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

世界华人消化杂志

世界华人消化杂志®

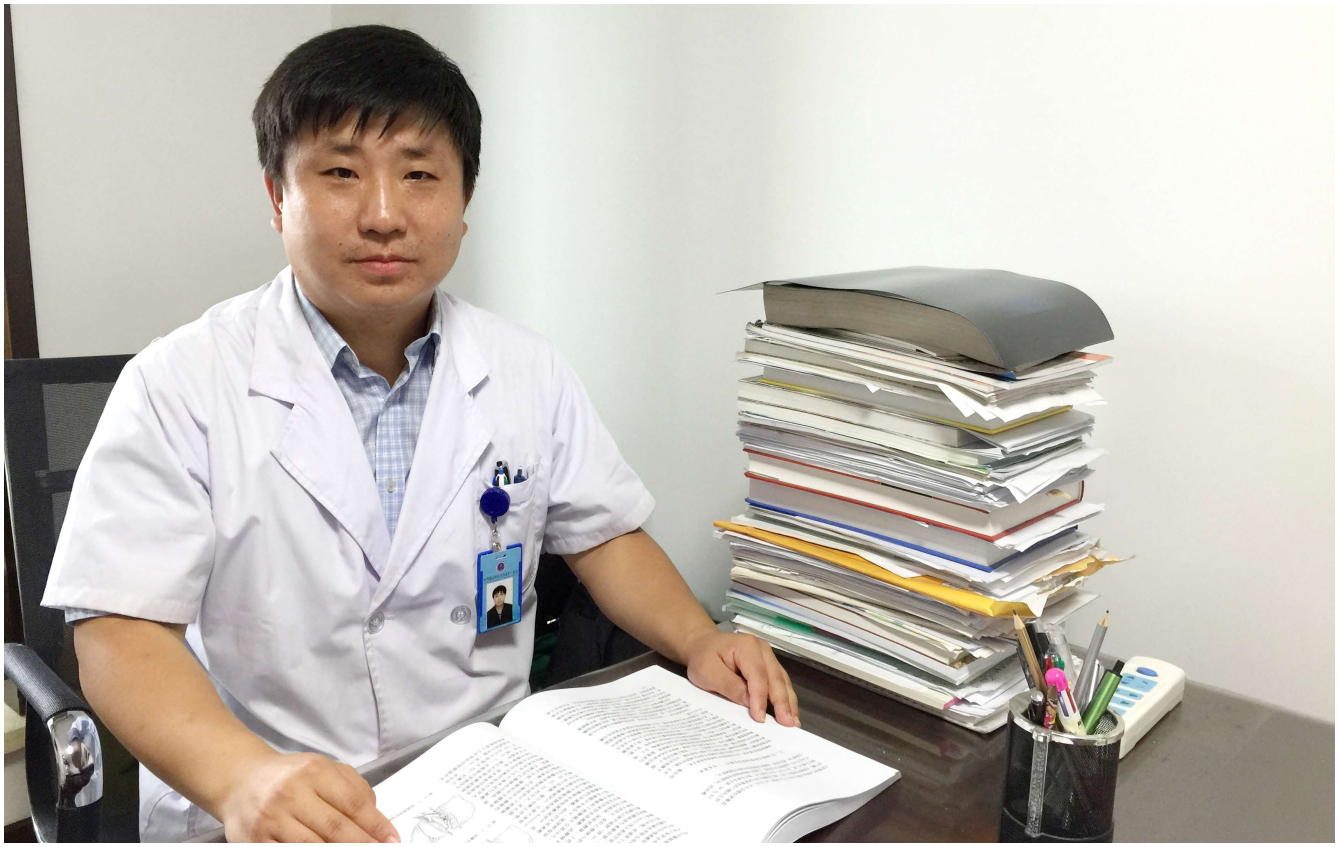
WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 8 月 28 日　第 23 卷　第 24 期　(Volume 23 Number 24)

www.wjgnet.com

二零一五年八月二十八日　第二十三卷　第二十四期



24/2015

ISSN 1009-3079

24>
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.

WCJD 世界华人消化杂志®

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506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26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

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
刘冰熔教授
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
度必光教授
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
郅敏副教授
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
陈凛教授
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
崔云甫教授
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
莫卫东教授
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
麻勇副研究员
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

王刚副研究员
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
郭潮潭教授
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
侯凤刚副教授
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
阴赖宏研究员
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
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
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
孙丽娟副主任护师
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
韦键主管护师
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
俞静娴副主任护师
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
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年8月28日 第23卷 第24期 (总第500期)

述评

3817 胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备

3824 炎症性肠病治疗的理想目标: 深度缓解的意义和对策

王承党, 郭晓雄

基础研究

3831 盐霉素对胰腺癌细胞体外增殖及迁移能力的影响

许琮, 夏超, 张淑娟, 覃华, 李德民, 赵秋

3838 瑞巴派特对大鼠非甾体类抗炎药相关性小肠损伤的保护作用及机制

刘晨晨, 段兆涛, 袁芳岑, 姜宗丹, 汪志兵, 杨小兵, 王劲松, 张振玉

3846 干扰和过表达热休克转录因子2对肠上皮细胞凋亡和迁移的影响

杨刚, 牛俊坤, 李小玉, 张峰睿, 缪应雷

临床研究

3860 蒲元和胃胶囊治疗慢性胃炎伴胃窦糜烂前后EGF、MVD的表达

王北京, 张丽, 姜坤, 刘希双

文献综述

3867 肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状

李宗帅, 王磊, 张海蓉

3874 转化生长因子β信号通路在肝细胞癌生物学行为中的研究进展

连娇燕, 庹必光

3882 肠道宏病毒组在炎症性肠病研究中的进展

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜

3888 雌激素在糖尿病胃轻瘫中的作用

姜亚, 吴高珏, 汤玉蓉, 林琳

研究快报

3894 针刺对不完全肠梗阻模型大鼠血清TNF-α、IL-6和小肠推进率的影响

刘莹, 李平

临床经验

3899 Barrett食管与结直肠息肉的相关性
易姗姗, 姜齐宏

3904 紫杉醇联合顺铂与5-Fu联合顺铂同步放疗治疗食管癌的疗效对比
王娟, 余跃, 詹必红, 葛宁, 周庆

3909 黏膜下隧道内镜技术在上消化道疾病中的应用
陈磊, 赵伟, 王璐, 高苏俊, 朱振, 张利, 陆伟, 朱海杭

3917 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较
郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双

3923 化痰消瘀汤剂对胃癌前病变患者血清肿瘤标志物含量的影响
吴佳慧, 魏睦新

3930 益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的临床疗效
吴松柏, 刘金侠, 暴宏伶, 李莉, 荣丽红

3935 miR-155在急性胰腺炎患者外周血中的表达及其临床意义
林姝, 陈香宇, 王喜莹, 韩莉莉, 李文静, 李文元

3940 行为干预对老年功能性消化不良的临床疗效评价
刘晓辉

3945 炎症性肠病患者生活质量与焦虑抑郁的相关性
陈凌华, 黄雪竹, 赵慧, 林英, 李凤, 陈福敏

3950 内镜黏膜下剥离术治疗消化道神经内分泌肿瘤28例及文献回顾
金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎

3955 新斯的明经足三里注射对胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响
曾涛, 李伟学, 田宋君

3960 快速康复外科在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析
宋美璇, 李显蓉

3967 痔上黏膜环切钉合术致术后近期控便功能异常的临床病理特征总结
颜帅, 刘翔, 钱海华, 杨会举, 曾笛, 刘佃温

3973 温针灸联合耳针治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者临床疗效
王鸣, 刘志诚, 徐斌

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

目次

消　　息

3823 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
3837 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3845 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3866 《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)
3881 《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
3916 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3934 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3959 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3978 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王刚, 副教授, 医学博士、博士后, 硕士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. 任《黑龙江省医学会肝胆胰肿瘤分会》委员、《黑龙江省抗癌协会肝癌专业委员会》委员和《世界华人消化杂志》编委. 现已发表学术论文71篇, 第一作者及通讯作者42篇, 其中SCI收录文章11篇, 第一作者6篇. 作为项目负责人, 主持国家自然科学基金2项、中国博士后基金1项、黑龙江省新世纪优秀人才培养计划1项及哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金等课题的研究工作. 获省政府科技进步二等奖1项、自然科学二等奖1项、省卫生厅科技进步一等奖1项及省教育厅自然科学一等奖1项, 并多次获得省卫生厅医疗新技术一等奖. 2013年获中华外科青年学者奖一等奖.

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

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2015-08-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 23 Number 24 August 28, 2015

EDITORIAL

3817 Status quo of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

Wang G, Ma Y, Qu FZ, Sun B

3824 Goal of treatment of inflammatory bowel disease: Deep remission and therapeutic strategies

Wang CD, Guo XX

BASIC RESEARCH

3831 Effect of salinomycin on growth and migration of pancreatic cancer cells *in vitro*

Xu C, Xia C, Zhang SJ, Qin H, Li DM, Zhao Q

3838 Protective effect of rabamipide on non-steroid anti-inflammatory drug induced enteropathy in rats

Liu CC, Duan ZT, Yuan FC, Jiang ZD, Wang ZB, Yang XB, Wang JS, Zhang ZY

3846 Effect of knockdown or overexpression of heat shock transcription factor 2 on apoptosis and migration of human colonic epithelial cells

Yang G, Niu JK, Li XY, Zhang FR, Miao YL

CLINICAL RESEARCH

3860 Effect of treatment with Puyuan Hewei capsules on microvessel density and epidermal growth factor expression in chronic gastritis with antral erosion

Wang BJ, Zhang L, Jiang K, Liu XS

REVIEW

3867 Hepatic oval cells and liver diseases

Li ZS, Wang L, Zhang HR

3874 Role of TGFβ signaling pathway in biological behavior of hepatocellular carcinoma

Lian JY, Tuo BG

3882 Advances in research of metavirus in inflammatory bowel disease

Gan D, Liu N, Han CP, Wu J, Feng Z, Jin W, Wang ZY

3888 Role of estrogen in diabetic gastroparesis

Jiang Y, Wu GJ, Tang YR, Lin L

RAPID COMMUNICATION

3894 Effect of acupuncture on serum TNF-α and IL-6 and small intestinal transit rate in rats with incomplete intestinal obstruction

Liu Y, Li P

CLINICAL PRACTICE

3899 Correlation between Barrett's esophagus and colorectal polyps
Yi SS, Jiang QH

3904 Radiotherapy concurrent with paclitaxel plus cisplatin *vs* 5-fluorouracil plus cisplatin for esophageal cancer
Wang J, Yu Y, Zhan BH, Ge N, Zhou Q

3909 Submucosal tunnel endoscopy for treatment of upper gastrointestinal diseases
Chen L, Zhao W, Wang L, Gao SJ, Zhu Z, Zhang L, Lu W, Zhu HH

3917 Comparison between narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy and gastric biopsy for diagnosis of early gastric cancer
Zheng HW, Xue HG, Yang AH, Liu H, Ju H, Liu XS

3923 Effect of Huatan Xiaoyu decoction on serum tumor markers in patients with precancerous lesions of gastric cancer
Wu JH, Wei MX

3930 Clinic effects of Yiqi Jiedu Ruangan decoction in treatment of hepatitis B virus related compensated hepatic cirrhosis
Wu SB, Liu JX, Bao HL, Li L, Rong LH

3935 Clinical significance of serum miR-155 expression level in acute pancreatitis patients
Lin S, Chen XY, Wang XY, Han LL, Li WJ, Li WY

3940 Clinical effects of behavioral interventions in elderly patients with functional dyspepsia
Liu XH

3945 Correlation between anxiety/depression and quality of life in patients with inflammatory bowel disease
Chen LH, Huang XZ, Zhao H, Lin Y, Li F, Chen FM

3950 Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: Analysis of 28 cases and a literature review
Jin HL, Han ST, Xiao J, Zhang QD, Sun RH

3955 Influence of Zusanli acupoint injection of neostigmine on gastrointestinal function in patients after gastrointestinal surgery
Zeng T, Li WX, Tian SJ

3960 Efficacy of fast track surgery in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment: A meta-analysis
Song MX, Li XR

3967 Correlation between short-term anal control function and number of pacinian corpuscles in patients undergoing procedure for prolapse and hemorrhoids or Milligan-Morgan hemorrhoidectomy
Yan S, Liu X, Qian HH, Yang HJ, Zeng D, Liu DW

3973 Clinical effects of warm acupuncture combined with auricular acupuncture in patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia
Wang M, Liu ZC, Xu B

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 24 August 28, 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*, Gang Wang, Associate Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, 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 August 28, 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, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, 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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3817

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3817-3823
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状

王 刚, 马 原, 曲凤智, 孙 备

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001
王刚, 副教授, 硕士生导师, 主要从事急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81370565, 81100314
黑龙江省新世纪优秀人才培养计划基金资助项目, No. 1253-NCET-017
作者贡献分布: 马原负责撰写文章初稿; 王刚负责文章修改; 曲凤智负责查阅相关参考文献; 孙备审校.
通讯作者: 马原, 主治医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科.
8868669@qq.com
电话: 0451-53670428
收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-07-08
接受日期: 2015-07-13 在线出版日期: 2015-08-28

Status quo of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

Gang Wang, Yuan Ma, Feng-Zhi Qu, Bei Sun

Gang Wang, Yuan Ma, Feng-Zhi Qu, Bei Sun, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81370565 and 81100314; Excellent Talent Training Plan of Heilongjiang Province in the New Century, No. 1253-NCET-017
Correspondence to: Yuan Ma, Attending Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. 8868669@qq.com
Received: 2015-03-31 Revised: 2015-07-08
Accepted: 2015-07-13 Published online: 2015-08-28

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) are clinically rare digestive system tumors, which are characterized by insidious onset, a high potential of malignant tendency and a high misdiagnosis rate. In recent years, with the gradual increase of incidence and the continuous improvement of clinical diagnosis level, the detection and diagnosis rates of PNETs have been constantly increasing. In view of their malignant potential, early diagnosis and surgical intervention are essential. Therefore, clinicians should raise their awareness of this disease so as to effectively improve the diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic neuroendocrine tumors; Diagnosis; Treatment

Wang G, Ma Y, Qu FZ, Sun B. Status quo of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3817-3823
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3817.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3817

摘要

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)是一种起病隐匿、具有恶性倾向、误诊率高的临床罕见的消化系肿瘤. 近年来, 随着其发病率的逐渐增加及临床诊断水平的不断进步, PNETs的检出率与确诊率正在不断提高. 鉴于其存在恶变的可能, 早期诊断及手术治疗便显得至关重要. 因此, 临床医师需加强对PNETs的重视程度, 从而有效提高对该病的诊疗水平.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

背景资料
神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的一大类异质性肿瘤的总称, 其中以胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)最为常见. 在我国PNETs的误诊率较高, 因此如何提高临床医师对此病的诊疗水平便显得迫在眉睫.

同行评议者
刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科; 谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科; 于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

研发前沿

PNETs是一种临床罕见的消化系肿瘤, 相对于胰腺导管腺癌其生物学进展缓慢, 但因其起病隐匿、症状不典型、误诊率高, 多数患者就诊时已属晚期. 因此, 早期诊断、及时治疗可明显改善患者的预后.

核心提示: 本文较为详实地描述了胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors)的临床诊断及治疗过程, 以期提高临床医师对此病的重视程度及诊疗水平.

王刚, 马原, 曲凤智, 孙备. 胰腺神经内分泌肿瘤的诊治现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3817-3823 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3817.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3817

0 引言

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs)是一种临床罕见的消化系肿瘤, 约占胰腺肿瘤的7%[1]. PNETs多为散发病变, 以30-60岁者多见, 男性发病率略高于女性, 所有PNETs均具有相似的免疫组织化学特征, 包括嗜铬粒蛋白A(chromogranin A)和突触素(synaptophysin). 随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像技术的发展, 尤其是内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)下细针穿刺活检技术(fine needle aspiration biopsy, FNA)的成熟, PNETs的检出率与确诊率正不断提高[2,3]. PNETs常用的血清学指标有嗜铬粒蛋白A和神经特异性烯酸化酶, 异常升高提示有神经内分泌肿瘤的可能. 根据患者的激素水平和临床表现, PNETs又可分为功能性和无功能性两类[4], 其中功能性PNETs临床以胰岛素瘤、胰高血糖素瘤和胃泌素瘤较为常见[5]. 随着近年来对PNETs的进一步研究[6]发现, PNETs总体以无功能性PNETs占大多数. 功能性PNETs的临床表现与相关激素的升高有直接联系, 如典型的胰岛素瘤患者临床表现常符合Whipple三联征(空腹及劳作后反复发作低血糖; 发作时血糖<2.8 mmol/L; 口服或静脉补充葡萄糖后症状迅速缓解)[7], 且72 h饥饿试验阳性; 胃泌素瘤的典型临床表现为暴发性消化性溃疡即Zollinger-Ellison综合征, 常伴有腹痛、腹泻等症状[8]; 胰高血糖素瘤的典型临床症状为“4D”征, 包括坏死性游走性红斑和皮炎(dermatitis)、糖尿病(diabetes)、深静脉血栓形成(deep venous thrombosis)以及抑郁症(depression)[9]. 无功能性PNETs没有特异性激素升高引起相应的临床症状, 又因为胰腺位于腹腔较深位置, 许多患者无明显腹部不适等临床表现, 常因体检时意外发现. 也有部分患者由于肿瘤巨大压迫周围器官而引起相应梗阻性症状就诊[10].

1 PNETs的诊断

1.1 PNETs的定性诊断 定性诊断对功能性PNETs尤为重要[11]. 由于PNETs发病率低, 临床表现差异性大, 临床医生认识不足, 误诊率较高. 胰岛素瘤首先需要与胰岛母细胞增生症或胰原性非胰岛素瘤低血糖综合征相鉴别, 前者在饥饿及运动时易出现低血糖症状, 且72 h饥饿试验阳性; 后者往往进食后一段时间出现低血糖症状, 且72 h饥饿试验阴性; 术中探查前者病灶小有包膜, 后者往往无明确病灶. 此外, 还需与中枢系统疾病相鉴别, 患者往往长期服用精神类药物, 而症状并无缓解, 在行其他检查时发现胰岛素瘤[12]. 胰高血糖素瘤常与湿疹和糖尿病相混淆[13], 对于合并坏死性游走性红斑的糖尿病患者应检测其胰高血糖素水平. 此外, 还需排除多发性内分泌肿瘤Ⅰ型(multiple endocrine neoplasia Ⅰ, MEN-Ⅰ)的可能. 胰岛素瘤的定性诊断主要依赖于Whipple三联征, 结合同步血清胰岛素浓度≥36 pmol/L, 血清胰岛素水平和血糖比值>0.3; C反应肽浓度≥200 pmol/L, 胰岛素原≥5 pmol/L大多可明确诊断[14]. 对于不具有典型症状的胰岛素瘤患者还可通过饥饿试验来协助诊断[15]. 对于难治性及少见部位消化性溃疡的患者应怀疑是否患有胃泌素瘤. 胃泌素瘤需与低胃酸继发性高胃泌素血症、其他PNETs引起的胃溃疡、胃窦部胃泌素细胞增生等相鉴别. 生长抑素瘤可导致低胃酸、糖尿病、腹痛、腹泻等症状, 检测血生长抑素水平, 十二指肠来源的生长抑素瘤常为阴性, 而胰腺来源的生长抑素瘤常为阳性. 此外, 仍需排除MEN-Ⅰ可能[16].

1.2 PNETs的定位诊断 定位诊断对于PNETs的手术治疗有重要价值. PNETs常用的定位手段有彩超、CT、MRI、EUS、术中胰腺彩超等. 此外, 正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)显现出较CT及MRI更高的敏感性及特异性, 可尝试应用. 除胰岛素瘤外, 多数胰腺内分泌肿瘤高表达有生长抑素受体, 利用^{111}铟标记的生长抑素受体成像技术被认为是目前最具敏感性的定位手段[17]. 定位诊断不但要明确肿瘤的原发部

位, 还需要评估肿瘤周围淋巴结情况及是否存在远处转移. 胰腺增强CT是目前PNETs术前定位诊断的首选检查方法[18]. 临床中胰腺增强CT的阳性率较高, 对肿瘤的定位比较准确, 而且也可以良好的显示肿瘤周围的组织结构, 对指导手术有重要意义. 研究[19]表明, EUS对PNETs的确诊率为83%-94%, 尤其善于发现胰头、胰颈部位的肿瘤, 在结合了CT及MRI等检查后, 确诊率可达到96%-100%[20]. 除上述辅助方法定位外, 术中探查亦是关键因素.

1.3 PNETs的病理诊断 PNETs的病理诊断应该包含以下几部分: (1)肿瘤的性质、大小、部位、浸润程度、淋巴结是否转移; (2)肿瘤的分级; (3)免疫组织化学[21]. 其中分级标准采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)神经内分泌肿瘤分类、分级标准(2010版)诊断标准[22-24]: G_1(低级别), 核分裂数<2/10 HPF、Ki67指数≤2%; G_2(中级别), 核分裂数为(2-20)/10 HPF和/或Ki67指数为3%-20%; G_3(高级别), 核分裂数>20/10 HPF、Ki67指数>20%. PNETs的分期采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)于2010年发布的TNM分期(第7版), 将PNETs分为7期即0、ⅠA、ⅠB、ⅡA、ⅡB、Ⅲ、Ⅳ. 目前认为PNETs不存在绝对良性的肿瘤, 即便是G_1的病变也有相当比例可以发生肝转移. G_1、G_2、G_3病变具有同时性远处转移的比例分别21%、30%和50%.

2 PNETs的治疗

目前认为PNETs发生远处转移的最常见部位是肝脏, 其他常见的转移部位包括肺、脑等. 外科手术治疗不论是在缓解难治性神经内分泌症状还是为患者提供进一步的治愈机会方面均有不可替代的作用. 但近年来随着新方法、新技术和新药物的不断进展, 综合治疗手段也逐渐发挥出更大的作用. 目前的共识是: 所有转移性PNET病例均应接受以外科为核心的多学科协作治疗.

2.1 PNETs的手术指征 PNETs虽然生长缓慢, 却经常转移到肝脏, 转移病变可能在此后较长一段时间内限局于肝脏, 这段时间被称为PNETs肝转移综合治疗的窗口期. PNETs肝转移常表现为双叶多发病变, 肿瘤负荷高. 对于已发生肝转移的PNETs, 其转移灶生长较缓慢, 常见致死原因是胰腺原发灶生长所致, 而非肝转移灶本身. 虽然术后易复发, 5年无病存活率仅为3%, 但肿瘤复发后仍局限于肝脏内, 再次手术仍可获益, 5年总存活率达79%. 目前, 常规处理策略是切除胰腺原发病灶、周围转移淋巴结及肝脏表面转移灶, 对不能切除的肝脏转移灶的应行肝动脉栓塞、外科减瘤、射频消融、化疗、靶向治疗等综合治疗[25]. 术式包括: 根治性部分肝切除术、姑息性部分肝切除、全肝切除及肝移植治疗. 对于局部可切除PNETs的手术治疗: (1)无功能性PNETs以胰头部多见, 恶性比例超过50%, 且多有局部侵犯与远处转移, 若肿瘤直径<2 cm, 则根据部位不同, 行肿瘤摘除术、胰十二指肠切除术、胰体尾切除术或胰腺节段切除术, 可以附加或不附加淋巴结清扫, 但如果肿瘤直径>2 cm, 则恶性可能性较大, 需行胰十二指肠切除术或胰体尾切除+脾切除术, 且必须加以淋巴结清扫. 位置表浅, 直径<2 cm, 距离主胰管较远(2-3 cm)的胰岛素瘤, 首选摘除术, 胰体尾部距离主胰管较近的肿瘤或多发肿瘤, 可采取胰体尾切除术, 术中根据脾脏血供情况决定是否保留脾脏; 但对于肿瘤直径>2 cm、可疑恶性的肿瘤, 不推荐保留脾脏. 胰头和钩突部的巨大肿瘤或多发肿瘤, 可行保留十二指肠的胰头切除、保留幽门的胰头十二指肠切除或胰十二指肠切除术. 胰腺胃泌素瘤多位于胰头及钩突部, 直径常>2 cm, 多为恶性, 因此, 不论采用何种术式, 均应行区域淋巴结清扫; (2)对于可切除的局部复发病灶、孤立的远处转移灶, 或发病时不可切除的PNETs, 经综合治疗后变化为可切除的病灶时, 如果患者一般情况允许, 均应考虑手术治疗; (3)体检意外发现的直径≤2 cm的无功能性PNETs, 是否需要手术治疗目前尚有争议, 应根据肿瘤的位置、手术创伤的程度、患者年龄、身体状况和患者从手术中的获利, 权衡做出选择[26,27]. 对于局部进展期或者转移性PNETs的手术治疗, 目前认为: 姑息性切除和减瘤术并不能改善患者的生存期及生存质量, 但合并下列情况时可根据具体情况考虑手术治疗: (1)转移性或局部晚期G_1/G_2级无功能性PNETs, 为预防和治疗急性胰腺炎、出血、黄疸、梗阻等严重并发症, 可行姑息性手术治疗; (2)功能性PNETs的减瘤术应尽量切除90%以上的病灶, 以控制激素的分泌, 缓解激素过

■相关报道

目前, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组在2014年发布了《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南》对PNETs的诊治过程进行了详细的相关阐述.

创新盘点
外科手术是目前治疗PNETs的最主要手段, 不同种类的肿瘤所采取的外科手术方式亦不尽相同. 随着微创化、功能保留性手术方式理念的深入人心, 合理的术式选择便可使患者最大程度的受益.

量分泌的相关症状; (3)无功能性转移性PNETs, 如仅存在不可切除的肝转移病灶, 原发病灶切除可能有利于对肝转移灶的处理, 可考虑行原发灶的切除[28].

2.2 PNETs的手术方式 对于PNETs患者手术方式的选择主要依据肿瘤的部位、大小、数量、性质、与胰管的关系等因素来选择, 术中彩超与快速病理报告对术式的选择起着决定性的作用, 具体术式包括: 胰腺肿瘤剜除术、胰十二指肠切除术、保留十二指肠的胰头切除术、胰腺中段切除术和保留脾脏的胰体尾切除术[29]. 最理想的手术方式是以最小的创伤、在完整切除肿瘤的同时, 尽可能的保留胰腺原有的内、外分泌功能[30]. 功能保留性手术对PNETs的治疗具有很多优势: 最大限度的保留了器官及功能, 有效地降低了围手术期死亡率; 最大限度地减少手术创伤, 降低了胰瘘发生率; 保留了胃、十二指肠、胆道的完整性和连续性; 最大限度地保留了胰腺组织, 有效降低甚至避免了胰腺内外分泌功能障碍, 进而减少胰腺内、外分泌功能不全的发生[31]. 胰腺肿瘤剜除术具有创伤小, 操作简单, 对于处理良性及低度恶性PNETs, 具有较大的优势. 此术式保留了胃、十二指肠及胆总管的完整性和连续性, 最大程度地保留了正常胰腺组织, 有效降低了胰腺内外分泌功能障碍, 从而达到功能保留的目的[32]. 1943年, Mallet-Guy[33]首次提出了保留脾脏的胰腺远端切除术. 直到1982年, 有学者[34]将“保留脾脏的胰体尾切除术”应用到胰腺外伤的患者后, 该术式才引起普遍关注. 研究[35,36]表明, 因胰腺肿瘤而被切除的脾脏中, 约有50%无肿瘤浸润及转移, 我们称其成为“无辜性脾切除”. 随着对脾脏功能的研究深入, 外科医生逐渐认识到脾脏不仅是造血、储血、滤血、毁血的器官, 同时具有重要的抗感染、抗肿瘤、免疫调节、内分泌等功能[37]. 因而, 保留脾脏的胰体尾切除术对增加机体对抗术后应激反应的能力, 降低全身感染的发生率有重要意义. 保留脾脏的胰体尾切除术治疗PNETs的适应证为局限于胰体尾的良性或低度恶性肿瘤, 因肿瘤位置与主胰管距离非常接近, 或者主胰管位置不确定, 缝合胰腺组织时极易造成主胰管狭窄, 为避免引起术后难治性胰瘘、腹腔脓肿甚至腹腔大出血可能, 遂行保留脾脏的胰体尾切除术[38]. 保留十二指肠的胰头切除术(duodenum preserving pancreatic head resection, DPPHR)与胰十二指肠切除术相比, DPPHR保留了大部分正常的胰腺组织, 能够减少手术对于胰岛素分泌及糖代谢的干扰, 保证了胰岛素的分泌能力; 同时, 最大程度保留胃肠道的连续性及完整性, 因而减少了术后胃排空障碍的发生率; 患者并发症减少, 死亡率也明显降低, 术后生存质量显著提高[39,40]. 随着操作方法的成熟和设备器械的进步, 腹腔镜技术逐渐被应用于腹部外科手术中, 因为其具有创伤小、恢复快、住院时间短等特点而受到外科医师的认可和患者的欢迎[41].

2.3 PNETs的其他治疗 对于不可切除的PNETs, 要根据是否为功能性PNETs或无功能性PNETs来采取决定[42]. 功能性PNETs因分泌大量的激素, 导致相应的症状, 因此应选择减瘤术, 并在最大限度的切除肿瘤的前提下尽可能保留正常的组织[43].《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》中建议尽可能切除90%以上的病灶或者转移病灶. 对于无功能性不可切除的PNETs, 原则上不建议做减瘤手术. 对于存在肝脏或肝外转移的PNETs, 是否需要进行原发病灶减瘤术, 目前尚有争议[44,45]. Bettini等[46]回顾性分析对比了切除和不切除原发病灶的肝脏转移性PNETs患者延长生存期的趋势, 但未发现统计学差异. 因此,《胰腺神经内分泌肿瘤治疗指南(2014)》不推荐常规姑息切除原发病灶, 但在出现严重的并发症如出血、胆道或消化系梗阻危及生命时, 可考虑行原发病灶减瘤术. 对于无法进行手术的患者, 动脉介入治疗具有较为广阔的前景. 选择性动脉化疗栓塞或动脉栓塞(transhepatic arterial chemotherapy and embolization, TACE)以及选择性动脉内放射性微球治疗(selective internal radiation therapy, SIRT)能够有效的缓解症状[47]. 受体特异性的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)在欧洲已成为不可切除的PNETs患者的一线治疗手段. 链脲霉素联合5氟脲嘧啶和/或表阿霉素治疗G_1/G_2 pNETs的证据最为充分, 客观有效率为35%-40%. 对于转移性pNETs, 舒尼替尼(Sunitinib)和依维莫司(Everolimus)的三期临床试验已经证实了靶向药物对转移性PNET的确切疗效[48,49]. 生长抑素类药物可用于进展缓慢的pNETs(G_1/G_2)和生长抑素受体阳性的pNET(G_3)的治疗, 且不良反

应较小. 舒尼替尼和依维莫司对晚期和转移性pNETs具有较好的疗效及耐受性. 此外, 在转移性PNETs的治疗中长效奥曲肽(Lanreotide)得到广泛应用, 目前的证据显示生长抑素类似物不仅可以有效控制肿瘤造成的神经内分泌症状, 还可能在控制肿瘤生长方面起到更为积极的作用. 国外的多中心随机对照双盲试验均证明靶向药物对于延长无法手术患者的生存期具有重要意义[50].

3 结论

PNETs总体预后较胰腺癌好, 而外科手术治疗是PNETs的首选治疗方法. 目前, 我国PNETs误诊率较高, 临床医生需加强对该病的重视程度, 以提高对该病的诊疗水平.

4 参考文献

1 Capozzi M, Caterina I, De Divitiis C, von Arx C, Maiolino P, Tatangelo F, Cavalcanti E, Di Girolamo E, Iaffaioli RV, Scala S, Tafuto S; ENETS Center of Excellence Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors in Naples (Italy). Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg* 2015 Jun 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26123382 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.064]

2 Weisbrod AB, Kitano M, Thomas F, Williams D, Gulati N, Gesuwan K, Liu Y, Venzon D, Turkbey I, Choyke P, Yao J, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 163-169 [PMID: 24440063 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.025]

3 Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 163-171, ix [PMID: 21349417 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.004]

4 Song S, Shi R, Li B, Liu Y. Diagnosis and treatment of pancreatic vasoactive intestinal peptide endocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38: 811-814 [PMID: 19657309 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b2bc7c]

5 Stern AW, Allison SO, Chu C. Pancreatic carcinoma in an African clawed frog (Xenopus laevis). *Comp Med* 2014; 64: 421-423 [PMID: 25527022]

6 Khagi S, Saif MW. Pancreatic neuroendocrine tumors: targeting the molecular basis of disease. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 38-43 [PMID: 25390554 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000146]

7 Wang SE, Su CH, Kuo YJ, Shyr YM, Li AF, Chen TH, Wu CW, Lee CH. Comparison of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region. *Pancreas* 2011; 40: 253-259 [PMID: 20966805 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f94cc4]

8 Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, Furukawa H. Clinicopathological features of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17949-17954 [PMID: 25548493 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17949]

9 Mirancea GV, Moroşanu AM, Carniciu S, Dima S, Bacalbaşa N, Popescu I, Ionescu-Tîrgovişte C, Mirancea N. Relevant infrastructural alterations in a pancreatic neuroendocrine tumor: an insulinoma case. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55: 659-668 [PMID: 25178341]

10 Inagaki M, Watanabe K, Yoshikawa D, Suzuki S, Ishizaki A, Matsumoto K, Haneda M, Tokusashi Y, Miyokawa N, Sato S, Kasai S. A malignant nonfunctioning pancreatic endocrine tumor with a unique pattern of intraductal growth. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 318-323 [PMID: 17520210 DOI: 10.1007/s00534-006-1140-2]

11 Langer P, Fendrich V, Bartsch DK. [Minimally invasive resection of neuroendocrine pancreatic tumors]. *Chirurg* 2009; 80: 105-112 [PMID: 19099267 DOI: 10.1007/s00104-008-1613-8]

12 Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Reiser MF, Berger F. [Gastroenteropancreatic endocrine tumors]. *Radiologe* 2014; 54: 989-997 [PMID: 25234769 DOI: 10.1007/s00117-014-2689-4]

13 Rishi A, Goggins M, Wood LD, Hruban RH. Pathological and molecular evaluation of pancreatic neoplasms. *Semin Oncol* 2015; 42: 28-39 [PMID: 25726050 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.004]

14 Weinstein S, Morgan T, Poder L, Shin L, Jeffrey RB, Aslam R, Yee J. Value of Intraoperative Sonography in Pancreatic Surgery. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 1307-1318 [PMID: 26112636 DOI: 10.7863/ultra.34.7.1307]

15 Fernández-Cruz L, Pelegrina A. Surgery for gastrinoma: Short and long-term results. *Cir Esp* 2015; 93: 390-395 [PMID: 25748044 DOI: 10.1016/j.ciresp.2014.10.016]

16 Peixoto RD, Noonan KL, Pavlovich P, Kennecke HF, Lim HJ. Outcomes of patients treated with capecitabine and temozolamide for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) and non-PNETs. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 247-252 [PMID: 25083296 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.019]

17 Raymond E, Faivre S. Learning experiences with sunitinib continuous daily dosing in patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: 309-317 [PMID: 25489258 DOI: 10.3747/co.21.1647]

18 Valle JW, Faivre S, Hubner RA, Grande E, Raymond E. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 1230-1238 [PMID: 25283354 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.09.001]

19 孙备, 李乐. 胰腺囊性肿瘤外科治疗术式原则-保留器官功能的胰腺切除术. 中国实用外科杂志 2013; 33: 529-532

20 Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, Hawkins WG. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* 2014; 259: 197-203 [PMID: 24253141 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000348]

21 Faivre S, Castellano D, Strosberg J, González E, Salazar R. Pancreatic NETs: where do we stand now? *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 361-366

应用要点

通过对PNETs进行定性、定位诊断以及选取合适的手术方式, 可提高对该病的诊治经验, 进而显著改善患者的预后.

名词解释

胰腺神经内分泌肿瘤(PNETs): 是胰腺神经内分泌肿瘤的总称, 根据是否存在特异性激素分泌症状分为功能性和无功能性两大类. 该病起病隐匿、诊断困难、具有恶性倾向, 近年来发病率呈上升趋势, 外科手术是目前治疗PNETs的最主要手段.

[PMID: 24452757 DOI: 10.1007/s10555-013-9466-0]

22 Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, D'Ambra M, Monari F, Campana D, Tomassetti P, Santini D, Minni F. WHO 2010 classification of pancreatic endocrine tumors. is the new always better than the old? *Pancreatology* 2014; 14: 539-541 [PMID: 25266640 DOI: 10.1016/j.pan.2014.09.005]

23 Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacli G, Hacihasanoglu E, Behzatoglu K, Calay O. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19: 81-87 [PMID: 25702616 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.01.001]

24 Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, Krasinskas AM, Jang KT, Frankel WL, Balci S, Sigel C, Klimstra DS. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 683-690 [PMID: 25723112 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000408]

25 Al-Kurd A, Chapchay K, Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H. Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4908-4916 [PMID: 24803802 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4908]

26 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺神经内分泌肿瘤治疗指男(2014). 中国实用外科杂志 2014; 34: 1117-1119

27 Brunner SM, Weber F, Werner JM, Agha A, Farkas SA, Schlitt HJ, Hornung M. Neuroendocrine tumors of the pancreas: a retrospective single-center analysis using the ENETS TNM-classification and immunohistochemical markers for risk stratification. *BMC Surg* 2015; 15: 49 [PMID: 25928025 DOI: 10.1186/s12893-015-0033-1]

28 Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, Strickler JH. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 166-169 [PMID: 25662891 DOI: 10.1007/s12029-015-9689-0]

29 Kimura W, Yano M, Sugawara S, Okazaki S, Sato T, Moriya T, Watanabe T, Fujimoto H, Tezuka K, Takeshita A, Hirai I. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein: techniques and its significance. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 813-823 [PMID: 20024588 DOI: 10.1007/s00534-009-0250-z]

30 Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, Hinz U, Prieß S, Müller-Stich BP, Werner J, Hackert T, Büchler MW. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2014; 101: 1405-1412 [PMID: 25132004 DOI: 10.1002/bjs.9603]

31 Falconi M, Zerbi A, Crippa S, Balzano G, Boninsegna L, Capitanio V, Bassi C, Di Carlo V, Pederzoli P. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1621-1627 [PMID: 20162460 DOI: 10.1245/s10434-010-0949-8]

32 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712 [PMID: 20664470 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e]

33 Mallet-Guy PA. Late and very late results of resections of the nervous system in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg* 1983; 145: 234-238 [PMID: 6824137 DOI: 10.1016/0002-9610(83)90069-7]

34 Kim EY, You YK, Kim DG, Lee SH, Han JH, Park SK, Na GH, Hong TH. Dual-incision laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 174-177 [PMID: 25741499 DOI: 10.4174/astr.2015.88.3.174]

35 张牧, 姜洪池. 保脾措施今日观. 中国实用外科杂志 2009; 29: 377-378

36 Strosberg J. Advances in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6: S10-S12 [PMID: 24312683]

37 Fragulidis GP, Derpapas MK, Vezakis A, Melemeni A, Theodoraki K, Limouris G, Polydorou A. Non-functioning pancreatic endocrine tumors: eleven-year experience in a single institute. *J BUON* 2014; 19: 449-452 [PMID: 24965405]

38 Strosberg JR, Fisher GA, Benson AB, Anthony LB, Arslan B, Gibbs JF, Greeno E, Iyer RV, Kim MK, Maples WJ, Philip PA, Wolin EM, Cherepanov D, Broder MS. Appropriateness of systemic treatments in unresectable metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2450-2459 [PMID: 25741154 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2450]

39 Busquets J, Fabregat J, Borobia FG, Jorba R, Valls C, Serrano T, Ramos E, Pelaez N, Rafecas A. Organ-preserving surgery for benign lesions and low-grade malignancies of the pancreatic head: a matched case-control study. *Surg Today* 2010; 40: 125-131 [PMID: 20107951 DOI: 10.1007/s00595-008-4038-6]

40 Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kobayashi S, Kojima M, Miyauchi H, Asano T. Inferior head resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 798-802 [PMID: 19727540 DOI: 10.1007/s00534-009-0173-8]

41 Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, Lang H, Musholt TJ. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 349-358 [PMID: 25682055 DOI: 10.1007/s00423-015-1277-z]

42 Gurung B, Hua X, Runske M, Bennett B, LiVolsi V, Roses R, Fraker DA, Metz DC. PTCH 1 staining of pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) samples from patients with and without multiple endocrine neoplasia (MEN-1) syndrome reveals a potential therapeutic target. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 219-224 [PMID: 25482929 DOI: 10.4161/15384047.2014.987574]

43 Cappelli C, Boggi U, Mazzeo S, Cervelli R, Campani D, Funel N, Contillo BP, Bartolozzi C. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumours. *Eur Radiol* 2015; 25: 751-759 [PMID: 25447971 DOI: 10.1007/s00330-014-3485-2]

44 Maistrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. [Modern technologies and diagnostics in treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2015; 174: 26-33 [PMID: 25962290]

45 Kon T, Wada R, Suzuki R, Nakayama Y, Ebina

Y, Yagihashi S. VIP and calcitonin-producing pancreatic neuroendocrine tumor with watery diarrhea: clinicopathological features and the effect of somatostatin analogue. *JOP* 2012; 13: 226-230 [PMID: 22406608]

46 Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, Crippa S, Capelli P, Bassi C, Scarpa A, Pederzoli P, Falconi M. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 49-55 [PMID: 18463008 DOI: 10.1016/j.dld.2008.03.015]

47 Pitt SC, Knuth J, Keily JM, McDermott JC, Weber SM, Chen H, Rilling WS, Quebbeman EJ, Agarwal DM, Pitt HA. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1951-1960 [PMID: 18709512 DOI: 10.1007/s11605-008-0640-6]

48 Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: 92-103 [PMID: 25993147 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.92]

49 Yuan F, Shi M, Ji J, Shi H, Zhou C, Yu Y, Liu B, Zhu Z, Zhang J. KRAS and DAXX/ATRX gene mutations are correlated with the clinicopathological features, advanced diseases, and poor prognosis in Chinese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 957-965 [PMID: 25210493 DOI: 10.7150/ijbs.9773]

50 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]

同行评价

本文较为详实地描述了PNETs的临床诊断及治疗过程. 文章描述合理, 观点新颖且正确, 为PNETs的诊断及治疗提供文献参考.

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》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)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3824

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3824-3830
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

述评 EDITORIAL

炎症性肠病治疗的理想目标: 深度缓解的意义和对策

王承党, 郭晓雄

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗初级目标是临床缓解, 中-远期目标是黏膜愈合, 但是这似乎并不能完全改变IBD的病程和最后预后, 因此, 研究者应该追求一个可以阻止或逆转肠道损伤、并改变长期预后的新治疗目标, 即深度缓解.

王承党, 郭晓雄, 福建医科大学附属第一医院消化内科、消化内镜中心 福建医科大学消化系统疾病研究室 福建省福州市 350005
王承党, 教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究.
福建省自然基金资助项目, No. 2015J01391
作者贡献分布: 王承党负责述评的总体思路、文章构架、文章修改及质量控制等; 郭晓雄负责文献资料收集与文章书写.
通讯作者: 王承党, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院消化内科、消化内镜中心, 福建医科大学消化系统疾病研究室.
wangcdhl@sina.com
电话: 0593-87981695
收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-06-29
接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-28

Goal of treatment of inflammatory bowel disease: Deep remission and therapeutic strategies

Cheng-Dang Wang, Xiao-Xiong Guo

Cheng-Dang Wang, Xiao-Xiong Guo, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; Laboratory of Digestive Disease, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Fujian Province, China, No. 2015J01391
Correspondence to: Cheng-Dang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; Laboratory of Digestive Disease, Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. wangcdhl@sina.com
Received: 2015-04-19 Revised: 2015-06-29
Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-28

同行评议者
万军, 教授, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Abstract
Inflammatory bowel disease (IBD) is a non-specific chronic inflammatory disorder of the gut. Although its etiology remains unclear, it maybe involves the interactions among genetic factors, environmental factors and inappropriate immune response. Conventional therapies for IBD include aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and anti-tumor necrosis factor agents. Increasing recognition of the concept of quality of life has led to the evolution of treatment goals in IBD from clinical response and remission toward deep remission. This paper highlights the definition and importance of deep remission, and the current strategies to achieve deep remission.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Clinical remission; Mucosal healing; Deep remission; Histological inflammation; Low grade mucosal inflammation

Wang CD, Guo XX. Goal of treatment of inflammatory bowel disease: Deep remission and therapeutic strategies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3824-3830 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3824.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3824

摘要
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其病因不明确, 可能是遗传因素、环境因素、免疫反应异常等多因素共同作用的结果. 目前传统治疗药物有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 及生物制剂如抗肿瘤坏死因子-α. 现阶段治疗多数以改善症状和达到临床缓解为治疗终点, 随着对治疗后的预后的观察研究, 发现仅仅达到临床缓解, 并不能完全改变IBD的整体预后, 仍

易发生各种并发症, 严重影响生活质量, 甚至危及生命, 同时也不断增加患者经济负担. 因此, 我们的治疗目标终点已经从临床症状改善和临床缓解(clinical response and remission)提升到黏膜愈合(mucosal healing), 再到追求深度缓解(deep remission). 本文就深度缓解的概念、意义及对策进行阐述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 临床缓解; 黏膜愈合; 深度缓解; 组织学炎症; 黏膜低度炎症

核心提示: 以深度缓解作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的最终治疗目标, 相对于传统的治疗目标更有益于改善患者的预后.

王承党, 郭晓雄. 炎症性肠病治疗的理想目标: 深度缓解的意义和对策. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3824-3830
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3824.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3824

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 病因和发病机制未完全明确, 可能是环境因素与遗传因素共同作用、导致肠道局部免疫耐受功能紊乱, 引起不受控制的、非特异性肠道炎症性疾病[1-3]. 本病的特点是发作-缓解-复发的交替过程, 病变呈动态发展, 最终出现不可逆转的肠道损伤. 近些年来IBD的发病率和患病率不断增高, 越来越多的人饱受疾病的困扰[4,5].

治疗IBD的传统药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)等, 近年来也研发了很多针对免疫细胞、细胞因子的生物制剂, 如英夫利昔等[6]. 目前, 绝大部分的IBD主要研究终点仍然是诱导缓解和维持临床缓解(clinical remission), 由于传统药物联合使用、生物制剂的广泛应用, 越来越多的IBD患者能够达到临床缓解的目的[7]. 但是, 这并不能完全改变IBD的病程, 仍有大量已经获得临床缓解的IBD患者存在不同程度的黏膜损伤(mucosal damage)和黏膜炎症(mucosal inflammation)[8], 持续存在的炎症反应可进一步损伤肠道组织结构, 此时, UC患者容易并发出血、穿孔或癌变, CD患者则容易出现肠腔狭窄、瘘管和脓肿形成, 导致患者需要经常住院、甚至需要手术治疗, 严重影响生活质量, 甚至危及生命[9,10]. 此外, 随疾病进展, 其治疗费用也在不断增加[11]. 因此, 我们的治疗目标不应仅限于临床缓解, 应该追求一个可以阻止或逆转肠道损伤、并改变长期预后的新治疗目标.

经过长期随访观察以及生物制剂的广泛使用, 传统的治疗目标点(end-point)出现了变化. 越来越多的研究、共识意见和临床指南都认为应该以内镜下黏膜愈合(mucosal healing on endoscopy)作为新的治疗目标, 黏膜愈合可改善IBD预后[12,13]. 但是, 已经达到黏膜愈合患者的肠道黏膜组织中仍然存在程度不等的炎症[14], 其中的部分患者仍然有临床症状、并且生活质量较低. 为追求更好的预后, 近2-3年来在黏膜愈合的基础上衍生出一个多元化的治疗目标, 即深度缓解(deep remission), 这个概念目前还有争论, 多数学者认为深度缓解应该包括临床、内镜、及组织学缓解[15,16].

研发前沿
临床缓解、黏膜愈合是深度缓解的重要组成部分, 真正意义上的深度缓解应该是"高质量的", 即没有组织学的炎症. 与传统的治疗目标相比, 深度缓解更能改善IBD的预后.

1 深度缓解的概念

深度缓解作为一个新的概念, 是指IBD患者经过治疗后, 临床无症状、没有需要干预的肠道损伤、组织学上无炎症. 因此, 深度缓解是经过正确、合理的干预之后, 使临床症状消失、已经出现的肠道损伤消失, 控制炎症并努力使炎症消退、防止肠道进一步损伤, 将病情发展风险控制到最低程度的缓解状态. 虽然对深度缓解的概念尚未形成广泛共识, 但是临床缓解、黏膜愈合是深度缓解的重要组成部分. 目前对于IBD临床缓解的定义已形成广泛共识, 即: UC的Mayo评分≤2分、CD的Best-CDAI评分<150分为临床缓解的标准[17]. 但是, 黏膜愈合的定义还存在争论, 目前尚缺乏被广泛认可的黏膜愈合标准, 很多临床研究所采用的黏膜愈合的定义都不尽相同. 大多数学者[18,19]认为UC的黏膜愈合是大肠黏膜无出血、糜烂、溃疡, 或者Mayo内镜评分(Mayo endoscopy subscores, MES)为0或1分; CD的黏膜愈合是指内镜下无溃疡.

MES的标准是: 0分 = 大肠黏膜血管清晰、黏膜正常; 1分 = 血管纹理模糊、黏膜轻微红斑; 2分 = 血管纹理模糊, 有明显的红斑、多发黏膜糜烂; 3分 = 有明显可见的溃疡[20]. MES 0分和1分的判断有明显的主观性, 而且肠镜检查前的一些备肠药物也可能导致"血管纹

相关报道
近年来有关深度缓解的报道越来越多, 这些报道主要是研究如何达到深度缓解及对预后的影响. 随着治疗药物的发展及越来越多新药的出现, 有望为IBD的治疗提供越来越高效的治疗方法, 并将深度缓解作为改变IBD预后的唯一方法.

理模糊、黏膜轻微红斑”, 那么, MES 0分和1分对UC预后的影响是否有区别呢? 一项研究[21]纳入了138例无激素维持缓解的UC患者, 他们的MES评分≤1分, 随访至少1年, 结果发现MES 0分患者的复发率(11.5%)显著低于MES 1分的患者(27.3%, $P = 0.022$). 另一项研究[22]结果也证实了这个观点. 因此, 应该以MES 0分作为UC患者黏膜愈合的内镜判断标准.

黏膜愈合主要是以内镜下肉眼所观察到的改变作为判定标准, 即使MES为0分, “愈合”的黏膜仍有可能存在不同程度的“组织学炎症”(histological inflammation)或称“黏膜低度炎症”(low grade mucosal inflammation)[23]. 我们如果借鉴消化性溃疡“愈合质量”(quality of ulcer healing)对溃疡病复发影响的话, 那么, 是否应该将“黏膜低度炎症”的消退作为IBD患者“高质量”黏膜愈合(higher quality of mucosal healing)的指标之一呢? 是的, “没有低度炎症”的黏膜愈合属于高质量的愈合, 但是, “黏膜低度炎症”的判断还明显受到组织活检部位、活检深度、活检数量以及病理科医生判定标准等的影响, 因此, 尽管“黏膜低度炎症”消退可以作为深度缓解的“理想”指标, 但在实际工作中, 对其判定也是相当困难的、并且其准确性也值得商榷.

有无创的指标能够反映这种“高质量的黏膜愈合”吗? 有研究认为可以结合影像学以及生化指标可以评估黏膜愈合的质量. MRI评分与CD内镜活动度评分(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)相吻合的敏感性和特异性分别为87%和100%; 应用MRI评估CD的黏膜炎症改变与组织学评估结果的一致率达到93%[24]. 因此, MRI+内镜+病理学可以较好地评估黏膜愈合的质量, MRI部分弥补了组织学检查的不足. 此外, 粪钙卫蛋白是一种炎性标志物, IBD活动期时粪钙卫蛋白水平明显升高, 因此, 可以作为IBD活动的参考指标[25]. 有研究[26]发现粪钙卫蛋白>250 μg/g, 评估CD内镜炎症活动的敏感性和特异性分别为60.4%和79.5%, 评估UC活动性的敏感性和特异性分别为71%和100%.

因此, 深度缓解的基本概念包括临床缓解和内镜下黏膜愈合(MES 0分), 更为“理想”或“高质量”的黏膜愈合应该包含“黏膜低度炎症”消退. 概括起来, 近期临床研究追求的“深度缓解(初步的深度缓解)”目标包括临床缓解(临床无症状)+黏膜愈合(内镜无异常); 随着治疗方法和手段的创新, 远期追求的“深度缓解(高质量的深度缓解)”目标还要包括“组织无炎症”, 即: 临床缓解(临床无症状)+黏膜愈合(内镜无异常)+组织学无炎症. 这就等于或者接近等于“正常肠道”了.

2 深度缓解的意义

近年来所发表的文献资料多基于“初步的深度缓解”, 达到“高质量的深度缓解”还需要不懈的努力. 深度缓解对IBD的复发、肠道结构和功能损伤、远期并发症的影响是积极、深远的. 一项研究[27]纳入了79例中-重度UC患者, 先予美沙拉嗪口服+直肠给药治疗, 然后继续口服美沙拉嗪维持治疗12 mo, 结果发现: 达到深度缓解(临床缓解+黏膜愈合)患者的UC复发率为23%、而只达到临床缓解的复发率高达80%($P<0.0001$). 另一项研究[28]纳入115例CD患者, 他们都接受肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α单克隆抗体英夫利昔和免疫抑制剂联合治疗至少1年、并且都达到临床缓解, 其中39例(34%)深度缓解, 后继的随访发现: 深度缓解的CD患者在停用英夫利昔之后的复发风险明显下降. Baert等[29]将46例新确诊、未接受过治疗的CD患者纳入研究, 这些患者接受硫唑嘌呤+英夫利昔或传统药物+糖皮质激素治疗, 在第3-4年时, “黏膜愈合”者的无激素缓解率是70.8%(17/24)、未达到黏膜愈合者的无激素缓解率仅27.3%(6/22)($P = 0.036$), 黏膜愈合是唯一能够预测3-4年后无激素缓解的预测因子.

一项回顾性研究[30]发现, 36例对糖皮质激素耐受或依赖的UC, 接受他克莫司治疗3 mo后, 有22例达到黏膜愈合(MES≤1分), 随访第6个月、1年、2年时, 不需要手术治疗或转换治疗药物的概率分别是73.0%、49.9%、37.8%, 显著优于MES 2-3分的UC患者($P<0.01$). 另一项英夫利昔治疗UC的多中心随机双盲安慰剂对照研究[19], 治疗第8周时按MES评分(0-3分)分为4组, 继续随访54 wk, 结果发现: MES评分越低的患者免于手术的概率也越高(分别为95%、95%、87%、80%, $P = 0.004$); 在第30周和54周时, MES评分低者、症状改善更明

显、更容易达到无激素缓解(P<0.001). 挪威一项以人群为基础的队列研究[31]对495例IBD患者在治疗前、治疗后1年和5年时进行评估, 结果提示: 达到黏膜愈合和未达到黏膜愈合UC患者手术率分别是2%、7%(P = 0.02); 治疗后1年内即达到黏膜愈合的CD患者的手术风险比未达到黏膜愈合患者降低了近60%(HR = 0.47, 95%CI: 0.19-1.18). Schnitzler等[32]对CD的研究也获得相似的结论. 此外, 达到黏膜愈合的CD患者在英夫利昔治疗期间的再住院率为42.2%, 低于未达到黏膜愈合的患者(59.3%, P = 0.001)[32]. 最近一项关于阿达木治疗CD的研究[33]发现: 在第12周可达到深度缓解, 与仅有黏膜愈合或临床缓解的CD患者相比, 这些深度缓解的患者在后续的随访过程中更不需要调整阿达木剂量、同时还能够明显降低CD相关的住院率和手术率.

深度缓解还可以改善IBD患者的生存质量. 一项西班牙多中心前瞻性研究[34]评估了黏膜愈合对IBD患者生存质量的影响, 115例达到深度缓解的IBD(CD 48例, UC 67例)患者纳入研究, 结果发现: 这些深度缓解的IBD患者中, 80%(CD组为79%、UC组为82%)的健康相关生存质量评分(health related quality of life, HRQOL)是正常的, 而HRQOL与治疗方案无关. 在阿达木治疗CD的研究[33]中也证实: 深度缓解CD患者的生存质量(包括HRQOL、简明健康调查量表、体能量表评分等)优于未达到深度缓解者. 而且越早达到深度缓解, 在整个随访中的治疗费用也越低.

长病程、反复发作的UC患者的结肠癌发病率明显高于健康人群[35]. 仅仅达到临床缓解的患者, 可能还存在长期、反复的结肠黏膜炎性反应, 这种持续存在的炎症反应可能会增加结肠癌的风险[36]. 因此, 如果能够达到广义深度缓解(即临床无症状、内镜无异常、组织无炎症), 在理论上应该能够显著降低这些患者发生结肠癌的风险. 但是这些尚需要更大样本、长期的随访研究.

3 深度缓解的对策

不管是传统的药物, 还是生物制剂(如英夫利昔等), 都可以使部分IBD患者达到深度缓解, 但是生物制剂似乎更容易达到深度缓解.

3.1 *传统药物* 传统药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素等. 氨基水杨酸制剂对UC的疗效已经获得肯定, 但对CD的疗效还有争议[37-39]. 一项荟萃分析[40]纳入了90项随机对照研究, 共有6490例UC患者, 其中3977例患者口服5-氨基水杨酸、2513例患者5-氨基水杨酸制剂直肠内药给, 43.7%的患者达到黏膜愈合, 而且不同的给药方式所达到的黏膜愈合率并没有显著差别.

糖皮质激素对UC、CD的临床缓解有效, 但不能作为维持缓解的治疗. 系统作用的糖皮质激素(如强的松、甲基强的松龙等)具有系统性的不良反应, 局部作用的糖皮质激素(如布地奈德等)相对安全的多. 日本的一项多中心、双盲随机安慰剂对照研究[41], 将轻-中度的UC患者随机分为布地奈德泡沫剂组(2 mg/25 mL, *qd*或*bid*)、或安慰剂组, 疗程6 wk. 布地奈德*qd*组和*bid*组的临床缓解率分别为50.9%、48.2%, 安慰剂组为20.4%(P = 0.0015, P = 0.0029); 布地奈德*qd*和*bid*组达到黏膜愈合的比率分别为23.6%和46.4%, 安慰剂组仅为5.6%(P<0.001). 尽管临床缓解率比较高, 但是黏膜愈合率尚不理想.

3.2 *免疫抑制剂* 目前免疫抑制剂在IBD治疗中的地位无可替代, 可以用于诱导缓解、也可以用于维持治疗, 在医生的指导下使用, 其不良反应是可控的. CD患者接受硫唑嘌呤治疗、或布地奈德治疗1年, 硫唑嘌呤组的临床缓解率(84%)、黏膜愈合率(83%)都显著高于布地奈德组(临床缓解率64%, P = 0.07; 黏膜愈合率24%, P<0.0001); 到第18个月时, 硫唑嘌呤组仍有76%患者处于缓解期, 而布地奈德组只有36%(P = 0.03)[42]. 另一项小样本研究[43]纳入临床缓解期CD患者, 给予硫唑嘌呤维持治疗1年, 结果发现维持临床缓解率为87.18%、黏膜愈合率为33.33%、深度缓解率为23.07%, 而且治疗1年之后所有患者的血清学指标都较基础水平有显著改善(P<0.05), 这些结果提示: 硫唑嘌呤不但能诱导缓解、维持临床缓解, 还能够诱导深度缓解. 他克莫司治疗激素耐受或依赖的UC患者, 3 mo后的临床缓解率为62.7%、黏膜愈合率为61.1%[30]. 因此, 免疫抑制剂如硫唑嘌呤是比较安全、有效、价廉的IBD治疗药物.

3.3 *生物制剂* 生物制剂相对于其他药物更容易达到深度缓解, 但是费用也更加昂贵. 目前临床应用和临床研究的生物制剂品种众多, 多数都是针对TNF-α和其他细胞因子[44]. 一项研究[32]

■应用要点

本文详细阐述了深度缓解的概念、意义和对策, 使读者对深度缓解有一定的了解和认识, 对IBD的治疗具有一定的指导意义. 了解传统临床缓解的局限性及达到深度缓解所获得的益处, 以便在临床治疗中选用有效治疗方案, 最大程度改善IBD的预后.

名词解释

深度缓解: 是指炎症性肠病患者经过治疗后, 临床无症状、没有需要干预的肠道损伤、组织学上无炎症. 因此, 深度缓解可以防止肠道进一步损伤, 将病情发展风险控制到最低程度, 是炎症性肠病治疗的最理想状态.

纳入了214例接受英夫利昔治疗的CD患者, 其中183例(85.5%)有临床应答, 这183例中的124例(67.8%)达到黏膜愈合, 其中83例(45.4%)达到完全黏膜愈合; 规律接受英夫利昔治疗者的黏膜愈合率(76.9%)高于英夫利昔不规律治疗者(61%, P = 0.0222). 另一项研究[45]纳入252例IBD患者, 接受英夫利昔或阿达木单抗治疗至少11 mo, 随访23 mo(中位数)后, 临床缓解率、深度缓解率分别为67%和48%, 其中CD患者的深度缓解率为43%、UC患者为62%; 81%深度缓解患者的没有组织学炎症、他们的反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和粪钙卫蛋白水平均显著低于未达到深度缓解的患者. 阿达木单抗也可以诱导CD患者达到深度缓解, 接受阿达木单抗治疗的时间越长(≥2年), 达到深度缓解的概率也越高[33].

维他珠单抗(vedolizumab)是抗integrin α4β7人源化单抗, 用于治疗中-重度UC和中-重度CD. 维他珠单抗治疗UC患者6 wk, 第6周时维他珠单抗组的深度缓解率为12%、安慰剂组为4%; 然后将这些有应答反应的患者随机分为维他珠单抗300 mg/8 wk、维他珠单抗300 mg/4 wk和安慰剂组, 在第52周时, 上述3组的深度缓解率分别为32.8%、31.2%和13.5%, 维他珠单抗组的深度愈合率优于安慰剂组(P = 0.0002, P = 0.0006)[46].

关于小肠CD深度缓解的研究报道相对比较少. 生物制剂、硫唑嘌呤5-氨基水杨酸、未接受药物治疗对小肠CD的深度缓解率分别为50%、20%、11%和0%, 生物制剂的深度缓解率显著优于其他组(P = 0.045)[47].

早期接受生物制剂治疗更容易达到临床缓解[48,49], 是否越早接受生物制剂治疗, 就越易达到深度缓解呢? 在生物制剂治疗后, 病程越短的CD患者第一年的深度缓解率越高: 病程≤2年的深度缓解率为33%、病程2-5年的为20%、病程>5年的为16%[33].

生物制剂和免疫抑制剂都能诱导深度缓解, 两者合用是否有叠加的疗效呢? 英夫利昔+硫唑嘌呤治疗CD患者, 在第26周时, 黏膜愈合率为43.9%, 分别高于单用英夫利昔(30.1%)和单用硫唑嘌呤(16.5%, P<0.05)[50]. 早期联合英夫利昔+硫唑嘌呤治疗CD患者, 深度缓解率要优于单独用药[51]. 因此, 二者联合使用可使更多患者获得深度缓解, 早期联合使用优势更加明显.

4 结论

目前对深度缓解的定义尚缺乏广泛共识, 但随着研究的不断深入, 深度缓解的概念将会获得与时俱进的更新、完善, 现阶段可被接受的深度缓解(“初步的深度缓解”)主要包括临床缓解和黏膜愈合, “高质量的深度缓解”还要包括没有组织学炎症存在, 即: 临床无症状、内镜无异常、组织无炎症. 深度缓解可能是改变IBD自然病程的最好方式, 但是还需要更多的研究进一步明确深度缓解与远期预后的关系. 随着临床治疗手段的增多, “高质量的深度缓解”应该成为IBD治疗的新目标, 早期联合使用生物制剂+硫唑嘌呤可能使更多的患者达到这个目标.

5 参考文献

1 Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-297 [PMID: 23103332 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008]

2 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]

3 Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, Madsen K, Kaplan GG. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: e18-e24 [PMID: 23516681]

4 Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942-951 [PMID: 25687629 DOI: 10.3109/00365521.2015.1014407]

5 Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]

6 Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63: 629-642 [PMID: 21857074 DOI: 10.1016/S1734-1140(11)70575-8]

7 Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 870-879 [PMID: 21323689 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04599.x]

8 Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1634-1640 [PMID: 22069022 DOI: 10.1002/ibd.21925]

9 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]

10 Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 95-104 [PMID: 24733679]

11 Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-337 [PMID: 23395397 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010]

12 Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619-1635 [PMID: 22842618 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830]

13 Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 338-346 [PMID: 19637362 DOI: 10.1002/ibd.20997]

14 Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16**: 1628-1630 [PMID: 20803700 DOI: 10.1002/ibd.21268]

15 Sandborn WJ. The future of inflammatory bowel disease therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 140-144 [PMID: 23295705 DOI: 10.1159/000342742]

16 Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R. Deep remission: a new concept? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 107-111 [PMID: 23295700 DOI: 10.1159/000342732]

17 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). 中华消化杂志 2013; 32: 796-813

18 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786 [PMID: 17258735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038]

19 Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1194-1201 [PMID: 21723220 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.054]

20 Lemmens B, Arijs I, Van Assche G, Sagaert X, Geboes K, Ferrante M, Rutgeerts P, Vermeire S, De Hertogh G. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1194-1201 [PMID: 23518809 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280e75f]

21 Carvalho PB, de Castro FD, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: when zero is better. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S21 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.035]

22 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Inokuchi T, Takei D, Moritou Y, Akita M, Takahashi S, Hori K, Harada K, Okada H, Yamamoto K. Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18367-18374 [PMID: 25561804 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18367]

23 Tursi A, Elisei W, Picchio M, Forti G, Penna A, Inchingolo CD, Nenna R, Brandimarte G. Histological inflammation in ulcerative colitis in deep remission under treatment with infliximab. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 107-113 [PMID: 25176588 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.07.012]

24 Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, Pellisé M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L, Panés J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113-1120 [PMID: 19136510 DOI: 10.1136/gut.2008.167957]

25 Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, Hu PJ, Chen MH. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-1899 [PMID: 22238138 DOI: 10.1002/ibd.22861]

26 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224 [PMID: 22344983 DOI: 10.1002/ibd.22917]

27 Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, D'Incà R, Terpin M, Lombardi G. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1006-1010 [PMID: 21830282 DOI: 10.1002/ibd.21838]

28 Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.e5; quiz e31 [PMID: 21945953 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.034]

29 Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeerts P, Vermeire S, D'Haens G. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468; quiz e10-e11 [PMID: 19818785 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.056]

30 Miyoshi J, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Ichikawa R, Yajima T, Okamoto S, Naganuma M, Sato T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium- and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e609-e614 [PMID: 23680174 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.018]

31 Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-422 [PMID: 17681162 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.051]

32 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301 [PMID: 19340881 DOI: 10.1002/ibd.20927]

33 Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM, Chen N, Mulani PM, Chao J. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 414-22.e5 [PMID: 23856361 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.019]

34 Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, Riestra S, de Francisco R, Papo M, Borruel N. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 762-769 [PMID: 22517240 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835414b2]

35 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal

同行评价

本文作者针对近年在黏膜愈合的基础上衍生的仍有争议的治疗目标-深度缓解, 从其概念、如何从影像、生化指标及炎性标志物等进行准确判断、在IBD治疗及预后判断的意义及达到深度缓解的对策进行了较为深入的阐述. 本述评立题有依据, 述评内容集中, 论点依据充分, 观点明确新颖, 条理清晰.

cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]

36 Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099-1095; quiz 1340-1341 [PMID: 17919486 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.001]

37 Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-488 [PMID: 11911332 DOI: 10.1023/A:1017987229718]

38 Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 376-378 [PMID: 15118974 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00121-1]

39 Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607 [PMID: 21464096 DOI: 10.1136/gut.2010.224154]

40 Römkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2190-2198 [PMID: 22419617 DOI: 10.1002/ibd.22939]

41 Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Naganuma M, Hibi T. Twice-daily budesonide rectal foam induces complete mucosal healing in Japanese patients with mild to moderate ulcerative colitis: Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S359 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.676]

42 Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, Polyzou P. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 375-382 [PMID: 19009634 DOI: 10.1002/ibd.20777]

43 Tang J, Gao X, Zhi M, Hu P. Azathioprine is effective and safe in inducing and maintaining deep remission in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S378 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.713]

44 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]

45 Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R, Nissinen M, Rautiainen H, Kuisma J, Kolho KL, Färkkilä M. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNFα-blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 730-735 [PMID: 23182163 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.018]

46 Sandborn W, Colombel JF, Panacciome R, Lasch K, Sankoh S, Abhyankar B. Deep clinical remission in patients with ulcerative colitis: Evaluating the effects of vedolizumab on various combinations of endoscopic and patient-reported outcomes. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S237-S238 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.438]

47 Popylow U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, Klang E, Amitai MM, Ben-Horin S, Eliakim R. Small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S178 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.321]

48 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 213-221 [PMID: 22704916 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.015]

49 Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-1582 [PMID: 20234346 DOI: 10.1038/ajg.2010.78]

50 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]

51 Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, Oortwijn A, Bevelander GS, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 734-746 [PMID: 25728587 DOI: 10.1111/apt.13139]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3831

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3831-3837
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

盐霉素对胰腺癌细胞体外增殖及迁移能力的影响

许 琮, 夏 超, 张淑娟, 覃 华, 李德民, 赵 秋

许琮, 夏超, 张淑娟, 覃华, 李德民, 赵秋, 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
许琮, 在读博士, 主要从事消化系统疾病的研究.
武汉市科技局应用基础基金资助研究项目, No. 2014060101010052
作者贡献分布: 此课题由赵秋与许琮设计; 研究过程由许琮、夏超及张淑娟共同完成; 研究所用新试剂及分析工具有由覃华与李德民提供; 数据分析由夏超完成; 论文撰写由许琮与赵秋完成.
通讯作者: 赵秋, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhaoqiu@medmail.com.cn
电话: 027-83663595
收稿日期: 2015-05-25 修回日期: 2015-07-24
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Effect of salinomycin on growth and migration of pancreatic cancer cells *in vitro*

Cong Xu, Chao Xia, Shu-Juan Zhang, Hua Qin, De-Min Li, Qiu Zhao

Cong Xu, Chao Xia, Shu-Juan Zhang, Hua Qin, De-Min Li, Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China
Supported by: Wuhan Science and Technology Department Applied Basic Research Project, No. 2014060101010052
Correspondence to: Qiu Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhaoqiu@medmail.com.cn
Received: 2015-05-25 Revised: 2015-07-24
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of salinomycin on proliferation and migration of pancreatic cancer cell lines Capan-2 and PANC-1 and the possible mechanisms of inhibition of cell migration.

METHODS: Canpan-2 and PANC-1 cells were treated with different concentrations of salinomycin for 24 h, while the cells treated with dimethyl sulphoxide (DMSO) were used as controls. Cell proliferation and the half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of salinomycin were measured by CCK8 assay. Transwell assay was used to measure the migration of these cells which were pretreated with salinomycin at a concentration of IC_{50}. The protein and mRNA expression of biomarkers for epithelial-mesenchymal transition (EMT) was detected by Western blot and Real-time PCR, respectively.

RESULTS: Salinomycin inhibited the proliferation of Capan-2 and PANC-1 cells in a dose-dependent manner. The IC_{50} values for Capan-2 and PANC-1 cells were 20 μmol/L and 10 μmol/L, respectively. Salinomycin significantly decreased the migration ability of pancreatic cancer cells as revealed by Transwell migration assay ($P < 0.05$). The protein expression of E-cadherin was increased while that of Vimentin was decreased after salinomycin treatment. The expression of E-cadherin mRNA was increased in both Capan-2 and PANC-1 cells ($P < 0.05$), while the expression of Vimentin mRNA was decreased in both Capan-2 and PANC-1 cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Salinomycin can inhibit the proliferation and migration of Capan-2 and PANC-1 cells possibly by inhibiting the process of EMT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系肿瘤, 其早期症状隐匿, 发现时多已是晚期, 手术切除率低, 预后较差.

同行评议者
夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心); 李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

研发前沿
胰腺癌的传统治疗方法如手术切除、放化疗等基本治疗手段都具有一定的缺陷和不足, 找出有效的治疗方法是我们亟待研究解决的问题.

Key Words: Pancreatic neoplasms; Salinomycin; Cell proliferation; Cell migration

Xu C, Xia C, Zhang SJ, Qin H, Li DM, Zhao Q. Effect of salinomycin on growth and migration of pancreatic cancer cells *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3831-3837 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3831.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3831

摘要

目的: 观察盐霉素对胰腺癌Capan-2及PANC-1细胞增殖及迁徙能力的影响, 探讨其抑制细胞迁移能力的可能作用机制.

方法: 以1、2、4、 8、10、20、40、60、80 μmol/L不同浓度的盐霉素处理Capan-2及PANC-1细胞24 h后, 利用CCK8检测细胞增殖并得出半数抑制率的药物浓度(50% inhibitory concentration of a substance, IC_{50}). 利用Transwell实验检测细胞迁移能力的改变, 进一步分别利用Western blot及Real-time PCR检测上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)关键分子E-cadherin及Vimentin的表达变化.

结果: 盐霉素呈浓度依赖性抑制Capan-2及PANC-1细胞的增殖, 其IC_{50}分别为20及10 μmol/L. Transwell细胞迁移实验发现盐霉素可明显抑制细胞的迁移能力(P值均<0.05), Western blot实验发现E-cadherin表达上调而Vimentin表达下调, 进而Real-time PCR检测后发现Capan-2细胞在DMSO对照组作用及盐霉素处理后*E-cadherin*基因mRNA的相对表达量分别为1.2140±0.0988 *vs* 3.7920±0.0733, 而*Vimentin*基因mRNA的相对表达量分别为0.9998±0.0332 *vs* 0.2756±0.1250; PANC-1细胞在DMSO对照组作用及盐霉素处理后*E-cadherin*基因mRNA的相对表达量分别为0.1210±0.1130 *vs* 0.5790±0.2230而*Vimentin*基因的mRNA相对表达量分别为3.9820±0.2670 *vs* 1.6920±0.0130, 差异均有统计学意义(均P<0.05).

结论: 盐霉素可以抑制胰腺癌细胞体外增殖及迁徙能力, 可能通过抑制EMT发生过程抑制细胞的转移能力.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰腺肿瘤; 盐霉素; 细胞增殖; 细胞迁徙

核心提示: 肿瘤干细胞是导致肿瘤易复发及化疗耐药的重要原因, 本研究发现盐霉素作为一种可以有效地杀死肿瘤干细胞的抗生素, 其在胰腺癌中可以抑制胰腺癌细胞的增殖及迁徙能力, 并可能参与抑制细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition)的发生过程.

许琮, 夏超, 张淑娟, 覃华, 李德民, 赵秋. 盐霉素对胰腺癌细胞体外增殖及迁移能力的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3831–3837 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3831.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3831

0 引言

胰腺癌是恶性程度、致死率极高的消化系肿瘤, 5年生存率往往不足5%[1]. 多数患者诊断明确时往往已处于晚期, 早已失去手术机会. 只有10%-20%的患者可以有机会进行手术切除, 但依然有大约80%的患者手术后最终依然死于此疾病, 平均生存期不超过2年[2]. 过去研究[3]发现胰腺癌细胞往往早期极易发生侵袭转移, 同时往往对传统化疗药物存在一定的耐药性是导致胰腺癌恶性程度极高、预后很差的原因. 过去几年人们研究发现肿瘤细胞中存在一类特殊的细胞群体即“肿瘤干细胞” (cancer stem cell, CSC)是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞群体, 有助于细胞在不同的肿瘤微环境下生存[4,5]. 自从盐霉素被发现可以选择性杀死乳腺癌干细胞以来[6], 盐霉素在其他肿瘤中的作用研究也越来越多[7-10]. 本研究旨在探索盐霉素对胰腺癌细胞转移能力的抑制作用, 找出可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞系Capan-2及PANC-1细胞均购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心; 所有细胞均使用含有10%的胎牛血清(美国Gibco公司). 1%青-链霉素的培养基培养、传代, 其中PANC-1细胞采用DMEM培养基(美国Gibco公司); Capan-2细胞采用1640培养基(美国Gibco公司); 本实验所采用的盐霉素购自美国Cayman公司, 以DMSO配置储存液浓度为5 mmol/L, -20 ℃长期保存; E-cadherin抗体购自美国ABGENT公司; Vimentin抗体购自美国CST公司; β-Actin抗体购自武汉启动子公司; CCK8检测试剂盒(武汉启动子生物有限公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞毒性及增殖实验: 采用CCK8检测试

剂盒检测, 细胞毒性实验检测所使用盐霉素半数抑制率时的药物浓度IC_{50}. 取对数生长期的细胞消化后以5000个细胞/孔接种于96孔板后过夜, 以1、2、4、8、10、20、40、60、80 μmol/L不同浓度处理细胞24 h后, 加入CCK8试剂, 按说明书操作, 计算450 nm吸光度值, 细胞活力(cell viability) = $(A_{实验组}-A_{空白组})/(A_{对照组}-A_{空白组})\times 100\%$.

1.2.2 RNA提取及Real-time PCR检测: 细胞以5×10^5细胞量接种于六孔板, 待细胞贴壁后分别以IC_{50}的浓度盐霉素及DMSO处理细胞24 h后消化收集细胞沉淀, 利用TRIzol法提取细胞总RNA, 按照TaKaRa逆转录试剂盒说明书及Real-time PCR说明书进行操作, 引物序列设计如下: E-cadherin F: 5'-CCTGGGACTCCACCTACAGA-3', R: 5'-GGATGACACAGCGTGAGAGA-3'; Vimentin F: 5'-AGTCCACTGAGTACCGGAGAC-3', R: 5'-CATTTCACGCATCTGGCGTTC-3'; ACTB F: 5'-GTTGCGTTACACCCTTTCTTG-3', R: 5'-GACTGCTGTCACCTTCACCGT-3'.

1.2.3 Western blot检测: 将细胞以5×10^5细胞量接种于六孔板, 待细胞贴壁后分别以IC_{50}的浓度盐霉素及DMSO处理细胞24 h后消化收集细胞沉淀, 加入适量的PMSF的NP40裂解液冰上裂解后1200 r/min离心后取上清, 利用BCA试剂盒检测蛋白浓度后以30 μg上样电泳后, NC膜转膜2 h并用脱脂牛奶封闭非特异性结合, 孵育一抗4 ℃过夜(使用5%的BSA稀释抗体, 其中E-cadherin及Vimentin抗体稀释比例均为1∶1000, β-actin抗体稀释比例为1∶2000), 后TBST洗膜后孵育二抗1 h后利用ECL显色法进行显影.

1.2.4 Transwell迁移实验: 利用Corning公司的0.4 μm Transwell小室检测细胞的迁移能力, 细胞迁移实验接种细胞量1000个/孔, 上室加入200 μL无血清培养基, 下室加入600 μL含10%FBS的培养基培养24 h后细胞固定0.1%结晶紫染色20 min后倒置显微镜下观察, 200倍高倍镜下随机选取六个视野计数并统计.

统计学处理 利用Graphpad Prism软件作图, SPSS17.0软件进行统计学分析, 每次实验重复3次以上, 数据用mean±SD表示, 采用χ^2检验或Two-way ANOVA检验分析, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

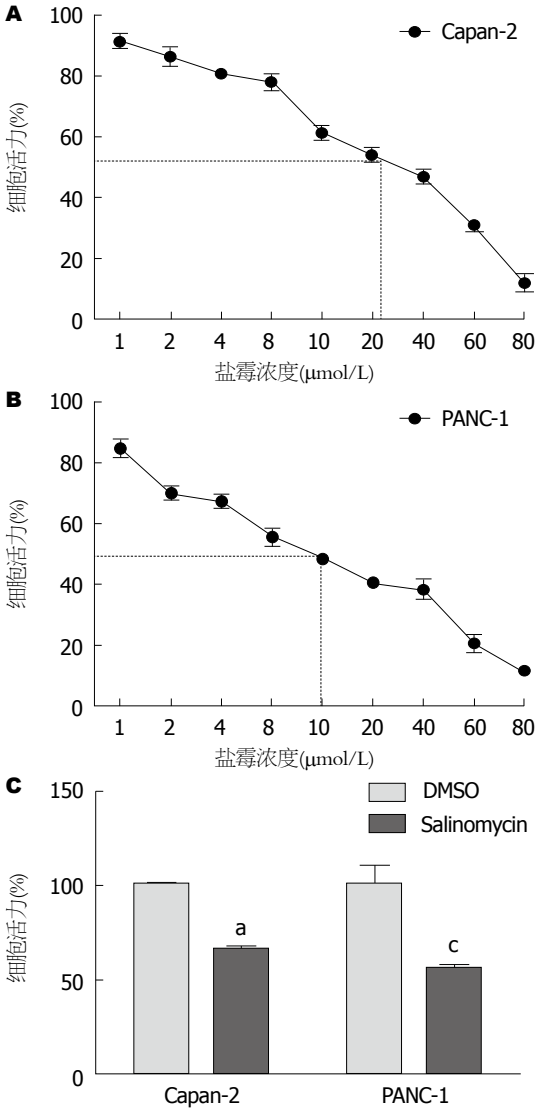


图 1 盐霉素呈浓度依赖性的抑制胰腺癌细胞的增殖. A: 盐霉素抑制Capan-2细胞增殖; B: 盐霉素抑制PANC-1细胞增殖; C: IC_{50}浓度剂量盐霉素作用后细胞活力改变. $^aP<0.05$ *vs* Capan-2细胞DMSO处理组; $^cP<0.05$ *vs* PANC-1细胞DMSO处理组.

2 结果

2.1 盐霉素抑制胰腺癌细胞的增殖 根据细胞药物毒性实验结果可发现, 盐霉素作用于Capan-2细胞对细胞活力的影响成浓度依赖性的, 随着药物浓度的增加细胞的活力逐渐下降, 其IC_{50}约为20 μmol/L; 同样地, 盐霉素呈药物浓度依赖性的抑制PANC-1细胞的活力, 其IC_{50}约为10 μmol/L(图1).

2.2 盐霉素作用后对细胞形态、迁移能力的影响 Capan-2细胞在20 μmol/L的盐霉素处理作用后细胞形态间距变窄, 细胞极性消失, 由长梭形变得卵圆形, 10 μmol/L的盐霉素作用PANC-1细胞后细胞形态也有上述类似的变化

相关报道
研究发现盐霉素可以选择性杀死包括乳腺癌在内的多种肿瘤干细胞, 有研究报道称盐霉素可以抑制胰腺癌细胞增殖并抑制肿瘤干细胞表型的获得.

创新盘点

本研究发现盐霉素可以抑制胰腺癌细胞的增殖及迁徙能力, 并可能参与抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生过程.

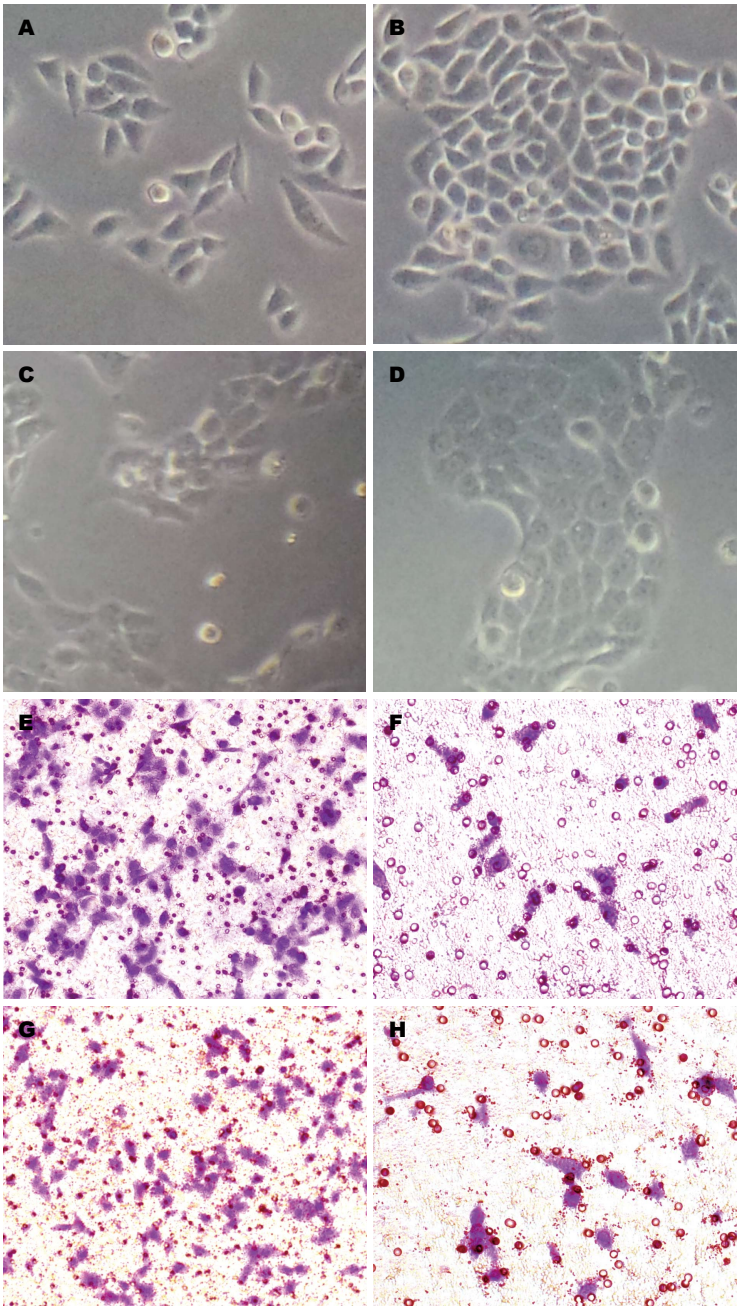


图 2 盐霉素作用后对胰腺癌细胞形态及迁徙能力的影响(×200). A-D: 细胞形态; E-H: 细胞迁徙. A, E: Capan-2细胞DMSO处理; B, F: Capan-2细胞盐霉素处理; C, G: PANC-1细胞DMSO处理; D, H: PANC-1细胞盐霉素处理.

(图2A-D); 进而行Transwell细胞迁徙实验后发现, 无论是Capan-2细胞亦或是PANC-1细胞在盐霉素作用后细胞迁徙能力明显受抑制, 200倍高倍显微镜下随机选取六个视野统计, 经分析P值分别为0.008和0.036, 差异具有统计学意义(图2E-H).

2.3 盐霉素抑制EMT关键分子的蛋白及mRNA水平的表达 进一步我们检测EMT的标志分子的表达变化后发现, Capan-2及PANC-1细胞在盐霉素作用处理后中E-cadherin蛋白表达水平上调、Vimentin蛋白表达水平下调; 利用Real-time PCR检测后发现, Capan-2细胞在盐霉素处理前后*E-cadherin*基因mRNA的相对表达量分别为1.2140±0.0988 *vs* 3.7920±0.0733(t = 36.35, P<0.0001)而*Vimentin*基因mRNA的相对表达量分别为0.9998±0.0332 *vs* 0.2756±0.1250(t = 9.699, P = 0.0006), PANC-1细胞盐霉素处理前后*E-cadherin*基因mRNA的相对表达量分别为0.1210±0.1130 *vs* 0.579±0.2230(t = 3.173, P = 0.038)而*Vimentin*基因的mRNA相对表达量分别为3.9820±0.2670和1.6920±0.0130(t = 14.84, P = 0.0001)(图3).

3 讨论

肿瘤干细胞是导致肿瘤易复发及化疗耐药的重要原因[11], 而2008年Mani等[12]在正常乳腺导

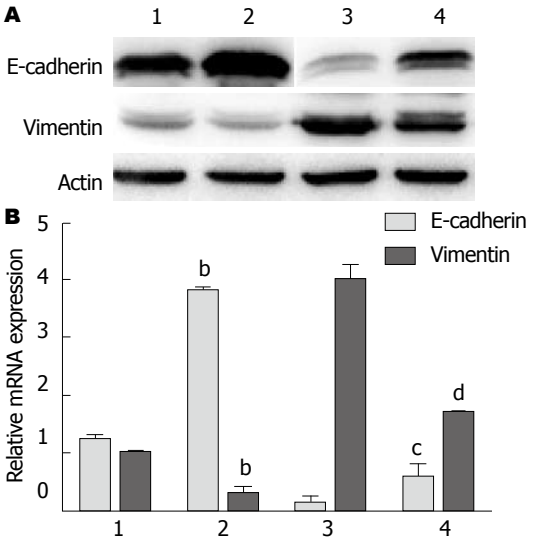


图 3 盐霉素对胰腺癌细胞EMT关键分子蛋白及mRNA水平的改变. A: Western bolt图; B: Real-time PCR检测EMT关键分子mRNA相对表达量. 1: Capan-2细胞DMSO处理组; 2: Capan-2细胞盐霉素处理组; 3: PANC-1细胞DMSO处理组; 4: PANC-1细胞盐霉素处理组. $^{b}P<0.01$ *vs* Capan-2细胞DMSO处理组; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$ *vs* PANC-1细胞DMSO处理组.

管上皮细胞及乳腺癌细胞中发现诱导细胞发生EMT后可使细胞获得干细胞的特性, 可见肿瘤干细胞特性与肿瘤细胞的侵袭转移关系密切[13]. 盐霉素作为一种抗生素对大多数革兰氏阳性菌及各种球虫有较强的抑制和杀灭作用, 过去常作为兽医领域治疗用药使用[14-16]. 然而自从2009年Gupta等[6]通过筛查16000中化学药物后发现盐霉素可以有效地杀死乳腺癌干细胞, 其抗癌效应是紫杉醇的100倍多, 其作为一种新型的抗癌药物是否能够应用于临床解决肿瘤复发转移这一难题一直以来值得人们不断深入研究探索. 本研究旨在探索盐霉素对胰腺癌细胞体外增殖及转移能力是否有抑制作用, 并进一步研究其可能的机制, 为今后的对抗胰腺癌提供新的思路.

本研究利用恶性程度及分化程度不同的胰腺癌细胞Capan-2及PANC-1细胞作为研究对象[17]. 利用CCK8检测后发现盐霉素可以抑制胰腺癌细胞的活力及增殖能力, 而且呈剂量依赖性, 其中IC_{50}分别为20及10 μmol/L. 此外, 本研究尚发现这两种细胞在盐霉素处理后迁徙能力也明显受到抑制, 与过去在肺癌、结直肠癌及血液系统肿瘤中的研究结果一致[18-20].

临床上胰腺癌多数患者并不是死于原发灶的浸润生长, 而是死于肿瘤的广泛远处转移[21-23]. EMT是导致肿瘤侵袭转移的重要原因之一, 并与肿瘤的化疗抗性存在密切的联系[24,25]. EMT的标记分子之一是介导细胞与细胞之间相互黏附的上皮标记黏附分子E-cadherin下调, 而间质标志分子包括Vimentin、Fibronectin及N-cadherin表达的上调[26-28]. 本课题组长期致力于胰腺癌EMT的机制研究, 过去我们曾经研究[29,30]并报道过补体反应基因-32(response gene to complement-32, *RGC-32*)参与TGF-β诱导的胰腺癌细胞的EMT过程, 以及中药成分姜黄素在胰腺癌中可以发挥抑制EMT的重要作用[31]. 本研究发现, 盐霉素作用后的胰腺癌细胞蛋白水平上, E-cadherin表达有所上调而Vimentin则下调, 说明盐霉素可能参与抑制胰腺癌的EMT的过程. 进一步行Real-time PCR检测mRNA水平的表达后发现, 无论是Capan-2细胞还是PANC-1细胞, 在盐霉素处理作用后*E-cadherin*及*Vimentin*基因mRNA水平的变化同蛋白水平变化一致且差异具有统计学意义. 因此我们认为, 盐霉素不仅在蛋白水平还可在mRNA水平抑制EMT关键分子的表达, 从而发挥抑制细胞体外迁徙能力的作用.

总之, 本研究结果表明盐霉素可以抑制胰腺癌细胞的增殖及迁徙能力, 并可能参与抑制EMT的发生过程, 而其具体的作用机制有待进一步的探索.

■应用要点

随着人们对盐霉素抑制肿瘤细胞的发生及侵袭转移作用机制研究的不断深入, 盐霉素有望成为新型、有效抗癌药物并降低肿瘤的复发率, 延长患者寿命并提高生存治疗.

4 参考文献

1 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]

2 Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008; 143: 75-183; discussion 183 [PMID: 18209156 DOI: 10.1001/archsurg.2007.17]

3 Li Y, Kong D, Ahmad A, Bao B, Sarkar FH. Pancreatic cancer stem cells: emerging target for designing novel therapy. *Cancer Lett* 2013; 338: 94-100 [PMID: 22445908 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.018]

4 Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 2144-2151 [PMID: 22981632 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.08.022]

5 Jeter CR, Badeaux M, Choy G, Chandra D, Patrawala L, Liu C, Calhoun-Davis T, Zaehres H, Daley GQ, Tang DG. Functional evidence that the self-renewal gene NANOG regulates human tumor development. *Stem Cells* 2009; 27: 993-1005 [PMID: 19415763 DOI: 10.1002/stem.29]

名词解释

上皮间质转化(EMT): 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, 在胚胎发育、慢性炎症及肿瘤转移中发挥了重要作用.

6 Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009; 138: 645-659 [PMID: 19682730 DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.034]

7 Antoszczak M, Huczyński A. Anticancer activity of polyether ionophore-salinomycin. *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 575-591 [PMID: 25553435]

8 Arafat K, Iratni R, Takahashi T, Parekh K, Al Dhaheri Y, Adrian TE, Attoub S. Inhibitory effects of salinomycin on cell survival, colony growth, migration, and invasion of human non-small cell lung cancer A549 and LNM35: Involvement of NAG-1. *PLoS One* 2013; 8: e66931 [PMID: 23805285 DOI: 10.1371/journal.pone.0066931]

9 Wang F, He L, Dai WQ, Xu YP, Wu D, Lin CL, Wu SM, Cheng P, Zhang Y, Shen M, Wang CF, Lu J, Zhou YQ, Xu XF, Xu L, Guo CY. Salinomycin inhibits proliferation and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *PLoS One* 2012; 7: e50638 [PMID: 23284640 DOI: 10.1371/journal.pone.0050638]

10 Calzolari A, Saulle E, De Angelis ML, Pasquini L, Boe A, Pelacchi F, Ricci-Vitiani L, Baiocchi M, Testa U. Salinomycin potentiates the cytotoxic effects of TRAIL on glioblastoma cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e94438 [PMID: 24740347 DOI: 10.1371/journal.pone.0094438]

11 Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-319 [PMID: 21386835 DOI: 10.1038/nm.2304]

12 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Brisken C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]

13 Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 2015; 16: 225-238 [PMID: 25748930 DOI: 10.1016/j.stem.2015.02.015]

14 Zhou S, Wang F, Wong ET, Fonkem E, Hsieh TC, Wu JM, Wu E. Salinomycin: a novel anti-cancer agent with known anti-coccidial activities. *Curr Med Chem* 2013; 20: 4095-4101 [PMID: 23931281]

15 D'Alessandro S, Corbett Y, Ilboudo DP, Misiano P, Dahiya N, Abay SM, Habluetzel A, Grande R, Gismondo MR, Dechering KJ, Koolen KM, Sauerwein RW, Taramelli D, Basilico N, Parapini S. Salinomycin and other ionophores as a new class of antimalarial drugs with transmission-blocking activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5135-5144 [PMID: 26055362 DOI: 10.1128/AAC.04332-14]

16 Lu D, Choi MY, Yu J, Castro JE, Kipps TJ, Carson DA. Salinomycin inhibits Wnt signaling and selectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13253-13257 [PMID: 21788521 DOI: 10.1073/pnas.1110431108]

17 Sipos B, Möser S, Kalthoff H, Török V, Löhr M, Klöppel G. A comprehensive characterization of pancreatic ductal carcinoma cell lines: towards the establishment of an in vitro research platform. *Virchows Arch* 2003; 442: 444-452 [PMID: 12692724 DOI: 10.1007/s00428-003-0784-4]

18 Fuchs D, Daniel V, Sadeghi M, Opelz G, Naujokat C. Salinomycin overcomes ABC transporter-mediated multidrug and apoptosis resistance in human leukemia stem cell-like KG-1a cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 1098-1104 [PMID: 20350531 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.138]

19 Wang Y. Effects of salinomycin on cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Med Chem* 2011; 7: 106-111 [PMID: 21222617]

20 Dong TT, Zhou HM, Wang LL, Feng B, Lv B, Zheng MH. Salinomycin selectively targets 'CD133+' cell subpopulations and decreases malignant traits in colorectal cancer lines. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1797-1804 [PMID: 21267784 DOI: 10.1245/s10434-011-1561-2]

21 沈孝陵, 张筱凤. 胰腺癌神经浸润的分子机制. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 136-139

22 Castellanos JA, Merchant NB, Nagathihalli NS. Emerging targets in pancreatic cancer: epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1261-1267 [PMID: 24049451 DOI: 10.2147/OTT.S34670]

23 Wang Z, Li Y, Ahmad A, Banerjee S, Azmi AS, Kong D, Sarkar FH. Pancreatic cancer: understanding and overcoming chemoresistance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 27-33 [PMID: 21102532 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.188]

24 Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, Maitra A, Bailey JM, McAllister F, Reichert M, Beatty GL, Rustgi AK, Vonderheide RH, Leach SD, Stanger BZ. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012; 148: 349-361 [PMID: 22265420 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.025]

25 Zhan HX, Xu JW, Wu D, Zhang TP, Hu SY. Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer Lett* 2015; 357: 429-437 [PMID: 25499079 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.004]

26 Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 10697-10711 [PMID: 25986923]

27 Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D, Kaller M, Horst D, Ziegler PK, Schwitalla S, Slotta-Huspenina J, Bader FG, Greten FR, Hermeking H. Corrigendum. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2015; 125: 1362 [PMID: 25729853 DOI: 10.1172/JCI81340]

28 Pang MF, Georgoudaki AM, Lambut L, Johansson J, Tabor V, Hagikura K, Jin Y, Jansson M, Alexander JS, Nelson CM, Jakobsson L, Betsholtz C, Sund M, Karlsson MC, Fuxe J. TGF-β1-induced EMT promotes targeted migration of breast cancer cells through the lymphatic system by the activation of CCR7/CCL21-mediated chemotaxis. *Oncogene* 2015 May 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25961925 DOI: 10.1038/onc.2015.133]

29 Zhu L, Qin H, Li PY, Xu SN, Pang HF, Zhao HZ, Li DM, Zhao Q. Response gene to complement-32 enhances metastatic phenotype by mediating transforming growth factor beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cell line BxPC-3. *J Exp Clin*

Cancer Res 2012; 31: 29 [PMID: 22458379 DOI: 10.1186/1756-9966-31-29]
30 朱亮, 赵慧贞, 庞慧芳, 覃华, 李德民, 黎培员, 赵秋. RGC-32和E-cadherin在胰腺癌中的表达及其临床病理学意义. 中华胰腺病杂志 2012; 12: 173-176
31 庞慧芳, 覃华, 赵秋, 许琮, 赵慧贞, 朱亮, 黎培员, 李德民. 姜黄素对胰腺癌细胞上皮间质转化的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2565-2571

同行评价
本文观察盐霉素对胰腺癌细胞株体外增殖和迁移能力的影响, 对探讨胰腺癌细胞侵袭和转移的分子机制, 有重要指导意义.

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)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3838

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3838-3845
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

瑞巴派特对大鼠非甾体类抗炎药相关性小肠损伤的保护作用及机制

刘晨晨, 段兆涛, 袁芳岑, 姜宗丹, 汪志兵, 杨小兵, 王劲松, 张振玉

背景资料

非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)以其良好的解热、镇痛、抗炎、抗风湿等疗效而广泛应用于临床. 近年来, 随着双气囊小肠镜和胶囊内镜技术的发展, 临床中发现长期服用NSAIDs的患者中小肠损伤的发生率并不比上消化道损伤的发生率低, 而且后果更严重. NSAIDs相关性小肠损伤的现象及其防治引起了临床医师的共同关注.

同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

刘晨晨, 段兆涛, 袁芳岑, 姜宗丹, 汪志兵, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006
杨小兵, 王劲松, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)病理科 江苏省南京市 210006
刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究.
南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK13103
作者贡献分布: 此课题由刘晨晨与张振玉设计; 研究操作过程由刘晨晨、段兆涛及袁芳岑共同完成; 论文撰写由刘晨晨完成; 资金提供、课题申请由张振玉完成; 数据分析由刘晨晨、姜宗丹及汪志兵完成; 病理及免疫组织化学染色操作由杨小兵与王劲松完成.
通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科. njzzy808@163.com
电话: 025-87726246
收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-07-13
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Protective effect of rabamipide on non-steroid anti-inflammatory drug induced enteropathy in rats

Chen-Chen Liu, Zhao-Tao Duan, Fang-Cen Yuan, Zong-Dan Jiang, Zhi-Bing Wang, Xiao-Bing Yang, Jin-Song Wang, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhao-Tao Duan, Fang-Cen Yuan, Zong-Dan Jiang, Zhi-Bing Wang, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Xiao-Bing Yang, Jin-Song Wang, Department of Pathology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Supported by: Nanjing Medical Technology Development Fund, No. YKK13103
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. njzzy808 @163.com

Received: 2015-06-25 Revised: 2015-07-13
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of rabamipide on non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) induced enteropathy in rats and the possible mechanism.

METHODS: Thirty male Sprague-Dawley rats were randomized into three groups: a control group, a diclofenac induced injury group, and a rabamipide pretreatment group. Intestinal injury was induced in rats of the diclofenac induced injury group and rabamipide pretreatment group by intragastric administration of diclofenac (7.5 mg/kg) once per day for continuous 4 d. The rabamipide pretreatment group was pretreated with rabamipide 100 mg/(kg•d) orally once daily 1 h before the administration of diclofenac. The control group received 0.9% NaCl by gavage during the same period. All the rats were sacrificed on the 4th day. Small intestinal injuries were assessed for histopathological damage and macroscopic injury and recorded as corresponding scores. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the distribution and expression of intestinal epithelial tight junction protein occludin. The expression of ERK, p38, phosphorylated ERK (p-ERK) and phosphorylated p38 (p-p38) was determined by Western blot.

RESULTS: Compared with the control group, histopathological and macroscopic scores of intestinal damage were significantly increased

in the diclofenac induced injury group ($P < 0.05$). Intestinal damage scores in the rabamipide pretreatment group were significantly decreased compared with those in the diclofenac induced injury group ($P < 0.05$). Compared with the control group, expression of occludin in the diclofenac induced injury group was decreased significantly ($P < 0.05$), while that in the rabamipide pretreatment group increased significantly compared with the diclofenac induced injury group ($P < 0.05$). Significant activation of ERK and p38 was seen in the diclofenac induced injury group compared with the control group ($P < 0.05$), and pretreatment with rabamipide significantly inhibited the activation of ERK and p38 compared with the diclofenac induced injury group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Rabamipide has a protective effect on NSAID induced enteropathy in rats, probably by increasing the expression of occludin protein and inhibiting the activation of ERK as well as p38 signaling pathways.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rabamipide; NSAID induced enteropathy; Occludin; MAPKs signal pathway

Liu CC, Duan ZT, Yuan FC, Jiang ZD, Wang ZB, Yang XB, Wang JS, Zhang ZY. Protective effect of rabamipide on non-steroid anti-inflammatory drug induced enteropathy in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3838-3845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3838.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3838

摘要

目的: 探讨瑞巴派特对大鼠非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性小肠损伤的保护作用及可能的机制.

方法: 将30只健康♂SD大鼠随机分为阴性对照组、双氯芬酸损伤组、瑞巴派特保护组, 每组10只. 通过应用双氯芬酸7.5 mg/(kg•d)灌胃, 1次/d、连续4 d的方法制作大鼠NSAIDs相关性小肠损伤模型. 瑞巴派特保护组在每次造模前1 h用100 mg/(kg•d)瑞巴派特对大鼠进行灌胃预处理, 连续4 d. 阴性对照组应用等量的生理盐水灌胃, 实验第4天, 处死所有大鼠, 对其小肠损伤情况进行大体及病理观察并评分, 采用免疫组织化学方法检测小肠黏膜中Occludin蛋白的表达和分布, 采用Western blot方法检测小肠组织中Occludin蛋白、ERK、p38和磷酸化ERK(p-ERK)、磷酸化p38(p-p38)蛋白表达水平.

结果: 损伤组大鼠小肠大体和病理损伤评分均高于对照组($P<0.05$), 瑞巴派特组大鼠小肠大体和病理损伤评分均低于损伤组($P<0.05$); Occludin蛋白在损伤组中表达水平较对照组明显降低($P<0.05$), 而在瑞巴派特处理组中的表达水平较损伤组增高($P<0.05$); 与对照组相比, 损伤组中p-ERK蛋白和p-p38表达水平增高($P<0.05$), 而瑞巴派特处理中的表达水平较损伤组降低($P<0.05$).

结论: 瑞巴派特对大鼠NSAIDs相关性小肠损伤有一定的保护作用, 其机制可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路中ERK和p38蛋白的磷酸化, 上调小肠黏膜中紧密连接Occludin蛋白表达, 从而改善小肠黏膜屏障功能.

© 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; 非甾体类抗炎药相关性小肠损伤; Occludin; MAPKs信号通路

核心提示: 研究显示瑞巴派特对非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性小肠损伤有一定的保护作用, 但其机制尚不明确. 本研究显示: 瑞巴派特对双氯芬酸引起的小肠损伤的保护作用至少部分是通过抑制细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶通路(ERK/MAPK)和p38/MAPK信号通路的磷酸化、上调紧密连接蛋白Occludin而实现的.

刘晨晨, 段兆涛, 袁芳岑, 姜宗丹, 汪志兵, 杨小兵, 王劲松, 张振玉. 瑞巴派特对大鼠非甾体类抗炎药相关性小肠损伤的保护作用及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3838-3845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3838.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3838

研发前沿

近年来, NSAIDs相关性小肠损伤及其可能引起不良临床后果引起了临床医师的共同关注. 目前这种小肠损伤的机制尚不明确, 临床中出现这种小肠损伤后除了停用NSAIDs药物之外尚缺乏有效的治疗措施. 寻找防治NSAIDs相关性小肠损伤的有效药物迫在眉睫.

0 引言

自1898年阿司匹林首次合成以来, 非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)以其良好的解热、镇痛、抗炎、抗风湿、抗血小板等功效而一直广泛用于临床. 世界范围内每天约有3000万人在使用NSAIDs, 每天的药费约20亿美元[1,2]. 尽管NSAIDs有着悠久的历史和良好的疗效, 但其不良反应是伴

相关报道
Niwa和Fujimori的临床研究均发现瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤有一定的防治效果. Wallace等的研究提示质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)对NSAIDs引起的上消化道损伤有良好的防治效果, 但对NSAIDs相关性小肠损伤效果不明显, 而且可引起肠道菌群失调而加重小肠损伤.

随NSAIDs难以避开的话题[3-6], 尤其是随着双气囊小肠镜和胶囊内镜技术的发展, 临床中发现长期服用NSAIDs的患者中小肠损伤的发生率并不低[7,8], Graham等[9]报道了长期服用NSAIDs的人群中小肠损伤的发生率是70%. 一些NSAIDs相关性小肠损伤诸如穿孔、溃疡、出血等往往是致命的, 可引起严重的临床后果[3-6]. 但目前NSAIDs相关性小肠损伤的机制尚不明确, 临床中尚缺乏有效防治NSAIDs相关性小肠损伤的药物. Fujimori等[10]与Niwa等[11]在临床研究中发现瑞巴派特对双氯芬酸引起的小肠损伤有一定的保护作用, 但具体机制未明. 本实验通过给以NSAIDs相关性肠损伤模型大鼠瑞巴派特进行干预, 旨在研究瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤中大鼠紧密连接蛋白Occludin表达的影响, 并探讨其可能的机制, 为临床有效治疗NSAIDs相关性小肠损伤提供一定的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级2月龄♂健康SD大鼠30只, 体质量为180-200 g[南京医科大学附属南京医院动物实验中心提供, 许可证号为SYXK(苏)2009-0015]. 双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊(商品名: 戴芬, 产品批号91184)购自德国Temmler Werke GmnH公司. 瑞巴派特购自湖北康宝泰精细化工有限公司(批号: 1206002). 两种药物均溶于生理盐水中, 经过超声乳化后制成悬浊液. β-actin、ERK、p-38、磷酸化ERK(p-ERK)、磷酸化p38(p-p38)、Occludin抗体购自Cell signal公司.

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 将30只大鼠随机分为3组, 每组10只; 即阴性对照组、双氯芬酸损伤组、瑞巴派特保护组.

1.2.2 造模: 大鼠适应性观察1 wk后开始造模, 每次灌胃前禁食不禁水12 h, 灌胃剂量约2 mL/100 g. 双氯芬酸剂量7.5 mg/(kg•d), 瑞巴派特剂量100 mg/(kg•d); 损伤组给予双氯芬酸灌胃; 瑞巴派特保护组先给予瑞巴派特灌胃, 1 h后再给以双氯芬酸灌胃; 阴性对照组大鼠给予相同剂量0.9%NaCl溶液灌胃; 1次/d, 持续4 d. 造模期间大鼠正常饮食饮水, 末次灌胃后大鼠禁食不禁水18 h, 在10%水合氯醛(剂量约0.35 mL/100 g)腹腔麻醉下取材并处死.

1.2.3 标本处理: 大鼠麻醉后仰卧位固定, 沿着腹中线切开腹壁, 逐层分离腹腔组织, 打开腹腔后观察腹腔情况, 分离肠系膜, 距回盲瓣15 cm处切取回肠肠段2 cm, 用冷PBS缓冲液冲洗干净内容物后拍照, 按文献报道的方法记录小肠黏膜损伤情况. 然后, 40 g/L甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋切片, HE染色, 显微镜下观察组织学改变; 取距回盲瓣20 cm处肠段, -80 ℃保存待用; 将剩余小肠肠腔剪开, 观察小肠大体损伤情况.

1.2.4 小肠黏膜大体评分: 沿肠系膜对侧切开小肠, 用冷PBS缓冲液漂洗3遍, 在解剖显微镜(10×)进行小肠黏膜损伤大体评分, 按照修改后的Reuter方法进行小肠损伤情况评分: 未见明显损伤, 0分; 局灶性充血, 但未见溃疡形成, 1分; 有溃疡形成, 但无充血及肠管增厚, 2分; 溃疡形成伴有炎症反应(1处)为3分; 溃疡形成伴炎症反应(2处及2处以上), 4分; 主要病变部位长度在1-2 cm之间, 5分; 主要病变部位长度>2 cm, 6分; 肠管出现轻度粘连(容易解除的粘连), 计分增加1分; 出现明显粘连, 计分增加2分.

1.2.5 小肠黏膜组织学评分: 采用Chiu氏6级评分法评定小肠黏膜损伤程度: 小肠黏膜绒毛正常, 0分; 绒毛顶端上皮下出现囊状间隙, 并伴有毛细血管充血, 1分; 上皮下间隙扩大, 固有层中度水肿, 中央乳糜管扩张, 2分; 固有层明显水肿, 小肠黏膜上皮层细胞变性、坏死, 少数绒毛顶端脱落, 3分; 上皮细胞层变性坏死、脱落, 部分绒毛脱落, 固有层裸露, 毛细血管扩张、充血, 4分; 绒毛脱落, 固有层崩解, 出血或溃疡形成, 5分. 光镜下每个样本随机计数20个视野.

1.2.6 组织学观察: 小肠组织用4%甲醛固定24 h, 脱水, 透明, 石蜡包埋, 切片, HE染色, 光学显微镜下观察.

1.2.7 Occludin免疫组织化学染色: 采用Envision法, 石蜡切片脱蜡至水, 蛋白酶E 37 ℃ 10 min消化, PBS冲洗, 加Occludin抗体4 ℃过夜, PBS冲洗, 加Envision二抗37 ℃ 30 min, PBS冲洗, DAB显色, 镜下控制显色时间, 苏木精复染, 脱水, 透明, 树胶封片. 染色结果的判断参照Brown等[12]的方法并稍作修改, 在200倍镜下观察5个视野, 每个视野随机观察100个细胞; 细胞染色强度评分: 无着色0分; 淡黄色1分; 棕黄色2分; 棕褐色3分. 染色细胞阳性数:

<5个/视野0分; 5-25个/视野1分; 26-50个/视野2分; >50个/视野3分. 根据染色强度或阳性细胞数确定表达强度, 阴性(-)0分; 弱阳性(+)1-3分; 中度阳性(++)4-5分; 强阳性(+++)6分.

1.2.8 Western blot检测: 取约100 mg小肠黏膜组织, 加蛋白裂解液4 ℃裂解, 离心后取上清液, 加蛋白上样缓冲液, 煮沸5 min, 进行SDS-PAGE, 转膜, 封闭后分别加Occludin、p38、ERK、磷酸化ERK(p-ERK)、磷酸化p38(p-p38)、β-actin的一抗, 4 ℃过夜, 加辣根过氧化物酶标记的二抗, 孵育后用增强化学发光法显色, 摄片, 使用Image J 1. 44p软件分析目的蛋白条带灰度值与内参β-actin条带灰度值的比值, 作为目的蛋白的相对表达量.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析, 实验数据用mean±SD表示, 多组间比较采用One-way ANOVA分析, 两组间比较采用*t*检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大体观察 双氯芬酸损伤组大鼠死亡1只, 解剖后发现肠管穿孔, 腹腔粘连严重. 阴性对照组、瑞巴派特保护组均无大鼠死亡, 阴性对照组大鼠小肠组织未见明显损伤; 双氯芬酸损伤组小肠损伤较重, 腹腔内见肠管粘连, 伴肠壁增厚、充血水肿和扩张, 小肠黏膜可见多处散发充血、糜烂及溃疡灶, 可见穿孔; 瑞巴派特保护组大体情况明显好转, 肠管粘连及水肿不明显, 可见黏膜轻微红肿、散在糜烂点及小溃疡. 与对照组相比, 损伤组大体评分明显升高(大体评分: 5.3分±2.0分, $P<0.01$)(图1); 给予瑞巴派特处理后, 大体评分明显降低(大体评分: 2.5分±1.1分, $P<0.05$)(图1).

2.2 小肠组织学变化 阴性对照组大鼠小肠黏膜上皮结构完整, 腺体排列紧密, 形态正常, 未见溃疡及糜烂等损伤; 双氯芬酸损伤组小肠绒毛结构消失, 可见坏死、糜烂及多处溃疡形成, 固有层内可见大量炎性细胞浸润, 黏膜上皮结构损伤明显, 部分完全破坏; 瑞巴派特保护组大鼠小肠损伤较轻, 未见穿孔, 可见黏膜少量充血, 偶见溃疡及散在糜烂点, 黏膜上皮结构基本完整. 与对照组相比, 损伤组病理学评分明显升高(镜下评分: 5.2分±1.9分)($P<0.01$)(图2); 给予瑞巴派特处理后, 大体评分明显降低(镜下评分: 2.6分±1.0分)($P<0.05$)(图2).

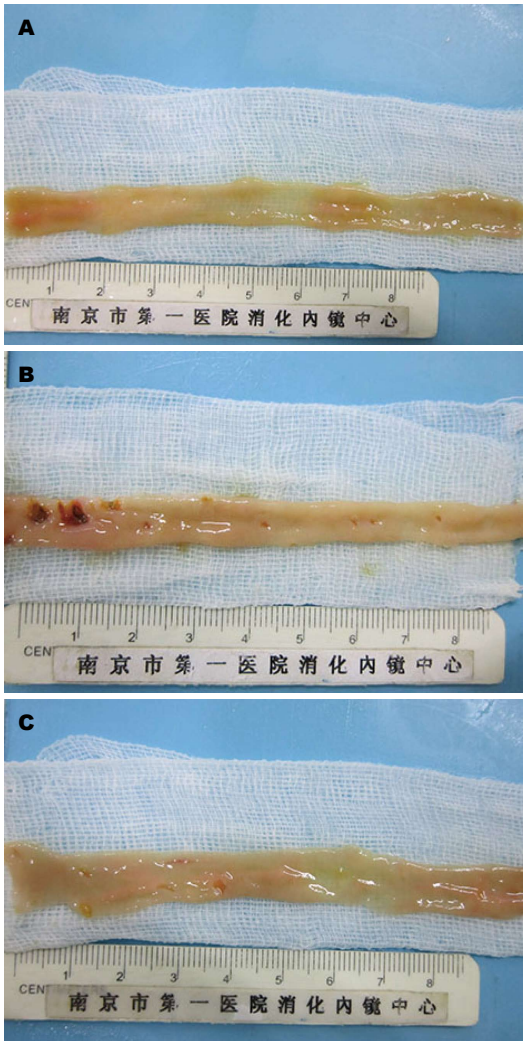


图 1 各组大鼠小肠黏膜大体形态. A: 阴性对照组; B: 双氯芬酸损伤组; C: 瑞巴派特保护组.

2.3 Occludin蛋白免疫组织化学染色 根据免疫组织化学的结果, 阴性对照组中Occludin蛋白主要分布在小肠黏膜上皮细胞膜中, 呈表达较强的棕褐色信号, 强阳性表达率为60%(6/10), 表达评分为5.2分±1.1分; 损伤组Occludin蛋白表达明显减弱, 呈较低表达, 强阳性率为11.1%(1/9), 表达评分为2.8分±1.8分; 瑞巴派特保护组可见Occludin蛋白的棕色信号表达较损伤组高, 强阳性率为40%(4/10), 表达评分为4.9分±1.1分. 与阴性对照组相比, 双氯芬酸损伤组Occludin表达明显减少($P<0.01$)(图3); 与双氯芬酸损伤组相比, 瑞巴派特保护组Occludin表达明显增加($P<0.01$)(图3).

2.4 Western blot检测小肠组织中Occludin等蛋白的表达水平 损伤组大鼠小肠组织中Occludin的表达明显低于对照组($P<0.05$), 而瑞

创新盘点

本文通过动物实验证实了瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤有一定的保护作用, 并探究了这种保护作用与紧密连接蛋白Occludin以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的可能关系, 为阐明瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤保护作用的机制提供了一定的线索.

应用要点

NSAIDs相关性小肠损伤是临床中常见的现象, 而目前尚缺乏有效的治疗措施. 临床研究提示瑞巴派特对这种肠道损伤有一定的治疗作用, 但机制未明. 本研究通过动物实验初步探讨了其可能的机制, 为临床用药提供了一定的理论依据.

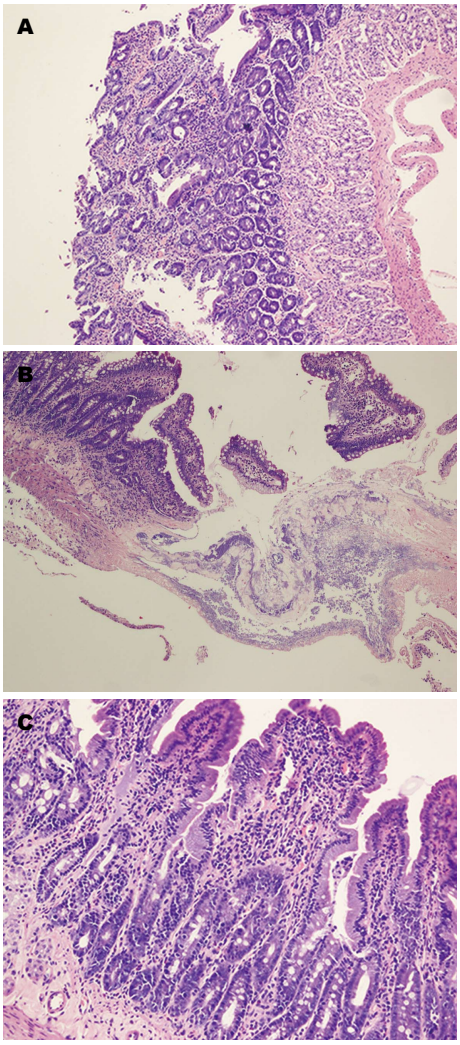


图 2　各组大鼠小肠黏膜镜下形态(HE×100). A: 阴性对照组; B: 双氯芬酸损伤组; C: 瑞巴派特保护组.

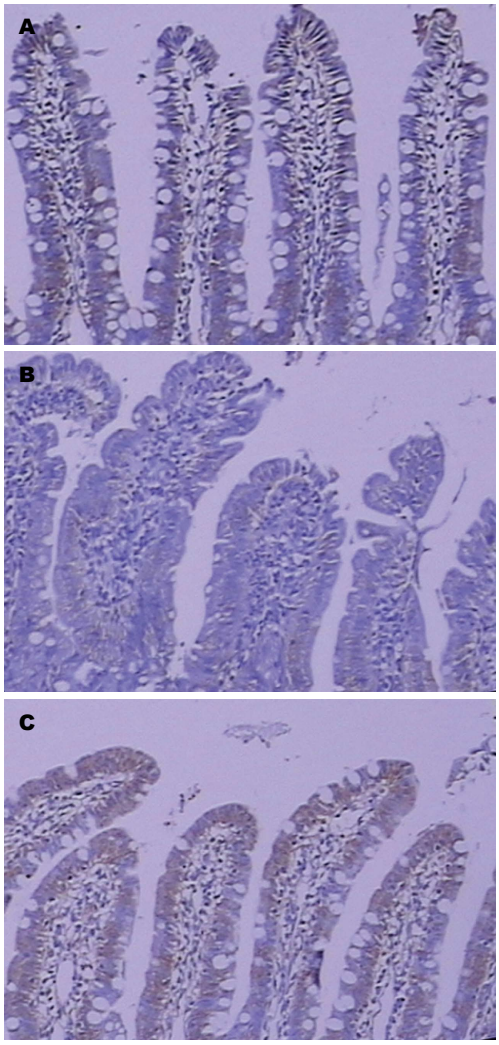


图 3　各组小肠组织Occludin蛋白免疫组织化学染色表达水平(×100). A: 阴性对照组; B: 双氯芬酸损伤组; C: 瑞巴派特保护组.

巴派特保护组Occludin蛋白的表达高于损伤组(P<0.05)(图4); ERK和p38在对照组、损伤组和瑞巴派特保护组的表达水平无明显差异(任何两组比较均P>0.05); 损伤组中p-ERK和p-p38蛋白的表达明显高于对照组(均P<0.05), 而瑞巴派特处理组p-ERK和p-p38蛋白的表达低于损伤组(均P<0.05)(图4).

3 讨论

NSAIDs是治疗多种疾病的基础用药, 在世界范围内有着广泛的应用, 但长期服用NSAIDs而引起胃肠道损伤是临床上常见的现象[13]. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)对NSAIDs相关胃黏膜损伤有良好的防治作用[14], 但对NSAIDs相关性小肠损伤的防治效果甚微[15,16], 有研究[17]结果显示PPI可能通过引起肠道菌群紊乱而加重NSAIDs相关性小肠损伤. NSAIDs相关性肠病早期临床表现不明显, 但长期应用NSAIDs引起的出血、蛋白丢失、狭窄、穿孔等并发症可能会引起严重的临床后果[3-6]. 虽然选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布只引起轻微的小肠损伤, 但长期服用选择性COX-2抑制剂可以增加心血管不良事件的发生率, 所以临床上仍倾向于给患者选择传统NSAIDs[18]. 目前NSAIDs相关性小肠损伤的机制尚不明确, 临床中出现这种小肠损伤后除了停用NSAIDs药物之外尚缺乏有效的治疗措施; 而许多患者由于基础疾病的原因停用NSAIDs药物又有一定的风险, 因此寻找有效的防治NSAIDs相关性小肠损伤的药物迫在眉睫.

瑞巴派特是常用的胃黏膜保护剂, 首先由日本合成, 在临床中常与抑酸剂联用治疗胃溃

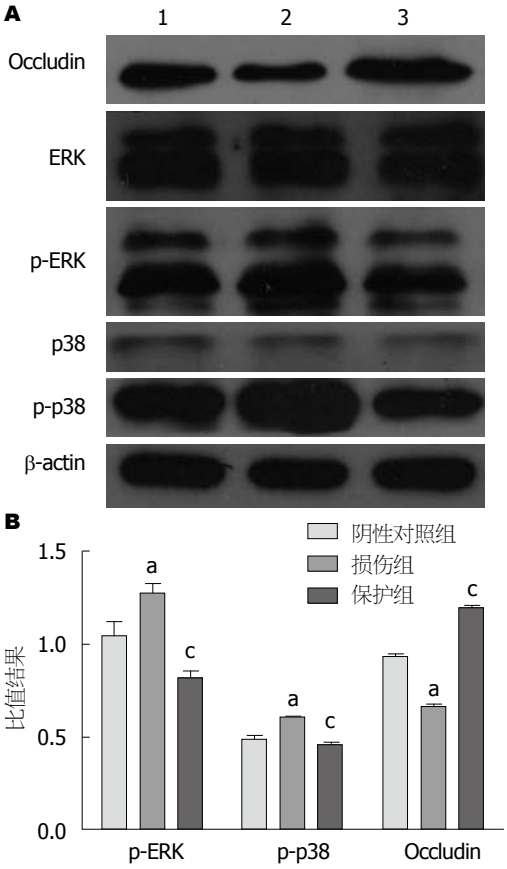


图 4 各组表达水平. A: Western blot检测; B: 蛋白相对表达量. 1: 阴性对照组; 2: 双氯芬酸损伤组; 3: 瑞巴派特保护组. $^aP<0.05$ *vs* 阴性对照组; $^cP<0.05$ *vs* 双氯芬酸损伤组.

疡、十二指肠溃疡和胃炎等. 瑞巴派特主要通过降低超氧化物产量、抑制髓过氧化物酶的活性等而产生作用, 可增加黏液分泌、刺激前列腺素的产生, 具有抗炎、清除氧自由基的作用[19]. 有研究[10,11]显示, 瑞巴派特可以防治双氯芬酸引起的小肠黏膜损伤, 对肠黏膜的炎症有一定的抑制作用. 因此, 明确瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤的保护作用及机制对临床中有效防治NSAIDs相关性小肠损伤有一定的指导意义.

本研究参考了陈汉卿等[20]的造模方法, 以双氯芬酸制造大鼠NSAIDs相关性小肠损伤模型, 实验过程中仅损伤组中1只大鼠意外死亡, 解剖后可见小肠损伤严重, 其余大鼠均成活. 实验结果显示, 与损伤组大鼠相比, 瑞巴派特保护组大鼠小肠的大体和病理损伤均明显减轻(二者均$P<0.05$). 因此, 我们认为瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤有一定的保护作用.

Occludin蛋白是紧密连接的重要组成部分, 对维持肠黏膜屏障的功能有重要作用; 在肠黏膜上皮中, 当Occludin蛋白表达减少时, 肠黏膜通透性增高、屏障功能减弱, 从而引起小肠黏膜损伤[21]. 细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶通路(ERK/MAPK)是经典的细胞信号转导途径, ERK/MAPK信号通路的激活参与了NSAIDs相关性胃肠道损伤的过程[22,23]. p38/MAPK是多条信号途径的交汇点和共同通路, 在生理条件下呈现低表达, 而在应激和损伤刺激等条件下发生磷酸化而激活, 在应激和炎症反应调控中具有重要作用. 有研究[24,25]发现, ERK信号通路对包括Occludin在内的多种紧密连接蛋白的表达有重要的调节作用, ERK蛋白能够通过自身磷酸化过程调控Occludin蛋白的表达, 进而影响黏膜屏障功能. 有研究[26]证实p38/MAPK对消化系上皮增生、分化、凋亡有重要的调节作用. 研究[27]显示, 阿司匹林可呈剂量和时间依赖性地抑制肠上皮细胞的增殖、损伤肠上皮细胞紧密连接. 本实验中, 在应用双氯芬酸造模后, 大鼠小肠组织中紧密连接蛋白Occludin表达量明显下降, 而瑞巴派特保护组中Occludin表达量较损伤组明显上调; 在本实验中, 与损伤组大鼠相比, 瑞巴派特保护组大鼠小肠的大体和病理损伤均明显减轻(二者均$P<0.05$). 由此, 可以得出瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤的保护作用至少部分与上调小肠黏膜中紧密连接蛋白Occludin的表达有关. ERK蛋白和p38蛋白在损伤组磷酸化程度明显增加, 而瑞巴派特保护组磷酸化程度较损伤组明显减低; ERK/MAPK和p38/MAPK信号通路均参与了瑞巴派特对大鼠小肠黏膜的保护作用. 因此, 瑞巴派特对大鼠小肠黏膜保护作用至少部分是通过抑制ERK/MAPK和p38/MAPK信号通路的磷酸化、上调紧密连接蛋白Occludin的表达而实现的.

总之, 瑞巴派特对大鼠NSAIDs相关性小肠损伤有一定的保护作用; 其机制可能是: (1)通过抑制双氯芬酸引起的ERK/MAPK的磷酸化、上调紧密连接蛋白Occludin的表达, 增强了小肠上皮黏膜屏障功能; (2)通过抑制双氯芬酸引起的p38/MAPK的磷酸化, 减轻了双氯芬酸对小肠黏膜上皮细胞的促凋亡等损伤作用, 进而起到保护肠黏膜、促进损伤修复的作用.

名词解释

紧密连接: 是上皮细胞之间的一种重要的连接复合体, 由跨膜蛋白家族、膜周蛋白家族等构成, 对细胞旁通透屏障和细胞极性的维持有重要作用; 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK): 由一组能被不同的细胞外刺激, 如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶组成, 是信号从细胞表面到核内的重要传递者, 对细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程有重要的调节作用.

4 参考文献

1 O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*

同行评价

本文探究了瑞巴派特对NSAIDs相关性小肠损伤的保护作用与紧密连接蛋白Occludin以及MAPK信号通路的可能关系，研究构思及科研意识可以.

1985; 12: 13-20 [PMID: 3981496]

2 Baltoyiannis G, Christodoulos N, Mitsis M, Stephanou D, Ioannou H, Nousias V, Kappas AM. A comparative experimental study of the effects of diclofenac and ketoprofen on the small-bowel mucosa of canines. *Res Exp Med* (Berl) 2001; 200: 125-135 [PMID: 11271513 DOI: 10.1007/BF03220020]

3 Hatazawa R, Ohno R, Tanigami M, Tanaka A, Takeuchi K. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isozymes in healing of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 691-699 [PMID: 16699067 DOI: 10.1124/jpet.106.103994]

4 Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-754 [PMID: 1501650 DOI: 10.1056/NEJM199209103271101]

5 Rimbaş M, Marinescu M, Voiosu MR, Băicuş CR, Caraiola S, Nicolau A, Niţescu D, Badea GC, Pârvu MI. NSAID-induced deleterious effects on the proximal and mid small bowel in seronegative spondyloarthropathy patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1030-1035 [PMID: 21448355 DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1030]

6 Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-888 [PMID: 19568687 DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2]

7 Sidhu R, Sanders DS, McAlindon ME, Kapur K. Capsule endoscopy for the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: United Kingdom pilot data. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 1035 [PMID: 17140929 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.007]

8 Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1040-1045 [PMID: 17625980 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.04.031]

9 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00603-2]

10 Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2011; 46: 57-64 [PMID: 20924615 DOI: 10.1007/s00535-010-0332-3]

11 Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008; 43: 270-276 [PMID: 18458842 DOI: 10.1007/s00535-007-2155-4]

12 Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 2979-2985 [PMID: 8221565 DOI: 10.1002/1097-0142(19931115)72: 10<2979: : AID-CNCR2820721020>3.0.CO;2-X]

13 安敏, 张振玉. 非甾体类抗炎药相关性肠病. 世界华人消化杂志 2009; 17: 174-180

14 Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-710 [PMID: 16494585 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x]

15 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178 [PMID: 15887101 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.020]

16 Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141 [PMID: 15704047 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6]

17 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322, 1322.e1-e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]

18 Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959 [PMID: 11509060 DOI: 10.1001/jama.286.8.954]

19 Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T, Sakurai K, Yamasaki K, Uchida M, Kondo M. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 117-123 [PMID: 7896165 DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6]

20 陈汉卿, 吕宾, 陈鸣艳, 张烁. 质子泵抑制剂对双氯酚酸诱导小肠黏膜损伤保护机制研究. 中华消化杂志 2011; 31: 750-756

21 Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 2003; 52: 439-451 [PMID: 12584232 DOI: 10.1136/gut.52.3.439]

22 Pan MR, Chang HC, Hung WC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress the ERK signaling pathway via block of Ras/c-Raf interaction and activation of MAP kinase phosphatases. *Cell Signal* 2008; 20: 1134-1141 [PMID: 18374541 DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.02.004]

23 Samak G, Aggarwal S, Rao RK. ERK is involved in EGF-mediated protection of tight junctions, but not adherens junctions, in acetaldehyde-treated Caco-2 cell monolayers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G50-G59 [PMID: 21474650 DOI: 10.1152/ajpgi.00494.2010]

24 Basuroy S, Seth A, Elias B, Naren AP, Rao R. MAPK interacts with occludin and mediates EGF-induced prevention of tight junction disruption by hydrogen peroxide. *Biochem J* 2006; 393: 69-77

[PMID: 16134968 DOI: 10.1042/BJ20050959]
25 Yang R, Harada T, Li J, Uchiyama T, Han Y, Englert JA, Fink MP. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism. *Intensive Care Med* 2005; 31: 709-717 [PMID: 15782315 DOI: 10.1007/s00134-005-2601-9]
26 Wang H, Sun Y, Liu S, Yu H, Li W, Zeng J, Chen C, Jia J. Upregulation of progranulin by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells via p38MAPK and MEK1/2 signaling pathway: role in epithelial cell proliferation and migration. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63: 82-92 [PMID: 21707777 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00833.x]
27 安敏, 张振玉. 阿司匹林对肠上皮细胞的损伤作用及机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1355-1358

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”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3846

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3846-3859
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

基础研究 BASIC RESEARCH

干扰和过表达热休克转录因子2对肠上皮细胞凋亡和迁移的影响

杨 刚, 牛俊坤, 李小玉, 张峰睿, 缪应雷

背景资料
近年来黏膜愈合被提出作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗的新目标. 本研究团队于前期研究通过多项实验已经证实溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者无论在基因, 还是血清、肠道黏膜的蛋白质表达水平均可发现热休克转录因子2(heat shock transcription factor 2, HSF2)表达上调, 提示HSF2参与了UC的发生发展过程, 能间接反映炎症程度, HSF2表达量可作为判断UC病情严重程度及治疗疗效的指标之一, 但其与肠上皮细胞增殖、凋亡、黏膜修复中的作用表达的相关性仍有待研究.

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

杨刚, 牛俊坤, 李小玉, 张峰睿, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
缪应雷, 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032
杨刚, 在读博士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074
云南省科技厅-昆明医学院联合专项基金资助项目, Nos. 2011FB183, 2007C0010R
云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215
云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021
作者贡献分布: 杨刚与牛俊坤对此文所作贡献均等; 此课题由缪应雷设计; 科研经费由缪应雷提供; 实验操作由杨刚与牛俊坤完成; 数据分析由李小玉与张峰睿完成; 本论文写作由杨刚与牛俊坤完成.
通讯作者: 缪应雷, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-65324888
收稿日期: 2015-05-24 修回日期: 2015-07-13
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Effect of knockdown or overexpression of heat shock transcription factor 2 on apoptosis and migration of human colonic epithelial cells

Gang Yang, Jun-Kun Niu, Xiao-Yu Li, Feng-Rui Zhang, Ying-Lei Miao

Gang Yang, Jun-Kun Niu, Xiao-Yu Li, Feng-Rui Zhang, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Joint Special Foundation of Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical College, Nos. 2011FB183 and 2007C0010R; Medical Academic Leader Fund of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development Science and Technology Project of Yunnan Province, No. 2013CA021
Correspondence to: Ying-Lei Miao, Professor, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com
Received: 2015-05-24 Revised: 2015-07-13
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To explore the role of heat shock transcription factor 2 (HSF2) in cell apoptosis and migration in human colonic epithelial cell line HT-29 by means of interference and overexpression.

METHODS: Apoptosis of HT-29 cells was induced by incubation with sodium butyrate (SB) for different durations. Cytotoxicity was estimated by MTT assay, and the cell cycle and apoptosis were observed by flow cytometry to choose the optimal time and concentration of SB. HT-29 cells were then transfected with HSF2 siRNA or a lentiviral vector (Ubi-MCS-3FLAG-SV40-EGFP). The overexpression or knockdown of HSF2 was detected by Leica DMIRB and Western blot. After transfection, cell migration ability was measured by wound healing assay and Transwell assay. Apoptosis of HT-29 cells was induced with SB after transfection, cell proliferation was studied by MTT assay, and cell cycle and apoptosis were observed by flow cytometry.

RESULTS: Compared with the negative control (NC) group, SB at 2.5, 5.0, or 10 mmol/L could significantly cause growth inhibition after 48 h

of incubation ($P < 0.01$), and the effect was time- and dose-dependent. The apoptosis rate was significantly higher in the SB treated groups (1.25, 2.5, 5.0, or 10 mmol/L for 48 h) than in the NC group (51.588% ± 5.110%, 77.732% ± 2.746%, 90.115% ± 1.438%, 94.247% ± 1.243% *vs* 0.548% ± 0.113%, $P < 0.01$). When the SB concentration was > 2.5 mmol/L, the apoptosis rate increased significantly ($P < 0.01$). When treated with 1.25 mmol/L SB for 48 h, the percentage of cells in G_0/G_1 phase cell did not show a significant difference compared with the NC group; when the concentration was > 2.5 mmol/L (5.0 or 10.0 mmol/L), SB could induce G_1/G_0 arrest ($P < 0.01$). After lentiviral transfection, a large number of HT-29 cells with green fluorescence was observed by Leica DMIRB (transfection efficiency > 80%). Lentiviral transfection of siRNA could effectively inhibit expression of HSF2, while lentiviral transfection of Ubi-MCS-3FLAG-SV40-EGFP induced overexpression of HSF2. HSF2 overexpression significantly increased cell proliferation and migration compared with the empty vector treated group ($P < 0.05$), while HSF2 knockdown significantly inhibited the proliferation and migration of HT-29 cells compared with the negative siRNA group ($P < 0.05$). HSF2 overexpression or knockdown had no significant impact on cell cycle distribution. HSF2 overexpression significantly decreased cell apoptosis rate ($P < 0.05$), while HSF2 knockdown significantly increased cell apoptosis rate ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HSF2 might be a protective factor for epithelial cell apoptosis. HSF2 achieves the effects of cell protection possibly through the cell cycle regulation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Heat shock transcription factor 2; RNA interference; Overexpression; HT-29; Apoptosis; Migration

Yang G, Niu JK, Li XY, Zhang FR, Miao YL. Effect of knockdown or overexpression of heat shock transcription factor 2 on apoptosis and migration of human colonic epithelial cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3846-3859 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3846.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3846

摘要

目的: 通过慢病毒载体介导的RNA干扰技术过表达和干扰肠上皮细胞热休克转录因子2(heat shock transcription factor 2, HSF2)表达, 研究不同HSF2水平对肠上皮细胞凋亡和迁移的影响.

方法: (1)选取HT-29(人结肠癌细胞株)作为研究材料, 丁酸钠(设置不同时间点/浓度)诱导细胞凋亡, MTT法检测细胞增殖活性, 流式细胞仪检测细胞凋亡、周期. 按实验结果选取最佳丁酸钠浓度及时间位点; (2)慢病毒载体介导的RNA干扰技术过表达和干扰结肠上皮细胞HSF2表达; 用倒置荧光显微镜、Western blot法检测目的基因在细胞中的转染效率; (3)细胞迁移实验(划痕法/Transwell小室)检测过表达和干扰HSF2后细胞迁移能力的改变; (4)经过表达和干扰HSF2后的细胞, 给予丁酸钠诱导凋亡, MTT法检测细胞增殖活性, 流式细胞仪检测细胞凋亡率、细胞周期.

结果: (1)MTT实验结果显示: 阴性对照组(NC组)的HT-29细胞增殖活性在实验观察期间(0-96 h)不断升高, 48 h后, 实验组的细胞对4个丁酸钠浓度组均表现出明显的生长抑制, 相对于NC组之间差异具有统计学意义(P<0.01), 故丁酸钠对HT-29细胞的生长抑制作用呈浓度、时间依赖性. 流式细胞仪检测细胞凋亡率结果显示: NC组有少量凋亡, 总凋亡率为0.548%±0.113%, 而实验组经4个不同浓度丁酸钠处理48 h后, 总凋亡率分别为51.588%±5.110%、77.732%±2.746%、90.115%±1.438%、94.247%±1.243%, 与NC组之间差异具有统计学意义(P<0.01). 而当丁酸钠浓度>2.5 mmol/L, 凋亡率较1.25 mmol/L明显上升. 细胞周期检测结果显示: 与NC相比, 1.25 mmol/L丁酸钠处理HT-29细胞48 h, G_0/G_1期HT-29细胞未显示出明显差异(P = 1.00>0.05), 即无明显细胞周期阻滞; 而2.5、5.0、10 mmol/L以上浓度在各观察点均出现明显的细胞周期阻滞现象, 呈明显的G_1/G_0期阻滞(P<0.01); (2)慢病毒载体转染效果检测: 通过倒置荧光显微镜(×100)观察可发现, 各组HT-29细胞经慢病毒载体转染后均有GFP表达, 转染率达80%以上. 用Western blot法检测结果显示: 慢病毒构建载体能够在细胞中高效、稳定地过表达和干扰目的基因; (3)MTT法检测转染过表达和siRNA的HSF2细胞在丁酸钠诱导凋亡环境下活性变化, 结果显示: 过表达组细胞活性高于过表达对照组(P<0.05), 干扰组的细胞活性低于干扰对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05); (4)细胞迁移实验发现: 过表达组的细胞迁移能

研发前沿

联合慢病毒转染过表达/干扰技术, 比较不同水平的HSF2对细胞增殖、凋亡、黏膜修复中的影响, 为研究UC的发病机制、寻找诊断标志物和开发生物治疗靶点提供新的思路.

相关报道

目前就HSF2参与机体的保护机制国内外均无统一的定论, 而HSF2与UC的明确关系及其在UC中的作用机制也未见相关报道. 本研究小组于2008年采用高通量基因芯片技术, 从全基因组角度比较UC患者与健康人群外周血单个核细胞差异表达基因, 发现差异表达2倍以上的基因及基因表达序列标签共270个. 另于2010年应用蛋白质组学双向凝胶电泳和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱寻找并鉴定出UC患者与健康对照者血清之间9个差异表达的蛋白质. 两者均发现HSF2呈上调趋势. 并比较其在UC诊断中需鉴别的疾病(肠结核、克罗恩病、肠淋巴瘤、白塞病、感染性肠炎), 亦发现其在UC患者黏膜明显增强. 一系列研究提示HSF2与UC关系密切, 参与了UC的发生发展过程, 能间接反映炎症程度, 其表达量可作为判断UC病情严重程度及治疗疗效的指标之一.

力较NC组明显增加, 而干扰组则明显降低($P<0.05$); (5)过表达和干扰HSF2后丁酸钠诱导凋亡环境下细胞周期的影响: NC组以及使用慢病毒载体处理的5组之间, 各时间点细胞周期分布差异均无统计学意义($P>0.05$); (6)过表达和干扰HSF2后丁酸钠诱导凋亡环境下细胞凋亡率的变化: 过表达组总凋亡率低于过表达对照组($P<0.05$); 干扰组总凋亡率高于干扰对照组($P<0.05$).

结论: 细胞发生凋亡时, HSF2可能对肠上皮细胞起保护作用, 提示HSF2可能通过调控细胞周期来实现对细胞增殖的影响, 但也可能还有其他途径; HSF2可能在凋亡损伤时对肠上皮细胞起修复作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 热休克转录因子2; RNA干扰; 过表达; HT-29细胞; 凋亡; 迁移

核心提示: 通过慢病毒载体介导的RNA干扰技术过表达和沉默肠上皮细胞热休克转录因子2(heat shock transcription factor 2, HSF2)表达, 研究其对肠上皮细胞凋亡和迁移的影响, 发现细胞发生凋亡时, HSF2可能对肠上皮细胞起保护作用以及修复作用; HSF2可能通过调控细胞周期来实现对细胞增殖的影响.

杨刚, 牛俊坤, 李小玉, 张峰睿, 缪应雷. 干扰和过表达热休克转录因子2对肠上皮细胞凋亡和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3846-3859 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3846.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3846

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以反复便血、腹痛等为特征的慢性非特异性结肠炎症. 十多年前, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在亚洲尚属罕见, 但如今在亚洲地区该病的发病率明显升高, 近期有学者对亚洲地区的一次大规模人群流行病学调查结果显示2011-2012年IBD发病率从0.60/100000上升为3.44/100000[1]. 尽管亚洲总体发病率仍低于西方国家, 但流行病学调查显示在上海等沿海地区该病发病率已接近国外平均水平. 据预计, 亚洲和西方国家之间IBD发生率的差异会逐渐减小, 最终可能会消失[2]. 尽管近年来黏膜愈合(mucosal healing, MH)已被提出作为IBD治疗的新目标[3], 且越来越多证据显示MH可改变IBD的自然病程, 达到持续临床缓解, 降低住院率和手术风险目的, 还后续临床治疗安排[4], 但临床上仍缺乏特异性的诊断指标. 目前临床上主要依靠患者的临床表现、内镜学改变及病理支持诊断该病, 内镜及活检作为有创检查手段, 不但给患者带来痛苦, 而且IBD在临床及内镜方面的表现缺乏特异性. 因此, 尽快探索其作用机制、特异性的诊断标志物、开发其针对性的生物制剂作为治疗靶点显得意义重大. 近年来, 有研究[5-7]认为热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)作为细胞内的重要保护性蛋白之一, 对结肠黏膜上皮细胞的修复具有重要作用. HSP70是研究最广泛的HSP, 具有许多重要的陪伴功能, 促进HSP70的合成能够抑制肠黏膜细胞的凋亡[8]. 研究[9]表明, 热休克转录因子2(heat shock transcription factor 2, HSF2)能够调节HSP25、HSP40、HSP110, 特别是主要的热休克蛋白HSP70的转录表达, 但该因子在UC发生发展中的作用目前在国内外均无相关报告. 本研究团队于前期研究通过多项实验已经证实UC患者无论在基因, 还是血清、肠道黏膜的蛋白质表达水平均可发现HSF2表达上调[10-13], 提示HSF2参与了UC的发生发展过程, 能间接反映炎症程度, HSF2表达量可作为判断UC病情严重程度及治疗疗效的指标之一, HSF2可能作为一项新的UC炎症活动水平的评价指标. 但HSF2在肠上皮细胞增殖、凋亡、黏膜修复中的作用仍有待进一步研究, 研究成果可能为UC发病机制的研究、寻找诊断标志物以及开发生物治疗靶点提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 HT-29细胞(中国科学院昆明动物研究所细胞库购买), RPMI 1640培养基, Transwell小室, 噻唑兰(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT), 丁酸钠, 二甲基亚砜, 0.25%Trypsin-EDTA(1×), 0.25%胰酶消化液(不含EDTA), 碘化丙啶(propidium iodide, PI), 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS), HSF2(721D1) mouse monoclona IgG_1 Santa Cruz, USA, Anti-mouse IgG(H+L)Cat No: SA00001-1, Proteintech, USA, Mouse anti beta actin Monoclonal antibody Cat No: 60008-1-Ig,

Proteintech, USA, ECL免疫印迹底物(32106), Thermo fisher scientific, USA, Prestained Protein MolecularWeight Marker Thermofisher scientific, USA, Restore™Plus Western blot Stripping Buffer, Thermo fisher scientific, USA, X光片、显影液、定影液, 无水乙醇、异丙醇、十二烷基硫酸钠、过硫酸铵、丙烯酰胺、TEMED(N,N,N,N-四甲基乙二胺)、甲醇、Tris、结晶紫等; 目的基因合成由上海吉凯基因化学技术有限公司完成. Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒, Annexin V-PE/7-AAD凋亡检测试剂盒, 倒置荧光显微镜(Leica, Germany), 流式细胞仪(BD, USA), 酶标仪(Infinite M200).

1.2 方法

1.2.1 丁酸钠诱导细胞凋亡, MTT法检测细胞增殖活性: 培养HT-29细胞, 取24、48、72、96 h 4个时间点, 每个时间点用不同丁酸钠浓度(1.25、2.5、5.0、10 mmol/L)诱导细胞凋亡, 用MTT比色法检测不同处理组细胞相对活性的变化. 用吸光度值代表细胞增殖程度, 比较各组细胞各个点的变化. 根据结果选取最佳时间及浓度.

1.2.2 流式细胞仪(Annexin V-FITC/PI双标记法)检测细胞凋亡: 选取HT-29(人结肠癌细胞株)作为研究材料, 丁酸钠(设置1.25、2.5、5.0、10 mmol/L不同浓度)诱导细胞凋亡, 贴壁细胞用不含EDTA的胰酶消化收集, 用PBS洗涤细胞2次(2000 r/min离心5 min)收集, 加入500 μL的Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μL Annexin V-FITC混匀后, 加入5 μL Propidium Iodide, 混匀; 室温、避光、反应5-15 min; 在1 h内, 进行流式细胞仪的观察和检测, 结果用FlowJo软件分析.

1.2.3 流式细胞仪(PI染色法)检测细胞周期: 选取HT-29(人结肠癌细胞株)作为研究材料, 丁酸钠(设置1.25、2.5、5.0、10 mmol/L不同浓度)诱导细胞凋亡, 离心收集细胞, 弃上清, 用预冷PBS洗细胞2次, 加入预冷700 mL/L乙醇, 于4 ℃固定过夜, 离心收集细胞, PBS 1 mL洗细胞1次, 加入500 μL PBS含50 μg/mL PI, 100 μg/mL RNaseA, 0.2%Triton X-100, 4 ℃避光孵育30 min后流式细胞仪检测, 结果用FlowJo软件分析.

1.2.4 *HSF2*目的基因的慢病毒感染: 根据吉凯基因《慢病毒使用操作手册》提供的MOI参照表提供的资料, 当HT-29细胞MOI = 10时感染效率最高. 在12孔培养板接种5孔, 每个孔内接种4×10^5/L-5×10^5/L个HT-29细胞, 铺板时每孔培养基体积为1 mL, 当细胞的融合度约为30%-50%时进行病毒感染, 将培养基体积换为500 μL并加入病毒感染目的细胞, 混匀后放于培养箱(37 ℃、50 mL/L CO_2)孵育过夜. 病毒感染72 h后转染率可达80%以上.

1.2.5 Western blot检测目的蛋白的表达情况: 用倒置荧光显微镜观察, Western blot法检测目的基因在细胞中的转染效率.

1.2.6 MTT法检测干扰和过表达HSF2后细胞活性的变化: 将成功转染的细胞加入含5.0 mmol/L丁酸钠的有血清培养液, 经过丁酸钠处理48 h后, 用MTT法检测增殖程度.

1.2.7 干扰和过表达HSF2后对细胞迁移的影响(划痕法/Transwell小室法): 划痕法: 6孔板每孔中加入约5×10^6个细胞, 待细胞融合达到40%, 进行干扰、过表达组转染72 h后, 用200 μL枪头比着直尺, 垂至于背后的横线划痕, 用PBS洗细胞3次, 去除划下的细胞, 加入低血清培养基(≤2%), 放入37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中继续培养. 按0、24、48、72、96、120 h取样, 拍照. 拍照后用Image-Pro Plus图像分析软件, 统计分析细胞向划痕区迁移的相对距离, 根据原始细胞致伤区距离计算细胞实际迁移距离.

Transwell小室法: 将成功转染的细胞用无血清培养基悬浮, 每孔150 μL接种至Transwell小室上室, 在24孔板下室内加入600 μL含10%FBS的1640培养基, 继续在孵箱培养48 h, 取出Transwell小室, 弃去孔中培养液, 用PBS洗2遍, 甲醇固定30 min, 将小室适当风干, 0.1%结晶紫染色30 min, 用棉签轻轻擦掉上层未迁移细胞, 用PBS洗3遍, 200倍显微镜下随机选取5个视野观察细胞, 记数.

1.2.8 干扰和过表达HSF2后对HT-29细胞周期的影响(PI染色法, 流式细胞仪检测): *HSF2*目的基因慢病毒的感染方法同前, 凋亡检测操作步骤: 贴壁细胞用不含EDTA的胰酶消化收集; 用预冷的PBS洗涤细胞2次, 吸出PBS; 用预冷1×Binding Buffer将细胞悬浮, 加入5 μL Annexin V-PE, 10 μL 7-AAD染液; 轻轻混匀, 避光、冰上孵育15 min; 每管中加入380 μL预冷1×Binding Buffer重悬后流式细胞仪进行检测.

1.2.9 干扰和过表达HSF2后对HT-29细胞凋亡

创新盘点

肠道黏膜损伤及炎症是UC的主要特点, 目前在这个领域的研究很少关注黏膜自身细胞的修复功能, 同时在IBD治疗上也反映了这种缺陷, 目前大部分治疗仍集中在抑制免疫产物及炎症因子的产生上, 很少关注黏膜的自身防御修复功能. 本研究团队前期实验发现UC患者中参与转录对黏膜有保护作用的热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)的HSF2, 无论从患者基因, 还是血清、肠道黏膜的蛋白质表达水平均上调.

应用要点

本次实验从细胞水平发现HSF2对肠道黏膜凋亡环境有保护作用, 对肠黏膜损伤有促进修复的作用, 肠上皮细胞的迁移和增殖(恢复)是黏膜损伤后上皮缺损愈合的关键机制, 提示HSF2在UC的愈合中发挥重要作用, 为研究者对UC的诊断、治疗及病情评估提供了新线索. 本研究有很多问题值得继续探索: HSF2在凋亡情况下的保护作用调控机制中间还存在哪些重要的调控因子, 以及周期分布的调控机制还需要深入的研究.

表 1 MTT法检测丁酸钠诱导凋亡对HT-29细胞的增殖活性的影响 ($\bar{x}$, γ = 490 nm)

丁酸钠(mmol/L)	24 h	48 h	72 h	96 h
对照组	0.233 ± 0.042	0.392 ± 0.033	0.464 ± 0.042	0.591 ± 0.065
1.25	0.207 ± 0.011	0.360 ± 0.045	0.436 ± 0.041	0.492 ± 0.037[a]
2.50	0.170 ± 0.022[a]	0.339 ± 0.035[a]	0.251 ± 0.036[a]	0.185 ± 0.020[a]
5.00	0.127 ± 0.018[a]	0.279 ± 0.018[a]	0.193 ± 0.013[a]	0.117 ± 0.015[a]
10.00	0.125 ± 0.008[a]	0.258 ± 0.046[a]	0.1833 ± 0.012[a]	0.083 ± 0.004[a]

[a]P<0.05 *vs* Control. MTT: 噻唑兰.

的影响(Annexin V-PE/7-AAD双标记法, 流式细胞仪检测): *HSF2*目的基因的慢病毒的感染/流式细胞仪PI染色法操作方法均同前.

统计学处理 所有数据均来源于至少3次独立的实验, 有可重复性. 所有数据采用SPSS17.0软件进行统计分析, 计量资料数据经正态检验均为正态分布, 用mean±SD表示, 多组间计量资料的比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间差异采用成组设计t检验分析. 相关性分析采用两变量关联性分析(Perason法), P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 丁酸钠诱导细胞凋亡, MTT法检测细胞增殖活性 MTT法检测丁酸钠对HT-29人结肠癌细胞生长的抑制作用, 结果显示: 正常对照组HT-29细胞活力在观察期间(0-96 h)不断上升, 而实验组HT-29细胞在48 h之后、2.5 mmol/L以上浓度均表现出明显的生长抑制作用, 且各组之间差异具有统计学意义(P<0.01), 即2.5 mmol/L以上丁酸钠浓度组对HT-29细胞的生长抑制作用呈现出浓度、时间依赖性. 根据实验结果, 选取最佳丁酸钠浓度及时间位点: 2.5 mmol/L丁酸钠诱导48 h, 为后续试验提供选择依据(表1, 图1A).

2.2 流式细胞仪检测细胞凋亡 根据MTT实验结果, 由于丁酸钠诱导HT-29细胞凋亡48 h后细胞可出现明显的生长抑制作用, 因此我们选择48 h为时间点, 用不同丁酸钠浓度(1.25、2.5、5.0、10 mmol/L)诱导细胞凋亡, 从凋亡率来观察HT-29细胞所受丁酸钠的影响.

Annexin V-FITC/PI双标记法流式细胞仪分析HT-29细胞凋亡结果显示: 对照组有少量凋亡, 总凋亡率为0.548%±0.113%, 而实验组经丁酸钠分别处理1.25、2.5、5.0、10 mmol/L作用

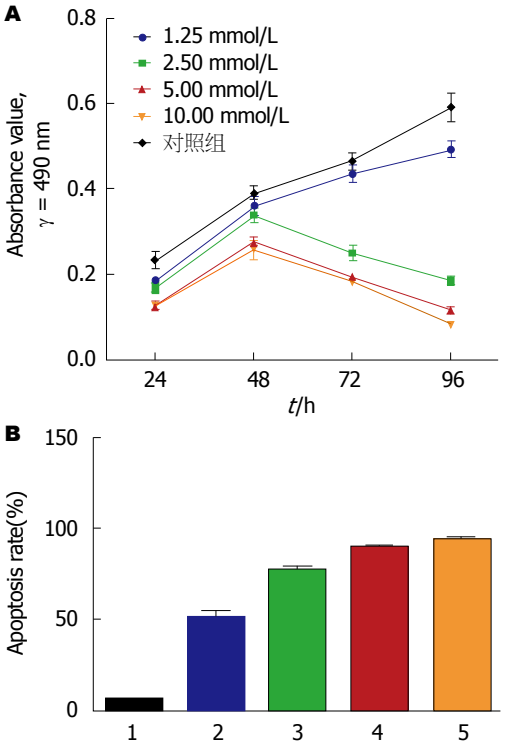


图 1 丁酸钠对HT-29细胞增殖及凋亡的影响. A: 不同丁酸钠浓度、时间下HT-29细胞增殖活性; B: 不同浓度丁酸钠诱导HT-29细胞凋亡直方图. 1: 对照组; 2: 1.25 mmol/L; 3: 2.50 mmol/L; 4: 5.00 mmol/L; 5: 10.00 mmol/L.

48 h后, 总凋亡率分别为51.588%±5.110%、77.732%±2.746%、90.115%±1.438%、94.247%±1.243%, 与对照组之间差异具有统计学意义(P<0.01). 当丁酸钠>2.5 mmol/L, 凋亡率较1.25 mmol/L明显上升, 差异具有统计学意义(P<0.01)(图1B, 2).

2.3 流式细胞仪检测细胞周期(PI染色法) 用不同浓度(1.25、2.5、5.0、10 mmol/L)丁酸钠处理HT-29细胞48 h后, 采用流式细胞仪对细胞进行DNA含量测定, FlowJo软件根据DNA含量的分布情况进行细胞周期分析. 结果显示: 与阴性对照组(negative control, NC)相比, 丁酸钠1.25 mmol/L浓度组经48 h处理G_0/G_1期HT-29

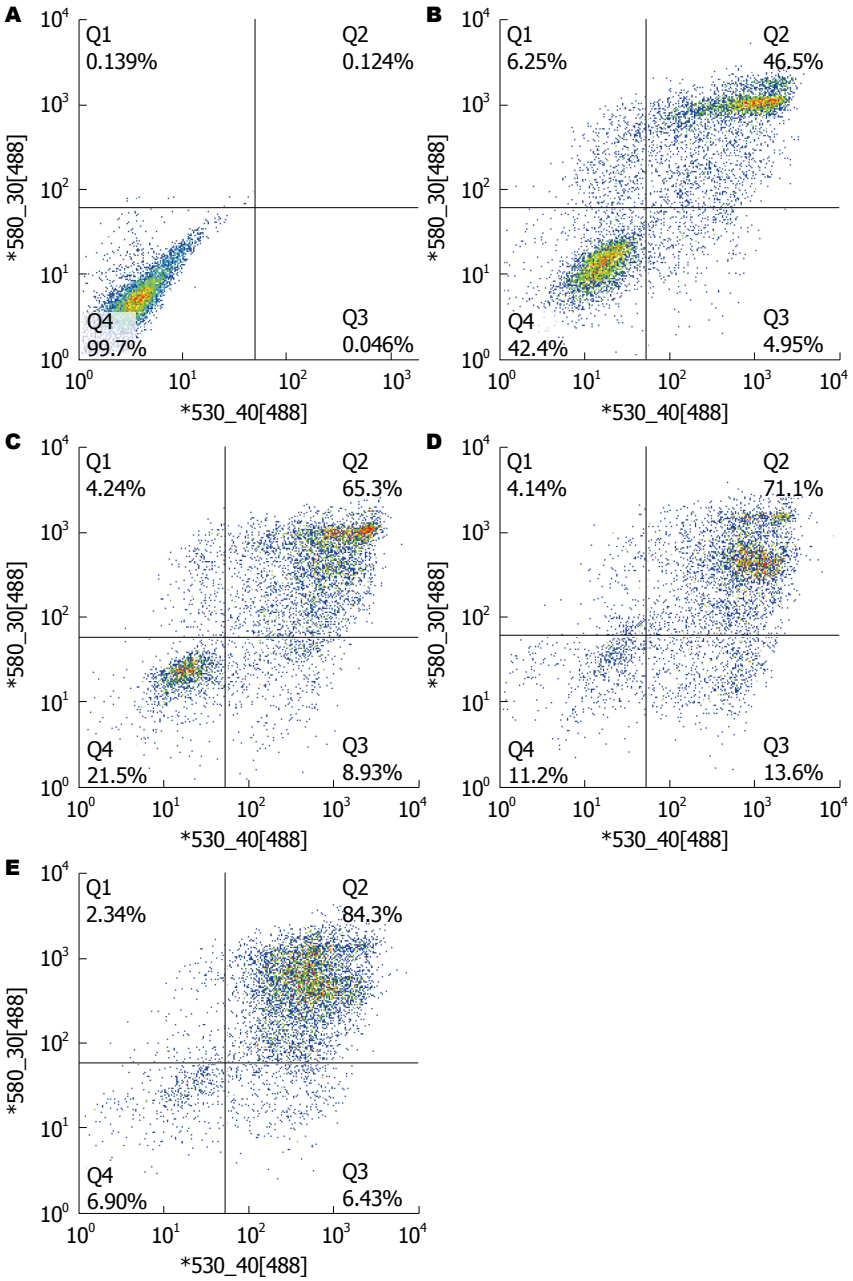


图 2　不同丁酸钠浓度诱导HT-29细胞的凋亡. A: 对照组; B: 1.25 mmol/L; C: 2.50 mmol/L; D: 5.00 mmol/L; E: 10.00 mmol/L.

细胞未显示出明显差异(P = 1.00>0.05); 2.5 mmol/L以上浓度在各观察点显示出明显的细胞周期阻滞现象, 越来越多的HT-29细胞被阻滞在G_0/G_1期, 各组之间差异具有统计学意义(P<0.01)(表2).

2.4 *HSF2*目的基因的慢病毒的感染、表达及观察　将HSF2 siRNA和HSF2过表达通过慢病毒载体感染转入细胞, 倒置荧光显微镜观察目的基因转染效率, 结果发现: 通过倒置荧光显微镜(×100)观察可发现, 各组转染后大部分HT-29细胞均有GFP表达, 转染效率达80%以上(图3).

2.5 Western blot检测干扰和过表达HSF2后蛋白的表达　将HT-29细胞以5×10^5个/mL浓度接种于12孔板中, 当待细胞融合达到40%后分别予HSF2 siRNA和过表达及其各自对照组的慢病毒载体转染细胞, 培育72 h后, 提取蛋白质, β-actin为内参, 用Western blot检测转染效率及目的基因蛋白质的表达情况. 结果显示转染入目的基因RNA干扰慢病毒细胞的蛋白质水平较干扰对照组(negative RNA, N-R)及NC组显著减少, 说明合成的siRNA能有效地干扰*HSF2*

名词解释

凋亡: 是一种由自由基调控的细胞主动死亡的过程, 凋亡可以使机体清除受损的、衰老的、无用的细胞, 但凋亡本身不引起机体微环境的损伤、炎症, 他对维持组织内环境的稳定、细胞群的动力学平衡和组织器官的各项生理功能和病理反应都是不可或缺的;

细胞迁移: 正常细胞的基本功能之一, 是机体正常生长发育的生理过程, 也是活细胞普遍存在的一种运动形式, 胚胎发育、血管生成、伤口愈合、免疫反应、炎症反应、动脉粥样硬化、癌症转移等过程中都涉及细胞迁移, 能较好地反映细胞的迁移能力.

同行评价

本研究从细胞水平发现HSF2对肠道黏膜凋亡环境有保护作用, 对肠黏膜损伤有促进修复的作用. 提示HSF2在UC的愈合中发挥重要作用, 为临床对UC的诊断、治疗及病情评估提供了新线索. 本研究立题依据充分, 也有预先研究基础, 目标明确, 设计合理, 方法先进, 技术难度较大, 结果可信, 论点清晰. 对IBD发病机制和临床防治有意义.

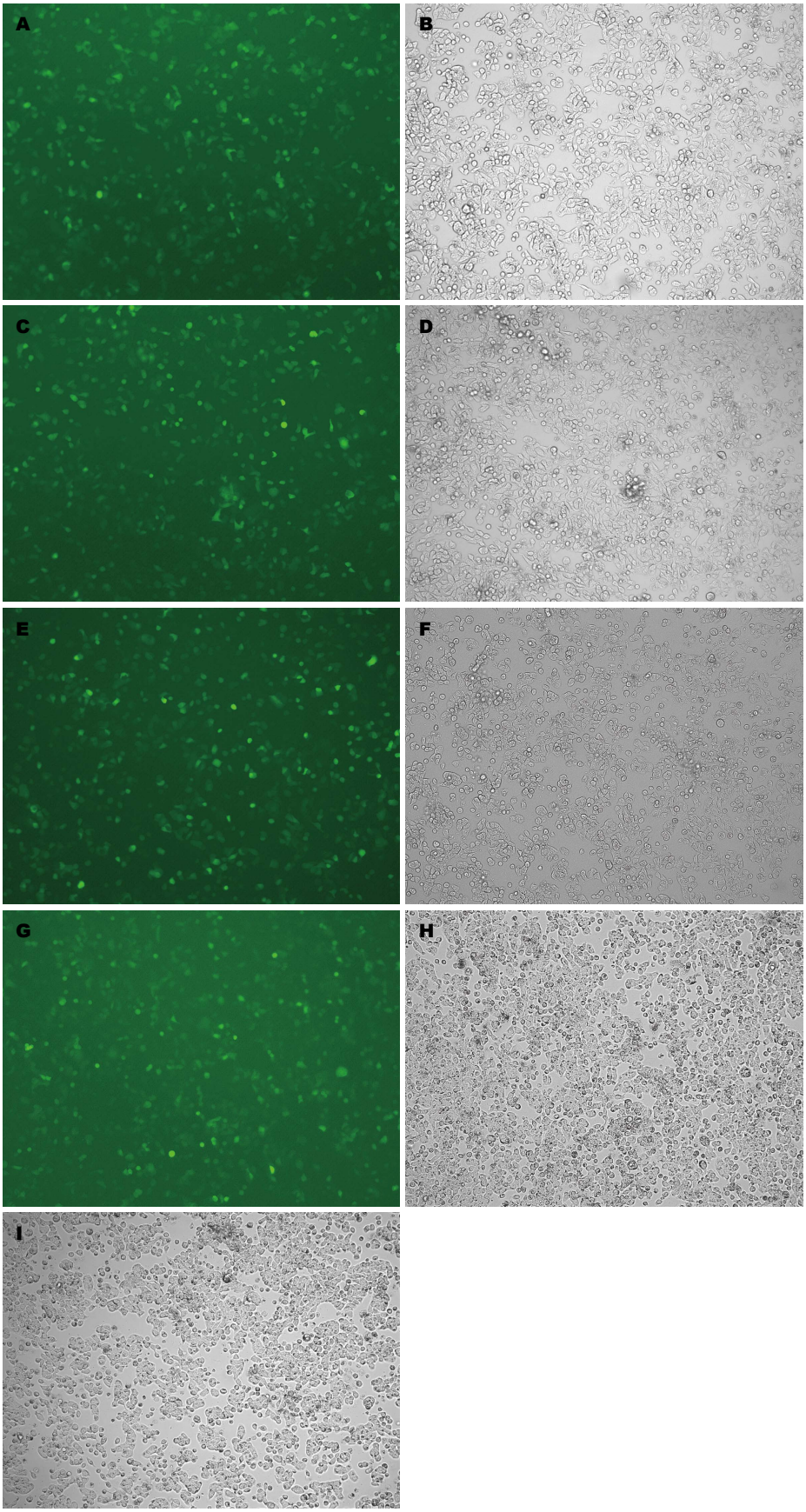


图 3　倒置荧光显微镜下观察转染效率(×100). A, B: 干扰组; C, D: 干扰对照组; E, F: 过表达组; G, H: 过表达对照组; I: 阴性对照. A, C, E, G: 荧光视野; B, D, F, H, I: 白光视野.

表 2　流式细胞仪检测丁酸钠诱导凋亡对HT-29细胞周期的影响 (%)

丁酸钠(mmol/L)	细胞周期		
	G_0/G_1	S	G_2/M
NC	50.235 ± 3.589	25.0694 ± 2.383	9.598 ± 1.607
1.25	50.060 ± 5.391	25.233 ± 3.584	9.880 ± 3.488
2.50	53.675 ± 4.4665[a]	34.245 ± 4.062[a]	8.193 ± 1.085[a]
5.00	54.780 ± 2.004[a]	29.230 ± 2.519[a]	7.457 ± 0.962[a]
10.00	56.845 ± 11.346[a]	24.952 ± 9.710[a]	7.430 ± 2.163[a]

[a]P<0.05 *vs* NC. NC: 阴性对照.

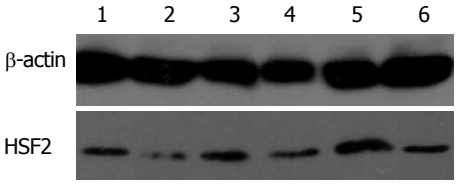


图 4　Western blot检测HSF2过表达、干扰效果图. 1: 干扰对照; 2: 干扰; 3: 阴性对照; 4: 过表达对照; 5: 过表达; 6: 阴性对照. HSF2: 热休克转录因子2.

靶基因, 相反, 用慢病毒转染入目的基因过表达的过表达组细胞的HSF2蛋白质水平较过表达对照组及NC组明显升高; 因此, 用上述慢病毒来构建载体能够高效、稳定地过表达和干扰目的基因的表达(图4).

2.6 MTT法检测干扰/过表达HSF2后细胞活性的变化　为了对比丁酸钠诱导细胞凋亡环境下, 经慢病毒载体介导的RNA干扰/过表达HSF2的细胞增殖是否改变, 采用MTT比色法检测不同处理组细胞相对活性的变化. 根据前面实验结果, 选取最佳丁酸钠诱导凋亡的浓度及时间位点: 2.5 mmol/L丁酸钠诱导48 h. 结果显示: 细胞凋亡环境下, NC组、过表达组、过表达对照组、干扰组、干扰对照组的A值分别为0.462±0.112、0.480±0.054、0.248±0.036、0.136±0.029、0.295±0.027, 可见NC组以及使用慢病毒转染处理的这5个细胞组之间, HSF2过表达的细胞活性明显高于过表达对照组, 干扰组细胞的活性相对于干扰对照组则明显下降, 两组间具有显著差异(P<0.05)(图5A).

2.7 干扰和过表达HSF2后对细胞迁移的影响　目前最常应用的检测体外培养细胞迁移能力的方法包括: Transwell迁移小室和Wound scratch assay划痕实验法, 二者均能较好地反映细胞的迁移能力.

划痕法: 显微镜拍得的照片用Image-Pro

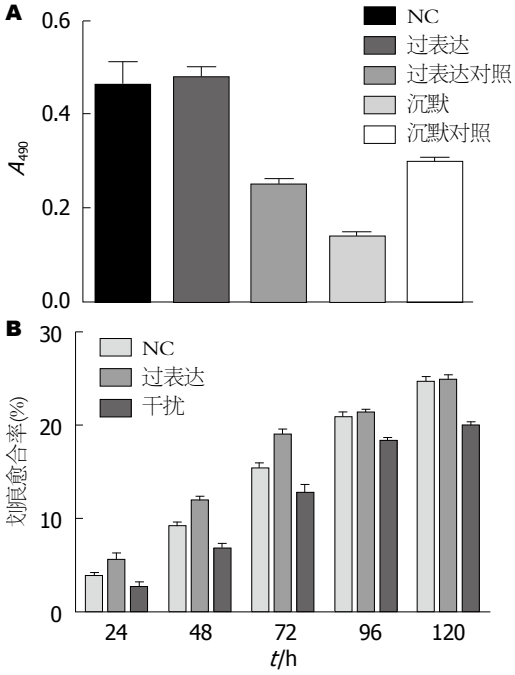


图 5　丁酸钠诱导凋亡下过表达、干扰HSF2的HT-29细胞活性及划痕实验愈合率情况. A: MTT检测丁酸钠诱导凋亡下过表达、干扰HSF2的HT-29细胞活性变化直方图; B: 过表达、干扰HSF2后HT-29细胞划痕实验愈合率直方图. HSF2: 热休克转录因子2; NC: 阴性对照组.

Plus图像分析软件, 统计分析细胞向划痕区迁移的相对距离计算划痕愈合率[划痕愈合率 = (0 h划痕宽度-所检测时间点的划痕宽度)/0 h划痕宽度×100%]. 划痕实验结果显示: HSF2过表达组在72 h以前划痕愈合率快于NC组, 但在96-120 h期间过表达组与NC组差异无统计学意义(P>0.05), 而HSF2干扰组在观测期间(0-120 h)与NC组比较, 细胞划痕愈合能力明显降低(表3, 图5B, 6).

Transwell小室法检测干扰和过表达HSF2后对HT-29细胞迁移的影响: 结果显示在200倍显微镜下计数Transwell膜底面的迁移细胞(图7), NC组迁移细胞数为23±2, 过表达组为30±

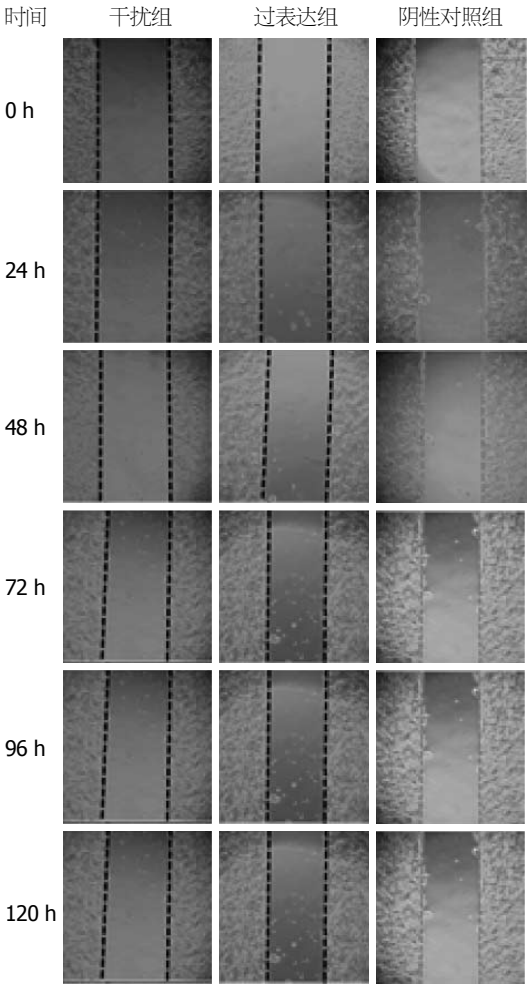


图 6　干扰和过表达HSF2后HT-29细胞划痕实验光镜照片(×10). HSF2: 热休克转录因子2.

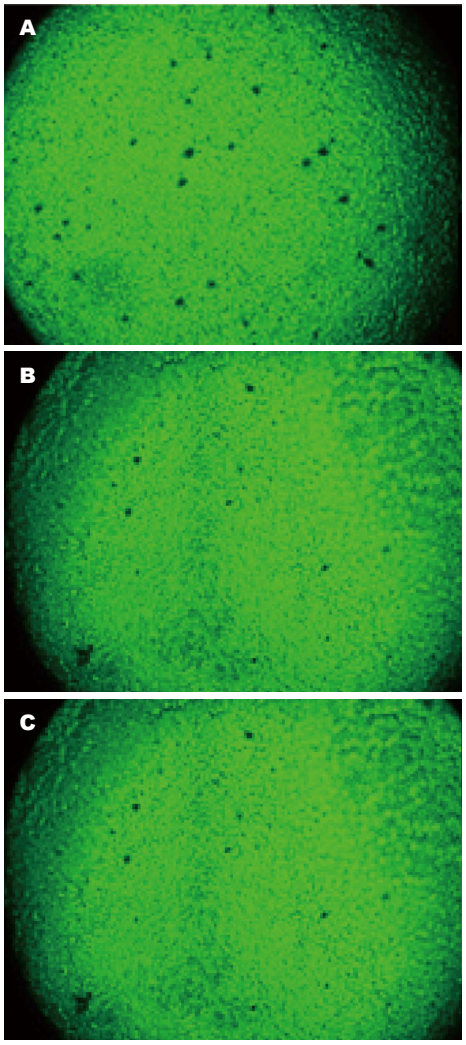


图 7　结晶紫染色后显微镜下迁移到膜底面的HT-29细胞(×200). A: 过表达组; B: 干扰组; C: 阴性对照组.

2, 干扰组为12±2, 实验组与NC组相比, 差异均具有统计学意义(P<0.05). Transwell细胞迁移实验发现过表达组的细胞迁移能力较NC组明显增加, 而干扰组较NC组的细胞迁移能力则明显降低.

2.8 干扰和过表达HSF2后对HT-29细胞周期的影响　为研究经慢病毒载体介导的RNA干扰/过表达HSF2的细胞在丁酸钠诱导细胞凋亡环境下, 细胞周期是否改变, 我们用流式细胞仪PI染色法进行检测, 结果显示: NC组以及转染组的这5个细胞组之间, 各时间点细胞活性差异无统计学意义(P>0.05)(表4, 图8). 以上结果显示, HSF2 siRNA和过表达目的基因的HT-29之间的细胞周期并无显著差异.

2.9 干扰和过表达HSF2后对HT-29细胞凋亡的影响　为研究经慢病毒载体介导的RNA干扰/过表达HSF2的细胞在丁酸钠诱导细胞凋亡环境下的细胞凋亡率, 采用流式细胞仪进行检测. 结果显示: 过表达组有部分凋亡, 总凋亡率为51.000%±1.987%, 过表达对照组总凋亡率为67.300%±0.999%, 两组之间有显著差异(P<0.05); 干扰组总凋亡率73.567%±1.234%, 干扰对照组总凋亡率为52.033%±3.667%, 两组之间差异具有统计学意义(P<0.05)(图9, 10).

3 讨论

细胞凋亡(apoptosis)是一种由自由基调控的细胞主动死亡的过程, 凋亡可以使机体清除受损的、衰老的、无用的细胞, 但凋亡本身不引起机体微环境的损伤、炎症, 他对维持组织内环境的稳定、细胞群的动力学平衡和组织器官的各项生理功能和病理反应都是不可或缺的. 细胞凋亡与人类许多疾病发生有密切关系, 例如肿瘤、自身免疫病、神经退行性病以及艾滋病等[14-16]. 肠黏膜屏障主要由肠黏膜基

表 3　过表达、干扰HSF2后HT-29细胞划痕实验愈合率 (%)

时间 (划痕后)	划痕愈合率		
	阴性对照组	过表达组	干扰组
24 h	3.887 ± 0.753	5.694 ± 1.383[a]	2.598 ± 1.607[a]
48 h	9.306 ± 0.948	12.009 ± 0.837[a]	6.777 ± 1.311[a]
72 h	15.383 ± 1.433	19.167 ± 1.115[a]	12.809 ± 2.253[a]
96 h	21.016 ± 1.329	21.415 ± 0.721	18.388 ± 0.903[a]
120 h	24.703 ± 1.621	24.907 ± 1.245	20.012 ± 0.861[a]

[a]$P<0.05$ *vs* Control. HSF2: 热休克转录因子2.

表 4　流式细胞仪检测丁酸钠诱导凋亡下干扰和过表达HSF2对HT-29细胞周期的影响 (%)

分组	细胞周期		
	G_0/G_1	S	G_2/M
阴性对照组	48.735 ± 9.850	29.805 ± 15.917	3.29 ± 0.693
过表达组	52.515 ± 2.326	19.150 ± 2.814	1.885 ± 0.417[a]
过表达对照组	49.810 ± 7.538	19.470 ± 4.893	2.170 ± 0.566
干扰组	50.230 ± 1.259	19.510 ± 9.235	2.055 ± 0.516
干扰对照组	53.195 ± 0.658	13.155 ± 0.643[a]	2.445 ± 0.276

[a]$P<0.05$ *vs* 阴性对照组.

底膜、上皮细胞层及其表面黏液层构成[17], 可以将肠腔内的细菌、抗原等物质与肠黏膜固有层免疫细胞隔离开, 避免固有层免疫细胞激活, 肠上皮细胞作为抵御抗原入侵的免疫防御首道防线, 不仅是肠黏膜物理屏障, 还在调节肠黏膜固有免疫防御及损伤-修复的平衡中发挥不可或缺的重要作用, 若受损可引起肠上皮通透性增加[18], 导致肠上皮和固有层免疫细胞之间的相互作用的异常, 扰乱肠道免疫系统, 所有这些都关系到IBD的临床病程. IBD发病时, 大量肠黏膜上皮细胞凋亡[19,20], 由于与凋亡细胞相邻的上皮细胞不能有效封闭凋亡细胞留下的空间, 导致肠黏膜通透性增高, 肠道内的细菌、抗原等物质移位至黏膜固有层而激活免疫细胞, 诱导黏膜异常免疫反应[21]. 肠黏膜上皮本身的防御修复功能是整个黏膜保护功能的关键阶段, 他的功能受损可能与肠上皮细胞凋亡失调相关, 进而导致IBD的发生、发展[22,23]. 近年来, 越来越多的证据提示细胞凋亡在IBD的发病机制中起重要作用[24,25]. 研究[26]证明凋亡失调可能导致肠道T细胞的活性, 促进黏膜炎症和临床严重程度的持久性. 炎症细胞浸润是IBD的特征之一, 研究证明细胞凋亡参与组织中炎症细胞数量的调节, 主要表现为上皮细胞凋亡加速, 炎症细胞凋亡减缓. 在UC病变肠道区域或其附近的区域, 结肠隐窝上皮细胞均有凋亡增加的现象[27]. 而随着结肠炎症程度加剧, 结肠隐窝上皮细胞凋亡率也随之增加[28]. 因此肠道黏膜屏障功能受损可能与肠黏膜上皮细胞凋亡失调有关, 肠黏膜上皮细胞凋亡过度, 肠黏膜固有层T淋巴细胞和中性粒细胞凋亡迟滞可能是IBD发生、发展的原因. 随着该领域的研究不断深入, 选择性地减少IBD肠上皮细胞凋亡造成的组织损伤, 有可能进一步减轻炎症.

肠道黏膜损伤及炎症是UC的主要特点, 目前在这个领域的研究很少关注黏膜自身细胞的修复功能, 同时在IBD治疗上也反映了这种缺陷, 目前的大部分治疗仍集中在抑制免疫产物及炎症因子的产生上, 很少关注黏膜的自身防御修复功能. 细胞为保护自身免受应激损伤所产生的HSPs, 而HSPs在保护肠细胞的结果和功能方面的作用提示我们在IBD的治疗中可通过建立靶向特殊治疗, 减轻黏膜损伤和疾病的严重程度. 基于本研究团队前期实验发现UC患者中参与转录对黏膜有保护作用的HSPs

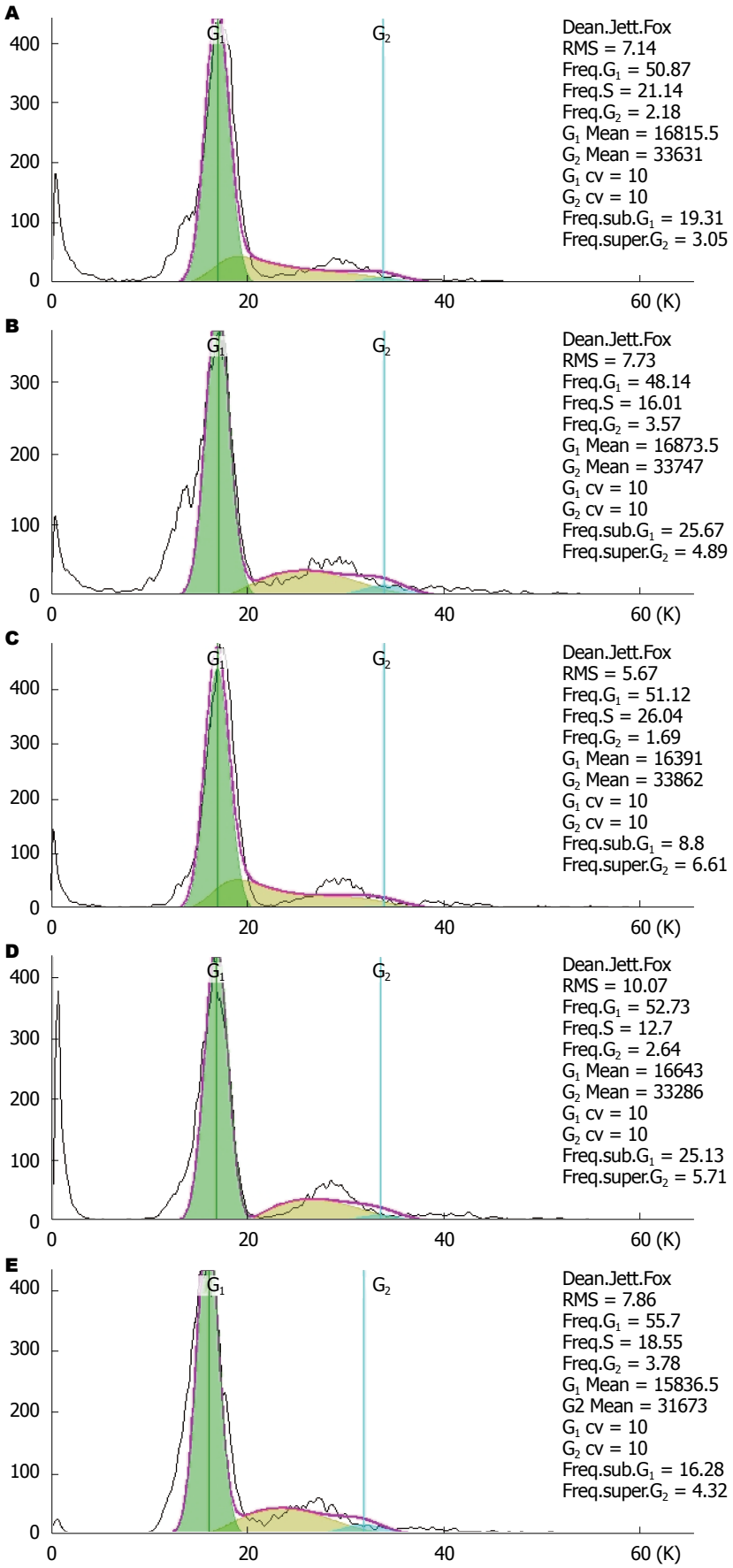


图 8　流式细胞仪检测干扰和过表达HSF2的HT-29经丁酸钠诱导凋亡细胞周期图. A: 过表达组; B: 过表达对照组; C: 干扰组; D: 干扰对照组; E: 阴性对照组. HSF2: 热休克转录因子2.

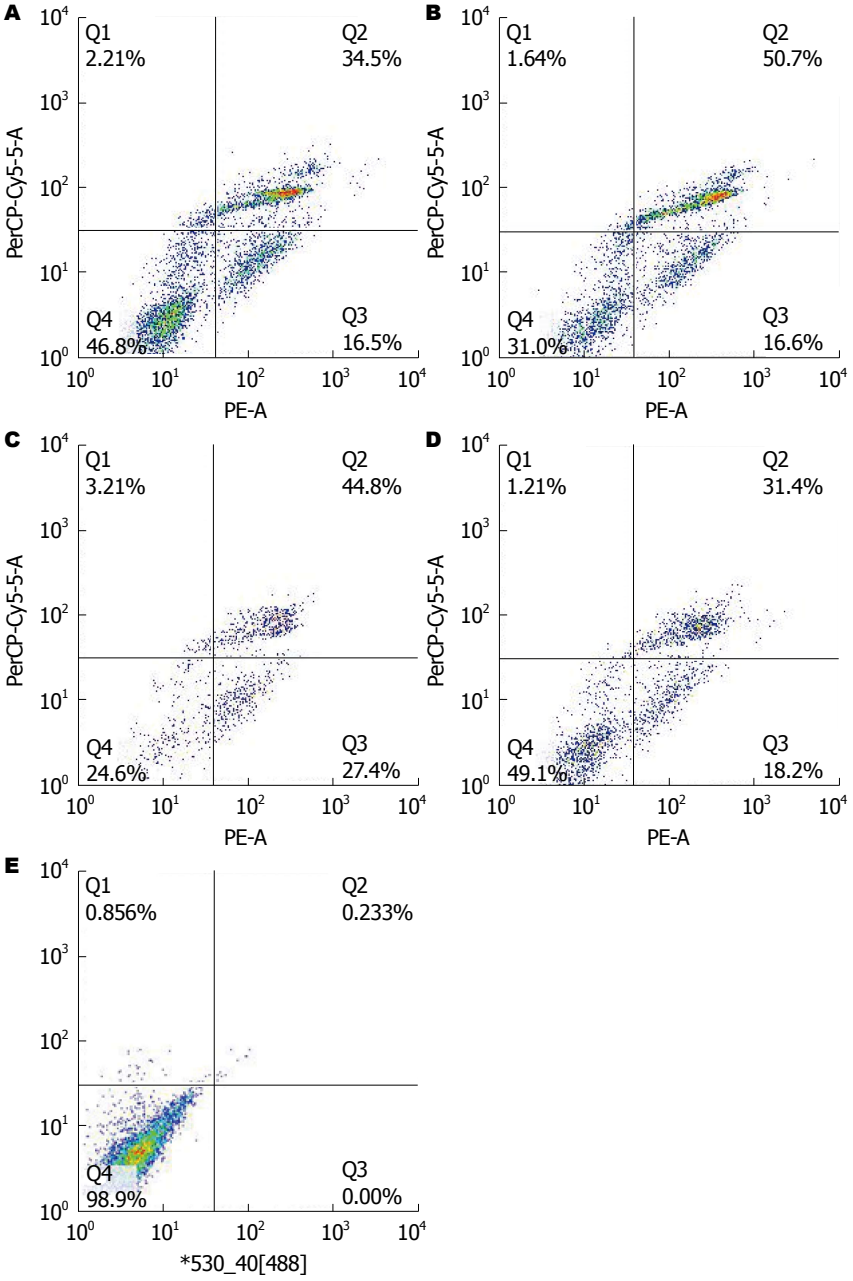


图 9　不同丁酸钠浓度诱导HT-29细胞的凋亡. A: 过表达组; B: 过表达对照组; C: 干扰组; D: 干扰对照组; E: 阴性对照组.

的HSF2, 无论从患者基因, 还是血清、肠道黏膜的蛋白质表达水平均表达上调的基础上, 在本次研究中, 通过慢病毒转染过表达或干扰技术, 比较不同的HSF2水平对细胞凋亡及迁移的影响, 从细胞水平探讨HSF2与UC的关系.

丁酸钠可通过不同途径诱导多种肿瘤细胞的凋亡, 这一观点已经得到共识[29,30], 也有学者认为丁酸在体内是结肠上皮细胞的主要能量来源, 被认为是刺激增殖的作用, 相反, 丁酸钠在体外具有抑制增殖和结肠上皮细胞诱导分化和凋亡[31]. 实验先通过MTT检测法、流式细胞仪检测细胞周期、凋亡检测不同丁酸钠浓度、时效下处理的HT-29细胞, 发现丁酸钠(5.0 mmol/L, 48 h)能够开始有效诱导细胞发生凋亡. 接着我们进行不同水平HSF2的转染HT-29细胞, 并在丁酸钠诱导凋亡下进行MTT实验、周期分布、凋亡率的检测, MTT体外增殖实验中我们发现过表达HSF2细胞组的增殖活性明显高于对照组. 相似地, 通过流式细胞仪检测发现过表达HSF2的HT-29凋亡凋亡率低于其对照组. 这提示HSF2在机体受应激损伤时, 是一种必要的保护因素. 而在细胞迁移实验中, 无论是划痕法还是Transwell小室法, 过表达组的HSF2的细胞迁移率高于NC组, 也

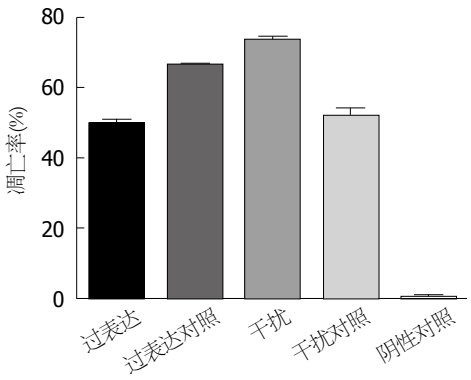


图 10　丁酸钠诱导凋亡下过表达、干扰HSF2的HT-29细胞凋亡率直方图. HSF2: 热休克转录因子2.

提示HSF2对肠上皮细胞发生凋亡或者损伤时所产生的保护修复作用.

相反, MTT体外增殖实验中我们发现干扰HSF2处理后的HT-29细胞, 其细胞增殖活性与对照组比较明显降低, 这提示干扰HSF2处理后的HT-29细胞在机体受应激损伤时, 失去保护能力. 流式细胞仪检测凋亡实验结果显示HSF2 siRNA组与其对照组HT-29细胞凋亡率相比明显升高, 进一步证明了HSF2干扰表达后的细胞失去了保护作用, 提示HSF2可能在凋亡反应中细胞起保护作用. 细胞迁移实验中, 无论是划痕法还是Transwell小室法, 均发现干扰HSF2的细胞迁移能力受到抑制, 提示HSF2对肠上皮细胞发生凋亡或者损伤时所产生的保护修复作用. 另外我们发现, 流式细胞仪分析细胞周期实验中, 经过丁酸钠模拟凋亡环境下, 不同HSF2水平转染细胞周期分布与对照组比较并无明显差异, 未出现G_0/G_1期细胞周期阻滞现象, 这与前面丁酸钠诱导凋亡下HT-29细胞细胞周期分布结果不同, 提示HSF2可能通过调控细胞周期来实现对细胞保护作用, 但也可能还另有途径; 本研究还处于初步阶段, 有很多问题值得我们继续探索: HSF2在凋亡情况下的保护作用的调控机制中间还存在哪些重要的调控因子, 以及周期分布的调控机制还需要深入的研究.

我们通过前期实验已经证实UC患者无论从基因, 还是血清、肠道黏膜的蛋白质表达水平均可发现HSF2表达上调, 本次实验又从细胞水平发现HSF2对肠道黏膜凋亡环境有保护作用, 对肠黏膜损伤有促进修复的作用. 肠上皮细胞的迁移和增殖(恢复)是黏膜损伤后上皮缺损愈合的关键机制[32], 提示HSF2在UC的愈合中发挥重要作用, 为我们对UC的诊断、治疗及病情评估提供了新线索.

4　参考文献

1 Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a "Western" disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 440-445 [PMID: 25469874 DOI: 10.1111/jgh.12859]

2 Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 296470 [PMID: 24348149 DOI: 10.1155/2013/296470]

3 Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 43-52 [PMID: 25523555 DOI: 10.3109/00365521.2014.977943]

4 Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619-1635 [PMID: 22842618 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830]

5 van Eden W. Diet and the anti-inflammatory effect of heat shock proteins. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15: 31-36 [PMID: 25244228]

6 Hu S, Wang Y, Lichtenstein L, Tao Y, Musch MW, Jabri B, Antonopoulos D, Claud EC, Chang EB. Regional differences in colonic mucosa-associated microbiota determine the physiological expression of host heat shock proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G1266-G1275 [PMID: 20864653 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2010]

7 Al-Sadi R, Ye D, Said HM, Ma TY. IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by MEKK-1 activation of canonical NF-kappaB pathway. *Am J Pathol* 2010; 177: 2310-2322 [PMID: 21048223 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100371]

8 Wu X, Zhang Y, Yin Y, Ruan Z, Yu H, Wu Z, Wu G. Roles of heat-shock protein 70 in protecting against intestinal mucosal damage. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2013; 18: 356-365 [PMID: 23276928 DOI: 10.2741/4106]

9 Alastalo TP, Hellesuo M, Sandqvist A, Hietakangas V, Kallio M, Sistonen L. Formation of nuclear stress granules involves HSF2 and coincides with the nucleolar localization of Hsp70. *J Cell Sci* 2003; 116: 3557-3570 [PMID: 12865437 DOI: 10.1242/jcs.00671]

10 缪应雷, 肖玉良, 段丽平, 李晓燕, 陈丽芳, 李红纳. 寡聚核苷酸芯片检测溃疡性结肠炎患者基因表达谱的研究. 中华消化杂志 2009; 29: 775-777

11 陈丽芳, 缪应雷, 杜艳, 李红纳, 肖玉良. CEACAM6, Syndecan-1, PDGFA, HLA-DRB5在溃疡性结肠炎中的表达和意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2971-2975

12 缪应雷, 陈丽芳, 杜艳, 李红纳, 朱艳平, 肖玉良. 溃疡性结肠炎血清差异蛋白的筛选研究. 中华消化杂志 2010; 30: 898-901

13 Miao J, Niu J, Wang K, Xiao Y, Du Y, Zhou L, Duan L, Li S, Yang G, Chen L, Tong M, Miao Y. Heat shock factor 2 levels are associated with the severity of ulcerative colitis. *PLoS One* 2014; 9: e88822 [PMID: 24533153 DOI: 10.1371/journal.pone.0088822]

14 Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol*

2012; 28: 314-320 [PMID: 22573192 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328354586f]
15 Wu GD, Bushmanc FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe* 2013; 24: 117-120 [PMID: 23548695 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.03.011]
16 Yamamoto T. Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 216-221 [PMID: 23385526 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835b9a40]
17 Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520 [PMID: 16966705 DOI: 10.1136/gut.2005.085373]
18 Terc J, Hansen A, Alston L, Hirota SA. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur J Pharm Sci* 2014; 55: 12-19 [PMID: 24486481 DOI: 10.1016/j.ejps.2014.01.007]
19 Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Luinetti O, Ricevuti L, Morera R, Cifone MG, Solcia E, Corazza GR. Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1498-1507 [PMID: 14605569]
20 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
21 Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2015; 13: 11-18 [PMID: 25691839 DOI: 10.5217/ir.2015.13.1.11]
22 Lissner D, Schumann M, Batra A, Kredel LI, Kühl AA, Erben U, May C, Schulzke JD, Siegmund B. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1297-1305 [PMID: 25901973 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000384]
23 Iablokov V, Hirota CL, Peplowski MA, Ramachandran R, Mihara K, Hollenberg MD, MacNaughton WK. Proteinase-activated receptor 2 (PAR2) decreases apoptosis in colonic epithelial cells. *J Biol Chem* 2014; 289: 34366-34377 [PMID: 25331954 DOI: 10.1074/jbc.M114.610485]
24 Sun J, Zhang H, Guan L, Zhou H, Sun M. Alpha-lipoic acid attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 358-367 [PMID: 25785006]
25 Zeng LX, Tao J, Liu HL, Tan SW, Yang YD, Peng XJ, Liu ZH, Jiang J, Wu B. β-Arrestin2 encourages inflammation-induced epithelial apoptosis through ER stress/PUMA in colitis. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 683-695 [PMID: 25354317 DOI: 10.1038/mi.2014.104]
26 Jergens A, Young J, Moore D, Wang C, Hostetter J, Augustine L, Allenspach K, Schmitz S, Mosher C. Bcl-2/caspase 3 mucosal imbalance favors T cell resistance to apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 158: 167-174 [PMID: 24495616 DOI: 10.1016/j.vetimm.2014.01.004]
27 Araki Y, Mukaisyo K, Sugihara H, Fujiyama Y, Hattori T. Increased apoptosis and decreased proliferation of colonic epithelium in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Oncol Rep* 2010; 24: 869-874 [PMID: 20811666 DOI: 10.3892/or.2010.869]
28 D'Argenio G, Farrace MG, Cosenza V, De Ritis F, Della Valle N, Manguso F, Piacentini M. Expression of apoptosis-related proteins in rat with induced colitis. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 451-460 [PMID: 15083321 DOI: 10.1007/s00384-004-0585-5]
29 Litvak DA, Hwang KO, Evers BM, Townsend CM. Induction of apoptosis in human gastric cancer by sodium butyrate. *Anticancer Res* 2000; 20: 779-784 [PMID: 10810354]
30 Wang L, Luo HS, Xia H. Sodium butyrate induces human colon carcinoma HT-29 cell apoptosis through a mitochondrial pathway. *J Int Med Res* 2009; 37: 803-811 [PMID: 19589263 DOI: 10.1177/147323000903700323]
31 Singh B, Halestrap AP, Paraskeva C. Butyrate can act as a stimulator of growth or inducer of apoptosis in human colonic epithelial cell lines depending on the presence of alternative energy sources. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1265-1270 [PMID: 9214612 DOI: 10.1093/carcin/18.6.1265]
32 Schroll S, Sarlette A, Ahrens K, Manns MP, Göke M. Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro. *Regul Pept* 2005; 131: 1-11 [PMID: 16122821 DOI: 10.1016/j.regpep.2005.03.001]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3860

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3860-3866
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

蒲元和胃胶囊治疗慢性胃炎伴胃窦糜烂前后EGF、MVD的表达

王北京, 张 丽, 姜 坤, 刘希双

背景资料
胃黏膜糜烂是慢性胃炎的一种常见病理现象, 既往研究大多以胃酸、胃蛋白酶等损伤因素较多, 近年来关于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)与胃黏膜病变关系受到重视, EGF在维护胃黏膜完整性、促进组织修复、防止损伤因子侵袭中起着重要作用. 微血管密度(microvessel density, MVD)在各种肿瘤中的研究较多, 对糜烂性胃炎的研究较少.

王北京, 刘希双, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266071
张丽, 东营市第二人民医院病理科 山东省东营市 257335
姜坤, 烟台山医院消化内科 山东省烟台市 264001
王北京, 主治医师, 主要从事中医药治疗消化系统疾病的临床研究.
作者贡献分布: 刘希双设计及组织课题; 王北京与姜坤负责病例收集、实验及论文撰写; 张丽负责病理标本固定、切片及分析; 刘希双指导论文撰写.
通讯作者: 刘希双, 教授, 266071, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科. liuxishuang1@sina.com
收稿日期: 2015-07-03 修回日期: 2015-07-23
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Effect of treatment with Puyuan Hewei capsules on microvessel density and epidermal growth factor expression in chronic gastritis with antral erosion

Bei-Jing Wang, Li Zhang, Kun Jiang, Xi-Shuang Liu

Bei-Jing Wang, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China
Li Zhang, Department of Pathology, the Second People's Hospital of Dongying City, Dongying 257335, Shandong Province, China
Kun Jiang, Department of Gastroenterology, Yantai Mountain Hospital, Yantai 264001, Shandong Province, China
Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266071, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com
Received: 2015-07-03 Revised: 2015-07-23
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

同行评议者
郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

Abstract

AIM: To evaluate the effect of treatment with Puyuan Hewei capsules on epidermal growth factor (EGF) expression and microvessel density (MVD) in chronic gastritis with antral erosion in patients without *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: Sixty patients with chronic gastritis and gastric antral erosion but without *H. pylori* infection were randomly divided into a study group and a control group, with 30 patients in each group. The study group was given Puyuan Hewei capsules and a placebo that is the same as teprenone in appearance, while the control group was given Puyuan Hewei capsules and teprenone. After 4 wk, MVD and EGF expression were compared between the two groups.

RESULTS: The positive rates of EGF expression in the area of gastric mucosal erosion in the study group and control group were 20.0% *vs* 16.7% before treatment and 56.7% *vs* 46.7% after treatment, and there were significant differences between before and after treatment in each group and between the two groups ($P < 0.05$). The positive rates of EGF expression in the area of erosion-adjacent gastric mucosa in the study group and control group were 10.0% *vs* 13.3% before treatment and 26.7% *vs* 16.7% after treatment, which had no statistical difference either between before and after treatment in each group or between the two groups. MVD in the area of gastric mucosal erosion in the treatment group and control group was 36.83 ± 9.36 *vs* 39.90 ± 9.03 before treatment and 50.07 ± 18.35 *vs* 48.93 ± 14.59 after treatment, which had statistical

differences between before and after treatment in each group and between the two groups (P < 0.05). MVD in the area of erosion-adjacent gastric mucosa in the treatment group and control group was 25.37±6.11 *vs* 25.87 ± 6.12 before treatment and 28.30 ± 6.23 *vs* 28.77 ± 5.70 after treatment, which had no statistical difference either between before and after treatment in each group or between the two groups.

CONCLUSION: Puyuan Hewei capsules could up-regulate MVD and EGF expression in erosive antral gastritis, which may be one of the mechanisms underlying the therapeutic effects of Puyuan Hewei capsules.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Puyuan Hewei capsule; Erosive gastritis; Epidermal growth factor; Microvessel density

Wang BJ, Zhang L, Jiang K, Liu XS. Effect of treatment with Puyuan Hewei capsules on microvessel density and epidermal growth factor expression in chronic gastritis with antral erosion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3860-3866 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3860.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3860

摘要

目的: 观察蒲元和胃胶囊治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性慢性胃炎伴胃窦糜烂患者前后胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及微血管密度(microvessel density, MVD)表达水平的变化.

方法: 采用随机对照方法, 将*H. pylori*阴性糜烂性胃窦炎患者60例随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组30例患者给予蒲元和胃胶囊及与替普瑞酮相同的安慰剂治疗, 对照组30例患者给予蒲元和胃胶囊和替普瑞酮; 疗程为4 wk, 治疗前后两组患者均以免疫组织化学进行胃黏膜EGF及MVD表达水平比较.

结果: 治疗组及对照组中糜烂处胃黏膜EGF阳性表达率治疗前(20.0% *vs* 16.7%)、治疗后(56.7% *vs* 46.7%)比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 糜烂旁处治疗前(10.0% *vs* 13.3%)、治疗后(26.7% *vs* 16.7%)两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗组、对照组中糜烂处胃黏膜MVD表达水平治疗前(36.83个/HP±9.36个/HP *vs* 39.90个/HP±9.03个/HP)及治疗后(50.07个/HP±18.35个/HP *vs* 48.93个/HP±14.59个/HP)比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 治疗组、对照组中糜烂旁处胃黏膜MVD表达水平治疗前(25.37个/HP±6.11个/HP *vs* 25.87个/HP±6.12个/HP)及治疗后(28.30个/HP±6.23个/HP *vs* 28.77个/HP±5.70个/HP)比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 治疗组和对照组治疗前后在EGF、MVD表达水平方面无统计学意义.

结论: 蒲元和胃胶囊能够上调糜烂性胃窦炎MVD及EGF的表达水平, 这可能是其发挥治疗作用的机制之一.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 蒲元和胃胶囊; 糜烂性胃炎; 表皮生长因子; 微血管密度

核心提示: 通过对中药复方制剂蒲元和胃胶囊治疗慢性胃炎伴胃窦糜烂患者治疗前后, 利用免疫组织化学染色测定胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及微血管密度(microvessel density, MVD)的变化, 发现蒲元和胃胶囊能够上调糜烂性胃窦炎MVD及EGF的表达水平, 促进糜烂胃黏膜的修复, 对中药复方制剂的开发利用提供了依据.

王北京, 张丽, 姜坤, 刘希双. 蒲元和胃胶囊治疗慢性胃炎伴胃窦糜烂前后EGF、MVD的表达. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3860-3866 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3860.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3860

研发前沿

EGF具有广泛的生物学活性, 目前的研究大多数集中在消化系肿瘤、溃疡中的表达, 在糜烂性胃炎研究较少, 并且, 缺乏糜烂性胃炎中微血管密度变化, 这方面的研究.

0 引言

胃黏膜糜烂是慢性胃炎的一种常见病理现象, 是指胃黏膜上皮完整性受损, 损伤不超过黏膜肌层, 是有独特内镜特征的胃黏膜病变. 近年来, 细胞因子在胃肠道黏膜损伤、发展、修复过程中的作用受到重视. 其中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体与胃黏膜病变关系密切, 研究[1,2]证实其具有细胞保护、促进组织修复、保护黏膜完整性防御外界损伤因子侵袭、促进溃疡愈合方面起着重要作用. 糜烂组织的修复依赖于间质血管的生成, 且血管密度与其预后有密切关系. 微血管密度(microvessel density, MVD)可作为判断糜烂组织血管生成程度的指标. 既往研究[3,4]以动物实验为主, 人类活体研究较少. 本研究旨在通过观察EGF、MVD在人活体胃窦黏膜糜烂

应用要点

本研究示EGF及MVD在胃黏膜损伤的修复过程中起着重要作用, 在以后药物研发领域, 可以研发EGF类似物, 在临床治疗胃黏膜损伤时即可以在胃镜直视下喷洒或局部注射也可以静脉应用, 从而更好的应用于临床.

表 1 治疗组和对照组患者治疗前后EGF阳性表达率比较 [*n* = 30, *n*(%)]

分组	部位	治疗前	治疗后
治疗组	糜烂胃黏膜	6(20.0)	17(56.7)
	糜烂旁胃黏膜	3(10.0)	8(26.7)
对照组	糜烂胃黏膜	5(16.7)	14(46.7)
	糜烂旁胃黏膜	4(13.3)	5(16.7)

区与糜烂旁胃黏膜之间表达的差异, 进而探讨其在胃黏膜损伤修复中的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 参照2012-11中华医学会消化病学分会制定的中国慢性胃炎共识意见[5], 随机选择青岛大学附属医院2013-11/2014-11消化内科门诊收治的符合慢性胃炎诊断标准的患者60例, 男性34例, 女性26例. 入选标准: (1)慢性胃炎并胃窦多处糜烂患者: 糜烂最大径线0.5-1.0 cm, 糜烂面个数3-10个; (2)幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阴性者; (3)男女不限, 年龄30-70岁. 排除标准: (1)消化系统及腹部手术患者; (2)治疗前4 wk及疗程结束前服用其他治疗胃病的药物及治疗其他疾病的药物者; (3)有其他伴发病者; (4)对研究用药物过敏或有不良反应者. 将入选60例患者按照随机原则分为观察组和对照组, 对照组患者中男性16例, 女性14例, 年龄23-70岁, 平均45.2岁±13.0岁, 病史6 mo-10年. 观察组患者中男性18例, 女性12例, 年龄22-69岁, 平均43.4岁±12.8岁, 病史8 mo-9年. 两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 蒲元和胃胶囊, 青岛华仁太医药业有限公司, 0.25 g/粒; 替普瑞酮, 卫材药业有限公司制造, 50 mg/片. 胃镜主机为奥林巴斯CV-260SL和内镜GIF-H260.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组患者予以蒲元和胃胶囊1.0 g *tid*及与替普瑞酮剂型相同的安慰剂1片*tid*, 于饭后半小时口服. 对照组患者口服蒲元和胃胶囊1.0 g *tid*及替普瑞酮50 mg *tid*, 服用方法同治疗组. 两组患者疗程均为4 wk, 治疗前和治疗结束1 wk内分别行胃镜检查. 治疗前后进行胃黏膜MVD、EGF表达水平比较.

1.2.2 免疫组织化学检测: (1)标本及处理: 胃镜检查时采用定标活检分别获取两组患者胃黏膜糜烂处组织4块, 另距离糜烂边缘3 cm以上非糜烂性胃窦黏膜4块. 治疗后复查时由同一内镜检查者分别于定标处再各取4块标本. 所取标本立即固定于40 g/L甲醛溶液, 石蜡包埋备用; (2)检测: 组织蜡块4 μm厚连续切片, 切片采用PV6000二步法免疫组织化学染色. 操作方法及步骤严格依据试剂盒说明进行, 并以PBS代替一抗做阴性对照. 所有切片由同一位操作经验丰富的病理科医师于同一实验室中进行; (3)免疫组织化学评价: 以细胞染色范围及程度作为EGF评分依据[5,6]: 染色范围: 以阳性细胞着色范围为标准, 无着色为0分, 着色面积<1/3计1分, 1/3-2/3计2分, >2/3计3分. 染色程度: 无染色计0分, 浅染色计1分, 深染色计2分, 两项评分之和≥3分为阳性, <3分为阴性. 以CD34作为检测标记; (4)MVD评判标准: 按照Weidner等[7]校正方法, 任何被抗体染色的单个内皮细胞或细胞团, 不管是否形成管腔, 只要与周围的微血管或其他组织界限清楚, 都认为是1个可计数的微血管. 每张切片先在低倍镜(100倍)视野下选出血管最丰富的区域, 然后在高倍镜(400倍)视野下计数5个视野的微血管数, 取其平均值.

统计学处理 采用SPSS20.0进行统计学处理, 治疗组及对照组MVD、EGF阳性表达率的比较采用两独立样本t检验, 计量资料以mean±SD表示. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组中EGF的表达 EGF阳性表达主要表达于黏液细胞及部分壁细胞胞浆中, 部分腺腔有阳性表达. EGF在糜烂处胃黏膜中的着色较糜烂旁处胃黏膜颜色深(图1). 治疗组及对照组中糜烂处胃黏膜EGF阳性表达率治疗前分别为20.0% *vs* 16.7%(P = 0.007), 治疗后分别为56.7% *vs* 46.7%(P = 0.02)(表1, P<0.05). 治疗组及对照组糜烂旁处胃黏膜EGF阳性表达率治疗前10.0% *vs* 13.3%(P = 0.125), 治疗后26.7% *vs* 16.7%(P = 0.74)(P<0.05).

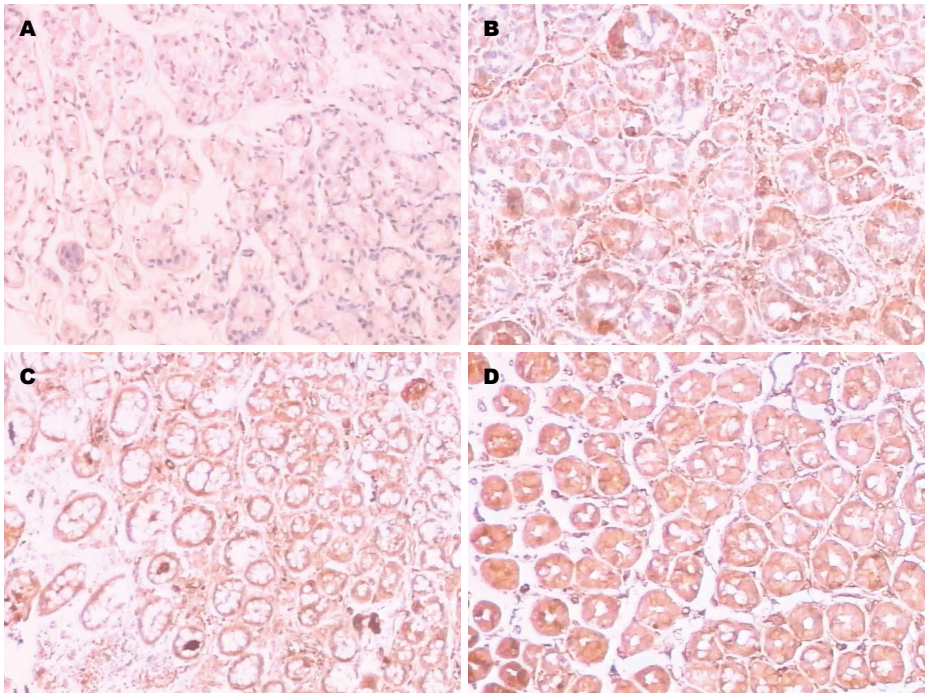


图 1　表皮生长因子免疫组织化学染色结果(×400). A, B: 治疗组糜烂胃黏膜治疗前后病理变化; C, D: 对照组糜烂胃黏膜治疗前后病理变化.

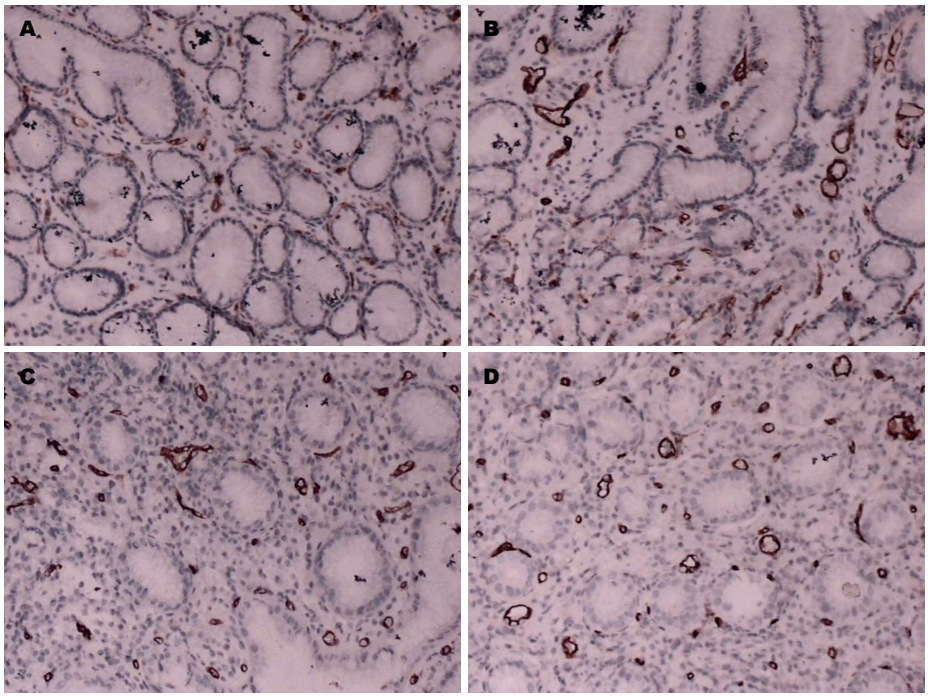


图 2　MVD免疫组织化学染色结果(×400). A, B: 治疗组糜烂胃黏膜治疗前后MVD表达情况; C, D: 对照组糜烂胃黏膜治疗前后MVD表达情况.

名词解释

CD34: 一种分子量为110 kDa的单链穿膜蛋白, 主要标记造血干细胞髓样细胞和血管内皮细胞. 可以识别内皮细胞分化, 但识别血管的敏感性与肿瘤分级无关, 也可用于肿瘤间质中血管生成的研究.

2.2 MVD的表达　对治疗组和对照组中糜烂处胃黏膜MVD上调作用明显, 各组治疗后MVD较治疗前升高幅度大(图2), 治疗前、后差异有统计学意义(P<0.05, 表2). 对治疗组和对照组中糜烂旁胃黏膜MVD有不同程度的上调作用, 治疗前、后差异无统计学意义(P>0.05, 表2).

3 讨论

蒲元和胃胶囊是青岛大学附属医院自主研制的治疗慢性胃炎的中成药, 主要成分包括: 延

同行评价
该研究在指导临床用药方面有一定的参考意义.

表 2 治疗组和对照组患者治疗前后MVD表达情况 (n = 30, mean ± SD, 个/HP)

分组	部位	治疗前	治疗后	P值
治疗组	糜烂胃黏膜	36.83 ± 9.36	50.07 ± 18.35	0.001
	糜烂旁胃黏膜	25.37 ± 6.11	28.30 ± 6.23	0.071
对照组	糜烂胃黏膜	39.90 ± 9.03	48.93 ± 14.59	0.005
	糜烂旁胃黏膜	25.87 ± 6.12	28.77 ± 5.70	0.063

MVD: 微血管密度.

胡索、香附、乳香、蒲公英、白矾(煅)、甘草等中药. 其中延胡索具有活血、行气、止痛之功, 用于脘腹疼痛等. 《本草纲目》有“玄胡索, 味苦微辛, 气温, 能行血中气滞, 气中血滞, 故专治一身上下诸痛, 用之中的, 妙不可言”[8]. 关于延胡索的活血祛瘀作用, 《本草新编》强调“延胡索, 破气、破血之药也. 无气之滞, 无血之瘀, 用之能安然无恙乎”[9]. 香附具有疏肝解郁、止痛、益气生血的功效. 用于治疗肝胃不和, 气郁不舒, 胸腹痞满等[10]. 刘若金: “此味于血中行气, 则血以和而生, 血以和生, 则气有所依而健运不穷, 是之谓生血, 是之谓益气, 非二义也. 用此于补血味中, 乃能使旧血和而新血生”(《本草述》). 乳香具有活血行气, 止痛, 消肿生肌作用. 用于心腹疼痛、痈疽肿毒等. 《日华子本草》: “止霍乱, 心腹痛. 煎膏止痛长肉”. 蒲公英有清热解毒 消痈散结之功效, 《本草新编》: “蒲公英泻胃火之药, 其气甚平, 泻火不损土, 凡系阳明之火起者, 均可大剂服之, 火退而胃气自升”. 白矾始载于《神农本草经》, 列为上品. 有燥湿, 止血, 解毒之功. 临床多锻用, 具有敛溃生肌的作用. 甘草为使药, 具有补益中气、缓急止痛、缓和药性之功. 诸药合用, 具有行气和胃、疏肝止痛、去腐生新作用.

现代药理研究延胡索含有去氢延胡索甲素、原阿片碱的提取物, 能有效的抑制胃酸分泌, 促进胃黏膜愈合, 对于胃、十二指肠溃疡病效果明显; 延胡索中的*dl*-四氢黄连碱(*dl*-THP)也具有明显抗实验性胃溃疡作用, 可能与其增加胃黏膜血流量有关. 梅武轩等[11]研究表明乳香提取物组再生胃黏膜厚度增加、囊状扩张腺体数量减少和黏液高碘酸无色品红含量增加; 肉芽组织胶原含量增加, 炎症细胞浸润数量减少. 王月娇等[12]通过蒲公英水煎液对小鼠胃黏膜损伤恢复的影响研究发现, 蒲公英可显著降低无水乙醇所致小鼠胃黏膜损伤指数, 提示蒲公英对实验性胃黏膜损伤有恢复作用. 段蓬勃[13]比较了用蒲公英和未用蒲公英治疗胃脘痛的疗效, 结果用蒲公英治疗的治愈率高于未用蒲公英治疗的治愈率. 临床前药理研究[14]结果显示白矾对酒精诱发的大鼠胃黏膜损伤有保护作用, 同时对胃黏膜急性渗出性炎症治疗作用, 体外胃黏膜培养实验结果显示其有抑制*H. pylori*生长的作用.

EGF是由53个氨基酸残基组成的小分子多肽类生长因子, 他主要来源于颌下腺、小肠Brunner腺, 以颌下腺最多. EGF能刺激上皮细胞的RNA、DNA和蛋白质合成, 促使黏膜上皮的增生. 研究表明, EGF在促进胃肠道黏膜免受外界攻击因子破坏、维护胃肠道黏膜完整性方面起着重要作用[15-20]. 另外动物实验发现[21]在大鼠皮肤损伤后早中期EGF表达逐渐升高, 创面愈合后表达降低, EGF在皮肤创伤修复中亦起着重要作用. 既往研究[22]证实EGF能减轻乙醇对胃黏膜的损伤, 外源性EGF对胃黏膜的保护作用, 可能通过增加胃黏膜血流量促进黏液分泌保护胃黏膜的. Shimamoto等[23]研究发现EGF能促进荷兰猪胃黏膜的黏蛋白及PGF的合成, 预先给予EGF处理可防止乙醇对胃黏膜的损伤. 同时, EGF可增加胃黏膜黏液糖蛋白的合成和分泌, 保护胃黏膜免受各种损伤因素如酒精和去氧胆酸钠等的侵蚀和攻击[24,25]. 本研究对照组加用替普瑞酮, 目的是利用其胃黏膜保护作用, 与蒲元和胃胶囊起协同作用, 更有效地促进胃黏膜修复, 结果也表明治疗组、对照组中的EGF在糜烂处及糜烂旁处均呈阳性表达, 但糜烂处阳性表达率均明显高于糜烂旁处, 具有统计学意义; 但两组治疗前后糜烂处及糜烂旁处因子平均表达分别比较无统计学意义, 即对照组中EGF阳性表达与治疗组比较没有更显著的意义, 由此, 替普瑞酮可能与促进胃

黏膜愈合的机制无关. 对无糜烂损伤的胃黏膜, 蒲元和胃胶囊没有作用.

胃黏膜发生病变时, 黏膜微血管必然发生病变, 胃黏膜的微血管由集合静脉和毛细血管网组成, 毛细血管围绕胃小凹的颈部并彼此汇合形成集合小静脉, 血液通过毛细血管回流到集合静脉. 研究[26,27]表明, CD34不仅具有造血作用, 还可以通过促进内皮细胞的转移进而促进血管新生. EGF可以促进巯基化合物、前列腺素E的生成来增加胃黏膜血供, 在防御中起重要作用[28]. Bennett等[29]报道, EGF能显著降低缺血再灌注损伤, 治疗组黏膜损伤指数由40%±6%降至17%±6%, 组织坏死深度亦减轻. MVD是采用免疫组织化学技术, 选择可以标记血管内皮细胞的特异性抗体CD34进行免疫组织化学染色, 计数单位面积中微血管数目[30]. 新生血管的形成是糜烂组织愈合的前提条件, MVD是显示血管形成活性的重要指标[31], 他反映了组织中血液灌注的情况. 本研究显示, 对治疗组和对照组中糜烂处胃黏膜MVD上调作用明显, 各组治疗后MVD较治疗前上调幅度大, 治疗前、治疗后差异有统计学意义. 对治疗组和对照组中糜烂旁胃黏膜MVDMVD有不同程度的上调作用, 对照组没有显示处更大的优势, 治疗前后差异无统计学意义, 由此, 替普瑞酮在增加MVD方面作用不明显. 而蒲元和胃胶囊能增加胃黏膜血流, 促进新生血管的生成, 增加MVD, 进而促进损伤黏膜修复, 并缓解患者的症状, 具有标本兼治, 起效快, 不良反应少等优点, 但蒲元和胃是多种中药按一定比例配制而成的, 可能尚有其他因子共同参与治疗, 仍需进一步实验验证.

4 参考文献

1 陈圣兴, 李邦库, 胡乃中, 刘功传. 慢性浅表性胃炎和消化性溃疡患者人表皮生长因子含量的检测意义初探. 临床消化病杂志 2000; 12: 166-167

2 叶盛英, 王世岭. 表皮生长因子在消化性溃疡应用方面研究进展. 中国医院药学杂志 2002; 22: 622-623

3 Luo JC, Huo TI, Hou MC, Lin HY, Li CP, Lin HC, Chang FY, Lee FY. Clopidogrel delays gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol* 2012; 695: 112-119 [PMID: 22975710 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.07.054]

4 吴加国, 姒健敏, 曹倩, 吕文, 王进, 吕炳建, 戴宁. 表皮生长因子对SD大鼠萎缩性胃炎的作用. 中华内科杂志 2001; 40: 169-171

5 孙永红, 孙良华, 黄文波, 乔艳春, 张圆圆. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜上皮细胞中PCNA、EGF、VEGF的表达及意义. 山东医药 2008; 48: 4-6

6 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]

7 Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-1887 [PMID: 1281237]

8 李时珍. 本草纲目(校点本). 北京: 人民卫生出版社, 1982: 804

9 陈士铎著, 柳璇, 宋白杨校注. 本草新编. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 158

10 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2010年版(一部). 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 241-242

11 梅武轩, 曾常春. 乳香提取物对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合消化杂志 2004; 12: 34-37

12 王月娇, 沈明浩. 蒲公英对小鼠抗疲劳和降血脂及胃黏膜损伤恢复作用的实验. 毒理学杂志 2009; 23: 143-145

13 段蓬勃. 蒲公英治疗胃脘痛疗效观察. 基层医学论坛 2008; 12: 818

14 武鸿斌. 白矾在肛肠科的临床应用. 中医药学报 2004; 32: 14

15 梅彦, 姒健敏. 表皮生长因子与慢性萎缩性胃炎研究进展. 国外医学•消化系疾病分册 2005; 25: 149-151

16 Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1S-13S [PMID: 12235219]

17 钟艳, 严洁. 表皮生长因子受体与胃黏膜损伤修复的研究进展. 临床研究 2008; 5: 175-177

18 Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2958-2970 [PMID: 11595683]

19 林寿宁, 张继波, 张建军. 表皮生长因子及其受体与胃溃疡愈合关系. 山西中医 2011; 27: 58-60

20 叶任高. 内科学. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 398

21 陈东明, 牛星焘, 谷庭敏, 王雪. 大鼠皮肤创面愈合过程中内源性EGF、EGFR、TGFβ1蛋白和基因的变化. 解剖学杂志 2001; 24: 206-211

22 杨春敏, 陈寿波. 表皮生长因子对大鼠胃黏膜的保护作用及机制探讨. 中华消化杂志 1996; 16: 200-203

23 Shimamoto C, Hirata I, Umegaki E, Takiuchi H, Hiraike Y, Fujiwara S, Katsu K. Gastric mucosal cell protection by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol* 2003; 38: 727-733 [PMID: 14505125 DOI: 10.1007/s00535-003-1137-4]

24 Kelly SM, Hunter JO. Epidermal growth factor stimulates synthesis and secretion of mucus glycoproteins in human gastric mucosa. *Clin Sci* (Lond) 1990; 79: 425-427 [PMID: 2174308]

25 Konturek SJ, Brzozowski T, Piastucki I, Radecki T, Dembińska-Kieć A. Role of prostaglandin and thromboxane biosynthesis in gastric necrosis produced by taurocholate and ethanol. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 154-160 [PMID: 6337793 DOI: 10.1007/BF01315145]

26 Kademani D, Lewis JT, Lamb DH, Rallis DJ, Harrington JR. Angiogenesis and CD34 expression

as a predictor of recurrence in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1800-1805 [PMID: 19686913 DOI: 10.1016/j.joms.2008.06.081]

27 Siemerink MJ, Klaassen I, Vogels IM, Griffioen AW, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. CD34 marks angiogenic tip cells in human vascular endothelial cell cultures. *Angiogenesis* 2012; 15: 151-163 [PMID: 22249946 DOI: 10.1007/s10456-011-9251-z]

28 Playford RJ, Boulton R, Ghatei MA, Bloom SR, Wright NA, Goodlad RA. Comparison of the effects of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor on gastrointestinal proliferation and hormone release. *Digestion* 1996; 57: 362-367 [PMID: 8886581 DOI: 10.1159/000201358]

29 Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993; 166: 74-81 [PMID: 8392302 DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80589-6]

30 Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, Kawano Y, Miyahara R, Li M, Ishikawa S, Wada H. Correlation between apoptotic index and angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between CD105 and CD34 as a marker of angiogenesis. *Lung Cancer* 2003; 39: 289-296 [PMID: 12609567 DOI: 10.1016/S0169-5002(02)00534-2]

31 Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Wass JA, Harris AL. Proliferation, bcl-2 expression and angiogenesis in pituitary adenomas: relationship to tumour behaviour. *Br J Cancer* 2000; 82: 1441-1445 [PMID: 10780524 DOI: 10.1054/bjoc.1999.1074]

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3867

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3867-3873
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状

李宗帅, 王 磊, 张海蓉

李宗帅, 王磊, 张海蓉, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
李宗帅, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病方面的研究.
作者贡献分布: 本文综述由李宗帅与王磊完成; 张海蓉审校.
通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. zhr919@sina.com
电话: 0871-65316883
收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-07-24
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Hepatic oval cells and liver diseases

Zong-Shuai Li, Lei-Wang, Hai-Rong Zhang

Zong-Shuai Li, Lei-Wang, Hai-Rong Zhang, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com
Received: 2015-06-25 Revised: 2015-07-24
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract
In recent years, hepatic oval cells (HOC) have gradually become a research hotspot, and their participation in the reconstruction of liver structure and function has been preliminarily confirmed. This provides a new direction for the study of the pathogenesis and treatment of liver injury, hepatitis, liver fibrosis, cirrhosis, liver neoplasms and other liver diseases. This paper will discuss the relationship between hepatic oval cells and liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic oval cells; Liver diseases; Cell transplantation

Li ZS, Wang L, Zhang HR. Hepatic oval cells and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3867-3873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3867.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3867

摘要
近年来, 肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC)逐渐成为研究热点, 其参与肝脏结构与功能重建已得到初步证实, 这为探讨肝损伤、肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病的发生、发展机制及防治方法提供了新方向和突破点, 但其分子机制仍有待深入研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝卵圆细胞; 肝脏疾病; 细胞移植

核心提示: 本文对肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC)在肝脏疾病的治疗中的作用进行了综述, 认为HOC的研究目前仍停留在基础实验研究, 要较为成熟地用于临床治疗, 还有许多问题亟待解决. 但越来越多动物实验研究及临床尝试成功的报道亦向世人展示了HOC应用于临床的良好前景.

李宗帅, 王磊, 张海蓉. 肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3867-3873 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3867.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3867

背景资料
肝是体内以代谢与解毒功能为主的一个重要器官, 担负着重要而复杂的生理功能, 目前还没有人工器官或装置能够模拟肝脏所有功能, 而我国是肝脏疾病发病率较高的国家, 各种原因所致的肝脏疾病严重危害着我国人民的健康. 肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC)是具有多分化潜能的肝干细胞, 在一定条件下可被激活向肝细胞和胆管细胞甚至其他组织细胞分化, 其参与肝脏结构与功能的重建已得到初步证实, 表现出其临床应用价值, 但也有研究表明HOC与肝硬化和肝癌的发生关系密切, 其发生的分子水平方面的机制仍有待于深入的研究.

同行评议者
冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

研发前沿

HOC的研究已经在动物模型和临床研究中取得了部分成功, 为最终治愈肝病开辟了新的研究方向. 目前HOC移植大多仅限于动物实验研究,若能应用于临床, 将为肝细胞移植和生物型人工肝提供重要的细胞来源, 可以缓解受体需求较多与供体肝脏严重缺乏之间的矛盾, 但其操作性仍需进一步确定.

0 引言

肝是人体内最大的实质性脏器, 是体内以代谢与解毒功能为主的一个重要器官, 担负着重要而复杂的生理功能[1], 目前还没有人工器官或装置能够模拟肝脏所有功能, 而我国是各型病毒性肝炎发病率较高的国家[2], 各种原因所致肝损伤、肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病严重危害着我国人民的健康. 肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC)是具有多分化潜能的肝干细胞, 可被激活向肝细胞和胆管细胞甚至其他组织细胞分化[3], 其参与肝脏结构与功能的重建已得到初步证实, 表现出其临床应用价值, 但也有研究表明HOC与肝硬化和肝癌的发生关系密切[4], 其发生的分子水平方面的机制仍有待于深入的研究. 现对HOC在肝脏疾病中的研究现状进行综述.

1 HOC

HOC最初是1944年由Opie在大鼠诱发肝癌的研究过程中发现的[5]. 1956年Farber首次将其命名为HOC[6]. 其形态学特点为: 体积小, 卵圆形, 核浆比例大, 核呈卵圆形, 胞浆嗜碱性且浅染. 有证据[7]表明HOC是存在于赫林管(Hering管)及门静脉周围的双电位肝干细胞. 也有部分研究发现HOC不仅位于门脉周围, 也分散在整个肝小叶, 存在于肝实质内. 正常情况下, HOC处于静止状态, 不能在正常的成体肝内检测到, 当肝实质严重受损或细胞增殖能力降低时, 或在化学因素引发的肝细胞癌早期, 可被激活, 并进一步增殖分化成肝实质细胞, 从而完成肝脏结构和功能的重建, 修复受损肝脏.

Tarlow等[8]的研究表明, 肝源性HOC主要来源于肝实质细胞与终末胆管上皮细胞相结合部及附近, 即Hering管. 另有学者[9,10]认为, HOC可能存在非肝源性来源, 如来源于骨髓干细胞、胚胎干细胞. 但目前非肝源性理论还存在较大争议, 绝大多数研究结果表明HOC主要来源于肝内.

现在尚未发现HOC的确切性标志物, 目前常用的HOC标志物有: 肝细胞标记蛋白: 白蛋白(albumin, Alb)、HepParl、G-6-P、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)等; 胆管细胞标记蛋白OV-6、CK7、CK8、CK19、α-GTP等; 造血干细胞标志物C-kit、CD34[11]、Thy-1[12]、CD45、fit-3R、干细胞因子(stem cell factor, SCF)、c-kit等. HOC还可表达CK43、CK18、CK14、CD29、CD38、CD43、CD69、c-met、EpCAM、CAM 5.2[13]、波形蛋白等. 随着研究深入, 人们又不断从发现了新的HOC分子标志物: 如类Delta蛋白、Oct3/4[14]、CD49f、CD133[15]、CD109[16]、CD24[17]、Sca-1[18]等. 这些标志物可能是未来进行研究的有用工具, 将有利于在体内和在体外的HOC细胞分选研究.

HOC增殖分化是多因素作用的结果, 有学者[19]将其分为细胞内调控和细胞外调控. 其中细胞外调控包括细胞因子的调控及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的调控. 参与调控HOC的细胞因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)[20], 白介素(白介素-15家族、白介素-6家族[21,22]等)、干扰素(interferon, IFN)(如IFN-γ)[23-25]、生长因子[包括肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)[26]、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)]、趋化因子、SCF[27]、尿激酶纤溶酶原活化因子(urokinase type plasminogen activator, uPA)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、淋巴毒素(lymphotoxin, LT)-β与基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)[28]等. 肝组织局部微环境(皮下组织微环境和肝内微环境)对于促进HOC的增殖、分化、肝的定植亦有重要作用, 并可加速HOC介导的肝再生[29]. 细胞内调控包括基因[30-33]、转录因子的调控[34,35]及生物钟对细胞周期的调控.

HOC的分离和纯化方法很多, 荧光活化细胞分离法(fluorescence-activated cell sorting, FACS)、两步胶原酶灌流消化法、两步胶原酶法加Percoll密度梯度离心法、免疫磁珠细胞筛选法[11]和单克隆抗体法等近年来已成功地从大鼠胎肝、成年肝脏及骨髓中分离或定向诱导分化出肝干细胞, 并可用放射性同位素或基因标记技术准确直观的跟踪HOC在体内的演变、分布、分化. 目前Y染色体特异性聚合酶链反应(PCR)技术亦会用来追踪HOC[29,36].

2 HOC与肝脏疾病的关系

2.1 HOC与肝损伤及修复的关系 肝脏具有很

强的再生能力, 动物实验证明将正常肝切除70%-80%, 仍可维持正常的生理功能, 且能在约6 wk后修复生长到将近原来的重量[1], 肝脏轻度损伤时主要由肝实质细胞增殖修复损伤, 而肝脏受到严重损害, 肝细胞大量坏死或其分裂增殖受到抑制时, HOC表现出较高的可塑性和持久的增殖活性[37], 大量增殖并分化为肝细胞和胆管上皮细胞[38], 但其所表达的分子标志与成熟肝细胞及胆管上皮细胞都有不尽相同之处.

HOC增生的研究大多来自动物模型, 即应用致癌物来抑制肝细胞增殖而使HOC增生[39], 致癌物包括2-乙酰氨基芴(2-acetylamino-fluorene, 2-AAF)、胆碱缺乏乙硫氨酸饮食(choline-deficient/ethionine-supplemented diet, CDE)、D-半乳糖胺或呋喃妥因等. 在人类慢性肝病如慢性肝炎、肝硬化、胆道闭锁、酒精性肝病、血色病及肝肿瘤等的肝组织中均有HOC存在, 增生的HOC主要位于胆管区, HOC增生程度与肝病的炎症程度呈正相关, 故可认为HOC的生长和增殖可作为预测预后的一项重要指标. 有数据[40]表明, HOC可分化为肝细胞, 协助胆管不典型增生, 生产出化生上皮黏蛋白, 使损伤的肝脏再生. 由于损伤因素的不同, HOC所高表达的分子标志也有所不同, 从而决定了HOC的分化方向及趋势. HOC的演变和分化, 可用于治疗多种肝脏疾病. HOC的研究已经在动物模型和临床研究中取得了部分成功, 为最终治愈肝病开辟了新的研究方向.

2.1.1 HOC与脂肪肝的关系 在脂肪肝病患者的肝组织中, 脂肪变性的肝细胞DNA氧化损伤, 再生能力明显减弱, 此时HOC代偿性增生, 向中间型肝细胞样细胞分化修复损伤, 限制了损伤的扩大. 现已有学者[41]发现, 诱导HOC的损伤修复机制来替换损坏的肝细胞, 对限制脂肪肝的发展有重要意义. 但亦有研究[42]表明, 卵圆细胞的增殖并没有显著提高脂肪肝的再生.

2.1.2 HOC与肝炎的关系 Haybaeck等[43]的研究表明卵圆细胞参与了乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒引起的慢性肝炎和肝细胞癌. 另有Sobaniec-Lotowska等[44]的研究发现慢性乙型肝炎患者的卵圆细胞(肝前体细胞和肝细胞样细胞)和肝纤维化分期之间存在明显的关系. Hines等[45]的研究证实, T细胞介导肝切除术后早期肝炎改变的细胞因子反应, 减少肝细胞的再生, 诱导对NK细胞敏感的卵圆细胞和造血细胞扩增, 对抗炎症反应. Ma等[46]发现HOC在人类肝脏慢性病毒性肝炎经常被检测到, 间接表明在该状态下HOC增殖与肝再生相关联. 而在严重的肝毒性损伤时, HOC高水平表达的ABC转运蛋白基因可能有细胞保护功能[47].

2.1.3 HOC与肝纤维化的关系 有研究[48,49]显示减少卵圆细胞的活化与预防纤维化进展密切相关. Pi等[50,51]的研究表明, CTGF和整合素αvβ6是潜在的可用于控制胆管反应和肝纤维化相关肝脏疾病的治疗靶点. 另有Tsolaki等[52]的数据表明, 普乐沙福和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)的差异作用在伤口愈合过程中, 诱导肝干细胞的增殖和降低的肝脏炎症, 发挥了有效的抗纤维化作用.

2.1.4 HOC与糖尿病的关系 糖尿病是丙型肝炎和肝细胞癌的独立危险因素, 脂肪肝是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一个明显伴随症状, 他可以发展为脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化或肝硬化. 并且T2DM患者的肝病(如酒精性脂肪肝疾病、慢性病毒性肝炎、血色素沉着症、酒精性肝病和肝硬化)患病率更高. 然而, 只有有限的证据表明确定肝脏疾病对糖尿病的发展之间的相关性[53]. 而Yechoor等[32]证实了转录因子Neurogenin3(Ngn3)的传递可以诱导细胞谱系从HOC转分化为胰岛谱系, 这一研究可以应用于治疗多种器官疾病, 是一种很有前途的糖尿病的新疗法. Li等[54]的研究也支持了Yechoor的观点.

2.2 HOC与终末期肝病的关系 HOC肝内移植可改善暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)大鼠的肝功能并增加受体的存活率已得以证实. 对于终末期肝病的患者, 进行HOC植入, 亦可改善肝功能并提高生存率[55]. HOC移植也借鉴了肝细胞移植的方法, 在大鼠肝移植模型中发现植入的HOC与受体肝融合并分泌白蛋白, 表明HOC移植可以改善肝再生, 可以被开发作为治疗严重的肝损伤的方法[39,56]. HOC可分化为具有功能的成熟肝细胞, 这将为肝细胞移植和生物型人工肝提供重要的细胞来源, 有利于缓解供体肝脏严重缺乏的矛盾. 随着研究的不断深入, HOC不断在移植、生物

相关报道

Haybaeck等分析了在人类乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或HCV引起的慢性肝炎、肝癌或非病毒性肝癌的肝脏中淋巴毒素(lymphotoxin, LT)α, LTβ, LIGHT, 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α), LTβR和TNFR1的转录水平, 并与健康的肝脏标本相对照, 表明HOC可能参与了乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒引起的慢性肝炎和肝细胞癌.

创新盘点
本文对HOC在肝脏疾病中的应用进行了较为全面、清晰的总结, 较为真实、客观的反映了目前HOC在肝脏疾病中的研究进展, 对后续的相关动物实验和临床研究有一定的指导意义.

人工肝、各种终末期肝病的治疗等方面开辟新的途径.但HOC的分化过程和机制非常复杂, 分化异常可能导致肝癌的发生.

2.3 HOC与肝癌的关系 大量研究结果已证明了HOC的可塑性, 而HOC的恶性转化参与了肝癌的发生发展, 而差异性表达的miRNA、局部微环境在HOC分化成为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的过程中发挥重要作用[11,30,34,57-63]. Dong等[64]发现上皮-间质转变促进皮下植入HOC分化转移到间质肿瘤组织. 乙型肝炎病毒X蛋白(protein X from hepatitis B virus, HBx)似乎可以通过激活c-myc诱导HOC恶性转化, 在HCC的发展中起着至关重要的作用[65], 在HBx和黄曲霉素的共同作用下HOC可部分分化成肝细胞癌. Knight等[20]的研究结果表明TNF-1在肝癌的癌前阶段通过参与了HOC的增殖, 减少肿瘤形成的发生率. 有研究[66]运用免疫组织化学方法检测不同肝病组(检测对照组、肝血管瘤组、良性肝病合并肝硬化组、肝癌组、肝癌合并肝硬化组)肝脏组织中表达Ck7、Ck8/18、Ck19、C-kit、AFP的HOC数目, 结果显示肝癌组、肝癌合并肝硬化组间表达的C-kit阳性的HOC数有显著性差异(P<0.05), 说明HOC参与了原发性肝癌的生长、细胞分化调控. 同时, 也有学者认为HOC并未参与所有肝癌的发生、发展, 因为许多可激活癌前肝细胞增生和肝癌形成的肝肿瘤基因启动因子, 并不激活HOC增生. TNF信号参与卵圆细胞增殖、肝脏癌变的前期阶段, 故TNF的炎症通路可以作为用于预防性治疗肝癌的靶点[20]. 其他参与HOC增殖、分化调控的细胞因子、信号通路也可视为潜在的肝脏疾病的防治靶点[4].

3 HOC移植的在肝脏疾病中的应用

3.1 HOC移植应用于肝脏疾病的潜能 肝移植作为目前治疗终末期肝病、肝癌等疾病的唯一有效手段, 由于费用昂贵、肝源稀缺及存在排异反应, 使得其大范围推广受到了限制, 故医务工作者开始考虑肝干细胞移植的可行性, 而HOC体积小、易获取、可分化为具有功能的成熟肝细胞, 若能应用于临床, 将为肝细胞移植和生物型人工肝提供重要的细胞来源, 可以缓解受体需求较多与供体肝脏严重缺乏之间的矛盾, 但其移植后有可能不重新填充正常肝脏,其操作性仍需进一步确定[67]. 目前在肝干细胞移植的基础研究和临床应用中, 采用的植入方式有门静脉、肝动脉、外周静脉、脾内植入等. 临床上用于临床移植尝试治疗肝病的干细胞多为骨髓造血干细胞, 并取得了较为可喜的结果[68].

3.2 HOC移植应用于肝脏疾病的争议 目前HOC移植大多仅限于动物实验研究, 研究人员已经建立过多种模型, 但研究发现HOC在不同的种属之间也有较大的差异性, 大鼠、小鼠模型的研究结果之间尚且存在较大差异, 而这些模型显然不太适合研究人类HOC, 故必要建立一个新的、有效的模型来研究人类的HOC[10]. 或可将HOC移植入肝损伤动物模型体内观察其分布、演变、再生及修复肝脏的潜能等方法进行鉴别, 但耗时长且花费较高, 可行性较差. 而HOC存在恶变可能, 虽然有研究[69]表明经过长时间的培养, HOC可保留祖细胞特性, 没有出现自发的恶变, 另有Bmil通路通过限制Ink4a/Arf位点, 可防止HOC往肿瘤方向发展[70], 但其运用于临床的安全性及长期有效性缺乏相关证据, 同时亦使研究者面临伦理学方面的挑战, 这将限制HOC的应用. 除此之外, 现尚未发现HOC的确切性标志物, 其体外提取、纯化、培养等技术相对低效, 且采用何种移植方式最为高效尚无科学定论. 研究者试图通过对某些细胞因子的调控使得HOC能够更加快速有效地修复受损肝脏, 体外诱导HOC定向分化后再植入体内治疗肝脏疾病, 但尚未找到较好的应用工具及方法.

4 结论

HOC在各种原因所致肝脏损伤、肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病的治疗方面拥有广阔的应用前景. 但HOC的研究目前仍停留在基础实验研究, 离临床应用还有很远的距离. HOC要较为成熟地用于临床治疗, 还有许多问题亟待解决. 但越来越多动物实验研究及临床尝试成功的报道亦向世人展示了HOC应用于临床的良好前景.

5 参考文献

1 陈孝平, 汪建平, 秦新裕, 刘玉村, 张英泽. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 425-427
2 李杰, 庄辉. 病毒性肝炎流行病学进展. 肝脏 2012; 17: 2-5
3 Vestentoft PS. Development and molecular composition of the hepatic progenitor cell niche. *Dan Med J* 2013; 60: B4640 [PMID: 23673270]

4 Liu J, Ruan B, You N, Huang Q, Liu W, Dang Z, Xu W, Zhou T, Ji R, Cao Y, Li X, Wang D, Tao K, Dou K. Downregulation of miR-200a induces EMT phenotypes and CSC-like signatures through targeting the β-catenin pathway in hepatic oval cells. *PLoS One* 2013; 8: e79409 [PMID: 24260215 DOI: 10.1371/journal.pone.0079409]

5 Opie EL. The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow. *J Exp Med* 1944; 80: 231-246 [PMID: 19871411 DOI: 10.1084/jem.80.3.231]

6 Farber E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylamino-fluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1956; 16: 142-148 [PMID: 13293655]

7 Carpentier R, Suñer RE, van Hul N, Kopp JL, Beaudry JB, Cordi S, Antoniou A, Raynaud P, Lepreux S, Jacquemin P, Leclercq IA, Sander M, Lemaigre FP. Embryonic ductal plate cells give rise to cholangiocytes, periportal hepatocytes, and adult liver progenitor cells. *Gastroenterology* 2011; 141: 1432-1438, 1438.e1-e4 [PMID: 21708104 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.049]

8 Tarlow BD, Finegold MJ, Grompe M. Clonal tracing of Sox9+ liver progenitors in mouse oval cell injury. *Hepatology* 2014; 60: 278-289 [PMID: 24700457 DOI: 10.1002/hep.27084]

9 Oh SH, Witek RP, Bae SH, Zheng D, Jung Y, Piscaglia AC, Petersen BE. Bone marrow-derived hepatic oval cells differentiate into hepatocytes in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Gastroenterology* 2007; 132: 1077-1087 [PMID: 17383429 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.001]

10 Yin DZ, Cai JY, Zheng QC, Chen ZW, Zhao JX, Yuan YN. Mouse A6-positive hepatic oval cells derived from embryonic stem cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 1-9 [PMID: 24496671 DOI: 10.1007/s11596-014-1223-2]

11 Li Z, Chen J, Li L, Ran JH, Li XH, Liu ZH, Liu GJ, Gao YC, Zhang XL, Sun HD. In vitro and in vivo characteristics of hepatic oval cells modified with human hepatocyte growth factor. *Cell Mol Biol Lett* 2013; 18: 507-521 [PMID: 24005538 DOI: 10.2478/s11658-013-0104-1]

12 Ichinohe N, Tanimizu N, Ooe H, Nakamura Y, Mizuguchi T, Kon J, Hirata K, Mitaka T. Differentiation capacity of hepatic stem/progenitor cells isolated from D-galactosamine-treated rat livers. *Hepatology* 2013; 57: 1192-1202 [PMID: 22991225 DOI: 10.1002/hep.26084]

13 Blakolmer K, Jaskiewicz K, Dunsford HA, Robson SC. Hematopoietic stem cell markers are expressed by ductal plate and bile duct cells in developing human liver. *Hepatology* 1995; 21: 1510-1516 [PMID: 7539394]

14 Thanan R, Pairojkul C, Pinlaor S, Khuntikeo N, Wongkham C, Sripa B, Ma N, Vaeteewoottacharn K, Furukawa A, Kobayashi H, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Yongvanit P, Murata M. Inflammation-related DNA damage and expression of CD133 and Oct3/4 in cholangiocarcinoma patients with poor prognosis. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1464-1472 [PMID: 23917144 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.034]

15 Zheng YW, Tsuchida T, Shimao T, Li B, Takebe T, Zhang RR, Sakurai Y, Ueno Y, Sekine K, Ishibashi N, Imajima M, Tanaka T, Taniguchi H. The CD133+CD44+ precancerous subpopulation of oval cells is a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 2237-2249 [PMID: 24804872 DOI: 10.1089/scd.2013.0577]

16 Li J, Xin J, Zhang L, Wu J, Jiang L, Zhou Q, Li J, Guo J, Cao H, Li L. Human hepatic progenitor cells express hematopoietic cell markers CD45 and CD109. *Int J Med Sci* 2014; 11: 65-79 [PMID: 24396288 DOI: 10.7150/ijms.7426]

17 Qiu Q, Hernandez JC, Dean AM, Rao PH, Darlington GJ. CD24-positive cells from normal adult mouse liver are hepatocyte progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2177-2188 [PMID: 21361791 DOI: 10.1089/scd.2010.0352]

18 Petersen BE, Grossbard B, Hatch H, Pi L, Deng J, Scott EW. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers. *Hepatology* 2003; 37: 632-640 [PMID: 12601361 DOI: 10.1053/jhep.2003.50104]

19 Erker L, Grompe M. Signaling networks in hepatic oval cell activation. *Stem Cell Res* 2007; 1: 90-102 [PMID: 19383389 DOI: 10.1016/j.scr.2008.01.002]

20 Knight B, Yeoh GC, Husk KL, Ly T, Abraham LJ, Yu C, Rhim JA, Fausto N. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. *J Exp Med* 2000; 192: 1809-1818 [PMID: 11120777 DOI: 10.1084/jem.192.12.1809]

21 Sakamoto T, Liu Z, Murase N, Ezure T, Yokomuro S, Poli V, Demetris AJ. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. *Hepatology* 1999; 29: 403-411 [PMID: 9918916 DOI: 10.1002/hep.510290244]

22 Rosenberg D, Ilic Z, Yin L, Sell S. Proliferation of hepatic lineage cells of normal C57BL and interleukin-6 knockout mice after cocaine-induced periportal injury. *Hepatology* 2000; 31: 948-955 [PMID: 10733552 DOI: 10.1053/he.2000.5410]

23 Lim R, Knight B, Patel K, McHutchison JG, Yeoh GC, Olynyk JK. Antiproliferative effects of interferon alpha on hepatic progenitor cells in vitro and in vivo. *Hepatology* 2006; 43: 1074-1083 [PMID: 16628647 DOI: 10.1002/hep.21170]

24 Akhurst B, Matthews V, Husk K, Smyth MJ, Abraham LJ, Yeoh GC. Differential lymphotoxin-beta and interferon gamma signaling during mouse liver regeneration induced by chronic and acute injury. *Hepatology* 2005; 41: 327-335 [PMID: 15660390 DOI: 10.1002/hep.20520]

25 Brooling JT, Campbell JS, Mitchell C, Yeoh GC, Fausto N. Differential regulation of rodent hepatocyte and oval cell proliferation by interferon gamma. *Hepatology* 2005; 41: 906-915 [PMID: 15799032 DOI: 10.1002/hep.20645]

26 Wang X, Lopategi A, Ge X, Lu Y, Kitamura N, Urtasun R, Leung TM, Fiel MI, Nieto N. Osteopontin induces ductular reaction contributing to liver fibrosis. *Gut* 2014; 63: 1805-1818 [PMID: 24496779 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306373]

27 Piscaglia AC, Shupe TD, Oh SH, Gasbarrini A, Petersen BE. Granulocyte-colony stimulating factor promotes liver repair and induces oval cell migration and proliferation in rats. *Gastroenterology* 2007; 133: 619-631 [PMID: 17681181 DOI: 10.1053/

应用要点

HOC要较为成熟地用于临床治疗，还有许多问题亟待解决，本文对HOC在多种肝脏疾病中的相关研究作综述，进一步指导动物实验和临床研究方向.

名词解释

终末期肝病(ESLD): 各种原因如肝炎、肝硬化、肝癌、药物性肝损伤和自身免疫肝病等所致肝功能极度减退甚至衰竭的一种病理状态.

j.gastro.2007.05.018]

28 Jakubowski A, Ambrose C, Parr M, Lincecum JM, Wang MZ, Zheng TS, Browning B, Michaelson JS, Baetscher M, Wang B, Bissell DM, Burkly LC. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *J Clin Invest* 2005; 115: 2330-2340 [PMID: 16110324 DOI: 10.1172/JCI23486]

29 李常海, 廖铂, 王艳军, 董为, 董汉华, 梁慧芳, 陈孝平. 体内微环境对肝卵圆细胞分化的影响. 中华实验外科杂志 2014; 31: 1933-1935

30 Xu RH, Zheng LY, He DL, Meng J, Xia LP, Hao XB, Zhang ZZ. Profiling of differentially expressed microRNAs (miRNAs) during differentiation of rat hepatic oval cells (HOCs) into hepatocellular carcinoma (HCC) cells. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 230-237 [PMID: 25257837 DOI: 10.1007/s12094-014-1218-2]

31 Chen ZK, Shan YF, He B, Yang Y, Wu B, Ji XK, Wang SL, Zhang QY. [Role of miR-21 in rat hepatic oval cell proliferation and activation]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 854-859 [PMID: 25531384 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.11.011]

32 Yechoor V, Liu V, Espiritu C, Paul A, Oka K, Kojima H, Chan L. Neurogenin3 is sufficient for transdetermination of hepatic progenitor cells into neo-islets in vivo but not transdifferentiation of hepatocytes. *Dev Cell* 2009; 16: 358-373 [PMID: 19289082 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.012]

33 Jung Y, Oh SH, Zheng D, Shupe TD, Witek RP, Petersen BE. A potential role of somatostatin and its receptor SSTR4 in the migration of hepatic oval cells. *Lab Invest* 2006; 86: 477-489 [PMID: 16534498 DOI: 10.1038/labinvest.3700410]

34 Ji XK, Xie YK, Zhong JQ, Xu QG, Zeng QQ, Wang Y, Zhang QY, Shan YF. GSK-3β suppresses the proliferation of rat hepatic oval cells through modulating Wnt/β-catenin signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 334-342 [PMID: 25661318 DOI: 10.1038/aps.2014.150]

35 Sánchez A, Factor VM, Schroeder IS, Nagy P, Thorgeirsson SS. Activation of NF-kappaB and STAT3 in rat oval cells during 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Hepatology* 2004; 39: 376-385 [PMID: 14767990 DOI: 10.1002/hep.20040]

36 Fang CH, Chen TJ, Liu SJ. [Investigation of the role of hepatic oval cell in primary hepatocarcinogenesis using specific Y chromosome]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2006; 44: 1501-1504 [PMID: 17349181]

37 Liu D, Yovchev MI, Zhang J, Alfieri AA, Tchaikovskaya T, Laconi E, Dabeva MD. Identification and characterization of mesenchymal-epithelial progenitor-like cells in normal and injured rat liver. *Am J Pathol* 2015; 185: 110-128 [PMID: 25447047 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.08.029]

38 Wang YM, Chen YK, Lang S, Li JG, Liu GD. [Isolation, culture and intraspleenic transplantation of rat hepatic oval cells]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003; 11: 328-330 [PMID: 12837206]

39 黄钦贤, 李海洋, 胡毅, 宋建宁, 董标, 曹坤. 大鼠肝卵圆细胞增殖模型的建立和体外分离的实验研究. 中国普外基础与临床杂志 2013; 10: 1100-1105

40 Williams JM, Oh SH, Jorgensen M, Steiger N, Darwiche H, Shupe T, Petersen BE. The role of the Wnt family of secreted proteins in rat oval "stem" cell-based liver regeneration: Wnt1 drives differentiation. *Am J Pathol* 2010; 176: 2732-2742 [PMID: 20413689 DOI: 10.2353/ajpath.2010.080486]

41 Yang S, Koteish A, Lin H, Huang J, Roskams T, Dawson V, Diehl AM. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 403-411 [PMID: 14767993 DOI: 10.1002/hep.20082]

42 Abshagen K, Mertens F, Eipel C, Vollmar B. Limited therapeutic efficacy of thrombopoietin on the regeneration of steatotic livers. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1759-1769 [PMID: 24040440]

43 Haybaeck J, Zeller N, Wolf MJ, Weber A, Wagner U, Kurrer MO, Bremer J, Iezzi G, Graf R, Clavien PA, Thimme R, Blum H, Nedospasov SA, Zatloukal K, Ramzan M, Ciesek S, Pietschmann T, Marche PN, Karin M, Kopf M, Browning JL, Aguzzi A, Heikenwalder M. A lymphotoxin-driven pathway to hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2009; 16: 295-308 [PMID: 19800575 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.08.021]

44 Sobaniec-Lotowska ME, Lotowska JM, Lebensztejn DM. Ultrastructure of oval cells in children with chronic hepatitis B, with special emphasis on the stage of liver fibrosis: the first pediatric study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2918-2922 [PMID: 17589940 DOI: 10.3748/wjg.v13.i21.2918]

45 Hines IN, Kremer M, Isayama F, Perry AW, Milton RJ, Black AL, Byrd CL, Wheeler MD. Impaired liver regeneration and increased oval cell numbers following T cell-mediated hepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 229-241 [PMID: 17596893 DOI: 10.1002/hep.21674]

46 Ma X, Qiu DK, Peng YS. Immunohistochemical study of hepatic oval cells in human chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 238-242 [PMID: 11819767]

47 Zhang F, Chen XP, Jing K, Zhang W, Li GP, Dong HH, Zhang WG, Huang ZY. [Expressions of ATP binding cassette transporter genes in rat hepatic oval cells]. *Zhonghua ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 529-533 [PMID: 17669244]

48 Plum W, Tschaharganeh DF, Kroy DC, Corsten E, Erschfeld S, Dierssen U, Wasmuth H, Trautwein C, Streetz KL. Lack of glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3-mediated signaling in hepatocytes enhances chronic liver injury and fibrosis progression in a model of sclerosing cholangitis. *Am J Pathol* 2010; 176: 2236-2246 [PMID: 20382701 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090469]

49 Kuramitsu K, Sverdlov DY, Liu SB, Csizmadia E, Burkly L, Schuppan D, Hanto DW, Otterbein LE, Popov Y. Failure of fibrotic liver regeneration in mice is linked to a severe fibrogenic response driven by hepatic progenitor cell activation. *Am J Pathol* 2013; 183: 182-194 [PMID: 23680654 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.03.018]

50 Pi L, Jorgensen M, Oh SH, Protopapadakis Y, Gjymishka A, Brown A, Robinson P, Liu C, Scott EW, Schultz GS, Petersen BE. A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I motif 7: a new protease for connective tissue growth factor in hepatic progenitor/oval cell niche. *Am J Pathol* 2015; 185: 1552-1563 [PMID: 25843683 DOI:

10.1016/j.ajpath.2015.02.008]
51 Pi L, Robinson PM, Jorgensen M, Oh SH, Brown AR, Weinreb PH, Trinh TL, Yianni P, Liu C, Leask A, Violette SM, Scott EW, Schultz GS, Petersen BE. Connective tissue growth factor and integrin αvβ6: a new pair of regulators critical for ductular reaction and biliary fibrosis in mice. *Hepatology* 2015; 61: 678-691 [PMID: 25203810 DOI: 10.1002/hep.27425]
52 Tsolaki E, Athanasiou E, Gounari E, Zogas N, Siotou E, Yiangou M, Anagnostopoulos A, Yannaki E. Hematopoietic stem cells and liver regeneration: differentially acting hematopoietic stem cell mobilization agents reverse induced chronic liver injury. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 53: 124-132 [PMID: 24923531 DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.05.003]
53 Hsieh PS, Hsieh YJ. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5240-5245 [PMID: 22219592 DOI: 10.3748/wjg.v17.i48.5240]
54 Li Y, Zhao LJ, Xia FZ, Li YX, Lu YL. Transdifferentiation of hepatic oval cells into pancreatic islet beta-cells. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2012; 17: 2391-2395 [PMID: 22652787 DOI: 10.2741/4060]
55 Wu CX, Zou Q, Zhu ZY, Gao YT, Wang YJ. Intrahepatic transplantation of hepatic oval cells for fulminant hepatic failure in rats. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1506-1511 [PMID: 19322926 DOI: 10.3748/wjg.15.1506]
56 Li Z, Chen J, Li L, Ran JH, Li XH, Liu ZH, Liu GJ, Gao YC, Zhang XL, Sun HD. Human hepatocyte growth factor (hHGF)-modified hepatic oval cells improve liver transplant survival. *PLoS One* 2012; 7: e44805 [PMID: 23028627 DOI: 10.1371/journal.pone.0044805]
57 Wang P, Yang AT, Cong M, Liu TH, Zhang D, Huang J, Tong XF, Zhu ST, Xu Y, Tang SZ, Wang BE, Ma H, Jia JD, You H. EGF Suppresses the initiation and drives the reversion of TGF-β1-induced transition in hepatic oval cells Showing the Plasticity of Progenitor Cells. *J Cell Physiol* 2015; 230: 2362-2370 [PMID: 25739869 DOI: 10.1002/jcp.24962]
58 Ding L, Ding YN, Lin Y, Wen JM, Xue L. Proteins related to early changes in carcinogenesis of hepatic oval cells after treatment with methylnitronitrosoguanidine. *Exp Toxicol Pathol* 2014; 66: 139-146 [PMID: 24360059 DOI: 10.1016/j.etp.2013.11.007]
59 Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res* 2011; 71: 5950-5954 [PMID: 21917736 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1035]
60 Mathieu J, Ruohola-Baker H. Regulation of stem cell populations by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013; 786: 329-351 [PMID: 23696365 DOI: 10.1007/978-94-007-6621-1_18]
61 Eisenreich A, Leppert U. The impact of microRNAs on the regulation of tissue factor biology. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24: 128-132 [PMID: 24120358 DOI: 10.1016/j.tcm.2013.09.005]
62 Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 287-314 [PMID: 24079833 DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715]
63 Imrich S, Hachmeister M, Gires O. EpCAM and its potential role in tumor-initiating cells. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 30-38 [PMID: 22647938 DOI: 10.4161/cam.18953]
64 Dong HH, Xiang S, Chen XP, Liang HF, Zhang W, Jing K, Zhang W, Zhang WG, Chen L. The epithelial-mesenchymal transition promotes transdifferentiation of subcutaneously implanted hepatic oval cells into mesenchymal tumor tissue. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 1293-1298 [PMID: 19226223 DOI: 10.1089/scd.2008.0321]
65 Kuo TC, Chao CC. Hepatitis B virus X protein prevents apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulating SATB1 and HURP expression. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1093-1102 [PMID: 20541537 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.003]
66 付文广, 梁天成, 雷正明, 黎靖, 李秋, 叶明新. 肝卵圆细胞与原发性肝癌的相关性研究. 泸州医学院学报 2012; 35: 23-26
67 Oertel M, Shafritz DA. Stem cells, cell transplantation and liver repopulation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 61-74 [PMID: 18187050 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.12.004]
68 Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 17-23 [PMID: 20012230 DOI: 10.1007/s12029-009-9092-9]
69 Wang P, Cong M, Liu TH, Yang AT, Cong R, Wu P, Tang SZ, Xu Y, Wang H, Wang BE, Jia JD, You H. Primary isolated hepatic oval cells maintain progenitor cell phenotypes after two-year prolonged cultivation. *J Hepatol* 2010; 53: 863-871 [PMID: 20739084 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.014]
70 Fan L, Xu C, Wang C, Tao J, Ho C, Jiang L, Gui B, Huang S, Evert M, Calvisi DF, Chen X. Bmi1 is required for hepatic progenitor cell expansion and liver tumor development. *PLoS One* 2012; 7: e46472 [PMID: 23029524 DOI: 10.1371/journal.pone.0046472]

同行评价

本文综述了HOC在肝脏疾病中的研究现状，参考文献较多，有一定的临床意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3874

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3874-3881
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

转化生长因子β信号通路在肝细胞癌生物学行为中的研究进展

连娇燕, 庹必光

背景资料
肝癌在我国具有很高的发病率, 本文就转化生长因子β(transforming growth factor β, TGFβ)信号通路在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生物学行为中的调控方式以及相关机制作一系统的阐述, 揭示了该信号通路在肝癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及分化中的作用, 为临床靶向治疗肝癌提供重要的理论依据.

连娇燕, 庹必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003
连娇燕, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究.
作者贡献分布: 本文综述由连娇燕完成; 庹必光修改审阅.
通讯作者: 庹必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205
收稿日期: 2015-05-05 修回日期: 2015-07-27
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Role of TGFβ signaling pathway in biological behavior of hepatocellular carcinoma

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China
Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2015-05-05 Revised: 2015-07-27
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with a high fatality rate and strong invasion, and surgical resection is the most effective treatment for early HCC. However, most patients have lost the chance of operation at diagnosis. Additionally, chemotherapy has a poor effect and drug toxicity. In order to improve the prognosis and treatment of HCC, elucidating the cellular and molecular mechanism of HCC and finding new treatment targets are essential. The transforming growth factor β (TGFβ) pathway is involved in hepatocellular carcinogenesis and regulates tumor cell proliferation, apoptosis, migration, invasion and differentiation. TGFβ exerts a protective effect in early HCC. With the progression of HCC, TGFβ promotes the progress of HCC. Studies suggest that Axl/14-3-3zeta signaling is central for the transforming process. Taken into consideration the crucial role of the TGFβ pathway in the development and progression of HCC, it might become an important therapeutic target for HCC in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transforming growth factor β; Hepatocellular carcinoma; Apoptosis; Proliferation; Migration and invasion; Differentiation

Lian JY, Tuo BG. Role of TGFβ signaling pathway in biological behavior of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3874-3881 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3874.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3874

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的致死率高、侵袭力强, 其早期的有效治疗手段为外科手术切除, 但多数患者就诊时已丧失手术机会, 而化疗作用疗效甚微且有药物毒性. 为了改善预后和治疗, 探索导致肝癌细胞恶变及HCC发生的细胞及分子生物学

同行评议者
黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

机制并寻找新的诊治靶点迫在眉睫. 转化生长因子β(transforming growth factor β, TGFβ)信号通路参与肝癌的成癌过程, 并对肝癌细胞的凋亡、增殖、迁移、侵袭以及分化等生物学行为具有重要调控作用. TGFβ在肝癌的成癌早期可诱导凋亡并抑制增殖而发挥保护性作用, 但是随着肝癌的进展会导致TGFβ通路失调失去抑癌作用而转变为促癌作用, 促进肝癌细胞迁移和侵袭, 并参与肝癌干细胞的分化, 研究发现, Axl/14-3-3zeta通路在TGFβ"由好变坏"的过程中具有重要作用. 鉴于TGFβ通路在肝癌发生发展中具有重要的调控作用, 我们不难预见其未来可能成为临床治疗肝癌的重要靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 转化生长因子β; 肝细胞癌; 凋亡; 增殖; 迁移和侵袭; 分化

核心提示: 在肝癌早期转化生长因子β(transforming growth factor β)信号通路可以抑制癌细胞的增殖、诱导凋亡或者诱导分化而发挥保护性作用, 可是随着肝癌的发展, 该信号通路"由好变坏"促进肝癌的迁移和侵袭, 靶向该通路可以为临床治疗肝癌提供新的思路.

连娇燕, 庹必光. 转化生长因子β信号通路在肝细胞癌生物学行为中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3874-3881
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3874.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3874

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一, 最近的流行病学数据证实目前他在全球范围内的癌症致死原因中高居第2位, HCC是在慢性肝病的基础上, 机体与疾病、环境因素等相互作用的结果, 并且乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是主要的危险因素, 在发达国家改善生活方式和环境条件或者在发展中国家提高新生儿乙型肝炎疫苗接种率和减少黄曲霉素的接触均可减少HCC的发生[1]. 可是HCC一旦发生, 仍然缺乏有效的治疗. 虽然近年来肝癌的外科治疗已取得巨大进展, 但是由于多数患者就诊时已发生远处转移失去手术机会或者术后容易复发, 使肝癌的手术治疗受到限制. 另外, 由于肝癌的药物抵抗, 目前只有索拉菲尼用于HCC的一线治疗, 并可以明显提高整体生存率[2], 但是药物治疗的不良反应却是不可避免的. 因此, 为了进一步改善肝癌的治疗和预后, 人们一直在致力于研究导致肝癌发生以及癌细胞恶变的细胞生物学和分子生物学机制, 并寻找新的诊治靶点. 目前随着大量科研人员的深入研究发现, 肝癌的发生是由于细胞出现了异常的增殖、凋亡、分化以及迁移和侵袭所致, 而这些异常的生物学行为与体内一系列相关信号通路及分子异常表达、活化和突变相关. 而转化生长因子β(transforming growth factor β, TGFβ)信号通路作为调控多细胞动物生物学行为的关键因素, 他的失调可以导致肿瘤的发生发展, 细胞因子TGFβ可以通过发挥抑癌效应而使癌细胞避免进一步恶性化, 然而有趣的是, 细胞因子TGFβ也可以参与调控并改善肿瘤恶性化过程中需要的微环境, TGFβ到底是发挥抑癌效应还是促癌效应, 这与肿瘤的进展过程、组织来源以及细胞微环境密切相关[3]. 当然, 在肝癌的成癌过程中, TGFβ通路也是关键性的因素之一, 并且已有报道[4]证实在肝癌的进展中, 受体酪氨酸激酶Axl/l4-3-3zeta信号通路在TGFβ"由好变坏"这一过程起关键性作用, 这就为肝癌的诊疗提供了新的研究方向. 本文就TGFβ通路在HCC生物学行为的研究从以下几个方面进行综述.

研发前沿
TGFβ信号通路参与对HCC的调控不仅体现在早期抑制癌细胞的增殖并诱导凋亡, 还体现在随着肝癌的演进可以促进癌细胞的侵袭和迁移, 但目前对于TGFβ信号通路参与调控HCC的具体形式及途径仍未完全清楚, 靶向TGFβ信号通路的相关配和/或受体是否具有抗肝癌作用仍有待进一步研究.

1 TGFβ信号通路的构成与激活

Roberts等[5]认为人类的TGFβ超家族有30多个成员, 可分为两个特异性的亚类. 激活素(Activins)、节点因子(nodal)、左右决定因子(lefty)、肌肉抑制素(myostatin)以及TGFβ等属于一类, 而骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)、抗米勒管激素(anti-muellerian hormone, AMH)、生长分化因子(growth and differentiation factors, GDPs)等属于另一类亚型. Derynck等[6]的研究证实Activin、nodals、BMPs、AMH、GDPs是参与胚胎干细胞分化、机体反馈轴形成、机体左右对称、器官形成的关键调控因子. TGFβ超家族成员的表达模式具有时间和空间特异性, 例如, 空间特异性表现在TGFβ1在很多类型的细胞中均有表达, 而myostatin仅在少数细胞中有表达; 时间特异性表现在AMH仅在机体某一短暂的发展时期有表达, 而BMP则在人的一生中均有表达.

相关报道
Reichl等的研究证实在肝癌的进展中, 受体酪氨酸激酶Axl/14-3-3zeta信号通路在TGFβ“由好变坏”这一过程起关键性作用, 这就为肝癌的诊疗提供了新的研究方向.

Shi等[7]的实验研究报道称TGFβ细胞因子超家族成员很多都以异构体的形式存在, 如TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3等, 这种有生物活性的细胞因子的分子结构是由多肽链形成的二聚体形式, 而这些多肽链是由一些转化酶从细胞因子的前体酶解所得. Wang等[8]认为TGFβ家族中TGFβ1的异构体是受基因控制的, 目前已鉴定出的*TGFβ1*基因的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)至少有10个, 包括C-988A、G-800A、C-509T、+72(insC)、Leu10Pro、Arg25Pro、Gly47Glu、Thr263Ile、Thr327Pro以及713-8delC等. 另外, Shi等[7]还认为TGFβ家族的Ⅰ型受体和Ⅱ型受体是独立的受体丝氨酸/酪氨酸激酶, 有活性的TGFβ二聚体与Ⅰ型和Ⅱ型受体结合在一起, 并且Ⅱ型受体磷酸化并激活Ⅰ型受体, 然后通过磷酸化Smad转录因子而启动信号转导. TGFβ这一类亚型细胞因子的受体激活Smad2和Smad3, 而BMP这一类亚型细胞因子的受体激活Smad1、Smad3和Smad8, 受体一旦激活, 他的底物Smads(统称RSmads)就可以进入细胞核与Smad4形成复合体. 另外, 被丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)或者其他蛋白激酶磷酸化的Smads分子可以被泛素连接酶(ubiquitin ligase)识别从而导致Smads分子失活. Feng等[9]认为虽然Smad蛋白有DNA结合活性, 但是为了对提高对靶基因的亲和性和选择性, Smad4-RSmads复合体必须与另外的DNA结合辅助因子结合, 每一组的Smad4-RSmads-辅助因子复合物可以作用于一组特定的基因, 并且这种复合物激活后可以募集转录辅助因子、抑制因子、染色体重组因子等, 通过复合物与各种因子之间的复杂交互作用, 一个普通的TGFβ刺激可以立即激活成百上千的靶基因.

2 TGFβ信号通路与肝癌

细胞因子TGFβ超家族刺激激活的TGFβ通路是一组进化高度保守的信号转导通路, 参与人体上皮组织、神经组织、免疫系统以及外伤的调控, 当此通路发生异常时, 就会引起一些列的严重不良效应, 也就是肿瘤的发生. TGFβ通路是肝癌成癌过程中的关键信号通路之一, 参与了肝癌细胞的多种生物学行为, 如细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、迁移等, 但是TGFβ通路到底是具有抑癌作用还是促癌作用只得到了部分阐释, 大部分机制仍不清楚. Massagué[10]、Heldin等[11]认为, TGFβ一方面通过阻遏细胞周期、诱导凋亡等方式抑制肿瘤细胞的生长, 另一方面, TGFβ通过破坏细胞的黏附能力、诱导迁移和侵袭、促进新生血管形成等方式促进肿瘤的进展. Sánchez等[12]认为在肝癌中, TGFβ通过抑制增殖与促进凋亡从而抑制肝癌的进展. 相应的, Im等[13]的实验研究证实, 在二乙胺诱导的小鼠肝癌模型中, 敲除TGFβ受体Ⅱ(*TβRⅡ*)基因会提高肝癌的发生率, 这也就间接反映了*TβRⅡ*基因具有抑癌基因的作用. 可是也有学者的实验研究证实了TGFβ具有与上述观点完全相反的作用, 例如, Ito等[14]认为人类的TGFβ1的表达量是上调的, 同样的Factor等[15]认为肝脏过表达TGFβ1的转基因小鼠更容易发生自发性肝癌或者是二乙胺诱导性肝癌. 此外, Fransvea等[16]的研究也支持这一观点, 认为TGFβRⅠ抑制剂LY2157299具有明显的抑制肿瘤的活性. 然而有趣的是, Reichl等[4]最近的研究发现受体酪氨酸激酶Axl信号通路在TGFβ“由好变坏”这一过程起关键性作用. 他们认为HCC的肝内转移与肝癌细胞的上皮间质化相关, 而TGFβ参与这一过程的调控, 他们实验研究发现存在上皮间质转化现象的肝癌细胞中有受体酪氨酸激酶Axl的上调与激活. 而在间质表型的肝癌细胞株中敲除*axl*基因可以降低细胞的侵袭和经上皮的迁移能力, 在体模型过表达Axl可以诱导上皮来源的肝癌细胞株迁移集落的形成. 重要的是, 敲除Axl可以严重削弱的肝癌细胞对TGFβ介导的生长抑制的抵抗力. Axl通过结合于14-3-3zeta蛋白参与了Axl介导的细胞侵袭、经上皮迁移等. Axl/14-3-3zeta通路可以使Smad3结合区(Smad3L)213位的丝氨酸磷酸化, 进而使HCC进展过程中TGFβ的靶基因纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor1, PAI1)、基质金属蛋白酶9(matrix metallo preteinases 9, MMP9)、转录因子snail等上调, 也可以增加间质来源的肝癌细胞分泌TGFβ1. 相应的, 肝癌患者Axl的表达与肝癌细胞的血管侵袭能力、肝移植后的复发风险、Smad3L的磷酸化均呈正相关, 并且高表达Axl、14-3-3zeta的患者预后差, 整体生存率低. 这些理论观点就暗示我们Axl/14-3-3zeta通

路是TGFβ介导的HCC发展过程中的关键因素, 这为肝癌的治疗提供了新的靶点.

3 TGFβ信号通路对HCC生物学行为的影响

3.1 TGFβ信号通路与凋亡 在生理环境中, TGFβ通过细胞内源性或者是微环境中的一些因素诱导细胞凋亡. Liu等[17]以小鼠肝癌细胞株Hepal-6为研究对象发现二氢杨梅素这种黄酮类化合物通过TGFβ/Smad3通路而诱导小鼠肝癌细胞凋亡从而发挥抑癌活性. 此外, Liu等[18]认为在肝癌形成的早期阶段, TGFβ通过诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖从而抑制肝癌的进展. 同样的, Kogiso等[19]也认为TGFβ1可以诱导人类肝癌细胞的凋亡, 并且TGFβ1是通过降低细胞周期分裂基因2(cell division cycle 2, *cdc2*)15位点酪氨酸的磷酸化以及下调wee1激酶的表达从而实现诱导细胞的凋亡这一过程. Cao等[20]发现TGFβ可以诱导甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)的上调, 而PTHrP介导了TGFβ诱导的细胞凋亡通过Smad3这一途径实现的. Jiang等[21]的实验研究发现TGFβ可以诱导肝癌细胞凋亡, 而过表达TGFβ诱导早期基因1(TGFβ-inducible early gene 1, TIEG1)可以促进这一过程. 另外, Chen等[22]在研究瘦素在肝癌细胞生长方面的影响时发现TGFβ1可以通过增加凋亡蛋白bcl-2相关X蛋白(bcl-2 associated X protein, Bax)的表达而诱导肝癌细胞凋亡. Liu等[23]的实验发现三氧化二砷通过参与调控TGFβ受体去磷酸化的磷酸酶活性进而诱导肝癌细胞的凋亡. Mu等[24]发现小鼠和人类的肝癌组织中TβRⅡ和磷酸化的Smad3的表达均是下调的, 这就暗示着TGFβ通路在肝癌中发挥抑制性作用, 然而有趣的是, 他们同时认为有些肝癌细胞高表达*TβRⅡ*基因可以抑制肝癌细胞凋亡促进其恶性化. 另外, Ozaki等[25]的研究发现, 生长因子(growth factor, GF)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)通过使Smad分子磷酸化而调控TGFβ1通路, 整合素和生长因子可以将TGFβ1通路的抑癌活性转换为促癌活性, 这将为靶向治疗肝癌提供重要的线索和理论支持, 只是具体分子机制需要我们进一步研究探索.

Gu等[26]为了研究TGFβ1的基因多态性在肝癌细胞凋亡过程中的作用, 构建含有leu/pro密码子10变异体的*TGFβ1*基因与巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)重组的表达质粒, 并转染肝癌细胞株HepG2、SMMC-7721以及肝星状细胞LX-2和永生化肝细胞LO2, 他们发现与转染CMV-leu10的细胞相比, 转染CMV-pro10之后可以上调TGFβ1、减少细胞凋亡, 这就说明*TGFβ1*基因Leu10pro异构体的序列信息在细胞凋亡过程中有重要作用.

3.2 TGFβ信号通路与增殖 TGFβ可以通过抑制癌基因*c-Myc*的表达或者活化细胞周期依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制因子而阻碍细胞周期G_1期的进展, 从而抑制细胞增殖[3]. Gong等[27]的研究中以肝癌细胞株PLC/PRF/5为研究对象, 他们认为4-羟基他莫昔芬可能是通过抑制了TGFβ1的表达而促进了肝癌细胞的增殖. 然而后来, Shin等[28]以不同浓度的他莫昔芬干预肝癌细胞株Hep3B, 他们发现他莫昔芬可能抑制体内过表达TGFβ1的肝癌细胞的增殖. 而Wang等[29]利用Smad4 RNAi下调Smad4的表达以及用TGFβ受体的抑制剂LY2109761都可以阻滞三羟基黄酮诱导的细胞自噬, 同样, 抑制自噬基因*beclin1*、*ATG16L*(autophagy-related gene16L)、*ATG12*、*ATG3*的表达可以修复细胞的增殖能力, 也就是说, 三羟基黄酮可以通过激活TGFβ受体/Smad而启动细胞自噬从而抑制肝癌细胞增殖. 另外, Smad4在肝癌中很少发生突变或缺失, 为了研究TGFβ-samd4在肝癌中的作用, Huang等[30]以肝癌细胞株SMMC-7721为研究对象, 同样用Smad4 RNAi下调Smad4的表达, 他们发现低表达Smad4不仅可以阻碍TGFβ1诱导的增殖抑制, 还可以上调基因*p16*、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase3)的表达, 这也就是说Smad4通过调控p16、Caspase3参与TGFβ1的抗增殖作用. 在损伤性的肝细胞代偿性增殖的过程中TGFβ发挥抑制性作用, 但是在肝癌进展中TGFβ的这种功能经常是失调的, 也就是说TGFβ的抑癌作用反而转换为促癌作用, 为了研究这个现象, Feng等[31]构建了小鼠动物模型发现过表达肝细胞特异性Smad7可以促进损伤性肝脏肝细胞的代偿性增殖, 同时, 选择了140例外科手术切除的肝癌组织, 与邻近正常肝组织相比, 肿瘤组织的Smad7在转录水平上调了41.4%, 并与瘤体体积呈正相关, 这也就进一步提示了TGFβ通路在肝癌细胞增殖

■创新盘点

本文较为全面的从TGFβ信号通路的构成与激活, TGFβ信号通路与肝癌, TGFβ信号通路对HCC生物学行为的影响3个方面综述了TGFβ信号通路在HCC中的相关研究结果, 着重探讨了TGFβ在肝癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及分化中的研究进展以及TGFβ信号通路在肝癌进展过程中的“由好变坏”.

应用要点
本文较全面综述TGFβ信号通路在HCC及其生物学行为中的研究, 为未来靶向TGFβ信号通路治疗肝癌提供一定的思路.

过程中的"双面作用", 但是具体的分子机制仍不清楚, 需要进一步探索研究.

3.3 TGFβ信号通路与迁移和侵袭 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胚胎发育的重要协调过程, 也是肿瘤形成和纤维化变性的病理特点, 细胞经过EMT改变后, E钙黏蛋白及其他上皮细胞连接组分的表达均降低甚至缺失, 但会产生具有更强迁移性和侵袭性的间质化细胞[32]. 而TGFβ是EMT的有效诱导物, TGFβ通过Smad依赖性或者非Smad依赖性的方式作用于细胞连接组分而促进EMT现象[3]. Jou等[33]认为EMT也是促进肝癌转移和术后复发的重要生理学过程, 具有EMT特征的肝癌细胞表现为更强的迁移和侵袭性. 之前, Xu等[34]为了研究TGFβ1与肝癌细胞迁移的关系, 以人肝癌细胞株SMMC-7721为研究对象, 他们发现TGFβ1不仅可以促进细胞的迁移, 还可以诱导细胞的EMT改变, 这就提示我们TGFβ1可能是通过诱导EMT现象而促进细胞的迁移. Bertran等[35]发现类似间质细胞表型的肝癌细胞可分泌TGFβ并过表达CX趋化因子受体4(CX Chemokine receptor 4, CXCR4), 还可以抵抗TGFβ诱导的肿瘤抑制作用, 而CXCR4可以促进肝癌细胞的迁移, 同时, 抑制TGFβ受体Ⅰ的表达可恢复上皮细胞表型并降低CXCR4的表达而抑制细胞迁移, 这就说明TGFβ通过诱导EMT过程促进肝癌细胞的迁移. 另外, Fransvea等[36]利用TGFβ受体Ⅰ的拮抗剂LY2109761干预肝癌细胞, 他们发现该拮抗剂呈剂量依赖性的抑制肝癌细胞的迁移, 进一步证实TGFβ通路可以促进肝癌细胞的迁移. 此外, Fransvea等[37]也发现选择性的TGFβ受体Ⅰ的拮抗剂可以通过抑制胞浆内β1整合素的磷酸化而抑制肝癌细胞的侵袭, 同样的, 有微血管浸润的肝癌组织中, 可以检测到磷酸化的β1整合素、TGFβ1以及磷酸化的Smad2, 这些就提示我们TGFβ1可以通过激活β1整合素而促进肝癌细胞的侵袭能力. Mamiya等[38]发现TGFβ受体Ⅱ的表达与肝癌的肝内转移相关. 另外, 有研究[39,40]证实葡萄球菌核酸酶域内含子1(*Staphylococcal* nuclease domain containing-1, SND1)、肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factors 2, MEF2)也可以促进肝癌细胞的迁移和侵袭能力. 而microRNA作为一类表观遗传调控因子, 部分microRNA如miR-140-5p、miR-520g也可以靶向TGFβ通路而促进肝癌细胞的迁移能力[41,42].

3.4 TGFβ信号通路与分化 在大多数类型的细胞和组织中, TGFβ超家族不仅参与决定细胞的分化方向这一过程, 还参与分化过程的调控. 有研究者[6,43]认为TGFβ可以促进间叶祖细胞分化为成纤维细胞或肌成纤维细胞从而改变了脂肪细胞、肌细胞、成骨细胞等间叶细胞的命运, 而BMP/TGFβ通路却可以维持上皮组织中干细胞的特性参与调控细胞分化, 如BMP可促进间叶祖细胞分化为成骨细胞系以及促进神经祖细胞分化为星形胶质细胞. 另外, Xi等[44]认为nodal/TGFβ通过稳定的组蛋白标记分子H3K9me3启动哺乳动物胚胎干细胞的分化. 在肝癌发生的早期, TGFβ/samd通路可以启动分化程序并抑制细胞周期进而发挥抗癌作用[45]. 肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor4α, HNF4α)作为一种转录因子可以维持肝细胞的分化而发挥抑癌作用, 而TGFβ可以诱导HNF4α的转录后调控导致其失去维持分化的特性及抑癌作用[46]. 肝脏祖细胞可以分化为肝细胞和胆管细胞, 而TGFβ参与这一过程的调控, 当TGFβ通路发生异常时, 肝细胞和胆管细胞的分化发生紊乱会进一步导致肝癌的发生[47].

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一类具有干细胞特性的肿瘤细胞, 具有更强的自我复制和增殖潜能, 能够产生肿瘤组织中不同分化程度的癌症胞, CSCs可间接通过其表达的特异性标志分子进行检测. 在肝癌组织以及部分肝癌细胞株中可以检测到CD133、CD44、CD90、OV6、CD13以及上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)等CSCs分子标志物表达, 而这些标志分子与TGFβ通路相关[48]. 另外, Kawai等[49]报道角蛋白19(keratin 19, K19)作为一种肝癌干细胞标志物与TGFβ通路相关, 他们发现K19阳性的细胞株中有TGFβ通路的激活, 抑制K19的表达可以抑制TGFβ通路, 同样的, K19阳性的肝癌患者高表达TβRⅠ, 这也就提示TGFβ通路参与了肝癌细胞的分化. 另外, 在肿瘤起源于细胞(tumor initiation stem cells, TISC)启动的肝癌发生过程中, TGFβ/Smad通路的失调可以促使肝脏干细胞和肝脏祖细胞恶性化转变为TISC[50]. 这些研究报道就提示我们TGFβ可与参与调控

肝癌CSCs的分化.

4 结论

HCC是一种多因素多环节的恶性肿瘤, 但是HCC的具体发病机制目前仍不清楚. 因HCC就诊的患者多是中晚期, 此时HCC的恶性程度高、预后差, 并且尚缺乏有效的诊疗手段, 因此寻找HCC的分子靶点迫在眉睫. 随着科学研究的不断进展, 发现TGFβ信号通路作为调控HCC生物学行为关键因素, 在肝癌早期可以抑制癌细胞的增殖、诱导凋亡或者诱导分化而发挥保护性作用, 可是随着肝癌的发展, TGFβ却"由好变坏"发挥促癌作用, 促进肝癌细胞的迁移和侵袭, 并参与调控CSCs的分化. 研究发现Axl/14-3-3zeta可能在TGFβ的转变过程中起着关键性作用, 其具体分子机制必然将得到进一步阐释, 这可能为临床靶向治疗肝癌提供非同寻常的理论支持.

5 参考文献

1 Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 765-779 [PMID: 25827821 DOI: 10.1586/17474124.2015.1028363]

2 Shao YY, Shau WY, Chan SY, Lu LC, Hsu CH, Cheng AL. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology* 2015; 88: 345-352 [PMID: 25572912 DOI: 10.1159/000369559]

3 Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell* 2008; 134: 215-230 [PMID: 18662538 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.001]

4 Reichl P, Dengler M, van Zijl F, Huber H, Führlinger G, Reichel C, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Grubinger M, Mikulits W. Axl activates autocrine transforming growth factor-β signaling in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61: 930-941 [PMID: 25251599 DOI: 10.1002/hep.27558]

5 Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8621-8623 [PMID: 12861075 DOI: 10.1073/pnas.1633291100]

6 Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF-beta family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1000-1004 [PMID: 17762890 DOI: 10.1038/ncb434]

7 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600]

8 Wang H, Zhao YP, Gao CF, Ji Q, Gressner AM, Yang ZX, Weiskirchen R. Transforming growth factor beta 1 gene variants increase transcription and are associated with liver cirrhosis in Chinese. *Cytokine* 2008; 43: 20-25 [PMID: 18547814 DOI: 10.1016/j.cyto.2008.04.013]

9 Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693 [PMID: 16212511 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.022404.142018]

10 Massagué J. TGFβ signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 616-630 [PMID: 22992590 DOI: 10.1038/nrm3434]

11 Heldin CH, Moustakas A. Role of Smads in TGFβ signaling. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 21-36 [PMID: 21643690 DOI: 10.1007/s00441-011-1190-x]

12 Sánchez A, Alvarez AM, Benito M, Fabregat I. Apoptosis induced by transforming growth factor-beta in fetal hepatocyte primary cultures: involvement of reactive oxygen intermediates. *J Biol Chem* 1996; 271: 7416-7422 [PMID: 8631767]

13 Im YH, Kim HT, Kim IY, Factor VM, Hahm KB, Anzano M, Jang JJ, Flanders K, Haines DC, Thorgeirsson SS, Sizeland A, Kim SJ. Heterozygous mice for the transforming growth factor-beta type II receptor gene have increased susceptibility to hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 6665-6668 [PMID: 11559531]

14 Ito N, Kawata S, Tamura S, Takaishi K, Shirai Y, Kiso S, Yabuuchi I, Matsuda Y, Nishioka M, Tarui S. Elevated levels of transforming growth factor beta messenger RNA and its polypeptide in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 4080-4083 [PMID: 1649698]

15 Factor VM, Kao CY, Santoni-Rugiu E, Woitach JT, Jensen MR, Thorgeirsson SS. Constitutive expression of mature transforming growth factor beta1 in the liver accelerates hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Cancer Res* 1997; 57: 2089-2095 [PMID: 9187100]

16 Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008; 47: 1557-1566 [PMID: 18318443 DOI: 10.1002/hep.22201]

17 Liu B, Zhou W, Chen X, Xu F, Chen Y, Liu J, Zhang Q, Bao S, Chen N, Li M, Zhu R. Dihydromyricetin induces mouse hepatoma Hepal-6 cell apoptosis via the transforming growth factor-β pathway. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1609-1614 [PMID: 25376731 DOI: 10.3892/mmr.2014.2891]

18 Liu N, Jiao T, Huang Y, Liu W, Li Z, Ye X. Hepatitis B virus regulates apoptosis and tumorigenesis through the microRNA-15a-Smad7-transforming growth factor beta pathway. *J Virol* 2015; 89: 2739-2749 [PMID: 25540364 DOI: 10.1128/jvi.02784-14]

19 Kogiso T, Nagahara H, Hashimoto E, Ariizumi S, Yamamoto M, Shiratori K. Efficient induction of apoptosis by wee1 kinase inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9: e100495 [PMID: 24960176 DOI: 10.1371/journal.pone.0100495]

20 Cao Y, Zhang W, Gao X, Zhang G, Falzon M, Townsend CM, Hellmich MR, Ko TC. PTHrP is a novel mediator for TGF-β-induced apoptosis. *Regul Pept* 2013; 184: 40-46 [PMID: 23499802 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.03.024]

21 Jiang L, Lai YK, Zhang JF, Chan CY, Lu G, Lin MC, He ML, Li JC, Kung HF. Transactivation of the TIEG1 confers growth inhibition of transforming growth factor-β-susceptible hepatocellular

名词解释

上皮间质转化(EMT): 是胚胎发育的重要协调过程, 也是肿瘤形成和纤维化变性的病理特点, 细胞经过EMT改变后, E钙黏蛋白及其他上皮细胞连接组分的表达均降低甚至缺失, 但会产生具有更强迁移性和侵袭性的间质化细胞.

同行评价

TGFβ信号通路与HCC发生发展密切相关，该文较详细阐述了TGFβ信号通路与肝细胞的凋亡、增殖、迁移、侵袭以及分化的关系，特别提出“Ax1/14-3-3zeta通路”在TGFβ“由好变坏”的过程中具有重要作用，内容较新，观点明确，具有可读性.

carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2035-2042 [PMID: 22563190 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17]

22 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/erc-06-0027]

23 Liu ZM, Tseng JT, Hong DY, Huang HS. Suppression of TG-interacting factor sensitizes arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem J* 2011; 438: 349-358 [PMID: 21649584 DOI: 10.1042/bj20101653]

24 Mu X, Lin S, Yang J, Chen C, Chen Y, Herzig MC, Washburn K, Halff GA, Walter CA, Sun B, Sun LZ. TGF-β signaling is often attenuated during hepatotumorigenesis, but is retained for the malignancy of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e63436 [PMID: 23704908 DOI: 10.1371/journal.pone.0063436]

25 Ozaki I, Hamajima H, Matsuhashi S, Mizuta T. Regulation of TGF-β1-induced pro-apoptotic signaling by growth factor receptors and extracellular matrix receptor integrins in the liver. *Front Physiol* 2011; 2: 78 [PMID: 22028694 DOI: 10.3389/fphys.2011.00078]

26 Gu X, Ji X, Shi LH, Yi CH, Zhao YP, Wang AH, Lu LG, Yu WB, Gao CF. Transforming growth factor beta1 gene variation Leu10Pro affects secretion and function in hepatic cells. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2901-2909 [PMID: 22615019 DOI: 10.1007/s10620-012-2238-9]

27 Gong Y, Zhang M, Minuk GY. Regulation of transforming growth factor-beta1 gene expression and cell proliferation in human hepatocellular carcinoma cells (PLC/PRF/5) by tamoxifen. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 90-95 [PMID: 10402064]

28 Shin JW, Chung YH, Park MI, Kim JA, Choi MH, Lee YJ, Ryu SH, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ, Yu ES. [The effects of tamoxifen on human hepatocellular carcinoma cell proliferation and transforming growth factor-beta1 expression]. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9: 10-16 [PMID: 12657824]

29 Wang Y, Wu J, Lin B, Li X, Zhang H, Ding H, Chen X, Lan L, Luo H. Galangin suppresses HepG2 cell proliferation by activating the TGF-β receptor/Smad pathway. *Toxicology* 2014; 326: 9-17 [PMID: 25268046 DOI: 10.1016/j.tox.2014.09.010]

30 Huang S, Zhang F, Miao L, Zhang H, Fan Z, Wang X, Ji G. Lentiviral-mediated Smad4 RNAi induced anti-proliferation by p16 up-regulation and apoptosis by caspase 3 down-regulation in hepatoma SMMC-7721 cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 1053-1059 [PMID: 18949401]

31 Feng T, Dzieran J, Gu X, Marhenke S, Vogel A, Machida K, Weiss TS, Ruemmele P, Kollmar O, Hoffmann P, Grässer F, Allgayer H, Fabian J, Weng HL, Teufel A, Maass T, Meyer C, Lehmann U, Zhu C, Mertens PR, Gao CF, Dooley S, Meindl-Beinker NM. Smad7 regulates compensatory hepatocyte proliferation in damaged mouse liver and positively relates to better clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Clin Sci* (Lond) 2015; 128: 761-774 [PMID: 25602745 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307671]

32 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746 [PMID: 14644200]

33 Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 1031-1034 [PMID: 20335655 DOI: 10.1172/JCI42615]

34 Xu Z, Shen MX, Ma DZ, Wang LY, Zha XL. TGF-beta1-promoted epithelial-to-mesenchymal transformation and cell adhesion contribute to TGF-beta1-enhanced cell migration in SMMC-7721 cells. *Cell Res* 2003; 13: 343-350 [PMID: 14672557 DOI: 10.1038/sj.cr.7290179]

35 Bertran E, Crosas-Molist E, Sancho P, Caja L, Lopez-Luque J, Navarro E, Egea G, Lastra R, Serrano T, Ramos E, Fabregat I. Overactivation of the TGF-β pathway confers a mesenchymal-like phenotype and CXCR4-dependent migratory properties to liver tumor cells. *Hepatology* 2013; 58: 2032-2044 [PMID: 23813475 DOI: 10.1002/hep.26597]

36 Fransvea E, Mazzocca A, Santamato A, Azzariti A, Antonaci S, Giannelli G. Kinase activation profile associated with TGF-β-dependent migration of HCC cells: a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 79-86 [PMID: 20844878 DOI: 10.1007/s00280-010-1459-x]

37 Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 839-850 [PMID: 19115199 DOI: 10.1002/hep.22731]

38 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345 [PMID: 20531292 DOI: 10.1038/labinvest.2010.105]

39 Santhekadur PK, Akiel M, Emdad L, Gredler R, Srivastava J, Rajasekaran D, Robertson CL, Mukhopadhyay ND, Fisher PB, Sarkar D. Staphylococcal nuclease domain containing-1 (SND1) promotes migration and invasion via angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and TGFβ signaling. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 353-361 [PMID: 24918049 DOI: 10.1016/j.fob.2014.03.012]

40 Yu W, Huang C, Wang Q, Huang T, Ding Y, Ma C, Ma H, Chen W. MEF2 transcription factors promotes EMT and invasiveness of hepatocellular carcinoma through TGF-β1 autoregulation circuitry. *Tumour Biol* 2014; 35: 10943-10951 [PMID: 25087096 DOI: 10.1007/s13277-014-2403-1]

41 Yang H, Fang F, Chang R, Yang L. MicroRNA-140-5p suppresses tumor growth and metastasis by targeting transforming growth factor β receptor 1 and fibroblast growth factor 9 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 205-217 [PMID: 23401231 DOI: 10.1002/hep.26315]

42 Kan H, Guo W, Huang Y, Liu D. MicroRNA-520g induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting SMAD7. *FEBS Lett* 2015; 589: 102-109 [PMID: 25436421 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.11.031]

43 He XC, Zhang J, Tong WG, Tawfik O, Ross J, Scoville DH, Tian Q, Zeng X, He X, Wiedemann LM,

Mishina Y, Li L. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling. *Nat Genet* 2004; 36: 1117-1121 [PMID: 15378062 DOI: 10.1038/ng1430]

44 Xi Q, Wang Z, Zaromytidou AI, Zhang XH, Chow-Tsang LF, Liu JX, Kim H, Barlas A, Manova-Todorova K, Kaartinen V, Studer L, Mark W, Patel DJ, Massagué J. A poised chromatin platform for TGF-β access to master regulators. *Cell* 2011; 147: 1511-1524 [PMID: 22196728 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.032]

45 Fausto N, Mead JE, Gruppuso PA, Braun L. TGF-beta in liver development, regeneration, and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 593: 231-242 [PMID: 2165377]

46 Cozzolino AM, Alonzi T, Santangelo L, Mancone C, Conti B, Steindler C, Musone M, Cicchini C, Tripodi M, Marchetti A. TGFβ overrides HNF4α tumor suppressing activity through GSK3β inactivation: implication for hepatocellular carcinoma gene therapy. *J Hepatol* 2013; 58: 65-72 [PMID: 22960426 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.023]

47 Clotman F, Lemaigre FP. Control of hepatic differentiation by activin/TGFbeta signaling. *Cell Cycle* 2006; 5: 168-171 [PMID: 16357531 DOI: 10.4161/cc.5.2.2]

48 Pang RW, Poon RT. Cancer stem cell as a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 1081-1094 [PMID: 22873219]

49 Kawai T, Yasuchika K, Ishii T, Katayama H, Yoshitoshi EY, Ogiso S, Kita S, Yasuda K, Fukumitsu K, Mizumoto M, Hatano E, Uemoto S. Keratin 19, a Cancer Stem Cell Marker in Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3081-3091 [PMID: 25820415 DOI: 10.1158/1078-043]

50 Baek HJ, Pishvaian MJ, Tang Y, Kim TH, Yang S, Zouhairi ME, Mendelson J, Shetty K, Kallakury B, Berry DL, Shin KH, Mishra B, Reddy EP, Kim SS, Mishra L. Transforming growth factor-β adaptor, β2-spectrin, modulates cyclin dependent kinase 4 to reduce development of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2011; 53: 1676-1684 [PMID: 21520178 DOI: 10.1002/hep.24128]

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》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%.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3882

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3882-3887
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

肠道宏病毒组在炎症性肠病研究中的进展

干 丹, 刘 娜, 韩昌鹏, 吴 炯, 冯 卓, 金 炜, 王振宜

背景资料
炎症性肠病(imflammatory bowel disease, IBD)的致病因素及发病机制至今尚未完全阐明, 但普遍认为IBD是由遗传因素、免疫功能紊乱、肠道屏障功能障碍和肠道菌群改变等多因素所致. 本文就IBD患者肠道宏病毒组对肠道菌群作用的研究现状进行阐述.

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科 上海市 200437
干丹, 主要从事中西医结合治疗大肠肛门疾病的研究.
国家自然科学基金(青年)资助项目, No. 81403399
上海市教委自然创新科研基金资助项目, No. 09YZ127
作者贡献分布: 本文由王振宜指导完成; 资料搜集与分析由干丹与刘娜完成; 资料筛选由韩昌鹏、吴炯、冯卓及金炜完成; 综述由干丹完成.
通讯作者: 王振宜, 主任医师, 200437, 上海市甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科.
drxinhuo@163.com
电话: 021-65161782-6053
收稿日期: 2015-06-04 修回日期: 2015-07-29
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Advances in research of metavirus in inflammatory bowel disease

Dan Gan, Na Liu, Chang-Peng Han, Jiong Wu, Zhuo Feng, Wei Jin, Zhen-Yi Wang

Dan Gan, Na Liu, Chang-Peng Han, Jiong Wu, Zhuo Feng, Wei Jin, Zhen-Yi Wang, Department of Coloproctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth), No. 81403399; Natural Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 09YZ127
Correspondence to: Zhen-Yi Wang, Chief Physician, Department of Coloproctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, 110 Ganhe Road, Shanghai 200437, China. drxinhuo@163.com
Received: 2015-06-04 Revised: 2015-07-29
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract
Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing disease of the gastrointestinal tract. Ulcerative colitis and Crohn's disease are two main forms. With the development of metavirus technique in recent years, the latest research shows that virus is the second largest species in the intestine. The enteric virome may have a direct effect on the intestinal immunological functions, and the intestinal bacteriophages can affect the human gut bacteria and change the enteric internal environment. Therefore, the research focused on the enteric virome may help clarify the aetiological causes of IBD. In this review, we discuss the relationships between intestinal virus, intestinal flora, and the pathogenesis of IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metavirus; Intestinal flora; Inflammatory bowel disease

Gan D, Liu N, Han CP, Wu J, Feng Z, Jin W, Wang ZY. Advances in research of metavirus in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3882-3887 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3882.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3882

摘要
炎症性肠病(imflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)为两种主要的表现形式. 近几年随着宏病毒组学技术的发展, 除了细菌外, 病毒是占第2位的微生物群体, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响. 研究人类肠道未知的新病毒、病毒对肠道菌群的作用,

同行评议者
马赟, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

可能是解开IBD的关键. 本文以宏病毒组学技术为切入点, 研究IBD患者肠道病毒与肠道菌群的相互作用对IBD的发病的影响机制做一简要综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 宏病毒组; 肠道菌群; 炎性肠病

核心提示: 炎症性肠病(imflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病. 近几年随着宏病毒组学技术的发展, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响. 目前认为研究肠道宏病毒组对肠道菌群的作用可能是解开IBD的关键.

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜. 肠道宏病毒组在炎症性肠病研究中的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3882-3887 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3882.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3882

0 引言

炎症性肠病(imflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)为两种主要的表现形式, 其致病因素及发病机制至今尚未完全阐明, 近年来流行病学研究[1]显示我国IBD的发病率呈逐年上升趋势. 但普遍认为IBD是由遗传因素、免疫功能紊乱、肠道屏障功能障碍和肠道菌群改变等多因素所致. 人体胃肠道的微生物被认为是出生后获得的器官, 是人体细胞数的10倍, 他也是一个复杂的生态系统[2]. 在胃肠道的不同部位, 栖息着不同种类、数量的细菌、病毒, 他们容易受各种因素的影响而发生变化. 目前, IBD发病机制尚不清楚, 因此在治疗上也无统一客观标准. 本文以宏病毒组学技术为切入点, 研究IBD患者肠道病毒与肠道菌群的相互作用对IBD的发病的影响.

1 肠道宏病毒组的提出

对于肠道病毒的研究, 最初从动物病毒开始, Phan等[3,4]首先发表研究野生鸽子粪便中的病毒的研究, 这项研究初步评估了鸽子粪便中的肠道病毒. Day等[5]研究禽类的肠道菌群与RNA病毒的关系, 发现家禽肠道病毒中有新的禽类病毒, 但是这些病毒在疾病中扮演的角色尚未明确; Sasaki等[6]发现鼩鼱肠道新病毒与人类粪便中的病毒有关; Zhang等[7]、Ng等[8]研究发现猫的粪便中有很多新病毒及常见病毒, 这将会对未来动物病毒的致病性研究打下基础; Schmitz等[9]对非人类灵长目猴免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的免疫发病机制进行研究, 这种动物模型对于艾滋病免疫发病机制的研究是重要的工具; Handley等[10]研究致病性猴免疫缺陷病毒感染肠道病毒的非灵长类动物, 发现肠道病毒感染可能导致艾滋病肠下垂有关.

随着20世纪90年代宏基因组学技术的发展, 人类研究环境所有微生物成为了可能. 人们逐渐发现了以往在肠道99%不能通过培养获得的微生物, 并且重视对病毒的研究[11,12]. 国内专家也开始研究各种病毒, 如: H7亚型禽流感病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒71型、埃博拉病毒病、植物病毒、轮状病毒及诺如病毒等[13-18]. 21世纪之初, 针对IBD的众多研究开始集中于肠道菌群的种类和数量的变化与发病的关系[19-21]. 国内张艳丽等[22]、杨海静等[23]、蒋丽蓉[24]、刘玉婷等[25]研究发现肠道菌群的改变可能与IBD的发病相关. 但是, Walker等[26]通过高通量测序技术, 研究IBD患者肠道病变区黏膜和非病变区黏膜, 发现肠道中菌群失调可能是发病的一个因素, 却不是直接致病的原因. Kump等[27]通过研究转粪疗法(fecal microbiota transplant, FMT)治疗6例UC患者, 结果显示: 肠道菌群的改变只是导致UC炎性改变和腹泻症状出现, 而并非导致发病的诱因. 总之, 肠道微生物与人体各个系统疾病的关系都十分密切, 但究竟是哪种或者哪一类肠道微生物在人类疾病的发生中起着关键作用, 肠道微生态改变是疾病的始动因素还是疾病发生后引起的改变, 目前仍不明确. 所以是否存在一个连接肠道菌群与IBD的中间环节?

随着宏病毒组技术的发展, 人们发现以往一直被忽略的微生态环境中的病毒, 其实对于肠道有着异乎寻常的直接和间接作用. 肠道病毒在健康和免疫力方面扮演重要角色[28]. Kernbauer等[29]、徐超等[30]、徐凯进等[31]研究发现肠道病毒对肠道免疫和内环境稳定具有重要作用. 华盛顿大学医学院分别研究了芝加哥、波士顿和英国等地的3组CD或UC患者. 将患者粪便病毒DNA与同一地区健康人进行比

研发前沿
进一步阐明国内外对于IBD患者肠道宏病毒组对肠道菌群作用的研究状况, 对于IBD临床研究有重要指导作用.

相关报道
国外Norman等推测, 噬菌体的来源有两种, 一是炎症性肠病患者肠道内细菌死亡后释放的噬菌体扩散到其他细菌, 也可能是环境中的噬菌体进入肠道, 影响了消化系统或微生物组, 进而引发疾病, 两种机制也可能共同存在.

创新盘点
本文重点综述了IBD患者肠道宏病毒组在疾病研究中的进展, 全面反映了肠道宏病毒组的研究现状, 并且提出了肠道宏病毒组对肠道菌群的作用, 这类综述报告极少.

较并且发现, 与健康人相比, IBD患者消化系统中病毒更加多样化, 说明IBD与病毒多样性升高有关, 病毒可能在这种疾病中起到一定作用, 并提出了病毒组(virome)的概念, 即指人体内的病毒及其基因[32].

研究[32]表明肠道除了细菌外, 病毒是占第2位的微生物群体, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响. 肠道微生物之间发生的相互作用是客观存在, 但是由于之前宏病毒组学研究技术水平的局限性, 在研究中知之甚少.

IBD与肠道菌群失调有关, 最新的数据[33]表明, 肠道病毒组在这些疾病发生中也有着重要的作用. 研究人类肠道未知的新病毒或已知的病毒对肠道菌群的作用, 可能是解开IBD诱因的关键, 也是现在研究的热点之一.

2 肠道宏病毒组研究进展

随着肠道基因组学、代谢组学、蛋白组学的不断发展, 肠道微生物越来越受到重视[34]. 人们开始将目光转向人类肠道中体积远远小于细菌, 自身结构中又无细胞核的病毒身上. 高通量测序技术的发展已经表明[35], 人类肠道微生物像一个复杂的社会, 肠道宏病毒组在调节肠道免疫力和体内平衡中起着至关重要的作用. 但是病毒的多样性、生命周期、他在肠道栖息地, 以及病毒与其他微生物之间相互作用的机制并不明确. 因此进一步了解肠道宏病毒组与肠道菌群之间的相互作用, 探寻IBD是否是肠道宏病毒组对肠道菌群作用的诱因之一, 成为IBD发病机制研究的热点之一. 宏病毒组概念的提出, 使得对病毒深入研究成为可能. 先进的测序技术已经表明[36], 细菌不是人体肠道微生物中唯一复杂和重要的群体, 人体肠道宏病毒组才是肠道免疫和炎症发生的重要“调控者”, 他能改变细菌的宿主反应, 也能改变宿主基因和细菌的相互作用, 从而导致疾病的发病. Reyes等[37]运用宏病毒组学技术研究了一对同卵双生成年女性和其母亲的粪便样本, 并详细地提供了宏病毒组学技术检测人类肠道病毒的方法. 结果表明细菌并不是人体肠道中唯一和重要的群体, 病毒同样也存在于人体肠道中. Norman等[32]的研究表明, IBD粪便病毒多来自于噬菌体(Phage), 这些噬菌体能感染细菌, 并将遗传物质整合到细菌遗传物质中, 肠道菌群的改变可能是肠道病毒(噬菌体)攻击的结果之一. 在Cadwell[38]对小鼠诺如病毒(norovious, NORV)的研究, 结果表明肠道中的一种动物病毒, 他可以提供很多的信号, 这已被归因于共生细菌宿主的作用. Maconi等[39]研究显示巨细胞病毒(cytomegalovirous, CMV)感染的38例IBD患者, 其中UC患者30例, 其中13例接受抗病毒治疗, 结果6 mo和1年随访结果显示, 急性期可能缓解患者病情, 同时对于激素依赖型/难治型患者远期缓解也有一定的疗效. Brodin等[40]研究210例年龄从8-82岁的健康双胞胎, 采用了204个观察指标, 对于同卵双生子CMV感染研究显示, 一半以上的指标有相关性. 这些结果反应了健康人群免疫系统的反应和适应特性. 由此, 我们可以推断正常健康人群的免疫系统的改变和塑造, 最大的可能就是人们一生中所面对的众多微生物群体所决定的. Holtz等[41]使用了宏病毒组学方法来比较澳大利亚墨尔本和北领地两个不同地区的腹泻患儿的肠道中已知导致腹泻的病毒、非致病性肠道病毒、肠溶层不相关病毒、植物病毒和新病毒, 发现鲜为人知的人类肠道病毒组在的肠道疾病发病中可能发挥重要的潜在作用. Wang等[42]以宏基因组学方法分析IBD患者结肠组织的微生物, 发现病毒和细菌有相互作用. Chow等[43]根据基因组测序方法检测, 发现病毒多样性, 揭示潜在的病毒与宿主、病毒与细菌的交互作用.

总之, 目前大量的研究发现, 我们之前可能忽略了的肠道病毒对IBD的发病机制起着潜在的重要作用. 已知的肠道病毒, 如: 噬菌体、诺如病毒、巨细胞病毒、植物病毒等, 或未知的新病毒, 除了对人体免疫产生作用, 可能是导致IBD发生的原因, 也可能是肠道宏病毒组改变肠道菌群, 从而导致IBD的发生, 这已经成为近两年国际上研究的热点之一.

3 结论

随着肠道微生物宏基因组学计划的开展, 人们对肠道微生物有了更深刻的认识, 我们认识到多种因素导致了IBD的发生, 但是肠道病毒在IBD中的作用不容忽视. 研究肠道宏病毒组, 这将对IBD的临床治疗和病因病机基础研究提供新的方向.

过去IBD最优治疗方法主要为抗炎药物

和免疫调节药物. Sartor[44]研究显示抗生素对部分IBD的有效性证明了肠道微生物在IBD发病机制中的作用, 但是益生菌制剂治疗IBD的效果不一, 总体来看, 益生菌治疗UC可能有效, 但是对于CD的治疗效果并不明显, 关于益生菌制剂治疗IBD的效果则有待进一步观察和验证. 现今发展中的治疗方法主要聚焦于肠道免疫反应. 但在过去的十年中, 肠道微生态失调成为了IBD中的研究热点, 因此研究者聚焦于将调节肠道微生态作为IBD治疗方法的研究. 控制肠道微生物群是一个有效的治疗途径[45-47]. FMT是目前被认为常规抗炎、激素治疗和免疫制剂之后, 基于肠道菌群致病理论提出最有效的一种治疗方法, 即将正常人群肠道粪便群提取物转移种植到UC患者的肠道中, 从而对激素依赖型/难治型UC起到治疗作用. 肠道免疫屏障的改变可能是受到未知新病毒的作用, 肠道菌群的改变可能是肠道病毒(噬菌体)攻击的结果. 持续病毒免疫调节会给炎症性疾病带来意想不到的好处[48-50]. 此外, 病毒常常被用来作为研究基因的载体, 新兴的病毒有可能被用作早期监测IBD发病的标志物. 或许研究新的抗病毒疗法会成为以后治疗方向, 他将有助于调节肠道菌群, 减少患IBD的可能性. 所以IBD的抗病毒疗法也应该逐渐被重视, 但是其病毒种类、生命周期、他在肠道的栖息地, 及其与肠道其他微生物的相互作用、抗病毒治疗的疗程等有待进一步的研究.

■应用要点

IBD患者肠道菌群是近几年研究热点, 如果能从宏病毒组的角度阐明宏病毒组对肠道菌群的作用, 将会为IBD的研究方向及临床治疗提供更多的选择.

4 参考文献

1 郑家驹, 史肖华, 郭志荣. 我国炎症性肠病的流行病学研究概况. 中华内科杂志 2009; 48: 344-345

2 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病. 中华临床医师杂志 2014; 8: 1561-1566

3 Phan TG, Kapusinszky B, Wang C, Rose RK, Lipton HL, Delwart EL. The fecal viral flora of wild rodents. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002218 [PMID: 21909269 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002218]

4 Phan TG, Vo NP, Boros Á, Pankovics P, Reuter G, Li OT, Wang C, Deng X, Poon LL, Delwart E. The viruses of wild pigeon droppings. *PLoS One* 2013; 8: e72787 [PMID: 24023772 DOI: 10.1371/journal.pone.0072787]

5 Day JM, Oakley BB, Seal BS, Zsak L. Comparative analysis of the intestinal bacterial and RNA viral communities from sentinel birds placed on selected broiler chicken farms. *PLoS One* 2015; 10: e0117210 [PMID: 25635690 DOI: 10.1371/journal.pone.0117210]

6 Sasaki M, Orba Y, Ueno K, Ishii A, Moonga L, Hang'ombe BM, Mweene AS, Ito K, Sawa H. Metagenomic analysis of the shrew enteric virome reveals novel viruses related to human stool-associated viruses. *J Gen Virol* 2015; 96: 440-452 [PMID: 25381053 DOI: 10.1099/vir.0.071209-0]

7 Zhang W, Li L, Deng X, Kapusinszky B, Pesavento PA, Delwart E. Faecal virome of cats in an animal shelter. *J Gen Virol* 2014; 95: 2553-2564 [PMID: 25078300 DOI: 10.1099/vir.0.069674-0]

8 Ng TF, Mesquita JR, Nascimento MS, Kondov NO, Wong W, Reuter G, Knowles NJ, Vega E, Esona MD, Deng X, Vinjé J, Delwart E. Feline fecal virome reveals novel and prevalent enteric viruses. *Vet Microbiol* 2014; 171: 102-111 [PMID: 24793097 DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.04.005]

9 Schmitz JE, Korioth-Schmitz B. Immunopathogenesis of simian immunodeficiency virus infection in nonhuman primates. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 273-279 [PMID: 23615117 DOI: 10.1097/COH.0b013e328361cf5b]

10 Handley SA, Thackray LB, Zhao G, Presti R, Miller AD, Droit L, Abbink P, Maxfield LF, Kambal A, Duan E, Stanley K, Kramer J, Macri SC, Permar SR, Schmitz JE, Mansfield K, Brenchley JM, Veazey RS, Stappenbeck TS, Wang D, Barouch DH, Virgin HW. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome. *Cell* 2012; 151: 253-266 [PMID: 23063120 DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.024]

11 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]

12 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]

13 朱闻斐, 高荣保, 王大燕, 杨磊, 朱云, 舒跃龙. H7亚型禽流感病毒概述. 病毒学报 2013; 29: 245-249

14 杨宏志, 朱启镕, 李秀珠, 王晓红, 王建设, 胡家瑜, 唐伟, 崔爱利. 2002年上海儿童手足口病病例中肠道病毒71型和柯萨奇病毒A组16型的调查. 中国儿科杂志 2015; 43: 648-652

15 崔爱利, 许文波, 李秀珠, 胡家瑜, 凌华, 唐伟, 杨智宏, 张燕, 陈立, Hiroyuki Shimizu. 肠道病毒71型的RT-PCR诊断及基因特征. 病毒学报 2004; 20; 160-165

名词解释

噬菌体(Phage): 是感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒的总称, 因部分能引起宿主菌的裂解, 故称为噬菌体. 本世纪初在葡萄球菌和志贺菌中首先发现了噬菌体.

16 程颖, 刘军, 李昱, 刘翟, 任翔, 施一, 高福, 余宏杰. 埃博拉病毒病: 病原学、致病机制、治疗与疫苗研究进展. 科学通报 2014; 59: 2289-2899

17 洪健, 陈集双, 周雪平, 李德葆. 植物病毒的电镜诊断. 电子显微学报 1999; 18: 274-289

18 何雅青, 胡春凌, 汪朝晖, 张海龙, 杨洪, 姚相杰, 冼慧霞, 阳帆. 液相芯片检测轮状病毒和诺如病毒方法的建立. 中国病毒病杂志 2011; 1: 376-381

19 Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-221 [PMID: 22699610 DOI: 10.1038/nature11209]

20 Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-227 [PMID: 22699611 DOI: 10.1038/nature11053]

21 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178-184 [PMID: 22797518 DOI: 10.1038/nature11319]

22 张艳丽, 刘新风, 于秀娟, 郭爱萍, 邹熊, 张欣. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性因子的相关性. 山东医药 2015; 55: 79-80

23 杨海静, 钟良. 炎症性肠病的肠道菌群变化. 国际消化杂志 2013; 33: 124-127

24 蒋丽蓉. 肠道菌群与炎症性肠病. 临床儿科杂志 2011; 29: 906-909

25 刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳. 溃疡性结肠炎与肠道菌群的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21; 2802-2807

26 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7 [PMID: 21219646 DOI: 10.1186/1471-2180-11-7]

27 Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, Deutschmann A, Wenzl HH, Petritsch W, Krejs GJ, Gorkiewicz G, Högenauer C. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155-2165 [PMID: 23899544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325]

28 Xu GJ, Kula T, Xu Q, Li MZ, Vernon SD, Ndung'u T, Ruxrungtham K, Sanchez J, Brander C, Chung RT, O'Connor KC, Walker B, Larman HB, Elledge SJ. Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science* 2015; 348: aaa0698 [PMID: 26045439 DOI: 10.1126/science.aaa0698]

29 Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014; 516: 94-98 [PMID: 25409145 DOI: 10.1038/nature13960]

30 徐超, 宋海峰, 王光陆. 炎性肠病肠道免疫学的研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 1122-1126

31 徐凯进, 李兰娟. 肠道正常菌群与肠道免疫. 国外医学(流行病学•传染病学分册) 2005; 32: 181-183

32 Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160: 447-460 [PMID: 25619688 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002]

33 Kåhrström CT. Antimicrobials: a new drug for resistant bugs. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 126-127 [PMID: 25597305 DOI: 10.1038/nrmicro3429]

34 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 微生物学通报 2015; 42: 400-410

35 Focà A, Liberto MC, Quirino A, Marascio N, Zicca E, Pavia G. Gut inflammation and immunity: what is the role of the human gut virome? *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 326032 [PMID: 25944980 DOI: 10.1155/2015/326032]

36 Norman JM, Handley SA, Virgin HW. Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology* 2014; 146: 1459-1469 [PMID: 24508599 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.001]

37 Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; 466: 334-338 [PMID: 20631792 DOI: 10.1038/nature09199]

38 Cadwell K. Expanding the role of the virome: commensalism in the gut. *J Virol* 2015; 89: 1951-1953 [PMID: 25505079 DOI: 10.1128/JVI.02966-14]

39 Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1146-1151 [PMID: 25089547 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000175]

40 Brodin P, Jojic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, Shen-Orr S, Dekker CL, Swan GE, Butte AJ, Maecker HT, Davis MM. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 2015; 160: 37-47 [PMID: 25594173 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.020]

41 Holtz LR, Cao S, Zhao G, Bauer IK, Denno DM, Klein EJ, Antonio M, Stine OC, Snelling TL, Kirkwood CD, Wang D. Geographic variation in the eukaryotic virome of human diarrhea. *Virology* 2014; 468-470: 556-564 [PMID: 25262473 DOI: 10.1016/j.virol.2014.09.012]

42 Wang W, Jovel J, Halloran B, Wine E, Patterson J, Ford G, O'Keefe S, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Reza S, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Madsen K, Fedorak R, Dielemann LA, Ka-Shu Wong G, Mason AL. Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria.

Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 1419-1427 [PMID: 25939040 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000344]
43 Chow CE, Winget DM, White RA, Hallam SJ, Suttle CA. Combining genomic sequencing methods to explore viral diversity and reveal potential virus-host interactions. *Front Microbiol* 2015; 6: 265 [PMID: 25914678 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00265]
44 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
45 Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 495-507 [PMID: 25808229 DOI: 10.1007/s00535-015-1064-1]
46 张雪侠, 苗明三. 机体肠道免疫和药物调节. 中医学报 2012; 27: 766-769
47 陈小林, 任宏宇. 肠道微生物群组与肠道免疫的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1245-1248
48 Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42: 805-813 [PMID: 25992857 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003]
49 田亮, 傅颖珺, 谢勇. 青藤碱对炎症性肠病中肠道免疫炎症影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1494-1499
50 王芳, 赵海英, 张澍田. 营养治疗对溃疡性结肠炎肠道免疫屏障的疗效. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 83-86

同行评价

本文对宏病毒组学这一生命科学前沿进行综述，思路清晰，文献可靠，有新颖性，对相关工作者有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3888

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3888-3893
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

文献综述 REVIEW

雌激素在糖尿病胃轻瘫中的作用

姜 亚, 吴高珏, 汤玉蓉, 林 琳

背景资料
糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的重要并发症之一, 损害患者的生活质量, 并且不利于血糖的控制. 胃排空延迟是诊断胃轻瘫的客观指标, 具有重要意义. DGP患者中女性居多, 且患者症状随体内雌激素水平波动而变化, 本文旨在探讨雌激素对DGP患者胃排空的作用.

同行评议者
门秀丽, 教授, 河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

姜亚, 吴高珏, 汤玉蓉, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029
姜亚, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠疾病方面的研究.
作者贡献分布: 本文综述由姜亚完成; 吴高珏、汤玉蓉及林琳审校.
通讯作者: 林琳, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科.
lin9100@aliyun.com
电话: 025-68136920
收稿日期: 2015-06-27 修回日期: 2015-07-13
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Role of estrogen in diabetic gastroparesis

Ya Jiang, Gao-Jue Wu, Yu-Rong Tang, Lin Lin

Ya Jiang, Gao-Jue Wu, Yu-Rong Tang, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Lin Lin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@aliyun.com
Received: 2015-06-27 Revised: 2015-07-13
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract
Gastroparesis is a highly prevalent chronic disorder of the stomach, which is characterized by delayed gastric emptying and accompanied by a series of upper gastrointestinal symptoms. Diabetic gastroparesis (DGP) is one of the severe complications of diabetes, seriously affecting the patient's quality of life. At present, the pathogenesis of DGP is still unclear. The majority of DGP patients are women, and women's symptoms change with the fluctuation of the level of estrogen. Therefore, we speculate that estrogen may play an vital role in the stomach motility. Gastric emptying is an objective index for the diagnosis of gastroparesis. This article reviews the role of estrogen in DGP and the possible mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Estrogen; Diabetic gastroparesis; Gastric emptying; Nitric oxide

Jiang Y, Wu GJ, Tang YR, Lin L. Role of estrogen in diabetic gastroparesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3888-3893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3888.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3888

摘要
胃轻瘫是临床常见的胃动力障碍性疾病, 以非梗阻因素导致的胃排空延迟为特点, 伴有一系列上消化道症状. 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病的重要并发症之一, 严重损害患者的生活质量. 目前, DGP的发病机制尚不明确. DGP患者中女性居多, 并且女性患者的症状随体内雌激素水平的波动而变化, 推测雌激素可影响胃运动. 胃排空是诊断胃轻瘫的客观指标, 本文就DGP以及雌激素对胃排空的可能作用机制就现有文献进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 雌激素; 糖尿病胃轻瘫; 胃排空; 一氧化氮

核心提示: 雌激素参与糖尿病胃轻瘫(diabetic

gastroparesis, DGP)的发病机制, 既往研究认为雌激素减缓胃肠运动, 抑制胃排空. 但在DGP中, 研究者们发现雌激素可以通过抗氧化保护自主神经功能, 直接或通过Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal)间接维护一氧化氮(nitric oxide)信号通路协调胃十二指肠运动, 从而改善患者的胃排空.

姜亚, 吴高珏, 汤玉蓉, 林琳. 雌激素在糖尿病胃轻瘫中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3888-3893 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3888.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3888

0 引言

胃轻瘫是临床常见的胃动力障碍性疾病, 以非梗阻因素导致的胃排空延迟为特点, 伴有上消化道症状, 如: 餐后饱胀、早饱、胀气、恶心、呕吐等[1-3]. 常见病因: 特发性、糖尿病(diabetes mellitus, DM)、手术后以及风湿免疫性疾病等[4,5]. 糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是DM的重要并发症之一, 影响患者的进食、消化与吸收, 导致营养不良, 并且干扰食物及药物代谢, 不利于血糖的控制[6,7], 严重损害患者的生活质量.

胃轻瘫患者中女性居多, Jones等[8]发现, DM患者中DGP男女发病率比为1∶4, 机制不明. 女性患者的症状可随体内雌激素水平的波动而变化[9], 推测雌激素可影响胃运动. 本文就DGP以及雌激素对胃排空的作用综述如下.

1 胃排空与DGP

1.1 胃排空的生理特点及影响因素 胃排空由胃底、胃体、胃窦及幽门的协调运动共同完成: 胃底容受性舒张来储存食物, 胃体蠕动将食物向胃远端输送, 胃窦强力收缩、胃内压升高以及幽门括约肌舒张将食物传送至十二指肠, 完成胃排空[10].

胃排空受自主神经、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)共同调节[11,12]. 以上某一环节出现障碍, 正常胃排空过程即被打破[13]. 此外, 胃运动还受到多种胃肠激素的调控, 如胃泌素、5-羟色胺等加快胃排空, 而抑胃肽、促胰液素、胆囊收缩素等则延迟胃排空[14].

1.2 DGP的可能机制 一项针对227例1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者、360例2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者及639例非DM人群, 为期10年的前瞻性研究中, Choung等[15]发现T1DM胃轻瘫发病率为5.2%, T2DM为1.0%, 非DM人群为0.2%. 胃轻瘫具有2个重要的诊断条件: (1)胃排空延迟; (2)上消化道症状. 胃轻瘫症状与胃排空有时呈不平行关系, 因为症状不仅与胃排空速率相关, 还受自主神经的传入神经、胃感觉、分泌等影响[10,16]; 但胃排空延迟是诊断胃轻瘫的客观指标, 具有重要价值.

DGP的可能机制: (1)自主神经损伤[17]; (2)ENS受损[18]; (3)ICC缺失[19,20]; (4)SMC异常[20]; (5)DM与其他激素的相互作用[21,22]. 上述损伤因素可导致胃底的容受性异常、胃体运动节律紊乱、胃窦收缩力减弱、幽门痉挛、胃窦十二指肠运动失调[11]等, 影响正常的胃排空.

2 雌激素在DGP中的作用

2.1 雌激素与胃排空 正常人群中, 女性的胃窦十二指肠运动弱于男性, 胃排空时间较长[23,24]. 动物研究[25]也发现, 雌性大鼠较雄鼠胃窦收缩力弱并且胃内压低.

雌激素对DM患者胃排空的影响尚有争议. Showkat Ali等[26]在一项动物实验中发现, DM大鼠血浆雌激素水平较对照组高, 伴胃排空延迟. 与此同时, Dickman等[27]与Esfahlan等[28]研究发现, 肥胖合并难以控制的T2DM女性更易患胃轻瘫, 此类患者血浆雌激素水平与雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达均较对照组高, 过多的脂肪组织可以促使体内雄激素转化为雌激素, 减质量可能会改善此类患者的症状, 认为雌激素对延迟的胃排空有一定作用. 但尚不能排除糖脂代谢异常对胃排空的干扰作用.

有部分学者[29,30]持相反意见, 他们认为, DM可导致人和动物血清雌激素水平降低, 而雌激素的缺乏会延迟胃排空; Kim[31]与Gangula等[32]研究也表明: DM的长期高血糖可降低血浆雌激素水平及其受体表达. 雌激素的缺乏可能干扰胃十二指肠的协调运动, 从而导致胃轻瘫.

Rao[33]综合多项临床研究、基础研究认为: 上述结论的分歧可能与胃排空、激素水平测量方法、DM类型、病程、严重程度的差异, 以及进食的食物是否含有植物雌激素等因素相关.

■研发前沿

DGP是一类内分泌疾病引发的消化系统并发症, 需要两个学科相互协作控制病情. 女性患者在DGP中占有相当大的比重, 既往关于雌激素影响胃肠运动的研究有很多, 因此有必要探讨雌激素在DM状态下对胃排空的影响. 目前关于雌激素对DGP胃排空的作用有较多争议, 但从一氧化氮(nitric oxide, NO)通路上解释, 雌激素对胃十二指肠的协调运动有保护作用. 雌激素对DGP胃排空的具体作用机制仍不明确, 以下问题有待进一步研究: (1)雌激素对DGP作用的性别差异及具体机制; (2)雌激素与DM在DPG发病及病程发展中的相互作用.

■相关报道

NO通路是雌激素影响胃排空的公认机制: 雌激素可以增加胃神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达, 促进NO的释放、经过NO信号通路, 最后松弛肌肉. 在生理状态下, 雌激素可增加NO释放、减弱胃窦收缩力、减慢胃排空. 但是, 在DM状态下, 研究者们发现DM小鼠/大鼠胃底、幽门的nNOS密度较对照组减低, nNOS蛋白表达下降, 活性降低, 导致NO合成障碍, 胃底张力增大、容受性舒张障碍, 幽门松弛受阻、胃内压升高、胃排空延迟. 推测女性DM状态体内雌激素减低、胃NO信号通路受损是DGP的发病机制.

创新盘点

本文从胃运动的生理、胃轻瘫的发病机制、雌激素对DGP的作用及其相关机制方面做了系统详尽的阐述. 结合相关文献, 本文归纳出雌激素如何通过氧化应激、NO信号通路及Cajal间质细胞(interstitial cell of Cajal)介导胃轻瘫的病理生理机制, 为雌激素在DGP中的保护作用提供了依据; 并提出了今后探讨雌激素对DGP的具体作用机制的研究方向.

2.2 雌激素的生理性波动与胃排空 女性雌激素水平随月经周期、妊娠、绝经、口服避孕药、雌激素替代治疗等变化而波动, 从而影响胃肠道运动. 研究[34-36]表明, 约80%的DGP患者为女性, 并且胃轻瘫与绝经、月经周期等相关.

正常女性胃肠动力在排卵期和妊娠时明显减弱[8,37]. 绝经前女性、妊娠妇女、绝经后接受激素替代治疗的女性均比同龄男性的胃排空时间延长[25], 可能与特定时期雌激素水平升高、胃动力下降相关, 但不排除孕激素的干扰作用[37].

Verrengia等[9]发现, 女性胃轻瘫患者症状随月经周期而变化: 黄体期恶心、早饱加重, 而口服避孕药患者体内雌激素维持在稳定水平, 因此未发现她们胃轻瘫症状的周期性变化, 但该研究中未检测胃排空时间, 仅以胃轻瘫症状衡量雌激素的作用, 难以评估雌激素对胃排空速率的客观影响.

但是Brenna等[38]发现, 健康女性卵泡期的"葡萄糖胃排空速率(单位时间内葡萄糖经胃排至小肠的量)"小于黄体期, 而此时体内雌激素水平相对较低, 胃排空减慢可能与胃内容物的性质相关.

Camilleri等[11]在小鼠实验中发现, 雌激素缺乏可导致糖脂代谢障碍、增加肥胖、T2DM的发生, 而DM导致的"下丘脑-垂体-卵巢轴"功能障碍又加重了雌性体内的雌激素减少, 形成恶性循环, 导致胃轻瘫.

总之, 生理状态下, 雌激素对胃动力有抑制作用, 但在DGP中, 雌激素缺乏似乎更多参与到DGP的病理过程, 那么雌激素对于胃排空的作用是否直接抑或间接? 可能与疾病状态、雌激素绝对量等相关, 还需要多中心、分层、控制变量的大样本研究提供证据.

3 雌激素影响DGP胃排空的机制

雌激素影响胃排空的机制尚不明确, 与既往观点不同的是, 目前大多学者认为雌激素的缺乏诱发DGP的胃排空延迟, 可能机制如下:

3.1 雌激素的抗氧化作用 DM状态下, 高血糖诱发氧化应激, 通过以下机制引发DGP: (1)自主神经发生渐进性病变, 如神经细胞(尤其是迷走神经)凋亡等[39], 损伤迷走神经调控的胃运动、致胃排空异常; (2)降低一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度[40], 使NO信号传导障碍, 胃十二指肠协调运动受损; (3)使L型Ca^{2+}通道失活从而减弱Ca^{2+}依赖的肌收缩: 胃窦SMC L型Ca^{2+}电流减弱、胃窦收缩受抑可能与胃排空延迟有关[41]. 而雌激素具有重要的抗氧化作用, 保护细胞(包括SMC、神经元等)免遭氧化损伤[42-44], 但其在DGP中的作用还需进一步证实.

3.2 雌激素与NO信号通路 NO有抑制肌肉(如: 平滑肌、括约肌等)收缩的作用, ENS中神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达减少或活性减低可降低幽门顺应性、幽门舒张障碍、延迟胃排空[16,32]. 雌激素通过NO调节胃窦、幽门的协调运动、影响胃排空. 但是, 雌激素增加或抑制nNOS表达及活性仍有争议.

NO信号通路受损是公认的DGP机制之一: 雌激素可以增加胃nNOS表达, 促进NO的释放[45,46]、经过NO信号通路, 最后松弛肌肉[40]. 在生理状态下, 雌激素可增加NO释放、减弱胃窦收缩力、减慢胃排空. 正常女性胃窦的nNOS二聚体、NO水平、NO对肌肉的松弛作用均比同龄男性高, 胃排空时间延长[25]. 动物实验还证实, 在发情期(雌激素升高)时, 胃窦收缩减弱、胃排空减慢.

但是, 在DM状态下, Lu等[6]发现DM小鼠胃底、幽门的nNOS密度较对照组减低, nNOS蛋白表达也下降, 胃底张力增大、容受性舒张障碍, 幽门松弛受阻、胃排空延迟. Gangula等[47]也发现, 雌性大鼠胃部nNOS表达减少、活性降低导致NO合成障碍、幽门肥厚、松弛障碍、胃内压升高、胃排空延迟, 而雄鼠胃部NO介导的松弛作用仍在, 推测女性DM状态体内雌激素减低、胃NO信号通路受损是胃轻瘫的发病机制.

四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)是nNOSα二聚化的辅助因子, 三磷酸鸟苷环水解酶抗体(GTP cyclohydrolase 1, GCH-1)和二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reducase, DHFR)将二氢生物蝶呤(dihydrobiopterin, BH2)合成BH4. 研究[29,47]发现, 卵泡刺激素受体敲除小鼠由于缺乏雌激素, 胃GCH-1和DHFR表达均降低, BH4合成减少, nNOS二聚物表达降低, NO生成减少, 幽门括约肌松弛障碍、胃出口功能性梗阻致小鼠胃排空延迟. 雌激素可通过与ER结合, 上调GCH-1, 增加BH4的表达, 恢复

nNOS活性, 增加NO释放、缓解胃轻瘫[25,32]. 由此可见, 雌激素绝对水平的降低可导致NO信号通路受损、胃窦收缩正常但幽门痉挛、胃内压增高, 导致胃排空障碍.

然而, Showkat Ali等[26]却发现: DGP大鼠血浆雌激素及ERα表达上升, 而胃窦、幽门nNOS表达下降、活性减弱, 胃排空延迟. 本研究提示雌激素可降低nNOS表达及活性. 但该研究只检测了大鼠处死前的一次雌激素浓度, 没有提示雌激素浓度变化与nNOS表达的相关性, 其结论有一定的局限性.

3.3 雌激素与ICC 有文献报道, ICC上表达蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)和鸟苷酸环化酶, 作为NO的作用靶点, 介导抑制性神经传导通路[48,49], 调控胃排空. Micci等[45]在动物实验中发现: 胃轻瘫雄鼠多有ICC缺失. Oh等[50]提出nNOS表达下降与ICC的缺失相关, 当补充NO供体时, ICC表达也会相应增加. 通过以上研究, 我们推测雌激素可通过影响NO的生成而改变ICC的表达, 从而实现对胃排空的调节. 研究者们[51,52]发现, 胃轻瘫患者存在胃ICC缺失, 同时伴有胃电图(electrogastrogram, EGG)异常, 产生无效蠕动, 其中DGP患者居多, 但胃ICC缺失的具体原因尚不清楚.

4 结论

DGP是DM的重要并发症之一, 常见于女性患者, 雌激素可以调节患者的胃排空速率. 在DGP中, 雌激素可通过抗氧化应激保护自主神经、直接或通过ICC间接维持NO通路正常等协调胃运动, 从而改善患者的胃排空. 但雌激素对DGP胃排空的具体作用机制仍不明确, 以下问题有待进一步研究: (1)雌激素对DGP作用的性别差异及具体机制; (2)雌激素与DM在DPG发病及病程发展中的相互作用; (3)有研究[45]提出, 雌激素可以通过调节NO通路的上游或下游物质改善胃排空, 为治疗DGP提供了新思路, 不过, 还需要更多的循证学依据作支撑.

应用要点

目前, DGP的治疗主要依赖促动力药物、胃肠起搏、针灸等方法, 本文结合相关文献综述了雌激素对DGP的作用, 发现雌激素可以通过调节NO通路的上游或下游物质协调胃十二指肠运动、改善胃排空, 为治疗DGP提供了新思路.

5 参考文献

1 Tack J, Vanormelingen C. Management of gastroparesis: beyond basics. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 468-477 [PMID: 25245287 DOI: 10.1007/s11938-014-0034-7]

2 von Arnim U. [Gastroparesis. Definition, diagnostics, and therapy]. *Internist* (Berl) 2015; 56: 625-630 [PMID: 25940143 DOI: 10.1007/s00108-014-3604-9]

3 Stein B, Everhart KK, Lacy BE. Gastroparesis: A Review of Current Diagnosis and Treatment Options. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 550-558 [PMID: 25874755 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000320]

4 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37; quiz 38 [PMID: 23147521 DOI: 10.1038/ajg.2012.373]

5 Quigley EM. Other forms of gastroparesis: postsurgical, Parkinson, other neurologic diseases, connective tissue disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 69-81 [PMID: 25667024 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.006]

6 Lu HL, Huang X, Wu YS, Zhang CM, Meng XM, Liu DH, Kim YC, Xu WX. Gastric nNOS reduction accompanied by natriuretic peptides signaling pathway upregulation in diabetic mice. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4626-4635 [PMID: 24782615 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4626]

7 Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 39-57 [PMID: 25667022 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.005]

8 Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-1269 [PMID: 11423513 DOI: 10.2337/diacare.24.7.1264]

9 Verrengia M, Sachdeva P, Gaughan J, Fisher RS, Parkman HP. Variation of symptoms during the menstrual cycle in female patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 625-e254 [PMID: 21332597 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01681.x]

10 Gonzalez HC, Velanovich V. Enterra Therapy: gastric neurostimulator for gastroparesis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 319-332 [PMID: 20420555 DOI: 10.1586/erd.10.4]

11 Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]

12 Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716-1726 [PMID: 20871131 DOI: 10.1136/gut.2009.199703]

13 Kloetzer L, Chey WD, McCallum RW, Koch KL, Wo JM, Sitrin M, Katz LA, Lackner JM, Parkman HP, Wilding GE, Semler JR, Hasler WL, Kuo B. Motility of the antroduodenum in healthy and gastroparetics characterized by wireless motility capsule. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 527-533, e117 [PMID: 20122128 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01468.x]

14 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1270-1278 [PMID: 20939851 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01609.x]

15 Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88 [PMID: 22085818 DOI: 10.1038/ajg.2011.310]

16 Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP

名词解释

糖尿病胃轻瘫(DGP): 是DM胃肠植物神经病变常见的症状. 以非梗阻因素导致的胃排空延迟为特点, 典型症状为腹胀、早饱、厌食、嗳气、恶心、呕吐、体质量减轻, 症状通常在餐后较为严重; 胃排空延迟: 指胃内容物积贮而未及时排空. 凡呕吐出4-6 h以前摄入的食物, 或空腹8 h以上, 胃内残留量>200 mL者, 表示有胃排空延迟.

in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 524-531 [PMID: 25712043 DOI: 10.1111/nmo.12522]

17 Panda H, Mitchell P, Curley M, Buresi M, Wilsack L, Andrews CN. Prospective evaluation of gastric neurostimulation for diabetic gastroparesis in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 198-202 [PMID: 25965440]

18 Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 286-294 [PMID: 22392290 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32]

19 Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, Froschauer L, Parkman HP, Harbison S, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Nguyen LA, Koch KL, Tonascia J, Hamilton FA, Kendrick ML, Shen KR, Pasricha PJ, Farrugia G. Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1275-1284 [PMID: 25041465 DOI: 10.1111/nmo.12389]

20 Lies B, Gil V, Groneberg D, Seidler B, Saur D, Wischmeyer E, Jiménez M, Friebe A. Interstitial cells of Cajal mediate nitrergic inhibitory neurotransmission in the murine gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G98-G106 [PMID: 24833707 DOI: 10.1152/ajpgi.00082.2014]

21 Dickman R, Kislov J, Boaz M, Ron Y, Beniashvili Z, Raz I, Baigel I, Niv Y, Wainstein J. Prevalence of symptoms suggestive of gastroparesis in a cohort of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 376-379 [PMID: 23507560 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.02.004]

22 Javadi H, Bayani H, Mogharrabi M, Pashazadeh AM, Semnani S, Semnani S, Nabipour I, Assadi M. Relation between clinical features and gastric emptying time in diabetic patients. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015; 18: 3-6 [PMID: 25633509 DOI: 10.5603/NMR.2015.0002]

23 Aytuğ N, Giral A, Imeryüz N, Enç FY, Bekiroğlu N, Aktaş G, Ulusoy NB. Gender influence on jejunal migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G255-G263 [PMID: 11208548]

24 Laway BA, Malik TS, Khan SH, Rather TA. Prevalence of abnormal gastric emptying in asymptomatic women with newly detected diabetes and its reversibility after glycemic control-a prospective case control study. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 78-81 [PMID: 22981149 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.08.001]

25 Gangula PR, Maner WL, Micci MA, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G725-G733 [PMID: 17347455 DOI: 10.1152/ajpgi.00406.2006]

26 Showkat Ali M, Tiscareno-Grejada I, Locovei S, Smiley R, Collins T, Sarosiek J, McCallum R. Gender and estradiol as major factors in the expression and dimerization of nNOSα in rats with experimental diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2814-2825 [PMID: 22684582 DOI: 10.1007/s10620-012-2230-4]

27 Dickman R, Wainstein J, Glezerman M, Niv Y, Boaz M. Gender aspects suggestive of gastroparesis in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional survey. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 34 [PMID: 24552174 DOI: 10.1186/1471-230X-14-34]

28 Esfahlan RJ, Zarghami N, Esfahlan AJ, Mollazadeh M, Nejati K, Nasiri M. The Possible Impact of Obesity on Androgen, Progesterone and Estrogen Receptors (ERα and ERβ) Gene Expression in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer* (Auckl) 2011; 5: 227-237 [PMID: 22174584 DOI: 10.4137/BCBCR.S7707]

29 Ravella K, Al-Hendy A, Sharan C, Hale AB, Channon KM, Srinivasan S, Gangula PR. Chronic estrogen deficiency causes gastroparesis by altering neuronal nitric oxide synthase function. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1507-1515 [PMID: 23504347 DOI: 10.1007/s10620-013-2610-4]

30 Mankhey RW, Bhatti F, Maric C. 17beta-Estradiol replacement improves renal function and pathology associated with diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F399-F405 [PMID: 15454392 DOI: 10.1152/ajprenal.00195.2004]

31 Kim NN. Sex steroid hormones in diabetes-induced sexual dysfunction: focus on the female gender. *J Sex Med* 2009; 6 Suppl 3: 239-246 [PMID: 19267847 DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01182.x]

32 Gangula PR, Sekhar KR, Mukhopadhyay S. Gender bias in gastroparesis: is nitric oxide the answer? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2520-2527 [PMID: 21559738 DOI: 10.1007/s10620-011-1735-6]

33 Rao JN. Estrogens and gastroparesis: a clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1449-1451 [PMID: 23625290 DOI: 10.1007/s10620-013-2683-0]

34 Harrell SP, Studts JL, Dryden GW, Eversmann J, Cai L, Wo JM. A novel classification scheme for gastroparesis based on predominant-symptom presentation. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 455-459 [PMID: 18344894 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31815ed084]

35 Vasavid P, Chaiwatanarat T, Pusuwan P, Sritara C, Roysri K, Namwongprom S, Kuanrakcharoen P, Premprabha T, Chunlertrith K, Thongsawat S, Sirinthornpunya S, Ovartlarnporn B, Kachintorn U, Leelakusolvong S, Kositchaiwat C, Chakkaphak S, Gonlachanvit S. Normal solid gastric emptying values measured by scintigraphy using Asian-style meal: A multicenter study in healthy volunteers. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 371-378 [PMID: 24948129 DOI: 10.5056/jnm13114]

36 Yang X, Liu R, Dong Y. Regulative effects of ovarian steroids on rat gastric motility and sensitivity. *Shengli Xuebao* 2006; 58: 275-280 [PMID: 16786113]

37 Fuglsang J, Ovesen PG. Pregnancy and delivery in a woman with type 1 diabetes, gastroparesis, and a gastric neurostimulator. *Diabetes Care* 2015; 38: e75 [PMID: 25908160 DOI: 10.2337/dc14-2959]

38 Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, Hausken T, Little TJ, Gentilcore D, Wishart JM, Jones KL, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G602-G610 [PMID: 19556358 DOI: 10.1152/ajpgi.00051.2009]

39 Anitha M, Gondha C, Sutliff R, Parsadanian A,

Mwangi S, Sitaraman SV, Srinivasan S. GDNF rescues hyperglycemia-induced diabetic enteric neuropathy through activation of the PI3K/Akt pathway. *J Clin Invest* 2006; 116: 344-356 [PMID: 16453021]

40 Francis SH, Busch JL, Corbin JD, Sibley D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 525-563 [PMID: 20716671 DOI: 10.1124/pr.110.002907]

41 Li S, Chen JD. Decreased L-type calcium current in antral smooth muscle cells of STZ-induced diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 971-979 [PMID: 24758401 DOI: 10.1111/nmo.12351]

42 Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of diabetes. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 111-114 [PMID: 21226884 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01659.x]

43 Numakawa T, Matsumoto T, Numakawa Y, Richards M, Yamawaki S, Kunugi H. Protective action of neurotrophic factors and estrogen against oxidative stress-mediated neurodegeneration. *J Toxicol* 2011; 2011: 405194 [PMID: 21776259 DOI: 10.1155/2011/405194]

44 El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Estrogen modulation of the ethanol-evoked myocardial oxidative stress and dysfunction via DAPK3/Akt/ERK activation in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015 Jun 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26111663 DOI: 10.1016/j.taap.2015.06.015]

45 Micci MA, Kahrig KM, Simmons RS, Sarna SK, Espejo-Navarro MR, Pasricha PJ. Neural stem cell transplantation in the stomach rescues gastric function in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *Gastroenterology* 2005; 129: 1817-1824 [PMID: 16344050 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.055]

46 Shah S, Nathan L, Singh R, Fu YS, Chaudhuri G. E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1546-R1554 [PMID: 11294780]

47 Gangula PR, Mukhopadhyay S, Ravella K, Cai S, Channon KM, Garfield RE, Pasricha PJ. Tetrahydrobiopterin (BH4), a cofactor for nNOS, restores gastric emptying and nNOS expression in female diabetic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G692-G699 [PMID: 20185690 DOI: 10.1152/ajpgi.00450.2009]

48 Cheng LK. Slow wave conduction patterns in the stomach: from Waller's foundations to current challenges. *Acta Physiol* (Oxf) 2015; 213: 384-393 [PMID: 25313679 DOI: 10.1111/apha.12406]

49 Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal contain signalling molecules for transduction of nitrergic stimulation in guinea pig caecum. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 542-550, e12-e13 [PMID: 19175750 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01236.x]

50 Oh JH, Pasricha PJ. Recent advances in the pathophysiology and treatment of gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 18-24 [PMID: 23350043 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.18]

51 Lin Z, Sarosiek I, Forster J, Damjanov I, Hou Q, McCallum RW. Association of the status of interstitial cells of Cajal and electrogastrogram parameters, gastric emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 56-61, e10 [PMID: 19614868 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01365.x]

52 O'Grady G, Angeli TR, Du P, Lahr C, Lammers WJ, Windsor JA, Abell TL, Farrugia G, Pullan AJ, Cheng LK. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology* 2012; 143: 589-598.e1-e3 [PMID: 22643349 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.036]

同行评价

本文内容新颖，有一定的科学性，较全面地综述了“雌激素在糖尿病胃轻瘫中的作用”，探讨雌激素在DM状态下对胃排空的影响，对于防治DGP和进一步明确DGP的发病机制有一定的指导意义. 题目确切，内容叙述较清晰，逻辑性较好，具有一定的可读性.

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3894

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3894-3898
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

针刺对不完全肠梗阻模型大鼠血清TNF-α、IL-6和小肠推进率的影响

刘 莹, 李 平

背景资料
自20世纪中叶以来, 抗生素和无菌术的应用降低了术后感染等并发症的发生率与死亡率, 但如何减少术后肠梗阻(postoperative ileus, POI)的发生仍是外科术后亟需解决的一项难题. 国内外多个研究机构对于POI的发病机制进行了大量的研究, 提示手术触发肠道炎症介质的释放被认为是POI发生过程中的关键事件.目前尚未发现单用有效的POI特效治疗手段, 文献报道多种治疗手段联合疗效较好. 近年来研究发现中医针刺治疗对于POI具有独到的疗效.

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

刘莹, 天津市中西医结合医院(天津南开医院)消化内科 天津市 300100
李平, 天津市第三中心医院 天津市 300170
作者贡献分布: 此课题由刘莹与李平设计; 动物模型制作与实验操作由刘莹与李平完成; 论文写作由刘莹完成.
通讯作者: 刘莹, 主治医师, 医学博士, 300100, 天津市南开区三纬路122号, 天津市中西医结合医院(天津南开医院)消化内科. lylr05115@163.com
电话: 022-27435334
收稿日期: 2015-06-15 修回日期: 2015-07-19
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Effect of acupuncture on serum TNF-α and IL-6 and small intestinal transit rate in rats with incomplete intestinal obstruction

Ying Liu, Ping Li

Ying Liu, Department of Gastroenterology, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine (Tianjin Nankai Hospital), Tianjin 300100, China
Ping Li, the Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
Correspondence to: Ying Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine (Tianjin Nankai Hospital), 122 Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. lylr05115@163.com
Received: 2015-06-15 Revised: 2015-07-19
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To reveal the mechanism by which acupuncture treatment promotes gastrointestinal function recovery in acute abdomen disease.

METHODS: Forty SD rats were randomly divided into five groups. Rats in the normal group were not given any surgery or treatment, and rats in other four groups (1- and 2-day model groups and 1- and 2-day treatment groups) were given an operation to obstruct the ileum by thread ligation. The two treatment groups were given acupuncture at Zusanli and Yanglingquan acupoints. Serum levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) were compared between different groups, and the rate of small intestinal transit was also compared.

RESULTS: Serum concentrations of TNF-α and IL-6 differed significantly between the 1-day acupuncture group and 1-day model group, as well as between the 2-day acupuncture group and 2-day model group, although there was no significant difference between the 1- and 2-day acupuncture groups. The rate of small intestinal transit differed significantly between the 1-day acupuncture group and 1-day model group, between the 2-day acupuncture group and 2-day model group, as well as between the 1- and 2-day acupuncture groups.

CONCLUSION: Acupuncture at Zusanli and Yanglingquan acupoints can increase serum levels of TNF-α and IL-6 and the rate of small intestinal transit in rats with incomplete intestinal obstruction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Incomplete intestinal obstruction; Tumor necrosis factor-α; Interleukin-6; Acupuncture

Liu Y, Li P. Effect of acupuncture on serum TNF-α and IL-6 and small intestinal transit rate in rats with incomplete intestinal obstruction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3894-3898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3894

摘要

目的: 本实验旨在研究针刺足三里、阳陵泉治疗急腹症术后胃肠功能紊乱的机制.

方法: 将40只SD大鼠分为5组, 正常组作为对照组不进行处理, 其他4组选择丝线单纯结扎法制作不完全肠梗阻大鼠模型造模处理. 模型1 d组和模型2 d组不进行处理, 针刺1 d组和针刺2 d组选取足三里、阳陵泉给予针刺治疗, 处死大鼠, 运用酚红试剂检测小肠推进率水平, 应用ELISA方法检测并对比模型大鼠血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)含量.

结果: TNF-α和IL-6含量: 针刺1 d组和模型1 d组、针刺2 d组和模型2 d组比较均有显著差异($P<0.05$), 针刺1 d组和针刺2 d组比较无显著统计学差异($P>0.05$); 酚红试剂小肠推进率百分比: 针刺1 d组和模型1 d组、针刺2 d组和模型2 d组比较均有显著性差异($P<0.05$), 针刺2 d组和针刺1 d组比较亦有显著统计学差异($P<0.05$).

结论: 针刺足三里、阳陵泉可以降低不完全肠梗阻模型大鼠血清中的TNF-α和IL-6浓度含量. 针刺足三里、阳陵泉可以提高不完全肠梗阻模型大鼠小肠的推进率, 加快肠道运动.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 不全性肠梗阻; 肿瘤坏死因子-α; 白介素-6; 针刺

核心提示: 本文以针刺在不完全肠梗阻中的作用展开研究, 观察血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α)、白介素-6(interleukin-6)的表达, 并结合小肠推进率说明针刺对胃肠道作用. 结果提示针刺足三里、阳陵泉能促进肠蠕动, 改善肠梗阻症状, 减轻局部炎症.

刘莹, 李平. 针刺对不完全肠梗阻模型大鼠血清TNF-α、IL-6和小肠推进率的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3894-3898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3894.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3894

0 引言

不完全性肠梗阻是急腹症术后常见的并发症之一. 其以胃肠道运动功能障碍为主, 表现为腹胀、纳差、恶心、呕吐、便秘, 甚或肛门停止排气排便等症状[1], 急腹症术后肠梗阻在临床上主要有以下三种类型, 即术后麻痹性肠梗阻、术后早期肠梗阻和术后早期炎性肠梗阻[2,3]. 术后早期炎性肠梗阻发生在腹部手术后早期, 系指由于腹部手术创伤或腹腔内炎症等原因导致肠壁水肿和渗出, 形成的一种机械性与动力性同时存在的粘连性肠梗阻[4]. 目前在南开医院急腹症外科, 针刺治疗已广泛用于术后肠梗阻的患者, 术后尽快给予针刺, 这有利于术后胃肠道各项机能的恢复. 在选取穴位上, 由于是腹部手术, 所以本文避开了腹部穴位的选取, 而是选取足三里、阳陵泉这些四肢穴位, 安全性较好. 在临床疗效方面, 确实能加快肠道蠕动的恢复, 对术后腹腔炎症的发生及伤口的愈合, 也具有一定的疗效.

针刺作为一种中医独特的疗法, 已有几千年的历史, 被公认一种安全、简便、有效的治疗手段[5]. 在改善术后胃肠功能方面针刺有其独特的优势. 首先, 针刺疗效值得可定, 能够快速的改善急腹症腹部术后患者肠蠕动抑制情况, 加快排气排便, 使患者尽早的经肠道进食. 其次, 针刺操作简便, 使用治疗器具简单, 不改变患者体位, 不影响手术部位, 只取四肢远端穴位. 最后, 针刺通过调节自身免疫力达到恢复胃肠蠕动功能的目的, 没有外源性的物质进入身体, 所以不良反应很少, 相对安全性很高. 针刺能有效调整胃肠动力且起效不需经胃肠消化吸收, 将其应用于术后可早期介入, 具有独特的优势[6-8]. 本实验选取炎性介质肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和小肠推进率这些指标, 通过针刺大鼠的足三里及阳陵泉两穴, 来评估针刺对急腹症术后不全性肠梗阻胃肠功能的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD大鼠40只, 雌雄各半, 体质量250 g±20 g. 动物由南开医院实验动物中心提供, 实验动物质量合格证明编号

研发前沿

目前对针刺治疗不完全性肠梗阻的研究重点和热点集中在对观察指标的选取, 从以前单纯通过肌电图法、影像法、胃动图等观察向激素水平, 炎症介质、神经因子等指标转化, 还可从针刺的手法进行研究, 如提插手法、捻转手法, 也可适当加入电针、温针等.

相关报道

手术后不完全性肠梗阻是外科手术后常见并发症, 秦新裕等提出炎症因子是此并发症的病因之一, 这就促使研究者从病因病机中选取观察指标. 李鸿雁等、戈宏焱等均提到针刺足三里对胃肠功能恢复的影响, 足三里属足阳明胃经, 为胃经下合穴, 选穴足三里, 意在调节升降气机, 使腑气以通为降, 从而改善胃肠功能状况.

创新盘点

本文从针刺治疗不完全性肠梗阻的作用与机制思路入手, 从胃肠功能紊乱的病因出发, 选取炎性介质肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)作为观察指标, 加深了对不全性肠梗阻病因及机制的理解, 也为临床研究拓宽了思路.

SCXK-(军)2014-0015. PBS洗液、生理盐水、10%水合氯醛. 小鼠IL-6 酶联免疫检测试剂盒(武汉博士德公司)、TNF-α酶联免疫检测试剂盒(武汉博士德公司)、酚红(大连医科大学附属第二医院中心实验室提供)、明胶(大连医科大学附属第二医院中心实验室提供)、华佗牌0.25 mm×25 mm毫针(苏州针灸用品有限公司). 酶标仪(KHB-ST-360酶标仪, 上海), 孵育箱(上海医疗器械七厂), 洗板机(Ray to RT3000, 美国), 电子天平(Libro, 日本), 注射器, 止血钳, 直剪, 试管等.

1.2 方法

1.2.1 实验分组及造模: 完全随机法分5组(8只/组): 空白对照组, 模型1 d组, 模型2 d组, 针刺1 d组, 针刺2 d组. 10%水合氯醛过滤器过滤后, 再行腹腔注射进行麻醉, 给药剂量0.33 mL/100 g. 麻醉后采用丝线单纯结扎法(El-Awady等[9])制作不完全肠梗阻大鼠模型. 具体过程如下: 首先将禁食禁饮12 h的SD大鼠麻醉, 备皮, 开腹, 找到距回盲部约3-5 cm回肠肠管, 并平行放置中心静脉导管, 然后用带7号丝线的圆针, 避开血管穿透肠系膜, 把中心静脉导管合并结扎, 最后轻抽出中心静脉导管, 将肠段放回腹腔原位, 用连续缝合法缝合腹膜及肌层, 再用间断缝合法缝合大鼠皮肤. 手术当天禁食禁水, 为指标检测做胃肠准备.

1.2.2 针刺干预: 随着针灸治疗和机制研究的深入, 国内外应用动物进行针灸实验研究日益普遍. 动物的实验研究主要是服务于临床及针灸经络原理研究, 因此关于穴位的名称, 我们原则上以人体穴名为主, 以利于今后教学和科研工作. 由于大鼠本身解剖名称, 我们改换了少数的穴位名称, 如足三里改为后三里, 手三里改为前三里. (1)取穴: 足三里(后三里), 阳陵泉. 穴位定位参照中国针灸学会实验针灸分会制定的《动物针灸穴位图谱》及《实验针灸学》[10]. 足三里(后三里): 位于后肢胫骨粗隆外侧膝至踝间上1/5处. 阳陵泉: 位于距后三里上外侧5 mm左右; (2)针刺: 术后动物清醒即予针刺. 针刺1 d组、针刺2 d组: 将大鼠放于自制固定器(木板固定)中, 双手持针, 用直径0.25 cm, 长25 mm的针直刺入穴位, 每5 min缓慢提插捻转2-3 次. 模型组及空白组: 每天同一时间放于自制固定器中15 min. 每日共治疗2次, 每次15 min. 针刺1 d组治疗1 d, 针刺2 d组治疗2 d.

应用要点

将本文所研究相关内容应用于临床, 针刺治疗术后不完全性肠梗阻患者, 不仅能使患者尽快恢复胃肠道动力, 缩短排气、排便时间, 尽早进食, 同时能减轻患者手术后的炎症反应, 减少抗生素的使用, 缩短平均住院时间.

1.2.3 指标检测: (1)大鼠小肠推进率: 采用酚红排空测定法: 所有大鼠于实验完毕, 准备颈椎脱臼处死前30 min, 用0.04%酚红溶液(含明胶10%)0.0125 mL/g灌胃, 30 min后处死大鼠, 立即开腹取出整段小肠, 量取小肠全长(幽门至回盲部)及酚红在小肠内的推进长度, 计算小肠推进率[11]; (2)大鼠血清标本收集与血清IL-6、TNF-α测定: 小鼠在颈椎脱臼处死前摘眼球取血1 mL, 并立即离心取血清, 后置于-20 ℃冰柜中保存, ELISA法测定血清IL-6、TNF-α水平.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析. 血清 IL-6、TNF-α水平及小肠推进率百分比进行5组间方差分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 造模情况及各组大鼠性别、体质量比较 将随机分组后除空白组外的其他4组进行不完全性肠梗阻模型造模, 造模过程顺利(图1). 造模后针刺1 d组死亡1只, 死亡原因为麻药过量, 其余31只模型大鼠均存活, 总计成功31例. 另正常组因撕咬致死1只大鼠. 造模1 d后观察大鼠排便情况, 正常组大鼠均有排便, 其余4组除针刺1 d组大鼠有1只排便外, 其他均未排便, 提示造模成功提示造模成功. 正常值大鼠体质量245.875 g±11.96 g, 模型1 d组体质量245.60 g±9.62 g, 针刺1 d组体质量247.125 g±8.38 g, 模型2 d组体质量244.25 g±15.43 g, 针刺2 d组体质量248.12 g±13.20 g, 体质量采用单因素方差分析, 结果两指标5组间及两两比较均无显著性差异($P>0.05$).

2.2 各组大鼠血清中TNF-α及IL-6浓度结果比较 对于血清IL-6、TNF-α含量, 模型1 d组和模型2 d组分别与空白组比较, 两者含量均明显增高($P<0.05$); 针刺1 d组与模型1 d组比较, 针刺2 d组与模型2 d组比较, 两者含量均有不同程度的下降($P<0.05$), 而针刺2 d组与针刺1 d组比较, 血清IL-6、TNF-α含量相差不大($P>0.05$)(表1).

2.3 各组大鼠小肠推进率百分比结果比较 模型1 d组和模型2 d组分别与空白组比较, 小肠推进率明显减低(24.63%±5.14%, 19.10%±4.77% *vs* 60.40%±12.77%); 针刺1 d组(41.02%±8.83%)与模型1 d组比较, 针刺2 d组(51.75%±10.10%)与模型2 d组比较, 小肠推进率水平

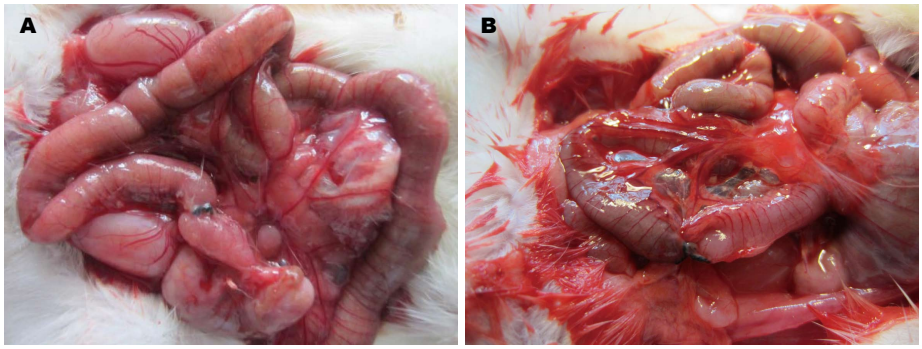


图 1 大鼠造模情况. A: 造模后1 d; B: 造模后针刺1 d.

名词解释
瀑布样效应: 在本文中即指炎症介质的不断增多, 增多的趋势呈现像瀑布一样强劲的态势, 从而引起严重的炎症反应和组织损伤.

表 1 不同组大鼠血清中IL-6和TNF-α浓度水平比较 (mean ± SD, pg/mL)

分组	*n*	IL-6浓度	TNF-α浓度
正常组	7	42.355 ± 16.831	77.35 ± 21.12
模型1 d组	8	71.934 ± 22.477	153.94 ± 28.53
针刺1 d组	7	52.097 ± 20.216	117.07 ± 22.61
模型2 d组	8	94.246 ± 26.713	179.26 ± 30.88
针刺2 d组	8	60.506 ± 23.170	128.50 ± 21.17

IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

明显增加($P<0.05$); 针刺2 d组与针刺1 d组比较, 小肠推进率水平亦有所增加($P<0.05$).

3 讨论

3.1 关于TNF-α和IL-6 腹部手术后不全性肠梗阻是腹部手术或污染手术后出现的以炎症为主要致病原因的肠梗阻. 肠梗阻引起组织损伤, 组织损伤可引起某些细胞因子和炎症介质的释放, 对胃肠动力产生抑制性作用, 在严重感染炎症反应明显的情况下, 术后发生的胃肠动力抑制更为显著[12,13].

在各式各样的炎症反应、感染中, TNF-α和IL-6具有重要意义. TNF-α可直接启动机体的局部炎症反应过程, 也可刺激其他促炎症细胞因子的表达以及氧自由基的生成, 在所有促炎症因子中起核心和关键的作用. IL-6 是一种促炎症因子, 参与机体急性炎症反应过程[14].

关于大鼠血清的IL-6和TNF-α浓度含量, 本实验的结果显示: (1)模型1 d组和模型2 d组分别与正常组比较, 具有统计学差异, 说明发生不全性肠梗阻的大鼠血清内IL-6和TNF-α含量明显增高, 不完全性肠梗阻的发生, 使肠道细菌、毒素迅速增加, 并激发各种细胞因子和炎性介质的增多, 形成瀑布样效应, 引起严重的细胞及组织损伤[15]. 机体各种炎症因子的分泌, 会导致微循环障碍, 大量分泌亦会引起内分泌紊乱, 对胃肠动力产生抑制性作用. 在严重感染炎症反应明显情况下, 术后发生的胃肠动力抑制更为显著; (2)针刺1 d组和模型1 d组比较、针刺2 d组和模型2 d组比较, 针刺后大鼠血清内IL-6和TNF-α含量均有明显下降, 说明针刺足三里、阳陵泉两穴位能减少炎症介质TNF-α、IL-6等的释放, 并有效保护肠道黏膜, 减少肠道黏膜损害并降低肠道通透性, 对促进胃肠蠕动, 改善不完全性肠梗阻大鼠的胃肠功能有重要意义; (3)针刺2 d组与针刺1 d组比较, 血清内IL-6和TNF-α含量未见明显变化, 可能说明: 对于不全性肠梗阻的针灸治疗, 可能针刺时间延长并不能提高针刺的治疗效果; 由于模型2 d的大鼠有部分在结扎处出现化脓坏死情况, 且炎症介质TNF-α、IL-6的释放呈现瀑布样增多趋势, 但从数据上对比, 针刺2 d与针刺1 d组的TNF-α和IL-6浓度却无明显差异, 这可能也印证针刺2 d, 治疗延长, 确实比针刺1 d的治疗效果具有显著性好转, 但由于样本例数偏少以及本实验的设计所限, 没能从统计学层次上进一步印证, 这有待于以后改进方法, 增加样本例数以作更详尽有说服力的研究.

同行评价

本文能采用针刺解决手术后的不完全梗阻问题, 具有一定的创新性, 对于临床应用具有一定的参考价值.

3.2 关于小肠推进率 关于大鼠的小肠推进率比较, 实验结果显示: (1)模型1 d组和模型2 d组分别与正常组比较, 具有统计学差异, 说明发生不全性肠梗阻的大鼠胃肠道运动受限, 小肠运动减慢; (2)针刺1 d组和模型1 d组比较, 针刺2 d组和模型2 d组比较, 均具有统计学差异, 小肠推进率明显加快, 说明针刺足三里、阳陵泉两穴, 并小幅度缓慢做手法, 对不全性肠梗阻大鼠肠道动力的恢复、小肠传输功能的改善起到了良好的作用; (3)针刺2 d与针刺1 d组相比较, 亦具有统计学差异, 说明增加针刺治疗时间, 对于小肠动力的恢复具有良好的改善意义, 推及到临床应用, 对于不全性肠梗阻的患者, 应按照疗程每天给予针刺治疗, 循序渐进, 这对于患者肠道动力及肠道传输功能的恢复有重要的临床意义, 改善预后.

3.3 不足与展望 今后关于腹部术后胃肠运动功能紊乱的研究, 需加大对其基础研究的力度. (1)本研究所选取的动物模型, 是对临床手术操作的直接模仿, 其适用范围有一定局限性, 且模型大鼠的肠管结扎处有少部分出现化脓情况, 故对于腹部术后胃肠功能紊乱的通用动物模型及造模方法, 尚需深入研究; (2)在样本例数上, 在以后的实验中力求选取更多的样本量, 因为大样本实验在数据上更具有说服性; (3)治疗方法的研究上, 内容仍要进一步丰富. 针灸宜加入不同针法及灸法的内容, 电针的研究宜运用多种不同波形及频率, 以观察不同刺激对术后胃肠功能紊乱的影响; (4)在观察指标的选取上, 本实验没有选取提示胃肠功能紊乱的那些常见指标, 而是从胃肠功能紊乱的病因出发, 选取致炎因子作为观察指标, 不仅加深了对不全性肠梗阻病因病机的理解, 也为临床研究拓宽了思路.

总之, 腹部术后胃肠功能紊乱的实验研究, 还处在一个起步阶段, 其发展空间很大, 有待进一步深入研究.

4 参考文献

1 何静. 中药敷脐治疗经腹术后患者胃肠功能紊乱51例临床观察. 河北医药 2009; 31: 2497

2 奚晓华. 杨刚. 腹部手术后胃肠功能障碍的现代概念. 吉林医学 2013; 34: 127-130

3 秦新裕, 刘凤林. 术后胃肠动力紊乱的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 193-195

4 申莉萍. 雷春华. 电针加穴位注射对术后早期炎性肠梗阻患者血浆促炎因子及胃动素水平的影响. 中国针灸 2011; 31: 795-798

5 鲁跃英. 针刺联合治疗腹部手术后胃瘫综合征临床观察. 中国中医急症 2012; 21: 132-133

6 戈宏焱, 陈博, 李有田. 针刺对肾移植术后患者胃肠道反应的影响. 中国针灸 2008; 28: 177-178

7 王军武, 陈理国, 张显华. 针刺治疗对开腹术后胃肠蠕动恢复的影响. 西南国防医药 2009; 19: 795-796

8 李鸿雁, 杨丹宁, 李航. 针刺足三里对食管癌术后胃肠功能恢复的影响. 江苏中医药 2008; 40: 83-84

9 El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, Ragab M, Elnady G. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras* 2009; 24: 98-106 [PMID: 19377777 DOI: 10.1590/S0102-86502009000200005]

10 李忠仁. 实验针灸学. 第1版. 北京. 中国中医药出版社, 2007: 313-315

11 庄林燕, 刘洁, 曹立幸, 陈志强, 蒋志, 陈其城, 梁倩君. 腹部术后胃肠功能评价指标的研究现状. 实用医学杂志 2014; 30: 3347-3349

12 张威庆, 张花花, 刘虎. 不同剂量皮硝外敷对胃肠外科术后早期炎性肠梗阻的影响. 贵阳医学院学报 2015; 40: 195-197

13 张翔炜, 张敏州, 翁燕娜, 李芳, 吴巧媚, 张晓璇, 韩云. 通腑泻下法干预危重症患者胃肠功能障碍的临床研究. 北京中医药大学学报 2011; 34: 707-710

14 王通. 通腑运肠汤内服加灌肠治疗粘连性肠梗阻46例. 广西中医学院学报 2014; 20: 12-15

15 刘昱非. 大承气汤对不完全性肠梗阻大鼠血清中IL-1和IL-6及回盲部形态学的影响. 湖南中医药大学学报 2014; 34: 89-93

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3899

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3899-3903
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

Barrett食管与结直肠息肉的相关性

易姗姗, 姜齐宏

易姗姗, 姜齐宏, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科 湖北省武汉市 430033
易姗姗, 住院医师, 主要从事消化系统疾病研究.
作者贡献分布: 此课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由易姗姗完成; 姜齐宏指导.
通讯作者: 姜齐宏, 副主任医师, 430033, 湖北省武汉市硚口区古田三路50号, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科. yishanshan_133@163.com
电话: 027-68831686
收稿日期: 2015-06-23 修回日期: 2015-07-28
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Correlation between Barrett's esophagus and colorectal polyps

Shan-Shan Yi, Qi-Hong Jiang

Shan-Shan Yi, Qi-Hong Jiang, Department of Gastroenterology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, Hubei Province, China
Correspondence to: Qi-Hong Jiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 50 Gutian Three Road, Qiaokou District, Wuhan 430033, Hubei Province, China. yishanshan_133@163.com
Received: 2015-06-23 Revised: 2015-07-28
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To explore the correlation between Barrett's esophagus and colorectal polyps.

METHODS: A total of 41 patients with Barrett's esophagus and 176 controls were enrolled in the study. The incidence, pathological type and location of colorectal polyps were compared.

RESULTS: The incidence of polyps in patients with Barrett's esophagus was 41.5%, which was significantly higher than that of the control group (25.6%) (P = 0.042). The incidence of adenomatous polyps in patients with Barrett's esophagus was also significantly higher than that of the control group (P = 0.008), although there was no significant difference in the incidence of hyperplastic polyps and inflammatory polyps. The location of colorectal polyps showed no significant difference between the two groups. Logistic multivariate regression analysis revealed that Barrett's esophagus was an independent risk factor for colorectal polyps (OR = 2.397, 95%CI: 1.146-5.013, P = 0.020).

CONCLUSION: Patients with Barrett's esophagus have a higher incidence of colorectal polyps. Therefore, the screening and surveillance of colorectal polyps should be enhanced in patients with Barrett's esophagus.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Barrett's esophagus; Colorectal polyps; Adenomas polyps

Yi SS, Jiang QH. Correlation between Barrett's esophagus and colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3899-3903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3899.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3899

摘要

目的: 探讨Barrett食管与结直肠息肉的相关性.

方法: 收集Barrett食管组41例, 对照组176例, 比较两组中结直肠息肉的发生率, 息肉的病理类型及息肉发生部位.

背景资料
Barrett食管与食管腺癌密切相关. 但Barrett食管与结直肠息肉及结直肠肿瘤的关系并不确定. 结直肠息肉中腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变, 因此研究Barrett食管与结直肠息肉特别是腺瘤性息肉的关系, 对Barrett食管患者的结直肠息肉筛查和监视有一定意义.

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; 顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

结果: Barrett食管组中息肉发生率为41.5%, 高于对照组的25.6%, 二组之间差异有统计学意义(P = 0.042). 两组中炎性息肉及增生性息肉的发生率差异无统计学意义(P = 0.32, P = 0.18). 但Barrett食管组中腺瘤性息肉发生率显著高于对照组(P = 0.008). 两组中息肉发生部位无明显差异. 多因素Logistic回归分析显示Barrett食管是结直肠息肉的独立相关因素(OR = 2.397, 95%CI: 1.146-5.013, P = 0.020).

结论: Barrett食管与结直肠息肉发生相关, 对Barrett食管患者应重视结直肠息肉筛查和监视.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Barrett食管; 结直肠息肉; 腺瘤性息肉

核心提示: 本研究采用病例对照研究的方法, 探讨Barrett食管与结直肠息肉的相关性. 结果表明Barrett食管患者息肉发生率高于对照组, 其中腺瘤性息肉发生率显著高于对照组. 多因素Logistic回归分析显示Barrett食管是结直肠息肉的独立相关因素.

易姗姗, 姜齐宏. Barrett食管与结直肠息肉的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3899-3903 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3899.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3899

0 引言

Barrett食管是指食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有或不伴有肠上皮化生. Barrett食管与食管腺癌密切相关. Sontag等[1]第一个报道Barrett食管与结肠癌相关, 引发了一些学者对Barrett食管和结直肠肿瘤关系的研究. Barrett食管可能会增加结直肠息肉和结直肠癌的发病风险[2,3]. 结直肠息肉中腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变. 本研究旨在探讨Barrett食管与结直肠息肉发生的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选取华中科技大学同济医学院附属普爱医院2009-09/2014-09住院患者, 行胃镜及肠镜检查的Barrett食管患者41例. 其中男性18例, 女性23例, 中位年龄54岁,平均年龄53.4岁±8.4岁. Barrett食管患者均经胃镜检查和组织病理学检查确诊. 根据我国Barrett食管诊治共识(2011年修订版), 其诊断标准为食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代, 可伴有或不伴有肠上皮化生[4]. 对照组176例: 同期住院行胃镜及肠镜检查排除Barrett食管患者, 其中男性74例, 女性102例, 中位年龄52岁, 平均年龄52.2岁±9.1岁(两组均排除结直肠癌及结直肠息肉家族史、结直肠癌、炎症性肠病、肠结核、家族性腺瘤性息肉病及既往有结直肠息肉病史患者).

1.2 方法 记录每个患者的性别、年龄. 胃镜下将Barrett食管分为: 全周型、岛型、舌型. 取活检时, 从胃食管结合处开始向上以2 cm间隔, 四象限活检, 并记录Barrett食管长度. 肠镜检查中, 记录肠道准备质量、息肉数量、大小、位置、息肉病理组织类型. 所有息肉均行病理组织检查. 息肉分为炎性息肉、增生性息肉、腺瘤性息肉, 腺瘤包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤. 左半结肠包括乙状结肠、降结肠和结肠脾曲, 右半结肠包括回盲部、升结肠、结肠肝曲和横结肠. 内镜检查由有丰富内镜操作经验的医师完成. 病理组织活检由高年资病理科医师阅片.

统计学处理 所有数据均采用SPSS16.0统计软件分析. 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料采用百分比表示. 两组间频数比较采用χ^2检验, 并用Logistic模型进行多因素分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 结直肠息肉与Barrett食管的关系 有217例入选者, 其中Barrett食管组41例, 对照组176例. Barrett食管组中息肉患者17例(41.5%), 而对照组中息肉患者例数45例(25.6%), 二组之间差异有统计学意义(P = 0.042)(图1).

2.2 两组中不同病理类型息肉比较 在Barrett食管组中腺瘤性息肉为13例(31.7%), 对照组腺瘤性息肉为25例(14.2%)(P = 0.008). Barrett食管组中炎性息肉为11例(26.8%), 增生性息肉为6例(14.6%), 对照组中炎性息肉为36例(20.5%), 增生性息肉为14例(8.0%), 但在两组中差异无统计学意义(P = 0.372, P = 0.183)(表1, 图2).

2.3 两组中不同部位息肉情况比较 在Barrett食管组中左半结肠+直肠组息肉为13例(31.7%), 对照组中为35例(19.9%)(P = 0.101). 在Barrett

研发前沿
Barrett食管与食管腺癌之间的关系研究较多, 但Barrett食管与结直肠息肉及结直肠肿瘤关系的研究较少. Barrett食管与结直肠息肉及结直肠肿瘤的关系以及他们之间的可能机制还需要进一步研究.

相关报道
有研究发现Barrett食管患者结直肠息肉及结直肠癌的患病率高. 但也有研究发现当与年龄、性别及其他危险因素对照后患病率是无差异的. Kumaravel等研究了519例患者, 其中有173例Barrett食管患者, 在Barrett食管患者中结直肠息肉发生率高于对照组(P = 0.003).

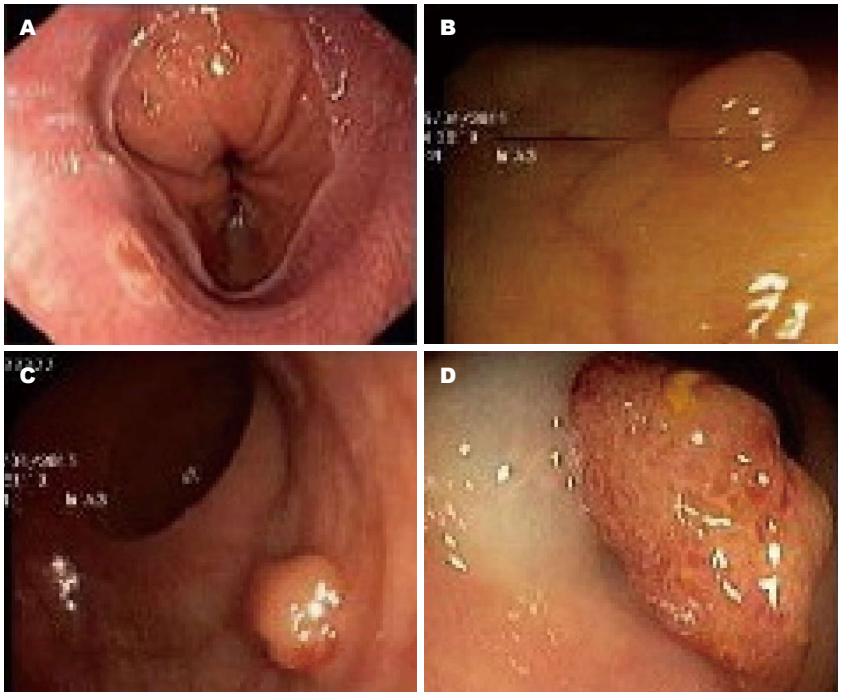


图 1 胃肠镜检查. A: Barrett食管; B: 炎性息肉; C: 增生性息肉; D: 腺瘤性息肉.

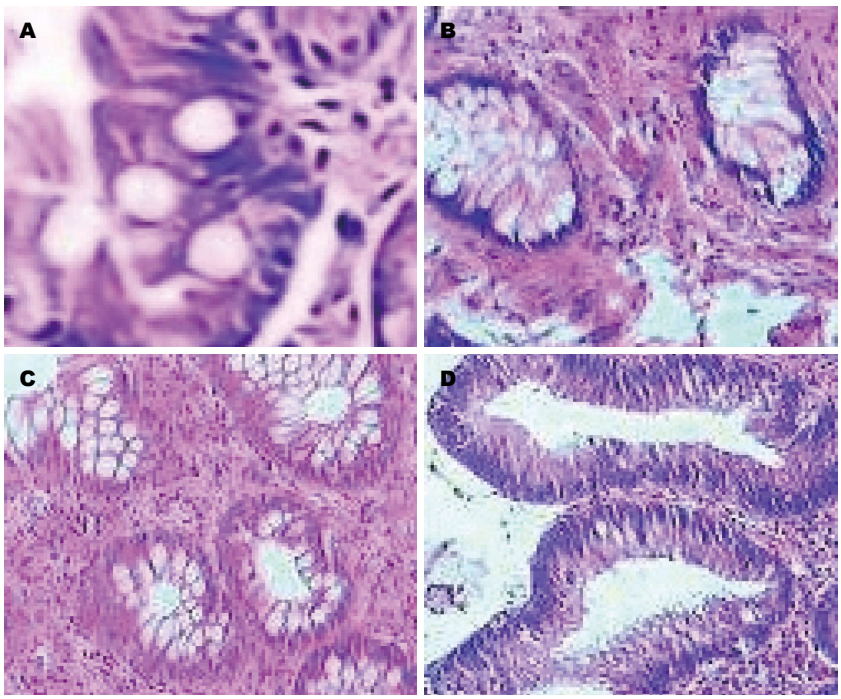


图 2 病理结果. A: Barrett食管(HE × 400); B: 炎性息肉(HE × 100); C: 增生性息肉(HE × 100); D: 管状腺瘤(HE × 100).

食管组中右半结肠息肉为7例(17.1%), 对照组中为16例(9.6%), 两组中差异无统计学意义(P = 0.175).

2.4 Barrett食管与结直肠息肉关系的Logistic回归分析 控制年龄、性别两个变量进行多因素Logistic回归分析发现, Barrett食管与结直肠息肉的发病独立相关(OR = 2.397, 95%CI: 1.146-5.013, P = 0.020)(表2).

3 讨论

Barrett食管与食管腺癌相关, 被认为是食管腺癌的癌前病变. 但Barrett食管与结直肠肿瘤的

创新盘点

结直肠息肉中腺瘤性息肉是结直肠癌的癌前病变. 本研究发现Barrett食管患者腺瘤性息肉发生率显著高于对照组. 并采用多因素Logistic回归分析显示Barrett食管是结直肠息肉的独立相关因素.

应用要点

本研究进一步论证了Barrett食管与结直肠息肉存在相关性. 因此对Barrett食管患者应重视结直肠息肉筛查和监视.

表 1 Barrett食管组及对照组中息肉不同病理类型比较 *n*(%)

病理类型	Barrett食管组	对照组	*P*值
炎性息肉	11(26.8)	36(20.5)	0.372
增生性息肉	6(14.6)	14(8.0)	0.183
腺瘤性息肉	13(31.7)	25(14.2)	0.008
管状腺瘤	10(24.4)	22(12.5)	0.053
管状绒毛状腺瘤	3(7.3)	4(2.3)	0.100
绒毛状腺瘤	1(2.4)	1(0.6)	0.259

表 2 结直肠息肉危险因素的Logistic回归分析

影响因素	赋值	B	S.E.	Wald	*P*值	OR	95%CI
Barrett食管	1 = 有; 0 = 无	0.874	0.377	5.388	0.020	2.397	1.146–5.013
年龄	1 = ≥60岁; 0 = <60岁	0.829	0.349	5.649	0.017	2.292	1.157–4.542
性别	1 = 男; 0 = 女	1.105	0.330	11.192	0.001	3.021	1.581–5.772

关系并不确定. 有些学者研究显示Barrett食管患者中结直肠息肉和结直肠肿瘤患病率增高[2,3,5]. 也有一些研究[6-8]显示Barrett食管与结直肠肿瘤无相关性. 本研究发现Barrett食管患者发生结直肠息肉风险高于非Barrett食管患者(P = 0.042). 其中腺瘤性息肉的发生率为31.7%, 对照组腺瘤性息肉的发生率为14.2%, 两组之间差异有统计学意义(P = 0.008). 本研究进一步论证了Barrett食管与结直肠息肉存在相关性. 本研究还采用多因素Logistic回归分析方法, 在控制年龄、性别的影响因素下, 发现Barrett食管与结直肠息肉的相关仍有统计学意义. 结直肠息肉中腺瘤性息肉是结直肠癌公认的癌前病变. 本研究显示Barrett食管组中腺瘤性息肉发生率高, 因此应重视对Barrett食管患者行结直肠息肉的筛查.

对Barrett食管患者中结直肠息肉及结直肠肿瘤发病率高的潜在机制有一些可能的解释, 但仍不十分清楚. 肥胖是Barrett食管患者与结直肠肿瘤患者的危险因素[9,10]. 胆汁酸是导致结肠黏膜癌变的一种特殊致癌物质, 胆汁反流也会导致Barrett食管发生[11,12]. *APC*基因突变在结肠腺瘤的发生以及结肠腺瘤到结肠肿瘤的转化中起到一定作用, 这些改变在Barrett食管中也有所发现[13]. 在结肠癌及Barrett食管中也发现有*Scr*基因激活[14]. *p53*基因突变在结肠腺瘤到结肠癌的转化及Barrett食管中均有发现[15].

本研究显示Barrett食管与结直肠息肉相关, Barrett食管患者中结直肠息肉发病率高. 但本研究样本量不多, Barrett食管与结直肠息肉的关系还有待扩大样本量进一步验证. 对Barrett食管患者应重视结直肠息肉筛查和监视.

4 参考文献

1 Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, O'Connell S, Stanley MM, Best W, Chintam R, Nemchausky B, Wanner J, Moroni B. Barrett's oesophagus and colonic tumours. *Lancet* 1985; 1: 946-949 [PMID: 2859411 DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91725-8]

2 Kumaravel A, Thota PN, Lee HJ, Gohel T, Kanadiya MK, Lopez R, Sanaka MR. Higher prevalence of colon polyps in patients with Barrett's esophagus: a case-control study. *Gastroenterol Rep* (Oxf) 2014; 2: 281-287 [PMID: 25085954 DOI: 10.1093/gastro/gou050]

3 Sonnenberg A, Genta RM. Barrett's metaplasia and colonic neoplasms: a significant association in a 203,534-patient study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2046-2051 [PMID: 23371013 DOI: 10.1007/s10620-013-2565-5]

4 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识(修订版). 中华消化内镜杂志 2011; 28: 421-422

5 Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: Barrett's oesophagus and the risk of colonic tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 401-410 [PMID: 23163592 DOI: 10.1111/apt.12146]

6 Laitakari R, Laippala P, Isolauri J. Barrett's oesophagus is not a risk factor for colonic neoplasia: a case-control study. *Ann Med* 1995; 27: 499-502

[PMID: 8519512]
7 Murphy SJ, Anderson LA, Mainie I, Fitzpatrick DA, Johnston BT, Watson RG, Gavin AT, Murray LJ. Incidence of colorectal cancer in a population-based cohort of patients with Barrett's oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1449-1453 [PMID: 16316894 DOI: 10.1080/00365520510023828]
8 Cauvin JM, Goldfain D, Le Rhun M, Robaszkiewicz M, Cadiot G, Carpentier S, Rotenberg A, Mignon M, Boyer J, Galmiche JP. Multicentre prospective controlled study of Barrett's oesophagus and colorectal adenomas. Groupe d'Etude de l'Oesophage de Barrett. *Lancet* 1995; 346: 1391-1394 [PMID: 7475821 DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92406-X]
9 Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 34-41; quiz 311 [PMID: 17631128 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.046]
10 Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 340-347 [PMID: 21643038 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.73]
11 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3329-3340 [PMID: 19610133 DOI: 10.3748/wjg.15.3329]
12 McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 146-165 [PMID: 21615439 DOI: 10.1111/j.1365-2036]
13 Wang JS, Guo M, Montgomery EA, Thompson RE, Cosby H, Hicks L, Wang S, Herman JG, Canto MI. DNA promoter hypermethylation of p16 and APC predicts neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2153-2160 [PMID: 19584833 DOI: 10.1038/ajg.2009.300]
14 Kumble S, Omary MB, Cartwright CA, Triadafilopoulos G. Src activation in malignant and premalignant epithelia of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1997; 112: 348-356 [PMID: 9024288 DOI: 10.1053/gast.1997.v122.pm9024288]
15 Wu TT, Watanabe T, Heitmiller R, Zahurak M, Forastiere AA, Hamilton SR. Genetic alterations in Barrett esophagus and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction region. *Am J Pathol* 1998; 153: 287-294 [PMID: 9665490 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65570-8]

同行评价

本研究国内报道较少，具有一定的新颖性. 科学结论较明确，实验证据比较充足.研究结果具有一定的临床预警意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3904

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3904-3908
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

紫杉醇联合顺铂与5-Fu联合顺铂同步放疗治疗食管癌的疗效对比

王 娟, 余 跃, 詹必红, 葛 宁, 周 庆

背景资料
我国是食管癌高发国家, 多数患者因就诊时病情较晚, 失去手术机会, 故治疗疗效差. 食管癌同步放化疗目前疗效确切, 通过优化化疗方案, 进一步提高食管癌患者的生存率及生活质量, 故选择紫杉醇联合顺铂与传统5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)联合顺铂进行疗效、不良反应比较分析.

王娟, 詹必红, 葛宁, 周庆, 安徽省肿瘤医院(安徽省立医院西区)放疗科 安徽省合肥市 230022
余跃, 山东大学医学院安徽省医学研究生培养基地 安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001
王娟, 在职硕士, 主要从事临床肿瘤放射治疗的研究.
作者贡献分布: 文献检索、研究设计、病例采集、数据分析、论文撰写由王娟完成; 研究设计、论文修改和审阅由余跃完成; 詹必红、葛宁及周庆协作参与该研究病例收集.
通讯作者: 余跃, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 山东大学医学院安徽省医学研究生培养基地, 安徽省立医院消化内科. yuyuemd@163.com
电话: 0551-62284093
收稿日期: 2015-06-20 修回日期: 2015-07-14
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Radiotherapy concurrent with paclitaxel plus cisplatin *vs* 5-fluorouracil plus cisplatin for esophageal cancer

Juan Wang, Yue Yu, Bi-Hong Zhan, Ning Ge, Qing Zhou

Juan Wang, Bi-Hong Zhan, Ning Ge, Qing Zhou, Department of Radiotherapy, Anhui Tumor Hospital (Anhui Provincial Hospital West), Hefei 230022, Anhui Province, China
Yue Yu, Medical Postgraduate Training Base in Anhui Province, Medical College of Shandong University; Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui Province, China
Correspondence to: Yue Yu, Professor, Medical Postgraduate Training Base in Anhui Province, Medical College of Shandong University; Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. yuyuemd@163.com
Received: 2015-06-20 Revised: 2015-07-14
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and side effects of paclitaxel plus cisplatin *vs* cisplatin plus 5-fluorouracil (5-Fu), in combination with concurrent radiation in patients with esophageal cancer.

METHODS: Fifty-three patients who were pathologically diagnosed with esophageal cancer were randomly into two groups. One group of patients were treated with paclitaxel (125 mg/m^2, d1) combined with cisplatin (20 mg/m^2, d1-3), and the other group of patients received 5-Fu (500 mg/m^2, d1-5) combined with cisplatin (20 mg/m^2, d1-4). Patients in both groups received a concurrent radiotherapy, 2 Gy/d, 5 times/wk, at a total dose of 56-60 Gy. All the patients were followed for one year, and the local control rate, survival rate, and other clinical and laboratory data were compared between the two groups.

RESULTS: The local control rates and one-year survival rates between the two groups were 85.00% *vs* 89.29% and 76.00% *vs* 85.71% respectively, which demonstrated no statistically difference. The overall rate of adverse reactions was significantly lower in patients administered with the apaclitaxel-cisplatin regimen than in those treated with cisplatin plus 5-Fu (32.00% *vs* 53.60%, $P > 0.05$), while the incidence of neutropenia was more frequent in patients who received the apaclitaxel-cisplatin regimen (60.00% *vs* 42.86%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Both paclitaxel-cisplatin and cisplatin-5-Fu regimens, in combination with concurrent radiotherapy, are effective in the treatment of esophageal cancer. Patients

同行评议者
杨薇, 副主任医师, 副教授, 北京大学肿瘤医院超声科; 谢敏, 主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科

receiving paclitaxel-cisplatin regimen are relatively apt to neutropenia, which needs more attention.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Chemotherapy; Paclitaxel

Wang J, Yu Y, Zhan BH, Ge N, Zhou Q. Radiotherapy concurrent with paclitaxel plus cisplatin *vs* 5-fluorouracil plus cisplatin for esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3904-3908 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3904.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3904

摘要

目的: 分析比较紫杉醇联合顺铂与顺铂联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)同步放疗治疗食管癌的临床疗效以及不良反应.

方法: 收治病理确诊的食管癌患者53例, 随机分为两组进行同步放化疗: 紫杉醇(125 mg/m^2, d1)联合顺铂(20 mg/m^2, d1-3)同步放疗组(TP组, 25例); 5-Fu(500 mg/m^2, d1-5)联合顺铂(20 mg/m^2, d1-4)同步放疗组(DF组, 28例). 两组方案28 d为1周期, 放疗第4周时重复第2个疗程. 放射治疗剂量为56-60 Gy, 2 Gy/次, 5次/wk. 随访时间为1年, 并比较两组局部控制率、生存率以及不良反应.

结果: TP组及DF组局部控制率分别为85.00%和89.29%; 1年生存率分别为76.00%和85.71%(P>0.05). 不良反应提示TP组(32.00%)放疗性食管炎发生率低于DF组(53.57%)(P>0.05); 但TP组(60.00%)粒细胞减少发生率高于DF组(42.86%)(P<0.05).

结论: TP组与DF组两种方案治疗食管癌近期疗效相仿, TP组放射性食管炎发生率较低, 同步放疗耐受性较佳, TP方案可以作为DF方案的替代方案治疗, 但TP方案药物剂量应用仍需进一步优化.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管癌; 放射疗法; 药物疗法; 紫杉醇

核心提示: 食管癌放疗予以紫杉醇联合顺铂同步放疗, 疗效确切, 与传统化疗方案5-氟尿嘧啶联合顺铂比较, 放射性食管炎发生率较低, 故耐受性佳, 可改善患者生活质量. 进一步延长随访时间, 进行大样本或多中心的临床研究, 更明确的紫杉醇联合顺铂同步放疗治疗食管癌疗效.

王娟, 余跃, 詹必红, 葛宁, 周庆. 紫杉醇联合顺铂与5-Fu联合顺铂同步放疗治疗食管癌的疗效对比. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3904-3908 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3904.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3904

0 引言

我国是食管癌的高发国家, 全世界约50%的病例发生在中国. 在我国食管癌的死亡占全部恶性肿瘤死亡的16.05%, 居第4位[1,2]. 食管癌手术有较明确的适应证, 大部分患者就诊时已失去手术机会. 近年来同步放化疗是肿瘤非手术治疗的热点, 但如何提高食管癌患者的生存率及生活质量, 是临床医生值得去探讨的课题之一. 传统食管癌同步化疗方案为顺铂联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu), Kubo等[3]研究认为该方案胃肠道不良反应较明显. 紫杉醇联合顺铂同步食管癌放疗, 能提高总生存率[4], 同时国内观点均认为紫杉醇、顺铂均具有放射增敏作用. 为此, 我们将常规剂量紫杉醇联合铂类同步适形调强放疗与顺铂联合5-Fu同步放疗两种同步放化疗方案进行研究, 比较二者的食管癌的局部控制率、生存率、不良反应发生率, 为优化临床食管癌治疗方案提供有力依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2014-10安徽省肿瘤医院放疗科收治的食管癌53例, 均经病理学检查明确诊断, 病理类型为鳞状细胞癌(51例)、腺癌(2例). 入选标准: (1)年龄47-73岁; (2)Kamfsky评分70-80分; (3)能进食流质以上饮食; (4)血象、肝肾功能和心功能正常; 治疗前有食管钡餐X线片和客观可测量病灶的螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描; (5)并有可评价的病灶, 无其他脏器远处转移; (6)预计生存期3 mo以上; (7)无放化疗禁忌证. 将患者随机分组(分层区组随机化), 其中紫杉醇联合顺铂同步放化疗组(25例), 顺铂联合5-Fu同步放化疗组(28例), 两组患者在肿瘤分期、年龄、性别、病灶等方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1).

研发前沿

利用放疗和化疗的互补和协同作用, 提高食管癌局控率, 同时有助于消灭照射区外的亚临床病灶和减少远处转移率. 而同步放化疗中不良反应有增加. 紫杉醇联合顺铂同步放化疗呕吐、放射性食管炎发生率低于5-Fu联合顺铂, 但III-IV级粒细胞减少达23%. 优化化疗方案的种类、剂量等, 将是研究热点和方向.

相关报道

Constantinou等, 报道紫杉醇和顺铂联合食管癌的同步放化疗相对于DF方案, 食管炎发生率较低. 国内有文献提示紫杉醇联合顺铂同步放疗主要不良反应为急性白细胞下降(III级以上), 均可控制, 无治疗相关死亡. 但积极予以粒细胞集落刺激因子进行治疗, 可以缓解病情. 故治疗中耐受性佳.

创新盘点
目前, 食管癌同步放化疗传统治疗方案为5-Fu联合顺铂, 同步放化疗疗效明确, 但放射性食管炎症状较明显. 而紫杉醇联合顺铂放射性食管炎、呕吐发生率比5-Fu联合顺铂发生率低, 是研究新方向和热点.

表 1 53例食管鳞状细胞癌患者的临床资料比较

临床资料	TP组	DF组	χ^2值	*P*值
性别			0.007	0.933
男	14	16		
女	11	12		
年龄(岁)			–	0.404(Fisher's Exact Test)
<65	21	26		
≥65	4	2		
发病部位			0.995	0.695(Fisher's Exact Test)
上	5	3		
中	12	16		
下	8	9		

TP组: 紫杉醇联合顺铂同步放化疗组; DF组: 顺铂联合5-Fu同步放化疗组.

1.2 方法

1.2.1 放射治疗: 患者取仰卧位, 用热塑模体位固定系统及真空负压垫固定, 体表标记, 增强CT. CT图像传输到VARIAN治疗计划系统. 由医师在计算机上依据CT扫描图像, 并结合食管造影以及胃镜检查记录勾画靶区, 并由一名副高以上医师进行靶区确认. 靶区勾画标准大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV): 以影像学和内窥镜可见肿瘤长度, CT片显示原发肿瘤的大小为GTV和CT片显示转移区域淋巴结(和/或触诊可确定的淋巴结). 临床肿瘤体积(clinical target volume, CTV): 包括GTV上下各外放3 cm, 前后左右各外放0.8 cm和根据病变部位需预防照射的淋巴结引流区. 放射治疗剂量为56-60 Gy, 2 Gy/次, 5次/wk.

1.2.2 化疗: 具体方案为紫杉醇联合顺铂同步放化疗组于放疗第1周给予紫杉醇125 mg/m^2, 第1天; 顺铂20 mg/m^2, 第1-3天. 放疗第4周时重复第2个疗程; 顺铂联合5-Fu同步放化疗组于放疗第1、4周同步化疗, 顺铂20 mg/m^2, 静滴, 第1-4天; 5-Fu 500 mg/m^2, 静滴, 第1-5天; 28 d为1周期, 共2周期; 两组第2个疗程的剂量根据不良反应做相应的调整.

化疗期间所有患者常规预防性使用5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体拮抗剂(盐酸昂丹斯琼), 减轻恶心呕吐等胃肠道反应; 治疗中监测血常规. 若出现III-IV度粒细胞减少, 则给予粒细胞集落刺激因子.

1.2.3 疗效与评价: (1)近期疗效评价: 放化疗结束1 mo复查CT和食管吞钡拍片进行评价. 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)体瘤的疗效评价标准[5]: 完全缓解(complete response, CR)为CT或食管吞钡拍片检查未见肿瘤征象; 部分缓解(partial response, PR)为CT提示肿瘤最大单径缩小≥30%, 且无新病灶出现; 疾病稳定(stable disease, SD)为CT提示肿瘤最大单径缩小<30%, 增大<20%, 且无新病灶出现; 疾病进展(progression disease, PD)为CT检查提示肿瘤最大单径增大≥20%, 或出现新病灶. 临床有效包括CR和PR; (2)远期疗效评价: 随访截止于2014-10, 随访时间3.8-22.9 mo. 根据随访情况计算生存率、局部控制率等; (3)不良应评价: 治疗期间每周监测血常规和早期不良反应. 评价标准: 参照美国肿瘤放射治疗协作组评定放疗急性不良反应[6]; 化疗不良反应根据美国癌症研究所不良事件常用术语研究标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCICTC)进行评价[7].

统计学处理 采取SPSS19.0软件分析数据, 用Kaplan-Meier法计算生存率, 组间比较用χ^2检验, 组件生存率比较采用Log-rank检验, 以α = 0.05作为检验水准, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗完成情况 53例患者(TP组25例, DF组28例)均完成放疗, 治疗剂量为56-60 Gy/38-42 d. TP组有3例因重度骨髓抑制第2周期化疗减量, 1例中止第2周期化疗; DF组有1例出现重度骨髓抑制而中止第2周期化疗. 所有患者治疗期间均口服升白细胞药物, 每周监测血象, 当白细胞<3.0×10^9/L时, 予以粒细胞集落刺激因子应用.

表 2　两组近期疗效比较 *n*(%)

分组	*n*	CR	PR	SD	PD	CR+PR
TP组	25	8(32.00)	13(52.00)	3(12.00)	1(4.00)	21(84.00)
DF组	28	9(32.14)	16(57.14)	1(3.57)	2(7.14)	25(89.29)

TP组: 紫杉醇联合顺铂同步放化疗组; DF组: 顺铂联合5-Fu同步放化疗组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; PD: 病情进展.

表 3　两组急性不良反应比较 *n*(%)

急性不良反应[1]	TP组(*n* = 25)	DF组(*n* = 28)	*P*值
呕吐	4(16.00)	8(28.57)	0.337
放射性食管炎	8(32.00)	15(53.57)	0.166
放射性肺炎	1(4.00)	1(3.57)	1.000
粒细胞减少	15(60.00)	10(42.86)	0.013
1-2级	11(40.00)	9(32.14)	
3-4级	4(20.00)	1(7.14)	
血红蛋白减少	3(12.00)	3(10.71)	
重度血小板减少	1(4.00)	0(0)	

[1]有交叉不良反应. TP组: 紫杉醇联合顺铂同步放化疗组; DF组: 顺铂联合5-Fu同步放化疗组.

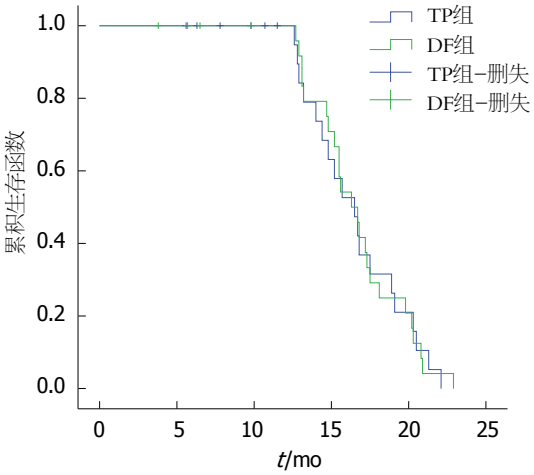


图 1　TP组与DF组Kaplan-Meier生存曲线图. TP组: 紫杉醇联合顺铂同步放化疗组; DF组: 顺铂联合5-Fu同步放化疗组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

2.2 近期疗效比较 53例患者治疗结束1 mo后复查CT和食道钡餐检查评价近期疗效, TP组和DF组治疗有效率分别为84.00%和89.29%, 差异无统计学意义(χ^2 = 1.625, *P* = 0.852)(表2).

2.3 急性不良反应比较 两组呕吐、放射性肺炎发生率相似(*P*>0.05); TP组放射性食管炎发生率(32.00%)低于DF组(53.57%), 但两组差异无统计学意义(*P*>0.05). 两组血液不良反应均较明显, 且TP组发生率高于DF组(*P* = 0.013). 其中, TP组重度骨髓抑制发生率为20.00%, DF组发生率为7.14%(表3).

2.4 生存情况比较 TP组1年生存率为76.00%(19/25), DF组1年生存率为85.71%(24/28), 两组间差异无统计学意义(*P* = 0.935)(图1).

3 讨论

临床研究[8,9]表明食管癌同步放化疗疗效优于单纯放疗. Cooper等[9]的RTOG 85-01实验结果表明同步放化疗组和单纯放疗组肿瘤的残留率分别为25%和36%(*P*<0.01). 利用放疗和化疗的互补和协同作用, 提高局控率, 同时有助于消灭照射区外的亚临床病灶和减少远处转移率. 目前临床食管癌同步放化疗常用化疗药物为顺铂、5-Fu以及紫杉醇等. 而同步放化疗血液不良反应有增加, 如紫杉醇联合卡铂同步放疗, Ⅲ-Ⅳ级粒细胞减少达23%[10]. 优化化疗方案的种类、剂量等, 将是研究热点和方向.

紫杉醇是目前临床上常用于食管癌化疗中的有效药物, 其作用是在癌细胞分裂时与细胞微管蛋白结合, 使细胞周期同步化, 停留在对射线最敏感的G_2/M期, 被认为是细胞周期特异性放射增敏剂[11]; 亦可作为全身静脉化疗药物杀死放疗靶区外微小病灶[12]. 顺铂作为广谱抗癌药物, 可协同其他化疗药物, 同时亦可提高放疗疗效.

本组研究将两种不同的化疗方案同步于食管癌放疗, 其结果表明, 两组化疗方案大多数患者均可接受, 紫杉醇联合顺铂组以及顺铂联合5-Fu组缓解率分别为85.00%和89.29%; 1年生存率分别为76.00%和85.71%, 两组化疗方案疗效相当.

进一步比较两组方案的不良反应, 可见紫杉醇联合顺铂组放射性食管炎发生率(32.00%)相对于顺铂联合5-Fu组(53.57%)较低, 与Constantinou等[13]报道紫杉醇和顺铂联合食管癌的同步放化疗相对于DF方案, 食管炎发生率

应用要点

本组研究提示食管癌应用紫杉醇联合顺铂同步放疗安全、有效. 两组方案疗效上无明显差异可能原因为样本量较小, 或是随访时间较短, 故需要大样本或多中心的临床研究来证实. 如何优化紫杉醇联合顺铂药物剂量降低放化疗中的血液不良反应将是后期研究的方向.

同行评价
该文章数据详实, 为优化临床食管癌同步放化疗治疗方案提供依据.

较低这一结果相符, 但本组实验差异并无统计学意义. 紫杉醇联合顺铂组骨髓抑制发生率较明显, 经过粒细胞集落刺激因子应用后, 患者病情有改善, 第2周化疗剂量需减量, 有1例中止第2周期化疗; 而顺铂联合5-Fu组有1例发生重度骨髓抑制中止第2周期化疗; 且两组间有统计学差异($P = 0.013$). 国内有文献[14]提示紫杉醇联合顺铂同步放疗主要不良反应为急性白细胞下降(III级以上), 均可控制, 无治疗相关死亡. 但积极予以粒细胞集落刺激因子进行治疗, 可以缓解病情. 同时该组患者因放射性食管炎相对较少, 故治疗中耐受性略佳.

本组研究将紫杉醇联合顺铂、顺铂联合5-Fu分别同步放疗应用于食管癌, 并对两组患者缓解率、生存率, 不良反应进行比较. 两组方案治疗均有效, 两组缓解率与生存率无差异($P>0.05$). 两组常见不良反应为放射性食管炎与骨髓抑制[15], 经治疗均可改善病情; 但紫杉醇联合顺铂骨髓抑制发生率高于顺铂联合5-Fu, 需积极予以粒细胞集落刺激因子应用, 顺铂联合5-Fu放射性食管炎发生率略高于紫杉醇联合顺铂组. 本组研究两组疗效上无明显差异可能原因为样本量较小, 或是随访时间较短, 故需要大样本或多中心的临床研究来证实. 目前Tang等[4]报道紫杉醇联合顺铂同步食管癌放化疗能提高总生存率, 如何优化紫杉醇联合顺铂药物剂量降低放化疗中的血液不良反应将是后期研究的方向.

4 参考文献

1 肖泽芬. 殷蔚伯, 谷铣之主编. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 2002: 574-575

2 Dai M, Ren JS, Li N, Li Q, Yang L, Chen YH. [Estimation and prediction on cancer related incidence and mortality in China, 2008]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2012; 33: 57-61 [PMID: 22575112]

3 Kubo N, Morimoto J, Tanaka H, Ohira M, Noda E, Amano R, Inoue T, Yamada N, Yashiro M, Maeda K, Yamashita Y, Muguruma K, Sawada T, Hirakawa K. [Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin and 5-fluorouracil (5-fu) for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 1997-1999 [PMID: 20037303]

4 Tang HR, Ma HF, An SM, Badakhshi H, Deng JY, Zhang JH, Chen Y, Zhang Z, Guo XM, Jiang GL, Zhao KL. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2014 Apr 11. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24732811 DOI: 10.1097/COC.0000000000000069]

5 王瑞林, 李醒亚. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 528-529

6 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和大学出版社, 2011: 1350-1352

7 Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol* 2009; 20: 1929-1935 [PMID: 19622510 DOI: 10.1093/annonc/mdp287]

8 Han J, Zhu W, Yu C, Zhou X, Li T, Zhang X. Clinical study of concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for esophageal cancer patients with positive lymph node metastasis. *Tumori* 2012; 98: 60-65 [PMID: 22495703 DOI: 10.1700/1053.11501]

9 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281: 1623-1627 [PMID: 10235156 DOI: 10.1001/jama.281.17.1623]

10 Wang H, Ryu J, Gandara D, Bold RJ, Urayama S, Tanaka M, Goldberg Z, Follette D, Narayan S, Lau D. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and radiation with or without surgery for esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 153-157 [PMID: 17410032 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31802bff75]

11 Hulston CJ, Jeukendrup AE. No placebo effect from carbohydrate intake during prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2009; 19: 275-284 [PMID: 19574614]

12 Zhang X, Li Y, Pan X, Xiaoqiang L, Mohan R, Komaki R, Cox JD, Chang JY. Intensity-modulated proton therapy reduces the dose to normal tissue compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small-cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 357-366 [PMID: 19660879 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.028]

13 Constantinou M, Tsai JY, Safran H. Paclitaxel and concurrent radiation in upper gastrointestinal cancers. *Cancer Invest* 2003; 21: 887-896 [PMID: 14735693 DOI: 10.1081/CNV-120025092]

14 陈尔成, 刘孟忠, 胡永红, 蔡玲, 李巧巧, 刘慧. 同期放化疗与单纯放疗不能手术食管癌的病例对照研究. 中华放射肿瘤学杂志 2007; 16: 416-419

15 鲁高锋, 毛伟敏, 祝鑫海, 陈国平, 舒跃. 顺铂联合5-FU方案同步放化疗治疗食管癌的临床疗效观察. 海霞药学 2010; 22: 1090-1091

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3909

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3909-3916
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

黏膜下隧道内镜技术在上消化道疾病中的应用

陈 磊, 赵 伟, 王 璐, 高苏俊, 朱 振, 张 利, 陆 伟, 朱海杭

陈磊, 王璐, 高苏俊, 朱振, 张利, 陆伟, 朱海杭, 苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001
赵伟, 苏北人民医院胃肠外科 江苏省扬州市 225001
陈磊, 主要从事消化系早癌诊断及治疗研究.
作者贡献分布: 本研究由陈磊与朱海杭设计; 研究过程及手术操作由陈磊、赵伟、王璐完成; 数据统计及分析由朱振、张利、陆伟、陈磊及高苏俊完成; 论文写作由陈磊完成.
通讯作者: 陈磊, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院消化内科. chenleidoctor@sina.com
电话: 0514-87373385
收稿日期: 2015-06-19 修回日期: 2015-07-27
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Submucosal tunnel endoscopy for treatment of upper gastrointestinal diseases

Lei Chen, Wei Zhao, Lu Wang, Su-Jun Gao, Zhen Zhu, Li Zhang, Wei Lu, Hai-Hang Zhu

Lei Chen, Lu Wang, Su-Jun Gao, Zhen Zhu, Li Zhang, Wei Lu, Hai-Hang Zhu, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Wei Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Lei Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. chenleidoctor@sina.com
Received: 2015-06-19 Revised: 2015-07-27
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To evalute the efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (AC), submucosal tunnel endoscopic resection (STER) for esophageal submucosal tumors (SMT) originating from muscularis propria layer and endoscopic submucosal tunnel dissection (ESTD) for large esophageal superficial neoplasms.

METHODS: A retrospective study was performed of the clinical data of 10 patients with esophageal achalasia treated by POEM, 18 patients with esophageal submucosal tumors originating from muscularis propria layer treated by STER, and 22 patients with large esophageal superficial neoplasms treated by ESTD at Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province from September 2012 to January 2015. Intraoperative and postoperative complications and clinical efficacy were recorded.

RESULTS: The surgeries were successful in all patients. Subcutaneous emphysema occurred in three patients treated by POEM and eight patients by STER, and mediastinal emphysema occurred in one patient treated by POEM. In the 10 cases of POEM,the mean submucosal tunnel length was 10.1 cm ± 2.7 cm, the average length of endoscopic myotomy was 8.4 cm ± 1.9 cm, and the mean operation time was 72.5 min ± 29.1 min. Dysphagia symptom was improved significantly during 6 mo of the follow-up. In the 18 cases of STER, the average lesion size was 1.5 cm ± 0.6 cm, the average operation time was 52.3 min ± 21.4 min, and postoperative pathological examination revealed that all were leiomyomas. Postoperative follow-up duration ranged from 3 to 6 mo and no residual lesion or recurrence was found. In the 22 cases of ESTD, the length of lesions ranged from 2.5 cm to 6.0 cm and the width from 1/3 to 4/5 of the esophageal circumference. The average operation time was 82.9 min ± 26.5 min. Postoperative pathology was suggestive of 16

背景资料
隧道内镜技术是指利用内镜在消化道黏膜下建立的位于黏膜层与固有肌层之间的通道进行黏膜侧、固有肌层侧、穿过固有肌层到消化管腔外的诊疗技术, 目前已成熟应用于贲门失弛缓症、上消化道固有肌层起源的肿瘤及食管大面积早癌及癌前病变的治疗.

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

研发前沿

目前隧道内镜技术已经开始应用于贲门失迟缓症、消化道以及固有肌层来源的黏膜下肿瘤等消化道疾病的治疗, 不仅能保持消化道管壁的完整性, 而且能避免全层切除造成穿孔、感染等一系列并发症, 其近期治疗效果可以与外科手术比拟, 但远期疗效及并发症处理仍需扩大样本量, 积累经验.

cases of high-grade intraepithelial neoplasia and 6 cases of intramucosal carcinoma. During 6 mo of follow-up there was no recurrence. Four patients had postoperative esophageal strictures and were alleviated by pneumatic balloon dilatation and retrievable esophageal stent implantation.

CONCLUSION: Submucosal tunnel endoscopy is a safe and effective method for rectal esophageal achalasia, esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer and large esophageal superficial neoplasms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunnel endoscopy; Esophageal achalasia; Submucosal tumor; Esophageal superficial neoplasms

Chen L, Zhao W, Wang L, Gao SJ, Zhu Z, Zhang L, Lu W, Zhu HH. Submucosal tunnel endoscopy for treatment of upper gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3909-3916 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3909.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3909

摘要

目的: 探讨应用黏膜下隧道内镜技术如经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotom, POEM)治疗贲门失弛缓症、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)治疗食管固有肌层肿瘤及经隧道黏膜下剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)治疗食管大面积浅表肿瘤的疗效及安全性.

方法: 回顾性分析2012-09/2015-01江苏省苏北人民医院消化内科确诊的10例贲门失弛缓症患者行POEM治疗, 18例食管固有肌层肿瘤患者行STER治疗及22例食管大面积浅表肿瘤患者行ESTD治疗的临床资料, 总结手术过程、术中、术后并发症的发生及临床疗效情况.

结果: 所有患者均顺利完成手术. 3例POEM、8例STER患者出现皮下气肿, 1例POEM患者出现纵隔气肿, 所有并发症均保守治疗痊愈. 10例POEM隧道长度10.1 cm±2.7 cm, 肌切开长度8.4 cm±1.9 cm, 手术时间72.5 min±29.1 min, 术后随访6 mo所有患者吞咽困难症状均明显缓解. 18例行STER患者瘤体直径1.5 cm±0.6 cm, 手术时间52.3 min±21.4 min, 术后病理均提示平滑肌瘤, 随访3-6 mo未见病灶残留及复发. 22例ESTD患者病灶长度2.5-6.0 cm, 宽度约食管1/3-4/5周, 手术时间82.9 min±26.5 min, 术后病理16例为高级别上皮内瘤变, 6例为黏膜内癌, 术后3、6 mo复查胃镜未见复发, 4例出现食管狭窄予气囊扩张并可回收支架置入后缓解.

结论: 采用经黏膜下隧道内镜技术治疗贲门失弛缓症、食管固有肌层肿瘤及大面积食管浅表肿瘤是一种安全、有效的治疗方法.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 黏膜下隧道内镜; 食管失弛症; 黏膜下肿瘤; 食管浅表肿瘤

核心提示: 采用隧道内镜技术治疗上消化道黏膜层、固有肌层病变是可行且安全有效的, 能保持消化道管壁的完整性, 避免全层切除造成穿孔、感染等一系列并发症. 但隧道内镜适应证的选择、远期疗效及并发症的处理仍需不断积累经验.

陈磊, 赵伟, 王璐, 高苏俊, 朱振, 张利, 陆伟, 朱海杭. 黏膜下隧道内镜技术在上消化道疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3909-3916 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3909.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3909

0 引言

隧道内镜技术是指利用内镜在消化系黏膜下建立的位于黏膜层与固有肌层之间的通道进行的黏膜侧、固有肌层侧、穿过固有肌层到消化管腔外的诊疗技术, 他是在经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的基础上发展创新而来[1]. 目前主要用于贲门失弛缓症、上消化道固有肌层起源的肿瘤及食管大面积早癌及癌前病变的治疗. 江苏省苏北人民医院消化内科自2012-09/2015-01应用隧道内镜技术治疗50例患者取得较好效果, 现回顾总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 自2012-09/2015-01江苏省苏北

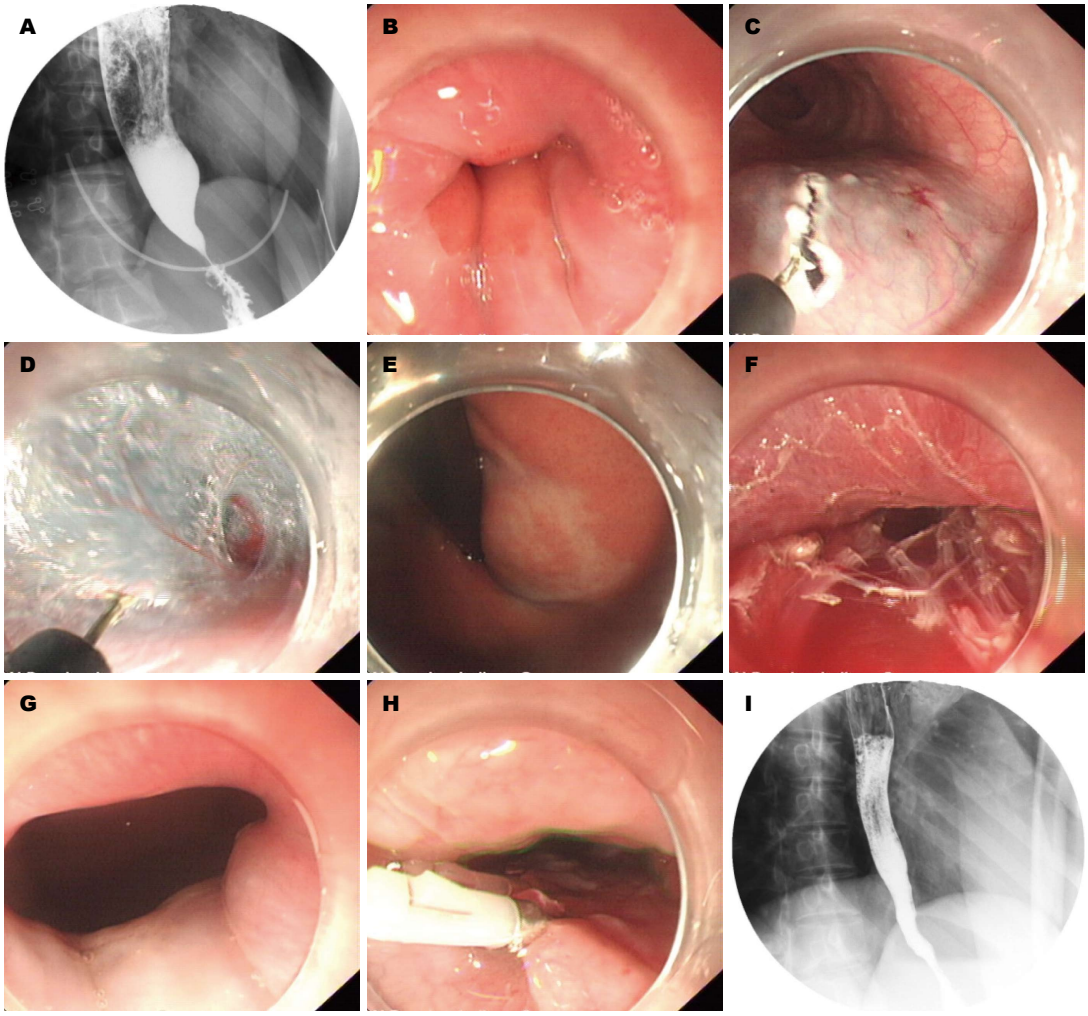


图 1 POEM操作过程及术前术后食管钡餐造影变化. A: 术前造影示食管下端“鸟嘴”样改变; B: 术前贲门口紧闭; C: 沿胃食管连接处上方10 cm食管右后壁黏膜下注射后切开黏膜层; D: 建立黏膜下隧道; E: 建立黏膜下隧道直至胃食管连接处胃底下3 cm; F: 在胃食管连接处上5 cm范围内行全层肌切开; G: 贲门口明显松弛; H: 金属夹对缝黏膜层切口; I: 食管管腔缩小, 造影剂顺利由食管经胃食管连接处进入胃腔. POEM: 经口内镜下肌切开术.

相关报道

隧道内镜技术目前除用于贲门失迟缓症、消化系以及固有肌层来源的黏膜下肿瘤等消化系疾病的治疗, 适应证在不断扩大, 技术不断创新, 已有尝试通过黏膜下隧道行幽门肌切开治疗胃轻瘫、诊断及治疗上消化道异位胰腺等.

人民医院消化内科经临床症状、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、上消化道钡餐造影、卢戈氏液染色、病理等确诊的贲门失弛缓患者10例、来源于食管固有肌层的SMT患者18例及食管大面积黏膜内癌或高级别上皮内瘤变22例分别行经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)、经隧道黏膜下剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD). 患者男性31例, 女性19例, 年龄45-76岁, 平均60.1岁. 所有患者术前均签署知情同意书并被告知可能获得的益处及风险. Olympus公司GIF Q260J胃镜, UM2000内镜超声系统、微超声探头采用UM-3R, 频率为20 MHz; CO_2气泵, D-201-11802透明帽, NM-400L-0423注射针; KD-620-LR型HOOK刀及KD-611L型IT刀; KD-640L型TT刀; FD-1U-1热活检钳; HX-610-135钛夹, ERBE公司ICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 所有患者均行气管插管、全身麻醉, 术前半小时内静脉注射2代头孢菌素. POEM、STER、ESTD详细操作方法参照文献[2-4]: POEM手术步骤: 食管黏膜层切开、分离黏膜下层, 建立黏膜下“隧道”、胃镜直视下切开肌层、金属夹关闭黏膜层切口(图1); STER手术步骤: 内镜准确定位肿瘤、肿瘤上方5 cm建立黏膜下隧道, 显露肿瘤、内镜直视下完整切除肿瘤、金属夹对缝黏膜切口(图2); ESTD

创新盘点

为保证长期疗效, 在乙状结肠型贲门失弛缓患者POEM手术时胃食管连接处以上5 cm范围内行全层肌切开; 对于起源于食管深肌层的肿瘤行STER时使用CO_2作气源, 注意控制送气、密切监测气道压力. 在ESTD隧道建立完毕后行边缘切开时, 因仅存黏膜层, 缺少黏膜下注射后的液体垫, 为避免损伤固有肌浅层, 推荐使用Hook刀将黏膜提起切割.

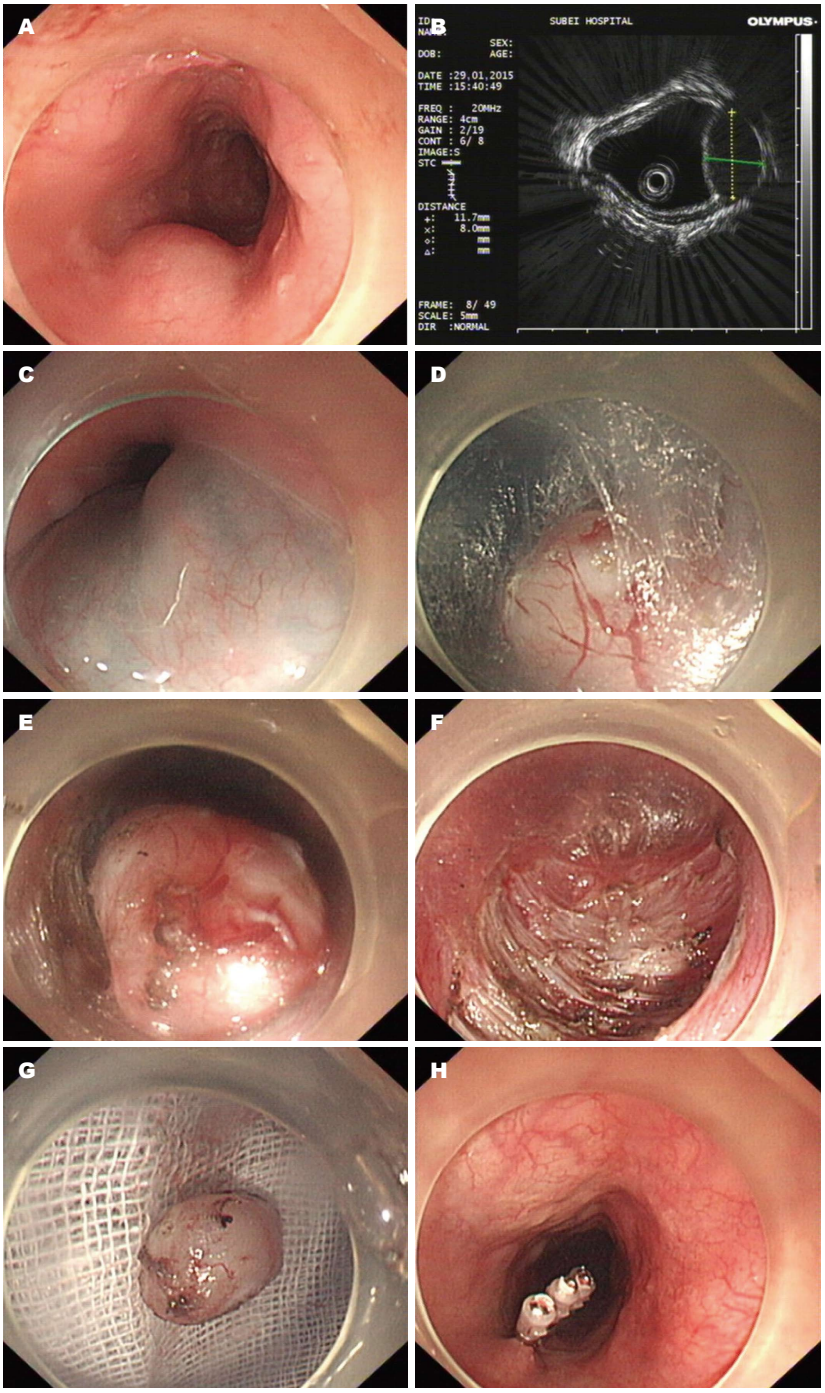


图 2 STER操作过程. A: 食管距门齿32 cm的黏膜下肿瘤; B: 超声胃镜提示肿瘤起源于食管固有肌层; C: 肿瘤口侧5 cm黏膜下注射切开黏膜; D: 建立黏膜下隧道显露肿瘤; E: 沿肿瘤边缘分离固有肌层; F: 肿瘤剥离后固有肌层创面; G: 切除的瘤体, 大小约1.5 cm×1.2 cm; H: 金属夹对缝黏膜层切口. STER: 黏膜下隧道内镜肿瘤切除术.

手术步骤: 标记病灶范围、黏膜下注射、切开病变远端、切开病变近端, 建立黏膜下隧道直至远端开口、切开病变两侧黏膜(图3).

1.2.2 术后处理: 术后禁食、补液、静滴质子泵抑制剂及抗生素, 观察有无发热、胸痛、黑便及呕血, 有无皮下气肿、气胸、纵隔气肿及消退情况, 必要时胸部CT检查. 禁食24-48 h后即进流质饮食并逐步过渡.

1.2.3 随访: 术后1、3、6 mo复查胃镜. 行POEM患者予上消化道钡餐造影了解食管扩张及贲门口通畅情况.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件, 计量资料数据均以mean±SD表示.

2 结果

所有患者均顺利完成手术. 10例行POEM患者

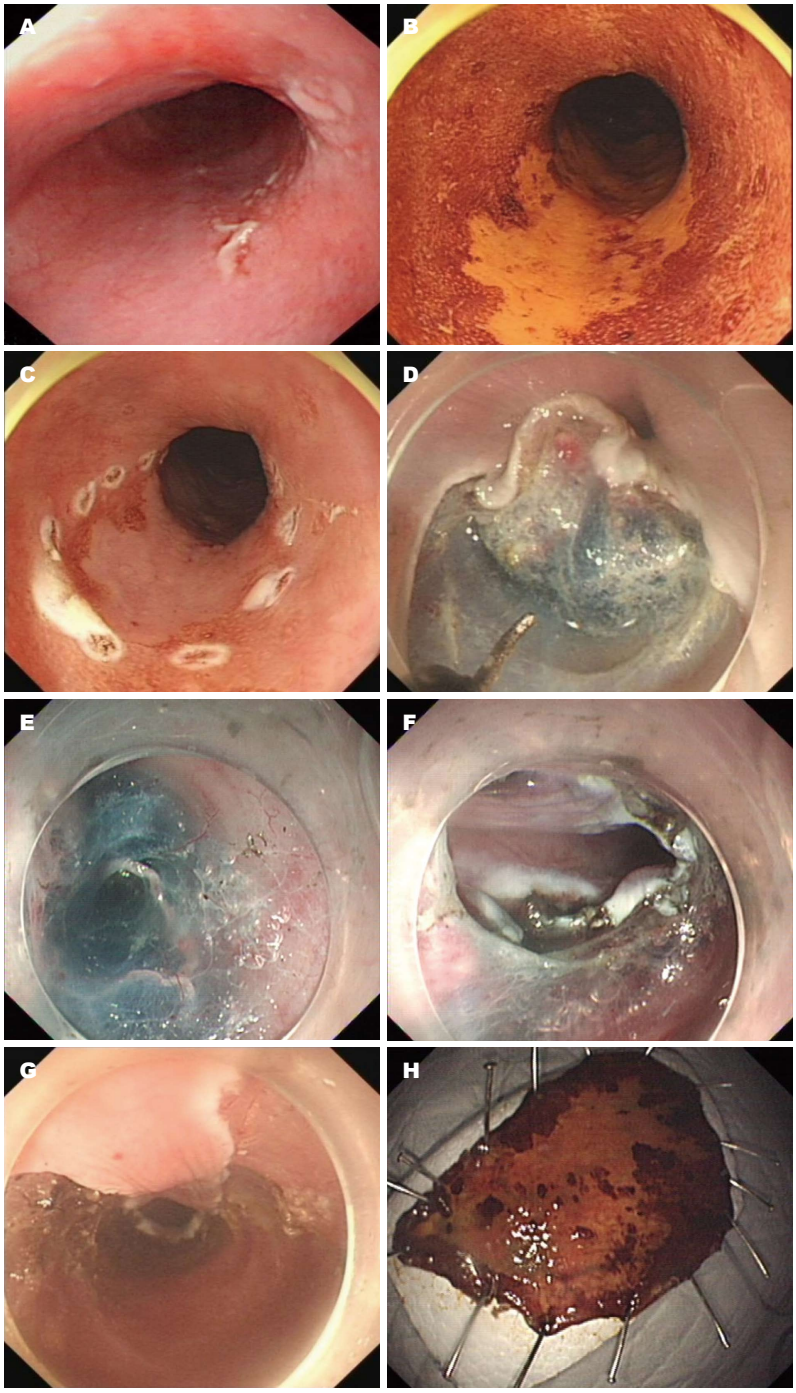


图 3　ESTD操作过程. A: 食管中段黏膜糜烂、粗糙; B: 碘染色显示病灶范围; C沿病灶边缘外0.5 cm标记边界; D: 分别弧形切开病灶上下缘, 深度达黏膜下层; E: 建立黏膜下隧道, 隧道宽度与病灶宽度相近; F: 隧道直达病灶远端开口处; G: 病灶两侧切开后剩余的正常食管黏膜; H: 固定剥离取出的食管黏膜. ESTD: 经隧道黏膜下剥离术.

名词解释

自然腔道内镜外科手术(NOTES): 指经口腔、胃、结(直)肠、阴道、膀胱及食管等自然腔道进入腹腔、纵隔、胸腔等进行探查、活检以及各种手术操作, 术后患者体表没有手术切口及瘢痕.

其中4例为乙状结肠型, 曾接受过球囊扩张治疗, 6例为非乙状结肠型患者, 手术时间为72.5 min±29.1 min, 黏膜下隧道长度10.1 min±2.7 cm, 肌切开长度8.4 min±1.9 cm, 术中3例出现颈部皮下气肿, 1例出现纵隔气肿, 均吸氧后自行消失, 术后48 h即进流质, 随访3-6 mo, 所有患者均顺利进半流质, 无明显胃食管反流症状, 上消化道钡餐造影见贲门口较前明显扩大, 钡剂能顺利通过贲门进入胃腔.

18例食管SMT患者行STER治疗均完整切除肿瘤, 瘤体直径1.5 min±0.6 cm, 手术时间52.3 min±21.4 min, 术后病理及免疫组织化学提示均为平滑肌瘤. 术中出现颈部皮下气肿8例, 予吸氧并预防感染治疗后气肿吸收, 术后

同行评价

本文通过回顾分析黏膜下隧道技术在上消化道疾病中的应用, 初步分析其疗效与预后, 结果明确, 实例清晰, 能初步反应黏膜下隧道技术的优势. 对于隧道内镜技术的拓展有一定的意义, 但需继续随访研究, 扩大样本量, 得到更进一步的研究结果.

无迟发性出血、消化道瘘及胸腔继发感染发生, 术后随诊3-6 mo未见病变残留或复发, 黏膜切口愈合良好.

22例食管浅表肿瘤患者行ESTD治疗, 病变长度2.5-6.0 cm, 宽度约食管1/3-4/5周, 手术时间82.9 min±26.5 min, 术后病理16例为高级别上皮内瘤变, 6例为高级别上皮内瘤变, 灶区鳞状细胞癌, 侵及固有膜或黏膜肌浅层, 四周及基底切缘均阴性, 无脉管转移. 术中均有不同程度出血, 都电凝止血成功, 无迟发性出血, 所有患者均无皮下气肿或穿孔发生, 4例病灶宽度>2/3周患者术后约20 d出现进食梗阻, 胃镜检查示食管狭窄, 先后予气囊扩张3次并置入超口全覆膜可回收支架, 1 mo后取出支架后能顺利进食半流质. 术后3、6 mo复查胃镜未见复发.

3 讨论

隧道内镜技术是在NOTES和ESD的基础上发展起来的一种新的内镜技术. 通过建立隧道可以缩小创面、减少内镜缝合难度, 并造成消化道管壁进出口异位, 保持管壁的完整性、避免穿孔, 减少胃肠道瘘的发生[5]. 目前该技术已成熟用于贲门失弛缓症、消化道固有肌层来源的黏膜下肿瘤及食管大面积早癌及癌前病变的治疗, 其近期疗效达到外科手术水平, 且具有微创、安全、恢复快、费用少等优点.

Inoue等[6]首先应用POEM治疗食管贲门失弛缓症, 其技术要点是: 食管黏膜切开、分离黏膜下层建立黏膜下隧道、肌层切开及金属夹对缝黏膜层切口. 在术前我们常规予禁食2 d, 术前1 d行超声胃镜检查明确肌层厚度, 并内镜下取出食管内食物残渣、反复清洗食管操作区, 以免影响次日手术. 对于食管黏膜层切开, 通常采用纵行切口[7], 有学者[8]提出采用横行切开, 可以使内镜更易进入黏膜下层, 降低术中隧道内压力、减少纵隔气肿、气胸的发生, 但封闭切口的难度较纵行切口增加; 而另有学者[9]提出兼有横行切口及纵行切口优点的斜行切口. 在本研究完成的10例POEM手术中4例为纵行切口, 3例横行切口, 3例斜行切口, 均顺利完成手术, 手术时间无明显差异, 各有1例出现颈部皮下气肿, 均吸氧后消退, 无食管纵隔瘘及气胸发生. 三种切口的优劣尚需大量病例资料来证实. 在分离黏膜下层时应紧贴肌层, 并反复黏膜下注射, 避免损伤黏膜层, 对于黏膜下层粗大血管, 要用热活检钳远离黏膜面预防性电凝止血, 一旦出血则影响手术视野, 长时间电凝止血易造成黏膜层损伤而穿孔. 由于食管肌层分内环、外纵两层, 缺乏浆膜层, 在早期POEM手术中, 为防止纵隔气肿、气胸的发生, 推荐仅切开环形肌而尽量避免损伤纵行肌束[10]. 为保证长期疗效, 本研究在4例乙状结肠型患者从胃食管连接处以上5 cm范围内行全层肌切开[11], 术中、术后未出现严重并发症, 术后随访6 mo亦未出现胃食管反流症状. 因完成例数较少, 相关经验尚需不断总结.

对于食管固有肌层起源的肿瘤, 传统的内镜治疗方法是以ESD为基础的内镜下切除术, 如内镜黏膜下肿瘤挖除(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下胃壁全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等[12], 但切除过程中会出现穿孔风险、导致气胸、纵隔气肿等, 一旦穿孔如创面较大则闭合困难, 甚至闭合失败需追加外科手术. 而STER技术保留了肿瘤部位黏膜层的完整, 只需多枚金属夹对缝黏膜层切口即可避免出现消化道瘘及胸腔继发感染, 所以在建立黏膜下隧道时应紧贴固有肌层, 避免损伤黏膜层; 进行瘤体切除时延肿瘤周围固有肌层分离, 尽量保留瘤体包膜完整, 防止肿瘤残留或隧道内种植. 在术中尽可能使用在人体内弥散、吸收较快的CO_2作气源[13]. 对于起源于食管深肌层的肿瘤与食管外膜紧密相连, 为完全切除肿瘤, 不可避免造成主动穿孔引起气胸或纵隔气肿, 这时应注意控制送气、密切监测气道压力, 如术中气道压力超过20 mmHg, 血氧饱和度低于90%, 可予行胸腔闭式引流后继续完成手术. 术中创面严密止血, 关闭切口前用生理盐水反复冲洗隧道, 清除坏死组织和焦痂, 预防黏膜下层积血、积液及继发感染. 本研究18例行STER患者中7例出现颈部皮下气肿, 1例术中床边胸片示气胸左侧肺压迫30%, 因使用CO_2灌注, 予吸氧4 d后吸收, 术后无一例出现黏膜下层积血、纵隔感染等并发症, 术后随访6 mo亦无1例出现病变残留或隧道内种植.

隧道内镜技术对于食管黏膜病变最初用

于食管长段环周病变的切除, 并保留管道样病变组织完整取出[14], 后发展应用于大面积食管早癌或癌前病变的切除. 与传统的ESD比较, ESTD术中隧道内黏膜下注射液体维持时间长, 减少反复黏膜下注射的次数; 隧道内视野较好, 有利于对暴露血管的预防性电凝止血, 且镜身前端的透明帽可钝性分离黏膜下层, 所以ESTD黏膜下剥离速度更快, 手术耗时更少[15]. 但是使用ESTD剥离食管大面积早癌或癌前病变, 对于病变的边界判断较难把握, 需在剥离一段后将内镜退出隧道观察隧道方向与宽度是否与病变一致, 避免切除过多的正常黏膜导致术后狭窄. 在隧道建立完毕后行边缘切开时, 因仅存黏膜层, 缺少黏膜下注射后的液体垫, 使用轻压IT刀牵引切割时易损伤固有肌浅层, 推荐使用Hook刀将黏膜提起切割. 在本研究22例食管浅表病变行ESTD较以往类似ESD耗时明显缩短, 未出现穿孔及迟发性出血等并发症. 术后病理四周及基底切缘均阴性, 随访半年无复发. ESTD的出现及应用使食管黏膜病变大小不再成为内镜下治疗的限制.

总之, 采用隧道内镜技术治疗上消化道黏膜层、固有肌层病变是可行且安全有效的, 能保持消化道管壁的完整性, 避免全层切除造成穿孔、感染等一系列并发症. 并且许多在原有隧道内镜技术基础上的创新不断出现, 目前临床已有通过黏膜下隧道行幽门肌切开治疗胃轻瘫[16]以及利用黏膜下隧道内镜技术对上消化道异位胰腺的诊断及治疗[17]. 但隧道内镜技术也有其局限性, 如结肠壁较薄, 隧道建立困难, 起源于结肠固有肌层的肿瘤难以采用STER切除、隧道空间有限, 如固有肌层瘤体较大, 则不能完整切除等. 因此隧道内镜适应证的选择、远期疗效及并发症的处理仍需不断积累经验.

4 参考文献

1 Grund KE, Lehmann TG. Transesophageal NOTES--a critical analysis of relevant problems. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010; 19: 252-256 [PMID: 20868297 DOI: 10.3109/13645706.2010.510670]

2 von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011.388]

3 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]

4 Linghu E, Feng X, Wang X, Meng J, Du H, Wang H. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 2013; 45: 60-62 [PMID: 23254407 DOI: 10.1055/s-0032-1325965]

5 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 隧道内镜技术的发展与临床应用. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 601-603

6 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]

7 Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin* 2011; 21: 519-525 [PMID: 22040634 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.08.005]

8 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯, 秦治初, 王向东, 杜红, 孟江云. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 33: 1399-1402

9 焦春花, 杨树平, 李学良, 丁静, 许迎红, 陶桂, 陈莉, 张道权, 何湘. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗食管中下段黏膜下肿瘤的初步探索. 中华医学杂志 2013; 93: 2388-2391

10 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆, 钟芸诗, 任重, 徐美东, 陈巍峰, 秦新裕. 经口内镜下环形肌切开术治疗42例贲门失弛症. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 705-708

11 Li QL, Zhou PH. Perspective on peroral endoscopic myotomy for achalasia: Zhongshan experience. *Gut Liver* 2015; 9: 152-158 [PMID: 25721002 DOI: 10.5009/gnl14227]

12 Goto O, Uraoka T, Horii J, Yahagi N. Expanding indications for ESD: submucosal disease (SMT/carcinoid tumors). *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014; 24: 169-181 [PMID: 24679229 DOI: 10.1016/j.giec.2013.11.006]

13 Wong JC, Yau KK, Cheung HY, Wong DC, Chung CC, Li MK. Towards painless colonoscopy: a randomized controlled trial on carbon dioxide-insufflating colonoscopy. *ANZ J Surg* 2008; 78: 871-874 [PMID: 18959640 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04683.x]

14 von Delius S, Feussner H, Henke J, Schneider A, Hollweck R, Rösch T, Prinz C, Schmid RM, Frimberger E. Submucosal endoscopy: a novel approach to en bloc endoscopic mucosal resection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 753-756 [PMID: 17531237]

15 Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin JC, Ponchon T, Lepilliez V. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy* 2013; 45: 1032-1034 [PMID: 24165887 DOI: 10.1055/s-0033-1344855]

16 Chaves DM, de Moura EG, Mestieri LH, Artifon

EL, Sakai P. Endoscopic pyloromyotomy via a gastric submucosal tunnel dissection for the treatment of gastroparesis after surgical vagal lesion. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 164 [PMID: 24836745 DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.045]

17 Kobara H, Mori H, Fujihara S, Nishiyama N, Tsutsui K, Masaki T. Gastric heterotopic pancreas can be identified by endoscopic direct imaging with submucosal endoscopy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 345-348 [PMID: 24078995]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3917

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3917-3922
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较

郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘 华, 鞠 辉, 刘希双

郑洪伟, 薛会光, 刘华, 鞠辉, 刘希双, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266100
杨爱华, 青岛大学附属医院检验科 山东省青岛市 266100
郑洪伟, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.
作者贡献分布: 本文撰写、文献检索及收集资料由郑洪伟完成; 此课题由郑洪伟与薛会光共同设计; 统计分析由杨爱华完成; 内镜操作由鞠辉、刘华及刘希双完成; 审校由薛会光完成.
通讯作者: 薛会光, 副教授, 266100, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科. xuehgqd@163.com
电话: 0532-82913151
收稿日期: 2015-06-12 修回日期: 2015-07-14
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Comparison between narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy and gastric biopsy for diagnosis of early gastric cancer

Hong-Wei Zheng, Hui-Guang Xue, Ai-Hua Yang, Hua Liu, Hui Ju, Xi-Shuang Liu

Hong-Wei Zheng, Hui-Guang Xue, Hua Liu, Hui Ju, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China
Ai-Hua Yang, Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China
Correspondence to: Hui-Guang Xue, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266100, Shandong Province, China. xuehgqd@163.com
Received: 2015-06-12 Revised: 2015-07-14
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic performance of narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy (NBI-ME) for early gastric cancer by comparing with gastric biopsy.

METHODS: Patients with suspicious early gastric lesions (including abnormal mucosal morphology and abnormal mucosal color) as revealed by white light endoscopy (WLE) were enrolled in the study. These suspicious lesions were examined by NBI-ME to give a diagnosis. Biopsy specimens were then taken from suspicious lesions for pathological examination. All patients received endoscopic resection or surgical intervention. The diagnostic performance of the two modalities was compared.

RESULTS: A total of 123 patients were enrolled, including 76 men and 47 women. The final pathology showed 51 cases of gastritis, 24 cases of low grade intraepithelial neoplasia, and 48 cases of early gastric cancer. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of NBI-ME for diagnosing early gastric cancer were 97.9%, 80.0%, 75.8%, 98.4%, and 87.0%, respectively; the corresponding percentages for endoscopic biopsy were 66.7%, 94.7%, 88.9%, 81.6%, and 83.7%, respectively. The sensitivity of NBI-ME was significantly better than that of endoscopic biopsy ($P < 0.005$), but specificity was lower than that of endoscopic biopsy ($P < 0.005$). There was no statistical difference in diagnostic accuracy between the two modalities. The Kappa value for the two modalities was 0.642 ($P < 0.05$).

CONCLUSION: NBI-ME can improve the diagnosis of early gastric cancer. When early gastric cancer is diagnosed by NBI-ME, further

背景资料
我国是胃癌的高发国家, 而目前普通胃镜联合活检是诊断早期胃癌的主要方法, 但内镜活检多大程度反映病灶的整体情况尚存在争议, 窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)是近年来发展起来的内镜增强技术, 联合放大内镜(magnifying endoscopy, ME)可提高早期胃癌的诊断水平.

同行评议者
李兆申, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海长海医院消化科; 张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

研发前沿
NBI由日本开发, 目前广泛应用于临床. 基于NBI的"VS分类系统"是目前诊断早期胃癌的重要理论, 可提高早期胃癌的诊断水平, 但主观性仍较强. 而目前主流的内镜活检与术后病理存在差异, 两者价值比较需进一步研究.

intervention treatment is required.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Narrow-band imaging; Magnifying endoscopy; Pathology; Diagnosis

Zheng HW, Xue HG, Yang AH, Liu H, Ju H, Liu XS. Comparison between narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy and gastric biopsy for diagnosis of early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3917-3922 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3917.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3917

摘要

目的: 评估比较窄带成像技术联合放大内镜(narrow band imaging-magnifying endoscopy, NBI-ME)、内镜病理活检在早期胃癌诊断中的价值.

方法: 首先在普通白光下系统观察, 发现可疑病变(胃黏膜形态或颜色改变)后行NBI-ME观察, 采集照片并做出内镜下诊断, 于病灶最明显处取活检并行病理检查. 所有患者均行内镜下切除或外科手术治疗, 术后行病理活检. 分别计算NBI-ME、内镜活检诊断早期胃癌的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率. 比较内镜活检与术后切除病理的一致性, 并计算Kappa值.

结果: 123例纳入本研究, 最终术后切除病理示胃炎51例, 低级别上皮内瘤变(low-grade neoplasia, LGIN)24例, 早期胃癌48例. NBI-ME诊断早期胃癌的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为97.9%、80.0%、75.8%、98.4%、87.0%, 内镜活检的对应值分别为66.7%、94.7%、88.9%、81.6%、83.7%. NBI-ME诊断早期胃癌的敏感度明显高于内镜活检(P<0.005), 特异度低于内镜活检(P<0.005), 两者准确率无明显差异(P>0.05). 内镜下活检病理与术后切除病理Kappa值为0.642(P<0.05).

结论: NBI-ME对早期胃癌诊断价值较高, 对于NBI-ME下符合早期胃癌诊断的患者建议行内镜或手术进一步治疗.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 早期胃癌; 窄带成像技术; 放大内镜; 病理; 诊断

核心提示: 窄带成像技术是近年来发展起来的新型内镜技术, 联合放大内镜可以增强胃黏膜表层的对比性, 使黏膜表面的细微结构更加清晰可辨, 提高早期胃癌的诊断水平. 在临床实践中, 对窄带成像技术联合放大内镜下符合早期胃癌诊断标准的患者行进一步治疗, 具有重要意义.

郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3917-3922 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3917.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3917

0 引言

胃癌在世界范围内是第四大最常见的恶性肿瘤, 病死率第二的恶性肿瘤[1]. 早期胃癌预后良好, 5年生存率超过90%; 而晚期胃癌预后较差, 5年生存率仅为10%-20%[2]. 因此提高早期胃癌的诊断水平, 将明显减少胃癌的病死率及改善患者的生存质量. 目前普通胃镜联合活检在胃癌的诊断过程中仍具有重要地位, 内镜活检结果往往决定着患者治疗方案的选择. 但内镜活检局限, 取材浅而少, 能多大程度反应病灶整体情况尚无定论. 已经有研究[3-5]报道, 内镜活检与术后切除病理存在一定的差异. 窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)是近年来发展起来的内镜技术[6], 联合放大内镜(magnifying endoscopy, ME)可以更清晰的显示黏膜表面的微细结构. 本研究旨在比较内镜活检与NBI-ME在早期胃癌诊断中的价值, 探讨如何更好提高早期胃癌的诊断水平.

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性收集2013-06/2015-01在青岛大学附属医院消化内镜中心行胃镜检查的患者. 将普通光镜下黏膜形态改变(隆起、平坦、凹陷)或颜色改变(发红、发白、黏膜反光增强)、自发性出血等浅表性病变纳入本研究. 排除以下情况: 患者已确诊胃癌, 进展期胃癌, 胃术后; 存在心肺等严重系统疾病, 不能耐受胃镜检查; 存在精神疾病不能合作者; 拒绝接受进一步治疗者. 本研究通过青岛大学附属医院伦理委员会审批, 入选患者均签署知情同意书. 本研究采用日本Olympus公司GIF-H260Z放大胃镜, 主机采用EVIS260系统. 二甲硅油

(自贡鸿鹤制药), 盐酸利多卡因胶浆(济川药业), 山莨菪碱(杭州民生药业).

1.2 方法

1.2.1 操作: 所有患者胃镜检查当天均空腹, 术前20 min口服二甲硅油20 mL, 术前10 min口服盐酸利多卡因胶浆10 mL, 山莨菪碱10 mg肌注解痉. 患者首先在普通白光下仔细观察, 发现可疑病灶(颜色或形态改变)后, 行NBI联合放大观察并做出内镜下诊断, 最后于病灶最明显处行标准活检2块. 对于NBI-ME及内镜活检考虑早期胃癌的患者, 行全腹计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声内镜检查, 明确肿瘤浸润及转移情况, 综合评估病情, 并向患者告知后决定内镜切除或手术切除, 术后行病理检查.

1.2.2 内镜下分型及诊断标准: 依据巴黎分型[7], 将早期胃癌分为三型, 即隆起型(Ⅰ型)、浅表型(Ⅱ型)及凹陷型(Ⅲ型). 其中浅表型(Ⅱ型)又可分为浅表隆起型(Ⅱa)、浅表平坦型(Ⅱb)及浅表凹陷型(Ⅱc). 实际临床中又分为混合型(如Ⅱa+Ⅱc、Ⅱc+Ⅲ等). 而在临床实践中, 白光下系统详细的观察, 隆起型及凹陷型早期胃癌不难发现, 但浅表型早期胃癌往往由于其类似胃炎改变, 仍然难以发现[8]. 本研究我们主要选取浅表型(Ⅱ型)及其复合型病灶.

本研究NBI-ME诊断早期胃癌标准, 采用Yao[9]提出的“VS分类系统”, 即(1)不规则的表面微结构(irregular microsurface pattern, IMSP)和明显的分界线(demarcation line, DL); (2)不规则的微血管(irregular microvascular pattern, IMVP)和明显DL. 符合任意一条即可诊断为早期胃癌, 反之为非癌性病变.

1.2.3 病理诊断: 内镜发现的可疑病灶, 在NBI-ME指导下行标准活检2块, 将标本放在40 g/L甲醛溶液中保存, 然后送往病理科. 将内镜切除及外科术后的整块组织送往病理科行病理检查. 病理检查由青岛大学附属医院同一位高资历病理医师完成.病理诊断参照修正的维也纳分类方法[10], 将高级别上皮内瘤变(high-grade neoplasia, HGIN)、非浸润性癌、可疑浸润癌、黏膜内癌等诊断为早期胃癌; 将胃炎、低级别上皮内瘤变等诊断为非癌性病变.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件包进行数据的管理及统计分析, 分别计算NBI-ME、内镜活检诊断早期胃癌的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 率的比较采用卡方检验, 一致性检验采用Kappa分析, 当$P<0.05$时, 差异有统计学有意义.

表 1 患者一般情况

资料	数值
n	123
性别(男/女)	76/47
年龄(岁)	59.9±9.1
病变	123
病灶大小(cm)	1.9(1–5)
病灶分布	
胃底[1]	15
胃体	37
胃角	51
胃窦	20
内镜下分型	
Ⅱa	35
Ⅱb	18
Ⅱc	40
Ⅱa+Ⅱc	22
Ⅱc+Ⅱa	8
术后病理	
胃炎	51
LGIN	24
早期胃癌	48

[1]胃底包括贲门; LGIN: 低级别上皮内瘤变.

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 本研究最终纳入123例, 其中男性76例, 女性47例, 年龄39-79岁, 平均年龄59.9岁±9.1岁. 其中上腹隐痛68例, 腹胀19例, 反酸烧心13例, 上腹不适10例, 无明显不适8例, 其他5例. 经内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)66例, 内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)49例, 行外科手术8例, 所有患者手术顺利, 未出现严重的并发症及死亡病例. 术后病理示早期胃癌48例, LGIN 24例, 胃炎51例, 所有胃癌病例均局限在黏膜内, 未出现淋巴结转移及脉管侵犯(表1).

2.2 NBI-ME、内镜下活检对早期胃癌的诊断率 最终术后病理分化型胃癌24例, 未分化型胃癌6例, HGIN 18例, LGIN 24例, 胃炎51例. 以术后病理为诊断早期胃癌的金标准, 分别计算NBI-ME、内镜活检诊断早期胃癌(图1)的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率(表2). NBI-ME与内镜活检相比, 敏感度较

相关报道

有研究表明普通胃镜联合活检具有一定的局限性及盲目性, 与术后最终病理存在一定的差异, 内镜活检多大程度反映病灶的整体情况尚无定论. NBI-ME可以更清晰的显示胃黏膜的细微结构, 可明显的提高早期胃癌的诊断水平.

创新盘点

内镜活检是目前诊断早期胃癌的主要方法, 但内镜活检与术后病理存在一定差异, 本研究以术后最终病理为金标准, 评估比较NBI-ME与胃镜活检对早期胃癌的诊断价值.

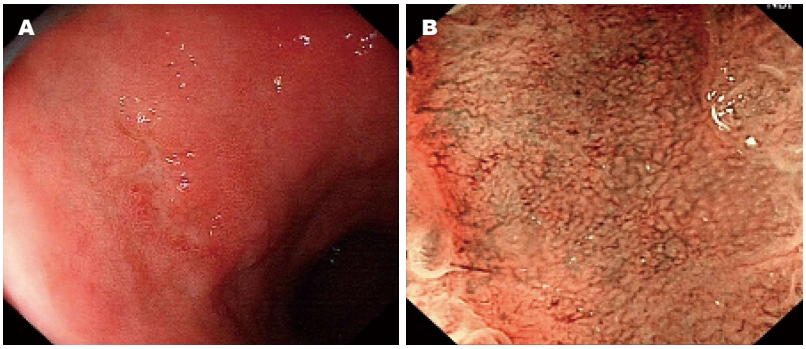


图 1 普通胃镜与NBI-ME早期胃癌图像. A: 普通胃镜. 胃角前壁见大小约0.6 cm×1.2 cm的Ⅱc病变; B: NBI-ME. 显示边界线存在, 微结构部分消失, 微血管扩张迂曲, 诊断为早期胃癌. NBI-ME: 窄带成像技术联合放大内镜.

表 2 不同方法对早期胃癌的诊断能力% (*n*1/*n*2)

观察方法	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
NBI-ME	97.9(47/48)	80.0(60/75)	75.8(47/62)	98.4(60/61)	87.0(107/123)
内镜活检	66.7(32/48)	94.7(71/75)	88.9(32/36)	81.6(71/87)	83.7(103/123)

NBI-ME: 窄带成像技术联合放大内镜.

表 3 胃镜活检诊断与术后最终病理诊断结果比较

内镜活检	术后最终病理					总计
	胃炎	LGIN	HGIN	分化型胃癌	未分化型胃癌	
胃炎	50	0	0	0	0	50
LGIN	1	20	11	5	0	37
HGIN	0	4	7	8	1	20
分化型胃癌	0	0	0	11	2	13
未分化型胃癌	0	0	0	0	3	3
总计	51	24	18	24	6	123

LGIN: 低级别上皮内瘤变; HGIN: 高级别上皮内瘤变.

好(P<0.005), 特异度较差(P<0.005), 两者准确率无统计学意义(P>0.05).

2.3 内镜活检与术后病理比较 内镜下活检结果: 未分化胃癌3例, 分化型胃癌13例, HGIN 20例, LGIN 37例, 胃炎50例. 内镜活检与术后病理比较(表3). 内镜活检与术后病理不一致率为26.0%(32/123). 内镜活检与术后病理Kappa值为0.642, P<0.05, 符合程度一般.

3 讨论

我国是胃癌高发国家, 每年新增病例约40万例, 占世界总发病例数的42%, 至2005年胃癌成为我国癌症发病率和死亡率首位的恶性肿瘤[11]. 胃癌早期症状不典型, 发现大部分已进入中晚期, 预后差. 而早期胃癌经内镜或手术治疗后, 预后良好. 因此, 对于早期胃癌的早发现、早治疗, 是降低胃癌病死率及提高患者生存质量的有效途径. 而目前普通胃镜检查并取活检仍是诊断胃癌的主要方法, 活检病理结果直接影响到临床诊疗方案的选择. 但局灶性内镜活检能在多大程度上反应整体病灶的情况尚无定论.

NBI是近年来发展起来的新型内镜技术, 联合ME更有利于观察胃黏膜细微结构. 本研究中我们比较了NBI-ME与内镜活检对早期胃癌的诊断能力, 活检病理与术后病理的一致性情况. NBI-ME发现早期胃癌62例, 术后证实早期胃癌47例, LGIN 13例, 胃炎2例, 1例早期胃癌漏诊. NBI-ME的特异度、阳性预测值、准确率都不是很理想, 但敏感度、阴性预测值较好. 据文献[12]报道NBI-ME诊断早期胃癌

的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为73.7%、99.2%、93.3%、96.3%、96.0%, 本研究准确率低于文献报道水平. 可能原因为早期胃癌的诊断水平往往与检查者的操作水平及对早期胃癌的经验认识水平有关; 另外本研究选择病例均为浅表型早期胃癌, 诊断本身存在难度. 本研究中NBI-ME将13例LGIN诊断为早期胃癌, 这是导致我们特异度、阳性预测值、准确率下降的原因. 有报道[13]43%的LGIN存在不规则微血管, 34%的存在不规则的表面微结构, 23%存在明确的分界线. 因此, NBI-ME下LGIN与早期胃癌的鉴别仍然比较困难.

同时我们比较了内镜活检与术后切除病理, 结果术前活检共诊断早期胃癌36例, 术后证实32例为早期胃癌, 3例LGIN, 1例胃炎, 16例早期胃癌漏诊, 内镜活检与术后病理不一致率为26.0%(32/123). 两者检验的Kappa值为0.642, 一致性一般. 而Lee等[14]研究表明内镜活检与内镜切除病理的不一致率为44.5%, 与胃癌组(高分化、中分化、低分化、印戒)相比上皮内瘤变组(高级别上皮内瘤变与低级别上皮内瘤变)的不一致率更高. 而本研究术前术后符合率高于文献水平, 考虑原因除了纳入样本量存在差异外, 我们采用NBI指导下靶向活检, 靶向活检较白光下盲目而随机的活检准确率更高. 分析术前术后病理差异原因, 我们认为有以下原因: 活检取材浅而少; 病变局限, 活检时位置出现偏离; 病理医师认识差异, 我国诊断早期胃癌较保守; 内镜电凝切除致病变组织难以辨认.

通过对比内镜活检与NBI-ME, 我们发现内镜活检诊断的早期胃癌, NBI-ME下仅1例诊断为非癌性病变, 而活检漏诊的16例早期胃癌患者, 在NBI-ME下均符合早期胃癌诊断, NBI-ME诊断早期胃癌的敏感度明显高于内镜活检(P<0.005). 但本研究中NBI-ME将13例LGIN诊断为早期胃癌, 以至于特异度低于内镜活检(P<0.005), 两者的准确率没有明显差异(P>0.05). 尽管新修正的维也纳分类标准[10]对于LGIN的处理建议是随访或内镜切除, 但许多学者强烈推荐LGIN行内镜下切除治疗[15,16]. 而我国诊断早期胃癌相对保守, LGIN失访率较高, 我们建议LGIN行内镜治疗. 鉴于内镜活检与切除病理的差异, NBI-ME具有较高的敏感度及阴性预测值, 胃癌发展的隐匿性, 中晚期胃癌预后差, 在临床实践过程中, 若内镜活检诊断为非癌性病变, 而NBI-ME下符合胃癌诊断, 我们建议给予内镜治疗或手术治疗, 以期达到明确诊断及治疗的目的; 若两者均阴性, 建议随访观察.

本研究也存在一些问题, 首先本研究为单中心研究, 纳入样本量相对较少, 尚需要多中心大样本随机试验验证; 其次NBI-ME下表面微血管及表面微结构的判断主观性较强, 更客观的诊断标准需要进一步研究.

总之, NBI-ME对早期胃癌诊断价值较高, 对于NBI-ME诊断为早期胃癌的患者无论活检结果如何, 建议行进一步治疗, 以达到明确诊断及治疗的目的.

■应用要点

NBI-ME可以提高早期胃癌的诊断水平, 鉴于早期胃癌发展的隐匿性及严重性, 对符合NBI-ME早期胃癌诊断标准的患者, 无论内镜活检结果如何, 行进一步治疗, 具有重要的临床意义.

4 参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg* 2004; 28: 686-691 [PMID: 15383869 DOI: 10.1007/s00268-004-7127-8]

3 Takao M, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Yamaguchi Y, Matsubayashi H, Kusafuka K, Ono H. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens. *Gastric Cancer* 2012; 15: 91-96 [PMID: 21814828 DOI: 10.1007/s10120-011-0075-8]

4 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1218-1225 [PMID: 22839759 DOI: 10.3109/00365521.2012.666674]

5 Kato M, Nishida T, Tsutsui S, Komori M, Michida T, Yamamoto K, Kawai N, Kitamura S, Zushi S, Nishihara A, Nakanishi F, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Hayashi N. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol* 2011; 46: 325-331 [PMID: 21107615 DOI: 10.1007/s00535-010-0350-1]

6 Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-577 [PMID: 15189095 DOI: 10.1117/1.1695563]

7 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-S43 [PMID: 14652541]

8 Uedo N, Yao K, Ishihara R. Screening and treating

同行评价

本文对NBI-ME、内镜病理活检在早期胃癌诊断中价值进行比较, 抓住了学科前沿. 结果表明NBI-ME对早期胃癌诊断价值较高, 对于NBI-ME下符合早期胃癌诊断的患者建议行内镜或手术进一步治疗, 防止胃癌的进一步发展. 该研究对早期胃癌的诊断有很重要的价值, 在临床中值得推广.

intermediate lesions to prevent gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 317-335 [PMID: 23639643 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.007]

9 Yao K. How is the VS (vessel plus surface) classification system applicable to magnifying narrow-band imaging examinations of gastric neoplasias initially diagnosed as low-grade adenomas? *Gastric Cancer* 2012; 15: 118-120 [PMID: 22407063 DOI: 10.1007/s10120-011-0132-3]

10 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106 DOI: 10.1136/gut.51.1.130]

11 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-415

12 郭涛, 陆星华, 周炜洵, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 李玥, 王莉英, 钱家鸣. 放大胃镜结合窄带成像技术在早期胃癌诊断中的应用价值研究. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 375-379

13 Tao G, Xing-Hua L, Ai-Ming Y, Wei-Xun Z, Fang Y, Xi W, Li-Yin W, Chong-Mei L, Gui-Jun F, Hui-Jun S, Dong-Sheng W, Yue L, Xiao-Qing L, Jia-Ming Q. Enhanced magnifying endoscopy for differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 122-129 [PMID: 23494118 DOI: 10.1007/s10120-013-0250-1]

14 Lee CK, Chung IK, Lee SH, Kim SP, Lee SH, Lee TH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Lee JH, Cho HD, Oh MH. Is endoscopic forceps biopsy enough for a definitive diagnosis of gastric epithelial neoplasia? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1507-1513 [PMID: 20796147 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.006367]

15 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116 [PMID: 12865267 DOI: 10.1136/gut.52.8.1111]

16 Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 966-970 [PMID: 18787462 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283013d58]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3923

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3923-3929
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

化痰消瘀汤剂对胃癌前病变患者血清肿瘤标志物含量的影响

吴佳慧, 魏睦新

吴佳慧, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 南京医科大学中西医结合研究所 江苏省南京市 210029
吴佳慧, 主要从事中西医结合治疗消化病的基础与临床研究.
江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040
江苏省中医药局科技基金资助项目, No. YB2015163
作者贡献分布: 魏睦新完成本论文的策划设计与全文审定; 吴佳慧完成资料收集、主要研究过程及文章撰写.
通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科, 南京医科大学中西医结合研究所. weimuxin@njmu.edu.cn
电话: 025-68136267
收稿日期: 2015-06-18 修回日期: 2015-07-14
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Effect of Huatan Xiaoyu decoction on serum tumor markers in patients with precancerous lesions of gastric cancer

Jia-Hui Wu, Mu-Xin Wei

Jia-Hui Wu, Mu-Xin Wei, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University; Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: Program of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. JD11040; Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Fund, No. YB2015163
Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Department of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn
Received: 2015-06-18 Revised: 2015-07-14
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To observe the clinical efficacy of Huatan Xiaoyu decoction (HXD) in the treatment of precancerous lesions of gastric cancer (PLGCs), and its effect on tumor markers in serum.

METHODS: Two hundred patients with PLGCs were orally given HXD twice per day. The therapeutic course for all patients was six months. The therapeutic efficacy was assessed, and pathological changes were evaluated after electronic gastroscopy and biopsy. Serum levels of tumor markers were determined using electrochemical luminescence immunoassay.

RESULTS: Total effective rate was 88%. Symptom improvement, endoscopic and pathologic changes after treatment were significantly better than those before treatment ($P < 0.05$). The contents of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), CA72-4, and CA125 in serum were significantly lower after treatment than before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HXD could prevent the progression of PLGCs by lowering serum CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 levels. Our findings provide an objective basis for the treatment of PLGCs to reduce the risk of cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Precancerous lesions of gastric cancer; Chronic atrophic gastritis; Intestinal metaplasia; Tumor markers; Huatan Xiaoyu decoction

Wu JH, Wei MX. Effect of Huatan Xiaoyu decoction on serum tumor markers in patients with precancerous

背景资料
胃癌是一种全球高发的消化系恶性肿瘤, 高发病率和高死亡率严重威胁人类健康. 多数胃癌有一个比较漫长的胃癌前期过程, 阻止胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)的进一步发展, 起到了胃癌二级预防的作用.

同行评议者
李杰, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

相关报道
焦鑫等通过对胃癌组,癌前病变组,良性病变组中血清和胃液中的肿瘤标志物CA724、CA19-9、CEA含量进行检测,表明胃液中肿瘤标志物测定更有利于胃癌前疾病的诊断和疗效的追踪,对于胃癌的早期诊断和治疗有重要的意义.

lesions of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3923-3929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3923.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3923

摘要

目的: 观察化痰消瘀汤剂对胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)患者的临床疗效观察以及对肿瘤标志物的影响.

方法: 选取2013-07/2014-10江苏省人民医院或南京市鼓楼区虹桥社区卫生中心就诊的PLGC患者200例, 其中肿瘤标志物阳性的患者占40例. 患者均给予化痰消瘀汤剂, 每日1剂, 分早晚两次服用, 疗程: 6 mo, 治疗前后均行电子胃镜和病理组织学检测观察临床疗效, 以及运用电化学发光免疫分析法检测血清中肿瘤标志物的含量变化.

结果: 200例患者经化痰消瘀汤剂治疗后, 总病理有效率为88%, 治疗前后进行自身病理组织学对比差异有统计学意义(P<0.05). 治疗前后患者血清中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA72-4、CA125的含量比较差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 化痰消瘀汤剂可以逆转和阻止胃PLGC进一步发展, 降低血清肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA72-4、CA125的含量, 为中药治疗PLGC降低肿瘤风险提供了客观参考依据.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌前病变; 慢性萎缩性胃炎; 肠上皮化生; 肿瘤标志物; 化痰消瘀方

核心提示: 化痰消瘀汤剂能够改善胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)患者的临床症状和组织病理, 在一定程度上达到逆转PLGC的作用, 在血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA125、CA72-4阳性患者, 还发现中药的干预, 降低了其含量.

吴佳慧, 魏睦新. 化痰消瘀汤剂对胃癌前病变患者血清肿瘤标志物含量的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3923-3929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3923.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3923

0 引言

胃癌是我国最常见的死亡率较高的恶性肿瘤之一. 与其他肿瘤不太相同的是, 大多数胃癌有一个比较漫长的胃癌前期病理过程. 1978年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将慢性萎缩性胃炎列为胃癌的癌前状态, 在其基础上伴发的不完全型肠上皮化生和/或中、重度异型增生则被视为胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)[1]. Correa等[2]提出胃癌的发展模式为: 正常胃黏膜-慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-上皮内瘤变-胃癌. 在胃癌发生的早期, 存在着细胞核DNA含量及形态参数的改变[3], 血清中的肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、CA72-4、CA125被认为是与恶性肿瘤相关的早期事件. 尽管目前还无法肯定就是肿瘤突变的开始. 但降低血清肿瘤标志物, 无疑提示了肿瘤发生概率的降低. PLGC的肿瘤标志物升高的状况和中医药降低肿瘤标志物含量的研究, 尚未见有报道本文针对这点展开初步的观察研究, 希望为中医药胃癌的早期防治, 探索简便易行的监测方法.

1 材料和方法

1.1 材料 200例患者均为2013-07/2014-10在南京医科大学第一附属医院中医科或南京市鼓楼区虹桥社区卫生中心就诊的患者. 男119例, 女81例; 年龄27-70岁, 平均43.6岁; 病程8.0-30年, 平均12年; 胃镜及病理检查: 伴肠上皮化生128例, 伴不典型增生63例. 诊断标准: 慢性萎缩性胃炎胃癌前病变诊断标准参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《慢性胃炎中西医结合诊治方案(2003年重庆)》[4]. 纳入标准: (1)符合西医和中医胃癌癌前病变诊断标准; (2)自愿签署知情同意书, 依从性好; (3)年龄>18岁. 排除标准: (1)伴有消化道溃疡和出血; (2)已结确诊胃癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌等癌症患者; (3)妊娠或哺乳期妇女; (4)精神异常、认知障碍、无法配合者; (5)肝肾功能严重损害及重度心肺功能不全患者; (6)同时参加其他临床试验者; (7)未按规

定用药而无法判断疗效, 或资料不全等影响疗效或安全性判断者. 剔除标准: 未按要求用药或未按要求做复查检测者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 参照 2010年发表的《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》[5], 在辨病论治的基础上进行辨证论治. 证型分类参考中华中医药学会脾胃病分会制定了相关的辨证分型标准, 即脾胃湿热证、胃络瘀血证、肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证和胃阴不足证等. 在治疗上采用辨病与辨证相结合, 以课题组自拟的化痰消瘀方为基本方, 主要药物组成: 陈皮12 g、法半夏10 g、鸡内金10 g、薏苡仁30 g、蒲黄粉15 g、半枝莲15 g、仙鹤草15 g、猫爪草10 g、紫丹参15 g、蒲公英10 g等. 在化痰消瘀方的基础上, 随症加减: 分别联合采用“黄连温胆汤”清热化湿宽中; “丹参饮”合“失笑散”理气活血通络; “柴胡疏肝散”理气解郁, 疏肝和胃; “左金丸”合“化肝煎”清化肝热, 解郁和胃; “六君子汤”益气健脾和胃; “沙参麦冬汤”养阴益胃和中. 中药煎煮: 将中药材漂洗片刻, 浸泡60 min, 头煎武火煎煮至沸腾改为文火煎煮20-30 min, 滤出药汁, 药渣再次加水, 二煎用同样方法煎煮和取药汁; 将两次煎煮的药汁合并, 分早晚2次餐后90 min服用. 疗程: 6 mo.

1.2.2 观察项目: (1)临床症状: 观察治疗前后临床症状改变情况, 每周记录1次患者治疗前后的胃痛、胃胀、嗳气、反酸、纳差、便溏、口干口苦情况. 各项临床症状积分按程度分为无、轻、中、重度, 分别记为0-6分; (2)胃黏膜病理: 胃黏膜活检标本取自胃窦部距幽门2 cm处, 大弯, 小弯, 后壁及病变明显处定位活检, 依据各项病变程度分为无、轻度、中度、重度4级, 治疗前后患者人数统计并进行比较. 治疗前后活组织病理检查部位力求一致, 并观察服药过程中的不良反应情况; (3)血清中CEA、CA19-9、CA72-4、CA125的含量测定: 所有患者取晨起空腹静脉血2 mL, 分离血清. 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测血清中CEA、CA19-9、CA72-4、CA125的含量, 其中CEA、CA19-9、CA72-4、CA125试剂均由罗氏公司提供严格按照操作规程使用. 所在临检实验室的正常值为: CEA<4.7 ng/mL, CA19-9<39 U/mL, CA125<35 U/mL, CA72-4<6.9 U/mL.

1.2.3 疗效评价指标: (1)临床症状: 疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》[6]拟定. 临床治愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 症候积分减少≥95%; 显效: 症状、体征明显改善, 症候积分减少≥70%; 有效: 主要症状、体征明显减轻, 症候积分减少≥30%; 无效: 症状、体征无明显改善, 甚或加重, 症候积分减少不足30%; (2)胃黏膜病理活检: 采用2000年全国慢性胃炎会议标准[7]与新悉尼评分法[8]并用. 观察黏膜炎症、炎症活动程度、腺体数目、肠上皮化生及不典型增生. 病理疗效评估标准: 临床治愈: 胃镜复查黏膜炎症明显好转达轻度, 病理检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生恢复正常或消失. 显效: 胃镜复查黏膜炎症好转, 病理检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生恢复正常或减轻2个级别. 有效: 胃镜复查黏膜病变范围缩小1/2以上, 病理检查证实炎症减轻1个级别以上, 腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生减轻. 无效: 胃镜复查、病理检查达不到上述有效标准, 或恶化者; (3)肿瘤标志物: 在正常和异常定性判断的基础上, 进一步观察各指标的血清含量, 进行治疗前后的差异的统计学处理. 观察中药对标志物表达的影响.

1.2.4 安全性指标: 试验前和用药后1 wk时电话访问受试者有无心慌、头痛、呕吐、恶心、面红等变化; 试验前和用药后2 wk时检查血、尿常规及肝、肾功能.

统计学处理 使用SPSS18.0统计软件分析数据, 等级资料的比较采用Ridit分析, 计量资料以mean±SD表示, 样本均数的比较采用配对t检验, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后各临床症状评分情况 治疗后, 胃胀胃痛、反酸嗳气、口干口苦、纳差便溏和痞满灼热, 各临床症状的评分均降低, 治疗前后自身对照差异有统计学意义(P<0.05)(图1).

2.2 治疗前后病理改变情况 治疗后腺体萎缩、肠上皮化生、不典型增生患者例数均降低, 自身治疗前后对照差异有统计学意义(P<0.05). 200例治疗后, 治愈39例(19.5%), 显效21例(10.5%), 有效116例(58%), 无效24例(12%), 病理疗效的总有效率为88%(典型案例

创新盘点

本文研究了化痰消瘀汤剂对PLGC组织病理改变以及对血清中肿瘤标志物含量的影响, 提出了可以把肿瘤标志物作为衡量中药PLGC防治的客观指标和PLGC发生概率监测的客观指标, 这在国内外研究中少有报道.

应用要点

肿瘤标志物含量与肿瘤发生有一定的概率关系, 因此一直被临床所重视. 本文结果为化痰消瘀汤剂逆转PLGC, 为阻止胃癌的发生提供了新的客观依据, 也对PLGC的临床进展监测提供了思路.

表 1 化痰消瘀汤治疗前后血清肿瘤标志物的含量比较 (mean ± SD)

肿瘤标志物	*n*	治疗前	治疗后
CEA(ng/mL)	5	41.5 ± 3.3	4.2 ± 2.1[a]
CA19-9(U/mL)	9	67.3 ± 8.4	30.4 ± 7.9[a]
CA125(U/mL)	8	59.4 ± 9.3	17.3 ± 3.4[a]
CA72-4(U/mL)	30	16.8 ± 2.9	4.7 ± 0.5[a]

[a]$P<0.05$ *vs* 治疗前. CEA: 癌胚抗原; CA: 糖类抗原.

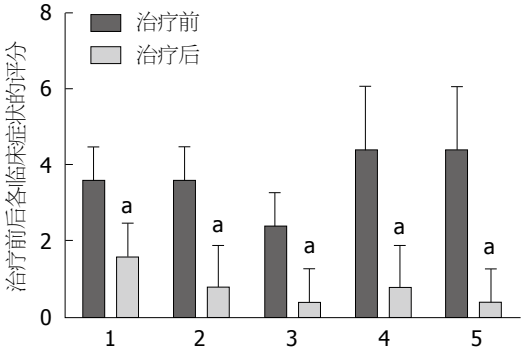


图 1 治疗前后各临床症状评分情况. 1: 胃胀胃痛; 2: 反酸嗳气; 3: 口干口苦; 4: 纳差便溏; 5: 痞满灼热. [a]$P<0.05$ *vs* 治疗前.

病理对照如图2).

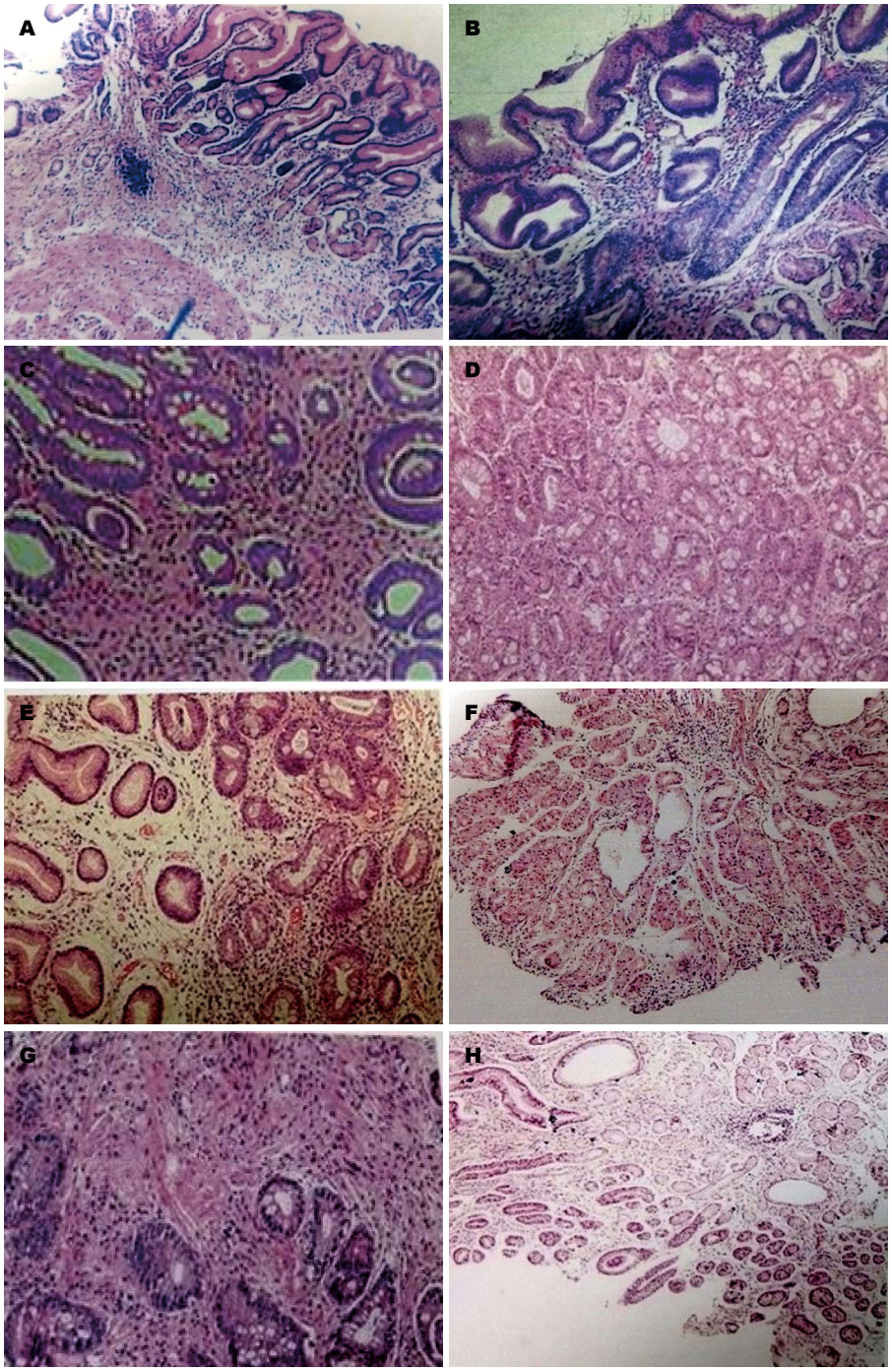
2.3 治疗前后患者血清中CEA及CA19-9、CA125、CA72-4的含量比较 治疗后血清中CEA、CA19-9、CA125、CA72-4 含量较治疗前均明显降低($P<0.05$), 自身治疗前后对照差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

3 讨论

我国是一个胃癌大国, 根据WHO的统计及2012年中国肿瘤登记年报数据显示, 2009年胃癌位居我国恶性肿瘤发病率第2位, 死亡率第3位[9]. 我国胃癌的早期检出率低, 通过电子胃镜和病理组织活检以及肿瘤标志物的检测[10], 发现胃癌的PLGC, 抑制癌症突变启动, 防止其向胃癌发展, 是胃癌早期防治的重要途径.

PLGC的发生的原因尚未明确, 研究[11]表明, 与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的长期感染密不可分, *H. pylori*是PLGC向胃癌进展的推动因素. 除此以外, 还与胆汁反流、遗传因素、获得感染时的年龄、宿主胃酸分泌状态以及高盐低维生素饮食等有关, 是多种因素共同作用的结果. 现代医学目前还没有有效的逆转PLGC的治疗方法, 对于此类患者, 均采用一般治疗加对症治疗以及随访, 例如根治*H. pylori*、保护胃黏膜、抑制胆汁反流、改善胃动力、弱酸或抑酸治疗、补充铁剂和维生素、低盐饮食等[12]. 但是尚无资料能证明, 上述干预, 能够逆转PLGC的病理变化. 我们的团队崇尚整体观和辨证论治, 在逆转PLGC方面做了多年的探索性研究, 取得了一定的疗效.

肿瘤标志物是在肿瘤发生和增殖过程中由肿瘤细胞生物合成、释放或是宿主对癌类反应性的一类物质, 他只是与肿瘤有相关的抗原, 而非肿瘤的特异性抗原. CEA即癌胚抗原, 是胃肠道肿瘤中研究最为广泛的肿瘤标志物, 乔惠萍等[13]研究发现在胃黏膜不同程度异型增生病变中, 均可见到CEA阳性物质, CEA表达的程度往往反映细胞的幼稚性和分化不成熟性. CA19-9是一种分子量5000 ku的低聚糖类肿瘤相关糖类抗原, 主要分布胰、胆管上皮、胃肠道. 黄艳春等[14]报道CA19-9阳性诊断胃黏膜PLGC灵敏度63.28%、特异度69.2%. CA72-4属黏蛋白类癌胚抗原, 主要存在于胃、胰腺、乳腺、肺及卵巢等肿瘤中, 是一种广谱的肿瘤标志物, 在健康人和良性的肿瘤患者血清中含量很低, 在消化系恶性肿瘤患者血清中多升高, 因其特异性和敏感性较高于其他肿瘤标志物已成为诊断胃癌的一个可靠性指标[15]. 有关文献报道[16], 胃癌及PLGC患者血清中的CA72-4水平显著高于胃良性疾病及正常患者. 有研究[17]表明, CA72-4是检测胃癌进程和治疗效果的有效标志物, 其含量与胃癌分期、肿瘤大小、淋巴结受累及浸润转移等生物学行为关系密切. CA125是一种不均一的高相对分子质量的黏蛋白样糖蛋白, 余剑英等[18]认为: 血清CA125质量测定有助于鉴别胃肠道良恶性病变. 牛华芬等[19]的研究发现将血清CA19-9、CA125、CA72-4、CEA水平联合检测可将灵敏度84.6%, 联合检测4项标志物对胃



同行评价
本文动态观察了中药对PLGC及相关肿瘤标志物影响, 研究结论具有一定临床指导意义.

图 2　治疗前后胃黏膜病理改变情况(×100). A, B: 轻度萎缩伴肠化患者治疗前后; C, D: 中度萎缩伴肠化患者治疗前后; E, F: 重度萎缩伴肠化患者治疗前后; G, H: 中度萎缩伴肠化、不典型增生患者治疗前后.

癌的诊断具有较大价值. 本文结果, 中医中药治疗后PLGC血清中CEA、CA19-9、CA125、CA72-4阳性患者, 其含量较治疗前均明显降低(P<0.05), 治疗前后自身对照差异有统计学意义(P<0.05), 一是提示, 中医药干预, 降低了PLGC向肿瘤进展的概率, 客观上佐证了中医的疗效. 另外, 由于PLGC的变化很漫长, 能够运用的客观检测指标几乎缺如. 我们设想, 在加大样本, 多中心联合研究的基础上, 探索能否把血清标志物作为疗效和病情变化的检测指标, 加以推广运用.

PLGC的临床症状大多表现为胃胀、胃痛、嘈杂、痞满、反酸、嗳气、口干、口苦等. 祖国医学将PLGC纳入“胃痛”、“痞满”范畴. 病因不外乎外邪犯胃(*H. pylori*感染)、饮食伤胃(暴饮暴食、嗜食肥甘厚味、

辛辣烟酒刺激、高盐低维生素饮食)、情志不畅(心情长期抑郁或者急躁易怒)、脾胃素虚(胃癌家族史)等. PLGC的病理因素主要有气滞、寒凝、热郁、湿阻、血瘀. 初起由外邪、饮食、情志所伤, 多为实证. 后期病理变化复杂, 病情日久不愈, 脾胃受损, 由实转虚, 同时, 慢性胃炎久病入络, 必夹瘀夹痰, 痰瘀互结, 壅塞胃脘, 而见虚实夹杂. 书本理论中PLGC的症候分型明确, 临床实践中就诊的PLGC患者, 都有明确的西医胃镜和病理活检诊断, 并且多种症候并见, 错综复杂. PLGC的患者舌苔多见舌质胖大, 边有齿印, 瘀斑, 中有裂纹, 苔白腻; 脉象濡滑或濡涩, 此为日久气阴两虚为本, 痰瘀为表并见的舌脉表现. 魏睦新教授治疗PLGC经验丰富, 灵活运用“急则治其表、缓则治其本”的原则, 若PLGC的患者临床症状和舌脉征象表现明显, 属于虚实夹杂的表实为主阶段, 治疗重点当祛痰活血化瘀并针对临床症状用相应的经验药对治疗; 反之, PLGC的患者临床症状缓解或消失, 舌脉表现为舌胖大, 边有齿印, 中有裂纹, 苔薄白的干净舌象, 脉象濡细, 属于虚实夹杂的本虚为主阶段, 治疗重点应祛痰活血化瘀, 补气健脾养阴. 魏教授根据多年的临床实践经验, 创出了逆转PLGC的化痰消瘀方. 方中陈皮: 理气健脾, 燥湿化痰; 半夏辛温而燥, 化痰降逆止呕; 半夏、陈皮名“二陈”, 是各种痰病的通治方二陈汤的主药; 猪苓: 利水渗湿, 现代医学研究表明猪苓多糖及提取物有抗肿瘤、抗菌、促进免疫的作用; 薏苡仁: 利水渗湿、健脾、除痹、清热排脓. 现代药理显示, 薏苡仁煎剂及提取物能明显抑制癌细胞, 其脂肪油有解热、镇静、镇痛作用; 鸡内金: 消食健胃, 涩精止遗. 研末服用后, 胃液分泌量、酸度和消化力均见提高, 胃运动机能明显增强; 莪术: 苦泄辛散温通, 既入血分, 又入气分, 破血散瘀, 消癥化积, 行气止痛; 国医大师朱良春治疗PLGC的经验药对即为莪术与黄芪; 丹参: 活血调经, 祛瘀止痛, 凉血消痈, 除烦安神, 广泛运用于各种瘀血病症.《本草纲目》谓其“能破宿血, 补新血”《妇科明理论》有“一味丹参散, 功同四物汤”之说. 脘腹疼痛时, 可配伍檀香, 砂仁, 取法丹参饮; 从现代病理生理角度看, 胃黏膜的修复与胃自身的微循环状态有密切的关系. 活血化瘀对微循环的改善作用是学术界公认的. 蒲公英、白花蛇舌草、仙鹤草、猫爪草、半枝莲、蒲公英皆可清热解毒, 利湿通淋, 近年已广泛用于各种癌症的治疗. 本方体现了专病专方与辨证论治的充分结合, 善用药对; 借鉴药理, 中西结合, 达到化痰活血祛瘀, 利水消肿兼以补虚, 抗肿瘤, 镇痛, 促进免疫等作用.

现代医学肿瘤病的控制战略中, 癌症的三级预防包括: 一级预防, 即病因学的预防, 也就是在癌症未发病前预防其发病; 二级预防, 即指已经癌变则争取早发现、早诊断、早治疗; 三级预防是预防其复发转移. 这种观点与中医“治未病”的思想相契合.“治未病”思想源于《内经》, 发展实践于《伤寒杂病论》, 其内容包括两个发面: 一是未病先防; 二是既病防变. 中医凭借2000多年的临床实践, 对处于萌芽状态的“未病”有丰富的经验, 通过望闻问切的四诊, 获得患者的体表征象, 司外揣内, 确立一整套的理法方药. 患者的体表征象源于体内从基因到蛋白, 从器官到系统的异常. 我们课题组以往的研究发现, 化痰消瘀汤剂对PLGC的逆转作用可能与抑制Survivin、Livin表达, 促进细胞凋亡[20]; 激活Caspase3, 下调CyclinD1、mTOR以调控异常的细胞周期, 抑制细胞增殖有关[21], 本文从肿瘤标志物另外一个侧面, 探索了中医药防治PLGC的可能机制.

本研究结果表明, 化痰消瘀汤剂能够减轻慢性萎缩性胃炎PLGC患者的临床症状, 改善活检病理, 降低血清中的肿瘤标志物含量. 提示本方在一定程度上能够抑制癌基因的启动, 防止胃癌的形成. 由于观察例数的限制, 更深层次的机制研究有待进一步开展.

4 参考文献

1 Chang DT, Schellenberg D, Shen J, Kim J, Goodman KA, Fisher GA, Ford JM, Desser T, Quon A, Koong AC. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009; 115: 665-672 [PMID: 19117351 DOI: 10.1002/cncr.24059]

2 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653]

3 姚保泰, 于征, 王世军. 胃痞康颗粒对实验性大鼠胃癌前病变细胞核DNA含量、形态参数和倍体分布的影响. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 113-116

4 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合杂志 2005; 25: 172-175

5 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见. 中医杂志 2010; 51: 749-753

6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 41-42

7 于中麟. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗试行意见. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 77 -78
8 杉山, 敏郎, 姚桢. 慢性胃炎的新分类–悉尼系统与改订悉尼系统. 日本医学介绍 1997; 18: 536-539
9 季加孚. 我国胃癌研究三十年回顾. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1346-1347
10 张小田, 沈琳. 胃癌诊治原则和药物治疗进展. 中国处方药 2008; 81: 76-78
11 王萍, 唐旭东. 胃癌前病变的逆转与中医药治疗探讨. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1305-1307
12 You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, Li JY, Jin ML, Hu YR, Yang CS, Blaser MJ, Correa P, Blot WJ, Fraumeni JF, Xu GW. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1607-1612 [PMID: 11018097]
13 乔惠萍, 王岩, 于树青. 胃黏膜异型增生组织病变中PHA受体和CEA的表达及意义. 中国煤炭工业医学杂 2001; 4: 514-515
14 黄艳春, 付文金, 戴艳清, 杜秀珍. 胃粘膜癌前病变患者胃液中CEA、CA19-9、CA72-4检测的临床意义. 牡丹江医学院学报 2009; 30: 11-12
15 刑光明, 曲明阳. 糖类抗原CA724与CA242联检对胃癌的诊断意义. 放射免疫学杂志 2006; 19: 396-397
16 朱燕中, 管爱军, 崔剑, 徐静娴, 施玉泉. CEA、CA724、PG及胃泌素-17联合检测与胃疾病的相关性分析. 中国医药指南 2013; 11: 481-482
17 Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, Kodaira S, Okajima K, Nakazato H. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 142-145 [PMID: 14520526]
18 余剑英, 李菁. 血清CA242、CA125、CA199含量对消化系肿瘤的诊断价值. 实用预防医学 2005; 12: 787-788
19 牛华芬, 刘凤华, 李云辉. 血清肿瘤标记物联合检测诊断胃癌的临床价值. 中国肿瘤临床与康复 2013; 20: 702-704
20 冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 魏睦新. 基于Survivin、Livin凋亡抑制蛋白探讨化痰消瘀方逆转胃癌癌前病变的作用机制. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5047-5055
21 刘皓, 王霞, 魏睦新. 化痰消瘀方对胃癌前病变大鼠Caspase-3、Cyclind1及mTOR表达的影响. 中医学报 2014; 7: 941-944

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3930

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3930-3934
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的临床疗效

吴松柏, 刘金侠, 暴宏伶, 李 莉, 荣丽红

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝硬化死亡率高, 且可累及人体多个器官. 目前, 其治疗多以抗病毒为主, 抗炎护肝为辅, 随着人们对中医药治病理念的认识不断加深, 抗炎保肝中药在治疗慢性肝病中的地位也逐渐被认可.

吴松柏, 暴宏伶, 李莉, 承德医学院附属医院中医科 河北省承德市 067000
刘金侠, 承德医学院微生物教研室 河北省承德市 067000
荣丽红, 河北省隆化县妇幼保健院B超室 河北省隆化县 068150
吴松柏, 副主任医师, 主要从事中医内科临床、教学、科研工作, 侧重于肝胆病证研究.
河北省中医药管理局2012科技研究基金资助项目, No. 2012135
作者贡献分布: 此课题由吴松柏负责整个课题的实施; 由吴松柏与刘金侠共同进行课题设计、资料统计及撰写论文; 由暴宏伶、李莉及荣丽红负责临床指导和观察.
通讯作者: 暴宏伶, 主任医师, 067000, 河北省承德市南营子大街36号, 承德医学院附属医院中医科.
1633142651@163.com
电话: 0314-2279529
收稿日期: 2015-04-01 修回日期: 2015-04-15
接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-08-28

Clinic effects of Yiqi Jiedu Ruangan decoction in treatment of hepatitis B virus related compensated hepatic cirrhosis

Song-Bai Wu, Jin-Xia Liu, Hong-Ling Bao, Li Li, Li-Hong Rong

Song-Bai Wu, Hong-Ling Bao, Li Li, Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Jin-Xia Liu, Department of Microbiology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
Li-Hong Rong, Ultrasound Room, Longhua County Maternal and Child Health Hospital, Longhua 068150, Hebei Province, China
Supported by: the Science and Technology Research Project of Hebei Province Administration of Traditional Chinese Medicine in 2012, No. 2012135
Correspondence to: Hong-Ling Bao, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Chengde 067000, Hebei Province, China. 1633142651@163.com
Received: 2015-04-01 Revised: 2015-04-15
Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of Yiqi Jiedu Ruangan decoction in the treatment of hepatitis B virus (HBV)-related compensated hepatic cirrhosis.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 100 patients with HBV-related compensated hepatic cirrhosis at Affiliated Hospital of Chengde Medical College from June 2011 to June 2014. The patients were randomly divided into either a control group or an observation group, with 50 cases in each group. The control group was given adefovir dipivoxil (10 mg per time, *q.d.*), while the observation group was given Yiqi Jiedu Ruangan decoction. Both groups were treated for 24 wk. The changes in liver function indicators, liver fibrosis indexes and imaging indicators were compared between the two groups before and after treatment.

RESULTS: The conditions of all patients of the two groups were improved after treatment. The total effective rate of the observation group was 98%, which was significantly higher than that of the control group (84%, $P < 0.05$). The levels of liver function indicator [alanine aminotransferase (ALT)], four liver fibrosis indexes [hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen III (PCIII) and collagen IV (IV-C)] and the thickness of the spleen were all significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

同行评议者
靳雪源, 主任医师, 中国人民解放军第302医院

CONCLUSION: Yiqi Jiedu Ruangan decoction can significantly improve liver function and reduce fibrosis and the thickness of the spleen in patients with HBV-related compensated hepatic cirrhosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Yiqi Jiedu Ruangan decoction; Hepatitis B; Cirrhosis; Clinic effects

Wu SB, Liu JX, Bao HL, Li L, Rong LH. Clinic effects of Yiqi Jiedu Ruangan decoction in treatment of hepatitis B virus related compensated hepatic cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3930-3934 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3930.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3930

摘要

目的: 探究益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的临床疗效.

方法: 回顾性分析承德医学院附属医院2012-06/2014-06收治的乙型肝炎肝硬化患者100例, 采用随机数字表法将其分为对照组和观察组, 每组各50例. 对照组口服阿德福韦酯(10 mg/次, 1次/d); 观察组采用益气解毒软肝汤治疗. 两组疗程均为24 wk. 记录两组治疗情况与结果, 以及两组治疗前后肝功能、肝纤维化指标及影像学指标变化情况, 并对结果进行统计学分析.

结果: 两组患者经治疗后, 病情基本好转, 观察组临床治疗的总有效率为98%, 明显优于对照组(84%, $P<0.05$). 且治疗结束后, 观察组的肝功能水平[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)]、肝纤4项指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、血清Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)和血清Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, Ⅳ-C)]及脾厚度均明显低于对照组($P<0.05$).

结论: 益气解毒软肝汤能显著改善乙型肝炎代偿期肝硬化患者的肝功能, 降低肝纤4项指标及脾厚度, 具有一定的临床效果.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 益气解毒软肝汤; 乙型肝炎; 肝硬化; 临床疗效

核心提示: 本研究中观察组采用益气解毒软肝汤进行治疗, 取得了较好的临床治疗效果, 总有效率高达98.00%, 明显高于对照组, 且治疗24 wk后观察组肝功能水平和肝纤4项的改善程度远好于对照组. 说明益气解毒软肝汤有一定的临床效果.

吴松柏, 刘金侠, 暴宏伶, 李莉, 荣丽红. 益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3930-3934 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3930.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3930

相关报道

Chu等指出约14%的乙型肝炎代偿期肝硬化患者可因乙型肝炎急性发作而导致失代偿.

0 引言

慢性乙型肝炎是由于感染了乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)而导致的慢性肝病, 其传播广、危害性大, 据统计[1]2002年全球死于HBV相关肝硬化的患者约占肝硬化死亡总人数的30%. 此外, 乙型肝炎肝硬化还可累及人体多个器官, 可引起心、脑、血管等全身多处疾病的发生. 因此, 有效控制肝纤维化进展、阻断肝硬化对于降低死亡率至关重要. 对于乙型肝炎后的肝硬化的治疗, 临床上一般以抗病毒为主, 必要时需进行手术切除部分坏死的肝脏或采用肝移植[2]. 本研究使用益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化取得了满意的效果, 现将研究结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析承德医学院附属医院2012-06/2014-06收治的乙型肝炎代偿期肝硬化患者100例, 采用随机数字表法将其分为对照组和观察组, 每组50例. 对照组男28例, 女22例, 年龄为30-68岁, 平均年龄为45.25岁±2.38岁; 观察组有男32例, 女18例, 年龄为35-69岁, 平均年龄为47.82岁±1.96岁. 两组患者均符合《乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》[2]和《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准》[3]中关于乙型肝炎代偿期肝硬化的诊断标准, 且均签署了知情同意书. 排除其他原因(如酒精、药物、丙型肝炎病毒感染等)引起的肝硬化、失代偿期肝硬化、严重并发症(如严重肾损害、心肌炎、腹膜炎等)、合并人类免疫缺陷病毒感染以及精神病患者. 两组患者在年龄、性别、病程及病情等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组口服阿德福韦酯, 10 mg/次,

创新盘点
益气解毒软肝汤在中医药理论指导下组方而成, 其可从益气、解毒和软肝三个方面对肝硬化进行综合治疗.

表 1 两组患者治疗前后肝功能指标变化的比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	ALB(g/L)	PTA(%)
对照组			
治疗前	177.1 ± 66.8	31.4 ± 2.5	63.4 ± 12.5
治疗后	73.2 ± 18.3[b]	35.7 ± 2.9[b]	86.8 ± 13.7[b]
观察组			
治疗前	168.0 ± 59.2	32.1 ± 2.4	62.6 ± 11.3
治疗后	40.7 ± 13.1[bc]	40.5 ± 4.1[b]	87.2 ± 14.5[b]

[b]P<0.01 *vs* 本组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. ALT: 谷丙转氨酶; ALB: 白蛋白; PTA: 凝血酶原活动度.

表 2 两组患者的治疗结果比较 n(%)

分组	无效n(%)	显效n(%)	有效n(%)	总有效率(%)
对照组	8(16.00)	27(54.00)	15(30.00)	84.00
观察组	1(2.00)	31(62.00)	18(36.00)	98.00
χ^2值	5.9829	0.6568	0.4071	5.9829
P值	0.0145	0.4178	0.5235	0.0145

1次/d; 观察组采用益气解毒软肝汤进行治疗[药物组成: 炙鳖甲30 g(先煎)、太子参30 g、白花蛇舌草30 g、丹参20 g、白术15 g、茯苓15 g、虎杖15 g、甘草6 g], 1剂/d, 分早晚2次服用. 两组疗程均为24 wk. 治疗过程中记录两组患者的肝功能[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activityprothrombin time activity, PTA)]、肝纤4项[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、血清III型前胶原(procollagen III, PCIII)和血清IV型胶原(collagen IV, IV-C)]及影像学指标变化情况, 并实时观察有无不良反应发生.

1.2.2 *疗效评价标准*[4]: 显效: 疗程结束后, 病情基本好转, 身体的各种常规项目检查回归正常值, 脸部不再暗黄, 腹部积水消失, 肝部疼痛感消失, 身体水肿消失等. 有效: 疗程结束后, 主要症状明显好转, 肝部疼痛感消失, 腹部积水减轻50%, 肝功能指标下降50%以上. 无效: 患者经治疗持续一段时间后, 病情并无改善或恶化. 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%.

统计学处理 应用SPSS19.0进行统计分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料用n表示, 采用χ^2检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *两组治疗前后ALT、ALB、PTA变化比较* 治疗24 wk后两组肝功能水平均较治疗前明显改善(P<0.01), 且观察组ALT的下降幅度明显大于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 *两组患者的临床疗效比较* 治疗24 wk后, 观察组的临床总有效率为(98.00%)明显高于对照组(84.00%)(P<0.05)(表2).

2.3 *两组患者治疗前后的肝纤维化指标比较* 治疗前, 两组患者肝纤4项无显著性差异(P>0.05), 治疗24 wk后, 对照组和观察组的肝纤4项的指标都有较大下降, 且观察组的下降幅度要明显大于对照组(P<0.05)(表3).

2.4 *两组患者治疗前后超声影像学指标比较* 治疗前, 两组患者影像学指标无显著性差异(P>0.05), 治疗24 wk后, 两组影像学指标较治疗前均有明显改善(P>0.05), 且观察组治疗后的脾厚度明显小于对照组治疗后(P<0.05)(表4).

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎患者症状情况恶化一种形式, 常表现为患者肝部有大量肝细胞坏死, 纤维增生, 肝小叶逐步破坏, 肝部变形并逐渐硬化发展成为肝硬化. 根据病情的严重程度, 肝硬化又可分为代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化,

表 3　两组患者治疗前后的肝纤维化指标比较 (n = 50, mean ± SD, ng/mL)

分组	HA	LN	PCIII	Ⅳ-C
对照组				
治疗前	282.5 ± 73.4	175.4 ± 43.5	160.5 ± 31.5	185.7 ± 30.3
治疗后	147.8 ± 54.5[b]	122.7 ± 32.6[b]	124.3 ± 22.8[b]	123.0 ± 21.4[b]
观察组				
治疗前	288.9 ± 80.7	168.7 ± 49.8	153.2 ± 27.8	184.2 ± 27.8
治疗后	102.8 ± 41.3[bc]	87.7 ± 8.9[bc]	99.7 ± 20.8[bc]	95.8 ± 17.6[bc]

[b]P<0.01 *vs* 本组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. HA: 透明质酸; LN: 层黏连蛋白; PCIII: 血清III型前胶原; Ⅳ-C: 血清Ⅳ型胶原.

表 4　两组患者治疗前后超声影像学指标比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	门脉主干内径(mm)	脾厚度(cm)
对照组		
治疗前	13.8 ± 2.4	4.8 ± 0.7
治疗后	11.2 ± 2.1[a]	3.9 ± 0.5[a]
观察组		
治疗前	14.1 ± 2.0	4.9 ± 0.6
治疗后	10.8 ± 1.9[a]	3.3 ± 0.4[ac]

[a]P<0.05 *vs* 本组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后.

其中失代偿期肝硬化是代偿期肝硬化隐匿进展的结果, 一些诱发因素可导致病情进展[4,5]. Chu等[6]指出约14%的乙型肝炎代偿期肝硬化患者可因乙型肝炎急性发作而导致失代偿. 因此我们必须对代偿期肝硬化引起足够重视. 目前, 乙型肝炎肝硬化的治疗多以抗病毒为主, 抗炎护肝为辅, 其治疗的首要目标是阻止或延缓肝功能失代偿和肝癌的发生[7-11]. 另外, 随着人们对中医药治病理念的认识不断加深, 抗炎保肝中药在治疗慢性肝病中的地位也逐渐被认可[12,13].

中医认为, 肝硬化属“气滞”、“血瘀”、“水湿内停”等范畴[13], 因此临床治疗应多健脾益气、活血化瘀、软坚散结、消肿解毒的中药进行治疗. 本研究中, 益气解毒软肝汤在中医药理论指导下组方而成, 其可从益气、解毒和软肝三个方面对肝硬化进行综合治疗. 首先, 方中太子参、白术、茯苓、甘草取四物汤之意, 具有健脾益气、运化水湿之效; 另加入丹参、鳖甲用以活血化瘀、软坚散结; 加入虎杖、白花蛇舌草以消肿解毒[14-16]. 纵观全方, 八味药材功效互补, 从而达到健脾益气, 消肿解毒, 软肝护肝之用, 即谓益气解毒软肝汤. 本研究中观察组采用益气解毒软肝汤进行治疗, 取得了较好的临床治疗效果, 总有效率高达98.00%, 明显高于对照组(84%, P<0.05), 且治疗24 wk后观察组肝功能水平、肝纤4项(HA、LN、PCIII、Ⅳ-C)以及脾厚度的改善程度远好于对照组(P<0.05).

总之, 益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化疗效显著, 可有效降低代偿期肝硬化患者的肝纤4项指标及脾厚度, 值得推广应用. 另外, 在治疗过程中, 注意休息、均衡膳食、戒酒以及必要的营养支持(如补充优质蛋白质及维生素)等也不容忽视, 此外, 由于肝硬化患者多伴水肿、腹部积水等情况, 因此还应注意较少食盐的摄入.

应用要点

益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎代偿期肝硬化疗效显著, 可有效降低代偿期肝硬化患者的肝纤4项指标.

4　参考文献

1 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538 [PMID: 16879891 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.013]

2 科教部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理. 中华消化杂志 2014; 34: 77-84

3 中华中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案). 中国中西医结合杂志 1994; 14: 237-238

4 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 277-279

5 Liaw YF, Chen JJ, Chen TJ. Acute exacerbation in patients with liver cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver* 1990; 10: 177-184 [PMID: 1696678 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1990.tb00455.x]

6 Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-152 [PMID: 16673292 DOI: 10.1055/s-2006-939752]

7 Vallet-Pichard A, Mallet V, Costentin CE, Pol S. Treatment of HBV-related cirrhosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 527-535 [PMID: 19485793 DOI: 10.1586/eri.09.28]

8 丁宁. 恩替卡韦治乙型肝炎代偿期肝硬化临床疗效观察. 中国现代药物应用 2013; 7: 123-124

9 谭淑燕, 邹敏超, 上官辉. HBsAg定量对聚乙二醇干

同行评价

本文中医辨证切入点较好, 整体设计尚合理, 具有一定的临床价值.

扰素治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎疗效预测价值. 海南医学 2013; 24: 2818-2820
10 周伟, 薛博瑜. 慢性乙肝抗病毒治疗药物进展. 中国中医药咨讯 2011; 3: 341-342
11 周文兴. 核苷类药物在乙型肝炎代偿期肝硬化治疗中的疗效分析. 中国生化药物杂志 2012; 33: 170-173
12 You H, Wu X, Ou X, Ma H, Wang Q, Liu T, Cong M, Wang P, Wang B, Jia J. Two patterns of alanine aminotransferase increase to predict long-term viral response in chronic hepatitis B patients: virus- or host-induced? *Antivir Ther* 2011; 16: 299-307 [PMID: 21555812 DOI: 10.3851/IMP1758]
13 孙晓峰. 中西医结合治疗乙型肝炎代偿期肝硬化腹水疗效观察. 河北医学 2014; 20: 694-696
14 吴松柏, 暴宏伶, 艾素玲, 刘金侠. 益气解毒软肝汤治疗乙型肝炎后肝硬化38例. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 285-289
15 李佑桥, 张亚琳. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化疗效观察. 实用中医药杂志 2011; 27: 456-457
16 别彩群, 杨冬华, 汤绍辉, 黄卫. 终末期肝病模型变化率在失代偿期肝硬化患者预后分析中的价值. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3135-3139

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506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3935

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3935-3939
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

miR-155在急性胰腺炎患者外周血中的表达及其临床意义

林 姝, 陈香宇, 王喜莹, 韩莉莉, 李文静, 李文元

林姝, 陈香宇, 王喜莹, 韩莉莉, 李文静, 李文元, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052
林姝, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的研究.
作者贡献分布: 此研究项目由陈香宇与林姝共同设计; 研究过程由林姝、王喜莹、韩莉莉、李文静及李文元操作完成; 数据分析由林姝与王喜莹完成; 本论文写作由林姝与陈香宇完成.
通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082
收稿日期: 2015-06-30 修回日期: 2015-07-28
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Clinical significance of serum miR-155 expression level in acute pancreatitis patients

Shu Lin, Xiang-Yu Chen, Xi-Ying Wang, Li-Li Han, Wen-Jing Li, Wen-Yuan Li

Shu Lin, Xiang-Yu Chen, Xi-Ying Wang, Li-Li Han, Wen-Jing Li, Wen-Yuan Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com
Received: 2015-06-30 Revised: 2015-07-28
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To determine the serum expression level of miR-155 in acute pancreatitis (AP) patients and to analyze its clinical significance.

METHODS: Twenty-eight patients with moderately severe AP (MSAP) or severe AP (SAP) were included in group A, 32 patients with mild AP (MAP) were included in group B, and 20 healthy people were included as normal controls (NCs). Serum miR-155 expression levels were detected by real-time quantitative PCR. The differences in miR-155 expression level in different groups, and the correlation between miR-155 expression level and clinical characteristics of AP patients were analyzed. A receiver operating characteristic curve (ROC curve) was plotted to explore the diagnostic value of serum miR-155.

RESULTS: The mean relative expression level of serum miR-155 was 8.09 ± 2.28 in group A, 4.94 ± 1.41 in group B, and 1.58 ± 0.81 in the NC group, and there were significant differences between groups A and B, group A and the NC group, and group B and the NC group ($P < 0.05$). The relative expression levels of miR-155 were correlated with patients' BISAP score, Ranson score, APACHE II score and MCTSI score ($P < 0.05$), but not with patients' gender and age. The area under the ROC curve of miR-155 for prediction of AP severity was 0.882, with a sensitivity of 92.5% and specificity of 85.7%, and the best cutoff value was 3.55.

CONCLUSION: Serum miR-155 may be a potential biomarker for the diagnosis of AP, and it is clinically useful for the prediction of the severity of AP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; miR-155; Serum marker

Lin S, Chen XY, Wang XY, Han LL, Li WJ, Li WY. Clinical significance of serum miR-155 expression level in acute pancreatitis patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3935-3939 URL: http://www.

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情发展迅速、预后凶险, 总体病死率较高, 至今尚无特异性治疗方法, 近几年随着的深入研究, 发现多种miRNA参与胰腺疾病的发生发展, 在AP的发病机制中发挥重要作用.

同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

研发前沿
当胰腺损伤时miRNA从胰腺腺泡细胞释放入血, 并能在外周血中稳定表达, 有望成为早期诊断AP及严重程度的生物标志物.

wjgnet.com/1009-3079/23/3935.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3935

摘要

目的: 探讨急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者血清中microRNA155(miR-155)的表达水平及其临床意义.

方法: 以28例中/重度急性胰腺炎患者为A组、32例轻度急性胰腺炎患者为B组、20例健康者为对照组, 取血标本进行血清RNA抽提, 采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)技术检测血清中miR-155表达量, 分析miR-155的表达及与各组AP患者临床特征的关系, 并绘制ROC曲线分析其诊断AP的价值.

结果: miR-155相对表达量: A组为8.09±2.28, B组为4.94±1.41, 对照组为1.58±0.81, 差异均有统计学意义(P<0.05); miR-155与MCTSI评分、BISAP评分、Ranson评分, APACHEII评分有相关性(P<0.05), 与性别、年龄无相关性(P>0.05); miR-155的ROC曲线下面积0.882, 预测AP的最佳miR-155浓度截断值为3.55, 灵敏度92.5%, 特异度85.7%.

结论: miR-155可能是AP患者的血清标志物, 且对AP严重程度有一定的预测作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 急性胰腺炎; miR-155; 血清标志物

核心提示: 多种miRNA在胰腺组织中特异性表达, 本研究中发现miR-155在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)外周血中特异性表达, 并可能成为胰腺炎新的分子诊断标志物, 对AP的严重程度及预后有一定的预测作用, 为AP提供新的诊断思路和治疗靶点.

林姝, 陈香宇, 王喜莹, 韩莉莉, 李文静, 李文元. miR-155在急性胰腺炎患者外周血中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3935-3939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3935.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3935

相关报道
研究表明, miR-155的过表达可能导致肠黏膜屏障功能障碍, 参与多种病理生理过程, 并在AP大鼠外周血中特异性高表达.

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎症损伤, 其发病率逐年升高, 病死率居高不下, 根据《中国急性胰腺炎诊治指南》(2013年)[1]及2012年美国亚特兰大AP的分型和分级系统[2], 建议将AP分为轻度急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中度急性胰腺炎(moderately acute pancreatitis, MSAP)和重度急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). 虽然大部分MAP为自限性, 预后良好, 但仍有20%左右转变为MSAP或SAP, 病死率高达36%-50%, 且目前缺少特异有效的治疗方法[3]. 因此, AP的机制研究受到大家的广泛重视, 随着研究的深入, 发现了一些血清、基因和细胞学标志物等, 其中microRNA(miRNA)的发现给AP的研究带来了重大启示, 当胰腺损伤时, 胰腺腺泡细胞释放miRNA, 并在外周血中稳定表达, 在AP的早期的判断及评估上发挥重要作用. 现已有实验[4-10]证实miR-216、miR-10b、miR-146a等在AP患者外周血中特异性表达, 并可能成为判断AP严重程度的预测指标. Tian等[11]对AP的肠黏膜屏障功能障碍进行研究, 发现其机制可能与miR-155的过表达有关, miR-155在胰腺炎大鼠血清中也特异性高表达. 但在胰腺炎患者血清中miR-155的表达情况还少有报道, 因此本研究检测了AP患者血清中miR-155的表达, 进一步探究miRNA在胰腺炎中的作用, 并为其诊治提供一定的实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-09/2015-01郑州大学第一附属医院收治的AP患者60例, 其中28例MASP和SAP患者(男13例, 女15例), 中位年龄为46岁(26-76岁)为A组; 32例MAP患者(男18例, 女14例), 中位年龄为43岁(23-73岁)为B组, 所有患者均符合2013年《中国急性胰腺炎诊治指南》[1]中的诊断及分级标准. 同期, 选择健康者20名作为对照组(男女性各10名), 中位年龄43岁(20-73岁), 各项生化指标及腹部彩超结果均未见异常且无AP临床表现. 排除标准: 排除糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤等慢性病病史患者. 3组性别、年龄差异无统计学意义(P>0.05). 并于入院后对患者进行改良的CT严重指数(modified CT severity index, MCTSI)评分、急性胰腺炎严重程度床边指数(beside index of severity in acute pancreatitis, BISAP)评分、Ranson评分, 急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation, APACHEⅡ). 该研究已经过参与者的知情同意, 并签署知情同意书, 且已通过

郑州大学第一附属医院伦理委员会的批准. 7500Fast型qRT-PCR仪(美国ABI公司); 低温高速离心机(德国EPPENDORF INC公司), RNA提取试剂TRI Reagent BD(美国GeneCopoeia公司); RT反转录试剂(美国GeneCopoeia公司), qRT-PCR试剂盒(美国GeneCopoeia公司); 紫外分光光度计NanoDrop2000c(美国赛默飞世尔公司); U6及miR-155特异引物(上海GenePharma公司).

1.2 *方法* 入院后24-48 h内搜集患者的外周血样本, 静置25 min, 2 h内于4 ℃下、1000 r/min离心10 min; 吸取上清液至无菌无酶1.5 mL离心管中, 4 ℃、12000 r/min离心10 min, 吸取上清液至新的离心管中, 并置于下-80 ℃冰箱内保存备用. 用TRI Reagent BD试剂在无菌无RNA酶条件下严格按照说明书的方法提取总RNA, 紫外分光光度计检测RNA浓度, 吸光度($A_{260/280}$)值在1.8-2.0的样品置于冰箱保存, 用于后续实验. 严格按照RT反转录试剂盒说明书进行RNA逆转录, 将RNA反转录为cDNA. 进行miR-155的荧光定量检测, 以*U6*为内参基因, U6及miR-155特异引序列为, miR-155: Forward primer: 5'-GCGAAAGCATTTGCCAAGAA-3', Reverse primer: 5'-CATCACAGACCTGTTATTGC-3'; 内参U6: Forward primer: 5'-AGCGGGAAATCGTGCGTGACA-3', Reverse primer: 5'-GTGGACTTGGGAGAGGACTGG-3'. PCR反应体系总体积为20 μL, 其中含有2×miRcute miRNA Premix(含SYBR, ROX)10 μL, Forward primer 1 μL, Reverse primer 0.4 μL, miR第一链cDNA 1 μL, ddH_2O 7.6 μL. 实时定量PCR反应条件: 94 ℃预变性2 min, 然后以95 ℃ 30 s、95 ℃ 3 s和60 ℃ 30 s进行40个循环, 血浆miR-155的相对表达量用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算, $\triangle Ct = Ct_{miR-155}-Ct_{U6}$, △△Ct = AP患者标本的△Ct值-正常组△Ct值.

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行统计学分析, 计量资料mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验. 运用MedCalc14绘制受试者工作曲线(ROC曲线)及曲线下面积(area under curve, AUC)评价miR-155作为一种诊断方法是否具有临床应用价值, 筛选预测的最佳界值(AUC≤0.5为无诊断价值, 0.5<AUC≤0.7为诊断准确性较低, 0.7<AUC≤0.9为诊断准确性较好, AUC>0.9表示诊断准确性最高), $P<0.05$为差异有统计学意义.

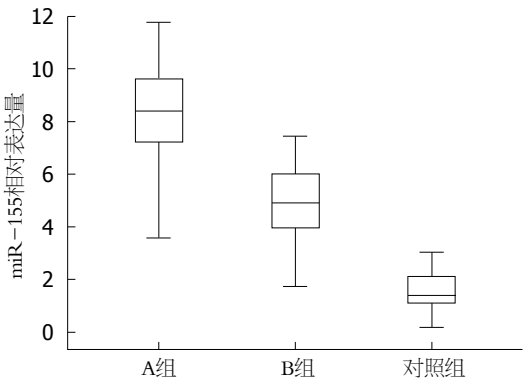


图 1 不同组患者血清miR-155的表达水平. A组: 中/重度急性胰腺炎组; B组: 轻度急性胰腺炎组.

2 结果

2.1 *不同组别血清中miR-155的表达水平* A组为8.09±2.28, B组为4.94±1.41, 对照组为1.58±0.81, A组、B组miR-155相对表达量均高于对照组, 且A组miR-155相对表达量高于B组($P<0.05$, 图1).

2.2 *血清miR-155水平与AP患者临床特征的关系* miR-155与性别、年龄无相关性($P>0.05$), 与MCTSI评分、BISAP评分、Ranson评分, APACHE Ⅱ评分有相关性($P<0.05$, 表1).

2.3 *血清miR-155在AP诊断中的价值* ROC曲线下面积0.882(0.7<AUC≤0.9), 预测AP的最佳miR-155浓度截断值为3.55(灵敏度92.5%, 特异度85.7%)(图2).

3 讨论

miRNA是一类内源性的非蛋白编码的小分子RNA, 在细胞的增殖、分化、激素水平的调节等过程中起重要作用, 通过调节基因的表达进而影响多种疾病的发生发展, 在肿瘤组织、外周血、胸腹水、尿液、唾液等体液中均可特异性表达[11-14]. 近年来, miRNA在炎症性疾病中的作用逐渐凸显, 参与了多种病理生理过程[15-17], 其中miR-155是一种多功能的miRNA, 已被证明其具有参与细胞因子的产生、炎症介导、抗原提呈、细胞的增殖分化及凋亡等作用[18-21], 在介导和炎症反应相关的基因调节过程发挥着重要作用.

AP由于病情发展凶险、病死率高、发病机制复杂, 关于其机制的研究一直是国内外学者的研究热点, 至今仍存在较大争议, 其中包

创新盘点
本文通过对AP患者及正常人群血清miR-155相对表达量的检测, 分析其与AP临床特征的相关性, 评估了血清miR-155作为胰腺炎分子标志物的诊断效能.

应用要点
本研究采用RT-qPCR技术检测AP患者及健康者血清中miR-155表达水平, 研究结果表明miR-155可能是AP患者的血清标志物, 且对AP严重程度有一定的预测作用.

名词解释
BISAP评分: 2008年Wu等提出了一个新的预后评估系统-BISAP评分, 共包括血尿素氮、精神神经状态异常、全身炎症反应综合征、年龄、胸腔积液等5项指标, 能较好的预测急性胰腺炎预后.

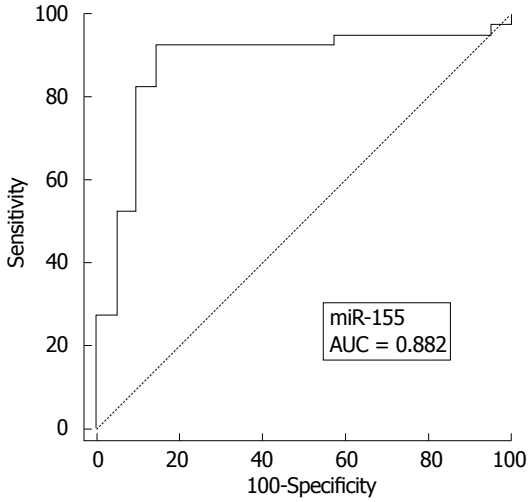


图 2 血清miR-155诊断AP的ROC曲线分析. AP: 急性胰腺炎; AUC: 曲线下面积.

表 1 血清miR-155表达水平与AP患者临床特征的关系

临床特征	*n*	miR-151(△△CT)	*P*值
性别			0.154
男	32	6.35 ± 1.63	
女	28	6.48 ± 1.24	
年龄(岁)			0.399
>50	26	5.82 ± 1.63	
<50	34	6.86 ± 1.12	
MCTSI评分(分)			0.000
<4	37	4.81 ± 1.37	
≥4	23	9.02 ± 1.24	
BISAP评分(分)			0.013
<3	47	5.35 ± 1.24	
≥3	13	7.42 ± 0.98	
Ranson评分(分)			0.002
<3	26	5.05 ± 1.16	
≥3	34	8.62 ± 1.26	
APACHE Ⅱ评分(分)			0.000
<8	44	4.12 ± 1.31	
≥8	16	7.89 ± 1.11	

MCTSI: CT严重指数; BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; APACHE Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分Ⅱ; AP: 急性胰腺炎.

括“胰酶自身消化学说”、“白细胞过度激活学说”、“肠道屏障破坏学说”、“细胞凋亡学说”等. Tian等[11]对AP的肠黏膜屏障功能障碍进行研究时发现, 小肠上皮细胞连接复合体(apical junctional complex, AJC)是维持肠黏膜屏障功能稳定的重要因素, miR-155过表达时, 其所翻译的紧密连接蛋白ZO-1和E-钙黏附蛋白水平明显下降, 导致肠道屏障功能破坏, 因此, miR-155在AP发病机制及病情的发展中的可能发挥重要的作用.

本研究采用RT-qPCR技术检测AP患者及健康者血清中miR-155表达水平, 发现miR-155在AP患者血清中相对表达量高于正常对照组, 且MASP和SAP血清中相对表达量高于MAP组. 这与上诉结论一致, 进一步证实miR-155可能参与AP的发生发展、调控炎症反应, 在AP患者中特异性表达. 本实验结果中miR-155与MCTSI评分、BISAP评分、Ranson评分、APACHEII评分有相关性, 而与年龄、性别无相关性, miR-155的ROC曲线下面积0.882, 预测AP的最佳miR-155浓度截断值为3.55(灵敏度92.5%, 特异度85.7%). 进一步证明, miR-155可能作为AP新的诊断标志物, 且在AP严重程度的判断上起一定作用. 但由于miR-155在染色体上的定位尚不明确, 因此有可能导致表达的性别差异, 另外鉴于患者入院时间、样本采集时间、发病原因及诊疗经过的不同可能对miR-155的相对表达量及各项评分的测定有一定的影响, 均可能导致结果偏差, 不一定能代表总体水平, 因此需要进一步扩大样本量进一步深入研究.

由于临床获取胰腺组织较困难, 本研究并未对胰腺组织miR-155的表达情况进行检测和分析, 而且其在预测AP中的作用还需与患者临床生化指标、并发症、死亡率、微创引流率、住院时间等直接临床证据比较, 进一步证实其临床价值及意义. 因此, 证明miR-155在AP发病机制中的具体作用及其临床价值, 还需要进一步的实验及探讨.

提高AP早期诊断水平仍然是一个紧迫而困难的问题, miRNA在体液中的稳定表达尤其是在外周血中的稳定表达, 为检测提供了更多的方便, 也为临床实际应用提供了更大的可能性, 在AP的早期诊断、治疗及机制研究中具有重要前景[22,23]. 深入研究miR-155在AP中的机制及临床价值, 可能为AP的诊断和治疗提供新的思路, 有助于从转录后层面提高AP的诊断水平, 改善AP的治疗效果及预后.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS.

Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
3 Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, Petersen BT, Baron TH, Farnell MB, Sarr MG. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 710-715 [PMID: 19262525 DOI: 10.1038/ajg.2008.77]
4 吴金雁, 金士毛, 王小云, 孙辉. 急性胰腺炎相关microRNA研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 386-388
5 Gu SX, Li X, Hamilton JL, Chee A, Kc R, Chen D, An HS, Kim JS, Oh CD, Ma YZ, van Wijnen AJ, Im HJ. MicroRNA-146a reduces IL-1 dependent inflammatory responses in the intervertebral disc. *Gene* 2015; 555: 80-87 [PMID: 25311550 DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.024]
6 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)-β-induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF-β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]
7 Hermansen SK, Kristensen BW. MicroRNA biomarkers in glioblastoma. *J Neurooncol* 2013; 114: 13-23 [PMID: 23700324 DOI: 10.1007/s11060-013-1155-x]
8 Qin T, Fu Q, Pan YF, Liu CJ, Wang YZ, Hu MX, Tang Q, Zhang HW. Expressions of miR-22 and miR-135a in acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 225-233 [PMID: 24710937 DOI: 10.1007/s11596-014-1263-7]
9 Blenkiron C, Askelund KJ, Shanbhag ST, Chakraborty M, Petrov MS, Delahunt B, Windsor JA, Phillips AR. MicroRNAs in mesenteric lymph and plasma during acute pancreatitis. *Ann Surg* 2014; 260: 341-347 [PMID: 24509209 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000447]
10 Usborne AL, Smith AT, Engle SK, Watson DE, Sullivan JM, Walgren JL. Biomarkers of exocrine pancreatic injury in 2 rat acute pancreatitis models. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 195-203 [PMID: 24285669 DOI: 10.1177/0192623313512030]
11 Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8282-8291 [PMID: 24363519 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8282]
12 Brennecke J, Cohen SM. Towards a complete description of the microRNA complement of animal genomes. Genome *Biol 2003; 4: 228 [PMID:* 12952528]
13 Dehwah MA, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity. *J Genet Genomics* 2012; 39: 11-18 [PMID: 22293113 DOI: 10.1016/j.jgg.2011.11.007]
14 An F, Zhan Q, Xia M, Jiang L, Lu G, Huang M, Guo J, Liu S. From moderately severe to severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: circulating miRNAs play role as potential biomarkers. *PLoS One* 2014; 9: e111058 [PMID: 25365448 DOI: 10.1371/journal.pone.0111058]
15 Georgantas RW, Streicher K, Greenberg SA, Greenlees LM, Zhu W, Brohawn PZ, Higgs BW, Czapiga M, Morehouse CA, Amato A, Richman L, Jallal B, Yao Y, Ranade K. Inhibition of myogenic microRNAs 1, 133, and 206 by inflammatory cytokines links inflammation and muscle degeneration in adult inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1022-1033 [PMID: 24757153 DOI: 10.1002/art.38292]
16 Abdellatif M. Differential expression of microRNAs in different disease states. *Circ Res* 2012; 110: 638-650 [PMID: 22343558 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247437]
17 Min M, Peng L, Yang Y, Guo M, Wang W, Sun G. MicroRNA-155 is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis by targeting FOXO3a. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 652-659 [PMID: 24583476 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000009]
18 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814]
19 Ma X, Conklin DJ, Li F, Dai Z, Hua X, Li Y, Xu-Monette ZY, Young KH, Xiong W, Wysoczynski M, Sithu SD, Srivastava S, Bhatnagar A, Li Y. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7151 [PMID: 25990308 DOI: 10.1038/ncomms8151]
20 Devier DJ, Lovera JF, Lukiw WJ. Increase in NF-κB-sensitive miRNA-146a and miRNA-155 in multiple sclerosis (MS) and pro-inflammatory neurodegeneration. *Front Mol Neurosci* 2015; 8: 5 [PMID: 25784854 DOI: 10.3389/fnmol.2015.00005]
21 Song J, Lee JE. miR-155 is involved in Alzheimer's disease by regulating T lymphocyte function. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 61 [PMID: 25983691 DOI: 10.3389/fnagi.2015.00061]
22 Zhang J, Ren J, Chen H, Geng Q. Inflammation induced-endothelial cells release angiogenesis associated-microRNAs into circulation by microparticles. *Chin Med J* (Engl) 2014; 127: 2212-2217 [PMID: 24931230]
23 Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 15-26 [PMID: 23726263 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.011]

同行评价

本文具有一定的科学性和创新性，对临床有较好的应用与指导价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3940

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3940-3944
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

行为干预对老年功能性消化不良的临床疗效评价

刘晓辉

背景资料
老年人由于其生理性衰退, 脾胃运化功能减弱, 易出现负性不良情绪, 另外缺乏运动, 所以容易发生功能性消化不良(functional dyspepsia, FD), 且患病率高、呈持续性或反复发作、迁延不愈, 给患者带来痛苦和烦恼, 进一步加重负性情绪, 严重降低生活质量.

同行评议者
甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

刘晓辉, 海洋石油总医院社区科 天津市 300450
刘晓辉, 副主任医师, 主要从事全科医学的科研、临床以及管理工作.
作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作均由刘晓辉完成.
通讯作者: 刘晓辉, 副主任医师, 300450, 天津市塘沽区渤海石油路10号, 海洋石油总医院社区科. liuxh_1995@sina.com
电话: 022-66916503
收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-07-27
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Clinical effects of behavioral interventions in elderly patients with functional dyspepsia

Xiao-Hui Liu

Xiao-Hui Liu, Department of Community, China National Offshore Oil Corporation General Hospital, Tianjin 300450, China
Correspondence to: Xiao-Hui Liu, Associate Chief Physician, Department of Community, China National Offshore Oil Corporation General Hospital, 10 Bohai Shiyou Road, Tanggu District, Tianjin 300450, China. liuxh_1995@sina.com
Received: 2015-06-25 Revised: 2015-07-27
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of behavior interventions in elderly patients with functional dyspepsia.

METHODS: Two hundred and twenty elderly patients with functional dyspepsia treated at China National Offshore Oil Corporation General Hospital were randomly divided into a control group and a study group, with 110 cases in each group. In the control group, all of the patients received oral domperidone 10 mg three times a day and Yueju Baohe pill 6 g twice a day. In the study group, all of the patients received psychological, diet and exercise behavior interventions on the basis of the treatments in the control group. The treatments lasted 2 mo. The improvement of clinical symptoms, symptom score and adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (91.8% *vs* 80.0%, χ^2 = 6.346, P < 0.05). The total effective rate with regard to symptom score was also significantly higher in the study group than in the control group (93.6% *vs* 82.7%, χ^2 = 6.281, P < 0.05). After treatment, the symptoms score in the study group dropped more significantly than that in the control group (t = 3.763, 5.436, and 3.858, P < 0.05 for all).

CONCLUSION: Behavior intervention can significantly improve the therapeutic effect on functional dyspepsia in elderly patients, and it can greatly improve the patients' quality of life and health level.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Behavior intervention; Functional dyspepsia; Clinical effects; Domperidone; Yueju Baohe pill

Liu XH. Clinical effects of behavioral interventions in elderly patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3940-3944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3940.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3940

摘要

目的: 评价行为干预对老年功能性消化不良(aged functional dyspepsia, AFD)的临床疗效.

方法: 选择海洋石油总医院社区科门诊中已经明确诊断的AFD患者220例, 随机分为多潘立酮+越鞠保和丸对照组及多潘立酮+越鞠保和丸+行为干预治疗组, 每组110例. 对照组口服多潘立酮10 mg, 3次/d, 越鞠保和丸6 g, 2次/d; 治疗组在对照组的基础上, 采取心理、饮食及运动等行为干预. 两组均治疗2 mo, 治疗期间观察临床症状的改善情况、症状积分情况以及不良反应.

结果: 治疗组和对照组的临床总有效率分别为91.8%、80.0%(χ^2 = 6.346, P<0.05); 治疗组和对照组的症状积分总有效率分别为93.6%、82.7%(χ^2 = 6.281, P<0.05); 治疗后治疗组的症状积分较对照组显著下降(t值分别为3.763、5.436、3.858, P<0.05).

结论: 行为干预能够显著提高药物治疗AFD的临床效果, 大大提高患者的生活质量和健康水平, 为AFD的快速康复提供了广阔的前景, 为延年益寿创造了先决条件.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 行为干预; 功能性消化不良; 临床疗效; 多潘立酮; 越鞠保和丸

核心提示: 本文在使用常规方式治疗老年功能性消化不良(aged functional dyspepsia, AFD)的基础上运用行为干预疗法, 可以提高临床总有效率, 改善临床症状, 可为AFD的治疗提供新的方法.

刘晓辉. 行为干预对老年功能性消化不良的临床疗效评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3940-3944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3940.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3940

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的一组以上腹胀痛不适、早饱、餐后腹胀、嗳气、恶心、呕吐、习惯性便秘以及习惯性腹泻等消化道多种症状为主诉的症候群, 持续性或反复性发作, 病因复杂, 患病率高. 流行病学调查结果表明, FD良在人类中广泛存在, 患病率可达40%[1]. 精神心理因素既是老年功能性消化不良(aged functional dyspepsia, AFD)的主要发病原因之一, 又是导致AFD病情加重和迁延不愈的主要因素, 而病情本身也会导致患者精神心理的改变, 严重影响他们的身心健康. 为更有效的提高AFD的治疗效果, 评价行为干预对AFD的临床疗效, 本研究采取行为干预联合口服药物的治疗方法, 取得了显著的疗效, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-01在天津市塘沽区海洋石油总医院社区科门诊中已经明确诊断的、除外了消化道器质性疾病的、且符合国际疾病分类(ICD_{10})的AFD患者220例, 随机分为多潘立酮+越鞠保和丸+行为干预治疗组和多潘立酮+越鞠保和丸对照组, 每组各110例. 所有患者年龄均为60-80岁, 平均70.0岁±9.2岁, 其中男性113例, 女性107例. 治疗组男性58例、女性52例、平均年龄70.5岁±9.5岁, 对照组男性56例、女性54例、平均年龄70.2岁±9.3岁. 所有患者均有不同程度的胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状. 两组在性别、年龄、症状的轻重、症状积分以及不健康的日常饮食生活行为习惯等方面相比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断标准: 内科学第六版本科教科书的FD诊断标准[2]: (1)上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、恶心、呕吐等上腹不适症状, 部分患者具有习惯性便秘和/或习惯性腹泻症状, 至少持续4 wk或在12 mo中累积超过12 wk; (2)胃镜检查未发现胃及十二指肠溃疡、糜烂、肿瘤等器质性病变, 未发现食管炎; (3)结肠镜检查除外结肠及直肠等肠道内疾病; (4)实验室、B超、X线检查排除肝胆胰疾病; (5)无高血压、糖尿病、肾脏病、结缔组织病及精神病; (6)无腹部手术史. 多潘立酮: 国药准字号H10910003, 西安杨森制药有限公司生产, 10 mg/片, 30片/盒; 越鞠保和丸: 国药准字号Z12020459, 天津中新药业集团有限公司乐仁堂制药厂生产, 6 g/袋, 12袋/盒.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 多潘立酮+越鞠保和丸对照组口服多潘立酮10 mg, 3次/d, 另外口服越鞠保和丸6 g/次, 2次/d. 多潘立酮+越鞠保和丸+行为干预治疗组在对照组治疗的基础上, 同时采取心理、饮食、运动等行为干预. 两组均治疗2 mo,

研发前沿

老年功能性消化不良(aged functional dyspepsia, AFD)的治疗是该研究领域中的热点, 其重点和难点则是从现代的生物-心理-社会医学模式考虑, 结合现代医学综合治疗, 包括行为干预、药物治疗、中医理疗等, 行为干预已经成为了基层全科医生亟待研究的问题.

相关报道

郭璇等研究的亮点是通过脑肠肽胆囊收缩素、5-羟色胺的检测巧妙地运用中西医结合完成了FD的治疗研究, 达到了预期的目的. 杨云英等研究的亮点则是通过廉价的、患者容易接受的整体护理干预提高了患者的生活质量.

创新盘点
本文从基层全科医学的角度研究了行为干预对AFD的临床效果, 从心理干预到饮食及运动的指导都是从现代的生物-心理-社会医学模式考虑, 详细、全面、贴心、关心、温馨, 对治疗效果起到了事半功倍的作用, 取得了显著的社会效益.

治疗期间观察临床症状的改善情况、症状积分情况以及不良反应, 并通过自行设计的问卷调查, 了解患者的日常饮食、生活行为习惯改善情况.

1.2.2 *行为干预方案*: 心理干预: (1)详细、耐心向患者解释FD的发病原因、诱发因素等相关知识, 让患者充分了解自己的病情以及处理方法, 指出焦虑等精神因素产生的原因及不利影响, 并指导患者学会自我减压, 如深呼吸等, 保持乐观的心情, 避免不必要的忧虑; (2)建立与患者进行感情交流的渠道, 主动与患者接触. 根据五行相互制约的关系, 采用一种情志去纠正相应所胜的情志, 并有效地调节由这种情绪产生的疾病, 从而达到治疗目的. 用言语或行为解除患者疑虑, 使患者通达致病和愈病之理, 使其坚持对病态心理作自我抑制, 而达到治愈之目的; (3)鼓励、支持患者, 提高患者战胜疾病的勇气和信心, 同时取得家属的配合, 充分调动社会支持系统.

饮食干预: (1)合理安排饮食, 防止暴饮暴食或进食无规律, 以免增加胃肠道负担, 加重症状; (2)远离有刺激性的烟酒、浓茶、咖啡、辛辣食物等, 避免煎、炸、肥腻等高脂肪以及巧克力、咖啡、茶等食物, 要以清淡、易消化的食物为主, 选择细软、营养丰富、易于吸收的食物, 烹调方法可以炆、炖、煮为主, 如粥、面或汤粉、鱼、豆腐、蒸水蛋、碎肉、去皮之水果等, 进食后不宜立刻躺下休息; (3)不要吃得过饱(以七分饱为宜), 要少食多餐, 进食时要细嚼慢咽; (4)晚上睡觉之前可以喝些温牛奶, 以促进睡眠; (5)生活要有规律, 起居有序.

运动干预: 引导患者参加一些切实可行的体育锻炼, 如慢走、读书、下棋、打太极拳等, 运动的项目、强度和时间需要根据自身的情况而定, 要循序渐进[3-5].

应用要点
本研究在实际应用中的最大价值是医疗费用低廉、效果显著、深得民心, 大大提高了社会效益, 对基层全科医生在临床工作中起到了积极的指导作用和意义, 在该类疾病以及其他慢性非传染性疾病的管理中具有广阔的应用前景.

1.2.3 *疗效评定*: 疗效评定采用单盲法. 临床效果评定标准: 参照李战华[6]研究评定标准; 显效: 临床症状及体征大部分或完全消失; 有效: 临床症状及体征稍有减轻; 无效: 临床症状及体征未见改善, 甚至加重; 总有效率= [(显效+有效)/110]×100%. 症状积分疗效评定标准: (1)症状积分评定: 按照症状的轻重分为0分、1分、2分、3分4个级别. 0分 = 无症状; 1分 = 轻度症状(有轻度感觉, 但很不明显, 患者不注意时可以忘掉); 2分 = 中度症状(症状持续且较重, 但不影响日常活动); 3分 = 重度症状(症状严重, 并且影响日常活动); (2)症状积分疗效评定: 显效: 症状消失或降低2分. 有效: 降低1分. 无效: 症状无变化或加重. 总有效率 = [(显效+有效)/110]×100%.

统计学处理 采用SPSS10.0进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 比较采用t检验, 计数资料比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *临床疗效* 两组患者治疗过程中均未出现任何不良反应, 治疗组显效86例(78.2%), 有效15例(13.6%), 总有效101例(91.8%). 对照组显效69例(62.7%), 有效19例(17.3%), 总有效88例(80.0%). 两组总有效率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.346$, $P<0.05$).

2.2 *症状积分疗效* 治疗组显效91例(82.7%), 有效12例(10.9%), 总有效103例(93.6%). 对照组显效64例(58.2%), 有效27例(24.5%), 总有效91例(82.7%). 两组症状积分总有效率比较, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.281$, $P<0.05$).

2.3 *两组治疗前后症状积分的比较* 治疗前两组的胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组在治疗前后胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状积分比较, 差异具有统计学意义(t值分别为6.084、6.682、6.591, $P<0.05$); 治疗组在治疗前后胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状积分比较, 差异具有统计学意义(t值分别为10.079、11.450、10.049, $P<0.05$); 治疗后治疗组的胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状积分较对照组显著下降(t值分别为3.763、5.436、3.858, $P<0.05$)(表1).

3 讨论

AFD是由多种病因引起的诸多病理生理异常的一组症候群, 上消化道动力学改变是其重要病因之一. 祖国医学将FD归于“胃脘痛”、“痞满”、“腹胀”等范畴. 往往会给老年患者带来痛苦和烦恼, 严重影响他们的日常生活和心理状态. 因此, AFD需要引起全科医学界的高度重视, 以促进老年患者的身心健康, 提高生活质量, 延年益寿.

FD是常见的身心性、胃肠动力性常见病[7]. 现代医学治疗多以促胃动力药为主, 多潘

表 1　治疗组和对照组治疗前后症状积分的比较 (n = 110, mean ± SD, 分)

分组	胃脘痛	胃脘饱胀	嗳气
治疗组			
治疗前	2.02 ± 0.67	2.24 ± 0.69	2.19 ± 0.77
治疗后	1.13 ± 0.64[ac]	1.19 ± 0.67[ac]	1.16 ± 0.75[ac]
对照组			
治疗前	2.01 ± 0.68	2.26 ± 0.67	2.18 ± 0.73
治疗后	1.46 ± 0.66[a]	1.67 ± 0.64[a]	1.54 ± 0.71[a]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后.

名词解释

功能性消化不良: 临床常见的一组以上腹胀痛不适、早饱、餐后腹胀、嗳气、恶心、呕吐、习惯性便秘以及习惯性腹泻等消化道多种症状为主诉的症候群, 持续性或反复性发作, 病因复杂, 患病率高, 祖国医学将其归于“胃脘痛”、“痞满”、“腹胀”等范畴.

立酮作为一种促胃动力药, 能增加消化系的动力早已得到临床认. 焦虑和抑郁情绪可使丘脑下部功能紊乱, 导致胃肠腺体分泌减少、蠕动减弱以及消化系血流改变, 从而出现消化不良. FD患者、尤其老年患者普遍存在着不同程度的焦虑和抑郁等不良情绪, 焦虑和抑郁评分显著高于我国正常人群水平, 且症状程度与评分数呈正相关, 精神因素主要使胃对物理或化学刺激的敏感性增强, 处于高敏状态, 情绪障碍可导致血浆胃动素显著下降、胃动力障碍更加明显、胃排空更加缓慢[8-13]. 此外, 消化道功能性疾病的临床表现可能在不同程度上是焦虑和抑郁的躯体化表现, 而这些躯体化症状又加重患者不良的精神状态, 二者在发病过程中互相联系, 互为因果. 精神心理因素被认为可能是FD的重要调节因子, 并可能最终影响临床预后[14].

中医认为, FD的发病与情志、饮食、忧思过度等多种因素有关, 可以出现多种病理机制, 主要机制是胃的受纳、腐熟功能障碍、通降失和、气机失调. 姜开妍等[15]研究认为, 在FD中应重视精神心理等因素, 其病机多为肝郁脾虚以及肝胃不和, 其中肝郁气滞是关键. 中医情志护理可以明显改善FD肝郁脾虚证患者的临床症状[16]. 老年人由于其生理性衰退, 脾胃运化功能减弱, 加上饮食过度, 恣啖酒肉、油腻, 所以容易发生AFD病症, 亦即《内经》所谓“饮食自倍, 肠胃乃伤”之理[17]. 越鞠保和丸源于《杂病源流犀烛》, 方中香附、木香具有行气解郁的作用, 当归、川芎具有活血化瘀的作用, 栀子、连翘、黄连具有清热泻火的作用, 苍术、白术、枳实、半夏、陈皮、茯苓具有理气化痰和祛湿运脾的作用, 神曲、山楂、莱菔子具有消食导滞的作用, 诸药合用, 则诸郁随之而解, 气机升降复常, 脾胃运化复常. 此外, 越鞠保和丸具有抗抑郁的作用, 可以通过改善患者的心理抑郁状态而达到治疗、甚至治愈AFD的目的. 有研究报道[18], 越鞠保和丸治疗轻、中度抑郁症疗效肯定, 不良反应少, 患者服药耐受性好、依从性高, 适合临床应用.

现代医学模式正从传统生物医学向生物-心理-社会医学转变. 紧张的生活、焦虑不安的情绪以及各种压力, 会严重影响胃肠肌肉收缩, 从而吸收能力也会变弱, 影响胃的功能, 扰乱胃的运作. 心理干预能够有效提高患者对AFD的认识,帮助患者消除焦虑及抑郁等负性情绪, 显著缓解和改善抑郁症状及躯体症状, 有效阻断病情的恶性循环, 促进胃肠蠕动, 提高胃动力, 增加消化功能, 从而显著改善他们的身心健康水平和生活质量, 在药物治疗的基础上配合心理干预有助于达到治愈疾病的功效[19-21].

此外, 西医认为, 进食时精神不集中、暴饮暴食、饮食不当、吸烟饮酒、缺乏运动等不健康的日常饮食生活行为方式[22]均会影响胃的功能, 扰乱胃的运作, 从而导致FD, 与中医理论的病机相吻合. 老年人的胃肠消化功能原本就较弱, 所以饮食干预和运动干预也是AFD治疗的关键. 饮食干预和运动干预能够显著改变患者不健康的日常饮食生活行为方式, 有助于保护胃肠黏膜, 减轻胃肠的负担, 促进胃动力. 从中医的角度来说, 饮食和运动干预能够使气机升降复常和脾胃运化复常. 心理、饮食及运动等整体护理干预能够显著改善患者的不良情绪及临床症状, 从而提高生活质量[23-25].

本研究中, 虽然治疗组和对照组在治疗前后胃脘痛、胃脘饱胀以及嗳气等症状积分均明显下降, 但是, 治疗组较对照组下降更为显著(P<0.05), 并且, 治疗组的症状积分总

同行评价

该研究设计合理, 行为干预方案全面、细致, 效果显著, 论文写作文笔流畅, 论证清楚, 对临床、尤其对基层全科医生诊疗工作具有一定的指导意义.

有效率以及临床总有效率较对照组显著提高(P<0.05), 研究结果进一步表明, 行为干预能够显著提高药物治疗AFD的临床效果.

总之, 行为干预能够显著提高药物治疗AFD的临床效果, 大大提高患者的生活质量和健康水平, 为AFD的快速康复提供了广阔的前景, 为延年益寿创造了先决条件.

4 参考文献

1 江家赞, 程宏辉. 中西医结合治疗功能性消化不良的临床研究. 四川中医 2006; 24: 62-63
2 叶任高. 内科学. 第六版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 421-422
3 李宏. 心理干预配合药物治疗功能性消化不良疗效观察. 实用医院临床杂志 2010; 7: 129-130
4 程伟. 行为干预对功能性消化不良患者症状改善的影响. 中国实用护理杂志 2012; 28: 17-18
5 赵毅, 陈海花, 滑霏. 功能性消化不良的治疗与护理研究进展. 中华现代护理杂志 2010; 16: 487-489
6 李战华. 中西医结合治疗功能性消化不良的疗效观察. 实用临床医学 2011; 12: 16-18
7 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 570-576
8 田虹, 周汉建, 戈兰. 功能性消化不良患者焦虑和抑郁调查分析. 广东医学 1999; 20: 859-861
9 海晶美, 王垂杰, 李玉锋. 功能性消化不良与焦虑、抑郁关系的调查分析. 甘肃中医学院学报 2010; 27: 32-33
10 樊力红, 林真真, 梁普莹. 功能性消化不良患者抑郁焦虑状态分析. 中国实用医刊 2013; 40: 42-43
11 刘燕, 王春艳, 刘敏, 高红艳, 王宜. 功能性消化不良患者焦虑抑郁情绪现状和影响因素调查研究. 河北医学 2013; 19: 988-989
12 陈春凤, 钦丹萍, 梁哲浩, 高静芳. 30例伴抑郁焦虑功能性消化不良患者胃动力改变分析. 浙江中医药大学学报 2010; 34: 703-704
13 罗晓华, 马宇, 姚反修. 老年功能性消化不良的SAS. SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 676-679
14 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
15 姜开妍, 任路, 邓雪, 孙剑端, 付沈康, 李静. 试论功能性消化不良与肝郁相关性. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 91-93
16 郭璇, 颜丽花, 李田田, 王小娟, 徐寅, 谭华梁, 彭丽, 刘芸. 中医护理对功能性消化不良肝郁脾虚证脑肠肽CCK、5-HP的影响. 实用中西医结合临床 2015; 15: 82-84
17 山东中医学院, 河北医学院. 黄帝内经素问校释. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 562-563
18 潘洪峰, 董湘玉, 刘瑶, 许建阳, 曾强, 梁佳. 鞠保和丸治疗轻中度抑郁症的临床疗效观察. 时珍国医国药 2008; 19: 887-889
19 陈小欢, 吴志华. 心理护理干预对功能性消化不良患者负性情绪的影响及效果分析. 临床医学工程 2015; 22: 91-92
20 吴琼瑛, 李红梅. 护理干预联合帕罗西汀对功能性消化不良患者生存质量及负性情绪的影响. 河北医学 2014; 20: 1541-1544
21 范修云. 心理干预后功能性消化不良伴抑郁患者的胃动力变化. 中国临床康复 2006; 10: 22-24
22 仝甲钊, 曲波, 王蓓蓓, 白梅. 功能性消化不良的发病机制. 世界华人消化杂志 2013; 21: 785-790
23 肖永红. 整体护理干预对功能性消化不良的临床价值分析. 当代医学 2015; 21: 101-102
24 杨云英, 全小明, 朱爱利, 饶秀珍, 古彩红. 整体护理干预对功能性消化不良患者生存质量的影响分析. 广州中医药大学学报 2013; 30: 23-25
25 刘德琴. 心理、生活、饮食、拔罐、按摩联合运动指导干预功能性消化不良60例临床观察. 实用中医内科杂志 2015; 29: 38-40

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3945

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3945-3949
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

炎症性肠病患者生活质量与焦虑抑郁的相关性

陈凌华, 黄雪竹, 赵 慧, 林 英, 李 凤, 陈福敏

陈凌华, 黄雪竹, 赵慧, 林英, 李凤, 陈福敏, 川北医学院第二临床医学院 四川省南充市中心医院门诊部 四川省南充市 637000
陈凌华, 副主任护师, 主要从事儿童保健、消化系统疾病的临床研究.
作者贡献分布: 课题由陈凌华与黄雪竹设计; 研究过程由陈凌华、黄雪竹及赵慧完成; 数据分析由陈凌华、林英、李凤及陈福敏完成; 本论文写作由陈凌华完成.
通讯作者: 陈凌华, 副主任护师, 637000, 四川省南充市人民南路97号, 川北医学院第二临床医学院, 四川省南充市中心医院门诊部. 295618826@qq.com
电话: 0817-2258640
收稿日期: 2015-06-30 修回日期: 2015-07-28
接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Correlation between anxiety/depression and quality of life in patients with inflammatory bowel disease

Ling-Hua Chen, Xue-Zhu Huang, Hui Zhao, Ying Lin, Feng Li, Fu-Min Chen

Ling-Hua Chen, Xue-Zhu Huang, Hui Zhao, Ying Lin, Feng Li, Fu-Min Chen, the Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College; Outpatient Department, Central Hospital of Nanchong, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Ling-Hua Chen, Associate Chief Nurse, the Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College; Outpatient Department, Central Hospital of Nanchong, 97 Renmin South Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 295618826@qq.com
Received: 2015-06-30 Revised: 2015-07-28
Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To explore the influence of psychological factors on the quality of life in patients with inflammatory bowel disease (IBD) by analyzing the correlation between anxiety/depression and quality of life.

METHODS: One hundred patients with IBD and 100 healthy volunteers were included. The Self-rating Anxiety Scale, Self-rating Depression Scale, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), and Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) were used for evaluation of anxiety, depression, and quality of life. Statistical analysis was then performed to evaluate the correlation between anxiety/depression and quality of life.

RESULTS: IBDQ score and IBD SF-36 quality of life score were significantly lower in IBD patients than in healthy people (P = 0.000, 0.003). Anxiety and depression scores were significantly higher in IBD patients than in healthy people (P = 0.006, 0.004). There was a negative correlation between anxiety/depression and quality of life in IBD patients (P < 0.05).

CONCLUSION: The quality of life of patients with IBD decreases with the increase of anxiety and depression. In order to improve the quality of life of patients, it is necessary to conduct psychological assessment and give psychological intervention and/or anti-anxiety drug treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Depression; Anxiety; Quality of life

Chen LH, Huang XZ, Zhao H, Lin Y, Li F, Chen FM. Correlation between anxiety/depression and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3945-3949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3945.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3945

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 发病率高, 治愈率低, 焦虑、抑郁情绪可影响患者的生活质量, 并引起IBD病情恶化, 研究者通过研究证实焦虑抑郁与生活质量的存在负相关, 对患者进行心理测评, 根据心理状态情况进行适当的心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗, 能够提高治疗效果和生活质量.

同行评议者
李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

研发前沿
本研究中重点探讨IBD与焦虑抑郁的相关性, 从而进一步说明心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗对提高患者治疗效果和生活质量的可行性.

摘要

目的: 探讨炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的精神心理因素对其生活质量的影响, 以及焦虑抑郁与其生活质量之间是否存在相关性.

方法: 收集IBD患者、健康人群各100例, 采用焦虑自评量表、抑郁自评量表与IBD生活质量量表(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)、生活质量量表(Medical Outcomes Study Short Form 36 Scales, SF-36)进行心理测评, 焦虑抑郁、生活质量与健康人群比较, 根据积分变化进行统计学分析, 比较IBD患者的焦虑抑郁状态对生活质量的影响.

结果: IBD患者IBDQ积分下降; IBD患者SF-36生活质量积分低于健康人群, 两组比较(P = 0.000、P = 0.003); 焦虑、抑郁自评积分高于健康人群(P = 0.006、P = 0.004); IBD患者的焦虑抑郁状态与其生活质量之间比较存在着负相关关系(P<0.05). 焦虑、抑郁水平越高, 患者的生存质量越低.

结论: IBD患者的生活质量会随着焦虑及抑郁状态的加重而下降, 为了提高患者的生活质量, 我们有必要对患者进行心理测评, 根据心理状态情况进行适当的心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗, 提高治疗效果和生活质量.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 抑郁; 焦虑; 生活质量

核心提示: 炎症性肠病患者焦虑、抑郁发生率高于正常人群, 精神心理因素对其诊疗、生活质量有重要影响. 生活质量随着焦虑及抑郁状态的加重而下降, 临床实践中关注患者的心理状态, 对有焦虑、抑郁的患者给予适当的心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗, 提高了治疗效果和生活质量, 值得临床推广应用.

陈凌华, 黄雪竹, 赵慧, 林英, 李凤, 陈福敏. 炎症性肠病患者生活质量与焦虑抑郁的相关性. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3945-3949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3945.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3945

相关报道
IBD的治疗目的不仅在于治愈疾病, 也包括充分地缓解症状, 改善生活质量及负性情绪, 而生活质量与焦虑抑郁的相关性报道较少.

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一慢性病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 病程迁延, 难以治愈, 并发症多[1]. 该病病因未明, 患者的发病年龄多在30岁以下, 很多患者都有多次反复住院的经历, 而这些易使患者对疾病产生强烈的不确定感, 对治疗失去信心, 甚至产生绝望、悲观的消极情绪[2]. 近年随着我国经济的快速发展和饮食习惯的改变, IBD发病率急剧增高已引起国内的重视[3], 对这一群体的生存质量和影响因素的研究就突显出其重要意义. Mittermaier等[4]对60例IBD患者进行为期18 mo的追踪调查发现: 焦虑、抑郁情绪可影响患者的健康生存质量, 并引起IBD病情恶化. 治疗IBD的目的不仅在于治愈疾病, 也包括充分地缓解症状, 改善生活质量及负性情绪. 疾病与生活质量之间的关系我们通过IBD专属生活质量量表(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)、生活质量量表(Medical Outcomes Study Short Form 36 Scales, SF-36)、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评价后进行统计学分析, 探讨三者之间是否存在相关关系, 以便为患者提高生活质量, 为临床治疗和护理提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 采用便利抽样, 抽取南充市中心医院消化科(门诊、住院部) 2012-07/2014-07就诊的IBD患者100例. 纳入标准: (1)符合根据济南第七次全国消化疾病学术大会诊断标准[5]; (2)确诊6 mo以上; (3)男50例, 女50例, 其中UC患者51例, CD患者49例; (4)年龄20-67岁(36岁±7.16岁); (5)均具有小学及以上文化程度; (6)取得患者同意并签署知情同意书. 排除标准: (1)无其他疾病; (2)无妊娠和近期使用过抗焦虑、抑郁药物患者; (3)无认知行为障碍者排除其他疾病. 对照组对象为同一时间段在南充市中心医院体检的健康连续人群, 其余条件同研究组, 共100例. 两组比较年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法 评价采用统一问卷表: (1)采用中文版IBD患者生活质量量表: IBDQ[6]是加拿大学者Guyatt等[7]于1989年研制的IBD生存质量问卷, 包括32个定性和半定量的问题, 测量IBD患者生活的4个方面, 即肠道症状(10个题)、全身

表 1 IBD患者IBDQ积分及各维度得分 (n = 100)

IBDQ项目	得分范围(分)	得分(mean ± SD, 分)	下降率(%)
肠道症状	10–70	53.12 ± 11.21	24.12
全身症状	5–35	26.15 ± 6.69	25.72
情感能力	12–84	60.37 ± 13.20	28.58
社会能力	5–35	25.72 ± 8.58	26.18
总分	32–224	165.21 ± 33.60	26.25

IBD: 炎症性肠病; IBDQ: IBD生活质量量表.

创新盘点
本研究明确了IBD患者IBD生活质量量表(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)积分、SF-36生活质量积分、焦虑、抑郁自评积分均下降, 生活质量与焦虑抑郁存在负相关. 为临床治疗、护理提供依据.

症状(5个问题)、情感功能(12个问题)、社会功能(5个问题), 总分范围32-224分, 分值越高, 表示生存质量越好; 由于各维度包含的条目数不同, 为使评价时各维度具有可比性, 分析时进行下降率换算[8], 计算公式为: 下降率 = (维度可能最高得分-维度实际得分)/维度可能最高得分. 2006年由周薇等[9]对中文版的IBDQ的信度和效度进行检验, Cronbach'sa系数为0.95, 折半信度为0.92, 显示中文版 IBDQ具有较好的信度和效度; (2)生存质量调查表. 采用国际上研究IBD患者常用的普适性健康状况调查问卷SF-36[10]含36个条目8个维度, 涉及躯体功能 (physical function, PF)、躯体角色(role physical, RP)、机体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health, GH)、活力(vitality, VT)、社会功能(social function, SF)、情感角色(role emotional, RE)和心理卫生(mental health, MH), 前4个因子归为躯体健康, 后4个因子归为心理健康. 总分为145分, 分值越高, 代表生存质量越好. 量表的Cronbach'sa系数为0.93, 重测信度系数为0.78; (3)抑郁、焦虑评分: 采用SAS、SDS[11]进行评价, 由William W.K.Zung编制, 包含20个条目, 用于测量焦虑、抑郁状态程度, 采用4级评分, <50分者为正常, ≥50分者为焦虑或抑郁. 征得医院相关科室的同意, 由研究者采用统一指导语指导问卷的填写方法和注意事项, 用匿名的方式填写问卷, 完成后由研究者统一收回. 本调查共发放问卷200份, 回收200份, 回收率 = 回收问卷/发放问卷×100%, 30 min完成为有效, 有效问卷200份, 有效率 = 有效问卷/发放问卷×100%.

统计学处理 采用SPSS13.0软件包进行统计分析, 计量数据用mean±SD表示, 成组资料采用配对样本的t检验, 正态分布采用Spearman进行相关分析等, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 IBD患者生活质量积分情况 表1显示IBD患者IBDQ积分各维度均下降, 肠道症状下降率达24.12%, 全身症状下降率达25.72%, 情感能力下降率达28.58%, 社会能力下降率达26.18%, 总分25.65%(其中以情感功能下降最明显, 其次是社会功能).

2.2 IBD患者SF-36生活质量状况 IBD患者与健康人群SF-36生活质量积分比较如表2. 由表2可以看出, IBD患者在各维度生活质量积分均比健康人群低(P<0.01), 说明生活质量下降.

2.3 焦虑、抑郁状况 IBD患者与健康人群焦虑、抑郁自评积分情况: IBD患者SAS为41.12分±5.23分, 焦虑最大值62分, 焦虑最小值25分, 健康人群SAS为33.08分±5.26分, 焦虑最大值50分, 焦虑最小值24分, 两组比较差异有统计学意义(P = 0.006), IBD患者SDS为35.89分±9.36分, 焦虑最大值59分, 焦虑最小值38分, 健康人群SDS为26.69分±8.47分, 焦虑最大值24分, 焦虑最小值20分, 两组比较差异有统计学意义(P = 0.004), IBD患者焦虑、抑郁显著高于健康人群.

2.4 生活质量与症状相关性分析 由表3可以看出, IBD患者生活质量经Spearman相关分析显示: 肠道症状、全身症状、情感能力、社会能力及总分与焦虑、抑郁状态呈负相关(P<0.05), 焦虑抑郁积分越高, 生活质量也会随之下降.

3 讨论

3.1 IBD患者的生活质量状况 本研究显示, IBD患者IBDQ生活质量积分各个维度积分均下降, 以情感能力和社会能力下降较多, 可能是长期疾病的影响: IBD患者存在较重的全身症状、肠道症状, 导致明显的情感缺失和社会功

应用要点
为了提高IBD患者生活质量及治疗、护理效果, 必须进行心理测评, 根据心理状态情况进行适当的心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗.

表 2 IBD患者与健康人群SF-36生活质量积分比较 (n = 100, mean ± SD, 分)

SF-36项目	IBD患者组	健康人群组	t值	P值
躯体功能	82.73 ± 17.62	92.59 ± 10.64	3.62	0.000
躯体角色	45.79 ± 42.19	82.16 ± 28.96	8.17	0.000
机体疼痛	72.37 ± 21.83	80.39 ± 19.84	2.69	0.000
总体健康	45.48 ± 19.16	58.73 ± 201.35	5.68	0.000
活力	58.57 ± 23.68	66.19 ± 22.92	3.13	0.000
社会功能	72.29 ± 24.56	82.12 ± 16.85	3.53	0.000
情感角色	68.23 ± 36.29	81.43 ± 32.17	3.89	0.003
心理卫生	50.62 ± 17.35	58.67 ± 21.54	6.43	0.000
SF-36 总分	64.08 ± 26.59	85.53 ± 35.16	3.64	0.000

IBD: 炎症性肠病; SF-36: 生活质量量表.

表 3 IBD生活质量与焦虑、抑郁积分相关分析 (r)

生活质量	焦虑自评量表	抑郁自评量表
肠道症状	−0.354[a]	−0.409[a]
全身症状	−0.463[a]	−0.317[a]
情感能力	−0.535[a]	−0.517[a]
社会能力	−0.468[a]	−0.439[a]
总分	0.498	0.486

相关性分析, [a]P<0.05.

能下降, IBD 患者焦虑抑郁状态明显比健康人群高, 表2提示IBD患者SF-36生活质量在各个维度积分均比健康人群低, 其中躯体角色评分(45.79分±42.19分)显著低于健康人群(82.16分±28.96分)(t = 8.17, P = 0.000), 可能因为长期疾病的影响, 患者角色强化, 躯体症状重, 原因有待进一步研究, 患者SF-36生活质量积分与健康人群比较P<0.01, 生活质量下降, 表3提示IBD患者生活质量经Spearman相关分析P<0.05, 生活质量与焦虑、抑郁呈负相关, 焦虑抑郁状态越高, 生活质量越低, 所以我们应该关注和加强这一群体的心理干预, 做好心理疏导, 提供社会支持, 提高生活质量.

3.2 焦虑、抑郁对IBD患者的影响 IBD属于身心疾病, 已是不争的事实. 临床数据显示IBD患者的焦虑抑郁水平明显高于常人[12], 本研究也显示: IBD患者的焦虑抑郁水平明显高于正常人群; 有研究表明IBD患者的焦虑、抑郁水平是影响生存质量的独立因素; 长期焦虑和/或抑郁可使患者血清$CD8^+$ T细胞、NK细胞减少、T细胞功能异常[13], 使机体免疫功能发生异常改变, 导致对IBD患者病情治疗不利. 同时长期焦虑和/或抑郁可使患者感觉肠道症状、全身症状加重, 怀疑诊断及治疗, 甚至怀疑自己得了不治之症, 患者IBDQ积分下降, 生活质量低于正常人群, 焦虑抑郁水平上升, 角色强化或减弱, 遵医行为降低, 甚至形成恶性循环, 治疗、护理效果不佳, 病情反复, 迁延不愈, 严重影响IBD患者的生活质量, 生活质量明显下降. 因此, 要改善和提高随着IBD生活质量, 医护人员有必要对患者进行适当的心理干预, 减轻焦虑抑郁状态.

3.3 IBD患者的生活质量与焦虑抑郁 本研究显示, IBD患者生活质量与焦虑、抑郁状态呈负相关, 说明与患者的生活质量密切相关. 这与Faust等[14]和周薇等[15]的研究一致. 其原因可能是IBD病程较长, 虽长期使用药物, 但仍易反复发作, 且病程较长的患者有并发肠癌的危险[16], 患者焦虑、抑郁与IBDQ生活质量量表各维度之间的相关性还存在一定差异: 与情感能力、社会能力的相关性相对较高. 这可能与患者的精神负担较重, 很容易产生焦虑抑郁情绪, 特别是在疾病活动期, 反复住院治疗, 严重影响患者的生活、工作、学习, 让患者感觉全身不适, 症状明显, 造成患者的情感功能、社会功能下降. 加之IBD发病年龄多为青壮年, 正当人生的黄金时期, 承担着家庭、社会的重要责任, 工作、生活许多事情需要去做、去创造、去完成、去实现, 而疾病引起的腹痛、腹泻及便血、疲乏等症状, 甚至出现肠穿孔、大出血等并发症, 严重影响患者的正常生活、工作、学习, 产生一系列的负性情绪, 精神心理因素影响其生活质量. 这一结果提示医护人员不仅要重视患者的躯体症状, 而且更应关注其情感和

社会功能, 鼓励患者说出内心的感受, 进行焦虑抑郁自评积分, 有焦虑抑郁的患者, 应进行适当的心理干预、社会支持, 尝试放松疗法、音乐疗法、情感宣泄等, 讲解疾病知识、健康指导, 介绍治疗新进展、成功案例、患友交流、定期回访等, 减轻患者焦虑、抑郁; 必要时请心理学科医生协同诊治, 可考虑适当加以抗焦虑、抑郁的药物, 以减轻症状, 提高治疗效果, 改善和提高患者的生活质量.

当然, IBD患者的生活质量高低涉及到很多因素, 包括患者的个体特征、心理状态、疾病活动度、职业环境、社会支持等都会影响患者的QOL(生活质量), 将影响因素进行概括后可归为个体因素、疾病因素、社会环境因素三类[17]. 焦虑、抑郁只是影响其生活质量的一个因素, 因此如何全面提高IBD患者的生活质量, 干预治疗效果, 还有待进一步研究.

本研究只提示焦虑抑郁与IBD患者的生活质量存在密切关系, 有必要对患者进行心理状态的观察、干预. 同时本研究只针对南充市中心医院就诊的IBD患者和健康人群, 样本数量较小, 未扩大研究范围, 存在一定局限性.

总之, IBD患者的生活质量下降, 精神心理因素对其有明显影响, 与焦虑、抑郁存在着一定的相关性: 焦虑、 抑郁水平越高, 患者的生存质量越低, 患者的生活质量会随着焦虑及抑郁状态的加重而下降, 为了提高患者的生活质量, 我们有必要对患者进行心理测评, 根据心理状态情况进行适当的心理干预和/或抗焦虑抑郁药物治疗, 给予适当的社会支持, 提高治疗效果和生活质量.

4 参考文献

1 陆再英, 钟南山. 内科学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 409-419

2 姚宏昌. 重视消化系统心身疾病研究. 中华消化杂志 2001; 21: 133-134

3 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094]

4 Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefferlbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66: 79-84 [PMID: 14747641 DOI: 10.1097/01.PSY.0000106907.24881.F2]

5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). 中华消化杂志 2007; 27: 545-550

6 周璐, 陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量. 中华内科杂志 2004; 4: 392-394

7 Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154]

8 李如源, 杨雪松, 穆尔扎•别克, 张拓红. 炎症性肠病患者健康相关生活质量评价研究. 中华消化杂志 2012; 32: 24-28

9 周薇, 尤黎明, 李瑜元, 陈兵. 中文版炎症性肠病问卷的信度和效度研究. 国际护理学杂志 2006; 25: 620-622

10 万崇华, 方积乾, 史明丽, 陈丽影, 张玉祖. MOS SF-36量表用于药物成瘾者生命质量测定的对比研究. 中国行为医学科学 1998; 7: 260-262

11 戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 90-135

12 Iglesias-Rey M, Barreiro-de Acosta M, Caamaño-Isorna F, Rodríguez IV, Ferreiro R, Lindkvist B, González AL, Dominguez-Munoz JE. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 92-102 [PMID: 24193152 DOI: 10.1097/01.MIB.0000436955.78220.bc]

13 Reber SO, Peters S, Slattery DA, Hofmann C, Schölmerich J, Neumann ID, Obermeier F. Mucosal immunosuppression and epithelial barrier defects are key events in murine psychosocial stress-induced colitis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 1153-1161 [PMID: 21397685 DOI: 10.1016/j.bbi.2011.03.004]

14 Faust AH, Halpern LF, Danoff-Burg S, Cross RK. Psychosocial factors contributing to inflammatory bowel disease activity and health-related quality of life. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2012; 8: 173-181 [PMID: 22675279]

15 周薇, 尤黎明, 李瑜元, 颜君. 广州市炎症性肠病患者生存质量及其影响因素研究. 护理学报 2006; 13: 17-19

16 Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-2729 [PMID: 16393226 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x]

17 杨霞, 刘华平. 炎症性肠病患者生活质量的研究现状. 中国护理管理 2013; 13: 106-107

同行评价

本文对IBD患者诊疗及生活质量的提高有一定的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3950

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3950-3954
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

内镜黏膜下剥离术治疗消化道神经内分泌肿瘤28例及文献回顾

金海林, 韩树堂, 肖 君, 张其德, 孙仁虎

背景资料
随着内镜技术的普及, 越来越多的患者接受了胃肠镜检查, 检测到的消化道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)的发病率也随之上升. 但如何正确治疗此类疾病, 国内尚缺乏相关循证医学的证据.

金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎, 南京中医药大学附属江苏省中医院消化内镜中心 江苏省南京市 210029
金海林, 主治医生, 主要从事消化系肿瘤发病机制方面的研究.
作者贡献分布: 本研究由韩树堂与金海林共同设计; 研究过程由韩树堂、肖君及张其德操作完成; 数据分析及论文写作由金海林与孙仁虎共同完成.
通讯作者: 韩树堂, 教授, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属江苏省中医院消化内镜中心.
shutanghanhst@163.com
电话: 025-86617141-91503
收稿日期: 2015-06-23 修回日期: 2015-07-13
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: Analysis of 28 cases and a literature review

Hai-Lin Jin, Shu-Tang Han, Jun Xiao, Qi-De Zhang, Ren-Hu Sun

Hai-Lin Jin, Shu-Tang Han, Jun Xiao, Qi-De Zhang, Ren-Hu Sun, Gastrointestinal Endoscopy Center, Affiliated Hospital of Nanjing Traditional Chinese Medicine University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Shu-Tang Han, Professor, Gastrointestinal Endoscopy Center, Affiliated Hospital of Nanjing Traditional Chinese Medicine University, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shutanghanhst@163.com
Received: 2015-06-23 Revised: 2015-07-13
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

同行评议者
李兆申, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海长海医院消化科

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal neuroendocrine neoplasms.

METHODS: A retrospective analysis was performed for 28 patients with gastrointestinal neuroendocrine neoplasms who underwent endoscopic therapy between May 2012 and February 2015. All patients underwent ESD. Endoscopic manifestations were summarized, and the related literature was reviewed in terms of curative effects and complications.

RESULTS: Twenty-eight cases were all successfully treated by ESD. All lesions were resected with lateral and basal resection margins free of tumor cells. Among all the cases, two had delayed massive bleeding and the bleeding rate was 7.1% (2/28). No complications such as perforation and infection occurred. No residual lesion or recurrence occurred during the follow-up period of 3-36 mo.

CONCLUSION: ESD is safe and effective in the treatment of patients with gastrointestinal neuroendocrine neoplasms (less than or equal to 20 mm) without muscularis propria invasion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms; Carcinoid tumors; Endoscopic submucosal dissection; Efficacy assessment

Jin HL, Han ST, Xiao J, Zhang QD, Sun RH. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: Analysis of 28 cases and a literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3950-3954 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3950.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3950

摘要

目的: 探讨内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗消化道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)的临床疗效及安全性评价.

方法: 对2012-05/2015-02在江苏省中医院内镜中心行内镜下治疗的28例GI-NENs患者的临床资料进行回顾性分析, 所有患者均接受ESD治疗, 对其内镜下表现特点及疗效、并发症等数据进行总结.

结果: 28例GI-NENs患者均成功接受ESD术, 所有剥离标本全部得到病理确诊, 基底和切缘未见病变累及. 共出现术后迟发性大出血2例, 无穿孔、感染等并发症发生. 术后随访3-36 mo无1例患者出现残留或复发.

结论: ESD治疗不超过20 mm的且未侵犯固有肌层的GI-NENs安全、有效.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠道神经内分泌肿瘤; 类癌; 内镜黏膜下剥离术; 疗效分析

核心提示: 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗消化道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs), 不仅可以彻底剥离病灶, 而且术中创伤小、术后并发症少、身体机能恢复快、生活质量高. 因此, ESD术可作为不超过2 cm的且未侵犯固有肌层的GI-NENs的首选治疗方法.

金海林, 韩树堂, 肖君, 张其德, 孙仁虎. 内镜黏膜下剥离术治疗消化道神经内分泌肿瘤28例及文献回顾. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3950-3954 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3950.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3950

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于胚胎的神经内分泌细胞、具有神经内分泌标志物和可以产生多肽激素的肿瘤; 而消化道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, GI-NENs)即指原发于胃、小肠和结肠或直肠等, 能够产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素的肿瘤, 欧美等国家以回肠、直肠和阑尾NENs最为常见[1]. 亚洲人群以直肠NENs为主, 占所有GI-NENs的60%-89%[2], 而空、回肠NENs中的年发病率仅为0.20/10万, 与欧美国家的差异较大. 郭林杰等[3]研究表明, 直肠和阑尾NENs在我国GI-NENs中分别占24.3%和11.1%; 其他部位NENs所占比例均未超过10%. 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是目前较为成熟的一项内镜治疗技术. 相对于外科手术, 其优越性主要是创伤小、愈合快、风险低及术后生存质量高. 本文对江苏省中医院消化内镜中心28例接受ESD术的GI-NENs患者的临床病理特征、并发症等进行总结.

研发前沿

由于GI-NENs往往起源于黏膜下层, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗此类疾病能否完整切除? 是否易残留、复发? 这些问题不仅患者关心, 消化内镜医生也更为关注. 因此, 内镜治疗后的并发症发生率、术后患者生存质量、生存时间等问题是本文关注的焦点.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2015-02在江苏省中医院消化内镜中心行内镜检查后诊断为GI-NENs, 并行ESD术且术后确诊的患者28例. 所有患者术前均行超声内镜检查. 器械和设备: 日本Olympus GIF-Q260电子胃镜及CFQ260电子结肠镜, Olympus KD-620LR Hook刀、KD-611L IT刀、ERBE 200S高频电切装置、APC2氩离子凝固器及FD-610LR电凝活检钳等.

1.2 方法

1.2.1 内镜治疗: 手术步骤: (1)标记: 应用APC距病变外缘约0.5 cm处环周电凝标记切开点, 每点间隔距离约0.5 cm; (2)黏膜下层注射: 用1∶10000的肾上腺素美蓝生理盐水溶液沿标记处行多点黏膜下注射, 直至病灶明显抬起(如果抬举征阴性则立即停止ESD治疗); (3)病灶分离及剥离: 应用钩形切开刀和IT刀, 于病灶下方对黏膜下层进行分离及剥离, 剥离过程中可行多次黏膜下层注射, 以保持病灶与肌层分离, 直至病灶完整剥离. 剥离过程中及剥离完毕后, 创面和基底部如有明显出血, 应用电凝或热活检钳止血, 必要时采用钛夹止血(图1).

1.2.2 术后处理: 术后常规禁食、禁水、抑酸、止血、防治感染及补液营养支持等治疗. 根据情况3-5 d后予流质饮食, 术后1 wk-1 mo内予无渣半流质饮食(胃十二指肠NEN者术后放置三腔喂养管或鼻胃管).

1.2.3 随访: 术后3、6、12、24、36 mo(此后每年1次)复查胃、肠镜并进行病理学检查.

相关报道

文献报道, 国内外内镜专家ESD治疗GI-NENs已取得初步成功, 临床并发症较少, 主要为出血、穿孔.

2 结果

2.1 28例GI-NENs患者及肿瘤的特点 GI-NENs

创新盘点
本文应用内镜微创的方法治疗GI-NENs, 达到了临床症状缓解率高、并发症发生率低及复发率低的良好疗效. 与外科手术治疗相比, 内镜治疗后的患者创伤小、愈合快、术后生活质量高.

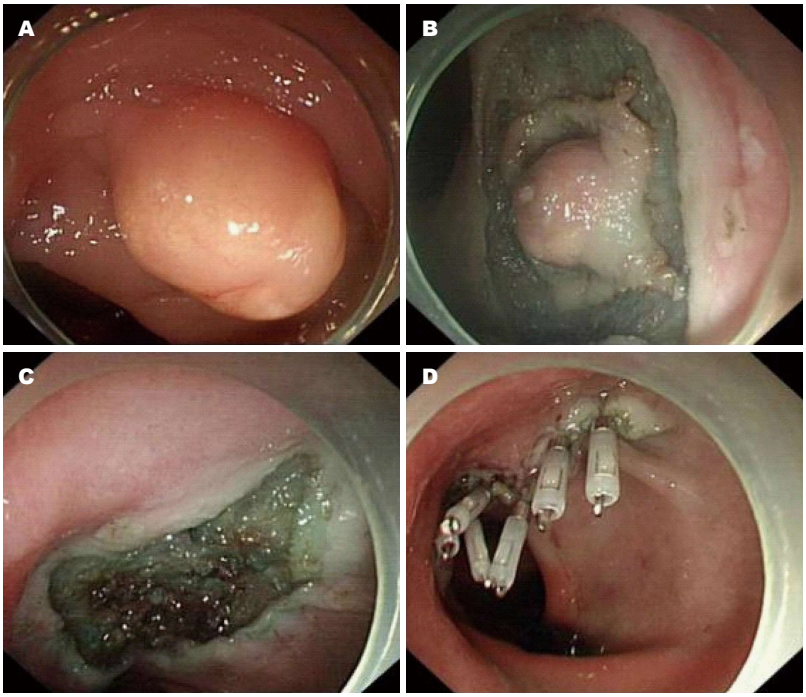


图 1 直肠神经内分泌肿瘤ESD过程. A: 肠镜白光下肿瘤外观; B: APC标记后从肿瘤周围开始分离; C: 肿瘤剥离后创面; D: 钛夹缝合后创面. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

患者28例, 其中男17例, 女11例, 男女比例为1.55∶1, 年龄27-71岁, 平均年龄50.0岁±12.1岁, 年龄分布为20-29岁2例, 30-39岁3例, 40-49岁9例, 50-59岁7例, 60-69岁6例, 70-79岁1例. 肿瘤部位: 直肠26例, 胃及十二指肠各1例, 直肠内肿瘤均位于距肛缘4-10 cm内. 肿瘤最大直径: 0.4-1.2 cm, 平均大小0.70 cm±0.22 cm. 直径<0.5 cm者2例, 0.5-0.9 cm者21例, 1.0-1.2 cm者5例. 超声内镜结果提示所有患者病变均局限于黏膜下层, 未侵及固有肌层.

2.2 ESD术中及术后相关情况 所有28例GI-NENs患者均成功接受ESD术, 手术时间15-42 min, 平均操作时间27.6 min. 术后出现迟发性创面出血2例, 其中1例术后2次创面出血, 均予内镜下电凝及钛夹成功止血; 无穿孔、感染等其他并发症发生.

2.3 ESD术后病理及分型 术后病理证实所有肿瘤均完整切除, 水平切缘及垂直切缘均无肿瘤累及. 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)NENs分级标准, 28例患者术后G_1期占26例, 另2例为G_2期, 0例G_3期肿瘤.

2.4 随访结果 所有患者随访3-36 mo, 无1例残留或复发, 仅1例于术后3年死于其他疾病.

3 讨论

1907年德国病理学家Oberndorfer首次提出了“类癌(carcinoid)”或“类癌瘤(carcinoid tumor)”这一术语, 指的是一组发生于胃肠道和其他器官嗜银细胞的新生物, 临床、组织化学和生化特征可因其发生部位不同而异. 1980年WHO曾对NEN进行分类, 把大部分NEN称作“类癌”, 这给当时的病理医生和临床医生造成了概念上的分歧, 即前者指所有神经内分泌特点的肿瘤, 后者指分泌5-羟色胺并有类癌综合征的肿瘤. 直至2000年修订的WHO分类, 去除了“类癌”这个词, 引入了NENs和神经内分泌癌. NENs的分型比较混乱, 2010年WHO将其分为神经内分泌瘤G1型(类癌)、神经内分泌瘤G2型和神经内分泌癌(大细胞或小细胞型). 而欧洲神经内分泌肿瘤学会将其分为分化好的神经内分泌瘤、分化差的神经内分泌癌、混合性外分泌-内分泌癌、瘤样病变.

GI-NENs主要发生在胃、十二指肠、空回肠、阑尾、结直肠. 各部位NENs的临床表现和生物学行为有较大差异. 因而, 其治疗也相对复杂. 由于我国临床医师对GI-NENs的认识仍处于起步阶段, 许多问题缺乏国内循证医学的证据, 因此国内的相关指南大多是参考国际指南, 再经过多学科专家反复讨论形成. 目前, GI-NENs的治疗, 欧美指南都是根据肿瘤发生的部位、大小、是否转移等来决定治疗的方法[4]. 如根据病理分级、肿瘤大小、血

应用要点
本文通过回顾性研究, 使用ESD治疗GI-NENs, 取得了良好的临床疗效, 且并发症少、复发率低, 为内镜治疗此类疾病提供了有力的循证医学的证据.

清胃泌素水平、胃内pH值, 胃神经内分泌肿瘤(g-NENs)可分为3型. 1型g-NENs, 建议内镜下切除, 2型g-NENs, 仅需要行局部切除术, 3型g-NENs, 应当按照胃癌的处理模式进行手术及术后治疗. 而十二指肠神经内分泌肿瘤(d-NENs)则不同, 对于≤1 cm的d-NENs可行内镜下切除, >2 cm或者存在淋巴结转移的肿瘤, 无论大小均应手术切除; 壶腹周围NENs, 无论大小均应行胰十二指肠切除并清扫周围淋巴结. 直肠NENs, 对于>2 cm、T3/T4、G3或者存在区域淋巴结转移的直肠NENs治疗方法同直肠腺癌. 对于>2 cm无远处转移的直肠NENs, 可考虑全直肠系膜切除的直肠前切除术或腹会阴联合切除术; 对于<2 cm直肠NENs建议行局部切除, 局部切除包括外科手术及内镜下治疗[内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及ESD]. 另外, GI-NENs的治疗还包括转移灶局部治疗、药物治疗等.

在所有28例患者中, 胃和十二指肠所占比例极少, 而以直肠为绝大多数, 男性稍多于女性, 年龄以40-69岁为主, 亦有年轻患者. 符合国外学者的研究[5]结论, 也符合GI-NENs在亚洲的流行病学特征. 在所有患者的病理分型中, G_1、G_2和G_3期所占比例分别为92.9%、7.1%、0.

长期以来, 临床医师对于NENs的困惑较多. 随着内镜技术的普及, 越来越多的患者接受了胃肠镜的检查. 因此, GI-NENs的发病率和患病率均显著上升[6]. 美国研究[7]表明, NENs发病率为5.25/10万, 而我国也有研究[8]表明GI-NENs发病率较前上升, 且以直肠NENs为首要发病位置. 本组研究28例患者中, 直肠NENs占92.9%, 其他部位共占7.1%, 符合国内学者的研究[9]结果. 直肠NENs一般发生于齿状线上4-13 cm肠段内, 单发多见, 绝大多数位于距肛缘8 cm之内[10]. 直肠NENs肠镜下典型表现为黏膜下淡黄或苍白结节状隆起, 质地较硬, 直径多<1.0 cm, 病变较大者表面可形成糜烂或溃疡. 超声内镜下表现为黏膜下层的边界清晰、回声欠均匀的低回声肿块, 局部固有肌层完整. 直肠NENs的恶性程度与肿瘤大小、浸润深度、组织分化程度、表面情况密切相关, 其中最主要的是前两项. 超声内镜不仅可以准确测量肿瘤大小, 也可以探测肿瘤浸润深度, 如果肿瘤超过2 cm或侵犯固有肌层及外膜层或有区域淋巴结肿大, 提示病变恶性程度较高. 本研究中26例直肠NENs均行超声内镜检查, 所有病变均<2.0 cm且未有侵犯固有肌层者. 对直径≤2.0 cm, 且浸润深度未超过黏膜下层的类癌应首选内镜治疗[11]. 内镜下治疗方法主要包括EMR和ESD. 近年来, ESD术在国内多家医院开展, 且技术日臻成熟. Choi等[12]在直径<10 mm的直肠类癌中研究表明, EMR-B的完整切除率与ESD相似, 而手术时间明显短于ESD术. 因此, Choi等[12]认为直径较小的直肠类癌治疗首推EMR-B. Zhou等[13]研究亦认为对于直径<10 mm的直肠类癌, EMR不失为一种有效的治疗方法. 但最新研究[14,15]认为: ESD与EMR在治疗直肠类癌时安全性相近, 术后复发率亦无明显差别, 但在完全切除率方面ESD占优. 同样, 在1型胃神经内分泌肿瘤的治疗中, Kim等[16]及Sato等[17]研究认为ESD在完整切除率方面优于EMR. 主要体现在垂直切缘的阳性残留上, EMR的阳性率明显高于ESD, 而水平切缘两者并无差异. 本研究中26例直肠类癌、1例胃NEN及1例十二指肠NEN患者均使用ESD术, 术前常规行超声内镜检查, 病变完整切除率100%, 术后有2例患者发生迟发性出血, 均成功内镜下止血, 无穿孔、感染等其他并发症发生. 与胃肠道早癌相比, GI-NENs的ESD治疗过程中, 须行相对较深的分离与剥离, 以尽可能达到垂直切缘的阴性, 否则一旦肿瘤破坏、残留后, 可能造成迅速的血行转移.

随着内镜技术的进步, ESD手术时间明显缩短, 成功率大幅提高. 本研究中所有肿瘤ESD术成功率达100%, 患者接受ESD治疗后生存质量和术后生存率较高, 且随访3-36 mo后, 无1例残留或复发. 表明对于直径<20 mm且未累及固有肌层的GI-NENs, ESD治疗安全有效, 且复发率低, 值得临床进一步大样本探讨研究, 以建立基于我国自身研究数据的GI-NENs的诊治指南.

名词解释

消化道神经内分泌肿瘤(GI-NENs): 指原发于胃、小肠、结肠或直肠等, 能够产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素的肿瘤.

4 参考文献

1 Modlin I, Zikusoka M, Kidd M. The history and epidemiology of neuroendocrine tumors. In: Caplin M, Kvols L, eds. Handbook of Neuroendocrine Tumors. 1st ed. Bristol, UK: BioScientifica, 2006: 7-37

2 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto

同行评价

本研究对ESD治疗GI-NENs这一热点问题进行了总结分析，研究者具有很好的操作水平，研究的创新性和科学性较好.

I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]

3 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. 胃肠病学 2012; 17: 276-278

4 CSCO神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识. 临床肿瘤学杂志 2013; 18: 815-832

5 Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1101-1118 [PMID: 9293943]

6 Scherübl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 162-165 [PMID: 19214898 DOI: 10.1055/s-0028-1119456]

7 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

8 Wang YH, Lin Y, Xue L, Wang JH, Chen MH, Chen J. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 30 [PMID: 23194346 DOI: 10.1186/1472-6823-12-30]

9 陈文科, 邹兵, 王成文, 刘永革, 郭海, 郑爱萍. 消化道类癌43例的临床诊治及预后分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 3628-3630

10 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117-122 [PMID: 15213627 DOI: 10.1097/01.sla.0000129342.67174.67]

11 杨建明. 消化道肿瘤的内镜下粘膜切除术治疗. 重庆医学 2003; 32: 1178-1180

12 Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Jo WS, Song GA, Cho M. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 432-436 [PMID: 23188074 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826faf2b]

13 Zhou FR, Huang LY, Wu CR. Endoscopic mucosal resection for rectal carcinoids under micro-probe ultrasound guidance. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2555-2559 [PMID: 23674859 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2555]

14 Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: 283-291 [PMID: 23083227 DOI: 10.1111/codi.12069]

15 王海波, 吴会超, 彭丹若, 刘黔, 庹必光. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠类癌17例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 709-712

16 Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterol Res Prac*t 2014; 2014: 253860 [PMID: 24693280 DOI: 10.1155/2014/253860]

17 Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Kobayashi M, Iwafuchi M, Narisawa R, Aoyagi Y. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1524-1529 [PMID: 23933946 DOI: 10.5754/hge121185]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3955

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3955-3959
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

新斯的明经足三里注射对胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响

曾 涛, 李伟学, 田宋君

曾涛, 李伟学, 田宋君, 武汉科技大学附属汉阳医院普外科 湖北省武汉市 430050
曾涛, 主治医师, 主要从事胃肠及肝胆疾病综合治疗的临床研究.
作者贡献分布: 此课题由曾涛、李伟学及田宋君设计; 研究过程由曾涛与李伟学操作完成; 数据分析由曾涛与田宋君完成; 本论文写作由曾涛完成.
通讯作者: 曾涛, 主治医师, 430050, 湖北省武汉市汉阳区墨水湖路53号, 武汉科技大学附属汉阳医院普外科.
towerzeng@hotmail.com
电话: 027-50100411
收稿日期: 2015-06-14 修回日期: 2015-06-26
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Influence of Zusanli acupoint injection of neostigmine on gastrointestinal function in patients after gastrointestinal surgery

Tao Zeng, Wei-Xue Li, Song-Jun Tian

Tao Zeng, Wei-Xue Li, Song-Jun Tian, Department of General Surgery, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430050, Hubei Province, China
Correspondence to: Tao Zeng, Attending Physician, Department of General Surgery, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, 53 Moshuihu Road, Hanyang District, Wuhan 430050, Hubei Province, China. towerzeng@hotmail.com
Received: 2015-06-14 Revised: 2015-06-26
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of Zusanli injection of neostigmine on gastrointestinal function recovery in patients after gastrointestinal surgery.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 300 patients who underwent gastrointestinal surgery from July 2006 to July 2014 at Hanyang Hospital. They were equally and divided into four groups: A, B, C, and D. Group D was given conventional treatment, group A was given acupuncture at Zusanli plus conventional treatment, group B was given Zusanli saline injection plus conventional treatment, and group C was given Zusanli acupoint injection of neostigmine plus conventional treatment. The time to first anal exhaust, time to first defecation, time to recovery of bowel sounds, gastric juice and gastrin content were compared among different groups.

RESULTS: The time to first anal exhaust, time to first defecation, and time to recovery of bowel sounds were significantly lower in group C (31.2 h ± 9.5 h, 40.6 h ± 10.7 h, 30.6 h ± 3.4 h) than in group A (46.9 h ± 10.1 h, 55.7 h ± 11.8 h, 45.1 h ± 9.6 h), group B (45.6 h ± 9.8 h, 56.3 h ± 10.9 h, 44.6 h ± 9.8 h), and group D (51.3 h ± 10.5 h, 56.6 h ± 12.1 h, 50.6 h ± 9.2 h) ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in gastric juice volume and gastrin among the four groups. After treatment, gastric juice volume was significantly lower in group C (251.6 mL/d ± 210.7 mL/d) than in group A (540.6 mL/d ± 391.8 mL/d), group B (99.3 mL/d ± 45.6 mL/d), and group D (551.6 mL/d ± 410.5 mL/d) ($P < 0.05$), and gastrin was significantly higher in group C (119.8 ng/L ± 58.6 ng/L) than in group A (95.1 ng/L ± 43.3 ng/L), group B (99.3 ng/L ± 45.6 ng/L), and group D (89.8 ng/L ± 46.6 ng/L) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Zusanli injection of neostigmine

背景资料
在胃肠手术中, 对胃肠的牵拉、全身麻醉等因素都会对术后胃肠功能的恢复造成影响. 部分患者在术后会有胃肠功能恢复较慢的表现, 比如停止排便、排气、腹胀等, 重者可引起肠黏连、肠麻痹等严重的术后并发症.

同行评议者
程树群, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

研发前沿
胃肠手术术后，腹胀会引起腹腔内压力的增高，压迫下腔静脉，使静脉的回流受阻，可诱发下腔静脉血栓的形成，后果严重，也有研究指出，肠腔内的积气会使患者的腹壁切口的愈合时间延长，这些情况都会影响患者术后的康复. 因此，在术后，对行胃肠手术患者有效的治疗方案促进其胃肠功能的尽早恢复十分重要.

after gastrointestinal surgery can significantly promote the restoration of gastrointestinal function.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recovery of gastrointestinal function; Gastrointestinal surgery; Neostigmine; Zusanli

Zeng T, Li WX, Tian SJ. Influence of Zusanli acupoint injection of neostigmine on gastrointestinal function in patients after gastrointestinal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3955-3959 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3955.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3955

摘要

目的: 探讨在胃肠道手术后给予新斯的明足三里穴位注射对其胃肠功能恢复的影响.

方法: 回顾性分析在2006-05/2014-05武汉科技大学附属汉阳医院收治的行胃肠道手术后的300例患者, 有A、B、C、D 4组, D组患者给予常规治疗, 其余3组患者均在常规治疗基础上给予下述治疗, A组患者联合给予针刺足三里治疗、B组患者联合给予足三里盐水注射治疗、C组患者给予新斯的明足三里穴位注射治疗, 每组75例, 然后将3组患者的首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间、胃液量及胃泌素含量等进行比较.

结果: 在首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间上C组患者分别为31.2 h±9.5 h、40.6 h±10.7 h、30.6 h±3.4 h, 均低于A组(46.9 h±10.1 h、55.7 h±11.8 h、45.1 h±9.6 h)、B组(45.6 h±9.8 h、56.3 h±10.9 h、44.6 h±9.8 h)及D组(51.3 h±10.5 h、56.6 h±12.1 h、50.6 h±9.2 h)(P<0.05); 4组患者在治疗前的胃液量和胃泌素上无明显差异(P>0.05); 在治疗后, C组患者的胃液量为251.6 mL/d±210.7 mL/d, 明显低于A组(540.6 mL/d±391.8 mL/d)、B组(99.3 mL/d±45.6 mL/d)及D组(551.6 mL/d±410.5 mL/d)(P<0.05), C组患者的胃泌素为119.8 ng/L±58.6 ng/L, 明显高于A组(95.1 ng/L±43.3 ng/L)、B组(99.3 ng/L±45.6 ng/L)及D组(89.8 ng/L±46.6 ng/L)(P<0.05).

结论: 在胃肠道手术后给予新斯的明足三里穴位注射的治疗方案, 能够显著的促进其胃肠功能的恢复, 使其早日康复, 可以在普外科推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃肠功能恢复; 胃肠道手术; 新斯的明; 足三里

核心提示: 通过穴位注射新斯的明可以明显延长其药效时间, 增强穴位治疗的效果, 使之沿经络循行, 从而达到疏通经气的治疗目的, 且治疗作用能够直达患者相应的脏腑, 以此充分发挥药物和穴位的共同治疗作用.

曾涛, 李伟学, 田宋君. 新斯的明经足三里注射对胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3955–3959 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3955.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3955

0 引言

据张宇飞等[1]报道, 在胃肠手术中, 对胃肠的牵拉、全身麻醉等因素都会对术后胃肠功能的恢复造成影响. 部分患者在术后会有胃肠功能恢复较慢的表现, 比如停止排便、排气、腹胀等, 重者可引起肠黏连、肠麻痹等严重的术后并发症. 既往促进胃肠功能恢复、防治胃肠道手术后出现腹胀的治疗措施, 包括术后早期下床活动、胃肠减压、药物通便等, 临床效果稍差. 中医认为, 足三里为是“足阳明胃经”的主穴之一, 针刺足三里具有生发胃气、燥化脾湿之效. 本研究主要探讨在胃肠道手术后, 给予患者新斯的明足三里穴位注射的治疗方案, 对其胃肠功能恢复的影响, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析在2006-05/2014-05武汉科技大学附属汉阳医院收治行胃肠道手术的300例患者, 选取75例给予常规治疗的患者作为D组, 常规治疗联合给予针刺足三里的75例患者作为A组、常规治疗联合给予足三里盐水注射治疗的75例患者作为B组、常规治疗联合新斯的明(0.5 mg/mL, 上海信谊药业有限公司生产)足三里穴位注射治疗的75例患者作为C组. 所选患者均已排除糖尿病等疾病导致的胃肠功能失调或者胃瘫, 术后生化、血气检测均未有电解质及酸碱平衡紊乱. 4组患者的性别、年龄、病情、手术时间、手术方式等情况无明

相关报道
中医上强调“补正为先, 稍佐疏导”的方案治疗, 足三里是足阳明经的合穴, 通过针刺该穴位可行气导滞, 养血活血, 温通经脉, 健脾和胃, 益气生阳, 陈霞等研究表明, 通过针刺足三里穴可以使胃张力增强, 并能使胃肠损伤所引起的疼痛迅速缓解, 还能调节胃肠的运动和分泌功能.

表 1 患者的一般情况比较 (n =75)

分组	A组	B组	C组	P值
性别				>0.05
男	44	43	45	
女	31	32	30	
年龄(岁)	52.8±7.0	53.1±7.0	53.5±6.3	>0.05
病情				>0.05
胃癌	27	28	28	
结肠癌	18	17	19	
直肠癌	17	16	17	
胃十二指肠穿孔	13	14	11	
手术方式				>0.05
胃癌根治术	27	28	28	
Dixon手术	18	15	16	
Miles手术	12	15	12	
胃大部切除术	6	7	5	
穿孔修补术	7	7	6	
平均手术时间(min)	159.6±41.6	160.3±41.2	160.5±40.3	>0.05

A组: 常规治疗基础上联合给予针刺足三里治疗; B组: 常规治疗基础上联合给予足三里盐水注射治疗; C组: 常规治疗基础上给予新斯的明足三里穴位注射治疗.

应用要点

在胃肠患者外科手术后给予新斯的明足三里穴位注射能够显著的促进其胃肠功能的恢复, 使其早日康复, 可以在普外科推广应用.

显差异, 具有可比性, 详如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: D组患者给予常规治疗, 包括术后禁食水、胃肠减压、半卧位、麻醉苏醒后, 翻身拍背, 嘱其早期下床活动, 术后给予口服多潘立酮, 每天3次, 每次1片, 并给予胃肠外深静脉营养(total parenteral nutrition, TPN). 其余3组患者均在常规治疗基础上给予下述治疗, A组患者联合给予针刺足三里治疗, 嘱患者取平卧屈膝位, 定位足三里, 常规的对注射部位进行消毒, 然后将针头与穴位垂直进针, 同样方法注射对侧足三里, 每天1次, 直至有肛门排气; B组患者联合给予足三里盐水注射治疗, 将0.5 mg生理盐水缓慢的推注, 同样方法注射对侧足三里, 每天1次, 直至有肛门排气; C组患者给予新斯的明足三里穴位注射治疗, 取2 mL注射器将0.5 mg新斯的明缓慢的推注, 同样方法注射对侧足三里, 每天1次, 直至有肛门排气.

1.2.2 观察内容: (1)手术后记录4组患者的肛门首次排气时间、排便时间, 肠鸣音恢复时间; (2)记录4组患者治疗前后鼻胃管内的胃液量; (3)取患者空腹血, 测定患者治疗前后胃泌素含量: 抽取4 mL静脉血, 在半小时内对标本离心(3000 r/min, 15 min), 使用人胃泌素ELISA试剂盒, 检测胃泌素水平, 实验操作有专人负责, 严格按照检测标准进行.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用方差分析或χ^2检验对相关数据进行比较分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 4组患者首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间的比较 在首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间上C组患者分别为31.2 h±9.5 h、40.6 h±10.7 h、30.6 h±3.4 h, 均低于A组(46.9 h±10.1 h、55.7 h±11.8 h、45.1 h±9.6 h)、B组(45.6 h±9.8 h、56.3 h±10.9 h、44.6 h±9.8 h)及D组(51.3 h±10.5 h、56.6 h±12.1 h、50.6 h±9.2 h)(P<0.05).

2.2 4组患者治疗前后胃液量和胃泌素的比较 4组患者在治疗前的胃液量和胃泌素上, 无明显差异(P>0.05)(表2), 在治疗后, C组患者的胃液量明显低于A、B及D组; 胃泌素含量明显高于A、B及D组(P<0.05).

3 讨论

近年来, 胃癌、直肠癌、胃十二指肠穿孔等胃肠疾病的发病率高, 通过手术对其进行治疗效果确切, 胃肠道手术逐渐增多[2]. 在手术中, 长

名词解释

肠麻痹: 腹部严重创伤, 手术后肠蠕动减弱或停止之疾患. 祖国医学属"肠结"范畴. 患者多以腹胀、肛门停排气排便为主症, 祖国医学认为, 本病病因为气机郁滞不通, 治疗应温中理气, 化浊开郁.

表 2 4组患者治疗前后胃液量和胃泌素的比较 (n = 75, mean ± SD)

分组	治疗前		治疗后	
	胃液量(mL/d)	胃泌素(ng/L)	胃液量(mL/d)	胃泌素(ng/L)
A组	1014.9 ± 610.8	90.2 ± 49.1	540.6 ± 391.8[a]	95.1 ± 43.3[a]
B组	1026.5 ± 621.8	94.1 ± 46.3	536.7 ± 392.5[a]	99.3 ± 45.6[a]
C组	1032.1 ± 601.9	93.2 ± 56.9	251.6 ± 210.7	119.8 ± 58.6
D组	1029.1 ± 603.1	92.9 ± 57.1	551.6 ± 410.5[a]	89.8 ± 46.6[a]

[a]P<0.05 *vs* C组. A组: 常规治疗基础上联合给予针刺足三里治疗; B组: 常规治疗基础上联合给予足三里盐水注射治疗; C组: 常规治疗基础上给予新斯的明足三里穴位注射治疗; D组: 常规治疗.

时间的手术刺激, 对腹腔内脏器的牵拉, 以及全身麻醉和术后镇痛药物的应用等因素, 都会影响术后患者的胃肠功能的正常恢复[3]. 据王新颖[4]报道, 涉及到腹部的手术, 患者在术后都会有不同程度的肠麻痹, 其中大部分患者的肠麻痹的症状会在3 d内消失, 此时胃肠会出现节律性的蠕动, 表现为肛门的排气排便, 而有部分患者术后3 d肠麻痹仍持续存在, 患者表现为严重的腹胀, 重者可使膈肌抬高, 影响患者的呼吸功能, 而出现呼吸困难[5]; 另外, 腹胀会引起腹腔内压力的增高, 压迫下腔静脉, 使静脉的回流受阻, 可诱发下腔静脉血栓的形成, 后果严重[6]; 也有研究指出, 肠腔内的积气会使患者的腹壁切口的愈合时间延长[7], 这些情况都会影响患者术后的康复. 因此, 在术后, 对行胃肠手术患者有效的治疗方案促进其胃肠功能的尽早恢复十分重要[8].

中医认为, 手术引起脾失健运, 传导失职, 加之气滞血瘀, 脉络受损, 中焦受阻, 可引起术后患者胃肠功能恢复缓慢. 治法上宜强调"补正为先, 稍佐疏导", 足三里是足阳明经的合穴, 通过针刺该穴位可行气导滞, 养血活血, 温通经脉, 健脾和胃, 益气生阳, 因此能够促进其胃肠的蠕动[9]. 另据陈霞等[10]研究表明, 通过针刺足三里穴可以使胃张力增强, 并能使胃肠损伤所引起的疼痛迅速缓解, 还能调节胃肠的运动和分泌功能. 而新斯的明属于胆碱酯酶抑制剂, 能够提高神经中枢、胃肠局部组织和血液中胃泌素的含量, 还具有兴奋胃肠道平滑肌, 增加胃肠蠕动的作用, 从而能够促进排气, 促进胃肠功能的恢复[11], 通过穴位注射新斯的明可以明显延长其药效时间, 增强穴位治疗的效果, 使之沿经络循行, 从而达到疏通经气的治疗目的, 且治疗作用能够直达患者相应的脏腑, 以此充分发挥药物和穴位的共同治疗作用[12].

在术后, 若胃肠功得到恢复, 肠蠕动增加, 胃肠减压量也会随之减少[13], 胃肠功能的恢复还应该包括胃肠分泌体液功能的恢复, 而不仅是胃肠动力功能的恢复. 一般通过胃泌素来评价患者术后体液分泌功能. 我们使用术后患者鼻胃管内胃液量及胃泌素来评价患者胃肠功能的恢复情况[14,15]. 在本次研究中, 在首次排气时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间上C组患者均低于A、B、D组; 4组患者在治疗前的胃液量和胃泌素上, 差异无明显统计学意义(P>0.05), 在治疗后, C组患者的胃液量明显低于A、B、D组; 胃泌素含量明显高于A、B、D组, C组患者术后胃肠功能的恢复优于其他3组. 充分表明了新斯的明足三里穴位注射的治疗效果明显, 促进肠道功能的恢复.

总之, 在胃肠患者外科手术后给予新斯的明足三里穴位注射能够显著的促进其胃肠功能的恢复, 使其早日康复, 可以在普外科推广应用.

4 参考文献

1 张宇飞, 王峰, 宗光全, 徐琳, 宣吉. 合并肝硬化门脉高压症胃癌患者手术后并发症的危险因素分析. 中华胃肠外科杂志 2015; 10: 30-32

2 滕莉, 王辉, 黄辉, 胡欢. 口服液状石蜡对肠道手术后肠道功能恢复的影响. 中华现代护理杂志 2013; 19: 1655-1656

3 陈晓洁, 汪永坚, 杨洋. 穴位灸罐法对妇科腹部手术后胃肠激素表达及胃肠功能恢复的影响. 中华现代护理杂志 2013; 19: 3169-3172

4 王新颖. 合并肝功能障碍胃肠手术患者的营养支持治疗. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1031-1034

5 刘霞, 刘国红, 杨俏兰, 周建群, 李明丽, 邱雨. 艾灸联合维生素B6足三里注射对胃肠手术后肠功能恢复的影响. 中华现代护理杂志 2013; 19: 293-295

6 李昆, 彭梅芳, 王超, 朱晓艳, 张林. 足三里穴电针治疗对不全性肠梗阻大鼠血清细胞因子的影响. 中华消化外科杂志 2012; 11: 391-392

7 鹿中华, 孙昀, 郑瑶, 李惠, 华天凤, 杨旻, 耿小平. 大黄灌肠联合足三里药物注射在重症急性胰腺炎治疗中的应用. 中国急救医学 2015; 35: 68-71
8 汪华学, 赵士兵, 吴强, 邓晰明, 郑胜永, 何先弟. 3321例ICU重症患者急性胃肠功能障碍的发生及其预后. 中华解剖与临床杂志 2014; 19: 126-128
9 彭俊生, 陈实. 胰十二指肠切除术的围手术期处理-基于并发症防治的液体管理与营养支持. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1025-1027
10 陈霞, 张雅卫. 新斯的明足三里注射联合清胰汤治疗重症胰腺炎并发胃肠麻痹疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 128-130
11 刘方伶. 注射新斯的明加厚朴温中汤加味治疗术后麻痹性肠梗阻40例. 河北医学 2012; 18: 1820-1822
12 梁斌, 张军, 沈凯, 叶颖江, 林峰, 李勇, 张忠涛, 王杉. 厚朴排气合剂对开腹胃肠道手术后胃肠功能恢复影响的多中心前瞻性研究. 中华消化外科杂志 2012; 11: 574-578
13 孙井军, 尤承忠, 汤文浩. 胃肠Roux-en-Y术后早期胃排空及Cajal间质细胞再生的研究. 中华实验外科杂志 2014; 31: 520-521
14 Chao HL, Miao SJ, Liu PF, Lee HH, Chen YM, Yao CT, Chou HL. The beneficial effect of ST-36 (Zusanli) acupressure on postoperative gastrointestinal function in patients with colorectal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013; 40: E61-E68 [PMID: 23448746 DOI: 10.1188/13.ONF.E61-E68]
15 何群, 朱勤燕, 徐少毅. 早期生大黄对高血压脑出血患者胃肠功能的影响. 中华全科医学 2014; 12: 232-233

同行评价
新斯的明足三里穴位注射过去有报道, 但样本量不大, 本文研究虽然是回顾性资料, 但样本量有说服力.

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3960

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3960-3966
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

快速康复外科在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析

宋美璇, 李显蓉

背景资料
近年, 大量研究证明了快速康复外科(fast track surgery, FTS)的应用对患者术后恢复有明显优势. 但目前该理念用于结直肠癌腹腔镜手术的老年患者研究的相关报道较少, 且有研究认为FTS与传统治疗方案相比应用在高龄的结直肠癌手术患者并无更多益处.

宋美璇, 四川医科大学护理学院 四川省泸州市 646000
李显蓉, 四川医科大学附属第一医院胃肠外科 四川省泸州市 646000
宋美璇, 在读硕士, 主要从事外科护理学的研究.
泸州市科技计划基金资助项目, No. 2012-S-37(2/29)
作者贡献分布: 此课题由宋美璇与李显蓉设计; 研究过程由宋美璇与李显蓉操作完成; 数据分析由宋美璇完成; 本论文写作宋美璇完成; 李显蓉审校.
通讯作者: 李显蓉, 主任护师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 四川医科大学附属第一医院胃肠外科.
1204987356@qq.com
电话: 0830-3165423
收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-06-19 在线出版日期: 2015-08-28

Efficacy of fast track surgery in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment: A meta-analysis

Mei-Xuan Song, Xian-Rong Li

Mei-Xuan Song, School of Nursing, Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Xian-Rong Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Supported by: Luzhou Science and Technology Plan Projects, No. 2012-S-37(2/29)
Correspondence to: Xian-Rong Li, Chief Nursing, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 1204987356@qq.com
Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-06-19 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of fast track surgery in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment.

METHODS: We searched randomized controlled trials (RCTs), clinical controlled trials (CCTs) or case-control studies on fast track surgery in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment from databases including Wanfang, CNKI, CBM, VIP, PubMed, EMBACE and Cochrane Library between January 1989 and March 2015. Meta-analysis was performed with RevMan 5.3.

RESULTS: There were 5 RCTs and 2 CCTs involving 476 patients, including 244 patients in the FTS group and 232 in the control group. Compared with the control group, the time to passage of flatus [weighted mean of difference (WMD) = -36.46, 95%CI: -40.91--32.02, P < 0.0001], time to resumption of diet/drink (WMD = -43.90, 95%CI: -48.79--39.01, P < 0.0001), time to ambulation (WMD = -6.60, 95%CI: -7.71--5.49, P < 0.0001), and hospital stay (WMD = -4.53, 95%CI: -5.13--3.92, P < 0.0001) were significantly shorter, and the incidence of postoperative complications was significantly lower in the FTS group [odds ratio (OR) = 0.18, 95%CI: 0.11-0.31, P < 0.0001].

CONCLUSION: Fast track surgery can promote bowel function recovery and decrease hospital stay time and the incidence of postoperative complications in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部

Key Words: Fast-track surgery; Aged; Colorectal neoplasms; Laparoscopy; Meta-analysis

Song MX, Li XR. Efficacy of fast track surgery in elderly patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic treatment: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3960-3966 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3960.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3960

摘要

目的: 系统评价快速康复外科理念在老年结直肠癌患者腹腔镜手术围手术期的应用疗效.

方法: 计算机检索1989-01/2015-03万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMBASE、Cochrane Library数据库, 收集应用快速康复外科应用于老年腹腔镜结直肠癌患者围手术期的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)、临床对照试验(controlled clinical trials, CCT)或病例对照研究, 对符合入选标准的文献采用RevMan 5.3软件进行Meta分析.

结果: 最终纳入5项RCT, 2项CCT, 共476例患者, 快速康复外科组(FTS组)244例, 传统围手术期处理组(传统组)232例. 结果显示: 观察组相比对照组, 术后肠功能恢复时间更快, 加权均数差(weighted mean of difference, WMD)为-36.46(95%CI: -40.91--32.02), P<0.0001, 术后首次进流质饮食时间和首次下床活动时间缩短, WMD分别为-43.90(95%CI: -48.79--39.01)和-6.60(95%CI: -7.71--5.49), P<0.0001, 住院总时间减少, WMD为-4.53(95%CI: -5.13--3.92), P<0.0001, 术后并发症发生率更低, 比值比(odds ratio, OR)为0.18(95%CI: 0.11-0.31), P<0.0001.

结论: 快速康复外科能加速腹腔镜结直肠癌老年患者术后肠功能恢复, 减少术后首次进流质饮食时间和首次下床活动时间, 并缩短总住院时间, 同时降低术后并发症的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 快速康复外科; 老年; 结直肠肿瘤; 腹腔镜; 荟萃分析

核心提示: 本Meta分析结果表明, FTS能加速老年结直肠癌患者腹腔镜术后肠功能恢复, 减少术后首次进流质饮食时间和首次下床活动时间, 并缩短总住院时间, 同时降低术后并发症的发生率, 但对高龄老年人群, 以上结论还需更多大样本高质量的研究进行验证.

宋美璇, 李显蓉. 快速康复外科在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3960–3966 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3960.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3960

研发前沿

FTS是一种在对围手术期病理生理学良好理解的基础上, 整合多学科的新技术的综合性措施, 以减少手术应激及并发症, 加速患者术后康复, 达到缩短术后住院时间和减少住院费用的目的. 然而他是否适用于所有结直肠癌手术人群, 不同研究结果间存在差异.

0 引言

我国的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率呈逐年上升的趋势, 虽然青年结直肠癌的发病率上升较明显, 但结直肠癌仍多见于中老年人[1]. 由于老年患者与中青年患者相比机体的生理功能和抵抗力降低, 且常伴有一种或多种基础疾病, 故导致术后恢复慢及并发症发生率高[2]. 近年, 快速康复外科(fast track surgery, FTS)的应用对患者术后恢复有明显优势, 但目前FTS理念用于结直肠癌腹腔镜手术的老年患者研究的相关报道较少, 且有研究认为FTS与传统治疗方案相比应用在高龄的结直肠癌手术患者并无更多益处[3], 因此本文通过对国内外FTS用于老年结直肠癌腹腔镜手术患者的相关文献进行荟萃分析, 以期提供FTS的循证医学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 参考Cochrane协作网制定的检索策略, 运用自由词和主题词结合的方式, 计算机检索1989-01/2015-03万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMBASE、Cochrane Library数据库中发表的中文和英文文献, 并追溯纳入文献的参考文献. 检索词包括: 快速康复、加速康复、结直肠癌、直肠癌、结肠癌、腹腔镜、老年、高龄、fast track 、FTS、ERAS program、enhance recovery、colorectal neoplasms/cancer/carcinoma/tumor、rectum neoplasms/cancer/carcinoma/tumor、colonic neoplasms/cancer/carcinoma/tumor、laproscopy、aged、old.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: (1)纳入1989-01/2015-03应用FTS理念于老年结直肠癌患者腹腔镜手术围手术期的随机对照试验(randomized control trial, RCT)或临床对照试验(controlled clinical

相关报道 相当一部分学者认为, FTS理念应用于结直肠癌围手术期的患者具有积极的影响. 随着研究范围的扩大, 已有研究报道, FTS理念的实施效果与患者年龄、ASA评分以及手术有无造口相关.

trial, CCT), 语种限定为中文和英文; (2)观察组为应用FTS于腹腔镜老年结直肠癌手术者, 对照组为应用传统围手术期方案于腹腔镜老年结直肠癌手术者; (3)研究对象年龄≥65岁, 均实施腹腔镜结直肠癌根治术(包括姑息性手术)且经病理诊断为结直肠癌; (4)所有文献均可获得可分析的相关数据.

1.2.2 文献排除标准: (1)研究对象中包含年龄<65岁者; (2)未实施腹腔镜结直肠癌根治术、实施开腹结直肠癌根治术、有联合其他器官切除者; (3)研究对象中包含结直肠良性疾病、远处转移、伴完全或不完全肠梗阻者; (4)术前已进行化疗者; (5)研究无对照组或对照组未用传统方案者; (6)重复发表、综述、摘要或不能提供相关数据的文献.

1.2.3 效应指标: 有效性评价指标: 术后肠蠕动恢复时间、首次进流质饮食时间、首次下床活动时间、住院总时间. 安全性评价指标: 术后并发症发生率, 包括: 吻合口瘘或漏、切口感染、肺部感染、尿路感染等.

1.2.4 资料筛选和文献质量评价: 文献由2位研究者独立进行筛选, 排除不符合纳入标准的文献, 分歧时通过分析、讨论、后决定最终是否纳入. 2位研究者单独根据Cochrane系统评价手册5.1.0评估文献的偏倚风险, 有分歧时通过讨论判定, 即: 是否正确进行随机分配; 是否采用分配隐藏; 是否采用盲法; 是否描述失访或退出, 若有失访或退出, 是否进行了意向性分析. 当同时满足上述4条时, 为A级, 即偏倚风险发生可能性小; 当满足1条及以上, 为B级, 即偏倚风险发生可能性为中度; 若违背1条及以上, 为C级, 即偏倚风险发生可能性较高[4].

统计学处理 由两位研究者采用预制定数据表的方式, 单独提取数据, 发生分歧时进行分析讨论裁定, 采用RevMan5.3软件对资料进行荟萃分析. 统一单位计量资料, 采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为合并统计量, 计数资料采用比值比(odd ratio, OR)作为合并统计量; 所有统计量可信区间(confidence interval, CI)均计算95%CI设检验水准$\alpha = 0.05$, 各研究结果间的异质性分析采用χ^2检验并结合I^2值进行分析判断. 当$P>0.05$且$I^2<50\%$时, 判定同质性较好采用固定效应模型分析; 当$P<0.05$和/或$I^2\geq50\%$时, 提示存在异质性, 若无明显临床异质性来源, 采用随机效应模型分析. 若异质性过高($I^2>75\%$), 采用亚组分析探索异质性来源, 或使用敏感性分析进行处理, 或仅进行描述性分析, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况及文献质量评价 共检索出485篇文献(CNKI286篇, 万方数据库83篇, 维普数据库15篇, PubMed 88篇, CochraneLibrary 2篇, EMBASE 11篇), 经NoteFirst4.0软件和人工去重后, 通过阅读标题和摘要初步筛选, 进一步阅读全文, 最终纳入文献7篇[5-11]. 其中2篇[5,6]英文文献, 5篇[7-11]中文文献; RCT 5篇, CCT 2篇. 7篇研究中, 共纳入病例476例, FTS组244例, 传统围手术期处理组(传统组)232例, 纳入文献特征如表1. 根据Cochrane系统评价手册5.1.0评估文献的偏倚风险, 其中有1篇文献评定质量为A级, 4篇质量为B级, 2篇质量为C级. 文献质量评价结果如表2.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 术后肠功能恢复时间: 7篇文献[5-11]报道了术后肠功能恢复时间(表2), 其中4篇[8-11]文献以均数结合标准差描述, 由于$I^2 = 94\%$, 存在异质性, 通过去除权重最大的研究进行敏感性分析, 探寻异质性的来源, 发现去除曾彩媚等[9]研究后分析, $I^2 = 1\%$, 以固定效应模式合并分析, WMD为-36.46(95%CI: -40.91--32.02), FTS组术后肠功能恢复时间均短于传统组, 差异有统计学意义($Z = 16.07$, $P<0.00001$)(图1A).

2.2.2 术后首次进流质时间和术后首次下床时间: 3篇文献[9-11]以均数结合标准差的方式报道了术后首次进流质的时间和术后首次下床时间(表2), 由于$I_1^2 = 95\%$和$I_2^2 = 100\%$, 存在异质性, 进行敏感性分析探索异质性来源, 去除曾彩媚等[9]研究后, 以固定效应模式合并分析, I_1^2和I_2^2均为0, 无统计学异质性, WMD为-43.90(95%CI: -48.79--39.01)和-6.60(95%CI: -7.71--5.49), FTS组与传统组相比术后首次进流质时间和术后首次下床时间均缩短, 差异有统计学意义($P<0.00001$)(图1B, C).

2.2.3 住院总时间: 4篇[8-11]文献以均数结合标准差的方式描述了FTS组和传统组的住院总时间(表2), 由于$I^2 = 96\%$, 存在异质性, 进行敏感性分析探索异质性来源, 去除曾彩媚等[9]研究后进行敏感性分析, $I^2 = 0$, 无统计学异质性, 以固

创新盘点

近年来大量国内外学者报入到FTS理念的研究中, 随着研究不断深入, 其在老年人群的实施效果出现了一定的差异, 本研究采用Meta分析将已发表的有关FTS结合腹腔镜在结直肠癌老年患者中应用的文献进行综合, 评价其安全性和有效性, 为FTS在老年结直肠癌患者的应用提供依据.

表 1 纳入文献的基本情况

纳入文献	n(FTS/传统)	年龄/平均年龄(岁)		性别(男/女)		TNM(I/II/III/IV)		部位(结肠/直肠)		术中情况(时长/出血, min)	
		FTS	传统	FTS	传统	FTS	传统	FTS	传统	FTS	传统
Wang等[5]2012	40/38	71(65–81)/–	72(65–82)/–	22/18	20/18	8/10/12/–	7/11/20/–	27/13	12/26	112(105–128)/50(40–70)	112(95–124)/55(45–71)
Compagna等[6]2014	40/36	71 (70–)/–	72 (70–)/–	22 /18	20/16	–	–	–	–	–	–
戴晓宇等[8]2010	36/35	76.4 ± 4.2/76.4	77.2 ± 5.1/77.2	16/20	22/13	17/10/9/0	9/14/12/0	0/36	0/35	180 ± 40/85 ± 35	170 ± 39/90 ± 51
王权等[11]2011	34/31	≥65/–	≥65/–	–	–	–	–	–	–	102 ± 33/45 ± 22	125 ± 27/46 ± 18
贺咏宁等[7]2012	42/40	77.8(65–)/77.8	76.6(65–)/76.6	24/18	23/17	–	–	9/33	7/33	328/–	315/–
孙莹等[10]2014	25/25	71.2(66–81)/71.2	73.2(68–83)/73.2	11/14	10/15	–	–	8/17	9/16	102 ± 33/45 ± 22	125 ± 27/46 ± 18
曾彩媚等[9]2014	27/27	≥75/80	≥75/80	–	–	–	–	–	–	–	–

–: 代表未提及; FTS: 快速康复外科.

定效应模式合并分析, WMD为-4.53(95%CI:-5.13--3.92), FTS 组总住院时间少于传统组, 差异有统计学意义(Z = 14.64, P<0.00001)(图1D).

2.2.4 术后并发症发生率: 7篇[5-11]文献均描述了术后并发症的发生情况: 吻合口瘘或漏、切口感染、肺部感染、尿路感染等(表2). 以OR合并效应量, 由I^2 = 0, 无统计学异质性, 故使用固定效应模型进行分析, OR为0.18(95%CI: 0.11-0.31), FTS组比传统组术后并发症发生率降低, 差异有统计学意义(Z = 6.28, P<0.0001)(图1E).

2.2.5 采用中位数的资料: 其中3篇[5-7]采用中位数或中位数结合四分位数间距描述结果, 由表3可知, FTS组与传统组相比术后肠功能恢复时间较短, 术后首次进流质和首次下床活动时间和住院总时间均缩短(P<0.05).

3 讨论

FTS理念由Kehlet首先整合提出, 其目的是减少择期手术患者围手术期的应激反应和器官功能障碍, 主要包括了优化麻醉方法(硬膜外麻醉或区域麻醉), 微创技术, 最佳疼痛控制和积极的术后康复措施(早期的肠内营养和活动)[12]. 快速康复理念已被证实能有效加速术后肠功能恢复及降低术后并发症发生率[13]. 腹腔镜结直肠癌根治术属于微创手术的范畴, 研究表明他与开腹手术相比在术后切口、并发症上有明显的优势[14]. Esteban等[15]通过比较FTS和传统方案在开腹或腹腔镜结直肠癌根治术

应用要点

本研究通过荟萃分析, 初步验证了FTS运用在老年结直肠癌腹腔镜患者的安全性和有效性, 并且提醒读者在未来研究中需注意老年和高龄老年的疗效有无差异.

表 2 纳入文献的质量评价

纳入文献	研究类型	效应指标	文献质量评价(Cochrane Handbook)						
			随机分配方法	分配隐藏	盲法实施	数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	偏倚风险等级
Wang等[5]2012	RCT	①②③④⑤	随机数字表	是	是	是	无	不清楚	A
Compagna等[6]2014	RCT	①②⑤	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚	B
戴晓宇等[8]2010	CCT	①④⑤	否	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	C
王权等[11]2011	RCT	①②③④⑤	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚	B
贺咏宁等[7]2012	RCT	①②③④⑤	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	C
孙莹等[10]2014	RCT	①②③④⑤	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B
曾彩媚等[9]2014	CCT	①②③④⑤	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	B

①: 肠蠕动恢复时间; ②: 首次进流质时间; ③: 首次下床活动时间; ④: 住院总时间; ⑤: 术后并发症发生情况. RCT: 随机对照试验; CCT: 临床对照试验.

表 3 纳入文献的FTS组与传统组疗效比较 (中位数结合四分位数间距, h)

纳入文献	术后肠功能恢复时间			首次进流质时间			首次下床活动时间			住院总时间		
	FTS	传统	*P*值	FTS	传统	*P*值	FTS	传统	*P*值	FTS	传统	*P*值
Wang等[5] 2012	31 (26–40)	38 (32–51)	<0.05	12 (11–16)	47 (35–50)	<0.001	12 (10–14)	19 (16–24)	<0.001	5.5 (5–6)	7.0 (6–8)	<0.001
Compagna等[6] 2014	32 (24–40)	42 (32–52)	<0.05	13 (10–16)	43 (36–50)	<0.05	–	–	–	–	–	–
贺咏宁等[7] 2012	38	72	<0.05	192	720	<0.05	25	56	<0.05	12	15	<0.05

–: 代表未提及; FTS: 快速康复外科.

的疗效, 表明FTS结合腹腔镜组术后恢复所需时长最短, 而传统方案结合开腹组所需恢复周期最长. 老年结直肠癌患者由于常常受到生理功能下降、癌症分期和伴随一种或多种其他疾病(冠心病、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病)的综合影响, 其更易发生术中低血压、低血糖、心力衰竭、术后肺部感染、切口感染等, 导致术后恢复慢、并发症发生率高[6].

本研究综合分析结果显示, FTS组能加速老年结直肠癌患者腹腔镜术后肠功能恢复, 减少术后首次进流质饮食时间和首次下床活动时间, 并缩短总住院时间, 同时降低术后并发症的发生率. 对于老年患者而言, FTS可降低由于糖代谢功能降低、心血管功能异常或肺功能异常造成的术后恢复延迟. (1)术前3 h饮用500 mL糖水, 可减少术中低血糖的发生, 同时降低术中低血压的风险; (2)术前不常规进行机械性的清洁灌肠, 使肠道免于由灌肠引起的急性扩张继而发生水肿, 导致的肠功能恢复时间延长; (3)限制术中术后总补液量, 避免了输液过多引起的心肺负担加重, 尤其是心肺调节功能较低的老年患者; (4)术后督促早期下床活动不仅有助于肠功能的恢复, 还可以有效防止深静脉血栓、降低肺部并发症的发生; (5)尽早拔除胃管、术中保暖以及术后镇痛方案的改善, 减轻患者受疼痛、寒冷、术后不适的刺激, 避免了高血压患者因此发生血压的波动[5-11].

在对肠功能恢复、首次下床时间、首次进流质时间和住院总时间进行分析时, 分析结果提示存在明显异质性, 通过进行敏感性分析探索异质性来源, 发现曾彩媚等[9]研究为主要异质性来源, 去除该研究后分析异质性大大降

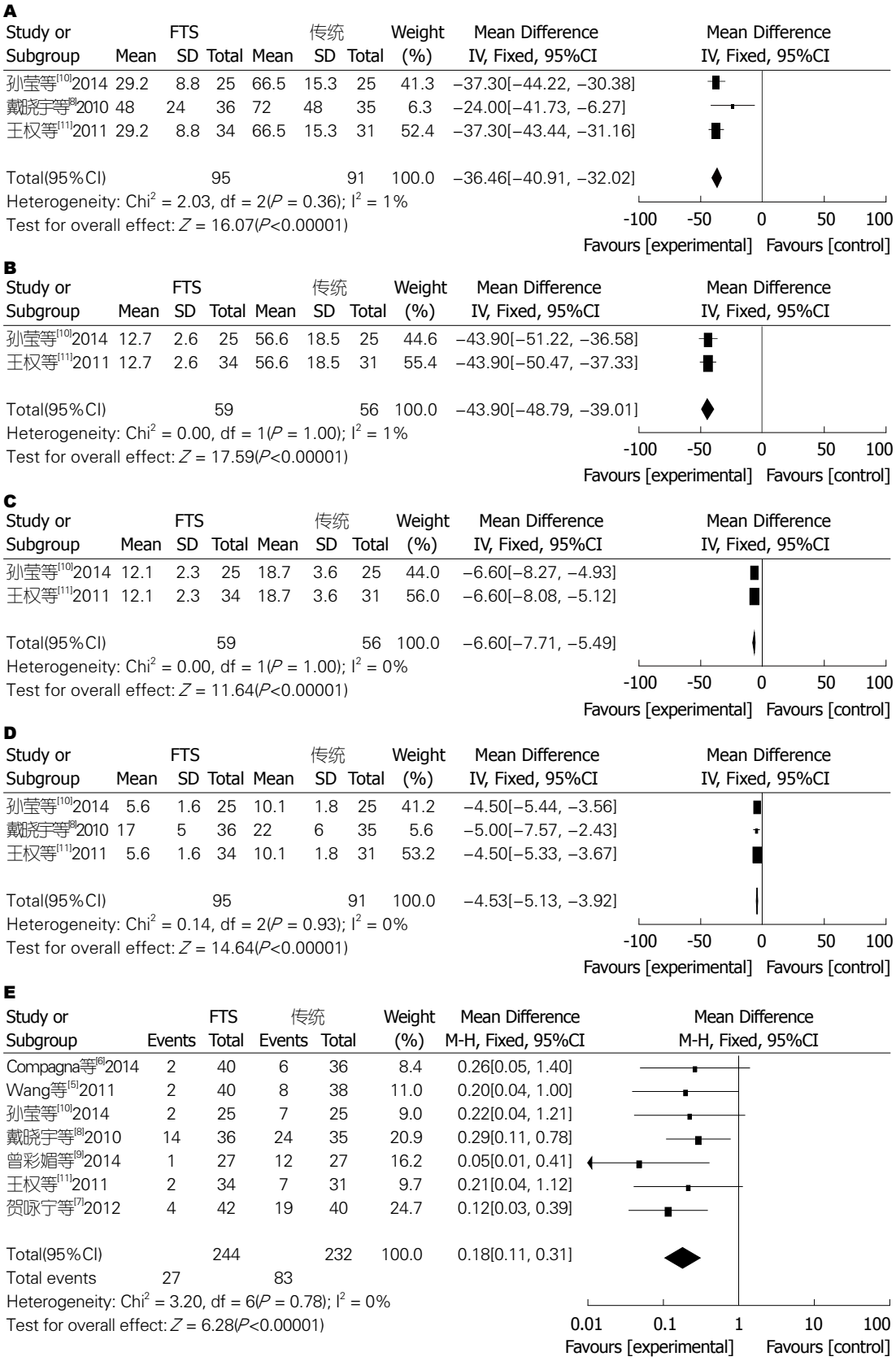


图 1 在FTS组与传统组相比的综合分析森林图. A: 肠功能恢复时间; B: 术后首次进流质时间; C: 术后首次下床活动时间; D: 住院总时间; E: 术后并发症发生率. FTS: 快速康复外科.

名词解释

快速康复外科(FTS): 是一种在围手术期病理生理学良好的基础上, 采取各种围手术期处理方法, 减轻患者的手术创伤, 降低生理及心理的创伤应激, 加速患者康复, 缩短住院时间, 降低住院费用的理念.

低或消失, 而分析结果并无明显改变, 考虑可能与该研究组的年龄较大(平均年龄为80岁)有

同行评价
该文章荟萃分析了FTS在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效, 具有一定的临床指导意义.

关. Feroci等[16]通过对患者自身情况影响快速康复外科的实施效果进行的单因素分析表明, 年龄>75岁是影响患者死亡率的重要因素. 因此, FTS用于高龄患者(75-89岁)的安全性和有效性值得做进一步考究.

尽管本研究已尽量全面收集文献并保证其科学性, 但仍存在以下局限性: 本研究中, 由于语言仅限于中文和英文, 可能造成发表偏倚; 纳入文献的质量不高, 部分文献未描述失访或退出情况, 可能存在一定的偏倚风险; 由于未能获得各研究组的具体年龄分布情况, 未对文中可能存在的临床异质性进行亚组分析. 应用FTS在老年腹腔镜结直肠癌根治术患者上的研究至今较少, 临床需要更多大样本多中心的研究为FTS的使用提供更加可靠的理论依据.

志谢: 本文在修改过程中得到了四川医科大学附属第一医院盛云建博士的热情帮助, 在此表示衷心的感谢.

4 参考文献

1 陈念, 莫阳, 冷大跃, 王永恒, 熊斐, 刘欢. 老年结直肠癌的临床和病理特点及其预后分析. 中华结直肠疾病电子杂志 2013; 2: 114-118
2 张茂申, 慕丽华, 孙志俭, 于承涛, 张宪祥, 高源, 胡继霖, 刘世松, 卢云. 老年经腹直肠癌手术应用快速康复外科的临床研究. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1302-1304
3 卜君, 李念, 黄雄, 伍晓汀. 快速康复外科在不同年龄阶段结直肠癌患者中的应用比较. 实用医学杂志 2014; (15): 2445-2447
4 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: http: //www.cochrane-handbook.org, 2015-03-25
5 Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1009-1013 [PMID: 21985126 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02855.x]
6 Compagna R, Aprea G, De Rosa D, Gentile M, Cestaro G, Vigliotti G, Bianco T, Massa G, Amato M, Massa S, Amato B. Fast track for elderly patients: is it feasible for colorectal surgery? *Int J Surg* 2014; 12 Suppl 2: S20-S22 [PMID: 25159546 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.08.389]
7 贺咏宁, 李观华, 王冬芽. 加速康复外科在老年腹腔镜结直肠癌围手术期中的应用. 井冈山大学学报(自然科学版) 2012; 33: 86-88
8 戴晓宇, 徐一栋, 董明君, 曹益晟, 余永明. 加速康复外科在老年直肠癌腹腔镜手术及围手术期中的应用. 中国初级卫生保健 2010; 24: 122-123
9 曾彩媚, 肖小玲, 王兴强. 快速康复护理对高龄腹腔镜结直肠癌患者术后肠功能恢复的影响. 现代医院 2014; 14: 76-78
10 孙莹, 孙大千. 老年结直肠癌患者腹腔镜手术中快速康复理念应用的价值. 中国肿瘤临床与康复 2014; 21: 995-997
11 王权, 曹雪源, 所剑. 快速康复理念在老年结直肠癌患者腹腔镜手术中的应用. 中国老年学杂志 2011; 31: 2745-2746
12 Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476 [PMID: 11222424]
13 李显蓉, 杨庆强, 徐林霞, 周业江. 腹腔镜手术在老年直肠癌患者中的应用及围手术期护理. 实用医学杂志 2012; 28: 150-153
14 李显蓉, 盛云建, 杨庆强. 快速康复外科在腹腔镜结直肠癌根治术围手术期应用疗效的荟萃分析. 实用医学杂志 2012; 28: 1265-1268
15 Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M, Sanz-Lopez R, Arroyo A, Ramirez JM, Moreno C, Morales R, Navarro A, Fuentes M. A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 134-140 [PMID: 24164975 DOI: 10.1111/codi.12472]
16 Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. Fast-track surgery in real life: how patient factors influence outcomes and compliance with an enhanced recovery clinical pathway after colorectal surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 259-265 [PMID: 23751989 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31828ba16f]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3967

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3967-3972
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

痔上黏膜环切钉合术致术后近期控便功能异常的临床病理特征总结

颜 帅, 刘 翔, 钱海华, 杨会举, 曾 笛, 刘佃温

颜帅, 苏州市中医医院肛肠科 江苏省苏州市 215009
刘翔, 杨会举, 刘佃温, 河南中医学院第三附属医院肛肠科 河南省郑州市 450000
钱海华, 南京中医药大学附属医院肛肠科 江苏省南京市 210023
曾笛, 郑州市第七人民医院肛肠科 河南省郑州市 450000
颜帅, 医学博士, 主要从事中医药防治肛肠疾病.
作者贡献分布: 此课题由颜帅与钱海华完成; 由颜帅、刘翔、钱海华、杨会举及刘佃温共同实施; 数据分析由颜帅、刘翔及曾笛完成; 刘佃温负责文章的审核与校对; 本论文写作由颜帅完成.
通讯作者: 刘佃温, 主任医师, 450000, 河南省郑州市东明路63号, 河南中医学院第三附属医院肛肠科. liudianwen6207@126.com
电话: 0371-56687223
收稿日期: 2015-06-18 修回日期: 2015-07-14
接受日期: 2015-07-24 在线出版日期: 2015-08-28

Correlation between short-term anal control function and number of pacinian corpuscles in patients undergoing procedure for prolapse and hemorrhoids or Milligan-Morgan hemorrhoidectomy

Shuai Yan, Xiang Liu, Hai-Hua Qian, Hui-Ju Yang, Di Zeng, Dian-Wen Liu

Shuai Yan, Department of Colorectal Surgery, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China
Xiang Liu, Hui-Ju Yang, Dian-Wen Liu, Department of Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China
Hai-Hua Qian, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China
Di Zeng, Department of Colorectal Surgery, No. 7 People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Dian-Wen Liu, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, 63 Dongming Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. liudianwen6207@126.com
Received: 2015-06-18 Revised: 2015-07-14
Accepted: 2015-07-24 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To analyze the relevance between pathological damage and clinical complications of Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH).

METHODS: Clinical data for 90 patients who were operated at Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, the Third Affiliated Hospital of He'nan College of Traditional Chinese Medicine and Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM from June 2013 to June 2014 were retrospectively. The patients were divided into two groups, patients undergoing Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and those undergoing PPH. Anal control function was assessed in both groups. All of surgical specimens underwent Alcian blue staining to count the number of pacinian corpuscles. Then the relevance between the pathological damage and clinical complications was analyzed.

RESULTS: The short-term anal control function had no statistically significant difference between the two groups. The number of pacinian corpuscles in resected tissue differed significantly between the PPH and Milligan-Morgan groups ($P < 0.05$). Compared with the Milligan-Morgan group, the number of pacinian

背景资料
痔是一种位于肛门部位的常见疾病, 任何年龄都可发病, 但随着年龄增长, 发病率逐渐增高. 治疗方法多种多样, 手术方式不断改进, 但各种手术或因术后并发症多, 或因价格昂贵, 临床难以普遍推广, 痔上黏膜环切钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)作为微创治疗技术的出现, 也会出现并发症的发生情况, 如何弥补新技术的不足, 对痔患者促愈、康复有十分重要的意义.

同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

相关报道
文献报道PPH在我国应用初期，有诸多并发症，如吻合口出血、感染，吻合口瘘，吻合口狭窄，腹膜穿孔，下腹部痉挛性疼痛等，随着技术的提升，多数并发症均能避免，而术后短期出现的控便功能失常引起医患关注.

corpuscles significantly increased in the PPH group (11.3 ± 6.11 *vs* 42.7 ± 9.86, $P < 0.05$). There was a positive correlation between anal control function and the number of Pacinian corpuscles.

CONCLUSION: The short-term anal control function had a significant difference between patients undergoing PPH and those undergoing traditional hemorrhoid surgery. The number of pacinian corpuscles was significantly higher in the PPH group than in the traditional hemorrhoid surgery group, which may be the reason why the short-term anal control function in the PPH group was inferior to that of the traditional hemorrhoid surgery group.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Procedure for prolapse and hemorrhoids; Pathology; Pacinian corpuscle

Yan S, Liu X, Qian HH, Yang HJ, Zeng D, Liu DW. Correlation between short-term anal control function and number of pacinian corpuscles in patients undergoing procedure for prolapse and hemorrhoids or Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3967-3972 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3967.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3967

摘要

目的: 比较痔上黏膜环切钉合术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)和传统痔切扎术(Milligan-Morgan)临床术后近、远期控便功能与切除组织病理组织中的环层小体之间的相关性.

方法: 搜集苏州市中医医院肛肠科、江苏省中医院肛肠科和河南中医学院第三附属医院2013-06/2014-06行传统痔切扎术和PPH术的90例患者的临床资料，每组各45例，所有患者切除组织均行阿利新蓝、核固红染色，分析切除组织中环层小体数量的差异，与临床观察指标比较有无统计学意义.

结果: 两组近期控便自制功能比较有统计学差异(P<0.05)，两组切除组织中环层小体计数有差异；与传统痔切扎术组相比，PPH术组环层小体数目明显升高(42.7个±9.86个 *vs* 11.3个±6.11个)，统计学具有显著性差异(P<0.05). 环层小体数目与近期肛门自制功能评分呈正相关.

结论: PPH手术与传统痔切扎术组相比远期控便能力无明显差异. PPH术组环层小体计数高于传统痔切扎术组，这可能是PPH术组手术近期肛门控便功能劣于传统痔切扎术组的原因.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 痔上黏膜环切钉合术; 病理; 环层小体

核心提示: 吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)近年来取得振奋人心的临床疗效，随着手术的广泛应用，术后短期控便功能失常逐渐凸显出来. 本实验运用病理学手段通过观测切除组织中环层小体数目，探讨PPH术术后短期控便功能失常的原因，为临床优化微创治疗痔提供更多的治疗思路.

颜帅, 刘翔, 钱海华, 杨会举, 曾笛, 刘佃温. 痔上黏膜环切钉合术致术后近期控便功能异常的临床病理特征总结. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3967-3972 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3967.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3967

0 引言

痔是人体直肠末端黏膜下和肛管皮肤下静脉丛发生扩大、曲张所形成的柔软静脉团，术后易出现出血、疼痛、水肿以及肛门坠胀等并发症[1,2]. 据估计在美国超过50%的成年人和50岁以上的人群因痔疮出现各种症状[3]. 据新近十年文献Meta分析[4]表明针对痔的治疗，吻合器痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)较传统外剥内扎术在疼痛程度、住院时间及术后恢复工作的时间等方面有明显优势. 然而杨向东[5]通过评估539例PPH术后患者的临床疗效，发现PPH术除具有上述优点外，还观察到术后近期急便感等不适. 张琦等[6]将PPH术后近期控便异常与肛门疼痛、坠胀一并归入“肛门感觉障碍综合征”. 虽有诸多学者提及PPH术后患者近期控便功能异常这一并发症，但具体原因尚不清楚. 本文通过对传统痔切扎术和PPH术后患者切除组织病理学观察，探讨PPH术后患者近期出现控便功能异常可能的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究病例均来自于2013-06/2014-06在苏州市中医医院肛肠科、江苏省中医院肛肠科和河南中医学院第三附属医院肛肠病诊疗中心分别行PPH术和传统痔切扎术的住院患

者. 依据Doll's临床病例随机表法将符合纳入标准的90例患者随机分成治疗组(痔上黏膜环切钉合术, PPH术)45例, 对照组(传统痔切扎术)45例. 两组患者性别、年龄、病程等资料, 分别经统计学检验处理, 两组之间无显著性差异(表1), 具有可比性. 诊断标准: 采用2006年由中华医学会外科学分会直肠肛门外科学组、中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会及中华中医药学会肛肠病专业委员会讨论修订的《痔临床诊治指南》[7]. 纳入标准: (1)符合痔的临床诊断标准, 年龄在18-65岁, 性别不限; (2)环状脱垂的Ⅲ、Ⅳ度混合痔, 反复出血的Ⅱ度内痔; (3)既往无肛门病手术史, 肛门功能及形态无异常者; (4)愿意并能耐受手术, 病史资料提供完整; (5)患者本人知情并愿意签订手术同意书, 并能完成随访者. 排除标准: (1)不符合痔的临床诊断标准, 哺乳、妊娠、月经期的患者; (2)Ⅰ、Ⅱ期内痔伴静脉曲张性外痔, 血栓性外痔, 结缔组织外痔或炎性外痔等; (3)肝功能及肾功能不全者; 凝血功能异常, 存在出血风险者; (4)有炎症性肠病且处于急性活动期者; (5)无法接受本研究或正在参加其他临床研究的患者. 终止标准: (1)患者依从性差, 不愿意配合本研究治疗的患者; (2)治疗期间患者需配合其他治疗方法的患者; (3)治疗过程中要求退出本研究或失访的患者.

1.2 方法

1.2.1 PPH术: 按照常规PPH手术方法规范操作. 具体如下: 适度扩肛, 根据痔核的分布和数目选择合适的肛门镜, 并置肛门内, 拔除内筒, 旋转肛门镜, 使充血水肿明显的内痔痔核组织及痔上黏膜组织位于肛门镜的开口内. 于内痔痔核上方距齿线约2.5 cm处用可吸收2-0丝线行间断性做一荷包, 并在荷包缝合线中间段置入挂线. 于一次性使用开环式微创吻合器尾部逆时针旋开吻合器, 用石蜡油润滑吻合器顶端, 将吻合器的头部置入直肠内, 收紧荷包缝合线并围绕中心杆打结, 再将挂线打结, 将缝合线及挂线用勾线器自吻合器的侧孔中引出, 两线打结并将其尾端用血管钳夹住, 助手持续的牵引已打结的两线, 同时手术者顺时针旋紧吻合器, 将脱垂的直肠黏膜尽可能的牵进吻合器的钉槽内, 直到吻合器上的指针显示进入安全区域(即击发范围). 已婚女性击发前常规行阴道指检, 防止由于牵拉过度将阴道后壁拉入钉槽, 手术损伤阴道后壁, 形成直肠阴道瘘. 确保一次性击发吻合器后切割完全, 固定等待20-30 s后, 于吻合器尾部逆时针旋松直至吻合器可以取出. 观察吻合口是否有活动性出血; 若发现吻合口有明显的活动性出血, 则用3-0可吸收线行“8”字缝扎止血; 若为少量的渗血则用电凝止血. 内筒置入肛门镜内并左右旋转, 缓慢退出肛门镜. 仔细检查肛门外是否有皮赘, 如有皮赘残留则由外向内做梭形切口切除皮赘, 且保留足够皮桥, 防止皮肤切除过多致术后肛门狭窄. 检查创面并进行彻底的止血, 手术结束后创面敷以凡士林油纱条, 并用无菌纱布加压包扎固定, 平车送回病房.

1.2.2 传统痔切扎术: 根据具体情况, 设计切口, 梭形切开痔核基底部, 两切口间保留0.5 cm以上皮桥, 钝性分离痔核基底部, “8”字缝扎痔核基底部, 保证两相邻结扎点不在同一平面, 剥离痔核曲张静脉网及多余皮赘, 彻底止血. 两组患者术后常规抗生素治疗, 8 h后流质饮食, 3 d后改普食.

1.2.3 病理组织切片: 术后切除标本标记后装入一次性病理袋内, 固定于浓度为40 g/L(10 mL)中, 固定3 h后, 标本包埋于蜡块中切片后行1%阿利新蓝溶液、核固红染色, 观察单位面积切除组织中环层小体量的分布情况.

1.2.4 观察指标: (1)临床指标: 住院期间肛门控便功能情况, 所有患者术后进行1年术后随访, 随访指标包括术后复发、肛门感觉和控便自制功能. 控便功能评分标准: (0分)肛门对大便、肠液、肠气的控制均正常; (2分)肛门对

表 1 患者一般资料比较 (n = 45)

一般资料	痔切扎术组	PPH术组	检验值	P值
性别			χ^2 = 0.278	0.792
男	23	21		
女	22	24		
年龄(岁)			Z = −0.522	0.602
18–35	9	10		
36–50	16	14		
51–65	20	21		
病程(年)			Z = −0.497	0.619
1–5	10	12		
6–10	13	16		
>10	12	17		

PPH: 痔上黏膜环切钉合术.

创新盘点

本文以目前临床实际存在问题为着眼点, 寻找PPH术后短期控便功能异常的原因, 为优化临床治疗手段提供新的思考.

同行评价
本文设计合理, 分析了PPH术后近期排便功能异常的可能原因, 表述清楚, 学术价值较高.

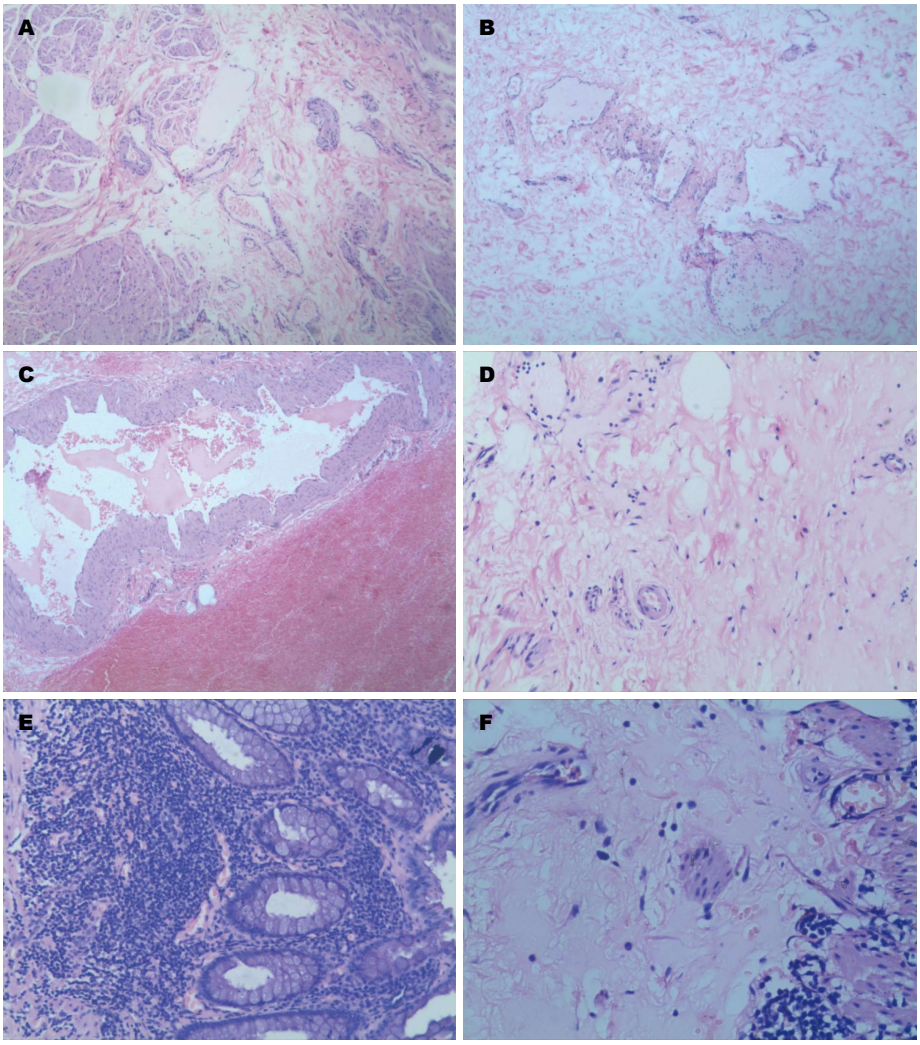


图 1 不同放大倍数下传统痔切扎术组和PPH术组切除组织切片图. A: 传统痔切扎术切除痔组织间质水肿, 血管扩张, 局部血管瘤样增生(×40); B: PPH术组见天蓝色的环状小体(×40); C: 传统痔切扎术黏膜层广泛出血, 血管扩张呈血管瘤样增生(×100); D: PPH术见环层小体呈圆形或卵圆形, 形成同心板层的被囊, 被囊由扁平的结缔组织细胞和纤维形成的同心圆板层, 板层间充满胶样物质(×100); E: 传统痔切扎术切除组织中度急慢性炎性细胞浸润, 局部淋巴组织增生(×100); F: PPH切除组织术所示环层小体增生, 集合成群, 间质水肿(×100). PPH: 痔上黏膜环切钉合术.

大便能正常控制, 对肠液、肠气不能控制或污染内裤; (4分)肛门对大便、肠液、肠气不能控制或污染内裤; (6分)肛门对成形大便不能控制. (2)病理学观察: 切除组织中环层小体量的分布情况由不了解实验分组情况的病理医生完成. 在切片中心、四周选5个视野, 每个视野的面积相等, 采用MPIAS-500计算机彩色病理图文分析系统避开视野面积中毛细血管对环层小体进行计数, 取5个视野的均值作统计数值.

统计学处理 所有数据均采用SPSS15.0统计软件完成统计处理, 各组的计量资料符合正态分布的, 将采用mean±SD进行统计描述, 两两比较组间差异采用*LSD*法检验. 以$P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 PPH术后近远期肛门功能情况 两组患者住院期间在控便功能积分上相比, 相对于传统痔切扎术控便功能积分(0.51分±0.39分), PPH术组控便功能积分明显升高(1.37分±0.57分)($P<0.05$). 提示PPH术易导致术后排便感觉障碍(感觉性失禁), 而传统痔切扎术无明显控便失衡. 而术后1年两组患者肛门控便自制能力传统痔切扎术组仅有3例, PPH术组有5例($P>0.05$). 表明两种术式相比, 远期控便能力相近.

2.2 各组术后患者切除组织中环层小体量的比较情况 本研究中术后各组切除组织行阿利新蓝溶液、核固红染色, 观察单位面积切除组织中压力感受器-环层小体量的分布情况. 染色情况如图1所示: 传统痔切扎术组几乎不含环

层小体的分布, 而PPH术组环层小体表达明显且数目较多.

两种不同手术方式切除的组织中环层小体数目不同, PPH术切除的组织中含环层小体数目比传统痔切扎术组多(42.7个±9.86个 *vs* 11.3个±6.11个)(P<0.05).

3 讨论

痔是肛肠科常见病、多发病, 其治疗方法多种多样, 手术方式不断改进, 有吻合器PPH术、外剥内扎术、改良术式(肛门括约肌松解术, 保留齿线术、保留肛垫术、分段齿形结扎术、半开放缝合术、弗格森痔切除术、皮瓣整形术)等[9]. 上述术式或因术后并发症多, 或因价格昂贵, 临床难以普遍推广. 但PPH术近10余年来在我国肛肠外科临床上报道较多[10,11], 自该微创技术出现, 国内外肛肠外科工作者致力于探究其与传统手术方式相较的优劣势, 尤其关注并发症的发生情况, 只因并发症增加患者经济负担和精神痛苦, 一定程度上影响患者对手术效果的评价, 导致医患矛盾的发生, 增加医疗纠纷的风险. 故尝试寻求并发症出现的原因尝试寻找办法弥补新技术的不足, 对痔患者促愈、康复有十分重要的意义.

对于PPH术而言, 并发症分为早期和晚期, 临床症状及病理观察发现排便急迫感以及大便失禁感多数发生在早期. 张红莺等[12]通过对比PPH术和Milligan-Morgan切除组织中微血管密度和神经节细胞数的病理表现, 发现Milligan-Morgan术组切除组织中微血管密度高于PPH术组, 而在神经节细胞数指标上, PPH术组要多于Milligan-Morgan术组, 提出PPH术容易损伤内括约肌, 更易发生远期控便能力下降. 姚航等[13]比较两种术式后患者肛门温度觉的差异, 研究得出与术前相比, PPH术后肛管上、中、下部可感觉的最小温度变化值明显降低, 表明PPH术可保护肛垫, 控便功能不受影响.

PPH手术后会出现应激性大便失禁, 其手术所切除的主要部分为直肠末端的黏膜层和黏膜下层. 黏膜由上皮、固有层和黏膜肌层组成. 在黏膜下层有丰富的黏膜下神经丛, 为周围神经纤维的终末部分, 形成感觉神经末梢和运动神经末梢. 有被S囊感觉神经末梢, 此种感觉神经末梢形式繁多, 大小不一, 但在神经末梢外面均包有结缔组织被囊, 常见的有: 触觉小体、环层小体、肌梭[14,15]. 其中环层小体(pacinian corpuscle, PC)主要是为快适应机械感受器, 能够感受压力、振动和张力觉等[8]. 机体通过感受器接受各种环境刺激, 经过感觉神经将信息传递到大脑皮层感觉区, 产生相应的感觉. 通过统计软件分析可知环层小体与PPH术后肛门控便功能障碍有一定相关性, PPH手术操作过程中, 施术者施术部位与受术者直肠黏膜直接接触, 从而对患者形成一个暂时的急剧的压力刺激, 术后刺激被阻断, 造成短暂性失禁, 查阅文献发现可能与环层小体自身修复有关, 文献提及环层小体在切除后7-10 d内通过自分泌的细胞因子或旁分泌的生长因子促进其神经纤维增生, 或刺激机体分泌神经生长因子诱导环层小体自行修复[16]. 而随访1年后控便自制能力PPH组和传统痔切扎术无明显差异, 这可能其原因之一.

本研究中还存在着许多亟待解决的问题: 如研究中各相关指标的测量不够绝对规范化(同一组切除的组织质量和体积不一致等); 未进行中医治法等干预措施等. 对于PPH手术, 临床医生需同时考虑手术并发症及临床疗效两方面因素, 针对性实施个性化治疗方案, 术前准备充分, 术后仔细认真, 以确保患者遭受最小的痛苦, 获得最好的疗效.

4 参考文献

1 Naldini G. Serious unconventional complications of surgery with stapler for haemorrhoidal prolapse and obstructed defaecation because of rectocoele and rectal intussusception. *Colorectal Dis* 2011; 13: 323-327 [PMID: 20002689 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02160.x]

2 De Santis G, Gola P, Lancione L, Sista F, Pietroletti R, Leardi S. Sigmoid intramural hematoma and hemoperitoneum: an early severe complication after stapled hemorrhoidopexy. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 315-317 [PMID: 21678070 DOI: 10.1007/s10151-011-0696-2]

3 Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1990; 98: 380-386 [PMID: 2295392]

4 李春雨, 郐国虎, 李畅. PPH术与外剥内扎术在治疗重度混合痔围手术期的META分析. 第十六届中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会学术会议论文汇编, 2013: 138

5 杨向东. 吻合器痔上粘膜环切钉合术治疗痔病的远期临床疗效调查分析. 首届国际中西医结合大肠肛门病学术论坛, 2007: 626

6 张琦, 屈景辉, 杨向东. PPH术后肛门感觉功能障碍综合征临床诊治策略. 第十五届中国中西医结合大肠肛门病学术交流会议, 2013: 508

7 中华医学会外科学分会直肠肛门外科学组, 中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会, 中华中医药学会肛肠病专业委员会. 痔临床诊治指南(2006版). 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 461-463
8 韩济生. 神经科学原理. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 694
9 Sammarco G, Ferrari F, Carpino A, Russo E, Vescio G, Ammendola M, Sacco R. PPH vs Milligan-Morgan: early and late complications in the treatment of haemorrhoidal disease with circumferential prolapse. *Ann Ital Chir* 2013; 84(ePub) [PMID: 23841953]
10 关维雨, 张德巍, 李春雨. 吻合器痔上黏膜环形切除术治疗内痔的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1752-1757
11 姚礼庆, 钟芸诗, 孙益红, 戈少云, 刘厚宝, 郑烈伟. 吻合器痔上黏膜环切术治疗重度痔疮226例. 世界华人消化杂志 2004; 12: 917-919
12 张红莺, 杨中华, 江滨, 皇甫少华. 痔上黏膜环形钉合术(PPH)与Milligan-Morgan术术中切除组织病理学对照研究. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 63-66
13 姚航, 傅传刚, 金黑鹰, 刘连杰, 王汉涛, 张卫, 徐洪莲. 吻合器痔切除和常规痔切除术后肛门温度觉的比较. 中国实用外科杂志 2003; 23: 492-494
14 Calavia M, Viña E, Menéndez-González M, López-Muñiz A, Alonso-Guervós M, Cobo J, Otero J, Arias-Carrión O, Vega JA, García-Suárez O. Evidence of nestin-positive cells in the human cutaneus Meissner and Pacinian corpuscles. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11: 869-877 [PMID: 23131160]
15 Bisceglia M, Bisceglia S, Bisceglia ML. Muscle spindle and Pacinian corpuscle: conceptions, misconceptions, and the far-fetched hypothesis of an experienced surgical pathologist. *Pathologica* 2011; 103: 4-7 [PMID: 21837917]
16 Stark B, Carlstedt T, Risling M. Distribution of TGF-beta, the TGF-beta type I receptor and the R-II receptor in peripheral nerves and mechanoreceptors; observations on changes after traumatic injury. *Brain Res* 2001; 913: 47-56 [PMID: 11532246]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3973

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): 3973-3978
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

温针灸联合耳针治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者临床疗效

王 鸣, 刘志诚, 徐 斌

王鸣, 刘志诚, 徐斌, 南京中医药大学第二临床医学院 江苏省南京市 210029
王鸣, 在读硕士, 主要从事针灸治疗内分泌疾病的研究.
国家自然科学基金面上资助项目, No. 30873307
作者贡献分布: 此课题由刘志诚设计; 研究过程由刘志诚、徐斌及王鸣完成; 研究所用试剂由徐斌提供; 数据分析及写作由刘志诚与王鸣完成
通讯作者: 徐斌, 研究员, 博士生导师, 210029, 南京市鼓楼区汉中路282号, 南京中医药大学第二临床医学院.
xuuux@sina.com
电话: 025-85811655
收稿日期: 2015-06-02 修回日期: 2015-07-14
接受日期: 2015-07-30 在线出版日期: 2015-08-28

Clinical effects of warm acupuncture combined with auricular acupuncture in patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia

Ming Wang, Zhi-Cheng Liu, Bin Xu

Ming Wang, Zhi-Cheng Liu, Bin Xu, the Second Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30873307
Correspondence to: Bin Xu, Researcher, the Second Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, 282 Hanzhong Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. xuuux@sina.com
Received: 2015-06-02 Revised: 2015-07-14
Accepted: 2015-07-30 Published online: 2015-08-28

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effects of warm acupuncture combined with auricular acupuncture in patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia.

METHODS: Two hundred patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia were randomly divided into a treatment group and a control group, with 100 cases in each group. The treatment group was given combined therapy of warm acupuncture and auricular acupuncture, and the control group was given warm acupuncture only. The changes in obesity index, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), and high density lipoprotein (HDL-C) in patients were observed between before treatment and 3 mo after treatment.

RESULTS: After treatment, all patients had reduced body weight and lowered lipids. The obesity index, TC, TG, and LDL-C significantly decreased in both groups, while HDL-C significantly increased. The total effective rate was 96% for the treatment group, higher than that of the blank group (88%).

CONCLUSION: Both warm acupuncture combined with auricular acupuncture and warm acupuncture alone have a good therapeutic effect in patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia. Warm acupuncture combined with auricular acupuncture is better than warm acupuncture alone.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
随着全球肥胖人口逐年增长, 肥胖成为危及全球健康的重点问题, 常引起高脂血症, 动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病. 针灸治疗肥胖和高脂血症在临床上均有满意疗效.

同行评议者
王富春, 教授, 长春中医药大学

研发前沿
肥胖并发高脂血症的治疗主要集中在减肥与降脂两方面. 目前常见的治疗手段为手术及药物治疗. 近年来临床研究发现针灸不仅能有效抑制患者的食欲, 且能改善血脂代谢异常.

Key Words: Obesity hyperlipidaemia; Spleen insufficiency and damp retention; Warm acupuncture; Auricular acupuncture

Wang M, Liu ZC, Xu B. Clinical effects of warm acupuncture combined with auricular acupuncture in patients with obesity of spleen insufficiency and damp retention type and hyperlipidaemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(24): 3973-3978 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3973.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3973

摘要

目的: 观察温针灸联合耳针对脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者的临床疗效.

方法: 选择脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者200例, 随机分为两组, 各100例, 治疗组给予温针灸、耳针联合施治, 对照组给予温针灸治疗, 观察治疗3 mo前后患者肥胖指标、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)水平的变化和疗效.

结果: 治疗3 mo后, 治疗组和对照组患者均取得了较好的减肥和降脂疗效, 肥胖指标有所回降(P<0.01), 且TC、TG、LDL-C水平均明显回降, HDL-C水平却明显回升. 治疗组总有效率96%, 对照组总有效率88%.

结论: 温针灸联合耳针和单纯温针灸治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症皆有良好疗效, 温针灸联合耳针疗法对于脂质代谢的良性调整优于单纯温针灸疗法, 可显著改善患者的临床症状.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肥胖并发高脂血症; 脾虚湿阻; 温针灸; 耳针

核心提示: 运用温针灸治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者临床取得了良好的减肥和降脂疗效, 且联合耳针对脂质代谢的调整作用更优.

王鸣, 刘志诚, 徐斌. 温针灸联合耳针治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3973-3978 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3973.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3973

0 引言

肥胖为危及全球健康的重点问题, 目前全球肥胖或超重的人群已占世界总人口的30%, 且其数量仍在持续增长中[1]. 肥胖还常诱发高血压、高脂血症、冠心病、2型糖尿病、胆囊炎、胆石症等多种疾病, 其中高脂血症是动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的高发因素之一, 近年来针对肥胖并发高脂血症患者, 临床上运用温针灸或者温针灸联合耳针埋压进行治疗[2], 均对患者异常的脂质代谢有良性调整作用. 我们运用温针灸联合耳针治疗肥胖并发高脂血症脾虚湿阻型患者, 取得了良好疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入200例, 均来自2007-02/2012-02在南京中医药大学国医堂门诊部就诊的脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者, 采用随机数字表法分为温针联合耳针治疗组(简称治疗组)和温针组(简称对照组). 治疗组男性15例, 女性85例, 年龄最小18岁, 最大66岁, 平均34.46岁±10.28岁; 肥胖病程最短半年, 最长55年, 平均18.17年±13.67年; 肥胖程度: 轻度23例, 中度25例, 重度52例. 对照组男性15例. 女性85例, 年龄最小16岁, 最大58岁, 平均33.56岁±11.05岁; 肥胖病程最短半年, 最长58年, 平均19.46年±13.74年; 肥胖程度: 轻度23例, 中度25例, 重度52例. 两组年龄、性别相似, 病程与肥胖程度相似, 均具有可比性(P>0.05). 诊断标准: 参照《实用内科学》[3]中肥胖病和高脂蛋白血症的诊断标准: (1)符合单纯性肥胖病的诊断标准; (2)出现脂代谢异常并符合高脂血蛋白症的诊断标准; (3)高脂血症诊断标准:在正常饮食下, 检测禁食12 h以上晨间取静脉血为标准. 血清总胆固醇(total cholesterol, TC)≥5.20 mmol/L (200 mg/dL), 甘油三酯(triglycerides, TG)≥1.70 mmol/L(150 mg/L), 低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)≥3.12 mmol/L(120 mg/dL), 高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)≤1.04 mmol/L(40 mg/dL). 中医诊断标准: 参照《肥胖病的针灸治疗》[4], 制定肥胖并发高脂血症脾虚湿阻型, 症见: 形体肥胖伴有高血脂, 纳少, 腹胀, 便溏, 尿少, 疲乏无力, 肢体困重, 下肢水肿, 女性月经延迟, 量少, 质稀, 色淡, 经期或经后腹隐痛, 带下量多, 色白, 质

稀; 舌淡, 苔腻, 脉濡或缓. 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)符合西医诊断标准, 中医辨证属脾虚湿阻型; (2)年龄16-66岁; (3)未曾进行减肥和降脂相关治疗; (4)愿意进行研究, 并签署知情同意书. 排除标准: (1)年龄在16周岁以下或65周岁以上者; (2)已接受其他治疗措施,有可能影响本研究疗效判定的观测者; (3)有严重心、肝、肾等并发症者; (4)合并有其他严重原发性疾病者; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)精神病患者. 剔除和脱落标准及处理: 病例剔除和脱落标准: 治疗期间出现严重不良反应或其他意外事件, 不宜继续接受治疗者; 治疗期间不遵从治疗方案, 依从性较差的患者; 治疗期间因主观原因不愿继续接受治疗方案者; 脱落处理: 发生不良反应而脱落, 应入不良反应统计; 治疗过程中有效, 但不能完成整个疗程, 列入最差疗效统计. 本研究未出现脱落病例.

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)针灸疗法: 依据辨证施治, 采用针灸并用的疗法. 治则: 健脾利湿, 祛浊降脂. 选穴: 太白、冲阳、阴凌泉、足三里、丰隆、三阴交、中脘、天枢、气海. 具体操作: 令患者仰卧位, 常规消毒各穴, 选用汉医牌一次性针灸针(0.3 mm×40 mm或0.3 mm×50 mm或0.3 mm×60 mm)针刺, 进针得气后诸穴行补法或平补平泻手法, 当患者有酸麻胀重感觉后, 同时在中脘、气海、足三里穴的针柄上方放置1.5 cm高, 直径1 cm的艾炷, 将艾柱点燃, 下垫薄纸片, 以防烫伤. 留针30 min, 其间每10 min行针1次. 隔日治疗1次. 持续3 mo, 治疗结束后观察疗效. 治疗期间均禁用减肥药和降脂药; (2)耳针疗法取脾、胃、肺、肾、内分泌、三焦、皮质下. 将耳廓皮肤用复合碘750 mL/L医用酒精消毒, 分别将一次性使用针灸针(0.16 mm×15 mm)刺入选取的耳穴, 施轻刺激为佳, 留针30 min, 3 d治疗1次, 两耳交替进行治疗, 持续3 mo.

1.2.2 观察项目: (1)肥胖指标: 分别测量治疗组和对照组治疗前后患者体质量、身高、体围(胸围、腰围、臀围、股围). 采用皮质厚度仪分别测量上臂肱三头肌、肩胛角下和腹部的皮质厚度. 参照文献[3]分别计算出肥胖度(A)、体质指数(body mass index, BMI)、体质百分率(F%); (2)脂质指标: 两组患者治疗前后早晨8:00, 抽取空腹静脉血5 mL. 采用分光光度法, 按照南京建成生物工程研究所所提供的血脂试剂盒说明书检测血清TC、TG、LDL-C及HDL-C的含量.

1.2.3 临床疗效判定: 标准减肥疗效评定标准见文献[4], 降脂疗效标准参照《中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则》[5]. 临床痊愈: 治疗后临床症状消失或基本消失, 体质量下降>80%, BMI下降达到26-27 kg/m^2, F%男性<26%, 女性<30%; 血脂检测恢复正常(TC<5.712 mmol/L,TG<1.181 mmol/L和HDL-C>1.04 mmol/L); 显效: 治疗后临床症状大部分消失, 体质量下降>30%, BMI下降≥4 kg/m^2, F%下降≥5%, TC下降≥20%, TG下降≥40%, HDL-C上升≥0.26 mmol/L; 有效: 治疗后临床症状、体征明显减轻, 体质量下降25%-30%, BMI下降在2-4 kg/m^{2}之间, F%下降3%-5%血脂检测达到以下任何一项者: TC下降≥10%, 但<20%; TG下降≥20%, 但<40%; HDL-C上升≥0.104 mmol/L, 但<0.26 mmol/L; 无效: 治疗后临床症状、体征无明显改变, 体质量下降<25%, BMI下降<2 kg/m^2, F%下降<3%, 血脂检测无明显改善或改善达不到定期有效平均者.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学处理, 计量资料组间比较采用t检验, 计数资料组间比较采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疗效的比较 治疗组100例患者, 痊愈3例, 显效74例, 有效19例, 无效4例, 总有效率96.00%; 对照组100例患者, 显效46例, 有效42例, 无效12例, 总有效率88.00%(χ^2 = 22.21, P<0.01). 两组均有良好疗效, 治疗组疗效优于对照组.

2.2 两组肥胖指标的比较 肥胖指标的比较如表1. 两组均有较好的减肥疗效, 患者的体质量、体脂百分率、BMI及肥胖度治疗均明显回降(P<0.01), 治疗组与对照组治疗后比较, 经统计学分析, 差异无统计学意义(P>0.05).

2.3 两组脂质指标的比较 脂质指标的比较如表2. 治疗组和对照组患者治疗后两组患者TC、TG、LDL-C均明显回降, 而HDL-C却明显回升, 且治疗组治疗前后对TC、TG指标的调整优于对照组(P<0.05).

创新盘点

本研究运用中医辨证分型联合西医的诊断标准及疗效评价, 针对肥胖并发高脂血症脾虚湿阻型患者, 给予温针灸联合耳针治疗, 并观察疗效.

应用要点

温针灸联合耳针治疗对脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者具有良好的减肥和降脂双重作用, 具有广泛的应用前景.

表 1 治疗前后两组患者肥胖指标的比较 (n = 100, mean ± SD)

分组	时间	体质量(kg)	体脂百分率(F%)	BMI(kg/m^2)	肥胖度(%)
治疗组	治疗前	82.84 ± 14.28	52.90 ± 11.84	31.36 ± 4.31	47.48 ± 19.63
	治疗后	75.68 ± 13.73^b	39.86 ± 9.38^b	28.68 ± 4.37^b	34.80 ± 19.97^b
对照组	治疗前	85.58 ± 15.62	53.36 ± 12.76	31.94 ± 4.11	49.69 ± 18.82
	治疗后	79.03 ± 15.54^b	39.74 ± 8.44^b	29.46 ± 4.31^b	38.18 ± 19.75^b

$^b P<0.01$ *vs* 治疗前. BMI: 体质量指数.

表 2 治疗前后两组患者脂质指标的比较 (n = 100, mean ± SD, mmol/L)

分组	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗组	治疗前	7.74 ± 1.10	4.03 ± 0.70	4.77 ± 1.01	0.83 ± 0.21
	治疗后	5.47 ± 1.01^{bc}	2.23 ± 0.69^{bc}	3.35 ± 0.76^b	1.32 ± 0.22^b
对照组	治疗前	7.59 ± 1.11	3.91 ± 0.88	4.79 ± 1.03	0.82 ± 0.22
	治疗后	6.20 ± 1.29^b	2.55 ± 0.96^b	3.63 ± 0.87^b	1.27 ± 0.24^b

$^b P<0.01$ *vs* 治疗前; $^c P<0.05$ *vs* 对照组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 密度脂蛋白.

3 讨论

高脂血症是指血浆中胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白高于正常水平和/或高密度脂蛋白过低的一组脂代谢异常综合征, 也称为血脂代谢异常. 单纯性肥胖并发高脂血症是指单纯性肥胖病患者确诊后, 出现脂代谢异常并符合高脂血症的诊断标准, 而无其他类型并发症的病理状态. 单纯性肥胖并发高脂血症属于西医病名, 中医中没有独立病名. 根据其临床表现将其归入中医学“眩晕”、“胸痹”、“中风”、“血瘀”、“痰湿”等病证范畴. 中医学认为此类患者身形肥胖, 多脂, 血液黏稠, 运行缓慢, 汪昂有 “肥人多痰而经阻, 气不运也”之说, 陈修园亦云“大抵禀素之盛, 从无所苦, 惟是湿痰颇多”. 故本研究选取本病常见类型脾虚湿阻型患者, 本证型患者多因贪食, 脾胃负担超常, 运化失司, 水湿停滞, 化为痰浊高脂; 过食生冷, 致使湿邪停滞中焦, 脾为寒湿所困, 运化功能受损, 输布精微紊乱; 素体虚弱, 禀赋不足, 或劳倦过度, 或忧思日久, 或大病初愈, 或年老体衰, 或情志抑郁, 均可损及脾土, 出现脾虚湿阻之象. 机体内高脂、湿浊、痰饮弥漫三焦, 外贯腠理引发肥胖及血脂异常. 故本文在本证治疗上采用健脾利湿, 祛浊降脂的原则, 治疗选穴上依据《灵枢•九针十二原》: “五脏六腑之疾者, 皆取其原也.”选取脾经之原太白穴, 胃经之原穴冲阳穴, 配取脾胃之合穴阴陵泉、足三里以助调理脾胃之气机, 共达健脾益气, 升清降浊, 则痰浊膏脂自消.《玉龙歌》云: “痰多需向丰隆寻”, 故取胃经之络丰隆穴, 蠲化痰饮, 除湿降脂; 三阴交乃肝脾肾三经之交会穴, 肝主气之升降, 脾主水湿运化, 肾主水, 一穴协三脏, 取之可补益肝脾肾三脏, 可助健脾益气, 化生气血, 疏肝理气, 调和气血, 滋肾培元, 化湿利水; 中脘为胃之募, 天枢为大肠之募, 募穴为脏腑之气所汇聚, 故取二穴以助调整胃之运化和传导的功能, 可以推动中焦脾胃之气, 以资生化之源; 《针灸资生经》: “气海者, 盖人之元气所生也”, 气海为任脉经穴, 针之可大补元气, 灸之可温补下焦, 故本文根据辨证施灸, 作用于中脘, 气海, 足三里三个穴位, 使痰浊移行, 化为津液, 外濡肌肤皮毛, 内注五脏六腑, 以振奋中阳, 温运气血, 调理冲任. 诸穴协同可奏健脾利湿, 祛浊降脂之效. 耳针取穴主要取脾、胃以健运气机, 以助运化祛除痰湿, 配取肺、肾、三焦以助宣通气机, 通利水道, 取内分泌以逆转异常的内分泌功能, 取皮质下以纠正失常的神经功能, 诸穴共用, 从而取得了良好疗效.

肥胖并发高脂血症的治疗主要集中在减肥与降脂两方面, 现代医学对于治疗肥胖病以

及高脂血症主要运用手术及药物治疗[6,7]. 近年来, 有资料显示, 针灸治疗肥胖并发高脂血症具有良好的疗效[8,9], 针灸不仅能有效抑制患者的食欲, 并能抑制胃肠的消化和吸收, 且能改善血脂代谢异常.

本文结果显示, 温针联合耳针和单纯温针治疗后, 患者肥胖指标均显著回降, 两组结果比较提示是否联合耳针对肥胖指标的影响未见明显差异. 近年有关于针灸治疗单纯性肥胖及高脂血症的研究也证实肥胖和血脂异常关系密切[10,11]. 肥胖者高脂血症的检出率高达40%, 远高于普通人群. 本文结果显示, 两组患者治疗后TC、TG、LDL-C均明显回降, 而HDL-C却明显回升, 提示说明温针联合耳针和单纯温针治疗肥胖并发高脂血症患者除了能够降低患者的体脂, 同时对于脂质代谢也具有调整作用, 而温针联合耳针对于TC、TG水平的调整优于单纯温针.

本次研究中两组患者均采用了温针疗法, 治疗后各肥胖指标和血脂水平均较治疗前显著改善, 说明温针灸疗法在减肥和调脂方面有确切疗效. 《金匮要略方论•痰饮咳嗽病脉证并治篇》中云: “病痰饮者, 当以温药和之”. 正是本次研究选取针刺与灸法并用的理论出处. 针对脾虚水湿不化的病理产物, 借助艾条药力和热力, 作用于体表穴位, 通过经络传导, 热力可随针身直达病所, 扶正祛邪[12]. 有研究显示温针灸对血液的粘滞性、浓稠性、聚集性以及血管壁的通透性均有改善作用[13]. 有学者认为艾灸燃烧时产生远近红外线辐射, 以近红外辐射为主, 渗透人体组织, 影响人体组织细胞的生化代谢[14], 故艾灸作用于机体后能刺激机体产生良性的调整作用. 在此基础之上, 治疗组联合耳针, 耳为宗脉之所聚, 通过多途径调节全身脏器功能, 刺激神经体液调节[15], 从而获得了更好的临床疗效.

通过以上临床观察证实, 温针联合耳针治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者可以取得满意的临床疗效, 温针联合耳针对脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者具有良好的减肥和降脂双重作用, 具有广泛的应用前景.

4 参考文献

1 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781 [PMID: 24880830 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8]

2 庞婷婷, 刘志诚, 徐斌. 温针灸联合耳针治疗女性脾肾阳虚型肥胖并发高脂血症临床观察. 中国针灸 2015; 35: 529-533

3 陈灏珠. 实用内科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 991-1004

4 刘志诚. 肥胖病的针灸治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 71-73

5 郑筱萸. 中药新药临床指导原则. 北京: 中医药科技出版社, 2002: 86-89

6 郑成竹, 李际辉. 中国肥胖病外科治疗指南(2007). 中国实用外科杂志 2007; 10: 759-762

7 诸俊仁. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 390-419

8 吴波, 刘志诚, 徐斌. 针刺加叩刺治疗肥胖并发高脂血症肝郁脾虚型女性患者疗效观察. 中国针灸 2014: 12: 1151-1155

9 陆春霞, 刘志诚, 徐斌. 温针灸治疗女性痰湿内阻型肥胖并发高脂血症患者疗效分析. 针灸临床杂志 2015; 31: 21-24

10 段慧, 左小红, 张琦婕. 针刀治疗单纯性肥胖病并发高脂血症疗效观察. 中国针灸 2010; 30(S1): 1-4

11 王桂英, 高建芸, 邢丽阳. 针刺治疗单纯性肥胖病并发高脂血症30例临床观察. 中医杂志 2008; 49: 1090-1092

12 单敬文. 温针灸结合走罐治疗脾肾阳虚型单纯性肥胖症临床观察. 新中医 2013; 45: 128-130

13 谭健忠. 温针治疗单纯性肥胖临床疗效观察. 中医临床研究 2012; 4: 42-43

同行评价

本文通过开展200例临床病例的观察, 研究温针灸与耳针相互配合治疗脾虚湿阻型的肥胖并发高脂血症, 治疗方法确切可行, 临床研究方案合理, 具有一定的临床意义.

14 常小荣, 严洁, 林亚萍, 章威, 易受乡. 隔药饼灸对高脂蛋白血症患者血脂及载脂蛋白的影响. 中国中医药信息杂志 2000; 7: 72-73

15 黄伟贞. 针刺配合耳穴贴压治疗单纯性肥胖症并发高脂血症的疗效分析. 广西医科大学学报 2003; 20: 222-223

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》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

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506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.

■《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.

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》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$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾

上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 $\times 10^{-6}$; 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υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括"0")且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用"-"字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用"的研究"或"的观察"等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■《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: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写P, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

2015年国内国际会议预告

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://gicasym.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/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

志谢

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈钟 主任医师
南通大学附属医院普外科

杜群 副研究员
广州中医药大学

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

侯风刚 副教授
上海市中医医院

黄成 副主任医师
复旦大学附属中山医院

江学良 教授
中国人民解放军济南军区总医院消化科

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

兰平 教授
中山大学附属第六医院结直肠肛门外科

李孟森 教授
海南医学院海南省肿瘤发生和干预重点实验室

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘芳芳 副主任医师
北京大学人民医院

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

欧希龙 副教授
中大医院

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

唐文富 教授
四川大学华西医院中西医结合科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王铮 研究员
西安交通大学医学院第一附属肝胆病院肝胆外科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张力为 教授
新疆医科大学第一附属医院

张敏 副主任护师
山东大学齐鲁医院消化内镜中心

周晓武 副主任医师
中国人民解放军解放军空军总医院

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2015年8月28日; 23(24): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士：

我们谨此郑重通知：依据文献计量学的原理和方法，经研究人员对相关文献的检索、统计和分析，以及学科专家评审，贵刊《**世界华人消化杂志**》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版（即第六版）之 **临床医学/特种医学类** 的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系，列出了 73 个学科的核心期刊表，并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括：题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作，是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动，研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究，进一步改进了核心期刊评价方法，使之更趋科学合理，力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标，选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 60 余种，统计到的文献数量共计 221177 余万篇次，涉及期刊 14400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 8200 多位。经过定量筛选和专家定性评审，从我国正在出版的中文期刊中评选出 1982 种核心期刊。

需要特别指出的是，该研究成果只是一种参考工具书，主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考，例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等，不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会

代章：

2012 年 1 月

北京大学图书馆

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

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.