性胆源性胰腺炎两种外科治疗方法的疗效对比. 中国老年学杂志 2012; 32: 250-252
- 3 Zhou Y, Zhang X, Zhang X, Guo Y, Lu W, Li J, Li Z. ERCP in acute cholangitis during third trimester of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 981-984 [PMID: 23425808 DOI: 10.5754/hge121258]
- 4 中华医学会. 临床肠外与肠内营养指南(2008). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 65-68
- 5 夏正新, 任一鸣, 朱彩红, 沈叶怡. 急性胰腺炎并发肝损害的临床研究. 华夏医学 2013; 26: 21-23
- 6 陈佩. 急性胰腺炎并肝功能损伤的临床观察. 临床医学 2013; 33: 42-43
- 7 张晓华, 李兆申, 许国铭, 屠振兴. 急性胰腺炎肝脏损伤的表现及其发病机制的研究进展. 第二军医大学学报 2003; 24: 1143-1145
- 8 温冰, 孙继奎, 李洁. 急性胰腺炎肝功能损害37例. 临床消化病杂志 2006; 18: 104-105
- 9 薛惠平, 卞勇, 沈健. 急性胰腺炎肝功能损害临床分析. 诊断学理论与实践 2006; 5: 44-47
- 10 Wu J, Hong L, Cai W, Tang Q, Shi C. Glutamine attenuates TPN-associated liver injury in infant rabbits. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 601-606 [PMID: 17103191 DOI: 10.1007/s00431-006-0294-x]
- 11 Daskalov M, Minchev D, Bosnev V, Nikolova N. [Radionuclide study of disorders of esophageal motility in patients with diabetic polyneuropathy]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91: 35-37 [PMID: 1650092]
- 12 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134: 489-492 [PMID: 14988435]
- 13 赵佳芬, 胡东胜, 王春妍. 大承气汤实验研究进展. 河南中医 2014; 34: 29-31
- 14 高洪刚. 中西医结合治疗急性胰腺炎的研究进展. 实用临床医学 2013; 14: 126-128
- 15 马麟, 姜晶, 刘入铭, 王权, 所剑, 曹雪源. 鱼油脂肪乳减轻全胃肠外营养引起的肝损害. 世界华人消化杂志 2014; 22: 423-428

同符评价

本研究还原型谷胱甘肽、大承气汤联合 ω -3鱼油脂肪乳联合营养支持方案在治疗急性胆源性胰腺炎伴肝损害中的作用, 有一定的创新性、科学意义和临床应用价值。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用

王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明

■背景资料

随着微创技术的发展, 腹腔镜直视下手术在临床得到了广泛开展, 但腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD)操作困难极大, 切除和重建部分都十分艰难, 因此, 行微创术式能否降低患者并发症发生率仍存在较大争议。

王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明, 皖南医学院弋矶山医院普外科 安徽省芜湖市 241000

王俊峰, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的微创治疗及研究。

作者贡献分布: 此课题由王小明与王俊峰设计; 研究过程由王小明、韩婷、黄曦及王俊峰等完成; 数据分析与临床资料整理由王俊峰与韩婷完成; 论文写作由王俊峰完成。

通讯作者: 王小明, 主任医师, 硕士生导师, 241000, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路2号, 皖南医学院弋矶山医院普外科。

942589602@qq.com

电话: 0553-5739750

收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-06-08

Application value of laparoscopic pancreaticoduodenectomy

Jun-Feng Wang, Xi Huang, Ting Han, Xiao-Ming Wang

Jun-Feng Wang, Xi Huang, Ting Han, Xiao-Ming Wang, Department of General Surgery, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China

Correspondence to: Xiao-Ming Wang, Chief Physician, Department of General Surgery, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, 2 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241000, Anhui Province, China. 942589602@qq.com

Received: 2014-12-02 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the application value of laparoscopic pancreaticoduodenectomy (LPD).

METHODS: Sixty-one patients who underwent pancreaticoduodenectomy at our hospital were included, including 29 cases undergoing LPD and 32 cases undergoing open pancreaticoduodenectomy. Operative parameters, short-term curative effect and

complications were compared for the two groups.

RESULTS: Incision length, time to gastrointestinal function recovery, and frequency of analgesic drug use were significantly lower in the laparoscopic surgery group than in the open surgery group, although the operative time was significantly longer in the laparoscopic surgery group. The incidence rate of adverse reactions did not differ significantly between the laparoscopic surgery group and open surgery group (31.0% vs 37.5%), although the laparoscopic group had a significantly lower rate of incision liquefaction or bad healing (3.4% vs 9.4% OC).

CONCLUSION: LPD has comparable advantages over open surgery in terms of lower incidence of postoperative complications, while ensuring the therapeutic effect.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Laparotomy; Pancreatoduodenectomy; Application value

Wang JF, Huang X, Han T, Wang XM. Application value of laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2624-2628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2624.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2624>

摘要

目的: 分析腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD)中的应用价值。

■同行评议者

康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

方法: 选取皖南医学院弋矶山医院普外科2012-05/2014-11收治的61例行胰十二指肠切除术患者, 其中腹腔镜组、开腹组分别为29例、32例, 分别行LPD、开腹胰十二指肠切除术治疗, 比较2组患者手术情况、近期疗效及并发症情况。

结果: 腹腔镜组切口长度、胃肠功能恢复时间、镇痛药物使用次数显著低于开腹组, 其手术时间显著高于后者; 腹腔镜组不良反应发生率为31.0%, 与开腹组的37.5%比较, 差异无明显统计学意义, 而腹腔镜组切口液化或愈合不良发生率仅为3.4%, 显著低于开腹组的9.4%。

结论: LPD能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 开腹; 胰十二指肠切除术; 应用价值

核心提示: 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy)能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一。

王俊峰, 黄曦, 韩婷, 王小明. 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2624-2628
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2624.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2624>

0 引言

胰十二指肠区域解剖复杂, 这也导致了胰十二指肠切除术后并发症率较高, 这与患者手术时间、术中出血量亦存在重要关联^[1]。随着微创技术的发展, 腹腔镜直视下手术在临床得到了广泛开展, 但腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)操作困难极大, 切除和重建部分都十分艰难, 因此, 行微创术式能否降低患者并发症发生率仍存在较大争议^[2]。为探究微创术式在提高安全性的前提下能否改善患者的预后质量, 我们进行了临床研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选取皖南医学院弋矶山医院普外科2012-05/2014-11收治的61例行胰十二指肠切除术的患者, 选取标准: (1)经术前计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查确认有胰十二指肠切除指征^[3]; (2)对此次研究知情同意。排除: (1)合并心、肝、肾等其他器官病变; (2)合并机体严重感染或其他部位恶性肿瘤; (3)肿瘤直径>3.5 cm或出现周围血管侵犯、淋巴结肿大、远处转移; (4)年龄>74岁或体质指数(body mass index, BMI)>25 kg/m²; (5)肿瘤出现周边浸润、转移或术前评估明确肿瘤无法切除。对上述61例患者进行随机分组, 其中腹腔镜组共29例, 行LPD术式治疗, 其他32例患者纳入开腹组, 行开腹胰十二指肠切除术。腹腔镜组年龄38-74岁, 平均58.4岁±7.2岁, 肿瘤直径2.1-3.7 cm, 平均3.0 cm±1.2 cm; 开腹组年龄35-74岁, 平均59.2岁±7.8岁, 肿瘤直径2.0-3.8 cm, 平均3.1 cm±1.0 cm, 两组患者其他一般临床资料比较如表1, 其年龄、肿瘤直径、性别比例、肿瘤类型、临床表现及病变程度等资料比较差异均未见明显统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术: 腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术: 腹腔镜组患者接受腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术治疗。行气管插管全麻, 体位选择“大”字位(头高脚底), 分别于左右锁骨中线、左右腋前线标记主操作孔、辅操作孔位置, 并置入戳卡、腹腔镜, 参照肿瘤根治原则^[4]进行探查、游离, 在主操作孔、辅操作孔处行腹腔镜下游离和切除, 腔镜下完成胆肠吻合, 于上腹正中切口处取出标本并按Child术式实施胰管空肠吻合, 一般切除范围为1/2胃(包括幽门)或幽门远端2 cm十二指肠(不包括幽门), 并按照患者肿瘤类型、病变程度判断胆总管、胆囊、胰头、胰腺钩突、十二指肠及周围淋巴结等处理方式, 完成手术后常规留置两根引流管。

开腹十二指肠切除术: 开腹组患者接受开腹十二指肠切除术治疗。麻醉处理与体位选择同腹腔镜组, 以Child术式, 参照《普通外科学》中关于开腹十二指肠切除术介绍^[5]进行开腹手术, 术毕吻合切口, 留置引流管, 缝合切口。

1.2.2 术后处理: 两组患者术后均接受相同处

■ 研究前沿

目前临床关于LPD对于胰十二指肠切除的开展较少, 且对于其对患者预后质量的影响亦存在较大争议, 对于该方向的研究及对于该术式的改进仍亟待研究。

■ 相关报道

周凡等指出, LPD在十二指肠乳头癌的治疗中安全可行, 且能够促进患者术后恢复; 蔡天斌等指出, 腹腔镜较开腹胰十二指肠切除术具有微创优势, 但其远期疗效仍待进一步研究; 何科基等指出, 术中出血量、手术时间、血清胆红素水平、黄疸持续时间是导致患者术后并发症发生的影响因素。

■ 创新盘点

本研究在前人研究的基础上综合了手术情况、病理检查、不良反应等各项指标, 综合分析了LPD与开腹术式对胰十二指肠切除术后患者的影响。

表 1 2组患者一般临床资料比较 $n(\%)$

临床资料	腹腔镜组	开腹组	χ^2 值	P 值
n	29	32		
性别			1.259	>0.05
男	16(59.3)	17(53.1)		
女	13(48.1)	15(46.9)		
肿瘤类型			2.017	>0.05
胰头癌	8(29.6)	12(37.5)		
胆管癌	3(11.1)	4(28.1)		
壶腹部癌	12(44.5)	16(34.4)		
胰头囊肿	3(11.1)	0(0.0)		
其他	5(18.5)	5(15.6)		
临床表现			2.291	>0.05
黄疸	13(48.1)	15(46.9)		
腹痛腹胀	11(40.7)	14(43.8)		
贫血	3(10.3)	4(12.5)		
其他	5(18.5)	7(21.9)		
病变程度			0.957	>0.05
良性	3(11.1)	2(15.6)		
恶性	24(88.9)	26(84.4)		
交界	2(6.90)	3(9.38)		

理, 包括禁食、胃肠减压、补液、预防性应用抗菌药物、抑制胃酸分泌、维持水电解质及酸碱平衡、肠外营养支持等方式, 并按照患者耐受情况适当使用镇痛药物。

1.2.3 观察指标: 手术情况: 对两组患者切口长度、手术时间、术中出血量、引流量、胃肠功能恢复时间、胆红素下降情况、镇痛药物使用次数、住院时间、住院费用等手术情况进行观察。

并发症: 对两组患者术后并发症进行观察, 主要并发症及诊断标准^[6]: 胰瘘: 连续3 d引流液淀粉酶水平3倍于正常值, 引流量>50 mL/d; 胆汁漏: 术后24 h内引流液含胆汁>50 mL; 腹腔、消化系出血: 引流液有血性物质, 血红蛋白浓度<80 g/L或较术前降低20 g/L以上; 腹腔感染: 术后体温升至38℃、白细胞>10×10⁹/L、存在腹膜炎体征, 或引流液脓性分泌物病原学检查阳性, 或影像学检查发现感染灶。

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件对本研究收集的数据资料进行分析, 计数资料选取 χ^2 检验, 计量资料选取 t 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况 腹腔镜组切口长度、胃肠功能恢

复时间、镇痛药物使用次数显著低于开腹组, 其手术时间显著高于后者($P < 0.05$), 两组患者引流量、术中出血量、住院时间及住院费用差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。其中腹腔镜组2例患者因胰腺水肿周围致密难以分离及渗出较多影响视野中转开腹, 1例患者因浸润部分肠系膜上静脉中转开腹切除1 cm肠系膜上静脉并行血管吻合。

2.2 并发症 腹腔镜组不良反应发生率为31.0%, 与开腹组的37.5%比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而腹腔镜组切口液化或愈合不良发生率仅为3.4%, 显著低于开腹组的9.4%($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

随着目前医疗技术及设备的不断发展, 胰十二指肠切除术在各类良恶性病变的切除成功率得到了有效保证, 但其术后并发症率仍居高不下, 且有5%左右的患者会因为并发症的出现及加重导致器官功能衰竭甚至死亡, 我们认为这与患者术前黄疸持续时间较长、术中出血量较高、手术时间较长及围术期血清胆红素剧烈下降密切相关, 因此, 提高胰十二指肠切除手术技术水平、改善是降低患者术后并发症的重要手段^[7]。

腹腔镜是微创外科领域的重要组成部分, 其微创优势在胃癌根治术、胆囊切除术、阑尾切除术、结直肠癌根治术等方面得到了广泛的应用。然而, LPD开展相对较晚, 且胰腺区域解剖结构较上述器官更为复杂, 因此, 关于LPD较开腹手术是否有优势仍存在较大争议^[8]。本研究选取61例患者进行了临床研究, 并发现腹腔镜组在切口长度、术中出血量、镇痛药物使用次数方面存在一定优势, 得益于腹腔镜微创的优势, 患者在术中受到的创伤更小, 而小切口也有助于患者术后疼痛的降低和微创恢复能力的提高, 同时, 腹腔镜的微创刺激对患者应激反应的影响明显不及开腹手术, 这也对降低患者术中出血量发挥了重要价值^[9]。然而, 由于LPD开展较晚且应用并不广泛, 可参考的术式较少, 这使得医生在术中的决断、操作难度有所上升, 在一定程度上也增加了手术时间, 但许军等^[10]和Corcione等^[11]报道, 腹腔镜下胃癌根治术、结直肠癌根治术所需时间均低于开腹手术, 因此, 随着LPD的进一步开展

■ 应用要点

本研究提示LPD对于胰十二指肠切除具有微创、实用且安全性高的优势, 该术式的进一步研究、提高有助于胰十二指肠切除手术安全性的保证和预后的改善, 对提高医疗质量、降低医患矛盾发生率具有重要意义。

表 2 2组患者手术情况比较 (mean ± SD)

指标	腹腔镜组	开腹组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	29	32		
切口长度(cm)	14.9 ± 1.2	26.7 ± 5.9	9.950	<0.05
手术时间(min)	504.2 ± 73.9	342.5 ± 60.7	12.837	<0.05
术中出血量(mL)	433.9 ± 78.5	428.5 ± 76.4	2.011	>0.05
引流量(mL)	837.9 ± 490.2	884.6 ± 319.2	1.963	>0.05
胃肠功能恢复时间(d)	3.4 ± 1.0	4.6 ± 0.8	1.367	<0.05
镇痛药物使用(次)	2.1 ± 0.8	3.4 ± 0.9	9.835	<0.05
住院时间(d)	20.1 ± 4.6	20.0 ± 5.1	0.994	>0.05
住院费用(元)	49317.6 ± 4072.8	48560.4 ± 3995.4	2.360	>0.05

表 3 2组患者不良反应比较 (*n*)

不良反应	腹腔镜组	开腹组	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	29	32		
胰瘘	5	6	0.248	>0.05
胆汁漏	1	1	1.357	>0.05
腹腔、消化系出血	2	1	1.772	>0.05
腹腔感染	0	1	1.309	>0.05
切口液化或愈合不良	1	3	10.914	<0.05
共计 <i>n</i> (%)	9(31.0)	12(37.5)	1.505	>0.05

及医生熟练度的提高, 其手术时间有望进一步缩短, 但该技术目前应用难度依然较高, 对患者技术熟练度以及团队协作的默契程度均有较大要求, 且本例亦有2例患者因渗出多影响视野或分离困难中转开腹手术, 另1例因肿瘤浸润肠系膜上静脉开腹切除1 cm肠系膜上静脉并行血管吻合。目前尚难以在全腹腔镜下完成消化系重建及血管吻合技术, 操作的高难度这也在一定程度上缩小了该术式的推广范围。但该术式不会增加患者的住院时间和住院费用, 能够在保证患者恢复质量的同时降低其心理压力和经济负担, 有助于其预后的提高^[12,13]。最后, 我们对两组患者并发症发生情况进行了比较, 并发现腹腔镜手术能够显著降低患者切口液化或愈合不良的发生率, 且不会明显增加胆汁漏、腹腔感染风险, 说明腹腔镜下胰十二指肠切除术不仅能够促进患者的早期愈合, 更能够保证患者的早期下床活动, 避免因长期卧床导致的并发症, 进一步提高手术的安全性^[14,15], 这主要得益于腹腔镜术式在切除前均于四个操作孔下完成, 在切除时才开放上腹部5-10 cm切口, 避免了切口的长时间暴露, 而开腹组除切口长达25 cm外, 还需对切口拉钩5 h以上, 这使得

其切口暴露时间更长, 在增加感染风险的同时也不利于创面的早期恢复, 另外, LPD相对开腹手术的优越性不仅仅在切口小, 腹腔干扰小, 更重要的是腹腔镜的放大效应引导了更精细的解剖操作, 进而获得较高的手术质量。此外, LPD术式能够对保留幽门起到积极作用, 这有助于防止术后消化系反流的发生, 进一步降低了患者胃肠道排空障碍等其他并发症的发生风险, 有助于手术安全性的进一步提高。

总之, LPD能够在保证治疗效果的同时以其微创优势降低患者术后并发症的发生风险, 具有良好的实用性、安全性, 但其操作难度较高的弊端有碍于该术式的进一步推广, 这是今后临床亟待解决的问题之一。通过严格的训练后, 掌握腹腔镜下完成三重消化系重建及血管吻合技术, LPD将与开放手术没有多少差别。

4 参考文献

- 1 牟一平, 金巍巍. 腹腔镜胰十二指肠切除术的现状与展望. 中华外科杂志 2013; 51: 301-303
- 2 Kim SC, Song KB, Jung YS, Kim YH, Park do H, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Park KM, Lee YJ. Short-term clinical outcomes for 100 consecutive cases of laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy:

■名词解释

腹腔镜辅助下胰十二指肠切除术(LPD): 胰头十二指肠切除术包括探查、切除和消化系重建3个主要步骤。探查是决定可否切除的必要步骤, 切除是将胰头部、胃幽门窦部、十二指肠全部和胆总管下段及区域淋巴结切除; 重建是将胆总管、胰管和胃分别与空肠吻合。

同行评价

本文章弥补了目前临床关于LPD研究较少的空白, 且有着相对较多的病例资料, 可靠性较强, 并得出了可靠的结论, 为今后LPD术式的开展及技术的提高打下了良好的基础。

- 3 卫洪波, 魏波, 郑宗珩, 黄勇, 黄江龙, 方佳峰. 腹腔镜与开放胰十二指肠切除术疗效的对比观察. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 465-468
- 4 Drymoussis P, Raptis DA, Spalding D, Fernandez-Cruz L, Menon D, Breitenstein S, Davidson B, Frilling A. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 397-406 [PMID: 24245906 DOI: 10.1111/hpb.12162]
- 5 Poves I, Burdío F, Alonso S, Seoane A, Grande L. Laparoscopic pancreas-sparing subtotal duodenectomy. *JOP* 2011; 12: 62-65 [PMID: 21206106 DOI: 10.1245/s10434-012-2729-0]
- 6 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇. 腹腔镜下十二指肠腺癌治疗中的应用. *临床外科杂志* 2013; 20: 689-691
- 7 王小明, 胡明华, 孙卫东. 肠系膜上静脉-门静脉序贯式径路在腹腔镜胰十二指肠切除术中的应用. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 357-360
- 8 Shamiyeh A, Gabriel M. Laparoscopic resection of gastrointestinal neuroendocrine tumors with special contribution of radionuclide imaging. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15608-15615 [PMID: 25400444 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15608]
- 9 周涛, 郝伏龙, 张伟. 完全腹腔镜与开腹手术行胰十二指肠切除的临床效果比较. *实用医院临床杂志* 2013; 10: 185-187
- 10 许军, 李正天, 刘春富. 保留脾和幽门的腹腔镜全胰十二指肠切除术1例报告. *中国微创外科杂志* 2014; 14: 669-672
- 11 Corcione F, Pirozzi F, Cuccurullo D, Piccolboni D, Caracino V, Galante F, Cusano D, Sciuto A. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. *Surg Endosc* 2013; 27: 2131-2136 [PMID: 23355144 DOI: 10.1007/s00464-012-2728-z]
- 12 龚连生, 李媛媛, 李维军. 腹腔镜和开腹行胰十二指肠切除手术疗效的Meta分析. *中国内镜杂志* 2014; 20: 356-360
- 13 李瑞阳, 黄强, 林先盛. 胰十二指肠切除术的开腹和微创手术方法疗效的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3690-3698
- 14 李永彬, 王昕, 王明俊. 腹腔镜与开腹手术影响胰十二指肠切除术后胃排空延迟的对比研究. *中华外科杂志* 2013; 51: 304-307
- 15 Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, Ruszniewski P, Levy P, Belghiti J. Hand-assisted laparoscopic total pancreatectomy: a report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 539-544 [PMID: 23551033 DOI: 10.1089/lap.2012.0459]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析

丁叶舟, 刘菲, 但自力

丁叶舟, 刘菲, 但自力, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

丁叶舟, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此研究由但自力设计; 研究过程由丁叶舟完成; 文献筛选与质量评价由丁叶舟、刘菲及但自力完成; 数据的提取与统计分析由丁叶舟与但自力完成; 本论文写作由丁叶舟完成。

通讯作者: 但自力, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。dzlzg7061@qq.com

电话: 027-83663334

收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-04-08

接受日期: 2015-04-17 在线出版日期: 2015-06-08

Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials

Ye-Zhou Ding, Fei Liu, Zi-Li Dan

Ye-Zhou Ding, Fei Liu, Zi-Li Dan, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Zi-Li Dan, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. dzlzg7061@qq.com

Received: 2015-03-23 Revised: 2015-04-08

Accepted: 2015-04-17 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To compare the efficacy of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide *vs* PPIs alone for the treatment of ulcers induced by endoscopic submucosal dissection (ESD).

METHODS: Keyword and MeSH searches of PubMed, EMBASE, OVID, Cochrane Library, Wanfang Database and CNKI from the inception of each database to February 2015 were performed to identify all available randomized controlled trials comparing the effects of PPIs plus rebamipide and PPIs alone on healing ulcers after ESD. Two independent reviewers assessed the studies for inclusion and exclusion based on methodological quality criteria.

RESULTS: A total of five studies involving 670 patients were included. The pooled data suggested a significantly higher rate of ulcer healing after ESD among patients treated with PPIs plus rebamipide than those treated with PPIs alone (OR = 2.68, 95%CI: 1.81-3.97). The combination therapy was found to be significantly more effective than the use of PPIs alone for all ESD ulcers greater than 20 mm in size (OR = 4.77, 95%CI: 2.22-10.26). The ulcer reduction rate in the combination group was higher than that in the PPI alone group after four weeks of treatment (MD = 68.39, 95%CI: 35.73-101.05).

CONCLUSION: The results of this meta-analysis indicate that the combination therapy of PPIs plus rebamipide is more efficient than PPI monotherapy in healing ESD-induced ulcer, particularly large ulcers. However, more high-quality trials are needed to confirm these findings.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种能安全地将较大的病灶完整、大块切除的治疗方法,其治疗效果与外科手术相当。ESD治疗术后会出现深而大的溃疡,并可能出现出血、穿孔等一系列严重的并发症。质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)是目前治疗ESD术后溃疡最有效的药物。瑞巴派特是主动型新一代的胃黏膜保护剂,其在溃疡愈合方面效果显著。PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的相关研究对临床诊疗工作具有重要的指导意义。

■同行评议者

蔡全才, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学与循证医学中心

■ 研究前沿

虽然ESD术后溃疡的合理化治疗已成为当前消化病学领域关注的热点之一,但是相关临床药物治疗效果的循证医学证据相对匮乏。许多研究试图阐明PPI和瑞巴派特联合与PPI单独治疗ESD术后溃疡疗效的差异,但已完成的研究样本量偏小,且结论并不完全一致;因此Meta分析可以发挥出整合小样本研究得出相对可靠结论的优势。

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Proton-pump inhibitors; Rebamipide; Meta-analysis

Ding YZ, Liu F, Dan ZL. Efficacy of proton pump inhibitors plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2629-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2629.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2629>

摘要

目的: 比较质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)、瑞巴派特(rebamipide)联合与单用质子泵抑制剂治疗内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后溃疡的疗效。

方法: 用关键词或主题词检索PubMed、EMBASE、OVID、Cochrane Library、万方数据库和CNKI中国期刊全文数据库以获得有关比较PPI、瑞巴派特联合与单用PPI治疗ESD术后溃疡疗效的随机对照试验。检索时间从建库至2015-02。根据纳入和排除标准由2名研究者独立进行文献质量评价。

结果: 纳入的5项研究包括了670例患者。分析结果显示: PPI联合瑞巴派特治疗ESD术后溃疡患者的溃疡愈合率明显高于单独使用PPI治疗的患者($OR = 2.68, 95\%CI: 1.81-3.97$)。对于直径 >20 mm的溃疡,联合治疗的疗效明显优于单独使用PPI治疗($OR = 4.77, 95\%CI: 2.22-10.26$)。治疗4 wk后,联合治疗组的溃疡缩减率高于PPI单独治疗组($MD = 68.39, 95\%CI: 35.73-101.05$)。

结论: 本Meta分析结果显示: PPI与瑞巴派特联合治疗组愈合ESD术后溃疡的效果优于单独使用PPI治疗组,尤其对于大溃疡亦是如此。但是,上述结论仍需要更多高质量的研究去证实。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 质子泵抑制剂; 瑞巴派特; Meta分析

核心提示: 相比单独使用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)的患者, PPI与瑞巴派特(rebamipide)联合治疗内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection)术后溃疡,尤其是直径 >20 mm的溃疡,能更有效的促进溃疡愈合。

丁叶舟, 刘菲, 但自力. 质子泵抑制剂与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效随机对照试验的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2629-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2629.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2629>

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是在内镜黏膜切除术(endoscopic submucosal resection, EMR)的基础上使用内镜下专用高频电刀及其他辅助设备对 >2 cm的病变进行黏膜下剥离的内镜微创技术。ESD技术能安全地将较大的病灶完整、大块切除,治疗效果与外科手术相同,并具有操作时间短、恢复快、住院时间短、医疗费用低等优点。在我国,该技术日益普及,已成为消化系早期癌症及癌前病变的常见治疗方法^[1-3],但是ESD治疗术后会出现深而大的溃疡,并可能出现出血、穿孔等一系列严重的并发症。质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)是目前治疗ESD术后溃疡最有效的药物;而瑞巴派特亦是主动型新一代的胃黏膜保护剂,不仅能促进胃黏膜内源性前列腺素合成,而且能够清除自由基、抑制炎症。部分国外文献报道^[4]瑞巴派特在促进胃溃疡愈合方面疗效显著,国内PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡在临床上的应用也日益普遍;但是当前关于PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的研究样本量较小,结论并不完全一致,Meta分析可以通过整合小样本研究而得出可靠的结论。此项Meta分析的目的在于对PPI联合瑞巴派特与单用PPI治疗ESD术后溃疡的治疗效果进行评价。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)在PubMed、EMBASE、OVID、Cochrane Library、万方数据库和CNKI中国期刊全文数据库中检索2015-02之前已发表的有关比较PPI、瑞巴派特联合与单用PPI治疗ESD术后溃疡疗效的随机对照试验。英文检索词为: ESD, post ESD ulcer, Proton-pump inhibitors, RCT, endoscopic submucosal dissection, ESD, ulcer, proton pump inhibitors, PPI, rebamipide, esomeprazole, pantoprazole, omeprazole, rabeprazole, lansoprazole。中文检索词为: 内镜黏膜下剥离术、内镜黏膜下剥离术随机对照试验、内镜黏膜下剥离术溃疡、PPI、ESD

术后溃疡、瑞巴派特、奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、随机对照试验或研究; (2)对所获文献文题、摘要、所用的关键词以及主题词进行分析, 以进一步确定文献检索的关键词; (3)根据相关主题词、关键词进行数据库检索, 如果摘要初步符合纳入标准, 则进一步查找并阅读全文; (4)通过所获文献后附参考文献手工检索; (5)对于搜索不到全文的联系作者索取, 未索取成功者剔除。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入及排除标准: 纳入标准: (1)研究类型: 随机对照试验; (2)研究对象: ESD治疗术后患者, 性别、年龄、人种、国籍等不限; (3)干预措施: PPI和瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡组; 单独使用PPI治疗ESD术后溃疡组; (4)给药方式: 静脉滴注及口服; (5)结局指标: 术后溃疡总体愈合率(根据Sakita-Fukutomi分期, 溃疡处于 S_1 期); 根据两组溃疡大小对比治疗后溃疡愈合情况; 两组溃疡初始大小; 治疗4 wk后两组溃疡大小。排除标准: (1)文献类型为动物试验、非随机对照试验、综述、评论、述评、会议报道; (2)研究对象年龄 <18 岁或进行维持治疗的患者; (3)试验组受试对象并非同时服用PPI和瑞巴派特或服药中断; (4)资料不全面、设计不合理、重复报道的文献。

1.2.2 文献筛选与资料提取: 由研究者进行文献质量评价, 应用Cochrane协作网推荐的方法进行评价, 主要内容为: (1)随机分配方法是否合理充分; (2)分配隐藏是否合理充分; (3)盲法是否采用; (4)是否合理描述了失访和退出情况, 是否进行了意向性治疗分析。应用Jadad评分对入选文献进行评分, 1-2分为低质量文章, 3-5分为高质量文章^[5]。

统计学处理 系统分析采用Cochrane协作组提供的RevMan5.3, 运用软件中的 I^2 进行各研究间的异质性检验。对二分类变量选择比值比OR作为效应指标, 若研究间存在异质性($I^2>50\%$), 采用随机效应模型及DerSimonian-Laird法, 并对其异质性来源进行分析, 必要时根据可能出现的异质性因素进行亚组分析。若无异质性($I^2<50\%$)则采用固定效应模型及Mantel-Haenszel法。对数值变量选择均数差(mean difference, MD), 若研究间存在异质性($I^2>50\%$), 采用随机效应模型及D-L法, 若无异

质性($I^2<50\%$)则采用固定效应模型及倒方差法。对纳入的文献进行敏感性分析, 即: 将纳入研究逐一去除后, 重新进行Meta分析, 比较前后合并效应间有无显著性差异。如果纳入研究数量达到5个, 需要绘制漏斗图来评估有无潜在的发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义^[6]。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献324篇, 其中中文8篇, 英文316篇。剔除重复发表及明显不符合纳入标准的文献篇, 经阅读文题和摘要, 纳入19篇文献。进一步查找和阅读全文, 排除其中的非随机对照试验和无对照组的临床试验后, 最终纳入5篇英文文献[7-11], 共670个病例, PPI与瑞巴派特联合治疗组339例, PPI单独治疗组331例。所有纳入研究的基本特征和质量评价详如表1, 文献筛选流程如图1。

2.2 Meta结果

2.2.1 PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比: 所纳入的5项RCT^[7-11]均报道ESD术后溃疡总愈合率, 在联合治疗组的317例患者中有115例患者溃疡愈合, 所占比例为36.28%。在PPI单独治疗组的318例患者中有63例患者溃疡愈合, 所占比例为19.81%。 χ^2 和 I^2 数据显示试验间无异质性($\chi^2=4.59, P=0.33, I^2=13\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析。分析结果显示两组溃疡总愈合率差异有统计学意义(OR = 2.68, 95%CI: 1.81-3.97, $P<0.00001$), 说明联合治疗组的溃疡愈合率明显优于PPI单独治疗组。其Meta森林图及漏斗图如图2, 3, 图3所示漏斗图不是左右对称的图形, 提示可能存在发表偏倚, 也可能与临床研究中的异质性或者研究的方法学异质性有关。

2.2.2 根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况: 共有2项RCT^[9,10]纳入本研究共146例患者, 其中联合治疗组患者74例, PPI单独治疗组72例。 χ^2 和 I^2 数据示试验间无异质性($\chi^2=1.50, P=0.22, I^2=33.2\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析。分析结果显示: 无论是对于直径 >40 mm的溃疡(OR = 12.66, 95%CI: 2.04-78.70), 还是对于直径在20-40 mm的溃疡(OR = 3.58, 95%CI: 1.51-8.52), 联合治疗组的溃疡愈合率明显高于PPI单独治疗组。其Meta森林图如图4。

2.2.3 两组溃疡初始大小及治疗4 wk后溃疡

■ 相关报道

Xiong等采用Meta分析方法证实PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡的疗效优于单独使用PPI治疗的患者, 治疗期间未出现药物相关的溃疡出血或其他并发症, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与否并不影响ESD术后溃疡的愈合。

■ 创新盘点

PPI是治疗ESD术后溃疡的常用药物, 瑞巴派特的应用也日益普遍. 两者联合治疗可能产生更佳效果. 本文通过Meta分析将联合治疗组与PPI组患者的溃疡总愈合率、根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况、溃疡初始大小及治疗4 wk后溃疡大小进行了比较全面的、系统的评价, 为临床治疗提供参考依据.

表 1 纳入研究的质量评价和基本特征

纳入研究	样本量	分组	性别 (男/女)	中位年龄 (岁)	剂量 (每日)	治疗时间 (wk)	Jadad 评分
Kato ^[8] 等2010	62	PPI+瑞巴派特 PPI	31(20/11) 31(24/7)	73(50-87) 73(57-82)	PPI+瑞巴派特300 mg 奥美拉唑20 mg/ 雷贝拉唑10 mg	4	4
Fujiwara ^[7] 等2011	61	PPI+瑞巴派特 PPI	30(21/9) 31(24/7)	68 ± 7 69 ± 7	PPI+瑞巴派特300 mg 奥美拉唑20 mg/ 雷贝拉唑20 mg	8	4
Kobayashi ^[11] 等2012	170	PPI+瑞巴派特 PPI	85(66/19) 85(68/17)	70.0 ± 9.0 70.9 ± 9.0	PPI+瑞巴派特300 mg 兰索拉唑30 mg/ 雷贝拉唑20 mg	4-6	4
Shin ^[8] 等2012	290	PPI+瑞巴派特 PPI	148(101/47) 142(98/44)	63.4 ± 10.0 64.9 ± 10.2	PPI+瑞巴派特300 mg 泮托拉唑40 mg	4	4
Araki ^[10] 等2012	87	PPI+瑞巴派特 PPI	45(30/15) 42(30/12)	71(45-87) 69.5(52-85)	PPI+瑞巴派特300 mg 奥美拉唑20 mg/ 兰索拉唑30 mg/ 雷贝拉唑10 mg	4 4	3 3

PPI: 质子泵抑制剂.

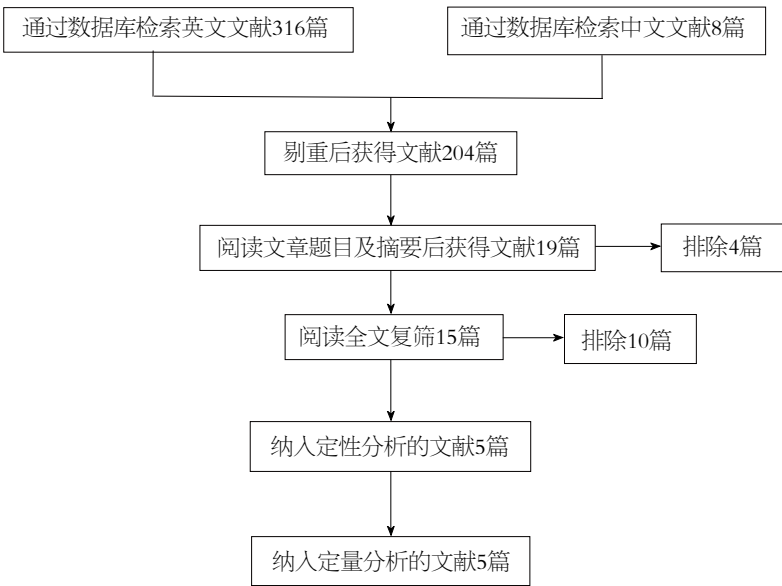


图 1 文献筛选流程及结果.

大小的对比: 所纳入的2项研究^[7,8]包含316例患者, 其中联合治疗组156例, PPI单独治疗组160例. 两组溃疡初始大小的 χ^2 和 I^2 数据示试验间无异质性($\chi^2 = 0.14$, $P = 0.71$, $I^2 = 0\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果示: 两组患者溃疡初始大小差异无统计学意义($MD = -4.46$, $95\%CI: -266.61-257.69$, $P = 0.97$). 说明两组溃疡初始大小无明显差异. 其Meta森林图如图5. 治疗4 wk后两组溃疡大小的 χ^2 和 I^2 数据示试验间无异质性($\chi^2 = 0.80$, $P = 0.37$,

$I^2 = 0\%$), 因此选用固定效应模型进行数据分析. 分析结果示: 治疗4 wk后两组患者溃疡大小差异有统计学意义($MD = 68.39$, $95\%CI: 35.73-101.05$, $P < 0.0001$). 说明联合治疗组的溃疡缩减率明显优于PPI单独治疗组. 其Meta森林图如图6.

2.2.4 不良反应: 1篇研究^[7]报道联合治疗组中未出现不良反应, PPI单独治疗组出现1例ESD术后15 d延迟出血. 3篇研究^[9-11]未报道不良反应. 1篇研究^[8]报道有31例患者因延迟出血而被

表 2 两组溃疡总体愈合率的敏感性分析Meta分析结果

逐一去除	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
			χ^2 值	P值	Z值	P值
Kato ^[9] 等2010	2.53	1.66–3.87	4.05	0.26	4.29	<0.0001
Fujiwara ^[7] 等2011	2.47	1.63–3.75	3.28	0.35	4.27	<0.0001
Kobayashi ^[11] 等2012	2.95	1.90–4.58	3.69	0.30	4.82	<0.00001
Shin ^[8] 等2012	3.33	1.99–5.57	2.89	0.41	4.59	<0.00001
Araki ^[10] 等2012	2.42	1.58–3.70	3.14	0.37	4.05	<0.0001

应用要点

ESD术后溃疡具有创面深、修复时间长等特点, 其与消化性溃疡的药物治疗效果存在差异; 而PPI、瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡能有效地促进溃疡愈合、溃疡面积缩小。

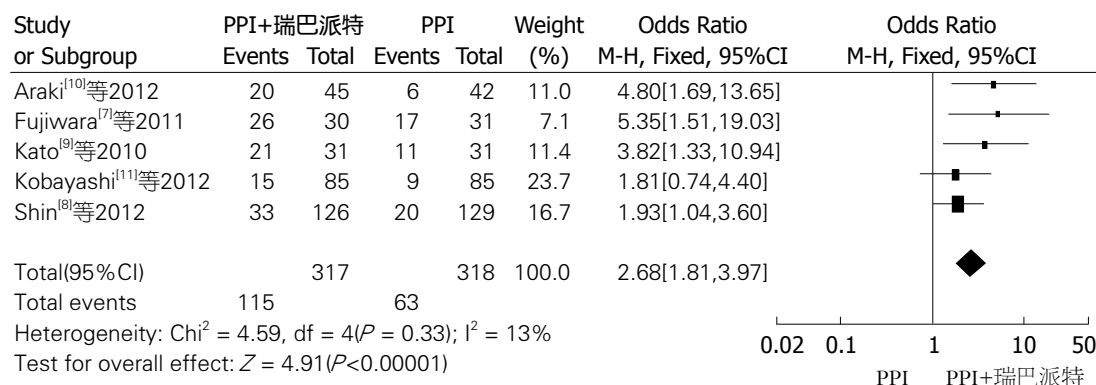


图 2 PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

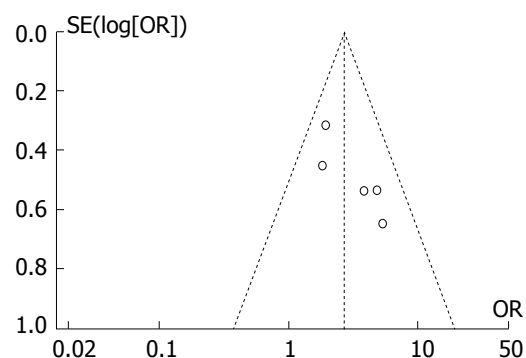


图 3 PPI与瑞巴派特联合治疗组与PPI单独治疗组溃疡总愈合率的对比漏斗图. PPI: 质子泵抑制剂.

排除研究。

2.2.5 敏感性分析: 将纳入的5篇研究^[7-11]逐一去除, 其余4篇研究的溃疡总愈合率合并效应量与总合并效应量差异不大, 说明研究结果稳定性较好(表2)。

3 讨论

ESD的广泛开展使过去只能由外科手术的胃肠道肿瘤性疾病能够在内镜下得到治疗, 而且相比EMR, ESD能更完整、彻底地切除病变^[12]。目前临床上最常用的抑酸药物主要有PPI和H2受体拮抗剂(H2 receptor antagonists,

H2RA)两类。由于PPI抑酸作用显著优于H2受体拮抗剂, 所以在临床上使用更广泛。PPI在ESD术后溃疡的治疗中的应用已有较多的临床研究, 并且有多项研究结果表明: PPI治疗ESD术后溃疡的效果优于H2受体拮抗剂^[13-16]。尽管如此, 一些研究结果仍显示: 单用PPI对低酸排量(如严重的萎缩性胃炎)的患者治疗效果有限^[7]。因为胃酸分泌并不是决定溃疡愈合的唯一因素, 所以在使用PPI的同时, 联合使用黏膜保护剂是必要的。瑞巴派特是兼具胃黏膜保护和抑制炎症损伤两方面作用的新型药物, 对胃炎、胃溃疡具有良好疗效, 能减轻非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染引起的胃黏膜损伤。瑞巴派特既能促进黏膜内源性前列腺素合成, 增加黏液分泌量, 促进细胞增生和成熟, 从而增强胃黏膜的防御功能; 又能抑制炎症细胞因子、氧自由基和一氧化氮对胃黏膜的继发性损伤, 削弱他们对上皮细胞的破坏作用。有部分研究结果表明: 不论*H. pylori*感染与否, 瑞巴派特均可通过促进胃黏膜内源性前列腺素合成、增加上皮细胞内黏液分泌、增强胃黏膜防御功能而达到提高胃溃疡组织学愈合质量的目的^[12]。因此,

■名词解释

瑞巴派特: 是一种多靶点调节胃黏膜防御机制的细胞保护性药物, 其不仅能作用于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体促进其表达, 激活环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶信号途径, 增加胃黏膜上皮细胞内源性前列腺素合成, 还能清除激活的氧自由基、抑制细胞凋亡、加强上皮屏障作用、减少炎症因子产生, 从而促进胃黏膜损伤的修复。

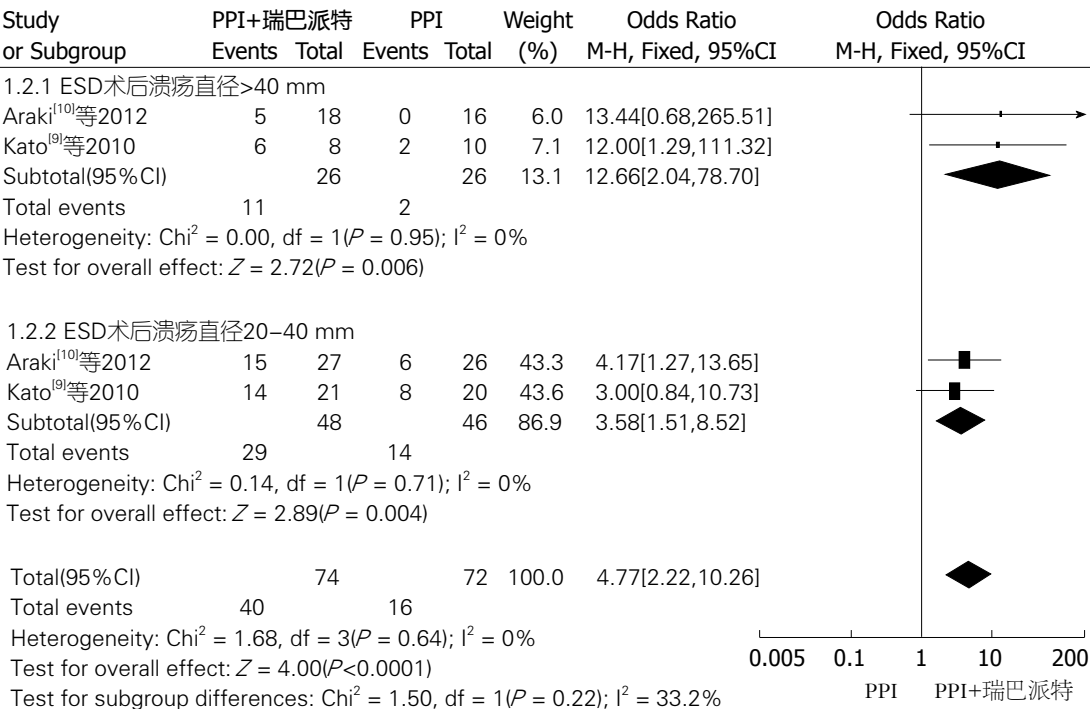


图 4 根据溃疡大小对比两组溃疡愈合情况. PPI: 质子泵抑制剂.

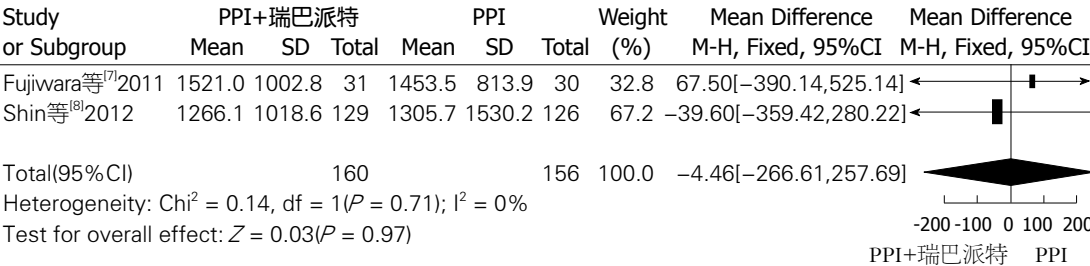


图 5 两组溃疡初始大小的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

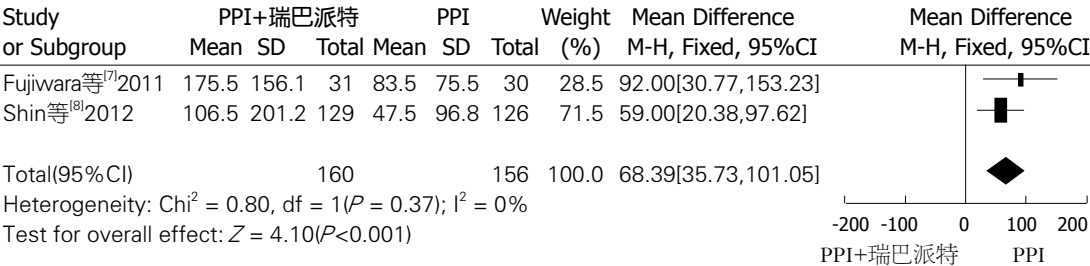


图 6 治疗4 wk后溃疡大小的对比. PPI: 质子泵抑制剂.

本文对目前已发表的关于PPI和瑞巴派特治疗ESD术后溃疡的随机对照试验文献进行了Meta分析, 以便为临床合理用药提供依据。

本文纳入5个PPI和瑞巴派特联合治疗组与单独使用PPI治疗组进行对比的RCTs^[7-11], Meta分析的结果显示: PPI和瑞巴派特联合治疗组无论是溃疡总愈合率($P < 0.00001$)、根据溃疡

大小对比两组溃疡愈合情况($P = 0.22$), 还是治疗后溃疡大小的缩减率($P < 0.0001$), 治疗效果均优于单独使用PPI治疗组。对两组溃疡总体愈合率进行敏感性分析后, 分析结果无本质改变。2项研究^[6,8]报告了不良反应, 仅有1项^[7]研究报告了单独使用PPI治疗组中1例出血。本项研究较全面的检索了目前已发表的PPI和瑞巴

派特联合治疗ESD术后溃疡的RCTs。Meta分析的偏倚主要包括选择偏倚、发表偏倚、语言偏倚等。本研究中,所有的资料收集、统计分析均由两名研究者独立做出,并与第三名研究者协商解决不统一的意见,最大程度上避免了选择偏倚。我们仅纳入了发表语言为英语的研究,可能存在语言偏倚,但Jüni等^[17]的回顾性分析指出:排除非英语发表的研究对总效应估计影响较小。由于本次纳入的RCTs样本量较少,且Meta分析为二次研究,结果证据强度依赖于纳入RCTs的质量,Meta分析在设计、资料收集、质量评价、统计分析可存在偏倚,因而在评价PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效时可能存在一定局限性。

总之,相比单独使用PPI的患者,PPI与瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡能更有效的促进溃疡愈合和加快溃疡面积缩小^[18-23]。由于纳入RCTs少,存在一些方法学上的局限性,并且缺乏我国的相关随机对照试验数据,因此应慎重对待本评价结论。今后有必要在中国开展大样本、多中心、高质量的RCT,以进一步验证上述结论。

4 参考文献

- 孙会会, 陈莹, 许树长, 王志荣, 张霞. 内镜黏膜下剥离术在上消化道相关病变的应用. *中国内镜杂志* 2012; 18: 799-804
- 马丽黎, 陈世耀. 内镜黏膜下剥离术治疗上消化道病变. *胃肠病学* 2008; 13: 495-498
- 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012; 11: 531-535
- Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Suzuki H, Joh T, Yoshikawa T, Higuchi K, Haruma K, Murakami K, Kobayashi K. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007; 42: 690-693 [PMID: 17701133 DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2]
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
- 刘关键, 吴泰相, 康德英. Meta-分析中的统计学过程. *中国临床康复* 2003; 7: 538-539
- Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Kawakami F, Itoh T, Yoshida M, Kutsumi H, Azuma T. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol* 2011; 46: 595-602 [PMID: 21359522 DOI: 10.1007/s00535-011-0372-3]
- Shin WG, Kim SJ, Choi MH, Kim KO, Jang HJ, Park CH, Baek IH, Kim KH, Baik GH, Kae SH, Kim JH, Kim HY. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 739-747 [PMID: 22281110 DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.004]
- Kato T, Araki H, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Tomita E, Nagaki M, Moriwaki H. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection--a randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2010; 45: 285-290 [PMID: 19957195 DOI: 10.1007/s00535-009-0157-0]
- Araki H, Kato T, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Nakanishi T, Sugiyama T, Tomita E, Moriwaki H. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size > 40 mm. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 185-188 [PMID: 23170045 DOI: 10.3164/jcbs.12-14]
- Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 119-126 [PMID: 21842241 DOI: 10.1007/s10620-011-1850-4]
- 陈晓宇, 施尧, 彭延申, 马耀宙, 邱德凯. 瑞巴派特可提高胃溃疡的组织学愈合质量. *胃肠病学* 2007; 12: 274-278
- Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, Ishihara R, Ogiyama H, Yamamoto S, Kato M, Tatsumi K, Masuda E, Tamai C, Yamamoto S, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1610-1616 [PMID: 17403076 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01197.x]
- Imaeda H, Hosoe N, Suzuki H, Saito Y, Ida Y, Nakamura R, Iwao Y, Ogata H, Hibi T. Effect of lansoprazole versus roxatidine on prevention of bleeding and promotion of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasia. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1267-1272 [PMID: 21805066 DOI: 10.1007/s00535-011-0447-1]
- Ye BD, Cheon JH, Choi KD, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Omeprazole may be superior to famotidine in the management of iatrogenic ulcer after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 837-843 [PMID: 16918888 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03050.x]
- Yang Z, Wu Q, Liu Z, Wu K, Fan D. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized trials. *Digestion* 2011; 84: 315-320 [PMID: 22075541 DOI: 10.1159/000331138]
- Jüni P, Hohenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-

同行评价

PPI、瑞巴派特联合治疗ESD术后溃疡疗效是否优于单用PPI治疗的疗效尚存争议。已发表的RCT研究结果并不一致,且样本量较小。所以,很有必要进行Meta分析,以得出更为可信的结论。该研究设计合理,资料分析方法基本正确,结果较可靠,结论较为可信。

- analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 115-123 [PMID: 11914306 DOI: 10.1093/ije/31.1.115]
- 18 Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009; 41: 299-303 [PMID: 19340731 DOI: 10.1055/s-0029-1214530]
- 19 Wang J, Guo X, Ye C, Yu S, Zhang J, Song J, Cao Z, Wang J, Liu M, Dong W. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med* 2014; 53: 1243-1248 [PMID: 24930641 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2160]
- 20 Lee SY, Kim JJ, Lee JH, Kim YH, Rhee PL, Paik SW, Rhee JC. Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 213-217 [PMID: 15278047 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01683-9]
- 21 Gotoda T. Optimal duration of proton pump inhibitor for healing artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 266-268 [PMID: 22198705 DOI: 10.1007/s10620-011-2018-y]
- 22 Xiong J, Lai S, Zhang P, Li Q, Wei Y, Yang Y, Wang T, Liu L, Ma X, Chen D. Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e64 [PMID: 25211045 DOI: 10.1097/MD.0000000000000064]
- 23 Fujishiro M, Chiu PW, Wang HP. Role of antisecretory agents for gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 86-93 [PMID: 23368844 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01370.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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)

直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞, 郑州大学附属肿瘤医院普通外科 河南省郑州市 450003

曹养辉, 住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤临床外科治疗的研究.

作者贡献分布: 本课题设计由韩广森与曹养辉完成; 赵玉洲、顾焱晖、李剑及马鹏飞负责写作指导; 本文写作及分析由曹养辉完成.

通讯作者: 韩广森, 主任医师, 450003, 河南省郑州市东民路127号, 郑州大学附属肿瘤医院普通外科.

hnhanguangsen@126.com

电话: 0371-65588142

收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-01

接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-06-08

Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis

Yang-Hui Cao, Guang-Sen Han, Yu-Zhou Zhao, Yan-Hui Gu, Jian Li, Peng-Fei Ma

Yang-Hui Cao, Guang-Sen Han, Yu-Zhou Zhao, Yan-Hui Gu, Jian Li, Peng-Fei Ma, Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Correspondence to: Guang-Sen Han, Chief Physician, Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University, 127 Dongmin Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. hnhanguangsen@126.com

Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-01

Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To describe a surgical method using the linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis.

METHODS: Clinical data for 76 patients who underwent transverse lumen colostomy apothesis, including 37 cases receiving extraperitoneal stoma apothesis surgery (control group) and 39 cases receiving colostomy apothesis using a

linear cutting stapler (observation group), from December 2012 to December 2014 at Department of General Surgery, Cancer Hospital of Zhengzhou University were analyzed retrospectively in terms of operative time, blood loss, postoperative complications, postoperative mortality, and time to postoperative exhaust/defecation.

RESULTS: No perioperative deaths occurred. The operative time, blood loss and time to postoperative exhaust/defecation did not differ significantly between the two groups. The overall incidence of postoperative complications was lower in the observation group, but the difference was not significant. The incidence of anastomotic leakage/stenosis was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Although there was no difference in the overall incidence of complications between the two surgical methods, use of the linear cutting stapler significantly reduced the incidence of anastomotic stricture/fistula. Therefore, the application of the linear cutting stapler in transverse colon stoma apothesis deserves further research.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Surgery; Preventive stoma; Stoma apothesis; Linear cutting stapler

Cao YH, Han GS, Zhao YZ, Gu YH, Li J, Ma PF. Application of a linear cutting stapler in transverse lumen colostomy apothesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2637-2642 URL: <http://www.wjgnet.com>

背景资料

随着人们生活质量的提高,越来越多的患者在造瘘因素解除后会选择行造口还纳术,但许多医师常把造口还纳术视为简单的肠吻合术,殊不知其一旦还纳失败会给患者生理及心理带来极大的创伤,本研究旨在通过与常用还纳术式相比,旨在为临床医生介绍一种简便、安全的术式.

同行评议者

王凤山,教授,中国医科大学附属第一医院普外科

■ 研发前沿

对于造口还纳术, 多数文献介绍其术后并发症的原因及预防方法或还纳时机, 少有针对还纳方式讨论的文章, 寻找一个更加安全、简便的还纳方式应成为临床工作中的重点。

wjgnet.com/1009-3079/23/2637.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2637>

摘要

目的: 介绍一种应用直线切割吻合器行腹膜外还纳术在低位直肠癌前切除术后横结肠双腔造口还纳中的应用方法。

方法: 回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 对两组患者的手术时间、术中出血量、术后并发症、术后病死率、术后排气排便时间等指标进行回顾性分析。

结果: 76例行造口还纳患者中均无围手术期死亡病例。对照组与实验组相比, 在平均手术时间、术中出血量、平均术后排气排便时间上对比差异无统计学意义($P>0.05$); 在术后总体并发症发生率上, 两组对比观察组并发症发生率虽有下降但差异无统计学意义($P>0.05$); 但是在吻合口瘘/狭窄上, 两组对比差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 在低位直肠癌前切除术后的横结肠双腔造口还纳手术方式中, 当行腹膜外手工吻合还纳吻合口不满意时, 应用直线切割吻合器还纳可作为一种备选方案, 避免了进入腹腔操作行还纳手术, 减少了对手术对腹腔情况的干扰, 可在临床上推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠癌; 手术; 预防性造口; 造口还纳; 直线切割吻合器

核心提示: 本研究通过与常用的还纳术式对比, 应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳, 不仅不需进入腹腔即可完成整个还纳手术操作, 而且可明显改善患者术后吻合口狭窄/瘘的发生几率, 值得在临床中推广应用。

■ 相关报道

丁俊涛等相关研究对造口还纳手术的时机、前提条件, 以及还纳操作中切口的选择、切口感染的预防及吻合方式的选择等方面进行了详细介绍, 避免了临床工作中盲目还纳, 提醒了我们要注意操作细节。

曹养辉, 韩广森, 赵玉洲, 顾焱晖, 李剑, 马鹏飞. 直线切割吻合器在横结肠双腔造口还纳中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2637-2642 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2637.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2637>

0 引言

近年来随着Heald等^[1]和Williams等^[2]对全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)和

中低位直肠癌手术远端安全切缘范围的“2 cm 的原则”被大家广泛接受, 并且术前新辅助治疗使一部分进展期肿瘤变小甚至达到肿瘤降期的效果^[3,4], 以及双吻合器的推广应用和外科医生手术技巧的不断提升, 使中低位甚至超低位直肠癌手术保肛率不断提升^[5-7]。但随着中低位直肠癌保肛率的提升, 吻合口的张力、局部血运等因素的影响使术后吻合口瘘的发生率高达5%-24%^[8,9]。针对于此, 一些临床研究^[10-12]发现, 对一些具有高危吻合口瘘的患者或发现吻合口瘘而经保守治疗未见明显好转者, 及时的行造瘘手术不仅可以保证手术安全性, 更能减少患者身体、心理创伤。对于此类暂时性造瘘患者, 大多在其造瘘因素解除后需行造口还纳术。在很多临床医师眼中, 造口还纳术常视为一种简单手术, 然而其并不是一个单纯的肠吻合手术, 其并发症发生率达10.0%-59.1%^[13-15]。现回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 为临床医生提供一种简便、安全的还纳术式。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)直肠癌低位前切除术后3 mo-2年; (2)行横结肠双腔造口患者; (3)检查吻合口无狭窄; (4)除外复发、转移可能。回顾性分析2012-12/2014-12在郑州大学附属肿瘤医院普外科行横结肠双腔造口还纳的76例患者临床资料, 其中37例行腹膜外手工吻合还纳, 为对照组(A组), 39例应用直线切割吻合器还纳, 为观察组(B组)。两组患者一般资料相比差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: A组: (1)体位: 患者取平卧位; (2)手术准备: 按感染切口处理, 自造口周围向造口处充分消毒手术区域、铺巾; (3)手术步骤: 在造口周围做椭圆形切口, 逐层切开皮肤及皮下组织, 锐、钝结合分开皮肤及皮下组织, 切除皮肤与黏膜之间的环状瘢痕组织, 逐层缝合关闭瘘口, 再浆肌层加针; 检查造口关闭处是否通畅及有无明显狭窄; 造口关闭处消毒, 并用生理盐水充分冲洗术区; (4)关腹: 更换手套, 止血充分后缝合切口, 视患者皮下脂肪层厚度决定是否放置皮下引流管, 结束手术。B组: (1)体位: 患者取平卧位; (2)手术准备: 按感

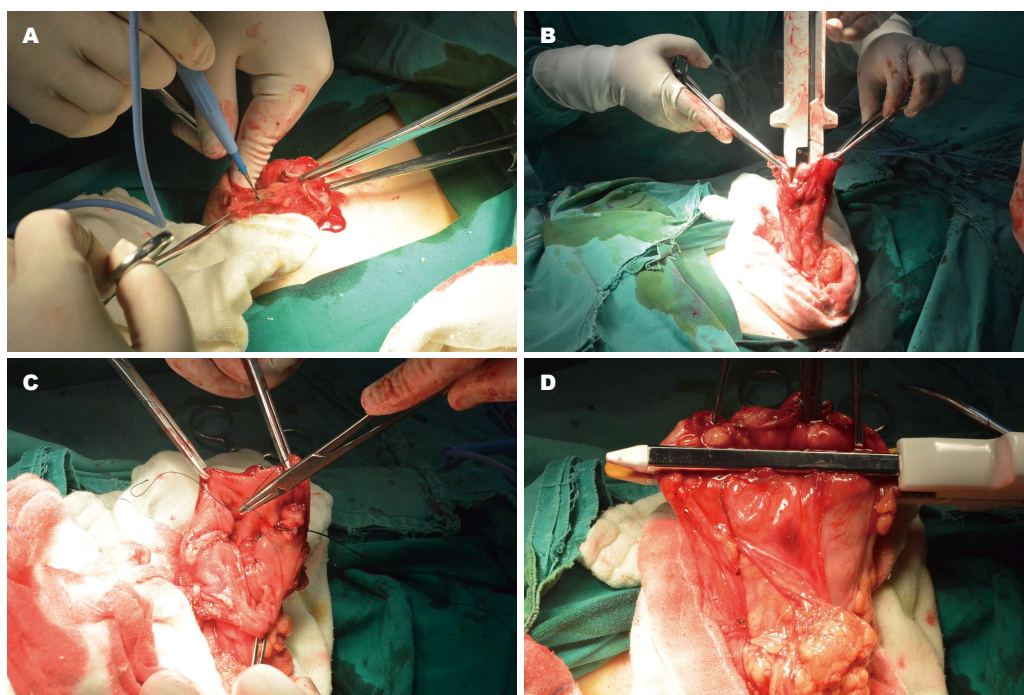


图1 直线切割吻合器还纳手术相关操作过程. A: 游离肠管至足够长度; B: 肠腔置入直线切割吻合器并击发; C: 直视下吻合口腔内止血; D: 闭合残端.

创新盘点

本文通过回顾性分析两种术式, 虽两者在总体并发症发生率上差异无统计学意义, 这与其他文献报道相符, 但将各并发症分别进行统计学分析, 发现术后吻合口狭窄/瘘的发生几率上两者差异有统计学意义.

表1 术前患者临床资料

临床资料	A组	B组	P值
性别			>0.05
男	20	22	
女	17	17	
年龄(岁)			>0.05
>50	21	23	
≤50	16	16	
TNM分期			>0.05
I期	5	7	
II期	13	15	
III期	19	17	
术前白蛋白水平(g/L)	32.3 ± 1.5	32.8 ± 1.8	>0.05
术前BMI(kg/m ²)	20.3 ± 1.2	19.8 ± 1.4	>0.05
术后化/放疗			>0.05
无	2	3	
有	35	36	

A组: 对照组; B组: 观察组. BMI: 体质指数.

染切口处理, 自造口周围向造口处充分消毒手术区域、铺巾; (3)手术步骤: 紧贴造口周围皮肤纵向梭形切开, 逐层切开皮肤及皮下组织, 锐、钝结合游离肠管于腹壁的黏连, 充分游离出一段肠管后, 用两把组织钳上提肠管, 肠管周围用干纱垫给予保护, 避免肠内容物溢出污染术区, 检查远近端肠管间无小肠等组织后,

术中肠管情况用直线切割吻合器一次或多次行造口远近端肠管的功能性端端吻合直达40-60 mm, 明视下对吻合口出血点进行加针止血后, 再次用直线切割吻合器闭合残端. 包埋残端; 造口关闭处消毒, 并用生理盐水充分冲洗术区(图1); (4)关腹: 更换手套, 止血充分后缝合切口, 视患者皮下脂肪层厚度决定是否放置皮下引流管, 结束手术.

1.2.2 观察指标: 手术时间、术中出血量、术后排气排便时间; 术后并发症发生率、吻合口瘘、吻合口狭窄及肠梗阻发生率.

统计学处理 采用统计学软件包SPSS16.0对数据进行统计学分析, 平均数采用mean ± SD表示, 手术时间、术中出血量、术后排气排便时间采用独立样本t检验, 术后并发症发生率、吻合口瘘、吻合口狭窄及肠梗阻发生率采取 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术情况 A组平均手术时间43.0 min ± 11.3 min, B组平均手术时间45.4 min ± 12.1 min, 两组手术时间对比差异无统计学意义; A组平均术中出血量64.3 mL ± 28.9 mL, B组平均术中出血量51.0 mL ± 30.2 mL, 两组对比差异无统计学意义.

2.2 术后患者恢复情况 A、B两组患者均治愈

应用要点

本研究通过对比两种术式, 在术后吻合口狭窄/瘻的发生率上两者有统计学差异, 相对于常规术式, 直线切割吻合器还纳降低了患者术后吻合口狭窄/瘻的发生率, 提高了还纳的成功几率。

表 2 两组患者术后并发症情况 n(%)

分组	总体并发症发生率	吻合口狭窄/瘻发生率	肠梗阻发生率
A组	32.4(12/37)	10.8(4/37)	8.1(3/37)
B组	17.9(7/39)	0.0(0/39)	2.6(1/39)
P值	>0.05	<0.05	>0.05

A组: 对照组; B组: 观察组。

出院, 无围手术期死亡病例。其中A组平均术后排气排便时间为3.7 d±1.1 d, B组平均术后排气排便时间为3.7 d±0.9 d, 两组比较差异无统计学意义。

2.3 术后并发症情况 A组术后发生并发症者12例, B组术后发生并发症者7例, 两组对比B组并发症发生率虽有下降但无统计学差异; A组4例出现吻合口狭窄/瘻, B组1例出现吻合口狭窄/瘻, 两组对比有统计学差异; A组术后3例出现肠梗阻, B组术后1例出现肠梗阻, 两组对比A组肠梗阻发生率虽低于B组, 但差异无统计学意义(表2)。

3 讨论

对于行预防性造口患者, 如患者造口原因解除后, 大多患者需接受再次接受还纳手术, 但造口还纳并不是一种简单的肠肠吻合手术, 其并发症文献报道达10.0%-59.1%^[13-15], 造口还纳手术的方式有多种, 既有开腹行还纳手术又有腹腔镜外还纳, 既有手工吻合还纳又有应用吻合器还纳, 既有经造口处还纳又有经腹直肌切口还纳。需行造口还纳的患者多经历过多次手术创伤, 术后腹腔可能存在黏连情况, 开腹手术因其手术操作范围大, 部分患者术中分离黏连时造成肠壁副损伤, 增加了术后肠瘘及黏连性肠梗阻的可能, 而手工吻合腹腔镜外造口还纳因其不进入腹腔操作, 手术操作相对简单, 且已在第9版《佐林格外科手术图谱》中列为首选的还纳方式^[16], 在临床上备受推崇。

有研究^[17]表明吻合方式的选择对还纳术后并发症的发生率无影响, 但缺乏不同的手术方式对吻合口狭窄、吻合口瘘、肠梗阻等严重并发症的影响, 对于横结肠袢式双腔造口还纳患者, 切口选择上一般选择经造口处还纳^[17]。我们通过对既往行造口还纳的76例患者临床资料进行研究, 我们发现在横结肠双腔造口还纳术中, 应用直线切割吻合器行改良腹腔镜外还

纳手术, 虽然在总体并发症发生率上其与手工吻合无差异性, 但其在吻合口狭窄/瘻的发生上要低于手工吻合腹腔镜外还纳。探究其原因切除造口及其周围环状瘢痕组织, 造成肠壁缺损太大, 致使手工吻合后其吻合口狭窄的发生; 另外手工吻合时, 如我们过分考虑吻合口径时加针过少, 则使吻合口瘘的几率升高, 如为预防吻合口瘘而过分加针时则又增加了吻合口狭窄的情况发生, 因此还纳术后吻合口瘘及狭窄的问题一直困扰着我们。

我们发现应用直线切割吻合器行改良腹腔镜外还纳手术, 只需充分分离造口周围肠管而不必进入腹腔, 于腹腔镜外即可完成整个手术操作过程, 通过近2年来临床病例资料的观察, 我们发现应用直线切割吻合器行改良腹腔镜外还纳, 于术中患者出血量、手术时间、术后排气排便时间上与手工吻合相比无统计学差异, 说明其是一种相对安全的操作, 不会因手术方式的改进对患者造成不必要的不良损伤。

在术后肠梗阻发生率上, 两组相比较虽然观察组发生率明显低于对照组, 但在统计学上无意义, 原因可能与样本量小有关。手工吻合腹腔镜外还纳手术, 因其吻合口径明显小于直线切割吻合器还纳手术, 吻合完成后其一旦出现吻合口水肿、肠管水肿等情况, 势必对肠道的通畅性造成影响, 进而导致患者肠梗阻的发生; 再者, 通过我们的临床观察发现, 造瘘患者远端肠管的长期旷置, 肠道呈退行性改变, 传输功能出现障碍, 术后也易出现不全肠梗阻, 此为所有还纳患者所面临的同样的困扰, 需行进一步的研究解决。

本研究显示, 虽然在总体并发症发生率上, 两组患者比较统计学上无差异, 但应用直线切割吻合器还纳仍有一定的优势, 此类情况可能出现与样本量小有关。而在吻合口狭窄/瘘等严重并发症发生率上相比两组具有统计学意义, 说明应用直线切割吻合器行改良腹腔镜外还

手术较手工还纳吻合方式存在一定的优势. 分析其原因, 与手工吻合行腹膜外造口纳手术相比较, 虽然手工吻合使肠道顺应性更好, 但应用直线切割吻合器使吻合的满意程度要优于手工吻合, 并且用直线切割吻合器吻合时可根据吻合的满意程度一次或多次击发直线切割吻合器, 直达满意的吻合口口径, 这确保了术后吻合口的通畅程度, 即使患者术后肠壁及吻合口出现水肿亦能保证其通畅程度. 与手工吻合相比较, 其吻合口口径更大, 因此减小了术后吻合口狭窄发生的几率; 因其吻合口径足够大, 可充分加针固定, 从而避免了手工吻合还纳中存在担心吻合口狭窄而缝合加针不足, 导致吻合口瘘的顾虑. 因其吻合口足够通畅且可满意加针, 因此其在还纳吻合口狭窄/瘘的发生几率上要明显优于手工吻合腹膜外还纳.

应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳术, 其不需进入腹腔进行操作, 降低了副损伤的发生概率, 操作相对简单, 但在临床操作中仍有一些细节需要注意: 击发直线切割吻合器之前应检查两吻合臂之间无小肠等脏器; 应用直线切割吻合器行功能性端端吻合时, 应在一次吻合完成后及时加针止血, 直视下行吻合口腔内加针止血不仅使止血更彻底, 更避免了盲目加针, 使吻合口血供受影响; 再者, 一旦吻合口残端闭合后, 系膜缘缝线不易外翻加针止血增加了吻合口出血的风险; 因其吻合口和切口关系较为密切, 建议术中皮下放置引流管行负压吸引, 可避免切口脂肪液化、感染等因素导致吻合口瘘的发生. 另外无论选择何种方式还纳, 都要确保造口因素解除后再行还纳手术, 所以术前的检查及查体工作尤为重要, 只有充分的术前检查及术前准备工作, 才能使手术的安全性得到提高. 术后密切观察患者腹部体征、切口情况, 及时发现异常信号并采取有效的干预措施, 降低还纳失败再次造瘘的几率.

总之, 应用直线切割吻合器行改良腹膜外还纳, 因不需进入腹腔操作即可完成整个还纳手术, 且可明显改善患者术后吻合口狭窄/瘘的发生几率, 值得在临床中推广应用. 但受制于技术开展时间较短, 病例较少, 一些统计学指标仍需后续进一步的研究.

4 参考文献

- 1 Heald RJ, Ryall R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *Br Med J (Clin*

- Res Ed) 1982; 284: 826-827 [PMID: 6802248 DOI: 10.1136/bmj.284.6318.826-e]
- 2 Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-154 [PMID: 6831156 DOI: 10.1002/bjs.1800700305]
- 3 Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, Apolone G, Cifani S, Tinazzi A. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. *Cancer* 1998; 82: 2135-2144 [PMID: 9610692]
- 4 O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300 [PMID: 9440756]
- 5 Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 1980; 88: 710-714 [PMID: 7434211 DOI: 0039-6060(80)90298-6]
- 6 李智, 赵玉洲, 韩广森, 任莹坤, 鲁朝敏, 顾焱晖. 改良双吻合器技术在60例超低位直肠癌切除术中的应用. *医药论坛杂志* 2011; 32: 27-28
- 7 张发明, 曾庆良, 潘奕, 程晓明, 程家平, 谢铭. 双吻合器技术在中低位直肠癌保肛手术中的临床应用. *中国现代普通外科进展* 2008; 11: 32-35
- 8 Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-268 [PMID: 15273550 DOI: 00000658-20040800 0-00011]
- 9 Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-469 [PMID: 15521937 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657]
- 10 Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-214 [PMID: 17667498 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180603024]
- 11 Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepato-gastroenterology* 2008; 55: 1562-1567 [PMID: 19102343]
- 12 Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerri A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 479-488 [PMID: 19219439 DOI: 10.1007/s00384-009-0662-x]

■名词解释

全直肠系膜切除术(TME): 直视下在骶前间隙中进行锐性分离, 保持包裹直肠系膜的盆筋膜脏层的完整无损, 以防癌细胞播散、种植和残留, 可有效降低局部复发率.

■同行评价

文章针对横结肠双腔造口还纳术的术式进行临床研究, 具有一定先进性, 直面实际问题, 对临床医生有较好的参考价值.

- 13 李继延. 结肠造口还纳术后并发症的分析. 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 635-636
- 14 俞宏斌, 戴闯, 郝立强, 孟荣贵, 王宗立, 钟玲红, 朱炜. 结肠造口关闭术78例临床分析. 腹部外科 2008; 21: 161-162
- 15 García-Botello SA, García-Armengol J, García-Granero E, Espí A, Juan C, López-Mozos F, Lledó S. A prospective audit of the complications of loop ileostomy construction and takedown. *Dig Surg* 2004; 21: 440-446 [PMID: 15665539 DOI: 10.1159/000083471]
- 16 周汉新. 佐林格外科手术图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 116-121, 148-149
- 17 丁俊涛, 罗东林, 童卫东, 刘宝华, 张连阳, 黄显凯. 肠造口还纳手术72例临床分析. 中华普通外科杂志 2011; 25: 1006-1007

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、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.

手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例

马玉滨

马玉滨, 青海大学附属医院胃肠肿瘤科 青海省西宁市 810000

马玉滨, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的治疗研究。

作者贡献分布: 本课题的设计、研究过程、试剂的提供、数据分析及论文写作由马玉滨独立完成。

通讯作者: 马玉滨, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城东区同仁路29号, 青海大学附属医院胃肠肿瘤科。

mayubin101@126.com

电话: 0971-6230800

收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-03-29

接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-06-08

Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction

Yu-Bin Ma

Yu-Bin Ma, Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yu-Bin Ma, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengdong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. mayubin101@126.com

Received: 2015-03-11 Revised: 2015-03-29

Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effect of surgical treatment of obstructing colon carcinoma.

METHODS: From August 2009 to August 2011, 117 patients with obstructing colon carcinoma received surgical treatment in Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University. A retrospective analysis was performed of operative time, intraoperative bleeding, time to first anal exhaust and postoperative complications. The improvement

in quality of life after surgery was assessed. All patients were followed for 3 years, and the survival rates were calculated.

RESULTS: Mean operative time was 174.61 min $\pm$ 41.29 min. The volume of intraoperative bleeding was 128.82 mL $\pm$ 20.25 mL. The time to first anal exhaust was 4.17 d $\pm$ 1.25 d. The rate of postoperative mortality was 1.71%, and the incidence rate of postoperative complications was 11.30%. The quality of life improved significantly after treatment ($P < 0.01$). The 1- and 3-year survival rates were 76.32% and 62.20%, respectively.

CONCLUSION: Operation is the most effective treatment for patients with obstructing colon carcinoma. The patient's condition, tumor characteristics and the location of occlusion should be carefully assessed before operation and the operation indication should be strictly controlled to improve the cure rate in patients with colon cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Intestinal obstruction; Excision anastomosis; Gastrointestinal decompression

Ma YB. Surgical treatment of colon cancer patients with intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2643-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2643.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2643>

摘要

目的: 探讨手术治疗结肠癌合并肠梗阻的临床效果。

背景资料

近年来,随着人们生活压力的加大、不良饮食生活习惯及环境等因素,导致结肠癌发病率不断升高。临床上,结肠癌晚期通常会合并伴发肠梗阻,这种情况起病隐匿,虽然病情发展缓慢,容易被患者所忽视。一旦患者发病若未及时治疗则给患者的健康带来严重危害,甚至死亡。

同行评议者

程英升,教授,上海交通大学附属第六人民医院放射科

■ 研究前沿

结肠癌合并肠梗阻在临床上较为常见, 由于该病起病症状不明显, 病情较重, 若没有得到较好的治疗, 患者预后差, 死亡率也较高。因此, 合理的治疗手段及注意事项一直是临床医生关注的热点问题。

方法: 选取2009-08/2011-08来青海大学附属医院胃肠肿瘤科就诊的结肠癌合并肠梗阻患者117例, 回顾性观察患者的手术时间、术中出血量、肛门排气、术后并发症等情况; 比较患者术后生活质量改善情况; 所有患者随访3年, 观察其生存率情况。

结果: 患者手术时间为 $174.61 \text{ min} \pm 41.29 \text{ min}$, 术中出血量为 $128.82 \text{ mL} \pm 20.25 \text{ mL}$, 肛门排气时间为 $4.17 \text{ d} \pm 1.25 \text{ d}$ 。患者术后死亡率为1.71%, 术后并发症的发生率为11.30%。治疗后患者生活质量明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。患者1、3年生存率分别为76.32%和62.20%。

结论: 手术为结肠癌合并肠梗阻患者的有效治疗手段, 但术前必须充分了解患者自身状况、肿瘤特点及梗阻部位等情况, 严格把握手术适应证, 提高治愈率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 肠梗阻; I 期结肠癌切除吻合术; 胃肠减压

核心提示: 近年来, 结肠癌发病率有逐年增高的趋势, 其引起的肠梗阻也逐渐增多, 结肠癌合并肠梗阻病情危重, 预后较差。本研究发现, 手术是治疗该病的有效方法, 但是必须严格了解患者情况, 把握手术部位状况, 才能提高治愈率。

马玉滨. 手术治疗结肠癌合并肠梗阻临床治疗分析117例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2643-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2643.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2643>

0 引言

结肠癌为消化系常见的恶性肿瘤, 发生原因为结肠黏膜上皮细胞在各种致癌因素影响下的异常增生^[1]。近年来, 随着社会老龄化的发展、生活压力的加大、不良的饮食生活习惯及环境等因素, 结肠癌发病率有逐年增高的趋势, 其引起的肠梗阻也逐渐增多; 我国结肠癌在恶性肿瘤中的发病率约为10%-15%, 好发年龄为40-50岁^[2,3]。临床中, 结肠癌合并肠梗阻是外科常见的急腹症及晚期并发症, 其特点是起病隐匿, 病情发展缓慢, 容易被患者所忽视; 但病情危重、预后较差、死亡率高^[4]。结肠癌合并肠梗阻属于低位肠梗阻, 肿瘤的增殖或炎症水肿

导致肠腔狭窄、闭塞, 回盲瓣使肠腔内压力升高, 患者肠内容物不能向远端顺利运行而产生一系列的病理生理变化; 患者出现血液循环障碍、坏死或穿孔等症状^[5,6]。结肠癌合并肠梗阻最常用的治疗方法为手术治疗, 正确规范的治疗方式直接关系到患者的预后等情况。青海大学附属医院胃肠肿瘤科于2009-08/2011-08共收治结肠癌合并肠梗阻患者117例, 手术治疗后临床疗效确切, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例选自2009-08/2011-08来青海大学附属医院胃肠肿瘤科就诊的结肠癌合并肠梗阻患者117例, 其中男72例, 女45例; 年龄46-88岁, 平均 $62.38 \text{ 岁} \pm 7.33 \text{ 岁}$; 病程1-10 d, 平均 $2.74 \text{ d} \pm 1.53 \text{ d}$; 完全性梗阻75例, 不完全性梗阻42例; 发病部位: 左半结肠癌65例, 右半结肠癌52例; 其中升结肠33例、乙状结肠28例、降结肠23例、结肠脾曲13例、结肠肝曲10例、回盲部6例、横结肠4例; 术后病理: 低分化腺癌32例、中分化腺癌41例、高分化腺癌37例、黏液腺癌7例; Dukes分期: B期39例、C期70例、D期8例。纳入标准: (1)所有患者纤维结肠镜及病理活检等诊断为结肠癌; (2)肠梗阻临床表现为阵发性腹胀、腹痛、恶心呕吐, 时重时轻, 肛门排气排便停止; (3)X线检查显示肠胀气、气液平面等典型症状; (4)钡剂灌肠见肠腔狭窄、钡剂部分或完全不能通过肠腔。行 I 期结肠癌切除吻合术患者纳入标准: (1)患者身体条件尚可, 全身耐受手术, 无其他严重的基础性疾病; (2)无中毒表现和低蛋白血症患者; (3)梗阻病程较短, 肠道污染较轻者; (4)肠道色泽较好, 无严重的炎症水肿、血运良好、远近端肠管口径相差不大者; (5)右半结肠梗阻患者; (6)估计吻合后无张力, 血运好, 达到吻合口近端空, 远端通畅者。

1.2 方法

1.2.1 手术: 所有患者入院后首先给予急诊术前准备, 常规纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱, 有效改善患者脱水、贫血、低蛋白血症等异常情况; 广谱抗生素静脉注射, 预防控制感染的发生; 持续胃肠减压至正常水平。对患有心脑血管疾病的患者, 术前注意改善患者心功能, 控制血压、血糖; 体质较差者待基础情况改善后尽早行手术治疗。I 期结肠癌切除吻合术操作步骤如下: (1)全程手术遵循无菌操作, 游离结肠, 移出腹腔; (2)切开梗阻部位近端肠管, 利

■ 相关报道

结肠癌合并肠梗阻患者病变被发现时多为晚期, 一般表现为进行性加重, 预后较差, 一旦确诊, 应立即胃肠减压, 并根据患者自身状况尽快行手术治疗, 可以在很大程度上提高患者预后, 减少患者死亡。目前, 临床上的主要术式有 I 期结肠癌切除吻合术、单纯近端结肠造瘘术及分期切除术等。

表 1 手术治疗前后患者生活质量的变化情况 [n = 117, n(%)]

分组	良好	较好	一般	差	极差
治疗前	6(5.13)	13(11.11)	44(37.61)	39(33.33)	15(12.82)
治疗后	53(45.30)	29(24.79)	31(26.50)	3(2.56)	1(0.85)

$Z = -2.735, P = 0.006$.

用挤压法行肠腔减压; (3)导管插入阑尾部位并进入盲肠内, 固定阑尾和导管, 0.9%的氯化钠溶液和500 mL甲硝唑液加入24万单位庆大霉素进行肠腔灌洗, 灌洗液变清晰为宜; (4)切除肠管, 放置吻合器, 碘伏消毒近端肠腔侧壁和远端肠管断端后, 行端侧的吻合, 吻合时注意无扭曲, 打结松紧适宜; (5)自吻合口至肠腔内置入减压管, 距离越过吻合口约5 cm为宜, 远端自肛门引出, 封闭近端肠管断端, 去掉导管, 切除阑尾; (6)0.9%的氯化钠溶液和500 mL甲硝唑液加入24万单位庆大霉素再次进行肠腔灌洗, 冲洗腹腔完毕后留置腹腔引流管, 留置双套引流管于吻合口附近, 引流7-10 d. 术中严密观察患者病情变化, 对于术中腹胀明显且肠内容物清理不畅者, 术中应给予扩肛, 放置肛管以排气. 所有患者术后常规化疗, 白蛋白、血浆等的使用以减轻患者肠壁水肿; 常规禁食, 全肠道外营养支持; 常规补液、抗生素抗感染等支持治疗. 腹腔引流管在术后1 wk拔除.

1.2.2 观察指标: 观察患者手术时间、术中出血量、肛门排气、术后并发症等情况; 所有患者随访3年, 观察其生存率情况; 比较患者术后生活质量改善情况, 评分采用QOL肿瘤患者生活质量评分标准, 满分60分, >50分为良好, 41-50分为较好, 31-40分为一般, 21-30分为差, <20分为极差.

统计学处理 应用SPSS20.0进行统计学处理分析. 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料描述采用频数(%)表示, 等级资料组间比较采用非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者手术情况 本研究中103例患者行急诊手术治疗, 其余14例患者体质较差, 在基础情况改善好转后行手术治疗. 所有患者均根据自身状况选择了合适的手术方式, 其中 I 期结肠癌切除吻合术96例, II 期结肠癌切除吻合术13例, 单纯近端结肠造瘘术5例, 全结肠切除术3例. 本研究中117例患者手术时间为128-267 min,

平均174.61 min±41.29 min; 术中出血量为92-231 mL, 平均128.82 mL±20.25 mL; 肛门排气时间为2-9 d, 平均4.17 d±1.25 d.

2.2 患者术后并发症发生情况 患者术后发生感染性休克1例, 全身多脏器功能衰竭1例, 2例患者最终结局均为死亡, 死亡率为1.71%(2/117). 剩余115例患者术后发生吻合口瘘8例, 切口感染3例, 肺部感染和尿路感染各1例; 并发症合计13例, 术后并发症的发生率为11.30%(13/115). 对不同的并发症患者给予减张缝合、抗感染、换药等对症处理, 最终均恢复正常, 康复出院.

2.3 患者生活评价 如表1所示, 治疗前患者生活质量良好者仅6例(5.13%), 较好13例(11.11%), 一般、差及极差者合计98例(83.76%); 治疗后患者生活质量良好者53例(45.30%), 较好29例(24.79%), 一般、差及极差者合计35例(29.91%); 治疗后患者生活质量明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.01$).

2.4 患者生存率情况 117例患者随访至1年显示, 死亡27例, 失访3例, 1年生存率为76.32%(87/114); 87例患者随访至3年显示, 死亡31例, 失访5例, 3年生存率为62.20%(51/82). 分别随访至1年、3年时, Dukes分期与患者存活率具有相关性, 分期越高, 存活率越低, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)(表2).

3 讨论

结肠癌合并肠梗阻多为闭袢性肠梗阻, 其发生率占整个肠梗阻的25%左右; 主要表现为完全性或不完全性低位肠梗阻^[7]. 患者肠袢内积蓄大量粪便, 造成肠壁不同程度的扩张水肿及膨胀, 水、电解质及酸碱平衡紊乱, 严重者出现肠壁血运障碍、肠壁坏死、穿孔等^[8]. 患者病变发现时多为晚期, 表现为不规则性腹部胀痛或绞痛, 可触及腹部肿块, 呈进行性加重, 预后较差^[9,10].

结肠癌合并肠梗阻患者一旦确诊, 应立即胃肠减压, 并根据患者自身状况尽快行手

■ 创新盘点

尽管在临床上采用手术治疗结肠癌合并肠梗阻逐渐被推广应用, 然而, 到目前为止, 如何根据适当病情选择手术及手术注意事项的报道尚少, 仍需要进一步探索.

■ 应用要点

手术可以有效治疗结肠癌合并肠梗阻, 但术前必须充分了解患者病情、根据肿瘤特点、梗阻部位及梗阻状况等严格把握各种不同手术方式的适应证, 提高治愈率.

■名词解释

结肠癌合并肠梗阻：由于肿瘤的增殖或炎症水肿导致肠腔狭窄、闭塞，回盲瓣使肠腔内压力升高，患者肠内容物不能向远端顺利运行而产生一系列的病理生理变化，属于一种低位肠梗阻。

表 2 患者Dukes分期与生存率的相关性分析 *n*(%)

Dukes分期	随访1年				随访3年			
	<i>n</i>	死亡	失访	存活率	<i>n</i>	死亡	失访	存活率
B期	39	1(2.56)	1(2.56)	37(94.87)	33	5(15.15)	1(3.03)	27(81.82)
C期	70	23(32.86)	2(2.86)	45(64.29)	49	23(46.94)	3(6.12)	23(46.94)
D期	8	3(37.50)	0	5(62.50)	5	3(60.00)	1(20.00)	1(20.00)
χ^2 值		14.031				12.214		
<i>P</i> 值		0.001				0.003		

术治疗，尤其是完全性肠梗阻患者，回盲瓣造成肠管的高度膨胀，肠壁血运发生障碍，最终引起肠管病变等，故及时手术尤为重要^[11]。手术的目的是彻底切除肿瘤，且完全性解除梗阻所引起的生理功能障碍；但合适的手术方法还应该根据患者的自身情况、肿瘤的特点及梗阻部位等情况进行综合判断；主要术式有Ⅰ期结肠癌切除吻合术、单纯近端结肠造瘘术及分期切除术等^[12]。本研究中，96例患者行Ⅰ期结肠癌切除吻合术，所占比例为82.05%；该术式的选择需注意以下几点：(1)患者无中毒表现，全身情况尚可，可以耐受手术；(2)患者梗阻病程较短，肠道所受污染较轻，色泽良好；(3)手术操作过程中，肠腔减压将小肠内容物置于远侧，注意用力适度，避免肠腔无浆肌层挤压而破裂出血；(4)应充分减压，保证近端血运的良好，尽量避免肠穿孔、坏死等；(5)灌洗时应避免污染到腹腔及切口，切除时要将淋巴结包括在内彻底根除，并坚持“上空、口松、下通”的原则，保证吻合口的血运良好，防止吻合口处术中产生血肿，无张力及吻合口漏等的发生^[13]。本研究术后并发症出现吻合口瘘8例，切口感染3例，肺部感染和尿路感染各1例；但对不同的并发症患者给予减张缝合、抗感染、换药等对症处理后，最终均恢复正常。治疗后患者生活质量明显提高，患者1年和3年生存率分别为76.32%和62.20%；且Dukes分期与患者存活率具有相关性，分期越高，存活率越低。

总之，手术为结肠癌合并肠梗阻患者的有效治疗手段，但术前必须充分了解患者自身状况、肿瘤特点及梗阻部位等情况，严格把握手术适应证，提高治愈率。

■同行评价

本文对临床工作具有一定的指导意义。

4 参考文献

- 1 谭贵永. 手术治疗结肠癌合并肠梗阻50例的临床分析. 中国当代医药 2013; 20: 191-192
- 2 Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8468-8473 [PMID: 24379564 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8468]
- 3 苏芝兰, 高峰, 吕志诚, 张鑫. VEGFR-3 siRNA腺病毒载体对结肠癌细胞生长和运动能力的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3573-3579
- 4 卿三华. 肠梗阻768例病因分析. 中华外科杂志 2010; 15: 242-243
- 5 陈智平. 46例结肠癌并发肠梗阻的手术治疗疗效观察. 临床医学工程 2011; 18: 726-727
- 6 张福林, 王斌, 张冠勋, 张晶晶. 60例结肠癌并急性肠梗阻的外科手术治疗效果分析. 中国当代医药 2013; 20: 38-39
- 7 邓小东. 结肠癌性肠梗阻的外科治疗效果分析. 中国卫生产业 2011; 31: 211
- 8 谢旺忠, 姚学清. 28例结肠癌并发肠梗阻的外科治疗体会. 临床医学工程 2010; 17: 73-74
- 9 Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467 [PMID: 24922745 DOI: 10.1136/bmj.g2467]
- 10 Yusup A, Wang HJ, Rahmutula A, Sayim P, Zhao ZL, Zhang GQ. Clinical features and prognosis in colorectal cancer patients with different ethnicities in Northwest China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7183-7188 [PMID: 24222964 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7183]
- 11 李涵, 王进, 杨丽敏, 宁寒冰. 人前梯度蛋白2在结肠癌组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1064-1069
- 12 Aslar AK, Ozdemir S, Mahmoudi H, Kuzu MA. Analysis of 230 cases of emergent surgery for obstructing colon cancer--lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 110-119 [PMID: 20976568 DOI: 10.1007/s11605-010-1360-2]
- 13 Jiménez-Pérez J, Casellas J, García-Cano J, Vandervoort J, García-Escribano OR, Barcenilla J, Delgado AA, Goldberg P, Gonzalez-Huix F, Vázquez-Astray E, Meisner S. Colonic stenting as a bridge to surgery in malignant large-bowel obstruction: a report from two large multinational registries. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2174-2180 [PMID: 22085816 DOI: 10.1038/ajg.2011.360]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性

赵子夜, 高永俊, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王 颢, 于恩达

赵子夜, 高永俊, 闫飞虎, 王颢, 于恩达, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科 上海市 200433
 赵子夜, 中国人民解放军第二七三医院外一科 新疆维吾尔自治区库尔勒市 841007

李白容, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

单永琪, 中国人民解放军沈阳军区总医院普外科 辽宁省沈阳市 110016

赵子夜, 主治医师, 主要从事结直肠癌外科治疗和早期防治研究, 尤其是结直肠早癌、腺瘤的内镜干预方面有一定的研究, 首次报道中国大陆地区结直肠癌平均风险人群的腺瘤检出率。长海医院“1255”学科建设基金资助项目, No. CH125530800
 作者贡献分布: 赵子夜与高永俊一对本研究贡献相等; 此课题由于恩达、赵子夜及高永俊一设计; 数据整理由高永俊一、王颢、单永琪及闫飞虎完成; 统计分析由赵子夜与李白容完成; 论文撰写由赵子夜与高永俊一完成。

通讯作者: 于恩达, 教授, 主任医师, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院肛肠外科。
endayu@yeah.net

电话: 021-31161369

收稿日期: 2015-04-06 修回日期: 2015-04-18

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Bai-Rong Li, Yong-Qi Shan, Fei-Hu Yan, Hao Wang, En-Da Yu

Zi-Ye Zhao, Yong-Jun-Yi Gao, Fei-Hu Yan, Hao Wang, En-Da Yu, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Zi-Ye Zhao, Department of Surgery I, the 273rd Hospital of PLA, Korla 841007, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Bai-Rong Li, Department of Gastroenterology, Airforce General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Yong-Qi Shan, Department of General Surgery, Shenyang Military Region General Hospital of PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: Discipline Construction Project-1255 of Changhai Hospital, No. CH125530800

Correspondence to: En-Da Yu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. endayu@yeah.net

Received: 2015-04-06 Revised: 2015-04-18

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the association between the number of polyps detected per colonoscopy (PPC) and polyp detection rate (PDR).

METHODS: A retrospective analysis was performed of the data for patients who underwent screening colonoscopy in the Digestive Endoscopic Center of Changhai Hospital between March 2010 and February 2013. PDR and PPC were calculated by gender, age and endoscopist. Linear regression analysis was applied to study the relationship between PDR and PPC.

RESULTS: A total of 1928 subjects received complete colonoscopies. There were significant linear correlations between PDR and PPC by age in both genders (men: $r = 0.96$, $P = 0.0092$; women: $r = 0.97$, $P = 0.0059$). There was also a significant linear correlation by endoscopist ($r = 0.88$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a significant correlation between PDR and PPC. PPC can act as a supplementary index to help distinguish

背景资料

随着《中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》于2015年初出台, 我国结直肠癌预防工作也有了官方的指南性文件。然而该指南更多地参考了欧美指南, 引用本土数据十分有限。我国在指南本土化方面依然任重道远, 一方面要有我国自己的病变检出率数据用于制定符合我国国情的筛查计划和质控细则; 另一方面也要有基于本土数据的拓展性研究从而自行完善本土筛查计划, 避免完全跟随别国指南更新而更新的尴尬局面。

同行评议者

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

■ 研究前沿

本研究作为结肠镜质控方法拓展的一种尝试, 其意义不仅在与探索息肉检出数与息肉检出率相关性并提出对息肉检出的进一步要求, 更有益于激励同类研究在国内的开展, 更多创新性研究的开展最终将极大地丰富和改进我国指南内容, 提升质控质量。

endoscopists who have different colonoscopy skills.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Colonoscopy; Colorectal polyp; Polyp detection rate

Zhao ZY, Gao YJY, Li BR, Shan YQ, Yan FH, Wang H, Yu ED. Correlation between number of polyps detected per colonoscopy and polyp detection rate in average risk Chinese population of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2647-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2647.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2647>

摘要

目的: 探讨结直肠癌平均风险人群结肠镜检查中的息肉检出率与平均息肉检出数间的相关性, 为结肠镜质控提供补充信息。

方法: 采用回顾性分析, 利用2010-03/2013-02于上海长海医院消化内镜中心进行“体检肠镜”检查的患者资料, 按照不同性别、年龄组、检查医师分别计算息肉检出率和平均息肉检出数, 并对两者进行线性回归分析。

结果: 共有1928例“体检肠镜”检查纳入研究。不同性别样本按年龄分组的息肉检出率和平均息肉检出数均存在显著线性相关性(男: $r = 0.96$, $P = 0.0092$; 女: $r = 0.97$, $P = 0.0059$)。按不同医师计算息肉检出率和平均息肉检出数, 相关分析显示两者间存在显著相关性($r = 0.88$, $P < 0.05$)。

结论: 结直肠癌平均风险人群中息肉检出率和平均息肉检出数之间存在显著相关性, 平均息肉检出数可以作为息肉检出率的补充指标与其一同作为病理资料不完善时进行结肠镜质量控制的重要指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 结肠镜检查; 结直肠息肉; 息肉检出率

核心提示: 病变检出率, 尤其是腺瘤检出率, 是结肠镜质量控制的核心指标, 其用于衡量结肠镜操作质量十分有效。然而病变检出率因其以受检个体作为计量单位的特点, 在计量精度上尚存不足之处。本研究提出以息肉检出数量辅助息肉检出率共同用于评价结肠镜检查质量可以更加全面地获得质控情况的信息, 是对传统

评价方式的一种突破性尝试。

赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查息肉检出数与息肉检出率的相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2647-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2647.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2647>

0 引言

随着结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率的稳步上升, CRC的预防被赋予越来越重要的意义^[1,2]。结肠镜检查在CRC预防领域的重要作用也已经被无数次地证明, 来自英美两国开展的国家息肉研究项目(National Polyp Study)通过大规模队列研究^[3]数据表明结肠镜下息肉切除能够以60%-90%的幅度减少CRC的发生, 并以53%的幅度降低CRC相关死亡率^[4]。

结肠镜检查在CRC预防上的功效受其操作质量的影响很大, 因此质量控制工作在结肠镜检查中占有重要地位。结直肠腺瘤作为明确的CRC前期病变, 其检出率高低与CRC预防效果关系明确。腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)是指检出腺瘤患者数占受检人数的比例, 因其与“间期癌”的发生显著相关而被公认为结肠镜检查质控的核心指标^[5,6]。

然而ADR是以检查(受检者)数为研究对象, 区分阳性和阴性, 用于衡量是否检出了腺瘤并计算其比例。该指标没有考虑具体的病变检出数量, 这导致ADR所反映信息还不够全面。如果引入平均腺瘤检出数(adenoma per colonoscopy, APC)的概念, 即腺瘤检出总数与受检人数的商, 则可有效补充ADR的不足之处, 可以提供更加完善的质控信息。

息肉检出率(polyp detection rate, PDR)可以在病理信息不足的情况下替代ADR作为结肠镜质控指标, 然而他和ADR的计算原理类似, 同样也没有考虑息肉的总检出数量。相似地, 可以利用平均息肉检出数(polyp per colonoscopy, PPC)来弥补PDR的不足, 其可能在评价内镜中心和内镜医师结肠镜检查质量上起到一定作用, 其应用的可行性和实际价值值得探索。本研究旨在探索PDR与PPC是否存在线性相关性, 并探索利用此相关性推算特定PDR所对应的PPC值从而反向考察结肠镜医师进行结肠镜检查质量的可行性。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为2010-03/2013-02连续于上海长海医院行体检肠镜的无症状平均风险人群。纳入标准: 门诊健康体检中心或住院部特需诊疗科收诊的行体检肠镜检查者; 年龄 ≥ 18 岁; 无症状或有非特异性症状如轻度腹痛、腹泻、便秘等; 完成全结肠镜检查(插镜至盲肠)。排除标准: 有结肠息肉相关症状如黑便、里急后重等; 有家族史: 一、二级亲属中有结、直肠肿瘤史, 60岁以下的一级亲属中有腺瘤性息肉病史和家族遗传性综合征史, 主要包括家族性腺瘤性息肉病、遗传性非息肉性CRC、Lynch综合征及青少年性息肉病等; 有以下疾病史: 包括CRC在内的各类肿瘤、息肉病、炎症性肠病等; 有以下情况: 6 mo内贫血; 6 mo内粪隐血阳性; 12 mo内直肠出血或便血; 非减肥原因体质量在6 mo内减轻5 kg以上; 近5年结肠镜检查史; 结、直肠手术史。所有受检者均于检查前签署“结肠镜检查知情同意书”, 本研究采用数据均获得允许并符合医院伦理委员会要求。

1.2 方法 研究设计采用回顾性分析设计。从消化内镜中心电子病历系统中提取符合条件患者的结肠镜检查相关资料, 检查前信息包括性别、年龄、现病史、手术史、家族史等。结肠镜检查由肛肠外科及消化内科中级以上职称医师操作完成。所有结肠镜标本由病理科医师处理、分析、出具病理诊断。结肠镜检查报告由检查医师完成, 提取主要内容包括息肉的数目、大小、位置和病理类型, 肠道准备情况, 并记录并发症情况、检查医师姓名、检查时间。

统计学处理 按受检者年龄、性别、肠道准备质量、检查者分别计算PDR和PPC。用SAS9.2软件及SPSS19.0建立数据库并进行统计分析。所有受检者按年龄分为5组: <40岁组, 40-49岁组, 50-59岁组, 60-69岁组, ≥ 70 岁组。肠道准备质量粗略分为2组: 检查中未出现明显影响观察的肠内容物, 归为“肠道准备优良”; 若出现影响观察的肠内容物, 报告中描述为“粪水”、“糊样粪便”、“粪渣”、“成形粪便”, 归为“肠道准备较差”。各组间检出率的差异采用 χ^2 检验。利用线性回归分析PDR与PPC的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况 3年间共行体检肠镜2037例, 排除有相关症状、既往病史、家族史、未完成全结肠镜检查及重复检查等情况后, 共有1928例患者纳入研究, 无1例发生严重的并发症, 其中男1328例(68.88%), 女600例(31.12%)。研究样本相关信息可参阅相关报道^[7]。

2.2 不同性别各年龄组PDR、PPC比较 随着年龄增长, 男性和女性的PDR与PPC呈上升趋势。同一年龄组的男性PDR、PPC较女性高, 该差异在40-69年龄组具有统计学意义(70岁以上组PPC差异也具有统计学意义)(表1)。男性总体PDR为23.9%, 女性总体PDR为10.3%; 男性总体PPC为0.55, 女性总体PPC为0.17, 二者差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。对各年龄组PDR与PPC的相关性进行分析发现: 两组人群中, 各年龄组的PDR与PPC均线性相关, 相关系数有统计学意义(男性: $r = 0.96$, $P = 0.0092$; 女性: $r = 0.97$, $P = 0.0059$)(图1)。

2.3 不同检查者PDR与PPC相关性分析 3年内筛查肠镜数超过10例的内镜医师共计16名, 其各自检查样本求得PDR及PPC如表2所示。如图2A所示PDR与PPC存在线性相关性($r = 0.79$, $P = 0.0003$)。排除结肠镜检查数少于20例的检查者数据, 剩余11名医师的PDR与PPC之间线性相关性更为鲜明, 如图2B所示($r = 0.91$, $P = 0.0001$)。利用11名医师数据拟合的线性方程对PPC数值进行预测, 具体如表3所示。进一步按不同性别分析, 男性、女性受检者的PDR与PPC均存在线性相关性(男性 $r = 0.88$, $P = 0.0004$; 女性 $r = 0.84$, $P = 0.0024$)。

3 讨论

3.1 ADR在结肠镜检查质量控制中的意义和不足 ADR是结肠镜检查的主要质控指标, 且被认为是目前CRC筛查后间期癌发生的唯一预测因子^[6], ADR偏低与间期癌发生关系密切。研究^[7,8]表明, ADR每降低1%, 罹患癌症的风险即增加3%。同一人群的在一定时间内的息肉和腺瘤发生率是稳定的, 对该人群行结肠镜检查其ADR/PDR也应维持在一定水平, 若某中心或医师的ADR/PDR过低则可以认为其漏诊率较高, 受检者则面临了较高的间期癌风险。基于ADR的重大意义, 针对可影响ADR的各相关因素所进行的研究^[9-14]已经得到广泛的开展并

■ 相关报道

Wang等和Lee等先后指出了腺瘤检出率不能完全评价1名内镜医师的检查质量, 具有相同检出率的医师可能在总的检出数量上差异巨大。Kahi等则首次提出了“平均息肉检出数”的概念, 专门用以辅助腺瘤检出率进一步评价结肠镜检查质量。这一系列研究受到了一定的关注, 然而目前尚无指南推荐将其运用于质控体系之中。

■ 创新盘点

本文借鉴了国际上最前沿的研究思路, 率先开展了基于息肉的检出率与检出数量的相关性研究, 结果表明这一新概念在理论上是可行的, 能够与息肉检出率一道对检查质量进行更全面的评价。

表 1 各年龄组不同性别人群息肉检出率与息肉检出数

年龄组 (岁)	男性				女性			
	人数	息肉/总 ¹	PDR(%)	PPC(±SD)	人数	息肉/总 ¹	PDR(%)	PPC(±SD)
<40	172	18/24	10.5	0.14(0.45)	82	5/6	6.1	0.07(0.30)
40–49	602	119/285	19.8	0.47(1.02)	242	19/31	7.9 ^a	0.13(0.53) ^a
50–59	420	124/262	29.5	0.62(1.14)	189	20/40	10.6 ^a	0.21(0.84) ^a
60–69	107	44/132	41.1	1.23(2.01)	65	13/19	20.0 ^a	0.29(0.65) ^a
≥70	27	13/30	48.1	1.11(1.57)	22	5/8	22.7	0.36(0.88) ^a
总计	1328	318/733	23.9	0.55(1.15)	600	62/104	10.3	0.17(0.66)

¹息肉表示检出息肉的病例数, 总表示检出息肉总数。 ^a $P<0.05$ vs 同年龄组的男性。 PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数。

表 2 16名结肠镜医师的PDR与PPC

医师	筛查肠镜数	PDR(%)	PPC(±SD)	男性		女性	
				PDR(%)	PPC	PDR(%)	PPC
A	719	18.5	0.42(1.18)	23.7	0.54	8.5	0.19
B	227	12.8	0.20(0.63)	15.1	0.24	7.4	0.12
C	217	26.7	0.35(0.68)	31.1	0.41	16.7	0.23
D	207	5.3	0.14(0.68)	5.8	0.15	4.3	0.10
E	166	21.1	0.36(0.84)	22.9	0.42	16.7	0.19
F	51	17.6	0.25(0.68)	17.6	0.25	–	–
G	48	20.8	0.54(1.32)	26.7	0.80	11.1	0.11
H	47	42.6	1.00(2.16)	51.6	1.39	25.0	0.25
I	40	35.0	0.65(1.11)	36.7	0.63	30.0	0.70
J	27	25.9	0.41(0.87)	33.3	0.56	11.1	0.11
K	20	30.0	0.55(1.02)	33.3	0.60	20.0	0.40
L	19	26.3	0.26(0.44)	26.3	0.26	–	–
M	14	50.0	1.00(1.36)	50.0	1.00	–	–
N	13	15.4	0.69(2.13)	8.3	0.67	100.0	1.00
O	12	33.3	1.00(1.68)	33.3	1.00	–	–
P	11	72.7	1.00(0.85)	75.0	1.13	66.7	0.67

“–” 无女性受检者数据。 PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数。

表 3 筛查肠镜息肉检出率与息肉检出数相关性预测值

PDR(%)	PPC(95%CI)	PDR(%)	PPC(95%CI)
10	0.16(0.04–0.28)	35	0.69(0.58–0.80)
15	0.27(0.17–0.36)	40	0.80(0.65–0.94)
20	0.37(0.30–0.45)	45	0.90(0.73–1.08)
25	0.48(0.41–0.55)	50	1.01(0.78–1.21)
30	0.58(0.50–0.67)	55	1.11(0.87–1.36)

PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数。

取得了可观的成果, 诸如退镜时间、肠道准备质量、镇痛等因素都在后续修订的指南中得以规范。

然而, Wang等^[15]的研究发现, 具有相同ADR的医师群体中的不同医师却可以有着两种不同的表现。在高ADR组, “最优”操作者在获得高的ADR的同时总的腺瘤检出数量也很多; 而另一些检查者虽然获得了高的ADR但总的病变检出数却不多, 这反映了其在检查过程中发现了一个腺瘤后便草草结束检查, 这种操作模式被称为“一个就够(One and Done)”。在低ADR组, “全或无(All or None)”模式反映了医师在发现第一个息肉后提高了警惕, 进一步检出了更多的息肉, 而在没有检出腺瘤的检查中可能操作不够细致; “没有也行(None and Done)”模式则是检查质量差的典型, ADR

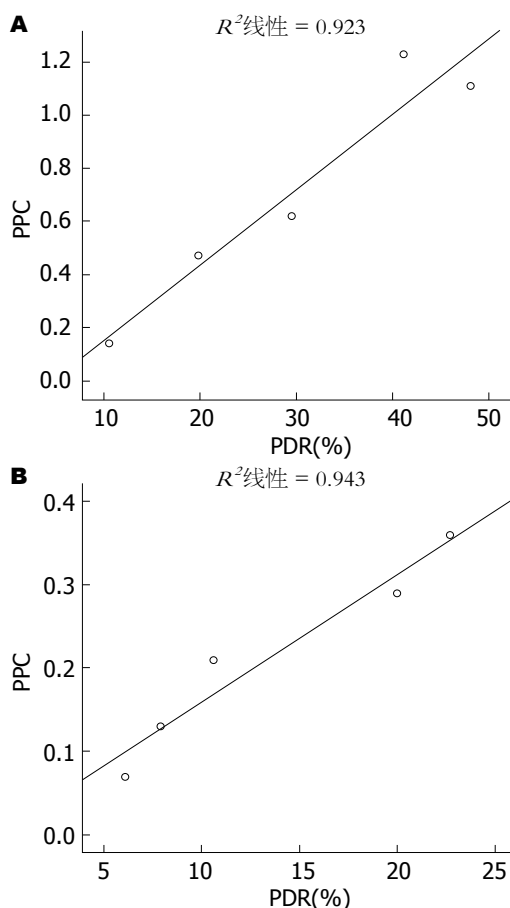


图 1 不同年龄组不同性别人群息肉检出率与息肉检出数散点图及拟合线. A: 男性; B: 女性. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

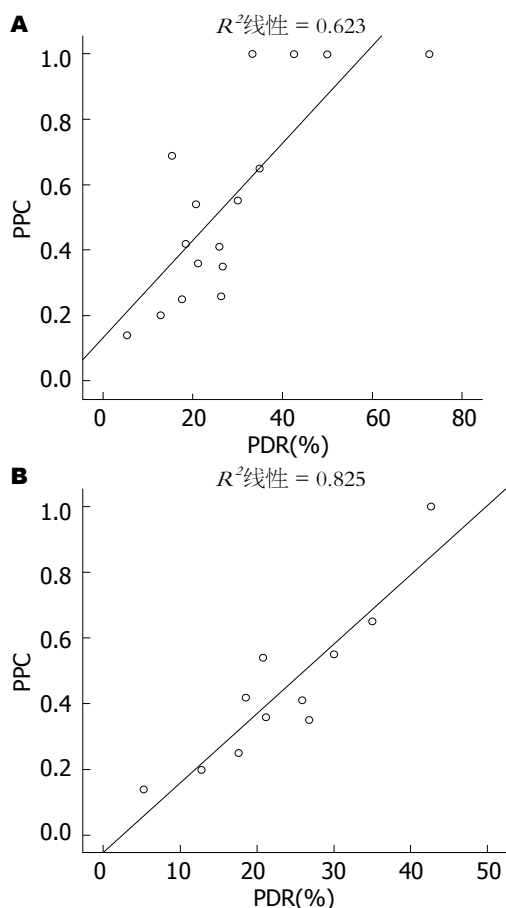


图 2 结肠镜医师息肉检出率与息肉检出数散点图及拟合线. A: $n = 16$; B: $n = 11$. PDR: 息肉检出率; PPC: 息肉检出数.

应用要点

本研究结论具有理论上的可行性, 实际应用中需结合具体实际, 考虑其应用价值在具体环境中的意义所在. 由于相关研究在国际上尚处于学术讨论阶段, 目前尚不适合在指南层面上推广.

低且腺瘤检出数量也少. 这些情况的存在说明仅凭借ADR是不能反映结肠镜检查中病变检出的全部情况的, 还需要一些补充指标对这一部分信息进行关注.

Lee等^[16]总结了英国国家卫生服务系统支持下的肠癌筛查项目(BCSP)所获得数据, 认为较高的盲肠进镜率、ADR和患者舒适度是结肠镜检查质量的衡量标准, 并提出对腺瘤平均数(mean number of adenomas per procedure)和阳性检查腺瘤平均数(mean number of adenomas per positive procedure)进行测量有望进一步保证结肠镜检查质量. 而后, Kahi等^[17]首次将APC作为补充概念提出, 对其概念进行明确并对其与ADR的相关性做了深入的分析. 通过APC可以区分在相似的ADR情况下所存在的病变检出数量差别的情况, 进一步评价结肠镜检查的质量. 相关分析发现APC与ADR具有显著的线性相关性, 当ADR分别为25%(男)和15%(女)时, 对应的APC分别为0.50、0.20.

目前ADR的计算是基于筛查提出的, 研究发现监测性与诊断性结肠镜检查的腺瘤检出率与ADR是相关的, ADR也可以由总体检出率来转换得来, 但其普适性仍有待商榷.

3.2 PPC及PDR的相关性分析及其应用价值 鉴于相关研究发现了ADR与APC之间的良好相关性, 且APC可以为ADR提供良好的补充进一步评估结肠镜检查质量, 而临床上应用PDR替代ADR有其现实意义, 所以我们对PDR和PPC之间的相关性进行了探索性研究. 纳入3年间筛查肠镜数超过10例的共计16名结肠镜医师, 发现PDR与PPC线性相关. 在剔除检查数少于20例的5名医师后, PDR与PPC仍线性相关且相关系数提高, 表明模型具有良好的稳定性. 不同性别人群各年龄组的PDR与PPC亦相关, 男性与女性的相关系数接近.

虽然在宏观上PPC显示出随PDR升高而升高的趋势, 但就每一名内镜医师而言利用PDR和PPC对其检查质量进行双重评估有其独特的

■名词解释

息肉(或腺瘤)检出率[PDR(或ADR)]: 有息肉(或腺瘤)检出者占全部结肠镜受检者的比例; 平均息肉(或腺瘤)检出数[PPC(或APC)]: 总的息肉(或腺瘤)检出数与总受检人数的商。

价值。临床实践中确实存在着具有如文献中提到的“全或无”、“一个就够”等不同操作习惯的内镜医师, 在真正的好医生和“一个就够”医生之间仅通过病变检出率进行评估是不能体现两者的差别的, 而当补充应用PPC是则可以发现两者在总的息肉检出数量上的差别。毫无疑问, 理想的情况是在单次结肠镜检查时尽可能多地检出存在的息肉, 即保证较高的PDR与PPC。我们推断, 若能对PDR的影响因素进行良好干预, PPC便会随之提高, 降低漏诊风险。

3.3 研究的局限性 本研究收集的是长海医院消化内镜中心开展体检结肠镜3年以来的全部结肠镜资料, 所得数据可一定程度上代表我国三级甲等医院的诊疗水平。但可供分析的样本仅约2000例, 数量较少, 信息有限, 且男女比例差异明显, 相关结果可供参考, 但数据的普适性还有待更多研究来证实。尽管如此, 由于数据来源的严格要求, 对于体检肠镜研究所获得信息在质量上仍然超过一般意义上的单中心结肠镜数据分析^[18]。

我国结肠镜检查的数据库的建立与管理方面较为滞后, 虽然近年来国内各消化内镜中心相继建立起了比较完善的电子病历数据系统, 但更早的数据资料存在丢失、缺项、信息不完整的缺陷, 因此我国目前进行时间跨度较大的回顾性研究存在困难。

目前我国结肠镜检查现状是筛查肠镜占全部肠镜检查的比例较小, 这与中国医疗知识普及、民众就医习惯和医疗保险政策是相关的。这就为在中国进行平均风险人群ADR及其补充指标(如APC)的研究带来很大困难。

本研究为回顾性设计, 获取资料时受到数据库的限制, 有明显的回忆偏倚。目前本中心数据库设计方面尚缺乏部分CRC的危险因素, 如吸烟、锻炼、身体质量指数(body mass index, BMI)等, 因此不能排除系统性差异带来的偏倚。

本研究在数据处理方面用PDR来代替ADR, 是由于部分受检者的息肉病理性质未能获得。而在ADR的相关研究中, 高的活检率是必需的。因此, 在后续研究中应对活检率及病理报告的管理等方面予以重视。

4 参考文献

1 上海市疾病预防控制中心. 2009年上海市恶性肿瘤

发病率. 上海预防医学 2013; 25: 54-55

- 2 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 3 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072]
- 4 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 5 赵子夜, 杨帆, 于恩达. 结肠镜检查腺瘤检出率及其影响因素研究现状. 中华消化杂志 2014; 34: 215-216
- 6 Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]
- 7 赵子夜, 李骏强, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查的息肉与腺瘤检出率及其年龄分布情况. 中化消化内镜杂志 2014; 31: 64-68
- 8 Urita Y, Nishino M, Arika H, Ozaki M, Naruki Y, Otsuka S. A transparent hood simplifies magnifying observation of the colonic mucosa by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 170-172 [PMID: 9283870 DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70068-3]
- 9 Lurix E, Hernandez AV, Thoma M, Castro F. Adenoma detection rate is not influenced by full-day blocks, time, or modified queue position. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 827-834 [PMID: 22321696 DOI: 10.1016/j.gie.2011.12.008]
- 10 Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
- 11 Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20-26 [PMID: 23254403 DOI: 10.1055/s-0032-1325803]
- 12 李芳伟, 张军, 左爱丽, 郭晓丹, 李雪荣. 退镜时间对大肠息肉检出率影响的研究. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 207-208
- 13 Benson M, Grimes I, Gopal D, Reichelderfer M, Soni A, Benson H, Austin K, Pfau P. Influence of previous night call and sleep deprivation on screening colonoscopy quality. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1133-1137 [PMID: 24980883 DOI: 10.1038/ajg.2014.28]
- 14 Coe SG, Crook JE, Diehl NN, Wallace MB. An endoscopic quality improvement program improves detection of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 219-226; quiz 227 [PMID:

- 23295274 DOI: 10.1038/ajg.2012.417]
- 15 Wang HS, Pisegna J, Modi R, Liang LJ, Atia M, Nguyen M, Cohen H, Ohning G, van Oijen M, Spiegel BM. Adenoma detection rate is necessary but insufficient for distinguishing high versus low endoscopist performance. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 71-78 [PMID: 23261096 DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.038]
- 16 Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, Nickerson C, McNally RJ, Patnick J, Rees CJ. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012; 61: 1050-1057 [PMID: 21940723 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300651]
- 17 Kahi CJ, Vemulapalli KC, Johnson CS, Rex DK. Improving measurement of the adenoma detection rate and adenoma per colonoscopy quality metric: the Indiana University experience. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 448-454 [PMID: 24246797 DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.013]
- 18 赵子夜, 高永俊一, 李白容, 单永琪, 闫飞虎, 王颢, 楼征, 傅传刚, 于恩达. 结直肠癌平均风险人群结肠镜检查盲肠进镜失败现状及原因分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1011-1016

同行评价

本研究构思新颖, 推演过程科学严谨, 研究过程符合伦理要求, 样本量较大, 其内容有一定的实用价值, 并有一定的启发意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



术前放化疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响

马金国, 张冰, 常晓静

■背景资料

术前同期放化疗治疗后患者降期率约为50%-60%。近年多项研究显示, 直肠癌患者术前对放化疗的敏感性与生存率具有密切的关系, 本研究结果也表明术前放化疗能有效改善直肠癌患者治疗效果。

马金国, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院肿瘤内科 内蒙古自治区呼伦贝尔市 021008
张冰, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院心内科 内蒙古自治区呼伦贝尔市 021008
常晓静, 河北医科大学第二医院放疗科 河北省石家庄市 050005
马金国, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的诊治与研究。
作者贡献分布: 本文主要由马金国、张冰及常晓静共同写作完成。
通讯作者: 马金国, 主治医师, 021008, 内蒙古自治区呼伦贝尔市海拉尔区爱民路1号, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院肿瘤内科。majinguo0310@163.com
电话: 0470-8254117
收稿日期: 2015-03-16 修回日期: 2015-04-02
接受日期: 2015-04-08 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer

Jin-Guo Ma, Bing Zhang, Xiao-Jing Chang

Jin-Guo Ma, Department of Oncology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Bing Zhang, Department of Cardiology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Xiao-Jing Chang, Department of Radiotherapy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050005, Hebei Province, China
Correspondence to: Jin-Guo Ma, Attending Physician, Department of Oncology, Hulun Buir People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, 1 Aimin Road, Hailaer Area, Hulun Buir 021008, Inner Mongolia Autonomous Region, China. majinguo0310@163.com
Received: 2015-03-16 Revised: 2015-04-02
Accepted: 2015-04-08 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of preoperative

radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer.

METHODS: Seventy-eight patients with histologically diagnosed stage II or III middle and low rectal cancer patients who were treated at Hulun Buir People's Hospital from June 2007 to June 2009 were included. The patients underwent preoperative radiochemotherapy. Three-dimensional whole pelvic radiation therapy (45.0-50.4 Gy, 25 fractions) was given. Chemotherapy with XELOX or FOLFOX4 regimen was conducted at weeks 1 and 4 after the beginning of radiotherapy, and a total of two cycles was administered. Surgery was performed 4 to 8 wk after radiochemotherapy. Univariate Cox hazard model analysis was performed to analyze factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy.

RESULTS: All the 78 patients successfully completed preoperative radiochemotherapy and surgery. The rate of successful downstaging was 69.23% (54/78), rate of anal preservation was 74.36% (58/78), total effective rate 56.41% (44/78), total complication rate 28.21% (22/78), and rate of grade III or above toxicities 29.03% (18/62). Patients were followed postoperatively for 12 to 68 mo, with a follow-up rate of 92.31% (72/78). The 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), locoregional recurrence-free survival (LRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) rates were 66.67% (52/78), 15.38% (12/78), 23.08% (18/78), and 28.20% (22/78), respectively. Univariate Cox hazard model analysis demonstrated that the number of positive lymph nodes,

■同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室

pathological stage, and downstaging were main factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy. According to the number of major risk factors patients had, they were divided into groups I (0 factors), II (one factor), III (two factors), and IV (three factors). OS, DFS, LRFS, and DMFS were statistically different among the four groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preoperative radiochemotherapy can effectively improve the rate of anal preservation, downstaging rate and total effective rate in patients with locally advanced middle and low rectal cancer. Positive lymph nodes, pathological stage, and downstaging are main factors influencing prognosis after preoperative chemotherapy. For patients with ≥ 2 risk factors, follow-up should be strengthened.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Middle and low rectal cancer; Chemotherapy; Treatment; Factors

Ma JG, Zhang B, Chang XJ. Effect of preoperative radiochemotherapy on surgical outcome in locally advanced middle and low rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2654-2659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2654.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2654>

摘要

目的: 探讨局部进展期中低位直肠癌患者术前同期放化疗治疗效果及相关影响因素。

方法: 选取内蒙古呼伦贝尔市人民医院2007-06/2009-06收治的78例Ⅱ-Ⅲ期经病理组织学确诊为中低位直肠癌患者为研究对象, 患者术前均行放化疗治疗, 放疗采用全盆腔三维放疗(剂量为45.0-50.4 Gy), 分25次完成。化疗采用XELOX或FOLFOX4方案, 于放疗开始第1、4周进行, 共进行2疗程。放化疗结束4-8 wk后对患者进行手术治疗, 采用单因素及Cox风险模型分析影响术前放化疗预后的相关因素。

结果: 78例患者均顺利完成术前放化疗及手术治疗总降期率为69.23%(54/78), 总保肛率为74.36%(58/78), 总有效率为56.41%(44/78), 患者总并发症发生率为28.21%(22/78), 不良反应等级 $\geq$ Ⅲ级29.03%(18/62)。术后对患者随访12-68 mo, 随访率为(72/78)。全部患者5年总生存率(overall survival, OS)、无瘤生存

(free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(no distant metastasis-free survival, DMFS)分别为66.67%(52/78)、15.38%(12/78)、23.08%(18/78)、28.20%(22/78)。经Cox风险模式分析可知, 阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期为中低位直肠癌术前放化疗预后的主要危险因素, 根据患者含有的主要危险因素个数分为I组(0个因素)、II组(1个因素)、III组(2个因素)、IV组(3个因素), 上述各组OS、DFS、LRFS、DMFS比较均具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-II级、降期患者远期生存率较理想。对于预后不良因素 ≥ 2 的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 中低位直肠癌; 放化疗; 治疗效果; 影响因素

核心提示: 中低位直肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤, 近年呈上升趋势。近年术前同期放化疗在肿瘤患者治疗中获得较理想的治疗效果, 为了更好地了解术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 本研究对中低位直肠癌应用术前放化疗实施治疗, 并探讨其远期治疗效果。

马金国, 张冰, 常晓静. 术前放化疗对局部进展期中低位直肠癌患者外科治疗效果的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2654-2659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2654.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2654>

0 引言

中低位直肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率占直肠癌总数70%-80%, 近年呈上升趋势, 由于肿瘤位置较特殊, 因此治疗效果较差^[1]。近年术前同期放化疗在肿瘤患者治疗中获得较理想的治疗效果, 不仅能有效降低直肠癌复发率, 同时能提高患者保肛率, 且不会增加放化疗不良反应率^[2]。为了更好地了解术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 内蒙古呼伦贝尔市人民医院于2007-06开始对中低

■ 研究前沿

本文采用Log-rank法单因素及Cox风险模型分析术前放化疗对中低位直肠癌患者预后的影响, 发现同时具有2个或以上预后不良因素的患者其局部区域、远处转移率更高, 远处生存率更低, 多于这部分患者术后应重视放化疗加强治疗及随访, 以降低该类患者术后复发率及转移率。

■ 创新盘点

既往的研究只是对术前放化疗治疗的效果进行相关报道, 而忽视了对影响术前放化疗相关危险因素进行分析, 本研究将探讨术前放化疗对术后患者预后预后的影响。

位直肠癌患者应用术前同步放化疗治疗, 现对其治疗效果及相关影响因素进行评价。

1 材料和方法

1.1 材料 选取内蒙古呼伦贝尔市人民医院2007-06/2009-06收治的78例中低位直肠癌患者为研究对象, 纳入标准: (1)年龄18-75岁; (2)经病理组织学确诊为直肠癌; (3)病灶距肛缘 ≤ 12 cm; (4)参照美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer Research, AJCC)分期(第7版)为II-III期; (5)卡氏评分 ≥ 70 分; (6)术前经腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)或B超检查排除远处转移。排除标准: 5年内合并恶性肿瘤史或盆腔放疗史患者。其中男45例, 女33例, 年龄20-75岁, 平均年龄 56.3 ± 3.8 岁, 病变下界距肛缘中位距离1.5-10.0 cm, 平均距离 4.3 ± 0.8 cm。下界距肛缘 ≤ 5 cm 38例, 下界距肛缘 > 5 cm 40例。病理类型: 高分化22例、中分化36例、低分化20例。T分期: T₁期28例、T₂期22例、T₃期15例、T₄期13例。

1.2 方法

1.2.1 放疗: 采用CT定位, 扫描前30 min让患者口服500 mL水以充盈膀胱, 并静脉注射碘海醇造影剂。患者取仰卧位或俯卧位, 用真空气垫固定。选择靶区为肠周系膜、原发病灶、区域淋巴结引流区、会阴区、骶前区。照射剂量为45.0-50.4 Gy, 分25次完成。

1.2.2 化疗: 患者均采用XELOX方案进行治疗。XELOX方案: 第1天为奥沙利铂 130 mg/m^2 , 第1-14天卡培他滨 $850-1250 \text{ mg/m}^2$ 。放化疗期间第1、4周持续进行, 共维持2周期。FOLFOX4方案: 第1天奥沙利铂 85 mg/m^2 , 醛氢叶酸 200 mg/m^2 , 第1-2天应用氟尿嘧啶 600 mg/m^2 持续静脉滴注22 h。每周对患者进行血常规及体格检查, 每2 wk复查肝肾功能及心电图。术后1 mo内对患者行巩固化疗。

1.2.3 手术: 患者均于放化疗结束后4-8 wk行全直肠系膜切除手术治疗。

1.2.4 疗效评价: 包括保肛率、病理降期率、总有效率, 肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)参照Mandard系统进行评价, TRG₁(未见肿瘤残存)-TRG₅(肿瘤未见消退), TRG₂-TRG₄介于两者之间。5年生存率评价指标包括: 总生存率(overall survival, OS)、无瘤生

存(free survival, DFS)、无局部区域复发生存(locoregional recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存(no distant metastasis-free survival, DMFS)。局部区域复发定义为瘤床、吻合口及盆腔区域淋巴结复发, 远处转移为非区域淋巴结或其他脏器转移。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验, 影响患者预后的相关因素采用Log-rank法单因素及Cox风险模型进行分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效评价 78例患者均顺利完成术前放化疗及手术治疗, 病理切缘检查均证实为阴性。患者术后病理分期0期12例、I期32例、II期18例、III期16例, 总降期率为69.23%(54/78), 总保肛率为74.36%(58/78), 总有效率为56.41%(44/78)。其中TRG₁ 22例, TRG₂₋₅ 56例。手术中位淋巴结清扫中位数为10个(1-42个), 35例(44.87%)患者术后淋巴结为阳性, 阳性淋巴结中位数为4个(1-18个)。患者总并发症发生率为28.21%(22/78), 不良反应等级 $\geq$ III级29.03%(18/62)。

2.2 远期治疗效果评价 术后对患者随访12-68 mo, 平均随访时间为 38.6 ± 5.2 mo, 随访率为92.31%(72/78)。全部患者5年OS、DFS、LRFS、DMFS分别为66.67%(52/78)、15.38%(12/78)、23.08%(18/78)、28.20%(22/78)。经单因素分析显示, 术后病理分期、术后降期、阳性淋巴结个数、TRG分级与患者预后有关(表1)。

2.3 影响中低位直肠癌患者预后的Cox风险模型分析 将单因素分析中有意义的因素纳入Cox风险模型中, 分别对OS、DFS、LRFS、DMFS进行多因素回归分析, 结果显示, 阳性淋巴结个数、术后病理分期、临床分期下降为中低位直肠癌术前放化疗预后的主要危险因素(表2)。

2.4 预后分组 对影响中低位直肠癌术前放化疗预后的各个生存率共同预后因素阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期进行分组分析, 根据患者含有的主要危险因素个数将72例患者分为I组(0个因素)12例、II组(1个因素)18例、III组(2个因素)24例、IV组(3个因素)18例,

表 1 影响中低位直肠癌患者术前放化疗预后的Logrank法单因素分析

因素	n	OS		DFS		LRFS		DMFS	
		例数(n)	χ^2 值	例数(n)	χ^2 值	例数(n)	χ^2 值	例数(n)	χ^2 值
性别			0.791		0.411		1.905		0.187
男	42	32		6		8		12	
女	30	20		6		10		10	
年龄(岁)			1.814		0.178		0.074		0.040
<60	38	30		7		9		12	
≥60	34	22		5		9		10	
距肛缘(cm)			1.108		0.400		0.296		0.262
≤5	36	28		7		10		12	
>5	36	24		5		8		10	
肿瘤直径(cm)			0.604		0.045		0.300		0.013
≤5	32	24		5		7		10	
>5	40	28		7		11		12	
T分期			2.500		0.683		0.330		1.013
T ₂ 期	28	20		3		6		6	
T ₃ 期	30	24		2		8		10	
T ₄ 期	14	8		2		4		6	
N分期			0.221		0.405		0.300		0.131
N ₀ 期	32	24		5		9		10	
N(+)期	40	28		7		9		12	
TRG分级			10.651 ^a		3.544		29.908 ^a		31.905 ^a
1级	20	20		6		14		16	
2-5级	52	32		6		4		6	
降期			37.644 ^a		5.538		9.231 ^a		5.514 ^a
是	52	48		12		18		20	
否	20	4		0		0		2	
术后病理分期			10.471 ^a		11.520 ^a		7.500 ^a		8.849 ^a
0-II期	40	35		12		15		18	
III-IV期	32	17		0		3		4	
阳性淋巴结数(个)			8.861 ^a		7.200		5.333 ^a		8.378 ^a
0-3	48	40		12		16		20	
≥4	24	12		0		2		2	

统计学分析^a $P<0.05$ 。OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存。

随着危险因素的增加, 患者OS、DFS显著下降, 而LRFS、DMFS、复发率显著升高(表3)。

3 讨论

2013年第4版美国国立综合癌症网络指南建议对T₃-T₄期及N(+)期直肠癌患者术前营养同期放化疗方案, 并规定放化疗时联合应用卡培他滨或氟尿嘧啶^[3]。中国卫生部建议对II-III期直肠癌患者术前行同期放化疗治疗。刘瑞廷等^[4]认为对N₂或T₄期病例术前行同期放化疗能有效提高腹腔镜手术成功率及根治手术切除率, 术前同期放化疗能有效提高低位直肠癌患者保肛率。目前已有多项研究表明如波兰^[5]、

FFCD9203^[6]、EORTC22921^[7]等多项研究表明对中低位直肠癌术前同期放化疗应用氟尿嘧啶+醛氢叶酸可获得较理想的治疗效果。而对于奥沙利铂作为新型辅助化疗是否能有效提高直肠癌患者术后疗效, 目前在一些大型研究如ACCORD^[8]、NSABP R-04^[9]试验中也认为其可有效改善临床结局且不会增加治疗不良反应。本研究中保肛率、总有效率及降期率分别为74.36%、56.41%、79.49%高于肖琴等^[10]研究中的65%、20%、57%, 分析其可能原因与本研究样本量较少、随访时间较短、化疗方案选择有关。本研究为了进一步提高术前同期放化疗治疗效果, 在XELOX方案、

应用要点

术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-II级、降期患者远期生存率较理想。对于预后不良因素≥2个的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访。

■名词解释

术前化疗：术前辅助化疗又称新辅助化疗，指在手术前应用化疗药物使肿瘤缩小，增加手术切除机会或缩小手术切除范围，同时还可能消灭远处可能存在的微小转移灶、减少复发转移机会。术前辅助治疗还会辅助中药的治疗，中药如护命素术前服用可以提高手术的成功率，减少手术后并发症的产生，防止复发和转移。

表 2 影响中低位直肠癌患者预后的Cox风险模型分析

影响因素	β	S.E	Wald	OR(95%CI)	P值
阳性淋巴结个数					
OS	1.772	0.912	7.025	5.669(1.589–8.123)	0.000
DFS	1.525	0.885	5.123	4.986(1.232–7.025)	0.000
LRFS	1.421	0.902	6.125	4.223(1.269–6.425)	0.000
DMFS	1.408	0.867	6.223	4.112(1.326–6.986)	0.002
术后病理分期					
OS	1.378	0.845	5.396	4.692(1.485–7.021)	0.000
DFS	1.345	0.836	5.702	3.982(1.356–8.021)	0.004
LRFS	1.314	0.812	5.698	3.752(1.112–7.112)	0.008
DMFS	–	–	–	–	–
术后降期					
OS	1.285	0.802	5.542	3.725(1.086–6.893)	0.010
DFS	1.279	0.756	5.443	3.569(1.228–7.223)	0.011
LRFS	1.272	0.739	5.369	3.498(1.152–7.311)	0.015
DMFS	–	–	–	–	–

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

表 3 根据危险因素分组的患者不同预后情况及复发率比较 n(%)

危险因素分组	n	OS	DFS	LRFS	DMFS	复发率
I 组	12	12(100.00)	8(66.67)	4(33.33)	0(0.00)	1(8.33)
II 组	18	14(77.78)	4(22.22)	8(44.44)	2(11.11)	4(22.22)
III 组	24	14(58.33)	0(0.00)	0(0.00)	14(58.33)	12(50.00)
IV 组	18	8(44.44)	0(0.00)	2(0.00)	6(33.33)	14(77.78)
合计	72	52(72.22)	12(16.67)	18(25.00)	22(30.55)	31(43.05)
χ^2 值		11.750	30.400	15.251	17.280	18.411
P值		0.008	0.000	0.002	0.001	0.000

OS: 总生存率; DFS: 无瘤生存; LRFS: 无局部区域复发生存; DMFS: 无远处转移生存.

FOLFOX4方案均增加了奥沙利铂，这可能在一定程度上提高了患者术前放化疗效果，使得患者获得较理想的降期，从而提高了手术治疗成功率。

术前同期放化疗治疗后患者降期率约为50%-60%^[11]。近年多项研究显示^[12]，直肠癌患者术前对放化疗的敏感性与生存率具有密切的关系。Hu等^[13]指出，术前放化疗后手术病理分期是影响DFS的主要因素。李明等^[14]认为直肠癌术前对放化疗的敏感性及其环周切缘阳性率与局部复发具有密切的关系。Sclafani等^[15]对111例直肠癌患者术前行MRI分期，经Cox多因素分析显示，患者OS及DFS与肿瘤降期级别有密切的关系，降期级别越低，患者OS及DFS比例越高。周菊梅等^[16]对725例直肠癌患者进行

回顾性分析，结果显示病理完全降期患者5年LRFS率显著高于降期中度及较差组。本研究结果显示，降期与否与直肠癌患者OS、DFS、LRFS有密切的关系，而与DMFS无关，从而提示临床工作者如能尽早预测直肠癌患者放化疗反应，对患者治疗选择更加细化，争取达到最大降期级别可增加手术切除机会，促进患者预后。本研究中术后病理分期与直肠癌患者OS、DFS、LRFS有密切关系，这可能由于术后病理分期可反映直肠癌患者降期情况，因此术后病理分期越低的患者其预后效果越理想。陶凯雄等^[17]研究指出，淋巴结检出数量越多对肿瘤患者总生存率越有益，每多检出10个淋巴结肿瘤患者生存率可提高5.7%-11.0%。本研究结果显示，阳性淋巴结个数与直肠癌患者OS、

DFS、DMFS、LRFS均有关. 这提示直肠癌患者术后淋巴结清扫彻底性可有效降低患者区域复发率及远处转移率, 因此有利于患者预后.

为了进一步了解不良因素对直肠癌预后的影响, 让患者能更好地从术前放化疗中获益, 本研究利用多因素分析结果的阳性淋巴结个数、术后病理分期、降期对患者进行分组, 结果显示, 随着危险因素的增加, 患者OS、DFS显著下降, 而LRFS、DMFS、复发率显著升高, 因此认为同时具有2个或以上预后不良因素的患者其局部区域、远处转移率更高, 远处生存率更低, 多于这部分患者术后应重视放化疗加强治疗及随访, 以降低该类患者术后复发率及转移率.

总之, 术前放化疗能有效提高局部中低位直肠癌患者保肛率、降低率及总有效率, 淋巴结阴性、病理分期0-II级、降期患者远期生存率较理想. 对于预后不良因素 ≥ 2 的患者其复发率高、生存率低, 术后应对该类患者加强随访.

4 参考文献

- 1 于志奇, 张畅, 高显华, 左志贵, 刘启志, 窦维龙, 徐小雯, 傅传刚. 术前放化疗对中低位直肠癌患者手术及术后并发症的影响. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 332-335
- 2 陈纲, 崔伟, 李世拥, 于波. 中低位直肠癌术前放化疗后原发瘤消退与淋巴结转移的关系. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 961-963
- 3 Lee JH, Jang HS, Kim JG, Lee MA, Kim DY, Kim TH, Oh JH, Park SC, Kim SY, Baek JY, Park HC, Kim HC, Nam TK, Chie EK, Jung JH, Oh ST. Prediction of pathologic staging with magnetic resonance imaging after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: pooled analysis of KROG 10-01 and 11-02. *Radiother Oncol* 2014; 113: 18-23 [PMID: 25245559]
- 4 刘瑞廷, 白旭升, 邱健. 中低位直肠癌新辅助放化疗后安全手术切缘的临床病理研究. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 561-564
- 5 Kim K, Yeo SG, Yoo BC. Identification of hypoxanthine and phosphoenolpyruvic Acid as serum markers of chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 78-89 [PMID: 25143052 DOI: 10.4143/crt.2013.127]
- 6 Hur H, Kim NK, Min BS, Baik SH, Lee KY, Koom WS, Ahn JB, Kim H. Can a biomarker-based scoring system predict pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 592-601 [PMID: 24819099 DOI: 10.1097/DCR.000000000000109]
- 7 罗威, 李红伟. 低位直肠癌术前同步放化疗与手术治疗的对比研究. *中国实用医药* 2013; 8: 35-36
- 8 Madbouly KM, Hussein AM, Abdelzaher E. Long-term prognostic value of mesorectal grading after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Am J Surg* 2014; 208: 332-341 [PMID: 24581995 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.023]
- 9 Lee JH, Kim JG, Oh ST, Lee MA, Chun HG, Kim DY, Kim TH, Kim SY, Baek JY, Park JW, Oh JH, Park HC, Choi DH, Park YS, Kim HC, Chie EK, Jang HS. Two-week course of preoperative chemoradiotherapy followed by delayed surgery for rectal cancer: a phase II multi-institutional clinical trial (KROG 11-02). *Radiother Oncol* 2014; 110: 150-154 [PMID: 24411228 DOI: 10.1016/j.radonc.2013.11.013]
- 10 肖琴, 金晶, 李晔雄. 局部晚期中低位直肠癌奥沙利铂联合卡培他滨术前同期放化疗的疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 99-103
- 11 肖林, 黄蓉, 游凯云. 局部进展期直肠癌术前新辅助放化疗中VMAT的可行性研究. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 9-13
- 12 Murata K, Okamura S, Okubo H, Owada Y, Nishigaki T, Wada Y, Kato R, Makino S, Takeoka T, Okada K, Fukuchi N, Ebisui C, Kinuta M. [Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin for the treatment of locally advanced lower rectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2020-2022 [PMID: 24393999]
- 13 Hu JJ, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Zhou HT, Hou HR, Zhou ZX. Short-term outcomes of laparoscopically assisted surgery for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: a single-center experience. *J Surg Res* 2014; 187: 438-444 [PMID: 24252856 DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.039]
- 14 李明, 高鸿, 李高峰. 术前同期放化疗治疗局部进展期中低位直肠癌疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 286-290
- 15 Sclafani F, Roy A, Cunningham D, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez de Castro D, Tabernero J, Glimelius B, Cervantes A, Eltahir Z, Oates J, Chau I. HER2 in high-risk rectal cancer patients treated in EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab. *Ann Oncol* 2013; 24: 3123-3128 [PMID: 24146218 DOI: 10.1093/annonc/mdt408]
- 16 周菊梅, 朱苏雨, 黄再捷. 中低位直肠癌术前短程与长程同步放化疗的临床疗效比较. *中国医师杂志* 2014; 16: 601-604
- 17 陶凯雄, 帅晓明. 中低位直肠癌的规范化治疗. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 518-520

同符评价

本研究具有一定的临床实践价值, 希望今后进一步扩大样本量进行研究.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素

张丽燕, 陆宇晗, 国仁秀

■背景资料

口服化疗可以达到与静脉给药类似的疗效。由于其优势愈发突出, 在临床中应用日益广泛。同时, 口服化疗的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药, 因此, 患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素, 值得医务人员关注。

张丽燕, 国仁秀, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科 北京市 100142

陆宇晗, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所护理部 北京市 100142

张丽燕, 主管护师, 主要从事肿瘤临床护理、管理工作及研究。

作者贡献分布: 本课题中张丽燕参与了研究设计、研究调查、数据分析以及论文写作的全过程; 陆宇晗负责研究设计至论文书写的指导; 国仁秀参与了研究调查阶段的工作。

通讯作者: 陆宇晗, 副主任护师, 100142, 北京市海淀区阜城路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所护理部。
lu_yuhan@sina.com

电话: 010-88196547

收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-03

接受日期: 2015-04-10 在线出版日期: 2015-06-08

Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer

Li-Yan Zhang, Yu-Han Lu, Ren-Xiu Guo

Li-Yan Zhang, Ren-Xiu Guo, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, Beijing 100142, China

Yu-Han Lu, Department of Nursing, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, Beijing 100142, China

Correspondence to: Yu-Han Lu, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Peking University Cancer Hospital & Institute of Cancer Prevention and Control of Beijing, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. lu_yuhan@sina.com

Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-03

Accepted: 2015-04-10 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To assess the adherence to oral chemotherapy and explore related factors in patients with gastrointestinal cancer, in order to provide a basis for nursing intervention and improve patient adherence.

METHODS: This study investigated 207 patients with gastrointestinal cancer who received oral chemotherapy by pill counting and questionnaire survey.

RESULTS: The rate of adherence to oral chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer was 68.6%. The reasons for low adherence included forgetting to take, adjusting the dose for side effects, not taking drugs when out, and stopping medication as symptoms relieved. Factors related to adherence included gender, age, education level and whether there was a remainder ($P < 0.05$), however, diagnosis and hospitalized frequency had no significant impact on adherence ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The adherence of gastrointestinal cancer patients to chemotherapy should be strengthened, especially in high-risk patients, like elderly patients, male patients, those with a low education level and those with no remainder.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oral chemotherapy; Adherence

Zhang LY, Lu YH, Guo RX. Adherence to oral chemotherapy and related factors in patients with gastrointestinal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2660-2664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2660>

摘要

目的: 了解消化系肿瘤患者口服化疗药物的依从性及影响因素, 为制定有针对性的护理

■同行评议者

王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

策略,提高患者服药依从性提供依据。

方法:应用药片计数和问卷调查2种方法评价207例患有消化系统肿瘤且口服化疗药物的患者的用药依从性并分析相关因素。

结果:(1)消化系统肿瘤患者口服化疗药依从性为:68.6%。依从性不佳的表现是:忘记、因不良反应大自停药物、因症状改善自行停药、外出未带药;(2)依从性受性别、年龄、文化程度、有无提醒方式影响($P<0.05$),而与诊断、住院次数无关($P>0.05$)。

结论:消化系统肿瘤患者口服化疗药物依从性有待提高,尤其是男性,高龄,文化程度低及没有任何提醒方式的患者,提示护理工作应加强用药指导及随访,以期提高患者服药依从性,保证治疗顺利进行。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:口服化疗;依从性

核心提示:口服化疗在临床中应用日益广泛,然而他的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药,因此,患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素,值得医务人员关注。本文首次大规模的调查了国内消化系统肿瘤患者口服化疗的依从性,并探讨了影响口服化疗的相关因素,提出了临床中需要着重关注的人群,并提出了实用的护理对策,值得护理工作者在临床工作中推广,有利于提高患者服药依从性,保证治疗效果。

张丽燕,陆宇晗,陆仁秀. 消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素. 世界华人消化杂志. 2015; 23(16): 2660-2664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2660.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2660>

0 引言

口服化疗可以达到与静脉给药类似的疗效,由于其具有给药方便、经济、无静脉损伤,不影响日常工作和生活等优势,在临床中应用日益广泛^[1-3]。同时,口服化疗的出现也使得化疗模式由传统意义的医护人员监控下给药转变为患者在院外服药,因此,患者的服药依从性成为了影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素,值得医务人员关注^[4,5]。回顾国内外文献,此方面的报道尚不多见。本研究拟通过调查消化系统

肿瘤患者口服化疗药物的依从性及相关影响因素,为临床制定有针对性的护理策略,提高患者服药依从性提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取于2012-10/2013-06北京肿瘤医院消化肿瘤内科收治的消化系统恶性肿瘤患者且接受口服化疗药物治疗的患者共207例。入选标准:年龄 ≥ 18 岁;病理确诊为消化系统恶性肿瘤;意识清楚;自愿参加本次调查的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案:接受口服化疗药物(卡培他滨或S-1)治疗的患者,化疗1周期为21 d,其中第1天到第14天早晚各服药1次,停药7 d。通常需服药2-3个周期复查。患者需在每周期的最后1 d来院做常规检查,开取下1周期用药,此时调查者对患者进行上1周期用药行为的评估。

1.2.2 依从性评估:服药依从性评估方法包括非自我报告和自我报告两种^[6],非自我报告又分为药片计数法、电子监测法,测定药物代谢产物等。自我报告主要以调查问卷形式为主,本研究采用药片计数法和问卷调查的形式评估患者依从性。

药片计数法:患者入院后,由主管护士清点并记录患者上一治疗周期化疗后手中剩余口服化疗药物的数量,并根据患者的治疗方案计算患者漏服药物的次数。

问卷调查法:由经过统一培训的护士面对面与患者访谈,填写一般资料及依从性评估问卷。一般资料包括患者的性别、年龄、诊断、文化程度、有无服药的提醒方式等。依从性评估问卷在MORISKY量表基础上自制,MORISKY量表由Morisky等^[7]于1986年编制,后经许卫华等^[8]验证其汉化版同样具有良好的信度和效度,现被广泛应用于高血压等慢性病患者服药依从性的调查。研究在此问卷的基础上结合口服化疗药的特点,用4个问题确定研究对象的服药依从性:(1)是否有忘记服药的经历;(2)是否因服药后不良反应大未咨询医生而自行停药;(3)当自觉症状改善时,是否曾自行停药;(4)是否曾因外出而未忘记带药。若4个问题回答皆为“否”,则依从性为“佳”,反之为依从性“不佳”,经预实验问卷信度为0.735,效度为0.720。

统计学处理 将数据录入SPSS19.0数据库,

■ 研究前沿

回顾国内外文献,关于服药依从性的调查多数局限于慢性病的管理,对于口服化疗药的依从性研究尚不多见。本研究旨在了解消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性及影响因素,为制定有针对性的护理策略,提高患者服药依从性提供依据。

■ 相关报道

国内外研究显示不同人群口服化疗药物依从性为20%-90%,且多数低于高血压等慢性病的服药依从性,然而口服化疗药依从性对患者健康乃至生存期的影响远远超过慢性病,更应值得医护人员重视,因此准确评估肿瘤患者口服化疗药物的依从性并采取有效措施来提高其依从性,对于保证治疗顺利进行非常重要。

创新盘点

回顾文献发现, 国内相关报道较少, 本文在国内同类报道中较先进, 具有创新性, 尤其是文章分析了影响口服化疗药依从性的相关因素, 为临床中有针对性地干预提供了依据。

表 1 患者一般资料

一般资料	n	百分比(%)
n	207	
性别		
男	137	66.2
女	70	33.8
文化程度		
初中及以下	83	40.1
高中或中专	75	36.2
大专及以上	40	23.7
诊断		
胃癌	99	47.8
大肠癌	101	48.8
其他	7	3.4
有无提醒方式		
有	114	55.1
无	93	44.9

表 3 影响消化系统肿瘤患者服药依从性的相关因素

相关因素	依从性(%)	统计量	P值
性别		$\chi^2 = 4.973$	0.024
男	50.6		
女	75.8		
文化程度		$\chi^2 = 11.535$	0.009
初中及以下	37.5		
高中或中专	75.0		
大专及以上	74.6		
诊断		$\chi^2 = -0.052$	0.416
胃癌	66.7		
大肠癌	71.1		
其他	70.1		
有无提醒方式		$\chi^2 = 10.567$	0.001
有	78.1		
无	57.0		
年龄		$r = -0.155$	0.026

表 2 患者口服化疗药物依从性不佳的表现

依从性不佳的表现	n	百分比(%)
n	65	
忘记服药	29	44.6
因反应大自行停药	24	36.9
自觉症状改善后停药	6	9.2
外出忘记带药	6	9.2

对患者的一般资料及服药情况采用描述性分析方法, 依从性表现及相关因素分析采用 χ^2 检验、相关分析等统计方法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入207例患者, 年龄23-80岁, 平均57.1岁±11.5岁, 其他资料如表1。

2.2 消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性 依从性佳的患者142例, 占68.6%, 依从性不佳的患者65例, 占31.4%。依从性不佳的患者漏服药物次数为0-27次, 平均为4.0次±1.7次; 漏服药物数量为0-66片, 平均为6.7片±3.1片。具体表现如表2。

2.3 影响消化系统肿瘤患者服药依从性的相关因素 研究发现, 患者的肿瘤类型对服药依从性没有影响, 而性别、文化程度、有无提醒方式及年龄可以对服药依从性起到很大的影响作用(表3)。

3 讨论

3.1 消化系统肿瘤患者口服化疗药物依从性的重

要性 消化系恶性肿瘤是较为常见的恶性肿瘤之一, 近年我国食管癌和胃癌的发病率明显高于世界的平均水平, 其发病率的逐年上升, 严重威胁了患者的生活质量和生存期。随着抗肿瘤治疗的迅速发展, 口服化疗药物以疗效肯定、服用方便、安全、相对不良反应小等优势在临床日趋广泛得以应用, 成为抗肿瘤治疗的重要给药途径。与此同时, 口服化疗药物的使用也给医护人员和患者带来了新的挑战, 与传统的住院监控下经静脉化疗的模式不同, 口服化疗患者多数时间要在院外自行服药, 这类类似于一些慢性病的治疗模式, 患者的服药依从性成为影响治疗和预后的重要因素。然而由于恶性肿瘤发展快、预后差等疾病特点, 不严格遵照医嘱用药, 漏服、延误或自行停药都可能会给治疗疗效和预后带来更大的负面影响, 包括疾病迅速恶化或生存期缩短。国外研究^[9]显示, 不同人群口服化疗药物依从性为20%-90%, 甚至低于高血压等慢性病的服药依从性, 因此准确评估中国消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性并采取有效措施来提高其依从性, 对于保证治疗顺利进行非常重要。

3.2 消化系统肿瘤患者口服化疗药依从性有待提高 本研究结果显示: 消化系肿瘤患者严格遵照医嘱口服化疗药的仅为68.6%, 在一个治疗周期中, 患者口服化疗药物的次数应为28次, 而漏服药物次数每位患者平均为4.0次±1.7次; 漏服药物数量平均为6.7片±3.1片, 本结果与

应用要点

本文具有良好的临床应用价值, 不但分析了口服化疗依从性差的高危人群, 为临床干预提供了方向, 文中提到的护理对策也非常适合和值得临床推广。

国外文献[5]报道相近。表2结果显示: 有44.6%的患者因忘记而漏服药物, 分析可能与肿瘤患者中老年患者较多, 记忆力下降有关^[10]。另外有36.9%的患者因为反应大未咨询医生而自行停药, 分析与患者在院外距离医院远就医不便有关。有9.2%的患者因症状改善后自行停药, 有9.2%的患者因外出而未带药物, 这均提示患者对服药的重视程度有待提高^[11]。从结果可以看出目前消化系统肿瘤患者口服化疗药的依从性需要引起医护人员的重视, 探索有效的干预措施, 提高患者在家服用化疗药物的依从性, 是患者接受抗肿瘤治疗过程中护理工作的重要内容。

3.3 影响消化系统肿瘤患者口服化疗药依从性的相关因素 表3显示: 患者的依从性与性别有关, 男性患者依从性低于女性, 考虑可能原为男性患者不如女性患者细心, 本结果与Mizuno等^[11]研究结果相近; 患者的服药依从性与患者的文化程度有关, 文化程度高者依从性高于文化程度低者, 这可能与文化程度高者容易掌握疾病相关知识, 对治疗重要性认识更到位有关^[12,13]。调查还显示随着年龄的增长, 依从性有所下降, 这表明, 随着年龄的增长, 患者的记忆力逐渐减退, 更容易忘记服药, 导致服药依从性低, 国外^[14]也有类似报道。以上结果提示医护人员对男性、年龄大以及文化程度低者的患者应加强用药知识的宣教, 充分评估患者的理解和接受能力, 提供个体化的宣教方式和内容, 以引起患者对按时服药的重要性的足够认识; 有提醒方式的患者依从性高于无提醒方式的患者。也有研究^[15]表明, 良好的社会支持网络会对健康的行为产生促进作用。这提示医护人员需要充分发挥患者支持系统的作用, 并教会患者及家属采取行之有效的方法以提高其治疗依从性。

3.4 对策 随着口服化疗药物越来越多地应用于临床, 患者的治疗依从性逐渐得到医护人员的关注。本调查结果显示, 消化系统肿瘤患者口服化疗药物的依从性有待提高, 尤其是男性、高龄、文化程度低及没有任何提醒方式的患者, 提示医护人员在临床工作中应重点关注这些人群, 尤其是对于容易忘记服药的老年患者, 应加强患者及家属的健康教育, 特别是用药指导, 采取口头、书面、个体以及集体等多种教育方式反复强化重点内容; 在服药期间对重点

人群进行电话或家庭随访或增加随访频率; 充分调动患者家属等社会支持系统力量; 向患者发放服药日记卡、指导其使用闹钟、日历等提醒和监督方法; 以及充分利用网络平台进行交流和提醒等途径, 以期提高患者服药依从性, 保证治疗顺利进行。

4 参考文献

- 1 Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Kuhn W, Jaehde U. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1009-1018 [PMID: 20552377 DOI: 10.1007/s00520-010-0927-5]
- 2 Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, Leida E, Rocca A, De Pas T, Goldhirsch A. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 265-272 [PMID: 16155797 DOI: 10.1007/s10549-005-3376-y]
- 3 Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2008; 62: 85-91 [PMID: 18372075 DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.02.009]
- 4 Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, Shulman LN, Connor M. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 2007; 334: 407 [PMID: 17223629 DOI: 10.1136/bmj.39069.489757.55]
- 5 Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: S1-S21; quiz S22-S24 [PMID: 18289497]
- 6 Hawkshead J, Krousel-Wood M. Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations. *Disease Management and Health Outcomes* 2007; 15: 109-118 [DOI: 10.2165/00115677-200715020-00006]
- 7 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74 [PMID: 3945130 DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007]
- 8 许卫华, 王奇, 梁伟雄. Morisky问卷测量高血压患者服药依从性的信度和效度评价. *中国慢性病预防与控制* 2010; 15: 424
- 9 Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 215-220 [PMID: 16541307 DOI: 10.1007/s10549-006-9193-0]
- 10 Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumer ST, Burstein HJ, Winer EP. Tolerability of and adherence to combination oral therapy

■名词解释

服药依从性: 指患者求医后其行为与临床医嘱的符合程度。依从性好表现为患者完全服从医嘱用药, 并产生相关的有效作用, 而服药不依从表现为不按医嘱及时、足量服药, 或不经医生同意私自换药、停药、拒服药等现象。

■同行评价

本文立意比较贴近临床护理工作, 对于患者有益; 分析到位全面, 可信度高。

- with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 615-623 [PMID: 19294501 DOI: 10.1007/s10549-009-0366-5]
- 11 Mizuno R, Fujimoto S, Uesugi A, Danno D, Maeda K, Kanno M, Matsumura M, Fujimoto T, Nakamura S. Influence of living style and situation on the compliance of taking antihypertensive agents in patients with essential hypertension. *Intern Med* 2008; 47: 1655-1661 [PMID: 18827412 DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1016]
- 12 Fongwa MN, Evangelista LS, Hays RD, Martins DS, Elashoff D, Cowan MJ, Morisky DE. Adherence treatment factors in hypertensive African American women. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 157-166 [PMID: 18629350 DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.157]
- 13 刘佳, 李然, 李军. 高血压相关知识知晓程度与服药依从性的相关性研究. *天津护理* 2009; 17: 7-9
- 14 Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Becker HP, Kartcheske PA, Wheeler JD, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Norton L, Hudis CA, Winer EP. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055-2065 [PMID: 19439741 DOI: 10.1056/NEJMoa0810266]
- 15 Johnell K, Råstam L, Lithman T, Sundquist J, Merlo J. Low adherence with antihypertensives in actual practice: the association with social participation—a multilevel analysis. *BMC Public Health* 2005; 5: 17 [PMID: 15720716]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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}, *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。

针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制

徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云

徐派的, 辛玉, 杨云, 湖北中医药大学针灸骨伤学院 湖北省武汉市 430065
张红星, 周利, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022

徐派的, 在读博士, 主要从事针灸治疗功能性消化不良机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81473790

2013年湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. 2013Z-Z05

武汉市科技攻关基金资助项目, No. 2013060602010260

武汉市卫计委2014年度医疗卫生科研基金资助项目, No. WZ14B02

作者贡献分布: 课题设计与负责人为张红星教授; 病例收集与治疗由辛玉、杨云及徐派的共同完成; 质量控制与论文指导由周利负责; 论文写作由徐派的与辛玉完成。

通讯作者: 张红星, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市中西医结合医院针灸科。
zhxzj99@aliyun.com

电话: 027-85332053

收稿日期: 2015-04-01 修回日期: 2015-04-17

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhxzj99@aliyun.com

Received: 2015-04-01 Revised: 2015-04-17

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in the treatment of functional constipation, and their regulatory effect on serum somatostatin.

METHODS: Forty patients with functional constipation were randomly divided into an acupuncture group and an electro-acupuncture group. The EA group received deep electro-acupuncture at bilateral Tianshu (S25) and Fufu (SP14) points and conventional electro-acupuncture at Shangjuxu (S37) point. The acupuncture group received acupuncture at the same acupoints. The treatment period was 4 wk. Spontaneous bowel movements (SBM), complete spontaneous bowel movements (CSBM), stool consistency score, defecation difficulty score, constipation-specific quality of life scores (PAC-QOL scale) at baseline (wk -1 to -2), the end of the first (1-2 wk after treatment) and second (3-4 wk after treatment) course were evaluated. Serum somatostatin levels before and after treatment were measured.

RESULTS: Both groups had significant improvement of constipation symptoms (independent defecation, stool score, constipation severity score) and the quality of life ($P < 0.01$). The total effective rates of the acupuncture group and electro-acupuncture group were 75% and 85%, respectively, which showed no significant difference between the groups ($P > 0.05$). The electro-acupuncture group had better efficacy

■背景资料

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一类独立的临床疾病, 其中功能性便秘(functional constipation, FC)是FGIDs最常见类型之一。有研究表明, 近年来, 美国FC的发病率14.7%, 亚洲资料显示发病率为11.6%, 已严重影响到人们生活质量, 甚至危害到人们的生命。针刺治疗FC历史悠久, 疗效显著, 在临床上的运用已经较为成熟。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation

Pai-Di Xu, Yu Xin, Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Yun Yang

Pai-Di Xu, Yu Xin, Yun Yang, College of Acupuncture and Fractures, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Hong-Xing Zhang, Li Zhou, Department of Acupuncture, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473790; 2013 Research Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission, No. 2013Z-Z05; Science and Technology Research Fund of Wuhan, No. 2013060602010260; 2014 Healthcare Research Fund of Wuhan Health and Family Planning Commission, No. WZ14B02

Correspondence to: Hong-Xing Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Acupuncture, Wuhan Integrated TCM & Western Medicine Hospital, 215 Zhongshan

■ 研究前沿

目前已有大量的临床研究表明针刺和电针治疗FC的有效性和安全性,但仍存在样本量小,取穴和辨证配穴标准不一,缺乏长期疗效观察等问题。目前研究认为,针刺治疗FC的效应机制主要是通过调节脑-肠轴功能实现的,同时与调节和修复神经功能,对患者情绪、心理的影响密切相关。

than acupuncture group at the end of the first course ($P < 0.05$). Serum somatostatin levels decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Both acupuncture and electro-acupuncture have satisfactory results for treating functional constipation, and electro-acupuncture treatment may shorten the course of treatment. The mechanism of acupuncture treatment for constipation functional may be through regulating somatostatin levels.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture; Electro-acupuncture; Functional constipation; Somatostatin; Clinical research

Xu PD, Xin Y, Zhang HX, Zhou L, Yang Y. Efficacy of acupuncture and electro-acupuncture in treatment of functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2665-2670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2665.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2665>

摘要

目的: 观察针刺与电针治疗功能性便秘的临床疗效及其对患者血清生长抑素的调节作用。

方法: 将40例功能性便秘患者随机分为针刺组和电针组,电针组深刺双侧天枢、腹结,并接电针仪,采用疏密波,10/50 Hz、电流强度0.1-1.0 mA,以患者腹部肌肉轻微颤动为度,常规针刺上巨虚穴。针刺组相同取穴与针刺,不接电针。均留针30 min。连续治疗4 wk,观察基线期(-1--2 wk)、第一个疗程(1-2 wk)、第二个疗程(3-4 wk)中各组自主排便次数(spontaneous bowel movements, SBM)、完全自主排便次数(complete spontaneous bowel movements, CSBM)、粪便性状评分、排便困难程度评分、便秘特异生活质量评分(patient assessment of constipation quality of life scale, PAC-QOL量表)变化情况,以及治疗前后患者血清生长抑素水平变化。

结果: 两组在改善便秘各临床症状(SBM、CSBM、粪便性状评分、排便困难程度评分)、提高患者生活质量上均有很好的疗效($P < 0.01$),针刺组总有效率75%,电针组总有效率85%,二者疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。电针组在第一个疗程结束时在疗效优于针刺组($P < 0.05$)。两组治疗后

患者血清生长抑素水平均较治疗前有所下降($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: (1)单纯针刺和针刺结合电针治疗功能性便秘均可收到满意疗效,电针治疗显效更快,并可能缩短治疗疗程;(2)针刺治疗功能性便秘的机制可能是通过调节体内生长抑素的水平实现的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 针刺; 电针; 功能性便秘; 生长抑素; 临床研究

核心提示: 单纯针刺和针刺结合电针治疗功能性便秘(functional constipation, FC)均可收到满意疗效,电针治疗显效更快,并可能缩短治疗疗程。针刺治疗FC的机制可能是通过调节体内生长抑素的水平实现的。

徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云. 针刺与电针治疗功能性便秘的疗效及机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2665-2670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2665.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2665>

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是功能性胃肠病的最常见类型之一,是排除器质性疾病、代谢性疾病引起的,并排除肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)诊断的便秘^[1],其病理基础主要是结肠运输功能减弱^[2]。大量的临床实验^[3,4]证实,针灸治疗便秘疗效可靠,且安全性高。目前研究^[5]认为,针刺治疗FC的效应机制主要是通过调节脑-肠轴功能实现的,但具体的作用途径并不十分明确。生长抑素(somatostatin, SS)是一种抑制胃肠运动的脑肽,其分布和水平异常与功能性胃肠病的发病相关^[6]。本研究拟在观察针刺对FC临床疗效的基础上,进一步观察针刺对FC患者血清SS水平的调节,为针刺治疗FC的机制研究提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 筛选2013-07/2014-07就诊于武汉市中西医结合医院针灸科门诊的FC患者40例。采用随机数字表随机分为针刺组和电针组。针刺组:男9例,女11例,最长73岁,最小24岁,平均

■ 相关报道

吴佳霓等以电针双侧天枢、腹结、上巨虚和穴旁假电针作对比发现电针和假电针均可改善严重FC的完全自主排便次数、周自主排便次、粪便性状和排便困难程度,治疗后期疗效和随访疗效电针优于假电针。曾曦等对正常人血清生长抑素(somatostatin, SS)、胃泌素含量测定发现空腹血清含量分别为51.00 pg/mL ± 21.92 pg/mL、17.72 pg/mL ± 11.68 pg/mL,餐后均增高,结肠运动减弱时SS升高。

年龄54.20岁±15.33岁,病程最长43年,最短2年,平均病程13.10年±11.50年;电针组:男5例,女15例,最长70岁,最小22岁,平均年龄54.20岁±15.33岁,病程最长42年,最短1.5年,平均病程10.43年±10.28年。两组患者一般资料(年龄、病程)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。诊断标准:采用国际通用罗马Ⅲ标准中FC诊断标准^[7],必须满足以下2条或多条:(1)排便费力(每4次排便中至少有1次);(2)排便为块状或硬便(每4次排便中至少有1次);(3)有排便不尽感(每4次排便中至少有1次);(4)有肛门直肠梗阻和/或阻塞感(每4次排便中至少有1次);(5)需要辅助排便手法以促进排便(如手指辅助排便、盆底支撑排便)(每4次排便中有至少1次);(6)排便少于3次/wk。若非缓泻药,几乎无松散大便。诊断IBS的条件不充分。诊断前便秘症状出现6 mo以上,近3 mo符合以上标准。纳入标准:(1)符合罗马Ⅲ标准中FC的诊断标准;(2)年龄为18岁≤年龄≤75岁者;(3)纳入研究前至少2 wk内未使用过任何治疗便秘的药物(应急处理除外),近3 mo未进行便秘针灸治疗,没有参加其他正在进行的临床研究;(4)自愿参与,知晓并签署知情同意书。以上4项均符合,方可纳入研究。排除标准:(1)基线期末使用缓泻药的自主排便(spontaneous bowel movements, SBM)时,出现>1次的泥浆状或水样便(Bristol 6型和7型);(2)在认知功能障碍、失语、精神障碍,或无法配合检查及治疗者;(3)正在服用影响肠道功能或能导致便秘的药物;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)凝血功能障碍者或一直使用如法华林、肝素之类抗凝药者;(6)合并有严重心、肝、肾损害或安装心脏起搏器者。华佗牌一次性针灸针,规格1.5寸、2寸和3寸,苏州医疗用品厂有限公司。华佗牌电子针疗仪,SDZ-V型,苏州医疗用品厂有限公司[生产企业许可证:苏食药监械生产许2001-0020号,注册证号:苏食药监械(准)字2004第2270202号]。SS试剂盒,货号:HES083,上海博谷生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗:(1)电针组:取穴:天枢、腹结、上巨虚(均双侧)。天枢、腹结采用2-3寸一次性针灸针深刺,直至腹膜壁层即止(刺至腹膜壁层的标准:患者针刺破皮痛后再次感觉揪痛或较剧烈的刺痛,同时医者自觉针尖抵触感),不提

插捻转。上巨虚采用1.5寸毫针直刺1-1.2寸,平补平泻,针下得气为度。再分别横向连接电针仪电极于双侧天枢和腹结穴的针柄上。电针参数:疏密波,10/50 Hz、电流强度0.1-1.0 mA,以患者腹部肌肉轻微颤动为度。留针30 min。一个疗程2 wk,治疗5次/wk。连续治疗2个疗程,共20次。(2)针刺组:取穴与针刺手法同电针组,针刺完成后不接电针,留针30 min,疗程同电针组。应急处理:试验期间原则上不允许患者自行使用其他通便药,但是若患者连续3 d以上不排便,可应急使用1-3次甘油灌肠剂(20-60 mL)塞肛,在排便日记卡上记录使用日期、时间和剂量。其他通便药原则上不用;若使用,也应如实记录。基线期间也可应急用药,但是在开始治疗前和后48 h内,不使用应急处理,目的是评价首次完全自主排便时间。

1.2.2 标本采集:所有患者筛选入组后,通过基线期2 wk观察,符合纳入标准,于治疗期第1天清晨空腹抽取静脉血4 mL,在室温下,血液自然凝固,以1000 g离心15 min,取上清于标号EP管中,置于-70 °C冰箱冷藏待测。治疗期最后1 d同法采取患者血清样本。采用酶联免疫吸附法(ELISA法)检测血清SS含量。

1.2.3 疗效指标:主要结局指标包括SBM、完全自主排便次数(complete spontaneous bowel movements, CSBM)、粪便性状评分、排便困难程度评分。评价时点为基线期末、第一个疗程结束后(第2周末)、第二个疗程结束后(第4周末)。主要评价患者在第一个疗程期间(1-2 wk)、第二个疗程期间(3-4 wk)各阶段便秘相关临床症状的平均水平与基线期(-1--2 wk)比较的变化。包括以下几项:(1)SBM次数:指不依靠通便药、或手抠及其他通便方法等的SBM数,按上厕所排便的次数计算。若使用通便药、或手抠及其他通便方法等24 h内的排便,不能算SBM次数,要相应扣除。SBM次数包括CSBM次数;(2)CSBM次数:指患者不依靠通便药或手法、自发的完全排尽感(患者自觉大便已完全排尽)的大便次数;(3)粪便性状评分:指每次SBM时粪便性状评分,药物和手抠等引起的排便不计算在内。采用Bristol评分^[8]。1型为分离的硬团,计7分;2型为团块状,计6分;3型为干裂的香肠状,计5分;4型为柔软的香肠状,计4分;5型为软的团块,计3分;6型为泥浆状,计2分;7型为水样便,计1分。分值越高,便秘情况

■创新盘点

目前对针灸治疗FC机制研究多集中在动物实验和对单个脑肠肽的调节,缺乏系统性和深入的机制探讨。本文从临床研究出发,在验证疗效的基础上观察针刺对SS的调节,为今后系统、深入研究针灸作用机制提供一定的实验依据。

应用要点

电针可以缩短针灸治疗FC的疗程,对顽固性FC可提高疗效小,临床上需结合患者病情、患者自身耐受度有选择地使用电针,为患者提供方便、经济的治疗方案。并在检测血清SS的基础上,检测针刺对肠组织、脑组织中SS的调节,并通过影像学,如功能磁共振成像等方式检测针刺对脑肠轴的调节机制。

表 1 患者周平均自主排便次数情况表 (n = 20, mean ± SD, 次/wk)

分组	基线期		治疗期1-2 wk		治疗期3-4 wk	
	SBM	CSBM	SBM	CSBM	SBM	CSBM
针刺组	0.83 ± 0.92	0.18 ± 0.44	1.25 ± 0.78	0.53 ± 1.06	3.44 ± 2.48 ^d	2.09 ± 1.59 ^d
电针组	0.78 ± 0.70	0.15 ± 0.33	2.56 ± 1.36 ^{ac}	1.35 ± 0.86 ^{ac}	3.53 ± 1.46 ^d	1.88 ± 1.09 ^d

^aP<0.05 vs 同时段针刺组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 同组基线期。SBM: 自主排便次数; CSBM: 完全自主排便次数。

表 2 患者大便性状与排便困难程度情况表 (n = 20, mean ± SD)

分组	基线期		治疗期1-2 wk		治疗期3-4 wk	
	大便性状	困难程度	大便性状	困难程度	大便性状	困难程度
针刺组	5.96 ± 0.60	2.45 ± 0.44	5.58 ± 0.87	2.14 ± 0.32 ^c	4.84 ± 0.88 ^d	1.41 ± 0.68 ^d
电针组	5.92 ± 0.59	2.68 ± 0.34	5.25 ± 0.36 ^d	1.95 ± 0.16 ^{ad}	4.73 ± 0.58 ^d	1.47 ± 0.76 ^d

^aP<0.05 vs 同时段针刺组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 同组基线期。

越严重; (4)排便困难程度评分: 指每次SBM时排便困难程度评分, 药物和手抠等引起的排便不计算在内。采用计分法评价排便的困难程度: 0分: 无困难; 1分: 用力才能排除; 2分: 非常用力才能排出; 3分: 需按摩肛周, 甚至用手抠等辅助排便。分值越高, 便秘情况越严重。

次要结局指标: (1)患者生活质量治疗前后的变化。评价时点为基线期末、治疗期末, 分别代表患者在-1--2 wk、3-4 wk的生活质量。采用便秘特异生活质量量表(patient assessment of constipation quality of life scale, PAC-QOL量表)授权的中文版^[9]对便秘患者生活质量进行评估。每次评价的结果代表的是近2 wk的便秘相关生活质量状况, 分值越高, 生活质量越差; (2)患者血清SS水平治疗前后的变化。采样时间为基线期末(治疗期第1天)、治疗期末(治疗期最后1 d)。

疗效评价: 综合疗效评定标准以SBM次数改变结合症状改善百分率(包括粪便性状Bristol评分、排便的困难程度评分)为基础, 参照国家中医药管理局颁布的《中医病症诊断疗效标准》制定。治愈: 2 d以内排便1次, 便质转润, 解时通畅, 短期无复发。有效(好转): 3 d以内排便, 便质转润, 排便欠畅。未愈: 症状无改善。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行处理, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用t检验, 计量数据以mean±SD表示。周平均完全自主排便次数、周平均自主排便次数、Bristol评

分、排便困难程度评分、PAC-QOL便秘特异性生活质量量表各维度及总分评分组内比较均采用配对t检验, 组间比较采用两独立样本t检验, 等级资料采用Ridit分析。以P<0.05为差异有统计学意义, P<0.01为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 基线期与治疗期间患者SBM、CSBM比较 由表1可知, 针刺组与电针组基线期的SBM与CSBM差异均无统计学意义(P>0.05)。第一个疗程期间(治疗期1-2 wk), 电针组的SBM与CSBM较基线期已有改善(P<0.05), 而针刺组与基线期相比差异无统计学意义(P>0.05), 二者组间差异有统计学意义(P<0.05)。第二个疗程期间(治疗期3-4 wk), 针刺组与电针组SBM、CSBM均较基线期有明显改善, 差异有显著统计学意义(P<0.01), 且两组组间比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.2 基线期与治疗期间患者大便性状与排便困难程度比较 由表2可知, 基线期针刺组与电针组患者在大便性状和排便困难程度上比差异无统计学意义(P>0.05)。在第一个疗程期间, 电针组的大便性状、排便困难程度较基线期有改善, 差异有显著统计学意义(P<0.01), 而针刺组的排便困难程度较基线期有一定改善(P<0.05), 但大便性状好转并不明显(P>0.05), 并且电针组对排便困难程度改善更佳, 组间差异有统计学意义(P<0.05)。第二个疗程期间, 针

表 3 患者生活质量各维度及总分情况表 (mean ± SD, 分)

维度	基线期		治疗期3-4 wk	
	针刺组	电针组	针刺组	电针组
躯体不适	15.30 ± 1.30	15.25 ± 1.29	12.15 ± 1.66 ^b	12.30 ± 1.69 ^b
心理社会不适	27.00 ± 2.64	27.10 ± 2.63	22.30 ± 2.66 ^b	22.00 ± 3.11 ^b
担心焦虑	35.40 ± 0.98	33.45 ± 0.87	27.40 ± 0.75 ^b	26.85 ± 0.71 ^b
满意度	22.35 ± 0.42	21.55 ± 0.41	17.95 ± 0.93 ^b	16.25 ± 0.31 ^b
总分	100.1 ± 6.40	97.35 ± 4.59	79.80 ± 1.84 ^b	77.40 ± 1.05 ^b

^b $P < 0.01$ vs 同组基线期。表 4 患者血清生长抑素含量水平表 ($n = 20$, mean ± SD, pg/mL)

分组	基线期末	治疗期末
针刺组	281.6 ± 188.9	74.91 ± 46.50 ^b
电针组	305.7 ± 104.3	97.15 ± 38.47 ^b

^b $P < 0.01$ vs 同组基线期末。表 5 针刺组与电针组临床疗效比较 ($n = 20$)

分组	治愈	有效	无效	总有效率(%)
针刺组	8	7	5	75
电针组	8	9	3	85

刺组与电针组的大便性状, 排便困难程度与基线期相比均有明显改善, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 基线期与治疗期后2 wk患者生活质量评分比较 由表3可知, 经过两个疗程治疗后, 针刺组与电针组患者生活质量评价各维度及总分均较基线期组内对比有明显降低, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$), 两组组间比较各维度及总分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。说明针刺与电针均可改善患者生活质量, 疗效无差异。

2.4 治疗前后患者血清SS水平比较 由表4可知, 基线期针刺组与电针组患者血清SS水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 经过两个疗程治疗后, 两组患者血清SS水平均较治疗前下降, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$), 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 整体疗效评价 由表5可知, 针刺组总有效率为75%, 电针组总有效率为85%, 二者总有效率经Ridit分析差异无统计学意义($P > 0.05$)。

■名词解释

周平均自主排便次数: 某2 wk平均周自主排便次数(SBMs) = 该阶段自主排便次数(SBMs)总和/2。其他指标以此类推。

3 讨论

3.1 针刺治疗FC的有效性和方法选择 FC是功能性胃肠病中临床最常见类型之一, 轻者通过改善生活方式、增加膳食纤维摄取、增加运动、腹部按摩等一般治疗即可恢复^[10], 重者多顽固难愈, 病程长达十几年甚至几十年, 给患者造成极大的生活和心理困扰。针灸作为中医的一种传统疗法, 对便秘治疗可追溯至几千年前。《灵枢·杂病篇》就有记载“腹满, 大便不利……取足少阴”, 《脉经》中言“病苦闭, 大便不利, 腹满……其治当刺三里”^[11]。时至今日, 针灸疗法仍在便秘的临床治疗上运用广泛, 且疗法更加现代化、综合化。电针将针刺和电流刺激结合起来, 可使针灸医师从手工行针中解放出来, 自上世纪50年代以来, 电针在临床上已得到广泛应用。大量临床实验^[12,13]表明, 针刺结合电针治疗FC较单纯针刺(假电针), 可取的更佳疗效。

本研究表明, 单纯针刺与针刺结合电针疗法治疗FC均可取得满意的疗效, 对FC患者各项便秘临床症状(便意差、大便硬结、排便困难等)均有改善, 对患者的生活质量均有不同程度的提高, 并且能有效改善患者的担心焦虑症状和对便秘治疗的满意度等方面。本研究显示, 针刺组与电针组在短期疗效上有效性趋于一致, 并且电针组在对促进SBM和降低患者排便困难程度上较针刺组起效更快。何洪波等^[14]认为深刺电针“天枢穴”可更有效缩短全结肠转运时间。基于目前结果, 我们有理由推测在达到同等疗效的前提下, 针刺结合电针可缩短疗程, 对于单纯针刺治疗效果不佳的顽固性FC, 结合电针治疗可提高临床疗效。

综合以上结果, 我们认为单纯针刺经过疗程积累, 疗效不弱于电针组。提示我们在临床

同行评价

本文在临床上有一定的指导意义。

应用中,需结合患者病情、患者自身耐受度有选择地使用电针,在不影响疗效的基础上,缩短疗程,降低患者治疗成本。受时间和课题经费限制,本研究样本例数较少,未设计后期随访研究,缺乏对针刺和电针治疗FC的远期疗效观察。在今后的研究中,可进一步开展相关大样本随机对照临床研究,以获得更加可靠的信息,观察电针治疗FC的优势患者群体,为FC患者针刺治疗方案优化选择提供更多的实验依据。

3.2 针刺治疗FC的机制研究 脑-肠轴是中枢神经系统与肠神经系统通过自主神经和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)进行下达和接收信号的双向神经、免疫、内分泌调节通道。其中发挥激素和神经递质双重作用的中间物质被称为脑肠肽^[15]。研究^[16]发现针刺对胃泌素、胆囊收缩素、SS、P物质等多种脑肠肽具有显著的调节作用。SS属于一种抑制性脑肠肽,可抑制结肠平滑肌收缩,也可抑制促胃液素、胆囊收缩素、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等其他胃肠激素的释放,从而直接或间接地影响结肠运动^[6]。在研究^[17]显示,正常人血浆SS水平升高时,结肠运动减弱。国外研究^[18]发现,在慢性传输型便秘患者的结肠黏膜中SS含量明显上升。我们的课题组前期已经对电针治疗功能性胃肠病做了大量的临床和实验研究,发现电针对功能性胃肠病有着显著的治疗作用,对多种胃肠激素有着良性的调节作用,本次选择SS作为观察指标,以对针刺治疗FC在对脑肠肽调节方面作初步探究。

有研究^[19]表明,针刺可改善慢性传输型便秘大鼠的结肠运动功能。本研究结果表明,针刺可降低FC患者血清SS水平,提示针刺改善FC患者结肠传输功能的机制可能在于降低了FC患者体内偏高的SS水平,减轻了SS对结肠蠕动和对其他胃肠激素分泌的抑制,从而结肠传输功能恢复正常。目前关于针刺对FC相关脑肠肽的调节研究主要集中在动物模型领域,并且所研究脑肠肽种类零散,缺乏系统、深入的作用机制研究。今后可从动物实验和临床试验两个方面,利用高科技手段,进一步研究从SS及相关受体作用的分子通道、相关基因表达

等方面,并结合针刺对其他脑肠肽的影响,更进一步地对针刺治疗FC的机制展开研究。

参考文献

- 李延青, 于岩波. 功能性便秘的诊断与治疗. 中国医师协会消化医师规范化培训专栏 2011; 31: 158-160
- 周青, 陈玉根. 慢性功能性便秘临床治疗研究现状. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 611-613
- Zhang CX, Qin YM, Wang YJ. Study on efficacy and safety of acupuncture for treatment of functional constipation. *World J Acupuncture-Moxibustion* 2010; 20: 6-11
- 杜文菲, 于璐, 严兴科, 王富春. 针灸治疗便秘随机对照临床研究文献Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 92-95
- 张琼, 倪敏, 樊志敏. 针灸治疗功能性便秘作用机制探讨. 针灸临床杂志 2014; 30: 79-81
- 崔莉红. 胃肠激素对结肠运动的调节作用. 医学综述 2008; 14: 380-382
- 张丹, 夏志伟. 功能性便秘的罗马Ⅲ标准. 中国医刊 2008; 43: 63-64
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672]
- 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 江滨, 张华, 黄新, 王丽雯, 王静. 便秘患者生存质量自评量表PAC-QOL中文版的信度、效度及反应度. 世界华人消化杂志 2011; 19: 209-213
- 程英, 王邦茂. 一般措施在功能性便秘治疗中的作用. 临床消化病杂志 2007; 19: 134-135
- 沈炎南. 脉经校注. 北京: 人民卫生出版社, 1991
- 吴佳霓, 张碧莹, 许焕芳, 杜若桑, 莫倩, 王伟明, 刘志顺. 电针治疗严重功能性便秘有效性的随机对照预实验. 中华中医药杂志 2014; 29: 1424-1428
- 胡俊文, 方芳, 陈利芳, 沈亚芳, 沈醉, 方剑乔. 电针治疗严重功能性便秘的随机对照试验. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 785-788
- 何洪波, 李宁, 王成伟, 吕建琴. 电针“天枢穴”不同深度刺激对慢性传输型功能性便秘患者结肠转运时间的影响. 针灸临床杂志 2011; 27: 11-13
- 黄更珍, 张耀丹, 贺国斌. 脑肠轴在功能性胃肠病中的作用及其研究进展. 医学综述 2013; 19: 4473-4475
- Lin YP, Yi SX, Yan J, Chang XR. Effect of acupuncture at Foot-Yangming Meridian on gastric mucosal blood flow, gastric motility and brain-gut peptide. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2229-2233 [PMID: 17465507 DOI: 10.3748/wjg.v13.i15.2229]
- 曾曦, 焦俊, 唐培兰. 正常结肠运动与血中胃泌素、生长抑素含量的初步研究. 贵州医药 2004; 28: 774-779
- el-Salhy M, Norrgård O. Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 223-230 [PMID: 10052111 DOI: 10.3109/03009739809178951]
- 孙建华, 郭慧, 陈晓亮, 李浩, 裴丽霞, 彭拥军, 陆斌. 电针天枢穴对慢传输型便秘大鼠结肠肌电的影响. 中华中医药杂志 2011; 26: 1207-1209

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



消化内镜专科护士培养方案的建立

傅增军, 王 宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君

傅增军, 季倪蕾, 丁文霞, 席惠君, 上海长海医院消化内镜中心 上海市 200433

王宪, 刘晶晶, 中国人民解放军第二军医大学护理学院 上海市 200433

傅增军, 护师, 主要从事消化内镜专科护理研究。

作者贡献分布: 席惠君与傅增军负责课题设计、访谈提纲编制; 傅增军、丁文霞及刘晶晶负责质性访谈; 王宪、刘晶晶及季倪蕾负责转录、分析; 傅增军与王宪负责论文撰写; 席惠君负责论文修改。

通讯作者: 席惠君, 副主任护师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院消化内镜中心。xhj_cn@126.com
电话: 021-31161381

收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-04-07

接受日期: 2015-04-16 在线出版日期: 2015-06-08

Training program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research

Zeng-Jun Fu, Xian Wang, Ni-Lei Ji, Jing-Jing Liu, Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi

Zeng-Jun Fu, Ni-Lei Ji, Wen-Xia Ding, Hui-Jun Xi, Digestive Endoscopy Center, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Xian Wang, Jing-Jing Liu, School of Nursing, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Hui-Jun Xi, Associate Chief Nurse, Digestive Endoscopy Center, Shanghai Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. xhj_cn@126.com

Received: 2015-03-20 Revised: 2015-04-07

Accepted: 2015-04-16 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To explore the needs of specialized nursing training for nurses of digestive endoscopy department and to investigate the current situation of specialized nursing training in digestive endoscopy department, so as to provide a reference for establishing standardized

training program for nurses of digestive endoscopy department.

METHODS: Based on analyzing literature review and authoritative sources, the research group confirmed the interview framework. Totally, 17 head nurses who came from digestive endoscopy centers in different provinces and cities participated in this qualitative study. Focus group interview was used in this study.

RESULTS: It is necessary for nurses of digestive endoscopy department to receive specialized nursing training. Current training programs are lack of standardization and accordance. The training content should include two parts: comprehensive nursing skills and endoscopic specialist skills. The training methods can be showed as theoretical study, video study, simulation training, and teaching by doing and so on. These methods match different levels of training.

CONCLUSION: There should be a unified regulation in the training program of nurse specialists from digestive endoscopy department in which trainers should pay more attention to the cultivation of comprehensive ability on the basis of handling specialized skills. The training program should be divided into different grades according to nurses' ability.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive endoscopy; Nurse specialist; Training program

Fu ZJ, Wang X, Ji NL, Liu JJ, Ding WX, Xi HJ. Training

背景资料

随着人们生活水平的提升和疾病谱的改变, 消化内镜检查术日益发展和成熟。作为消化内镜检查术的实施主体之一, 消化内镜专科护士的培养至关重要。

同行评议者

高薇, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院住院处中心手术室

■ 研发前沿

目前专科护士的培养正如火如荼的进行, 糖尿病专科护士、重症监护室专科护士、麻醉护士等专科护士的培养逐渐兴起。目前国外消化内镜专科护士已形成了完善的课程和认证体系, 而我国尚处于探索阶段, 因此亟需探索相关培养模式和课程。

program for nurse specialists of digestive endoscopy department: A qualitative research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2671-2676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2671.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2671>

摘要

目的: 探索消化内镜科对专科护士培养的需求, 调查目前消化内镜专科护士培养的现状, 为合理设置消化内镜专科护士标准培养方案提供参考。

方法: 在文献研究和权威资料整理分析的基础上, 由研究小组讨论确定访谈提纲, 采用焦点团体访谈的方法访谈了17名来自各省市的消化内镜中心护士长。

结果: 培养消化内镜专科护士有其必要性, 而目前的培养方案不规范、不统一; 培养内容应包含综合护理技能和内镜专科技能两大块; 培训方式包括理论教学、视频教学、模拟教学、“手把手”教学等, 且应采取分级培训。

结论: 消化内镜专科护士培养应制定统一规范, 在掌握其专科技能的基础上注重综合能力的培养, 培养时以能力为本位进行分级培养。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化内镜; 专科护士; 培养方案

核心提示: 培养消化内镜专科护士有其必要性, 而目前的培养方案不规范、不统一; 培养内容应包含综合护理技能和内镜专科技能两大块; 培训方式包括理论教学、视频教学、模拟教学、“手把手”教学等, 且应采取分级培训。

傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君. 消化内镜专科护士培养方案的建立. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2671-2676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2671.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2671>

0 引言

专科护士是指在临床某一特定护理领域具有较高的知识或技能水平并在该领域从事高级护理实践活动, 通过医院选拔或被同行认可具备高级护理实践资格的注册护士^[1]。作为消化内镜技术中的主要参与者之一, 消化内镜专科护士不仅需要掌握基本理论和技能, 更应具备

一定的内镜器械操作能力^[2]。内镜专科护士对内镜诊疗成败起重要影响, 有研究^[3]表明, 受过专科培训的消化内镜护士能够提高消化内镜术中一系列操作的安全性。因此, 对内镜护士的培训尤为关键。然而, 目前国内未形成系统的消化内镜专科护士培养方案。本研究以消化内镜中心护士长为研究对象进行焦点团体访谈, 旨在探索国内消化内镜专科护士的培养方案, 为将来建立消化内镜专科护士培养体系提供借鉴和依据。现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采取目的抽样的方法。研究对象的纳入标准为具有副高及以上职称, 近1年来一直从事胃肠镜护士管理、培训相关工作并且自愿参加本研究的专家。选取我国16个省市三甲医院内镜中心护士长17人, 本组研究对象为来自16个省市地区的不同工作年限、学历、职称的消化内镜中心护士长17人。研究对象均为女性, 年龄为33-57岁, 平均43.24岁±5.89岁; 工作年限8-34年, 平均23.81年±6.31年; 在消化内镜中心工作1-25年, 平均9.56年±6.65年; 学历: 大专1名, 本科14名, 硕士2名; 职称: 主管护师11名, 副主任护师5名, 主任护师1名。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 本研究采用的策略是质性研究中的现象学研究, 访谈类型为焦点团体访谈。在文献研究和权威资料整理分析的基础上, 由研究小组讨论确定访谈提纲, 提纲内均为开放式问题。访谈中根据实际访谈进展对访谈提纲进行调整。提纲主要包括目前消化内镜专科护士培养现状、存在问题及需要采取的解决方案等。

通过电话或当面询问的方式邀请符合入选标准的专家参加研究, 说明访谈主题、拟定访谈时间, 确定参加后向每位受访者寄纸质邀请函。访谈安排在独立、安静的会议室, 为受访者提供茶水、点心, 确保访谈环境的舒适、轻松。由研究者担任主持人, 访谈前由主持人介绍团体访谈的目的、议程和规则。经受访者同意后录音, 同时由专人记录访谈大致内容和要点。由主持人针对主题一一调动受访者进行讨论、分析和思考, 拓展问题的深度和广度, 并且对每位受访者的参与进行平衡。同时主持人有效控制每个主题的讨论时间, 适时拓展或

终止讨论,并确保讨论内容围绕主题.采用深入访谈的方式挖掘胃肠镜护理专家对消化内镜专科护士培养的观点和意见.以“您认为消化内镜室护士是否需要接受专科培训,为什么”及“您认为应该如何建立一套规范化、专业化的培训方案(包括培训教材、课程项目、考核方式、考核内容等)”等开放式问题为引导,鼓励受访者表达观点.访谈时间>120 min.访谈过程中,受访者均可自由退出或拒绝讨论某些问题.

1.2.2 资料分析:访谈结束后48 h内,研究者播放录音,将录音内容逐字、逐句进行转录,形成文字稿.使用Colaizzi^[4]现象学资料7步分析法对文字内容进行分析,包括:(1)仔细阅读所有资料;(2)析取有重要意义的陈述;(3)对反复出现的信息进行编码;(4)将编码后的信息汇总;(5)写出详细、无遗漏的描述;(6)辨别相似的信息,升华主题;(7)返回受访者处求证.研究者按照一定的顺序将主题进行重构,使最终形成的主题间具有一定的内在关联性.

2 结果

2.1 主题1:消化内镜专科护士的培养需求及现状

2.1.1 培养消化内镜专科护士的必要性:访谈中大部分受访者认为消化内镜科的专业性质较强,消化内镜科护士必须经过专科培训才能胜任工作.如N3:“在这个操作(消化内镜操作)中,护士与医生的作用都十分重要.拿最小的息肉切除来说,医生负责指导方向,而操作是我们护士掌握的,护士技术掌握的好或坏直接决定了摘除的后果.比方说动作慢一点、用力一点了,会不会导致穿孔,动作快一点了,分离不果断会不会导致出血,所以说护士的专科技能的重要性就体现在这里.”此外受访者提到,国外对内镜专科护士的培养已系统化、规范化.N5:“内镜护士肯定有必要接受专科的培训,这个是大家的一个共识.我看了国外,美国及欧洲那些国家做的,人家已经很规范了.”对内镜护士专科培训不仅可以提高护士本身的专业素质,同时可以减少患者在内镜术中可能发生的风险.如N7:“对于护士来说,护士受益,可以增加自己的理论和操作水平,对于患者来说,患者也是受益的,这是两方面的.”N8:“给患者带来很大的好处,减少感染几率.镜子坏了可以修,但是人一旦因此发生感染,

后果是很严重的.”因此,消化内镜专科护士还需要掌握消毒技术规范、行业标准的培训.

2.1.2 目前培养方案存在的问题:所有受访者表示各自所在的消化内镜中心都有对内镜护士的培养方案,但都是医院或科室自己制定的,暂无省市或国家统一的培养方案.N16:“现在的培训太小众了,各自为政.山头主义,都是我的地盘我做主.没有统一的标准,国家没有,省里也没有.”N3:“我们科室是由我(护士长)和一个专门负责带教的老师一起制定的.我们的培训计划因人而异,对实习生、进修生及新职工,会根据不同的人员制定不同的计划.”N10:“由护士长牵头,和科室资深的骨干一起制定,并在实施的过程中不停的完善.”由于培训方案根据各内镜中心的环境制定,受访者表示这些方案在各自范围内落实情况及适用性较好,但也正因为如此,各套方案并未经过系统、周密的设计,方案本身存在很多问题,培训体系缺失,且方案之间在内容及流程上均不统一.N16:“我们医院要检查的,落实的很好,培训后都要签字及照片留影,资料都非常齐全,每次讲课的资料都要存档.”除了培养方案本身的问题,培养师资也是培养效果的重要影响因素.目前各医院主要都是“以老带新”的培养模式.N4:“内镜护士的培训做的也不是特别规范,老护士带新护士,大多数医院可能是这样,没有一个规范化培训制度或者流程,所以带出来的护士有可能存在技巧配合上,及操作流程上不统一、不规范.A带B,可能他会模仿A的工作习惯.”

2.2 主题2:制定消化内镜专科护士标准培养方案

2.2.1 统一培养方案:访谈中所有受访者都提到了建立标准培养方案的重要性.总结受访者的建议,该方案应致力适用于各消化内镜中心,应包括统一编写的教材和考核标准,强调系统性学习.N10:“为什么说我们要规范呢,有个规范的东西推出来,这样就可以更好的学习,通过规范,我们在学习的过程中发现问题,这样就比较统一.现在是没有规范,大家就不知道从何学起.”

2.2.2 培养内容:消化内镜专科护士除了要掌握内镜专科的知识和技能,还需具备较强的综合护理能力及一定的科研能力.如N2:“内镜中心的护士必须有3个基本条件,首先他必须有最基本的护理操作技术;同时他还得具备应变

■ 相关报道

目前我国关于消化内镜专科护士培养的文章尚不多见,仅有的几篇也大多围绕国外的培养模式和特点,鲜有对我国消化内镜专科护士培养的探究.

■ 创新盘点

本研究以消化内镜专科的护理管理者为研究对象, 深入挖掘管理者对消化内镜专科护士管理、培养、培训的经验和建议。

能力、抢救能力; 最后是病情观察能力。他必须关注患者呼吸的声音, 心电图的变化等。他需要提前记录患者的一些体征, 比如患者打鼾的声音、血氧饱和度。他应该掌握复苏的手法, 在抢救时把患者下颌抬起开放通道, 保持其呼吸通畅。”受访者提及的培养内容分理论知识和实践技能两部分: 理论知识包括基础专业知识, 如解剖、病理等; 内镜专科知识, 如内镜治疗的适应证、相关并发症的预防和处理; 内镜相关护理知识。实践操作层面包括内镜相关操作技能和综合护理知识, 如基本护理技术、急救技能、人文、心理等。学习科研方法, 给定科研课题, 定期完成。

2.2.3 培养方式: 受访者提出了目前效果较好的教学方式以供制定标准化方案参考, 包括以下内容: 首先是理论学习, 理论学习中包括内镜技术中最基本的配合到难度较高的治疗, 常规护理课程, 还有人文素养及发现问题和解决问题等思维能力的培养; 第二是视频观摩, 视频内容最好能形成系统, N6: “我们对每一样操作都拍了视频。比如, 紧急碎石器还有普通碎石器的使用, 钛夹, 尼龙绳, 圈套器。如果我们一对一的教导的话, 要有一个统一标准的教材, 要不然各人教出来的手法或者方式是不一样的, 随意性很大, 视频在其中起了很好的导向作用”; 其次有动物模拟训练、现场实践和“手把手”练习。在学习完一个阶段的理论和实践后需进行流程明确的考核; 此外, 确保内镜中心专科护士有外出进修的机会, 从而获得新的知识及技能; 此外, 有受访者提到, 并非对所有内镜专科护士的培养都是一成不变的, 可参照目前临床护士N1-N4的培养形式对消化内镜科护士进行分级培训, 根据内镜专科护士的能力、岗位和年资设定不同的培养侧重点, 将理论专业能力、实践专业能力、管理能力、带教能力和科研能力的培养放入各级, 占不同比例。

2.2.4 培养中心: 受访者认为消化内镜专科护士的培养需在制定统一标准的前提下建立培养中心, 培养中心可由通过审核的大型医院承担。由培养中心拟定考核方式和内容, 聘请合适的培训导师, 并对导师资质进行认证, 包括学历、职称及工作经历。

2.2.5 培养认证: 大多消化内镜中心对专科护士培养后并无相关认证, 仅少数内镜中心能够通

过所在医院护理部颁发专科培训证书。大部分受访者认为消化内镜专科护士需要专科培训证书以证明自身的专业性, 但由于目前条件受限, 还无法做到持证上岗。N6: “持证上岗, 我觉得有点困难, 就像医生到现在还没有执行下来。在我们国家如果都要拿到专科培训证书才能上岗的话, 目前的形势来看还做不到。”受访者还提出医院部门不适合颁发专科护士证, 因为不具有代表性。培训证书应由国家或地方成立的正式组织, 如内镜护理学会或消化内镜质控中心等专业组织统一颁发。N7: “护理部发肯定是不规范的, 如果要规范, 肯定还是走统一的渠道, 比如说内镜学会底下有个消化的护理学会, 或者是中华护理学会底下有一个我们内镜的护理学, 权威的、全国统一的”。

3 讨论

作为一种微侵入的诊疗手段, 消化内镜技术已在全世界范围内胃肠道及胆胰疾病的诊断和治疗中得到广泛应用^[5]。据报道美国每年开展消化内镜治疗的患者超过1000万例^[6], 且该数据呈逐年上升态势^[7]。消化内镜诊疗技术自20世纪70年代后期引入我国以来, 得到了快速发展, 其诊断治疗作用日益突出。我国消化内镜诊疗技术及与其相关的医务人员的努力和成果已逐渐得到了国际认可^[8-11]。我国许多省级医院均已配置了专职的内镜医师, 作为内镜操作中最重要参与者之一, 消化内镜护士对内镜诊疗的成败也产生重要影响。有研究^[3]表明, 受过培训的护士可以确保消化内镜术中麻醉等一系列操作的安全性。因此, 内镜护士的培养至关重要。

3.1 消化内镜专科护士培养势在必行 卫生部颁布的《中国护理事业发展规划纲要》中提出在临床专业性、技术性较强的专科护理领域, 应该有计划地开展专科护士培训, 培养一批临床实践能力强的护理骨干^[12]。消化内镜专科的专业性及技术性都很强, 各种内镜术中的不同的操作和配合要求护士不仅具有扎实的理论水平, 熟练的操作技能, 并且也有快速应对术中突发情况的综合能力。本次研究结果显示, 所有受访者均认同消化内镜科护士必须经过培养才能胜任工作。在国外, 诸如美国、澳大利亚等发达国家早已开展了内镜专科护士的培养。近年来, 美国很多医院已经开始培养内镜专科护士执行内镜操作, 如大肠息肉的筛

查、早期诊断及结直肠癌的筛查等, 结果显示与胃肠病学专家相比, 专科护士进行的操作具有同样的安全性、效率、质量及患者满意度^[13], 国外的培养制度早于我国, 成果显著, 这也从另一方面体现了对内镜专科护士进行培训的重要意义。

3.2 制定统一培养方案 从研究结果中可得知, 各内镜中心几乎都有对内镜科护士的培养方法, 但由于制定者为地方内镜中心的护士长及护理骨干, 方案有其局限性, 或多或少存在内容及流程上的问题, 且无法做到及时更新。由此可知, 目前亟需一套标准化、规范的消化内镜专科护士培养方案。国外的培养方案较为成熟, 拥有系统的认证标准和培养模式。美国胃肠病学护士认证委员会要求, 注册护士必须取得护理学士学位(AND)或护理学学士(BSN)^[14]才能申请内镜专科护士, 且所有专科护士必须在严格的专科培训后方可入职^[15]。目前国内各内镜中心护士学历参差不齐, 护士人数总体不足, 无法直接使用国外成熟的方案。因此, 在借鉴国外模式的基础上, 应该探索适合国情的消化内镜专科护士培养方案。

3.3 优化培养方式和内容, 进行分层培训 根据本次访谈内容, 对标准化培养方案的制订及实施有以下注意事项: 首先制订方案前需要得到护理学会及相关专业部门的批准; 其次消化内镜专科技术有易有难, 比如内镜检查和内镜治疗, 短时间内无法全部掌握, 因此专科培养周期可根据护士的资历、能级进行划分, 随着等级的提高, 改变学习内容; 第三, 临床护士大多工作繁忙, 很难确定统一的培训时间, 针对此类问题, 胡芬等^[16]在急诊专科护士培训方案研究中提出可参考学历教育中的弹性学制^[17], 设定某个期限为基线, 根据个人的情况适当增加时间; 第四, 医学知识和技术日益更新, 应该在方案制订后定期召开专家会议, 对方案进行持续改进, 并且确保经过培训的专科护士拥有进修的机会。

总之, 本研究采用了质性研究的方法, 对各省市消化内镜中心护士长进行焦点团体访谈, 探讨了他们对消化内镜专科护士培养的体会, 为进一步构建消化内镜专科护士标准培养方案提供了依据。但本研究也存在一些不足之处, 如只探讨了消化内镜科护理管理人的观点, 未考虑护士本身和相关医生对消

化内镜专科护士培养的意见, 未来可进一步拓展研究对象的范围。由研究可知, 内镜专科护士的培养十分必要, 也十分复杂, 未来亟需设置消化内镜专科护士的培养方案并建设标准化培训课程。

4 参考文献

- 1 凌健, 夏海鸥, 贾守梅. 我国专科护士角色表现的质性研究. *护理研究* 2013; 27: 38-40
- 2 马久红, 吕农华. 国外内镜专科护士培养对我国的启示. *中国护理管理* 2012; 12: 95-96
- 3 Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 129: 1384-1391 [PMID: 16285939 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.014]
- 4 Colaizzi P. Psychological research as the phenomenologists view it. In: Vaile R, King M editors. *Existential-phenomenological alternatives for psychology*. New York: Oxford University Press, 1978: 48-71
- 5 Classen M. Rise and fall of endoscopy. *J Dig Dis* 2010; 11: 195-200 [PMID: 20649731 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00438.x]
- 6 Owings MF, Kozak LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1996. *Vital Health Stat* 13 1998; (139): 1-119 [PMID: 9866429 DOI: 10.1089/thy.2012.0218]
- 7 Zhang XL, Lu ZS, Tang P, Kong JY, Yang YS. Current application situation of gastrointestinal endoscopy in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2950-2955 [PMID: 23704828 DOI: 10.3748/wjg.v19.i19.2950]
- 8 Li CQ, Xie XJ, Yu T, Gu XM, Zuo XL, Zhou CJ, Huang WQ, Chen H, Li YQ. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1391-1396 [PMID: 19935787 DOI: 10.1038/ajg.2009.664]
- 9 Li Z, Yu T, Zuo XL, Gu XM, Zhou CJ, Ji R, Li CQ, Wang P, Zhang TG, Ho KY, Li YQ. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1146-1153 [PMID: 21111868 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.031]
- 10 Li CQ, Li YQ. Endomicroscopy of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 785-796 [PMID: 21093755 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.023]
- 11 Li WB, Zuo XL, Li CQ, Zuo F, Gu XM, Yu T, Chu CL, Zhang TG, Li YQ. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut* 2011; 60: 299-306 [PMID: 21193460 DOI: 10.1136/gut.2010.223586]
- 12 刘苏君. "专业护士"是护理学科内涵建设的重要阶段. *中华护理杂志* 2007; 42: 504
- 13 Hopchik J. Expanding the role of the advanced practice registered nurse as an endoscopist. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 289-290 [PMID: 23899489 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182a14e3f]
- 14 ABCGN. Certification application instructions, american board of certification for gastroenterology nurses[EB/OL]. 2012-04-05 Available from: <http://www.w/>

应用要点

本研究探究归纳了我国消化内镜专科护士培养的现状、存在的问题以及未来培养的主要方向, 为下一步消化内镜专科护士培养认证方案以及课程开发提供了依据。

■同行评价

本文聚焦于消化内镜专科护士的培养方案研究, 有着重要的意义和创新性。

- slideshare.net/patrick89/certifying-board-of-gastroenterology-nurses-and-associates-inc-6019620
- 15 Ogilvie J, Norwitz L, Kalloo A. Manual for gastrointestinal endoscopy nursing. NJ: Slack

- Incorporated, 2002
- 16 胡芬, 朱小平, 张其红. 急诊专科护士培训体会的质性研究. 中华现代护理杂志 2014; 20: 1163-1166
- 17 王忠海, 王丹. 弹性学制研究生就业探析. 法制与社会: 旬刊 2009; 8: 291-292

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



原发性阑尾黏液腺癌1例

陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程 华

陈小明, 徐正水, 应家祺, 程华, 南昌大学第二附属医院胃
肠外科 江西省南昌市 330006

彭光喜, 鹰潭市人民医院普外科 江西省鹰潭市 335000

陈小明, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文撰写主要由陈小明完成; 彭光喜、徐正水
及应家祺共同参与文献检索及图片收集整理工作; 程华审核。

通讯作者: 程华, 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。

283592156@qq.com

电话: 0791-86301536

收稿日期: 2015-03-04 修回日期: 2015-03-20

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-06-08

Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report

Xiao-Ming Chen, Guang-Xi Peng, Zheng-Shui Xu,
Jia-Qi Ying, Hua Cheng

Xiao-Ming Chen, Zheng-Shui Xu, Jia-Qi Ying, Hua
Cheng, Department of Gastrointestinal Surgery, the
Second Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Guang-Xi Peng, Department of General Surgery, the
People's Hospital of Yingtan City, Yingtan 335000,
Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hua Cheng, Professor, Chief
Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the
Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1
Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province,
China. 283592156@qq.com

Received: 2015-03-04 Revised: 2015-03-20

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-06-08

Abstract

Primary appendiceal mucinous adenocarcinoma is rare. Early primary appendiceal mucinous tumors have no specific symptoms and signs, and their clinical manifestations are very similar to appendicitis or appendix abscess. As a result, they are often misdiagnosed clinically, and the vast majority of patients were

diagnosed with this disease by pathological examination in or after surgery. Clinicians should raise their awareness of this disease to avoid misdiagnosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Appendix tumors; Appendiceal mucinous adenocarcinoma; Pseudomyxoma peritonei

Chen XM, Peng GX, Xu ZS, Ying JQ, Cheng H. Primary
appendiceal mucinous adenocarcinoma: A case report.
Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2677-2680
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2677.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2677>

摘要

原发性阑尾黏液腺癌在国内外报道中罕见,且原发性阑尾黏液性肿瘤早期没有特异性症状、体征,其临床表现与阑尾炎、阑尾周围脓肿极其相似,故临床上极易误诊,绝大多数患者是在手术中或手术后行病理检查才得以确诊,这就要求临床医师提高警惕,并为患者做出正确的诊治。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 阑尾肿瘤; 阑尾黏液腺癌; 腹膜假性黏液瘤

核心提示: 原发性阑尾黏液腺癌在临床上罕见,且原发性阑尾黏液性肿瘤早期没有特异性症状、体征,其临床表现与阑尾炎、阑尾周围脓肿极其相似,故临床上极易误诊、漏诊,术前难以确诊,本文探讨了阑尾黏液性肿瘤的相关基因突变,对于早期诊断阑尾黏液肿瘤可能有一定帮助,并提出了检测鸟苷酸结合蛋白活性

背景资料

原发性阑尾黏液性肿瘤非常少见,且无特异性症状、体征,临床上极易误诊为阑尾炎、阑尾周围脓肿,本病易通过种植转移形成腹膜假性黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP),明显缩短患者的生存期,如何给予患者更好的治疗,延长患者无瘤生存期一直困扰着广大医务工作者。

同行评议者

高泽立,副教授,周浦医院消化科,上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研究前沿

阑尾黏液性肿瘤是导致PMP的主要原因, 已形成PMP的患者生存期将明显缩短, 有研究表明鸟苷酸结合蛋白活性刺激肽(guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide, GNAS)基因突变通过cAMP途径可能直接作用于黏蛋白的产生, 这种黏蛋白的快速产生主要的并发症就是形成PMP, 故cAMP途径可能是PMP的潜在治疗靶。

刺激肽(guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide)和*K-ras*基因突变在临床上可能有助于确定转移性黏液性肿瘤的起源。

陈小明, 彭光喜, 徐正水, 应家祺, 程华. 原发性阑尾黏液腺癌1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2677-2680 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2677.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2677>

0 引言

原发性阑尾黏液腺癌在临床上属于罕见疾病, 其临床表现与阑尾炎及阑尾周围脓肿极其相似, 术前检查难以确诊, 故极易误诊, 需行病理检查确诊本病, 本病的治疗以手术为主, 化疗为辅。我们南昌大学第二附属医院胃肠外科收治1例此类患者, 入院诊断误诊为阑尾周围脓肿, 经手术病理得以确诊, 本例患者给予了根治性手术治疗, 现报道如下。

1 病例报告

女, 53岁, 因“右下腹疼痛3 d”于2014-01-13入南昌大学第二附属医院, 患者自述3 d前无明显诱因出现右下腹胀痛, 呈持续性, 无明显腹胀, 伴有发热, 最高时38.8℃, 无恶心、呕吐, 否认鲜血便、黑便。自诉20多年前有肾结石病史, 有青霉素过敏史。入院查体: 体温(T): 37.3℃; 血压(blood pressure, BP): 142/90 mmHg; 腹平坦, 对称, 未见胃肠型和胃肠蠕动波, 未见腹壁静脉曲张, 腹式呼吸存在, 腹肌稍紧, 下腹部压痛, 反跳痛可疑阳性, 右下腹部可触及一质韧肿物, 肝脾肋下未及, 肝区、肾区无叩痛, 肠鸣音正常。辅助检查: 外院盆腔计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查示: 化脓性阑尾炎并阑尾周围脓肿形成可能性大, 盆腔炎, 盆腔积液, 左肾自截可疑。南昌大学第二附属医院急查血常规[五分类法(2014-01-13)]: 白细胞计数 $10.19 \times 10^9/L$ (↑), 中性粒细胞百分比79.3% (↑), 淋巴细胞百分比16.3% (↓), 肿瘤四项(2014-01-14): 糖类抗原-199 51.78 U/mL (↑), 肝肾功能未见明显异常。入院诊断: 腹部包块: 阑尾周围脓肿? 诊疗经过: 入院后给予加强抗感染及对症支持治疗, 患者腹痛未见明显好转, 复查彩超检查示: 右下腹局部积液(液体黏稠)。遂行腹腔镜穿刺置管术, 见淡黄色胶冻样黏稠物质吸出, 未见明显脓性液体引出, 遂考虑

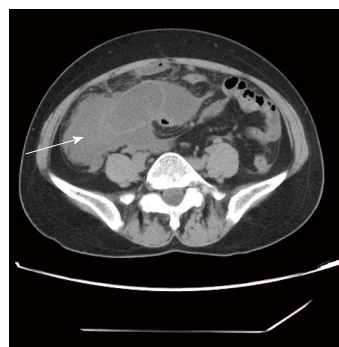


图1 计算机断层扫描结果. 箭头示右下腹包裹性积液。

阑尾黏液腺瘤或阑尾黏液腺癌可能性大, 于2014-01-27复查盆腔CT检查示(图1): 考虑阑尾脓肿并阑尾周围脓肿形成可能性大, 下腹部及盆腔多发渗出, 盆腔积液。患者于2014-02-10在全麻下行剖腹探查术, 术中见: 腹腔内无明显腹水, 大网膜向盆腔及右下腹聚集包裹, 右下腹部髂窝处包裹大网膜下触及质韧肿物, 大小10 cm×6 cm, 小心分离右下腹部大网膜, 见小肠与子宫前后陷凹形成包裹, 分离小肠后, 见直肠子宫陷凹及子宫膀胱陷凹处淡黄色胶冻样内容物, 吸除后, 仍有类似物自右下腹部流出, 离断部分大网膜后, 仔细分离右侧附件与肿物间隙, 病灶来源于回盲部阑尾部位, 囊样肿物, 已经破溃, 取部分囊肿术中冰冻病理检查, 结果提示黏液性腺癌不能排除, 遂术中诊断为“阑尾黏液性腺癌”, 决定于行“根治性右半结肠切除术”。术毕用生理盐水加5-氟尿嘧啶反复冲洗腹腔后关腹。术后详细病理结果示: 检查所见(图2): 镜下见癌细胞呈腺样排列, 细胞异型明显, 呈浸润性生长, 免疫组织化学结果示(图3): 异型细胞p53(+), CEA(+), BCL2(-), Ki67约8%(+), 病理诊断: (阑尾)黏液性腺癌, 癌肿浸润并穿透阑尾壁, 标本两切端未见癌累及, 小肠及结肠旁找及淋巴结8枚, 网膜找及淋巴结1枚及送检(回结肠血管旁)淋巴结1枚, 均未见癌转移, 送检(盆底组织)镜下为黏液样物, 未见明显癌细胞。术后患者恢复良好。

2 讨论

阑尾肿瘤属于少见疾病, 由于临床上一般没有特异性症状、体征, 且临床表现与急、慢性阑尾炎极其相似, 且常合并阑尾炎, 因此极易误诊。阑尾肿瘤主要包括: 类癌、腺癌和囊性腺瘤三种。阑尾黏液性囊性腺瘤少见, 发生率仅为

■ 相关报道

原发性阑尾黏液腺癌罕见, 国内外公开报道病例少, 目前对于原发性阑尾黏液腺癌的治疗以手术为主, 化疗为辅。国内外文献报道对于本病主张行右半结肠切除术。

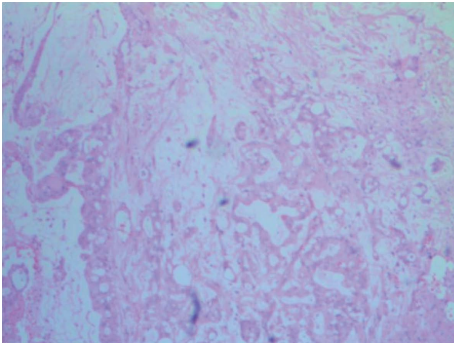


图 2 病理检查结果(HE × 40).

0.2%-0.3%, 该肿瘤形成原因是由于肿瘤细胞分泌大量黏液而使腺管高度扩张呈囊状^[1]. 而阑尾癌更是罕见的肿瘤, 年发病率约为0.4/100000, 其中阑尾腺癌在全部胃肠道肿瘤中所占的比例<0.5%^[2]. 原发性阑尾腺癌可分为4组: 黏液腺癌、结肠腺癌类型、杯状细胞癌和印戒细胞癌. 由此可见原发性阑尾黏液腺癌在临床上属于罕见疾病, 且术前无1例患者确诊, 临床极易误诊为阑尾炎或阑尾脓肿, 本例患者入院被误诊为腹部包块: 阑尾周围脓肿? 这就要求临床医师提高警惕, 对于术中肉眼所见不能用阑尾炎来解释时, 应该在切除阑尾后行术中快速病理检查, 一般能明确诊断, 这将为临床医师做出正确治疗提供重要的依据. 近年来对于阑尾肿瘤的基因研究也越来越多, Kabbani等^[3]研究显示大多数阑尾癌有*k-ras*原癌基因突变, 而没有*p53*基因或微卫星不稳定性(*microsatellite instability, MSI*)基因的改变. Nishikawa等^[4]的研究显示鸟苷酸结合蛋白活性刺激肽(*guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide, GNAS*)和*k-ras*基因突变常见于低级别阑尾黏液性肿瘤, 其分析结果表明, *GNAS*基因突变也常见于胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中, 但很少或没有出现在其他器官的黏液性肿瘤中, 因此*GNAS*基因突变可作为低级别阑尾黏液性肿瘤的特征性遗传异常, *GNAS*和*k-ras*基因突变在临床上可能有助于确定转移性黏液性肿瘤的起源, 该研究结果还表明*GNAS*基因突变通过cAMP途径可能直接作用于黏蛋白的产生, 这也可作为低级别阑尾黏液性肿瘤的一个标志, 这种黏蛋白的快速产生主要的并发症就是形成腹膜假性黏液瘤(*pseudomyxoma peritonei, PMP*), cAMP途径可能是PMP的潜在治疗靶.

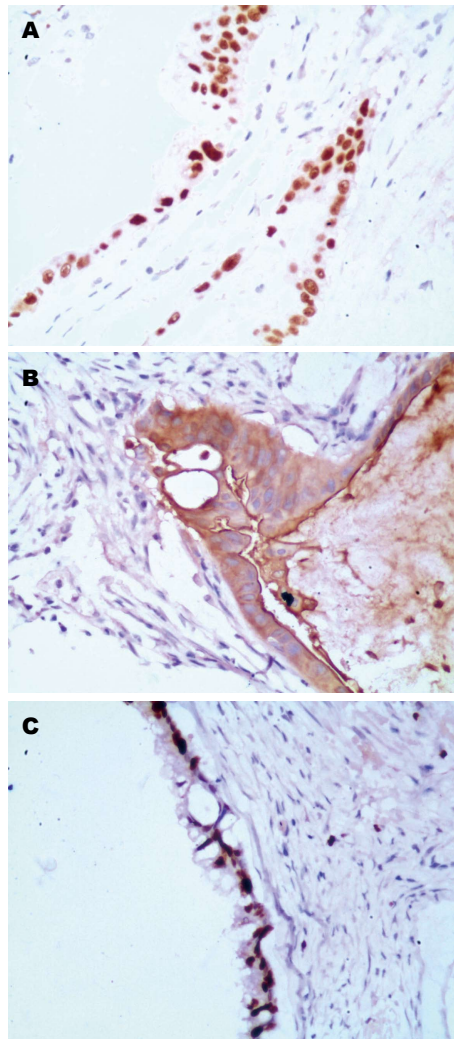


图 3 免疫组织化学结果(× 200). A: P53(+); B: CEA(+); C: Ki67(+).

目前对于原发性阑尾黏液腺癌的治疗以手术为主, 化疗为辅. 国内外文献^[5,6]报道对于本病主张行右半结肠切除术. 若病变局限于黏膜(即原位癌), 彭其芳等^[6]报告行单纯阑尾切除也可获得与右半结肠切除术相同的效果. 因本病极易误诊为阑尾炎, 而单纯行阑尾切除术, 绝大多数是靠术后病理报告确诊, 若术后确诊为阑尾黏液腺癌, 应在阑尾切除术后半月内行右半结肠切除术. 无论是阑尾黏液腺瘤或阑尾黏液腺癌都有可能通过腹腔种植而形成PMP, PMP是一种罕见的“边缘恶性肿瘤”, 普遍是阑尾上皮性肿瘤穿孔所引起^[7], 其经典的特点是腹内有弥漫性凝胶状黏液聚集, 且黏液植入腹膜表面和网膜中^[8], Bradley等^[9]已证实阑尾黏液性肿瘤是导致PMP的主要病因, González-Moreno等^[10]认为对于已经形成PMP的阑尾黏液腺癌患者行右半结肠切除术并不能赋予患

创新盘点

本文讨论了国内外对于原发性阑尾黏液腺癌的诊断、治疗等方面, 提出阑尾手术后标本行病理检查的重要性, 并探讨了阑尾肿瘤相关基因的突变.

应用要点

对于术中肉眼所见不能用阑尾炎来解释时, 应该在切除阑尾后行术中快速病理检查, 并且所有的阑尾切除手术, 术后标本均应送病理检查, 这将为临床医师做出正确诊治提供重要的依据.

■ 同行评价

本个案报道对临床医师有一定警示作用, 值得广大临床医师阅读。

者任何生存优势, 而对于PMP的治疗, 最常采用细胞减灭手术, 即完整切除肿瘤, 清除肉眼可见转移灶, 因PMP术后易复发, 给予化疗是有必要的, 术后早期应首选腹腔内热灌注化疗, 手术联合腹腔内热灌注化疗能够有效减少复发及延长生存时间^[11]。目前多数认为阑尾黏液腺癌同时有腹膜转移的病例应静脉化疗。

3 参考文献

- 1 González Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele. Contraindication to laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 1998; 12: 1177-1179 [PMID: 9716778 DOI: 10.1007/s004649900811]
- 2 Gustafsson BI, Siddique L, Chan A, Dong M, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *Int J Oncol* 2008; 33: 1121-1131 [PMID: 19020744]
- 3 Kabbani W, Houlihan PS, Luthra R, Hamilton SR, Rashid A. Mucinous and nonmucinous appendiceal adenocarcinomas: different clinicopathological features but similar genetic alterations. *Mod Pathol* 2002; 15: 599-605 [PMID: 12065772 DOI: 10.1038/modpathol.3880572]
- 4 Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, Kushima R, Hiraoka N, Tsuta K, Tsuda H, Kanai Y. Frequent GNAS

- mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer* 2013; 108: 951-958 [PMID: 23403822 DOI: 10.1038/bjc.2013.47]
- 5 Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 432-437 [PMID: 12749241]
- 6 彭其芳, 刘文莉. 原发性阑尾粘液腺癌的诊治. 中国普外基础与医学杂志 1999; 6: 379-380
- 7 Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 44-50 [PMID: 21160816 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i1.44]
- 8 Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 585-603 [PMID: 14567019 DOI: 10.1016/S1055-3207(03)00026-7]
- 9 Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 551-559 [PMID: 16699309 DOI: 10.1097/01.pas.0000202039.74837.7d]
- 10 González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004; 91: 304-311 [PMID: 14991630 DOI: 10.1002/bjs.4393]
- 11 魏振军, 梁浩. 阑尾黏液性肿瘤和腹膜假黏液瘤的临床诊治与研究进展. 中国误诊学杂志 2009; 9: 3038-3039

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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(open access, OA)期刊, 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507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, 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。OA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43种临床医学OA期刊, 其中英文版42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》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

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

■ 《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》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

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

b(质量摩尔浓度, mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1 × 10¹²/L,WBC数用1 × 10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU = 16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,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±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤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1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,不用副题名,一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名,按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行。作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章,并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码。格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名、职称、机构的名称与文章一同在脚注出版。格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不

良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P , 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 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角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 研究原著写作格式实例

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

4.3 焦点论坛写作格式实例

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

4.4 文献综述写作格式实例

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

4.5 研究快报写作格式实例

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

4.6 临床经验写作格式实例

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

4.7 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过 submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893 寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,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。

2015-01-15/17
2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015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/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

蔡全才 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院临床流行病学
与循证医学中心

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

崔云甫 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

古建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

姜宏 教授
青岛大学生理学

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

万军 教授
中国人民解放军总医院

王家香 主任护师
泸州医学院附属医院消化内科

王蒙 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁红霞 教授
天津中医药大学

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

《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:

2012年1月





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

