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 3 月 28 日　第 23 卷　第 9 期　(Volume 23 Number 9)

www.wjgnet.com

二零一五年三月二十八日　第二十三卷　第九期

9/2015

《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.

ISSN 1009-3079
09>
9 771009 307056

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493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67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13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、河北省10位、四川省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7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省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
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编
潘伯荣教授

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
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
田字彬教授
庹必光教授
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
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
荚卫东教授
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
林潮双副教授
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
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张凤春教授
张倜主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

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

消化内镜及介入治疗学
李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

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

消化基础研究
曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赫宏研究员
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
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
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
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
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2015年3月28日 第23卷 第9期 (总第485期)

述评

1379 癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展
潘刘翃, 姚敏, 王理, 姚登福

基础研究

1387 *N*-乙酰-5-羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响
姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈悦, 郑洁, 于树娜, 蒋吉英
1395 壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用
廖丹, 马静, 段雪琳
1402 急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义
张宇, 王刚, 祝文彩, 陈钟
1411 羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制
兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华

临床研究

1420 Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中的表达及意义
王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群

文献综述

1426 胃黏膜上皮内瘤变的研究进展
常琳琳, 张开光
1433 Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展
孙蓓, 李用国, 兰英华
1440 肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展
彭阿平, 朱萱
1447 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制
刘晨晨, 张振玉

研究快报

1454 原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用
宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶

1460 顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响
李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 齐曼

临床经验

1465 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果
刘丽, 李春尧
1469 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果
方建梅, 姚海欣, 吴福连
1473 化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响
屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军
1479 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果
田晓华, 张智新, 陈长香
1484 早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效
瓦永禄
1489 手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值
陈和平, 邵伟新, 龙德云
1495 肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响
郭嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林
1500 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析
曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱
1510 两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较
张洪印, 孙学玲, 刘汉博
1514 消化系炎性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征
项一宁, 许良璧
1521 经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例
魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣
1526 糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效
王伟锋, 梁锦豪
1530 2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价
王荣, 步玉萍

病例报告

1535 结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习
何珏, 陈检娣

目次

附　　录

Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2015年国内国际会议预告

志　　谢

Ⅰ　志谢世界华人消化杂志编委

消　　息

1419　《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
1439　《世界华人消化杂志》参考文献要求
1472　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1478　《世界华人消化杂志》外文字符标准
1483　《世界华人消化杂志》栏目设置
1488　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委，刘连新，教授，主任医师，博士生导师，博士后指导教师，150001，黑龙江省哈尔滨市邮政街31号，哈尔滨医科大学第一临床医学院. 主要从事肝胆肿瘤的发病机制和临床综合治疗系列的研究. 中华医学会外科学分会青年委员会副主任委员，《世界华人消化杂志》主编、《中华外科杂志》等多门核心期刊的编委. 以第一作者或通讯作者在*Gut*、*Hepatology*、*Nature Communications*、*PNAS*等世界知名杂志共发表SCI收录论文36篇，单篇最高影响因子为13.319. 先后获教育部科技进步一等奖、二等奖各1项，黑龙江省科技进步二等奖2项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 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　2015-03-28
原刊名　新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 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 9 March 28, 2015

EDITORIAL

1379 Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy for primary liver cancer

Pan LH, Yao M, Wang L, Yao DF

BASIC RESEARCH

1387 Effect of *N*-acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats

Jiang ZC, Liang CH, Wang HL, Chen Y, Zheng J, Yu SN, Jiang JY

1395 Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B

Liao D, Ma J, Duan XL

1402 Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats

Zhang Y, Wang G, Zhu WC, Chen Z

1411 Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells

Xing W, Song W, Xu ZF, Song YH

CLINICAL RESEARCH

1420 Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in colorectal carcinoma

Wang M, Zhang CJ, Xu F, Zhao LQ

REVIEW

1426 Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia

Chang LL, Zhang KG

1433 Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease

Sun B, Li YG, Lan YH

1440 Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

Peng AP, Zhu X

1447 Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms

Liu CC, Zhang ZY

RAPID COMMUNICATION

1454 Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury

Song Q, Luo L, Yang Z, Zhuo R, Li YC, Chen Y, Tang LJ, Huang Q, Ji ZH, Yang DJ

1460 Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2
Li SQ, Chen FM, Luo J, Chen L, Qi M

CLINICAL PRACTICE

1465 Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma
Liu L, Li CY

1469 Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention
Fang JM, Yao HX, Wu FL

1473 Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level
Qu XY, Qin CH, Wu J, Chen ZL, Yang WJ

1479 Clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis
Tian XH, Zhang ZX, Chen CX

1484 Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis
Wa YL

1489 Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy
Chen HP, Shao WX, Long DY

1495 Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications
Guo J, Kong YX, Lan HL, Li QL

1500 Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis
Cao XF, Wang XX, Lin XT, Guan QH, Zhang XY, Chen QP

1510 Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy
Zhang HY, Sun XL, Liu HB

1514 Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system
Xiang YN, Xu LB

1521 Transanal *vs* transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases
Wei W, Li RX, Peng X, Lv JD

1526 Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery
Wang WF, Liang JH

1530 Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes
Wang R, Bu YP

CASE REPORT

1535 Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review
He J, Chen JD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 9 March 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*, Lian-Xin Liu, Professor, Chief Physician, the First Clinical Medical College, Harbin Medical University, 31 Youzheng Street, 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: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* 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 March 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, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100016, China

EDITORIAL OFFICE
Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: 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.i9.1379

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1379-1386
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

癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展

潘刘翃, 姚 敏, 王 理, 姚登福

潘刘翃, 姚登福, 南通大学附属医院临床医学研究中心 江苏省南通市 226001
姚敏, 南通大学医学院免疫学教研室 江苏省南通市 226001
王理, 南通大学医学院医学信息学教研室 江苏省南通市 226001
姚登福, 教授, 主要从事分子消化病学和临床分子生物学的研究.
国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA32150
江苏省"六大人才高峰"基金资助项目,
Nos. 2014-YY-028, 2013-WSW-011
江苏省高校优秀青年教师青蓝工程基金资助项目,
No. 2014-NTU-YM
作者贡献分布: 此述评由潘刘翃、姚敏及王理共同撰写; 由姚登福审校.
通讯作者: 姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院临床医学研究中心. yaodf@ahnmc.com
电话: 0513-85052523
收稿日期: 2015-01-24 修回日期: 2015-02-14
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-03-28

Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy for primary liver cancer

Liu-Hong Pan, Min Yao, Li Wang, Deng-Fu Yao

Liu-Hong Pan, Deng-Fu Yao, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Min Yao, Department of Immunology, Medical School, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Li Wang, Department of Medical Informatics, Medical School, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Supported by: the International S&T Cooperation Program of China, No. 2013DFA32150; the Projects of Jiangsu Six Talents Park, Nos. 2014-YY-028 and 2013-WSW-011; the Qinglan Project of Jiangsu Higher Education, No. 2014-NTU-YM
Correspondence to: Deng-Fu Yao, Professor, Research Center of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. yaodf@ahnmc.com
Received: 2015-01-24 Revised: 2015-02-14
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

The development and progression of primary hepatocellular cancer (PHC) are a multi-factorial, multi-step, and multi-center complex process. Its early diagnosis and effective treatments are of the most importance. Glypican-3 (GPC-3) plays a crucial role in PHC progression. Increased GPC-3 expression has been found during hepatocyte malignant transformation. GPC-3 levels in PHC patients are related to HBV infection, TNM stage, periportal cancerous embolus, and extra-hepatic metastasis. Circulating GPC-3 or GPC-3 mRNA with AFP enhances the positive rate up to 94.3% for PHC diagnosis. Down-regulating GPC-3 by specific siRNA could alter liver cancer cell biological behaviors such as migration, metastasis, and invasion; and inhibit nude mouse xenograft growth with decreased β-catenin, p-GSK3β, and cyclin D1 expression, suggesting that oncofetal GPC-3 is not only a specific diagnostic biomarker for PHC, but also a promising target for PHC therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatocellular cancer; Glypican-3; Diagnosis; Targeted therapy

Pan LH, Yao M, Wang L, Yao DF. Oncofetal glypican-3: Specific diagnosis and targeted-therapy

背景资料
磷脂酰肌醇蛋白多糖(glypican, GPC)家族6个亚型, 其中*GPC-3*基因大于900 kb, 5'-端朝向端粒区, 3'-端朝向中心粒区, 8个外显子和7个内含子, 分子量为66 kDa. GPC-3是硫酸乙酰肝素蛋白家族中的一员, 参与调控在细胞的增殖, 分化和迁移等过程. 在肝癌特异表达, 可用于诊断与治疗.

同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

研发前沿
抗GPC-3人单抗HS20, 能有效识别并结合GPC-3硫酸乙酰肝素链, 破坏Wnt3a和GPC-3结合, 阻断Wnt3a/β-catenin信号; 能抑制Wnt3a依赖的肝癌细胞增殖, 抑制裸鼠体内移植瘤生长, 为PHC分子靶向治疗的潜在靶点.

for primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1379-1386 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1379.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1379

摘要
原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular cancer, PHC)的发生、发展是一个多因素、多步骤、多中心的复杂过程, 他的早期诊断和有效治疗至关重要. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC-3)在PHC进展过程中起重要作用. 在肝细胞恶性转化过程中GPC-3呈进行性升高表达; 人肝癌GPC-3阳性率与乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HbsAg)、TNM分期、门脉癌栓及肝外转移显著相关. GPC-3及mRNA与甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)联合检测, 对PHC诊断阳性率可提高至94.3%; 沉默GPC-3可改变肝癌细胞迁移、转移和侵袭的生物学行为, 伴随β-catenin、p-糖原合成激酶3β(p-glycogen synthase kinase 3β, p-GSK3β)和cyclin D1表达明显减少, 提示癌胚性GPC-3不仅是PHC特异诊断标志物, 而且有可能成为PHC治疗的潜在靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原发性肝细胞性肝癌; 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3; 诊断; 靶向治疗

核心提示: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, *GPC-3*)基因位于人类X染色体(Xq26), 通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞膜; 正常肝组织中无表达, 胎肝和肝癌组织呈高表达状态, 为原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular cancer, PHC)特异诊断标志物. GPC-3羧基端近胞膜区域含两条具有功能的硫酸类肝素聚糖链, 可与成纤维生长因子、Wnts和Hedgehog等信号通路介导肝癌的发生发展; 干预GPC-3表达或转录, 可在体内、外明显抑制肝癌细胞增殖、诱导凋亡, 可望成为PHC基因治疗的潜在靶点.

潘刘翃, 姚敏, 王理, 姚登福. 癌胚型GPC-3特异诊断原发性肝细胞癌及其靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1379-1386 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1379.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1379

0 引言
原发性肝细胞性肝癌(primary hepatocellular cancer, PHC)为常见恶性肿瘤, 其防治仍是全世界的医学难题. PHC进展快、复发率高和预后差, 因患者早期通常无明显症状, 诊断困难, 确诊后仅10%-20%患者具有手术切除机会. 手术切除和肝移植仍是主要治疗方法, 术后易复发, 且对放、化疗不敏感, 寻找有效治疗方法尤为重要[1]. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, *GPC-3*)基因位于人类X染色体(Xq26), 通过糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)锚定于细胞膜; 正常肝组织未见GPC-3表达, 胚胎肝和肝癌组织中GPC-3呈高表达状态, 被证实为PHC诊断的特异标志物[2]. 新近发现GPC-3分子羧基端近胞膜区域, 含两条具有功能的硫酸类肝素聚糖链, 可结合成纤维生长因子, 与Wnts、Hedgehog信号通路等协同作用, 介导PHC发生、发展. 在体内、外干扰或下调*GPC-3*基因转录, 可使肝癌细胞增殖周期发生阻滞、诱导细胞凋亡, 并抑制肝癌移植瘤生长, 提示该基因可望成为PHC基因治疗新的潜在靶点[3]. 本文述评了GPC-3作为诊断PHC生物标志及分子靶向治疗PHC的应用前景.

1 GPC-3与磷脂酰肌醇蛋白多糖家族
GPC家族主要有6个亚型, 基因各定位于不同区域, 在胚胎和成人组织中表达各异(表1). *GPC-3*基因全长大于900 kb, 5'-端朝向端粒区, 3'端朝向中心粒区, 由8个外显子和7个内含子组成. 分子量为66 kDa, 羧基端与糖基磷脂酰肌醇共价结合锚定于胞膜, 氨基端游离于胞外, 其内经多个二硫键连接, 使其具有球形立体结构. 蛋白聚糖由核心蛋白和糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)侧链构成, 核心蛋白富含14个半胱氨酸残基的独特保守序列, 位于中央区域; GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定, 使该链靠近细胞膜. GPC-3是硫酸乙酰肝素蛋白家族中的一员, 他参与调控在细胞的增殖, 分化和迁移等过程[2,3,10-12].

GPC-3以GPI锚定在细胞膜上调控细胞生长过程, 在Arg358和Ser359位点处断裂后形成两个亚型: 可溶性N-端和与细胞膜结合C-端. Ser560是GPC-3核心蛋白和HS链结合Hh或FGF-2的一个切割位点. GPC-3与Hh信号分子结合或介导成纤维细胞生长因子2(fibroblast

表 1 GPC家族亚型、基因定位与组织表达

亚型	别名	基因定位	氨基酸	胚胎表达	成人表达	文献
GPC-1	GPC	2q35-37	558	骨、表皮、肾	多数组织	[4]
GPC-2	Cerebroglycan	7q22.1	579	神经系统	尚不清楚	[5]
GPC-3	OCI-5	Xq26	580	肝、胎盘等	卵巢、肺等	[6]
GPC-4	K-glypican	Xq26.1	556	脑、肾、肺	多数组织	[7]
GPC-5	-	13q21	572	脑、肺、肝等	脑	[8]
GPC-6	-	13q21	555	肝和肾等	卵巢、肾等	[9]

GPC: 磷脂酰肌醇蛋白多糖.

相关报道

Sawada等报道经Ⅰ期临床试验显示GPC-3衍生肽疫苗耐受性良好, 抗肿瘤效果显著. GPC-3肽特异性CTL数高者总生存率更高, 可作为肝癌患者接种肽疫苗后总生存率的预测指标.

growth factor 2, FGF-2)和人骨成型蛋白7 (human bone morphogenetic protein 7, BMP-7)信号分子, 参与调节细胞迁移、侵袭和凋亡[10,11].

2 GPC-3表达与肝细胞恶性转化

GPC-3是激活整合素信号通路的关键蛋白, 促进肝细胞恶性转化、增值及侵袭. GPC-3在胎肝组织中表达丰度最高, 正常肝组织未见表达; 肝细胞恶性转化是机体通过多种生物效应分子作用, 调节多信号传导的复杂过程, 该过程中*GPC-3*基因被激活. GPC-3表达经活化的经典Wnt信号通路, 促进PHC细胞增殖; 可导致Bax/Bcl-2/细胞色素c/Caspase3信号功能障碍, 抵抗细胞凋亡, 调节细胞增殖[13-16]; 可抑制BMP-7信号促使肝细胞恶性转化; 且可下调TGF-β2表达, 促进肝癌细胞增殖[17].

GPC-3可通过结合细胞外基质、生长因子和蛋白酶等参与调节肿瘤细胞的增殖、分化、黏附和转移等[3]. GPC-3异常表达与硫酸脂酶-2、锌指和同源框2和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等表达相关, 上调后激活整合素、IGF-Ⅱ和Wnt信号通路等促肝癌细胞生长, 影响多种信号传导途径, 导致肝细胞增殖、分化及癌变. 临床上, 肝癌在确诊时已多属中、晚期, 缺乏有效治疗, 预后较差[13]. GPC-3作为对肝癌的发生发展密切相关的分子, 已证实是PHC早期诊断的特异标志物.

3 人肝癌组织GPC-3异常表达

免疫组织化学显示70%-100%的PHC组织中, 可检测到GPC-3阳性表达(表2), 在病理组织学上呈现棕色巢状分布, 主要分布于细胞质和细胞膜上. GPC-3是调节发育的癌胚蛋白, 且作为早期PHC临床相关的分子标志物, 且在肝细胞恶性转化过程中为最先转录. 对PHC、癌旁和远癌组织的对照研究, 发现PHC组织中GPC-3阳性细胞数和染色深度, 均明显高于癌旁和远癌组织[18,24].

PHC组织GPC-3高表达, 纤维板层型肝癌组织GPC-3表达为64%[18], 肝母细胞瘤组织GPC-3全数表达, 另在高度不典型增生肝组织GPC-3阳性率为6-22%, 胆管细胞型肝癌组织GPC-3表达在0-10%[19,22](表2). 肝穿(hepatic fine needle aspirates, FNA)免疫组织化学显示HCC组织GPC-3免疫反应达83%-90%, 而良性病变组织和转移性肝癌除神经内分泌特征未分化癌外, 均无免疫反应[23].

4 肝病患者外周血GPC-3表达水平

AFP是现在临床常规使用以诊断PHC, 评估治疗疗效的一个相对特异指标. 然而单凭存在着假阴性或假阳性AFP指标, 有时无法鉴别PHC和良性肝病. 寻找一个合适的筛查指标, 将有助于早期诊断PHC并提高治疗效果. 目前, 虽有很多种作为诊断PHC的分子标记, 已在临床使用, 但只有为数不多的几个标志物, 具有较高敏感性和特异性如肝癌特异性γ-谷氨酰移换酶(HS-GGT), 肝癌特异性AFP(AFP-L3)和癌胚性GPC-3. 临床应用发现外周血中GPC-3, 在诊断和监测PHC转移方面的价值已被证实; 和血中AFP相比, GPC-3准确性更高, 是PHC患者的诊断、治疗疗效和预后监测的可靠指标[24].

对不同肝病组患者的外周血GPC-3分析发现, GPC-3阳性率在PHC组为52.8%, 良性肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化)组为0.0%-1.4%, 非肝肿瘤组为2.0%, 组间差异显著; 良性肝病组除1例肝硬化外, 其余病例均阴性; 急、慢性肝炎组和健康对照组中, 未检出阳性病例; 和

创新盘点
人源化GC33缺乏糖基, 通过诱导ADCC和补体依赖性细胞毒性反应, 发挥抗肿瘤活性; 与索拉非尼联合治疗, 较单用索拉非尼对移植瘤抑制效率更高, 现已进入Ⅱ期临床试验.

表 2 PHC和其他恶性肝肿瘤GPC-3表达的免疫组织化学分析

组织	*n*	阳性数*n*(%)	抗体
肝细胞性肝癌	20	18(90.0)	单抗-IG12[18]
	56	47(84.0)	单抗, GPC-3-CO2[19]
	59	46(78.0)	单抗-IG12[20]
	58	46(79.0)	单抗-IG12[21]
	54	38(70.0)	单抗-IG12[22]
	42	40(95.2)	单抗-IG12[23]
	36	29(80.6)	单抗, 抗-GPC-3[24]
	58	55(94.8)	单抗-IG12[25]
	14	14(100.0)	PcAb, 抗-GPC-3[26]
纤维板层型肝癌	11	7(64.0)	单抗-IG12[21]
肝母细胞瘤	5	1(20.0)	单抗-IG12[22]
	6	6(100.0)	单抗, GPC-3-CO2[19]
	65	65(100.0)	单抗-IG12[27]
高度不典型增生	8	6(75.0)	单抗, GPC-CO2[19]
	33	2(6.0)	单抗-IG12[20]
	9	2(22.0)	单抗-IG12[22]
胆管细胞型肝癌	16	0(0.0)	单抗, GPC-3-CO2[19]
	10	1(10.0)	单抗-IG12[22]

PHC: 原发性肝细胞性肝癌; GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3.

GPC-3相比, AFP阳性率在PHC组虽高达70.73%, 但良性肝病组, AFP假阳性率达14.3%-20.0%; PHC患者血GPC-3表达和瘤体大小相关(P<0.01)[24]. 外周血GPC-3诊断PHC敏感度53%, 特异性为99%[28]. PHC组GPC-3和AFP两者间并未见明显相关性, 联合检测可互补诊断PHC, 对小肝癌的诊断敏感性可达75%[28,29], 且有助于PHC的鉴别诊断.

5 GPC-3与PHC的预后

肝癌患者的GPC-3表达与其预后相关. 免疫组织化学分析107例肝癌患者术后标本GPC-3表达, 随访5年, 发现GPC-3阳性组患者死亡率明显高于阴性组(87.7% *vs* 54.5%); 手术切除的80例患者中, 16例GPC-3阴性患者中, 5年内未见死亡(0/16), 多因素分析显示GPC-3表达是肝癌预后的独立相关因素[30]. 另一研究[28]提示, 肝癌复发患者血GPC-3阳性率高达61.1%, 提示GPC-3可能与肝癌复发相关, 定期监测治疗后肝癌患者血GPC-3, 可早期诊断肝癌复发. PHC患者经导管肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)治疗前血GPC-3及AFP表达水平, 均显著高于正常对照组, 经1-3次TAE治疗后, 有效组患者血GPC-3水平, 较治疗前显著降低(P<0.05), 而无效组GPC-3变化不明显, 提示GPC-3可作为PHC患者预后判断的有用指标.

6 GPC-3作为新PHC靶向治疗

6.1 抗GPC-3抗体使用 GPC-3作为PHC的一个新靶点, 对GPC-3抗体的研究文献较多, 前期研究中, 将M18D04、M19B11、A1836A和GPC-3-CO2等单抗, 用于肝癌组织GPC-3免疫组织化学分析[31]. 首个治疗单抗GC33通过与GPC-3羧基末端的表位作用, 诱导抗体依赖性的细胞毒性作用, 显著抑制肝癌HepG2和Huh7细胞的移植瘤及原位癌生长, 还可明显降低血AFP水平, 对不表达GPC-3的肝癌SK-HEP-1细胞无明显作用; 人源化GC33(humanized GC33, hGC33)具有和上述GC33相似的抑制移植瘤增殖效应, hGC33缺乏糖基, 主要通过诱导ADCC和补体依赖性细胞毒性反应, 发挥抗肿瘤活性; 肿瘤相关的巨噬细胞与GC33非ADCC机制所致的抗肿瘤效应密切相关, 可通过增加HCC细胞对化疗药物敏感性, 抑制GPC-3阳性细胞增殖. hGC33与索拉非尼联合治疗, 较单用索拉非尼对移植瘤抑制效率更高, 现已进入Ⅱ期临床试验[32]. 抗GPC-3人单抗HS20, 能有效识别

表 3 GPC-3作为肝癌治疗新靶目标的研究进展

组别	名称	种属	抗原或基因	进展
抗体	M18D04, M19B11	鼠	GPC-3 N末端(残基: 25-358)	前期基础研究[31]
	A1836A	鼠	GPC-3 N末端	前期基础研究[31]
	GPC3-C02	鼠	GPC-3 C末端	前期基础研究[31]
	GC33	鼠	GPC-3 C末端(残基: 52-563)	临床前期研究[31]
	hGC33	人GC33	GPC-3 C末端(残基: 524-563)	Ⅱ期临床试验[32]
	HS20	人	GPC-3硫酸乙酰肝素链	临床前试验[4]
	MDX-1414	人	-	临床前评估阶段[33]
	YP7	人	-	临床前评估阶段[34]
	HN3	人	-	临床前评估阶段[35]
	sGPC-3	人	-	临床前试验[36]
疫苗	GPC-3 298-306	鼠	多肽298-306	Ⅱ期临床试验[37,38]
	GPC-3 144-152	鼠	多肽144-152	Ⅱ期临床试验[40]
miRNA	miR-219-5p	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究[15]
	miR-520c-3p	人	GPC-3 mRNA	体外研究[45]
	miR-1271	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究[46]
shRNA	GPC-3 shRNA	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究[48]
siRNA	GPC-3 siRNA	人	GPC-3 mRNA	体外及体内研究[49]

GPC-3: 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3.

应用要点

GPC-3及其mRNA已用于肝癌诊断. 针对GPC-3的PHC治疗研究, 已进入Ⅱ期临床试验. 特异靶向于肝癌细胞, 降低GPC-3表达, 抑制移植瘤生长, 具有明显的应用前景, 期待深入研究.

并结合GPC-3硫酸乙酰肝素链, 破坏Wnt3a和GPC-3结合, 阻断Wnt3a/β-catenin信号. 此外, HS20能抑制体外Wnt3a依赖的肝癌细胞增殖, 也能抑制裸鼠体内移植瘤生长, 为PHC分子靶向治疗的潜在靶点[4].

人源化MDX-1414、YP7及HN3抗体, 现处于临床前评估阶段. 抗重链可变区抗体HN3, 与细胞表面GPC-3有高亲和力, 可调节YAP通路使细胞周期阻滞在G_1期, 抑制GPC-3阳性肝癌细胞增殖, 显著抑制裸鼠移植瘤生长[33-35]. 因GPC-3可通过促进或稳定与Frizzled间作用, 激活Wnt通路, 缺乏HS链的sGPC-3可阻断硫酸肝素类生长因子激活Wnt信号通路, 抑制肝癌细胞增殖和血管生长; 另还可抑制Erk-1/2和Akt相关通路, 阻断肝癌Huh7和HepG2细胞的Erk1/2和Akt磷酸化作用[36].

6.2 GPC-3肿瘤疫苗 针对GPC-3肿瘤疫苗已进入临床试验阶段. 以鼠GPC-3转染Colon26细胞株后接种GPC-3衍生和Kd-限制性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)表位肽抑制肿瘤生长, 证实GPC-3具较高免疫原性, 有效诱导抗肿瘤免疫反应且无自身免疫性. HLA-A24(A*2402)和H-2Kd-限制性GPC-3298-306(EYILSLEEL)或HLA-A2(A*0201)-限制性GPC-3144-152(FVGEFFTDV)与弗氏不完全佐剂混合能诱导产生GPC-3 CTLs, GPC-3衍生肽疫苗通过诱导CTL反应发挥抗肿瘤效应, 疫苗免疫效应呈剂量依赖性, 该疫苗处于中晚期肝癌治疗Ⅱ期临床试验阶段[37,38]. Ⅰ期临床试验显示GPC-3衍生肽疫苗耐受性良好, 抗肿瘤效果显著. GPC-3肽特异性CTL数高者总生存率更高, 可作为肝癌患者接种肽疫苗后总生存率的预测指标[39]. 系列研究[40]表明CTLs具高度亲和力, 对接种GPC-3-144-152肽疫苗有临床疗效的肝癌患者, CTLs可诱导产生肿瘤细胞天然抗原特异性杀伤活性.

6.3 *GPC-3*基因治疗 已有GPC-3 miRNA、shRNA和siRNA抑制PHC增殖的报道[41-44]. miR-219-5p在肝癌细胞株中表达明显降低, 与瘤体大小、分化及总存活时间密切相关. 体外可抑制细胞增殖并使细胞周期G_1期阻滞, 降低GPC-3 mRNA及蛋白水平, 抑制癌细胞增殖[15]. miR-520c-3p及miR-1271能特异性靶向作用于肝癌细胞株, 降低GPC-3表达, 诱导肝癌细胞凋亡并抑制增殖与侵袭[45,46]. 另特异性shRNA沉默*GPC-3*基因转录, 能明显抑制肝癌细胞增殖, 细胞周期阻滞在G_1期, 且能诱导肝癌细胞凋亡. 移植瘤模型转染shRNA能有效抑制瘤体生长[47,48]. GPC-3 siRNA可明显抑制HepG2及Huh7细胞增殖与侵袭, 均已得到体内、外研究结果的证实[49,50](表3).

名词解释
蛋白聚糖: 由核心蛋白和糖胺聚糖(GAG)侧链构成, 核心蛋白富含14个半胱氨酸残基的独特保守序列, 位于中央区域; GAG侧链为肝素和硫酸乙酰肝素插入位点由羧基端50个氨基酸残基决定, 使该链靠近细胞膜.

7 结论

癌胚型GPC-3和PHC发生, 发展及预后相关. 癌组织GPC-3 mRNA和蛋白表达明显升高, 是肝癌诊断和预后的相关指标. 针对GPC-3的PHC靶向治疗研究正在深入, 已进入Ⅱ期临床试验阶段. 小干扰RNA的干预作用, 在体内、外研究模型中已得到证实, miR-219-5p、miR-520c-3p及miR-1271能特异靶向于肝癌细胞, 降低GPC-3表达, 抑制移植瘤生长, 具有应用前景, 期待着更深入的临床研究.

8 参考文献

1 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]

2 Filmus J, Capurro M. The role of glypican-3 in the regulation of body size and cancer. *Cell Cycle* 2008; 7: 2787-2790 [PMID: 18787398]

3 Kwack MH, Choi BY, Sung YK. Cellular changes resulting from forced expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cells* 2006; 21: 224-228 [PMID: 16682817]

4 David G, Lories V, Decock B, Marynen P, Cassiman JJ, Van den Berghe H. Molecular cloning of a phosphatidylinositol-anchored membrane heparan sulfate proteoglycan from human lung fibroblasts. *J Cell Biol* 1990; 111: 3165-3176 [PMID: 2148568]

5 Stipp CS, Litwack ED, Lander AD. Cerebroglycan: an integral membrane heparan sulfate proteoglycan that is unique to the developing nervous system and expressed specifically during neuronal differentiation. *J Cell Biol* 1994; 124: 149-160 [PMID: 8294498]

6 Filmus J, Church JG, Buick RN. Isolation of a cDNA corresponding to a developmentally regulated transcript in rat intestine. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 4243-4249 [PMID: 3185547]

7 Watanabe K, Yamada H, Yamaguchi Y. K-glypican: a novel GPI-anchored heparan sulfate proteoglycan that is highly expressed in developing brain and kidney. *J Cell Biol* 1995; 130: 1207-1218 [PMID: 7657705]

8 Veugelers M, Vermeesch J, Reekmans G, Steinfeld R, Marynen P, David G. Characterization of glypican-5 and chromosomal localization of human GPC5, a new member of the glypican gene family. *Genomics* 1997; 40: 24-30 [PMID: 9070915]

9 Paine-Saunders S, Viviano BL, Saunders S. GPC6, a novel member of the glypican gene family, encodes a product structurally related to GPC4 and is colocalized with GPC5 on human chromosome 13. *Genomics* 1999; 57: 455-458 [PMID: 10329016]

10 Gao W, Kim H, Feng M, Phung Y, Xavier CP, Rubin JS, Ho M. Inactivation of Wnt signaling by a human antibody that recognizes the heparan sulfate chains of glypican-3 for liver cancer therapy. *Hepatology* 2014; 60: 576-587 [PMID: 24492943 DOI: 10.1002/hep.26996]

11 Gao W, Ho M. The role of glypican-3 in regulating Wnt in hepatocellular carcinomas. *Cancer Rep* 2011; 1: 14-19 [PMID: 22563565]

12 Wang Y, Yang H, Xu H, Lu X, Sang X, Zhong S, Huang J, Mao Y. Golgi protein 73, not Glypican-3, may be a tumor marker complementary to α-Fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 597-602 [PMID: 24236824 DOI: 10.1111/jgh.12461]

13 Fico A, Maina F, Dono R. Fine-tuning of cell signaling by glypicans. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 923-929 [PMID: 18087675]

14 Lee YL, Ahn BC, Lee Y, Lee SW, Cho JY, Lee J. Targeting of hepatocellular carcinoma with glypican-3-targeting peptide ligand. *J Pept Sci* 2011; 17: 763-769 [PMID: 21976137 DOI: 10.1002/psc.1400]

15 Huang N, Lin J, Ruan J, Su N, Qing R, Liu F, He B, Lv C, Zheng D, Luo R. MiR-219-5p inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by targeting glypican-3. *FEBS Lett* 2012; 586: 884-891 [PMID: 22449976 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.02.017]

16 Filmus J, Capurro M. Glypican-3: a marker and a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *FEBS J* 2013; 280: 2471-2476 [PMID: 23305321 DOI: 10.1111/febs.12126]

17 Pan Z, Chen C, Long H, Lei C, Tang G, Li L, Feng J, Chen F. Overexpression of GPC3 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of apoptosis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 969-974 [PMID: 23338845 DOI: 10.3892/mmr.2013.1279]

18 Kandil D, Leiman G, Allegretta M, Trotman W, Pantanowitz L, Goulart R, Evans M. Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates : a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. *Cancer* 2007; 111: 316-322 [PMID: 17763368]

19 Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, Ohashi K, Midorikawa Y, Morishita Y, Niki T, Shibahara J, Mori M, Makuuchi M, Hippo Y, Kodama T, Iwanari H, Aburatani H, Fukayama M. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18: 1591-1598 [PMID: 15920546]

20 Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borght S, Pirenne J, Nevens F, Verslype C, van Pelt J, Roskams T. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1405-1411 [PMID: 17063081]

21 Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. *Mod Pathol* 2008; 21: 1011-1018 [PMID: 18536657 DOI: 10.1038/modpathol.2008.85]

22 Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessiore S, Allegretta M, Guttmann RD, Jothy S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Glypican-3 expression

in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 37: 1435-1441 [PMID: 16949914]

23 Zaakook M, Ayoub M, Sinna EA, El-Sheikh S. Role of glypican-3 immunocytochemistry in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma of the liver utilizing fine needle aspiration cytology. *J Egypt Natl Canc Inst* 2013; 25: 173-180 [PMID: 24207089 DOI: 10.1016/j.jnci.2013.07.004]

24 Yao M, Yao DF, Bian YZ, Wu W, Yan XD, Yu DD, Qiu LW, Yang JL, Zhang HJ, Sai WL, Chen J. Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 171-179 [PMID: 23558072]

25 Liu XF, Hu ZD, Liu XC, Cao Y, Ding CM, Hu CJ. Diagnostic accuracy of serum glypican-3 for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2014; 47: 196-200 [PMID: 24362268 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.007]

26 Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, Senju S, Ono T, Nishimura Y. Identification of glypican-3 as a novel tumor marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612-6621 [PMID: 15475451]

27 Zynger DL, Gupta A, Luan C, Chou PM, Yang GY, Yang XJ. Expression of glypican 3 in hepatoblastoma: an immunohistochemical study of 65 cases. *Hum Pathol* 2008; 39: 224-230 [PMID: 17949790]

28 Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, Wisedopas N, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 129-137 [PMID: 19793164 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05988.x]

29 Liu H, Li P, Zhai Y, Qu CF, Zhang LJ, Tan YF, Li N, Ding HG. Diagnostic value of glypican-3 in serum and liver for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4410-4415 [PMID: 20845507]

30 Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 1403-1407 [PMID: 19496787 DOI: 10.1111/j.1349-7006]

31 Ho M, Kim H. Glypican-3: a new target for cancer immunotherapy. *Eur J Cancer* 2011; 47: 333-338 [PMID: 21112773 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.024]

32 Allegretta M, Filmus J. Therapeutic potential of targeting glypican-3 in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 543-548 [PMID: 21554204]

33 Feng M, Ho M. Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer. *FEBS Lett* 2014; 588: 377-382 [PMID: 24140348 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.10.002]

34 Phung Y, Gao W, Man YG, Nagata S, Ho M. High-affinity monoclonal antibodies to cell surface tumor antigen glypican-3 generated through a combination of peptide immunization and flow cytometry screening. *MAbs* 2012; 4: 592-599 [PMID: 22820551 DOI: 10.4161/mabs.20933]

35 Feng M, Gao W, Wang R, Chen W, Man YG, Figg WD, Wang XW, Dimitrov DS, Ho M. Therapeutically targeting glypican-3 via a conformation-specific single-domain antibody in hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E1083-E1091 [PMID: 23471984 DOI: 10.1073/pnas.1217868110]

36 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]

37 Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T. Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: an autopsy case. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1228-1233 [PMID: 23466818 DOI: 10.4161/hv.24179]

38 Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Fujiwara T, Nakatsura T. Peptide vaccines for hepatocellular carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 210-212 [PMID: 23442593 DOI: 10.4161/hv.22473]

39 Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3686-3696 [PMID: 22577059 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3044]

40 Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D, Nakatsura T. Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican 3 derived peptide. *Int J Oncol* 2013; 43: 1019-1026 [PMID: 23903757 DOI: 10.3892/ijo.2013.2044]

41 Sun CK, Chua MS, He J, So SK. Suppression of glypican 3 inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells through up-regulation of TGF-β2. *Neoplasia* 2011; 13: 735-747 [PMID: 21847365]

42 Liu S, Li Y, Chen W, Zheng P, Liu T, He W, Zhang J, Zeng X. Silencing glypican-3 expression induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419: 656-661 [PMID: 22382024 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.069]

43 Yu D, Dong Z, Yao M, Wu W, Yan M, Yan X, Qiu L, Chen J, Sai W, Yao D. Targeted glypican-3 gene transcription inhibited the proliferation of human hepatoma cells by specific short hairpin RNA. *Tumour Biol* 2013; 34: 661-668 [PMID: 23192642 DOI: 10.1007/s13277-012-0593-y]

44 Dong Z, Yao M, Wang L, Yang J, Yao D. Down-regulating Glypican-3 Expression: Molecular-

同行评价

本文重点阐述GPC-3与肝癌发生发展的关系以及其成为肝癌靶向治疗的潜在分子，整篇文章结构合理，数据详实可靠，是一篇比较优秀的述评文章.

targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Mini Rev Med Chem* 2014; 14: 1183-1193 [PMID: 25553423]

45 Miao HL, Lei CJ, Qiu ZD, Liu ZK, Li R, Bao ST, Li MY. MicroRNA-520c-3p inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of cell apoptosis by targeting glypican-3. *Hepatol Res* 2014; 44: 338-348 [PMID: 23607462 DOI: 10.1111/hepr.12121]

46 Maurel M, Jalvy S, Ladeiro Y, Combe C, Vachet L, Sagliocco F, Bioulac-Sage P, Pitard V, Jacquemin-Sablon H, Zucman-Rossi J, Laloo B, Grosset CF. A functional screening identifies five microRNAs controlling glypican-3: role of miR-1271 down-regulation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 195-204 [PMID: 22865282 DOI: 10.1002/hep.25994]

47 Yao M, Wang L, Dong Z, Qian Q, Shi Y, Yu D, Wang S, Zheng W, Yao D. Glypican-3 as an emerging molecular target for hepatocellular carcinoma gene therapy. *Tumour Biol* 2014; 35: 5857-5868 [PMID: 24633918 DOI: 10.1007/s13277-014-1776-5]

48 Ruan J, Liu F, Chen X, Zhao P, Su N, Xie G, Chen J, Zheng D, Luo R. Inhibition of glypican-3 expression via RNA interference influences the growth and invasive ability of the MHCC97-H human hepatocellular carcinoma cell line. *Int J Mol Med* 2011; 28: 497-503 [PMID: 21617840 DOI: 10.3892/ijmm.2011.704]

49 Miao HL, Pan ZJ, Lei CJ, Wen JY, Li MY, Liu ZK, Qiu ZD, Lin MZ, Chen NP, Chen M. Knockdown of GPC3 inhibits the proliferation of Huh7 hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of YAP. *J Cell Biochem* 2013; 114: 625-631 [PMID: 23060277 DOI: 10.1002/jcb.24404]

50 Akutsu N, Yamamoto H, Sasaki S, Taniguchi H, Arimura Y, Imai K, Shinomura Y. Association of glypican-3 expression with growth signaling molecules in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3521-3528 [PMID: 20653060]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1387

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1387-1394
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

N–乙酰–5–羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响

姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈 悦, 郑 洁, 于树娜, 蒋吉英

姜政辰, 陈悦, 潍坊医学院临床医学专业2011级8班 山东省潍坊市 261053
梁翠宏, 于树娜, 蒋吉英, 潍坊医学院解剖学教研室 山东省潍坊市 261053
王海亮, 潍坊医学院外科学教研室 山东省潍坊市 261053
郑洁, 潍坊医学院病理学教研室 山东省潍坊市 261053
姜政辰, 在读本科, 主要从事肝损伤的研究.
山东省自然科学基金资助项目, Nos. ZR2010HM006, ZR2014HL020, ZR2014HL021
山东省教育厅基金资助项目, No. J11LF14
山东省“泰山学者”建设工程专项基金资助自主项目
山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2014WS0464
潍坊医学院科技创新研究基金资助项目, No. K1301001
潍坊医学院大学生科技创新基金资助项目, No. KX2013001
作者贡献分布: 姜政辰与蒋吉英对此文所作贡献均等; 此课题由蒋吉英与姜政辰设计; 研究过程由姜政辰、梁翠宏、王海亮、陈悦、郑洁、于树娜及蒋吉英操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由蒋吉英提供; 数据分析由姜政辰完成; 本论文写作由姜政辰与蒋吉英完成.
通讯作者: 蒋吉英, 教授, 261053, 山东省潍坊市宝通西街7166号, 潍坊医学院解剖学教研室. jiangjiying2002@163.com
电话: 0536-8462049
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-01-29
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of *N*-acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats

Zheng-Chen Jiang, Cui-Hong Liang, Hai-Liang Wang, Yue Chen, Jie Zheng, Shu-Na Yu, Ji-Ying Jiang

Zheng-Chen Jiang, Yue Chen, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China
Cui-Hong Liang, Shu-Na Yu, Ji-Ying Jiang, Department of Anatomy, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China
Hai-Liang Wang, Department of Surgery, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China
Jie Zheng, Department of Pathology, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China
Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, Nos. ZR2010HM006, ZR2014HL020 and ZR2014HL021; Shandong Province Higher Educational Science and Technology Program, No. J11LF14; Shandong Province Taishan Scholar Project; Shandong Province Medicine and Health Science Technology Program, No. 2014WS0464; Science and Technology Innovation Research Fund of Weifang Medical University, No. K1301001; and Science and Technology Innovation Research Fund for Students of Weifang Medical University, No. KX2013001
Correspondence to: Ji-Ying Jiang, Professor, Department of Anatomy, Weifang Medical University, 7166 Baotong West Street, Weifang 261053, Shandong Province, China. jiangjiying2002@163.com
Received: 2015-01-07 Revised: 2015-01-29
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of *N*-acetylserotonin (NAS) on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats.

METHODS: Adult male SD rats weighting 200-250 g were used. The afferent vessels of the left and median lobes were occluded by a microvascular bulldog clamp and then reperfused after 60 min with or without NAS. The morphologic changes and hepatocyte apoptosis were evaluated by hematoxylin-eosin (HE) staining and TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) staining, respectively. The expression of Bcl-2, Bax and activated Caspase3 was evaluated by immunohistochemistry.

RESULTS: The hepatocytes exhibited marked

背景资料
肝缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是术后肝功能异常及多器官功能衰竭的重要原因, 也是影响手术成功率和患者存活率的重要因素. 因此, 探讨肝I/R损伤的发病机制、寻找预防和治疗肝I/R损伤新方案已成为目前的研究热点.

同行评议者
孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

研发前沿
氧自由基在肝I/R损伤的发生、发展中起重要作用, 寻找有效的自由基清除剂对其防治具有重要意义. *N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)是一种强自由基清除剂, 但其对大鼠肝I/R损伤是否具有保护作用尚未见报道.

ballooning hydropic degeneration and focal necrosis in the I/R group. NAS pretreatment rescued the morphological damage. Compared with the sham operation group, the expression of cleaved Caspase3, Bcl-2 and Bax in the liver tissue was increased, and the ratio of Bcl-2/Bax was decreased in the I/R group ($P < 0.01$). The apoptosis index (AI) and expression of cleaved Caspase3 and Bax were decreased in the NAS intervention group compared with the I/R group ($P < 0.01$), and the expression of Bcl-2 and Bcl-2/Bax ratio were increased ($P < 0.01$).

CONCLUSION: NAS could attenuate hepatocyte apoptosis after liver I/R injury *via* mechanisms possibly associated with induction of Bcl-2 protein expression and inhibition of Bax protein expression in hepatocytes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury; Apoptosis; *N*-acetylserotonin; Liver; Rat

Jiang ZC, Liang CH, Wang HL, Chen Y, Zheng J, Yu SN, Jiang JY. Effect of *N*-acetylserotonin on hepatocyte apoptosis after liver ischemia-reperfusion injury in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1387-1394 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1387.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1387

摘要

目的: 探讨*N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)对肝缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤后细胞凋亡的作用.

方法: ♂成年未经产SD大鼠, 随机分为假手术(Sham)组、I/R组和I/R+NAS组. 采用夹闭至肝中叶和左叶肝蒂的分支的方法制作肝I/R模型, 冰冻切片, HE染色检测肝细胞形态; RT-PCR和免疫组织化学染色观察激活型Caspase3、Bcl-2和Bax的表达; TUNEL法检测细胞凋亡并计算肝细胞凋亡指数(apoptosis index, AI).

结果: (1)HE染色显示, I/R组肝细胞出现明显的水样变性和局灶性坏死, NAS可减轻I/R损伤所引起的肝组织结构的破坏; (2)与Sham组相比, I/R损伤后AI、激活型Caspase3、Bcl-2和Bax的表达升高, Bcl-2/Bax降低($P<0.01$), NAS干预可使AI降低($P<0.01$), Caspase3和Bax的表达降低, Bcl-2的表达及Bcl-2/Bax显著升高($P<0.01$).

结论: NAS可通过提高Bcl-2、降低Bax的表达, 抑制Caspase3的激活, 减轻肝I/R损伤所致的肝细胞凋亡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 缺血再灌注损伤; 细胞凋亡; *N*-乙酰-5-羟色胺; 肝; 大鼠

核心提示: 本研究发现, *N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)可抑制缺血再灌注(ischemia-reperfusion)损伤诱导的肝细胞凋亡, 且NAS的这一作用与调节Bcl-2/Bax比值、抑制Caspase3的活化有关.

姜政辰, 梁翠宏, 王海亮, 陈悦, 郑洁, 于树娜, 蒋吉英. *N*-乙酰-5-羟色胺对大鼠肝缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1387-1394 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1387.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1387

0 引言

肝缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是指各种原因导致肝血流中断和不足使肝缺血一段时间, 在重新恢复血液灌注后肝脏功能不仅得不到恢复, 反而进一步加重的现象, 是术后肝功能异常、原发性移植肝无功能、多器官功能衰竭的重要原因, 也是影响手术成功率、患者近期存活率和远期存活率的重要因素[1]. 因此, 探讨肝I/R损伤的发病机制、寻找预防和治疗肝I/R损伤新方案已成为目前的研究热点. *N*-乙酰-5-羟色胺(*N*-acetylserotonin, NAS)是一种强自由基清除剂和抗氧化剂. 已有研究[2-6]显示, NAS可减轻苦味酸-铁、H_2O_2诱导的多种细胞的氧化损伤, 但其对大鼠肝I/R损伤是否具有保护作用尚未见报道. 本研究采用肝I/R损伤的动物模型, 观察NAS对肝I/R损伤后肝细胞凋亡的影响, 并通过检查凋亡相关蛋白Bcl-2和Bax蛋白的表达, 探讨其可能的作用机制, 为肝I/R损伤的防治提供新的靶点, 也为NAS的应用开拓新领域.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂成年未经产SD大鼠18只, 购自山东鲁抗制药有限公司, 体质量200-250 g. NAS购自Sigma公司, 激活型Caspase3抗体购自Cell

Signaling, Bcl-2和Bax抗体购自Santa Cruz公司, TUNEL染色、链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接(SP)和DAB显色试剂盒均购自博士德公司, TRIzol试剂购自上海生物工程有限公司, RevertAid™ M-MuLV逆转录酶购自Fermentas公司, Taq DNA聚合酶购自BBI公司.

1.2 方法

1.2.1 动物分组及肝I/R损伤动物模型的制备: ♂成年未经产SD大鼠18只, 随机分成Sham组、I/R组和I/R+NAS组, 每组6只. I/R损伤组大鼠术前晚禁食, 自由饮水. 用1%戊巴比妥钠40 mg/kg腹腔注射麻醉, 上腹部正中切口, 无创血管夹至肝左、中叶肝蒂的分支, 制备肝脏I/R损伤模型[7,8]. 夹闭后肝的颜色由红色变为暗紫红色, 表明模型制作成功. 60 min后去除血管夹复流形成再灌注, 6 h处死大鼠, 切取肝组织, 分两部分: 一部分用冰生理盐水洗去血迹后, 快速置入冻存管, 于液氮罐冻存, 用于RT-PCR检测; 另一部分肝组织经4 g/L多聚甲醛固定过夜, 30%蔗糖沉糖过夜, 冰冻切片(厚10 μm), 用于HE染色、免疫荧光组织化学及TUNEL染色. NAS组在造模前30 min腹腔注射10 mg/kg NAS, 然后处理同I/R损伤组. Sham组仅行麻醉开腹分离肝蒂, 但不阻断肝血流.

1.2.2 病理组织学检查: 常规HE染色, 光镜下观察肝的组织学变化.

1.2.3 免疫组织化学染色: 采用SP法行Caspase3(1∶200)、Bcl-2(1∶200)、Bax(1∶200)免疫组织化学染色, 以PBS代替一抗做阴性对照, 光学显微镜下观察、摄片.

1.2.4 TUNEL染色: 按照试剂盒的说明步骤, 不同实验组的切片分别经4%多聚甲醛后固定、3%H_2O_2封闭、DIG-dUDP孵育、1∶100的抗地高辛抗体孵育、DAB呈色、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片. 以PBS代替一抗做阴性对照, 光学显微镜下观察、摄片. 每组观察3张切片, 每张切片选择细胞丰富的区域观察10个400倍视野, 计数凋亡的肝细胞数及肝细胞总数, 根据以下公式计算凋亡指数(apoptosis index, AI), AI = (凋亡细胞数/总细胞数)×100%.

1.2.5 RT-PCR检测: 按RNA提取试剂盒说明提取总RNA, 用UV-1206紫外分光光度计测定其260 nm和280 nm紫外线吸光度值, 计算其含量, 10 g/L琼脂糖凝胶电泳检测RNA的完整性. 保存于-80 ℃冰箱备用. 根据Bcl-2、Bax和GAPDH的mRNA序列, 利用Primer5引物设计软件, 设引物序列, 由上海生物工程有限公司合成. *Bcl-2*上游引物: 5'-CGGGAGAACAGGGTATGA-3', 下游引物: 5'-CAGGCTGGAAGGAGAAGAT-3', 目标片段长149 bp; *Bax*上游引物: 5'-GGCGATGAACTGGACAAC-3', 下游引物: 5'-TCCCGAAGTAGGAAAGGAG-3', 目标片段长301 bp. *GAPDH*上游引物: 5'-CTCATGACCACAGTCCATGC-3', 下游引物: 5'-TTCAGCTCTGGGATGACCTT-3', 目标片段长451 bp. 按Revertard™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit的说明合成cDNA的第一链. 再分别进行Bcl-2和Bax的PCR扩增, Bcl-2和Bax分别与内参照GAPDH在同一个体系内进行扩增反应. 20 g/L琼脂糖凝胶(含溴乙锭0.5 μg/mL)电泳, GDS8000琼脂成像分析系统和Grab-IT2.9软件分析电泳带, 计算目的基因与内参照(β-actin)扩增带灰度值之比, 即得目的基因mRNA的相对表达量.

统计学处理 所有数据以mean±SD表示, 采用SPSS17.0统计软件对结果进行分析, 先进行方差齐性检验, 两样本间均数比较采用*t*检验或秩和检验, 检验水准α = 0.05. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NAS对肝细胞形态的影响 I/R组肝小叶结构紊乱, 肝细胞明显肿胀, 呈水样变性, 有局灶性坏死; 伴有嗜酸小体和炎细胞浸润, 以汇管区和坏死灶周围为重; 中央静脉及肝窦淤血扩张. NAS组肝组织损伤明显减轻, 肝小叶结构基本正常, 近中央静脉部分肝细胞浊肿变性, 无肝细胞坏死(图1).

2.2 NAS对肝细胞凋亡的影响 TUNEL染色阳性细胞的表现为细胞核呈棕黄色, 阳性细胞体积较小, 形态不规则. Sham组偶见TUNEL阳性细胞, AI为1.08%±0.06%; I/R组在汇管区周围可见大量呈TUNEL阳性的肝细胞, AI为22.81%±4.15%; NAS组阳性细胞的数量较IR组减少, AI为11.37%±1.03%(图2).

2.3 NAS对肝细胞中Caspase3的影响 免疫组织化学染色结果显示, 激活型Caspase3免疫

相关报道

近年来的研究发现, NAS不仅是褪黑素的前体, 其对铁、铜、H_2O_2等诱导的肝细胞和神经细胞等多种细胞的脂质过氧化反应的保护作用比褪黑素强, 而且褪黑素对多个内脏器官I/R损伤具有保护作用.

创新盘点

本文观察了NAS对肝I/R损伤后肝细胞的凋亡及Bcl-2、Bax和Caspase3等凋亡相关蛋白表达的影响, 探讨了NAS对肝I/R损伤的保护作用及其机制, 为NAS在肝脏疾病中的应用提供了实验依据.

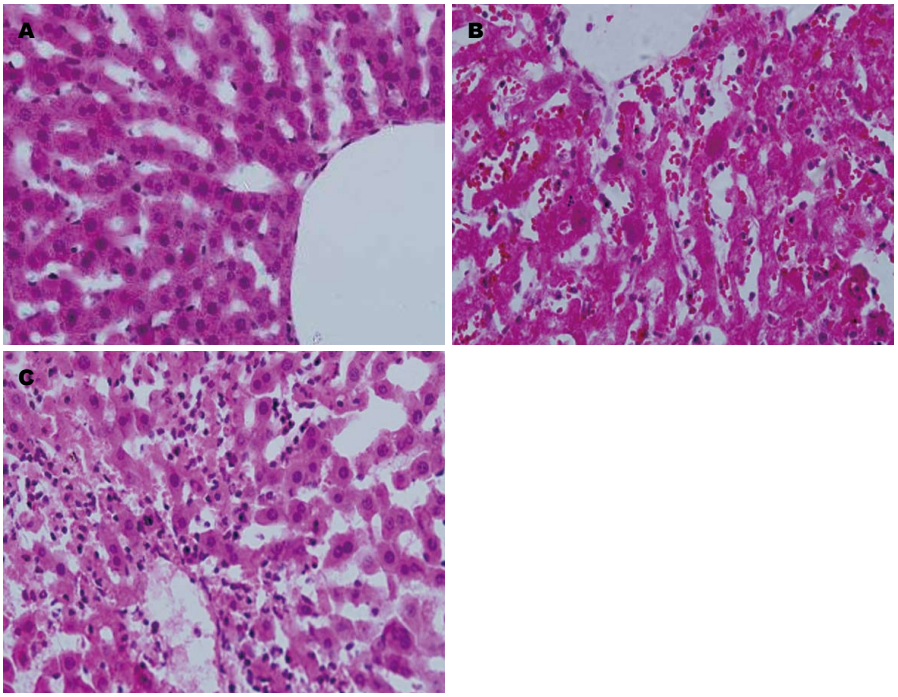


图 1　NAS能减轻I/R损伤所引起的肝细胞的形态改变(400×). A: Sham组; B: I/R组; C: I/R+NAS组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

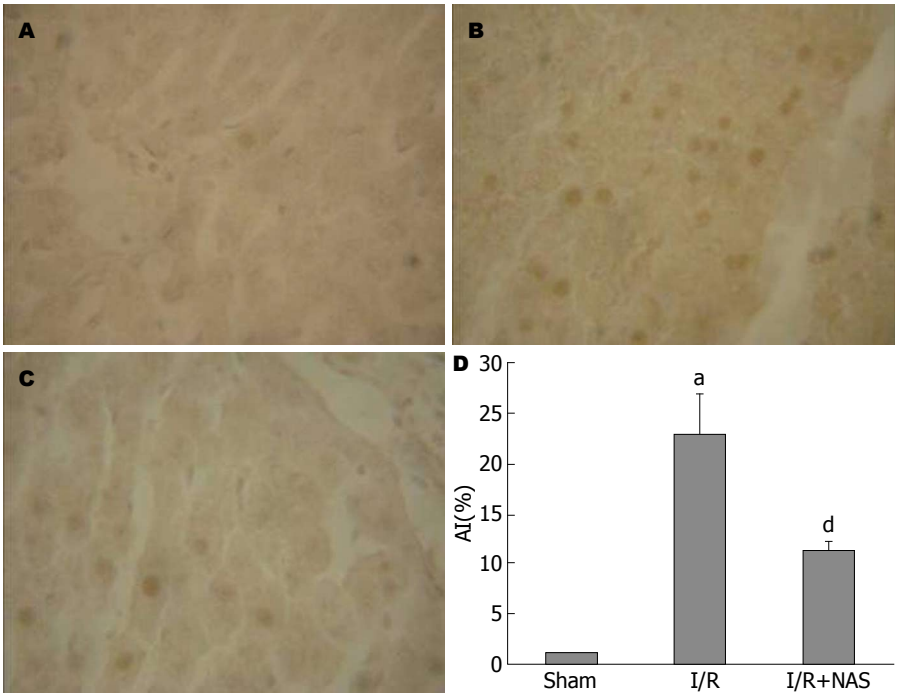


图 2　NAS干预前后TUNEL阳性细胞数量的变化. A: Sham组的TUNEL染色(200×); B: I/R组的TUNEL染色(200×); C: I/R+NAS组的TUNEL染色(200×); D: 3组的AI. $^{a}P<0.05$ *vs* Sham组; $^{d}P<0.01$ *vs* I/R组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺; AI: 凋亡指数.

阳性产物位于肝细胞浆和胞核. Sham组偶见Caspase3阳性的肝细胞; I/R组肝小叶的汇管区可见大量的阳性肝细胞; NAS干预后Caspase3阳性细胞的数量减少(图3).

2.4 NAS对肝组织中Bcl-2/Bax的影响　免疫组织化学染色显示, Bcl-2和Bax免疫反应阳性细胞主要位于肝细胞核和细胞浆. Sham组可见少量Bcl-2和Bax阳性细胞, 阳性细胞的数量在

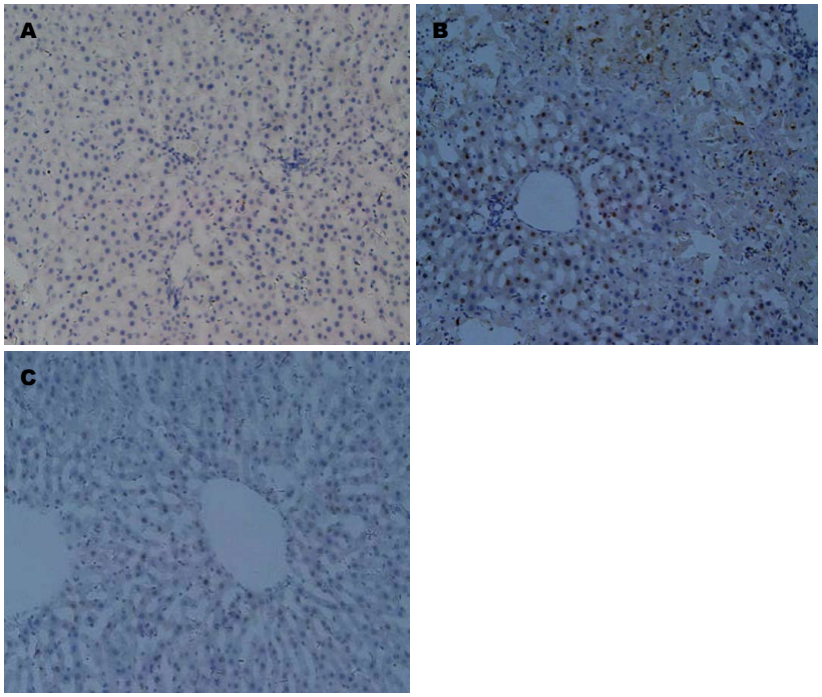


图 3 NAS能减轻I/R损伤所引起的Caspase3的活化(200×). A: Sham组; B: I/R组; C: I/R+NAS组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

应用要点

本研究发现NAS可通过提高Bcl-2、降低Bax的表达, 减轻肝I/R损伤所致的肝细胞凋亡. 为肝I/R损伤的防治提供新的靶点, 也为NAS的应用开拓新领域.

I/R组增多, NAS干预后, Bcl-2阳性细胞数较I/R组升高、Bax降低(图4). RT-PCR检测显示, Bcl-2和Bax mRNA水平的变化与免疫组织化学检测的结果相似, 并且I/R组的Bcl-2/Bax的比值高于对照组($P<0.01$), 而低于I/R+NAS组($P<0.01$)(图5).

3 讨论

I/R损伤是肝移植、部分肝切除及休克的复苏等过程中常见的病理过程, 其损伤的程度影响术后肝功能的恢复和肝脏的存活, 与疾病预后直接相关. 肝I/R损伤的机制复杂, 目前尚未完全清楚. 近年来的研究[9-14]表明, 细胞凋亡参与了心、肝、肺、肾、脑、胃及肠等多个脏器的I/R损伤的病理过程, 干预细胞凋亡可减轻这些脏器的I/R损伤. 因此, 探讨影响细胞凋亡的因素, 对于寻找缓解肝I/R损伤的措施具有重要意义.

有研究[14]表明, 线粒体参与了肝I/R损伤的细胞凋亡. 在I/R损伤中, 线粒体呼吸链通过"渗透机制"产生氧自由基, 氧自由基又可损伤线粒体膜, 使MPT孔开放, 线粒体通透性增加、线粒体钙超载、细胞色素C(cytochrome c, Cytc)等线粒体促凋亡因子释放. 因此, 线粒体既是ROS产生的主要场所, 又是ROS作用的主要靶点. 如果能找到有效的自由基清除剂, 将有效减少I/R损伤.

NAS属于吲哚类激素, 在松果体内合成后, 在羟吲哚氧甲基转移酶的作用下生产褪黑素[15]. 随着研究的深入, 人们发现NAS不仅是褪黑素的前体, 还具有调节生物节律、睡眠、血压及免疫, 改善认知、镇痛及抗氧化、抗衰老等生物学功能[16,17]. 因此, NAS被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床, 其疗效和安全性已被多家实验室证实[18,19]. 近年来, NAS的抗氧化作用已成为医学研究的热点.

Barsacchi等[20]以维生素E的消耗量作为衡量氧化损伤的标准, 发现褪黑素对H_2O_2诱导的红细胞氧化损伤不仅无保护作用, 还可加重维生素E的消耗, 而NAS则具有剂量依赖性的抗氧化作用, 并发现这一作用可能与NAS的供氢能力有关. Sadowska-Woda等[21]也证实了NAS对beta-cyfluthrin诱导红细胞氧化损伤的保护作用, 而Mel则无此作用. Aguiar等[22]以脑室内注射6-羟基多巴胺制备纹状体氧化损伤的大鼠模型, 发现NAS可改善动物的运动功能, 提高神经功能评分, Bachurin等[23]认为NAS的这一作用与抑制线粒体膜通透性的增高有关. 同时, 也有研究证实了NAS对肝细胞、神经细胞、肺泡上

名词解释
I/R损伤: 是指组织器官在缺血时, 其功能不仅不能得到恢复, 反而出现功能障碍和结构损伤的现象.

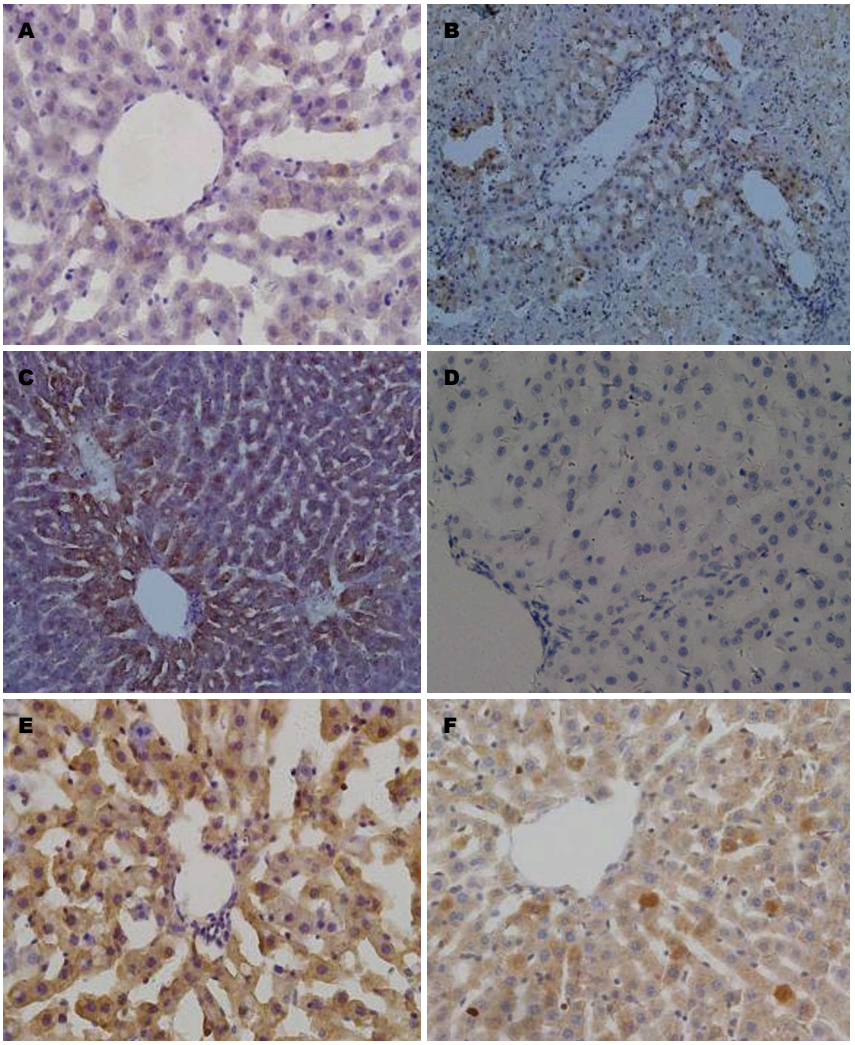


图 4 NAS对肝I/R损伤后Bcl-2和Bax蛋白表达的影响(400×). A: Sham组Bcl-2表达; B: I/R组Bcl-2表达; C: I/R+NAS组Bcl-2表达; D: Sham组Bax的表达; E: I/R组Bax的表达; F: I/R+NAS组Bax的表达. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

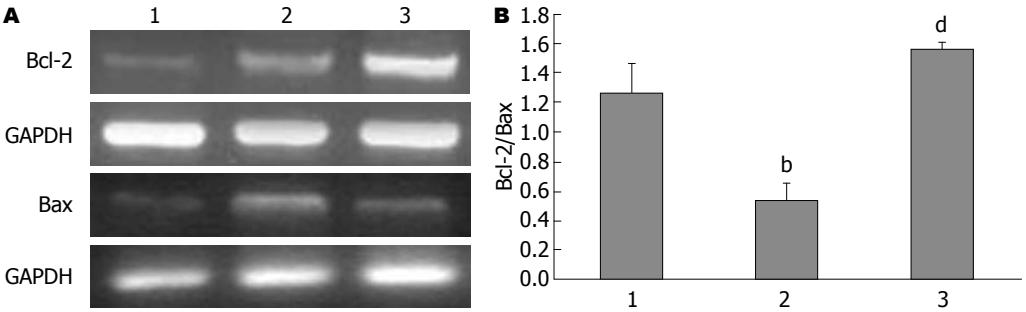


图 5 NAS干预前后Bcl-2和Bax mRNA表达的变化. A: Bcl-2和Bax mRNA的表达; B: Bcl-2/Bax比值. 1: Sham组; 2: I/R组; 3: I/R+NAS组. $^{b}P<0.01$ *vs* Sham组; $^{d}P<0.01$ *vs* I/R组. Sham: 假手术; I/R: 缺血再灌注; NAS: *N*-乙酰-5-羟色胺.

皮细胞、红细胞、淋巴细胞、视网膜上皮细胞及睾丸上皮细胞等多种细胞氧化损伤的保护作用[3,24-29]. Stuss等[30]证实了NAS对脂多糖诱导脑、肾、肝等多种组织匀浆氧化损伤的保护作用也较Mel强. 上述研究说明NAS的抗氧化作用是非Mel依赖性的, NAS及其衍生物可用于治疗氧化损伤引起的细胞死亡.

根据NAS对铁、铜、H_2O_2诱导的脂质过氧化反应的保护作用比褪黑素强以及褪黑素对多个内脏器官I/R损伤具有保护作用, 本实

验室前期的研究也证实了NAS可抑制H_2O_2诱导后HepG2细胞中Caspase3的活化、线粒体膜势能的下降和Cytc等促凋亡因子的释放等结果[6], 可以推测NAS可减轻大鼠肝I/R损伤后的细胞凋亡. 为验证这一作用, 本课题采用夹闭肝蒂60 min、再灌注6 h制备肝I/R损伤模型, HE染色和TUNEL染色观察肝细胞的形态和凋亡的变化, 结果发现NAS可减轻I/R损伤所引起的肝组织的结构的破坏、降低肝细胞的AI, 提示NAS可减轻I/R损伤后的肝细胞凋亡.

细胞凋亡是一个由一系列基因控制的细胞主动死亡过程, 在众多的凋亡调节基因中, 原癌基因*Bcl-2*蛋白家族的作用倍受关注. Bcl-2蛋白家族是线粒体途径细胞凋亡的主要调控因子, 可通过改变线粒体的通透性, 调节Cytc等线粒体促凋亡因子释放. Bcl-2蛋白家族包括抑制和促进凋亡的两类功能相反的蛋白质, 其中*Bcl-2*是最主要的凋亡抑制基因、*Bax*是最主要的凋亡促进基因, 二者的比例是决定细胞是否发生凋亡的重要因素[31]. 本研究结果显示, 与I/R组相比, NAS干预组AI降低($P<0.01$), 激活型Caspase3和Bax的表达降低, Bcl-2的表达升高, Bcl-2/Bax比值升高($P<0.01$). 提示NAS可抑制肝I/R损伤后肝细胞凋亡的发生, 且NAS的保肝作用与调节Bcl-2/Bax比值有关.

4 参考文献

1 Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M. Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002; 137: 311-315 [PMID: 11888456 DOI: 10.1001/archsurg.137.3.311]

2 Gavazza MB, Català A. Protective effect of N-acetyl-serotonin on the nonenzymatic lipid peroxidation in rat testicular microsomes and mitochondria. *J Pineal Res* 2004; 37: 153-160 [PMID: 15357659 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00150.x]

3 Gavazza M, Catalá A. Relative efficacies of alpha-tocopherol, N-acetyl-serotonin, and melatonin in reducing non-enzymatic lipid peroxidation of rat testicular microsomes and mitochondria. *Mol Cell Biochem* 2009; 321: 37-43 [PMID: 18758914 DOI: 10.1007/s11010-008-9907-1]

4 Leaden PJ, Catalá A. Melatonin and N-acetyl serotonin inhibit selectively enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 29-35 [PMID: 17681744 DOI: 10.1016/j.plefa.2007.06.001]

5 García JJ, Reiter RJ, Karbownik M, Calvo JR, Ortiz GG, Tan DX, Martínez-Ballarín E, Acuña-Castroviejo D. N-acetylserotonin suppresses hepatic microsomal membrane rigidity associated with lipid peroxidation. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 169-175 [PMID: 11675033 DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01342-5]

6 Jiang J, Yu S, Jiang Z, Liang C, Yu W, Li J, Du X, Wang H, Gao X, Wang X. N-acetyl-serotonin protects HepG2 cells from oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 310504 [PMID: 25013541 DOI: 10.1155/2014/310504]

7 Zhang Q, Fu H, Zhang H, Xu F, Zou Z, Liu M, Wang Q, Miao M, Shi X. Hydrogen sulfide preconditioning protects rat liver against ischemia/reperfusion injury by activating Akt-GSK-3β signaling and inhibiting mitochondrial permeability transition. *PLoS One* 2013; 8: e74422 [PMID: 24058562 DOI: 10.1371/journal.pone.0074422]

8 Dogan S, Ozlem Elpek G, Kirimlioglu Konuk E, Demir N, Aslan M. Measurement of intracellular biomolecular oxidation in liver ischemia-reperfusion injury via immuno-spin trapping. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 406-414 [PMID: 22634144 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.028]

9 Guan LY, Fu PY, Li PD, Li ZN, Liu HY, Xin MG, Li W. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 122-128 [PMID: 25068009 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i7.122]

10 Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev* (Orlando) 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.trre.2011.10.006]

11 Javadov S, Hunter JC, Barreto-Torres G, Parodi-Rullan R. Targeting the mitochondrial permeability transition: cardiac ischemia-reperfusion versus carcinogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 179-190 [PMID: 21471706 DOI: 10.1159/000327943]

12 刘河霞, 费素娟, 叶惠惠, 张姣丽, 张咏梅. 丙泊酚对小鼠胃缺血/再灌注后细胞增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1495-1501

13 钱忠义, 申丽娟, 王芳, 阮永华. 三七总皂苷预处理对大鼠小肠缺血再灌注损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1178-1183

14 雷延昌, 罗盼, 李雯. 卡马西平保护小鼠肝脏缺血再灌注损伤. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3617-3622

15 Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 325-395 [PMID: 12773631 DOI: 10.1124/pr.55.2.2]

16 Oxenkrug G. Antioxidant effects of N-acetylserotonin: possible mechanisms and clinical implications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 334-347 [PMID: 16179540 DOI: 10.1196/annals.1344.029]

17 Oxenkrug GF, Bachurin SO, Prakhie IV, Zefirov NS. Quinone reductase 2 and antidepressant effect of melatonin derivatives. *Ann N Y Acad*

同行评价

本文内容较新颖, 设计合理, 思路清晰, 统计方法运用正确, 结论明确, 其研究为肝I/R损伤的防治提供新的靶点.

Sci 2010; 1199: 121-124 [PMID: 20633117 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05354.x]
18 Moosmann B, Behl C. The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8867-8872 [PMID: 10430862 DOI: 10.1073/pnas.96.16.8867]
19 Wang X, Panyda R, Yao J, Ma H, Li J. Targeting caspases in neonatal hypoxia-ischemic brain injury and traumatic brain injury. Neurodegeneration: Theory, Disorders and Treatments A S McNeill, Eds NOVA Science Publishers, Inc New York, 2010: 125-134
20 Barsacchi R, Kusmic C, Damiani E, Carloni P, Greci L, Donato L. Vitamin E consumption induced by oxidative stress in red blood cells is enhanced by melatonin and reduced by N-acetylserotonin. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1187-1192 [PMID: 9626573 DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00431-0]
21 Sadowska-Woda I, Wójcik N, Karowicz-Bilińska A, Bieszczad-Bedrejczuk E. Effect of selected antioxidants in beta-cyfluthrin-induced oxidative stress in human erythrocytes in vitro. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 879-884 [PMID: 19961921 DOI: 10.1016/j.tiv.2009.11.022]
22 Aguiar LM, Macedo DS, de Freitas RM, de Albuquerque Oliveira A, Vasconcelos SM, de Sousa FC, de Barros Viana GS. Protective effects of N-acetylserotonin against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Life Sci* 2005; 76: 2193-2202 [PMID: 15733934 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.035]
23 Bachurin SO, Shevtsova EP, Kireeva EG, Oxenkrug GF, Sablin SO. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 334-344; discussion 345-349 [PMID: 12853325]
24 Zhou H, Wang J, Jiang J, Stavrovskaya IG, Li M, Li W, Wu Q, Zhang X, Luo C, Zhou S, Sirianni AC, Sarkar S, Kristal BS, Friedlander RM, Wang X. N-acetylserotonin offers neuroprotection through inhibiting mitochondrial death pathways and autophagic activation in experimental models of ischemic injury. *J Neurosci* 2014; 34: 2967-2978 [PMID: 24553937 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1948-13.2014]
25 Tosini G, Ye K, Iuvone PM. N-acetylserotonin: neuroprotection, neurogenesis, and the sleepy brain. *Neuroscientist* 2012; 18: 645-653 [PMID: 22585341 DOI: 10.1177/1073858412446634]
26 Shen J, Ghai K, Sompol P, Liu X, Cao X, Iuvone PM, Ye K. N-acetyl serotonin derivatives as potent neuroprotectants for retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 3540-3545 [PMID: 22331903 DOI: 10.1073/pnas.1119201109]
27 Tang GY, Ip AK, Siu AW. Pinoline and N-acetylserotonin reduce glutamate-induced lipid peroxidation in retinal homogenates. *Neurosci Lett* 2007; 412: 191-194 [PMID: 17125922 DOI: 10.1016/j.neulet.2006.11.011]
28 Yang S, Jan YH, Gray JP, Mishin V, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Sepiapterin reductase mediates chemical redox cycling in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2013; 288: 19221-19237 [PMID: 23640889 DOI: 10.1074/jbc.M112.402164]
29 Wölfler A, Abuja PM, Schauenstein K, Liebmann PM. N-acetylserotonin is a better extra- and intracellular antioxidant than melatonin. *FEBS Lett* 1999; 449: 206-210 [PMID: 10338133 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00435-4]
30 Stuss M, Wiktorska JA, Sewerynek E. N-acetylserotonin reduces lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro more effectively than melatonin. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 489-496 [PMID: 20802448]
31 Thomadaki H, Scorilas A. BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43: 1-67 [PMID: 16531274 DOI: 10.1080/10408360500295626]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1395

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1395-1401
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.

壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用

廖 丹, 马 静, 段雪琳

廖丹, 马静, 段雪琳, 广西中医药大学基础医学院生理教研室 广西壮族自治区南宁市 530001
廖丹, 副教授, 主要从事感染性疾病的基础研究.
广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118211
作者贡献分布: 此研究由廖丹设计; 动物饲养、抽血及药物准备由马静与廖丹完成; 指标检测由段雪琳与廖丹操作完成; 数据分析与论文撰写由廖丹完成.
通讯作者: 廖丹, 副教授, 530001, 广西省南宁市明秀东路179号, 广西中医药大学基础医学院生理教研室. dan9999@126.com
电话: 0771-2244199
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-01-16
接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-28

Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B

Dan Liao, Jing Ma, Xue-Lin Duan

Dan Liao, Jing Ma, Xue-Lin Duan, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118211
Correspondence to: Dan Liao, Associate Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Medical University, 179 Mingxiu East Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. dan9999@126.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-01-16
Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on liver function, viral replication, immune regulation and liver inflammation in a duck model infected by duck hepatitis B virus (DHBV).

METHODS: Duck hepatitis B was induced by intraperitoneal injection of DHBV positive serum into one-day-old Guangxi sheldrakes. On the day before treatment (T0), 7 d (T7) and 14 d (T14) during treatment, and 3 d (P3) after treatment, jugular blood and liver tissue samples were collected to detect aspartate aminotransferase (ALT), alanine aminotransferase (AST), interleukin-2 (IL-2), DHBV DNA, and liver pathology.

RESULTS: In the model group, ALT, AST and IL-2 levels were significantly increased after DHBV infection for one week and two weeks (P = 0.028, 0.036; P = 0.005, 0.04; P = 0.045), the amount of virus was relatively stable, and severe fatty degeneration was observed in liver tissues. In the lamivudine group, ALT and IL-2 levels were significantly decreased after treatment for one week and two weeks (P = 0.001, 0.042; P = 0.023), AST level showed no significant changes, the replication of virus was significantly inhibited (P = 0.034; 0.007), without rebounding after medication withdrawal for three days (P = 0.013), and liver tissue pathology showed moderate liver steatosis. In the high dose Hanyitai group, ALT, AST, and IL-2 levels were significantly reduced after treatment for one week and two weeks (P = 0.047, 0.035; P = 0.007, 0.003; P = 0.026, 0.049), the replication of virus was inhibited significantly as the lamivudine group (P = 0.025; P = 0.012; P = 0.011), and liver tissue pathology displayed moderate liver steatosis. In the usual dose Hanyitai group, ALT, AST, and IL-2 levels were significantly reduced after treatment for one week and two weeks (P = 0.015; P = 0.038; P = 0.024, 0.004), but at T14, ALT and AST level rebounded, the replication of virus was inhibited

背景资料
临床上慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是最直接、最关键的病因治疗, 很大程度上可决定疾病的病程进展及预后, 但是目前临床上常用的抗病毒西药具有许多无法克服的问题, 中医药及民族医药日益成为抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)新药的来源而备受关注.

同行评议者
白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心

研发前沿
发现新的抗HBV中草药以及研究其有效性和作用机制是目前研究的热点, 明确其作用机制是研究的重点, 但是对抗HBV有效成分的分离鉴定、活性部位的作用机制等核心问题仍然不十分明确.

moderately, and moderate or severe steatosis was noted.

CONCLUSION: Hanyitai can reduce transaminase levels, inhibit DHBV DNA replication, and reduce IL-2 secretion in a dose-dependent manner. Hanyitai could protect liver cells, relieve hepatic steatosis, and reduce acute immunological liver injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hanyitai; Transaminase; Immune response; Duck hepatitis B virus; *In vivo*

Liao D, Ma J, Duan XL. Therapeutic effect of Zhuang herb Hanyitai on duck hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1395-1401 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1395.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1395

摘要

目的: 探讨壮药汗衣台对鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)感染诱导的鸭乙型肝炎模型中肝功能、病毒复制、免疫调控及肝组织炎症方面的作用.

方法: 本研究采用DHBV阳性血清腹腔注射感染广西1日龄麻鸭诱导鸭乙型肝炎模型. 于用药前(T0), 用药7 d(T7), 14 d(T14)及停药3 d(P3)于颈静脉抽血, 分别检测鸭血清中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、DHBV DNA及肝组织病理.

结果: 模型组感染病毒1-2 wk, 鸭血清ALT、AST与IL-2水平明显升高(P = 0.028, 0.036; P = 0.005, 0.04; P = 0.045), 病毒载量表达平稳, 鸭肝组织病理检测显示重度脂肪样变性; 拉米组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、IL-2水平明显下降(P = 0.001, 0.042; P = 0.023), 但对AST水平无明显影响, 病毒载量被显著抑制, 停药3 d无反跳(P = 0.034; P = 0.007; P = 0.013), 肝组织病理提示中度以上脂肪变性; 汗高组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、AST和IL-2水平均明显降低(P = 0.047, 0.035; P = 0.007, 0.003; P = 0.026, 0.049), 对病毒的抑制疗效与拉米组相似(P = 0.025; P = 0.012; P = 0.011), 肝组织病理显示中度脂肪变性; 汗常组治疗1-2 wk, 鸭血清ALT、AST及IL-2水平均明显降低(P = 0.015; P = 0.038; P = 0.024, 0.004), 但在T14时, ALT、AST水平均出现回升, 病毒载量呈缓慢下降趋势, 肝组织病理提示中度以上脂肪变性.

结论: 汗衣台剂量依赖性的降低转氨酶、抑制DHBV DNA复制、减少IL-2分泌, 从而保护肝细胞、减轻肝脂肪变性、降低免疫过强所导致的急性肝损伤.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 汗衣台; 转氨酶; 免疫应答; 鸭乙型肝炎病毒; 体内

核心提示: 在急性鸭乙型肝炎模型中, 汗衣台的干预治疗表现出剂量依赖性地降低转氨酶、抑制鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus)DNA复制、减少细胞因子白介素2(interleukin-2)分泌水平的作用, 从而达到保护肝细胞、减轻肝脂肪变性、降低免疫过强所导致的急性肝损伤的目的.

廖丹, 马静, 段雪琳. 壮药汗衣台对鸭乙型肝炎的治疗作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1395-1401 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1395.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1395

0 引言

“汗衣台(壮语)”, 别称“千里找根”[1], 为防己科植物皱波青牛胆[*Tinospora crispa(L.) Miers*]的藤茎[1-3]. 据史料记载汗衣台具有通关通窍通脉、通经活血、清热排毒、消炎止痛等作用, 多用于治疗跌打骨折刀伤、痢疾腹胀、痈疖肿毒等. 该属植物还具有降血糖[4-7], 降血压[8,9], 抗增殖[10]等活性. 广西壮族民间流传其对慢性乙型肝炎具有良效, 我们的前期研究发现[11,12], 汗衣台对在体外培养的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA转染的人肝癌细胞株(HepG2.2.15细胞株)具有明显的抗HBV作用, 其抑制HBV DNA复制的作用呈剂量依赖性, 而且复方制剂的抗HBV疗效优于单味药, 首次证实汗衣台具有抗HBV作用, 验证了广西横县龙州一带民间药用汗衣台治疗慢性乙型肝炎的科学性. 为了进一步研究汗衣台的作用机制和抗HBV疗效, 我们建立了鸭HBV(duck hepatitis B virus, DHBV)感染的鸭乙型肝炎模型, 分别给予不同剂量的汗衣台及拉

米夫定进行干预治疗, 以评价汗衣台在体内环境下, 对肝细胞膜的稳定性(转氨酶)、DHBV DNA复制情况(病毒载量)、细胞因子白介素-2 (interleukin-2, IL-2)的分泌(免疫调控)及肝脏炎症(肝组织病理)等方面的作用和影响. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 1日龄广西麻鸭24只, 雌雄不限, 体质量约50 g, 购自广西南宁市安吉禽苗兽药市场南宁安天牧业有限公司, 使用小鸭饲料常规饲养; DHBV DNA强阳性血清采自北湖市场成年麻鸭血, 分离血清, 通过PCR检测证实为强阳性的血清; PCR引物由上海生工设计完成; 壮药汗衣台由壮族民间灵芝草药堂提供, 汗衣台干燥藤茎, 中药粉碎机碾磨成粉末, 根据鸭子体质量称取一定质量的药粉制成悬浮液备用; 拉米夫定(0.1 g/片, 葛兰素史克); 谷丙转氨酶(alanine amino transferase/glutamic pyruvic transaminase, ALT/GPT)测试盒(微板法)(南京建成); 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase/glutamic oxaloacetic transaminase, AST/GOT)测试盒(微板法)(南京建成); Duck IL-2, IL-2 Quality Elisa Assay(Elisa Biotech); Fast Start Universal SYBR Green Master(ROX)(Roche, Germany); ABI荧光定量PCR专用96孔板(Bioplastics); ABI7500 Fast Real-time PCR仪(美国ABI公司); 酶标仪(Bio-Rad); 离心机(effend).

1.2 方法

1.2.1 鸭乙型肝炎模型的建立: 1日龄广西麻鸭, 经腹腔注射DHBV DNA强阳性麻鸭血清, 每只0.3 mL, 感染7 d 经颈静脉取血0.8 mL, 分离血清, -20 ℃保存备用[13,14].

1.2.2 实验分组及用药: DHBV感染7 d后, 将PCR检测出的血清DHBV DNA阳性(定性检测)麻鸭24只随机分为4个组: (1)模型对照组(模型组): 无任何干预性处理; (2)治疗对照组(拉米组): 拉米夫定, 50 mg/(kg•d); (3)汗衣台高剂量治疗组(汗高组): 450 mg/(kg•d), 是常用剂量组的3倍; (4)汗衣台常用剂量治疗组(汗常组): 150 mg/(kg•d), 常用剂量组的药物剂量符合临床常用剂量, 以lgS = 0.8762+0.6981×W[S为体表面积cm^2; W为体质量(g)]公式计算出动物的等效剂量而得[15]. 每组6只麻鸭, 各组麻鸭饲养条件相同, 至DHBV感染7 d用药干预前鸭子重约80 g/只, 鸭体质量每日约增加5 g/只, 为精确起见, 每3 d给动物称质量并按体质量调整给药剂量, 灌胃给药2次/d, 连续给药14 d, 于用药前(T0), 用药7 d(T7), 用药14 d(T14), 及停药3 d(P3), 分别从颈静脉采血, 每只约0.8 mL, 分离血清后, 于-20 ℃保存备用.

1.2.3 鸭血清ALT/AST检测: 按试剂盒说明书进行操作, 分别检测各特定时间点鸭血清中ALT及AST的变化情况.

1.2.4 鸭血清细胞因子IL-2检测: 按IL-2 ELISA试剂盒指南进行操作, 检测各特定时间点鸭血清IL-2的水平.

1.2.5 鸭血清DHBV DNA的Real-time qPCR检测: (1)PCR引物设计及标准品的制备: 根据Genbank中DHBV DNA的基因序列, 设计引物: P1: 5'-TTC TCT CAG TTC TCC AAA GG-3', P2: 5'-GTT GTC CGT CAG ATA CAG C-3', 片段长度187 bp, PCR扩增纯化后, 导入PMD18T质粒载体中, 构建PMD18T重组质粒, 纯化并以紫外分光光度计检测该重组质粒浓度达311 ng/μL, 按公式: [浓度(g/mL)×6.02×10^{23}]/[660×(质粒DNA的碱基个数)] = 拷贝/mL, 计算重组质粒拷贝数为9.85×10^{19}, 依次稀释10倍, 可得到: 9.85×10^{7}、9.85×10^{6}、9.85×10^{5}、9.85×10^{4}、9.85×10^{3}、9.85×10^{2}、9.85×10^{1}、9.85×10^{0}, 8个浓度梯度的标准品. 以标准品重组质粒中插入的DHBV DNA基因片段为模板设计引物, P1: 5'-ATG CGC TTT CCA AGA TAC TGG-3'; P2: 5'-TGT CCG TCA GAT ACA GCA AG-3', 该引物扩增出的基因片段被包含在重组质粒插入的基因片段中, 该片段长度155 bp, 用于血清样本DHBV DNA的检测; (2)鸭血清DHBV DNA的提取: 使用加热煮沸法, 吸取鸭血清样本100 μL, 置于1.5 mL EP管中, 煮沸10 min, 15000 r/min离心5 min, 吸取上清, 于-20 ℃保存备用[16]; (3)荧光定量PCR检测: 按试剂盒指南进行操作, 设置PCR反应条件为: 95 ℃预变性10 min, 95 ℃变性 15 s, 60 ℃退火延伸60 s(收集荧光信号) 40 cycles.

1.2.6 鸭肝脏病理检查: 停药3 d处死实验鸭, 摘取肝脏, 各组取肝右叶同一部位1 cm×0.5 cm大小的肝组织, 40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 光镜观察.

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件分析

相关报道

目前对抗HBV中草药的筛选以及疗效研究除了应用HepG2.2.15细胞作为体外研究以外, 动物实验也是必不可少的体内实验, 体内实验由于更接近临床, 所以其指标选择范围比较广, 涉及肝功能、病毒复制、免疫因素、病理指标等, 所得结果均比较可靠和具有说服力.

创新盘点
本文与其他相关或类似文章最大的不同点在于对干预机制中免疫因素所起的作用的重视, 在感染性疾病不同的病程当中, 免疫因素对疾病的转归常常起到关键性的作用, 免疫干预也是一种治疗策略.

表 1 实验各组对肝功能ALT的影响 (mean ± SD, U/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	140.87±15.94	108.13±28.67[a]	106.01±17.70[a]
汗常组	141.80±28.22	103.78±12.52[a]	135.58±29.06
拉米组	138.91±9.45	79.55±7.34[b]	90.67±8.89[a]
模型组	136.22±5.02	151.12±0.77[a]	156.90±2.30[a]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* T0. ALT: 谷丙转氨酶. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

表 2 实验各组对肝功能谷草转氨酶的影响 (mean ± SD, U/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	43.42±4.74	17.64±9.48[b]	13.18±3.55[b]
汗常组	41.65±6.01	30.29±3.56[a]	36.16±4.12
拉米组	40.70±6.87	37.56±5.68	46.99±8.03
模型组	39.38±7.28	44.52±6.31	55.84±5.66[bc]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* T0; [c]P<0.05 *vs* T7. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

数据, 组间比较采用方差分析, 组内均数两两比较采用Paired-Samples *t* test. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验各组对鸭乙型肝炎肝功能ALT和AST的影响 汗高组在用药7-14 d, 鸭血清中ALT和AST水平均明显降低(P = 0.047, 0.035; P = 0.007, 0.003); 汗常组在用药7 d时, ALT和AST水平明显降低(P = 0.015; P = 0.038), 在14 d时, ALT和AST水平均出现回升; 拉米夫定在用药7-14 d时均可明显降低ALT水平(P = 0.001; P = 0.042), 而对AST的影响不明显; 模型组感染DHBV后7-14 d, 鸭血清中ALT和AST水平均明显升高(P = 0.028, 0.036; P = 0.005, 0.04), 符合急性鸭乙型肝炎模型的要求(表1, 2).

2.2 实验各组对鸭乙型肝炎IL-2分泌的影响 汗高组、汗常组在用药7-14 d时均可明显抑制IL-2的分泌(P = 0.026, 0.049; P = 0.024, 0.004), 拉米夫定也显示出对IL-2分泌的抑制作用(P = 0.023); 而模型组, 随着时间的增加, IL-2的分泌呈上升趋势, T14时的分泌量达最高值, 明显高于感染初期的T0(P = 0.045)(表3).

2.3 实验各组对鸭乙型肝炎DHBV DNA复制的影响 模型组在感染病毒1 wk后的T0-P3期间, 病毒载量呈缓慢上升继而缓慢下降的趋势, 病毒载量变化不大; 拉米夫定治疗1 wk(T7)即表现出显著的抗病毒疗效, 第2周(T14)的病毒载量继续明显下降, 停药3 d未发现反跳(P = 0.034; P = 0.007; P = 0.013); 汗高组对DHBV-DNA的抑制疗效与拉米组相似, 病毒量持续明显下降, 停药3 d无反跳(P = 0.025; P = 0.012; P = 0.011); 汗常组在T7-T14时病毒载量呈缓慢下降趋势, 停药后继续下降(P = 0.031)(表4).

2.4 实验各组对鸭肝组织病理的影响 对鸭肝组织病理切片行HE染色后在光学显微镜下观察, 发现DHBV感染的急性鸭乙型肝炎肝组织的主要病理改变是肝细胞广泛性的气球样变性和脂肪变性以及汇管区炎症细胞浸润, 肝组织结构基本完整, 未见有大面积的坏死. 结果显示: 模型组肝细胞呈弥漫性重度脂肪变性占80%左右(图1A); 汗高组肝组织中度脂肪变性占50%左右(图1B), 汗常组与拉米组肝组织病变相似, 约占60%左右(图1C, D).

3 讨论

DHBV与人HBV同属嗜肝DNA病毒科, 该科病毒具有相似的粒子结构、相似的生物学特性以及明确的种属特异性, 其中DHBV感染鸭一直作为研究HBV、筛选和验证中西医药物抗病毒活性的动物病毒模型[17-21], 通过研究DHBV感染鸭来阐明嗜肝DNA病毒的致病过程及机制. 张士军等[22]和陈兆霓等[23]对广西麻鸭DHBV易感性的调查发现, DHBV诱导

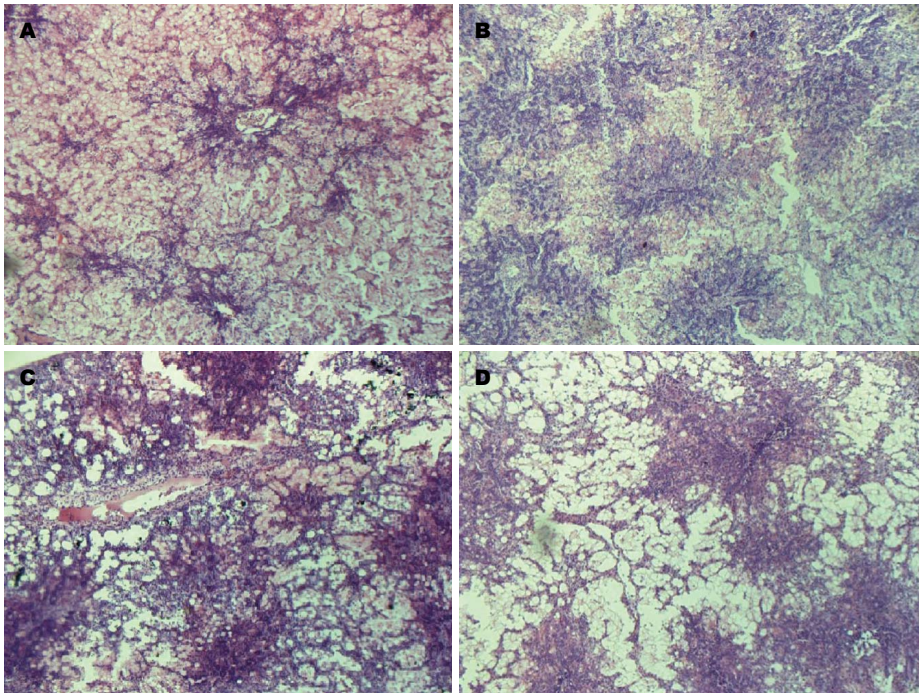


图 1　急性鸭乙型肝炎各实验组肝组织主要病理改变(×20). A: 模型组, 弥漫性重度脂肪变性(80%左右); B: 汗高组, 中度脂肪变性(50%左右); C: 汗常组, 中度以上脂肪变性(60%左右); D: 拉米组, 中度以上脂肪变性(60%左右).

应用要点

本文通过动物实验发现汗衣台剂量依赖性的保护肝细胞、抑制DHBV DNA复制、减轻肝脂肪变性等作用, 对临床用药具有指导意义, 如患者可以耐受, 可适当增加药物用量.

表 3　实验各组对IL-2分泌的影响 (mean ± SD, ng/L)

分组	T0	T7	T14
汗高组	48.04±4.36	20.48±8.17[a]	27.01±3.89[a]
汗常组	49.77±6.40	37.62±3.72[a]	25.69±2.78[a]
拉米组	48.43±5.16	36.18±2.35[a]	39.47±7.13
模型组	47.62±2.34	50.03±3.03	55.53±3.05[a]

[a]P<0.05 *vs* T0. IL: 白介素. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d.

表 4　实验各组对DHBV DNA复制的影响(病毒拷贝数的对数值) (mean ± SD)

分组	T0	T7	T14	P3
汗高组	7.69±0.06	6.72±0.23[a]	6.28±0.32[ac]	5.37±0.37[a]
汗常组	7.84±0.09	7.72±0.33	7.45±0.23	7.15±0.12[a]
拉米组	8.07±0.23	6.57±0.38[a]	6.76±0.22[a]	5.83±0.53[ae]
模型组	7.36±1.19	7.90±0.25	7.85±0.89	7.51±1.18

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* T0; [c]P<0.05 *vs* T7; [e]P<0.05 *vs* T14. DHBV: 鸭乙型肝炎病毒. T0: 用药前; T7: 用药7 d; T14: 用药14 d; P3: 停药3 d.

建立的广西麻DHBV模型, 其病毒血症持续时间较长且较稳定, 无明显的自然转阴现象, 是一种方便经济而又稳定可靠的DHBV感染动物模型.

本实验采用DHBV感染广西麻鸭1日龄雏鸭建立急性鸭乙型肝炎动物模型, 在感染1 wk后分别给予不同的干预治疗. 实验结果显示, 在没有任何干预的模型组, DHBV DNA复制量在T0-T7缓慢上升, 在T14-P3之间又稍有下调, 显示出DHBV体内感染的稳定性. 另外, 肝功能ALT在T7-T14期间均明显升高, AST在T14时明显升高, 表明肝细胞变性坏死的情况持续

名词解释
免疫性肝损伤: 机体感染乙型肝炎病毒后, 引起以T细胞介导的细胞毒作用为主的免疫应答, 激发自身免疫反应及免疫功能紊乱, 造成肝细胞损伤和破坏. 导致一系列症状和肝功能异常. 免疫性肝损伤是急性乙型肝炎主要的发病机制.

加重, 肝组织病理检查提示重度脂肪变性(80%左右)也支持这一观点, 符合急性肝炎病程变化的特点. 令人关注的是, 模型组IL-2分泌水平呈上升趋势, 在T14时上升明显具有显著意义. IL-2也叫T淋巴细胞生长因子, 主要由活化的T细胞产生, 其功能主要是促进淋巴细胞生长、增殖、分化, 并诱导和增强细胞毒作用, 参与机体的免疫应答[24-26]. IL-2分泌水平的明显升高, 提示模型组在感染DHBV以后, 机体的免疫功能在迅速增强, 以期清除入侵的病毒, 但是, 众所周知, 在急性感染期, 免疫功能过强可能是有害的甚至是致命的, 他导致的结果将是肝细胞广泛的变性和坏死, 所以, 模型组IL-2分泌水平的上升与肝功能的持续加重以及肝组织重度脂肪变性是相符合的.

在病毒感染1 wk后进行干预治疗的汗衣台各组和拉米夫定组均显示出不同程度地降低肝功能ALT、AST活性的作用. 拉米夫定对AST影响不大, 提示在保护和稳定肝细胞膜方面汗衣台优于拉米夫定; 而汗常组早期降酶疗效与汗高组相似, 但在第2周时肝功能ALT、AST水平均出现回升, 提示随着病程的进展, 肝功能持续加重的情况下, 汗常组的剂量已不足以维持其降酶疗效, 可见汗衣台的降酶活性呈剂量依赖型. 另外, 无论在临床和体外细胞实验上, 核苷类药物拉米夫定在短期内抑制病毒DNA复制的速度和有效性均毋庸置疑[27-30], 我们的动物实验也表明, 拉米夫定在感染DHBV的急性鸭乙型肝炎模型体内同样可以明显而又迅速地抑制DHBV DNA的复制, 而且停药3 d未见反弹; 汗衣台高剂量组抑制DHBV DNA复制的疗效与拉米夫定组相似, 而汗衣台常用剂量组在T14时对DHBV DNA的抑制作用比较轻微, 停药3 d继续下降, 表现出“作用滞后”现象, 其实无论汗高组还是拉米组停药后的表现均十分相似, 推测此现象可能与肝炎的类型有关, 与慢性肝炎不同, 急性乙型肝炎的血清中病毒载量比较大, 病毒血症一旦被药物抑制以后其重新启动病毒复制可能需要更长的时间; 其次, 在影响IL-2分泌方面, 与模型组IL-2分泌水平不断走高的情况相反, 汗衣台各组与拉米夫定组均表现出不同程度地抑制IL-2分泌的作用, 其中拉米夫定的抑制作用较汗衣台弱许多, 提示汗衣台对免疫应答的干预作用强于拉米夫定; 再者, 急性乙型肝炎的肝损伤主要是由机体免疫应答造成的免疫性损伤, 肝组织病理主要表现为广泛性的肝细胞变性和坏死, 只要在急性期加强护肝、保护肝细胞免受大面积的变性与坏死, 大部分病例可以治愈, 且在病愈后可获得持久免疫力. 我们的实验中, 模型组肝细胞脂肪变性80%左右, 汗高组肝细胞脂肪变性50%左右, 汗常组及拉米组相似, 为60%左右, 提示汗衣台与拉米夫定均具有不同程度的减轻肝组织变性坏死的作用, 暗示药物干预在急性肝炎治疗中的必要性.

汗衣台在鸭急性乙型肝炎模型中所表现出来的降低转氨酶、抑制病毒DNA复制、显著降低感染早期参与免疫应答的细胞因子的分泌水平以及减轻肝组织炎症等作用, 可最终达到保护肝细胞、减轻肝组织变性和坏死的目的, 以支持感染动物度过急性感染期, 这正是急性乙型肝炎治疗所必需. 然而, 我们的实验也发现, 常用剂量的疗效远不如高剂量, 这将对我们的临床用药具有指导意义. 另外, 临床上慢性乙型肝炎的病例数量及危害性均远远超过急性乙型肝炎, 汗衣台对免疫功能普遍低下的慢性乙型肝炎的免疫功能是否也具有调控作用, 这将是我们下一步要研究的内容.

4 参考文献

1 昆明军区后勤部卫生部. 云南中草药选. 天津: 天津人民印刷厂, 1970: 120-121
2 罗献瑞, 赵素云. 中国防已科资料. 广西植物 1986; 6: 49-61
3 袁久志, 吴立军. 青龙胆属药用植物研究进展. 中药研究与信息 2005; 7: 14-17
4 Ruan CT, Lam SH, Chi TC, Lee SS, Su MJ. Borapetoside C from Tinospora crispa improves insulin sensitivity in diabetic mice. *Phytomedicine* 2012; 19: 719-724 [PMID: 22579212 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.03.009]
5 Lokman FE, Gu HF, Wan Mohamud WN, Yusoff MM, Chia KL, Ostenson CG. Antidiabetic Effect of Oral Borapetol B Compound, Isolated from the Plant Tinospora crispa, by Stimulating Insulin Release. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 727602 [PMID: 24319481 DOI: 10.1155/2013/727602]
6 Ruan CT, Lam SH, Lee SS, Su MJ. Hypoglycemic action of borapetoside A from the plant Tinospora crispa in mice. *Phytomedicine* 2013; 20: 667-675 [PMID: 23523259 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.02.009]
7 Lam SH, Ruan CT, Hsieh PH, Su MJ, Lee SS. Hypoglycemic diterpenoids from Tinospora crispa. *J Nat Prod* 2012; 75: 153-159 [PMID: 22283497 DOI: 10.1021/np200692v]

8 Praman S, Mulvany MJ, Allenbach Y, Marston A, Hostettmann K, Sirirugsa P, Jansakul C. Effects of an n-butanol extract from the stem of Tinospora crispa on blood pressure and heart rate in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 675-686 [PMID: 21040767 DOI: 10.1016/j.jep.2010.10.052]
9 Praman S, Mulvany MJ, Williams DE, Andersen RJ, Jansakul C. Hypotensive and cardio-chronotropic constituents of Tinospora crispa and mechanisms of action on the cardiovascular system in anesthetized rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 140: 166-178 [PMID: 22265931 DOI: 10.1016/j.jep.2012.01.006]
10 Zulkhairi A, Abdah MA, M Kamal NH, Nursakinah I, Moklas MA, Hasnah B, Fazali F, Khairunnur FA, Kamilah KA, Zamree MS, Shahidan MM. Biological Properties of Tinospora crispa (Akar Patawali) and Its Antiproliferative Activities on Selected Human Cancer Cell Lines. *Malays J Nutr* 2008; 14: 173-187 [PMID: 22691774]
11 廖丹, 段雪琳. 壮药汗衣台体外抗乙型肝炎病毒的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 171-176
12 廖丹, 段雪琳. 壮药汗衣台配伍组方体外抗乙型肝炎病毒的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 614-618
13 谢志春. 荔枝核、莨艿花和罗浮粗叶木抗鸭乙肝病毒及护肝作用的实验性研究. 南宁: 广西医科大学, 2012: 22
14 范巧云, 李朝品, 许礼发, 王克霞. 扇贝多糖抗鸭乙型肝炎病毒作用. 中国人兽共患病学报 2012; 28: 248-251
15 袁伯俊, 佘佳红, 陆国才, 黄矛. 浅议药物临床前安全性研究和审评问题. 中国药学会第二届药品技术审评研讨会论文集 2003; 12: 425-428
16 闫杰, 李鑫, 何忠平, 宋淑静, 戴旺苏. 血清乙肝病毒DNA煮沸抽提法的建立和应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2003; 12: 381-382
17 朱万孚, 庄辉, 郝娃, 席与萍, 曲平, 席宏丽, 孙新婷, 田庚善, 杜绍财, 陶其敏, 徐凌云. 鸭乙型肝炎动物模型的研究. 北京医科大学学报 1987; 19: 223-228
18 丁华, 林兴, 黄权芳, 张士军, 黄仁彬. 六月青皂苷抗鸭乙型肝炎病毒及保护肝细胞的研究. 中国新药杂志 2011; 20: 167-171
19 苏齐鉴, 邓秋云, 韦金露, 苏洁寒, 谢志春. 荔枝核提取物抗鸭乙型肝炎病毒的作用. 中国新药杂志 2010; 19: 1434-1438
20 黄权芳, 杨辉, 韦刚, 林兴, 张士军, 黄仁彬. 山芝麻抗鸭乙型肝炎病毒作用. 中国实验方剂学杂志 2011; 17: 179-182
21 郭雪峰, 罗秀, 何巧玲, 李秀菊, 明建军, 黄仁彬, 张士军. 玉郎伞多糖抗鸭乙型肝炎病毒作用. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 175-179
22 张士军, 李勇文, 陈兆霓, 黄春喜, 黄仁彬. 广西南宁地区麻鸭乙型肝炎病毒携带状况调查. 中国公共卫生 2008; 24: 1173
23 陈兆霓, 黄仁彬, 罗秀, 何巧玲, 吕鹏, 张士军. 广西麻鸭乙型肝炎感染病毒动物模型的实验研究. 中国临床新医药 2012; 5: 289-292
24 Caramalho I, Nunes-Silva V, Pires AR, Mota C, Pinto AI, Nunes-Cabaço H, Foxall RB, Sousa AE. Human regulatory T-cell development is dictated by Interleukin-2 and -15 expressed in a non-overlapping pattern in the thymus. *J Autoimmun* 2015; 56: 98-110 [PMID: 25481744 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.002]
25 Li Y, Meng FD, Tian X, Sui CG, Liu YP, Jiang YH. Impact of IL-2 and IL-2R SNPs on proliferation and tumor- killing activity of lymphokine-activated killer cells from healthy chinese blood donors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7965-7970 [PMID: 25292096]
26 Rosalia RA, Arenas-Ramirez N, Bouchaud G, Raeber ME, Boyman O. Use of enhanced interleukin-2 formulations for improved immunotherapy against cancer. *Curr Opin Chem Biol* 2014; 23C: 39-46 [PMID: 25271022 DOI: 10.1016/j.cbpa.2014.09.006]
27 王翔燕. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎临床研究. 中国实用医药 2013; 2: 147-148
28 郑链跃, 陶爱萍. 慢性乙型肝炎应用拉米夫定抗病毒治疗的疗效分析. 中国生化药物杂志 2014; 34: 145-146
29 刘方舟, 时宇静, 郭姗姗, 钟菊迎, 金亚宏, 高英杰, 崔晓兰. 升麻提取物SMT体外抗乙肝病毒作用研究. 世界中西医结合杂志 2014; 9: 534-537
30 李丽, 李勇文, 唐爱存. 甲基阿魏酸对HepG2.2.15细胞HBsAg和HBeAg的抑制作用. 中药药理与临床 2011; 27: 14-17

同行评价

该研究具有一定的学术价值, 立题新颖, 实验设计合理, 技术路线清晰, 所得结论真实可靠, 对于该药将来进入临床研究提供很好的理论支持和依据.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1402

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1402-1410
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

急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义

张 宇, 王 刚, 祝文彩, 陈 钟

背景资料
急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是突然发生大量肝细胞坏死或严重的肝功能损害. ALF的病理变化是继发性全身炎症反应综合征. 如何在ALF中控制炎症反应, 可能成为改善患者症状, 缓解病情的新方法.

张宇, 王刚, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆外科 江苏省南通市 226000
祝文彩, 南通大学附属医院检验科 江苏省南通市 226000
张宇, 住院医师, 主要从事急性肝衰竭的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81070360
江苏省研究生创新计划基金资助项目, No. CXZZ13_0876
南通大学研究生创新计划基金资助项目, No. ykc13074
作者贡献分布: 张宇与陈钟对此文所作贡献均等; 此课题由陈钟与张宇设计; 研究过程由张宇与王刚操作完成; 数据分析由张宇完成; 部分检测由祝文彩完成; 本论文写作由陈钟与张宇完成.
通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院肝胆外科. chenz9806@163.com
电话: 0513-81161006
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-23
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats

Yu Zhang, Gang Wang, Wen-Cai Zhu, Zhong Chen

Yu Zhang, Gang Wang, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China
Wen-Cai Zhu, Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070360; Scientific Innovation Project of College Graduate in Jiangsu Province, No. CXZZ13_0876; Scientific Innovation Project of Graduate in Nantong University, No. ykc13074
Correspondence to: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. chenz9806@163.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-23
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

同行评议者
姚鹏, 主任医师, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝病科

Abstract

AIM: To observe the changes in the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) and other inflammatory cytokines in acute liver failure (ALF) in rats.

METHODS: *D*-galactosamine (*D*-Gal) and lipopolysaccharide (LPS) were used to establish a model of ALF by intraperitoneal injection. Rats were treated with normal saline alone in a control group. Serum and liver tissues were collected at different time points (3, 6, 12, 48, 72 and 96 h). Serum biochemical indicators were detected, and HMGB1 expression in liver tissue was observed by immunohistochemical analysis. HE staining was performed to evaluate the severity of liver damage. The changes of HMGB1, interleukin 1β (IL-1β), IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) mRNA expression were determined by real-time fluorescent quantitative PCR, and the levels of HMGB1, IL-1β, IL-6 and TNF-α were measured using ELISA kits. rHMGB1 was injected *via* the tail vein alone or combined with *D*-Gal and LPS by intraperitoneal injection, and the changes of symptoms and signs and survival rates of rats were observed.

RESULTS: ALF was successfully induced in rats using *D*-Gal and LPS. In ALF rats, the peak of *HMGB1* gene expression and serum levels of HMGB1 were later but lasted longer than IL-1β, IL-6 and TNF-α. Cytoplasmic translocation of HMGB1 was observed as early as 3 h after *D*-Gal and LPS administration. In 24-48 h, normal liver tissue structures disappeared, and HMGB1 was overflowed from necrotic liver cells and showed diffused yellow staining, full of the entire field of

vision. Administration of exogenous rHMGB1 reduced the time to death and increased mortality rates .

CONCLUSION: HMGB1 may be passively leaked by necrosis hepatic cells, which appeared later compared with other inflammatory cytokines. The interaction of HMGB1 and other inflammatory cytokines can promote the inflammation progression in ALF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group protein B1; Acute liver failure; Inflammatory factor; Systemic inflammatory response syndrome

Zhang Y, Wang G, Zhu WC, Chen Z. Changes in expression of high mobility group protein B1 in acute liver failure in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1402-1410 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1402.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1402

摘要

目的: 比较高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)与其他炎症因子在急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)大鼠肝组织和血清中出现时间及持续时间, 探讨其来源及作用.

方法: 采用腹腔内注射*D*-氨基半乳糖(*D*-galactosamine, *D*-Gal)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)制备大鼠ALF模型, 以腹腔内注射生理盐水作为对照组. 于注射后3、6、12、24、48、72 h检测血清中肝功能的变化, 观察肝组织病理, 实时荧光定量PCR检测肝组织中HMGB1、白介素1β(interleukin 1β, IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) mRNA变化, ELISA法检测血清中HMGB1、IL-1β、IL-6、TNF-α水平变化, 免疫组织化学检测肝组织中HMGB1表达变化. 使用重组高迁移率族蛋白B1(recombinant high mobility group protein 1, rHMGB1)单独尾静脉注射或联合*D*-Gal、LPS腹腔内注射, 观察大鼠的一般情况并计算生存率.

结果: 采用*D*-Gal和LPS成功建立大鼠ALF模型. ALF大鼠肝组织中HMGB1 mRNA表达和血清中HMGB1水平高峰均较IL-1β、IL-6、TNF-α出现晚, 但其高峰持续时间更长. *D*-Gal和LPS注射后的3 h, 免疫组织化学可见肝细胞中HMGB1由细胞核转移到细胞质中; 注射后24-48 h, 肝脏正常组织结构消失, HMGB1蛋白自坏死的肝细胞被动释放. 添加外源性rHMGB1使大鼠死亡时间提前, ALF大鼠在相同时间点死亡率升高.

结论: 大鼠ALF过程中HMGB1由坏死的肝细胞被动释放, 其出现时间较其他炎症因子为晚. HMGB1与其他炎症因子相互作用, 可能进一步促进ALF中的炎症反应.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 高迁移率族蛋白B1; 急性肝衰竭; 炎症因子; 全身炎症反应综合症

核心提示: 大鼠急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)过程中高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)由坏死的肝细胞被动释放, 其出现时间较其他炎症因子为晚. HMGB1与其他炎症因子相互作用, 可能进一步促进ALF中的炎症反应. HMGB1有希望作为治疗肝衰竭的有效靶点, 为阻止器官损伤的发展起到保护作用, 为临床治疗提供更充裕的时间.

张宇, 王刚, 祝文彩, 陈钟. 急性肝衰竭大鼠高迁移率族蛋白B1的变化和意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1402-1410 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1402.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1402

研发前沿
高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是细胞核内高度保守的蛋白, 具有维持核稳定的功能. 当HMGB1迁移到细胞外, 可以诱导机体固有免疫启动炎症反应, 表现出炎症因子的作用. HMGB1与许多炎症性疾病有关.

0 引言

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)指突发肝细胞大量坏死和严重的肝功能损害, 是继发性全身炎症反应综合征, 自然死亡率高达60%-90%以上[1-3]. 高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)被认为是无菌性炎症和感染性炎症反应中的重要介质. HMGB1联同其他细胞因子, 可以通过诱导刺激各种炎性因子的释放[如白介素1β(interleukin 1β, IL-1β)、γ干扰素(interferon γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)]而放大炎症反应[4]. 但HMGB1在ALF中的作用和相关机制尚不清楚. 本实验通过采用*D*-氨基半乳糖(*D*-galactosamine, *D*-Gal)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)腹腔内注射建立大

相关报道 HMGB1不仅在脓毒性休克和内毒素血症中起关键的调节作用, 而且与肝、肺、肠、关节损伤及肿瘤的发生和发展有关. 很多实验证实: 关节炎、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮性脑炎、克隆恩病以及癌症中, 血清中HMGB1的含量有所增加.

鼠ALF模型, 观察HMGB1在大鼠ALF肝组织中的表达和血清中水平的变化, 探讨其来源及作用.

1 材料和方法

1.1 材料 *D*-Gal(南京德宝生化器材有限公司); LPS(美国Sigma公司); SYBR Green Ⅰ试剂盒(瑞士罗氏); 兔抗大鼠HMGB1单克隆抗体(美国CST公司); 大鼠IL-1β、IL-6和TNF-α ELISA试剂盒购自美国RayBiotech公司; 大鼠HMGB1试剂盒购自德国IBL国际公司; 重组人HMGB1蛋白购自美国R&D公司, 其他试剂均为国产分析纯.

1.2 方法

1.2.1 ALF大鼠模型的建立及分组: SD大鼠(体质量180-220 g, n = 48, 雌雄各半)由南通大学实验动物中心提供. 所有实验动物在实验之前, 先在实验室中饲养1 wk, 以适应实验环境, 期间可以自由取食和饮水. 其中实验组(n = 42), 行腹腔注射*D*-Gal 700 mg/kg和LPS 100 μg/kg, 分别于注射后3、6、12、24、48、72、96 h分别随机取6只大鼠水合氯醛麻醉, 用肝素化的毛细玻璃管由眼眶后静脉丛取血0.5 mL, 并离心分离血清, 保存于-20 ℃. 取血后将大鼠颈椎脱臼处死, 开腹取出肝脏, 取1 cm×1 cm大小肝组织立即4%多聚甲醛固定, 用于病理及免疫组织化学检测. 对照组(n = 6), 腹腔内注射等量生理盐水.

1.2.2 肝组织病理检查及肝功能检测: 4%多聚甲醛固定的肝组织, 石蜡包埋, 5 μm切片, HE染色, 光镜下观察组织形态学变化. 留存血清使用TBA-40FR艾科自动分析仪检测血清天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(total serum bilirubin, TBIL)及血清直接胆红素(direct serum bilirubin, DBIL)的水平.

1.2.3 肝组织中HMGB1表达的检测: 采用免疫组织化学染色按照试剂盒说明步骤操作, 并设阴性对照. 其中每张切片分别加HMGB1一抗(1∶500稀释)4 ℃过夜. 工作浓度的HRP标记IgG二抗50 μL, 37 ℃孵育1.5 h.

1.2.4 肝组织中HMGB1、IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA的表达: 采用实时定量PCR分析, HMGB1引物: 5'-CTGGCTTATCCATTGGTGATGT-3', 3'-CCTTTAGCTCTGTAGGCAGCAA-5'; IL-1β引物: 5'-CTTCAAATCTCACAGCAGCATC-3', 3'-GCTGTCTAATGGGAACATCACA-5'; IL-6引物: 5'-TCCGTTTCTACCTGGAGTTTGT-3', 3'-GTTGGATGGTCTTGGTCCTTAG-5'; TNF-α引物: 5'-CATGGATCTCAAAGACAACCAA-3', 3'-CTCCTGGTATGAAATGGCAAAT-5'; 内参GAPDH引物: 5'-CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3', 3'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-5'. 总RNA的提取按说明书进行; RNA的逆转录为cDNA的过程按说明书进行. 设置标准参照, 特异基因的核酸含量对比GAPDH的含量计算. 在ABI 7500(美国应用生物系统公司)定量PCR仪上用SYBR Green Ⅰ试剂盒进行核酸定量分析, 在定量PCR过程中, 取2 μL cDNA作为模板, 终体积为20 μL, 按以下程序进行: 95 ℃ 30 s预变性后进入40个循环反应: 95 ℃ 5 s→60 ℃ 30 s→72 ℃ 12 s获取荧光信号温度为84 ℃, 以排除二聚体的干扰, 而后进行溶解曲线分析确定扩增产物的特异性和灵敏度.

1.2.5 血清中HMGB1, IL-1β, IL-6和TNF-α浓度的测定: 参照ELISA试剂盒说明书进行.

1.2.6 观察ALF大鼠的存活率: 48只SD大鼠(雌雄各半), 随机分为阴性对照组(CO组, n = 12); rHMGB1注射组(HM组, n = 12); *D*-Gal和LPS注射组(DL组, n = 12); rHMGB1、*D*-Gal和LPS注射组(HDL组, n = 12). DL组大鼠接受900 mg/kg *D*-Gal和100 μg/kg LPS腹腔内注射. HM组, rHMGB1溶解在适量生理盐水中, 每只大鼠采用rHMGB1 750 ng经尾静脉注射. HDL组腹腔内注射900 mg/kg *D*-Gal和100 μg/kg LPS的同时经尾静脉注射rHMGB1 750 ng. CO组大鼠作为阴性对照腹腔注射同等量的生理盐水. 注射后大鼠均自由获取食物和水, 所有实验大鼠, 在模型建立后观察均超过7 d, 观察指标: 肝衰竭大鼠一般表现的变化并统计大鼠死亡时间;

统计学处理 采用SPSS19.0软件分析所有数据, 数据采用mean±SD表示. 每个实验均至少重复3次. 进行方差齐性检验与方差分析. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝功能变化 建模前后ALF大鼠血清AST、ALT、TBIL和DBIL浓度变化如表1, 各指标在

表 1 大鼠ALF模型血清中AST、ALT、TBIL、DBIL的变化 (mean ± SD)

指标	建模前	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
AST(U/L)	105.0±3.8	870.7±344.5[a]	6429.0±1067.0[a]	1661.0±392.3[a]	341.5±99.38	107.5±12.49
ALT(U/L)	24.3±1.0	306.0±145.3	1650.0±299.58[a]	266.8±219.8[a]	131.3±39.2	31.25±5.4
TBIL(μmol/L)	7.0±2.6	25.5±15.4	78.1±28.7[a]	143.4±16.3[a]	81.5±56.6[a]	10.93±2.7
DBIL(μmol/L)	4.1±0.5	16.2±11.5	49.9±17.5[a]	79.9±11.38	14.4±6.7	6.4±1.5

[a]$P<0.05$ *vs* 建模前. AST: 天门冬氨酸转氨酶; ALT: 谷丙氨酸转氨酶; TBIL: 血清总胆红素; DBIL: 血清直接胆红素; ALF: 急性肝衰竭.

创新盘点
HMGB1与许多炎症相关疾病有关, 但迄今为止HMGB1在ALF中的变化、来源、作用机制和作用时间仍不清楚.

建模前处于正常范围. 在注射*D*-Gal和LPS建立肝衰竭模型后, 血清ALT和AST浓度逐渐升高, 并在24 h达到峰值, 与建模前相比差异有统计学意义($P<0.05$); TBIL和DBIL的浓度进行性升高, 建模后48 h达到峰值, 与建模前相比差异有统计学意义($P<0.05$). ALF大鼠的ALT和AST浓度较建模前提高了约700倍.

2.2 肝脏病理检查 *D*-Gal和LPS腹腔注射24 h后, 出现肝组织亚大块坏死, 肝细胞大面积溶解, 肝板解离、肝细胞排列紊乱, 肝窦明显扩张充血. 大量炎症细胞浸润, 吞噬细胞碎片, 色素沉着. 注射后48-72 h, 邻近中央静脉之间出现桥接样坏死, 狄氏腔轻度扩张, 肝细胞的气球样变性最为显著. 然而在对照组中细胞结构完整, 核清晰可见, 排列有序.

2.3 肝组织中HMGB1、IL-1β、IL-6和TNF-α的mRNA表达 不同时间点ALF模型大鼠的肝组织中mRNA表达如图1所示. HMGB1 mRNA表达, 在建立ALF模型后逐渐升高并在24 h达到峰值. 在12-48 h与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$), 在72-96 h与对照组持平. IL-1β、IL-6、TNF-α的mRNA表达在建模后3 h即达到峰值, 3-12 h之内mRNA的表达水平与阴性对照组相比差异有统计学意义, 而后随时间延长逐渐下降与对照组持平.

2.4 肝组织中HMGB1的表达 不同时间点肝脏标本的免疫组织化学结果如图2所示. 在正常大鼠的肝脏中, 胞核内可见到明显棕黄色颗粒, 但细胞浆中未能见到明显棕色颗粒. HMGB1主要存在于细胞核内, 而在胞浆中很少表达. *D*-Gal和LPS注射后的3 h, 有近一半的肝细胞浆中开始出现明显的棕黄色颗粒, 颗粒颜色深, 粗大. 而细胞核中棕色变浅, 表明早在建模后3 h内HMGB1自细胞核迁移至细胞浆中. 此后, 棕色颗粒主要分布在细胞浆中. 在24 h, 肝细胞体积缩小, 细胞质出现浓缩的凋亡小体, 凋亡细胞显示的棕色染色比其他细胞更深, 提示凋亡小体内可能高表达HMGB1. 24-48 h, 肝细胞破坏严重, 肝脏正常结构消失, HMGB1蛋白自坏死的细胞内溢出, 布满整个视野, 形成大片黄染区. 细胞间质中也可以看到粗大的棕黄色颗粒. 72-96 h主要是细胞水肿, 棕色染色主要存在于部分细胞结构尚完整的细胞浆中, 水肿的肝细胞中几乎不能观察到HMGB1的棕色染色.

2.5 血清HMGB1、IL-1β、IL-6、TNF-α的水平 如图3所示. HMGB1在血清中的初始浓度为1.293 ng/mL±0.774 ng/mL, 诱导ALF后逐渐增加, 在48 h达到峰值43.88 ng/mL±5.759 ng/mL. 自建立ALF模型后的大鼠血清中HMGB1蛋白的水平与对照组大鼠血清水平相比差异均有统计学意义($P<0.05$). 血清IL-1β、IL-6的平均水平在建立模型6 h内达到峰值(2173.0 pg/mL±481.9 pg/mL, 1676.0 pg/mL±274.2 pg/mL), TNF-α的平均浓度峰在3 h达到峰值(578.9 pg/mL±64.8 pg/mL), 与对照组相比差异存在统计学意义($P<0.05$). 随后血清IL-1β、IL-6、TNF-α的水平缓慢下降. 24-96 h的血清水平与对照组差异无统计学意义.

2.6 ALF模型大鼠的生存率 ALF大鼠的生存曲线如图4所示. 在CO和HM组所有大鼠均全部成活(12/12). 在DL组在12 h开始有近一半的大鼠死亡, 在24 h时间点有约33.3%(4/12)存活. 在HDL组, 动物早在3 h内开始死亡, 在12 h内生存率为41.67%(5/12), 36 h时所有大鼠均死于肝功能衰竭. 所有存活的大鼠喂养2 wk以避免晚期不良反应. CO组和HM组与DL组和HDL组之间的生存率差异存在统计学意义($P<0.05$). DL组与HDL组的生存率之间差异存在统计学意义($P<0.05$).

应用要点

HMGB1作为验证肝脏损伤的有效指标, 比经典的炎症因子出现晚、持续时间长, 抗HMGB1治疗具有更宽的干预窗口. HMGB1有望作为治疗肝衰竭的有效靶点, 为阻止器官损伤的发展起到保护作用, 为临床治疗提供更充裕的时间.

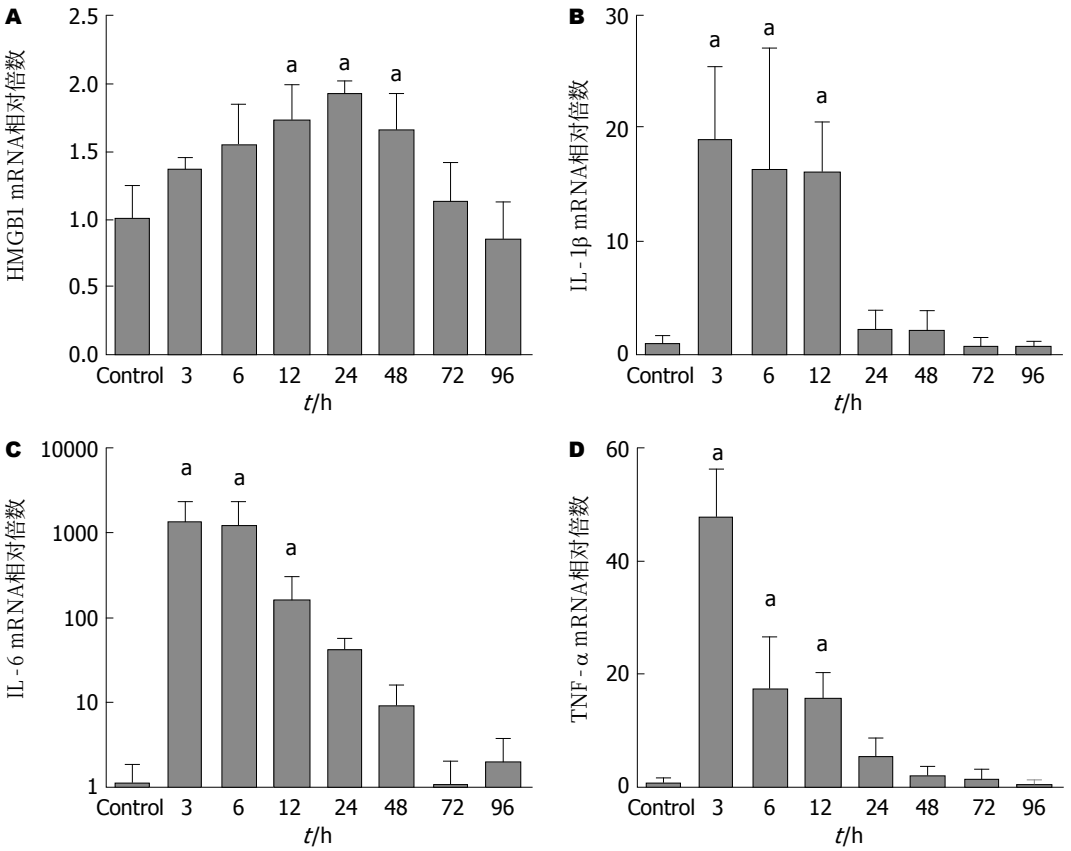


图 1 ALF大鼠肝组织中HMGB1、IL-1β、IL-6、TNF-α mRNA的表达变化. A: HMGB1 mRNA; B: IL-1β mRNA; C: IL-6 mRNA; D: TNF-α mRNA. $^{a}P<0.05$ *vs* 阴性对照组(Control). HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALF: 急性肝衰竭.

3 讨论

ALF病理生理学特征为全身性炎症反应. 在ALF中, 肝细胞大量坏死, 失去其解读功能, 而肠道产生的内毒素可通过Toll样受体诱导核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化, 促进炎性细胞浸润和炎症细胞因子的释放, 引起风暴式的炎性反应, 促进ALF的病情进展致死[5-9]. HMGB1是细胞核内普遍存在并高度保守的DNA结合蛋白, 在细胞核内具有稳定核酸结构、调节转录和基因表达等多种功能[10]. Wang等[6]研究发现HMGB1在细胞外是一种引导炎症和组织损伤的重要细胞因子. HMGB1与许多炎症性疾病有关[11-13], 在感染和损伤模型中, 形成炎症前抑制HMGB1活性, 可以对动物起到治疗作用[14-17]. 但迄今为止HMGB1在ALF中的变化、来源、作用机制和作用时间仍不清楚.

3.1 使用*D*-Gal和LPS成功建立大鼠ALF模型 文献报告采用*D*-Gal和LPS建立大鼠ALF模型, 其可重复性好, 肝外毒性不明显, 剂量一定范围内可控, 肝损害的表现又与临床肝衰竭相近[18,19]. 本实验中ALF大鼠在24-48 h细胞坏死数量最多. 此时大鼠表现为皮肤、巩膜黄疸, 竖毛, 对外界刺激淡漠和厌食的明显病态. 24-48 h正是ALF模型大鼠死亡的高峰. 在72-96 h期间内, 主要病理的特征是肝组织水肿和肝细胞再生, 而此时也是ALF大鼠肝功能开始逐渐恢复的阶段. 本实验中建模后24 h大鼠的血清ALT, AST浓度较正常组增加700余倍. 肝细胞短期内出现大量坏死的典型病理变化, 肝功能损害变化, 大鼠皮肤巩膜黄染, 凝血时间延长, 对外界反应淡漠等症状及体征证明在本实验中成功诱导建立了ALF模型.

3.2 ALF模型中HMGB1表达升高 本实验中ALF模型大鼠肝组织中HMGB1 mRNA表达和血清中HMGB1的水平均显著升高. Oshima等[20]发现ALF患者血清中HMGB1浓度升高. 由刀豆素引起的动物急性肝损伤中, 除血液和肝脏组织中炎性因子如TNF-α增多外, 肝

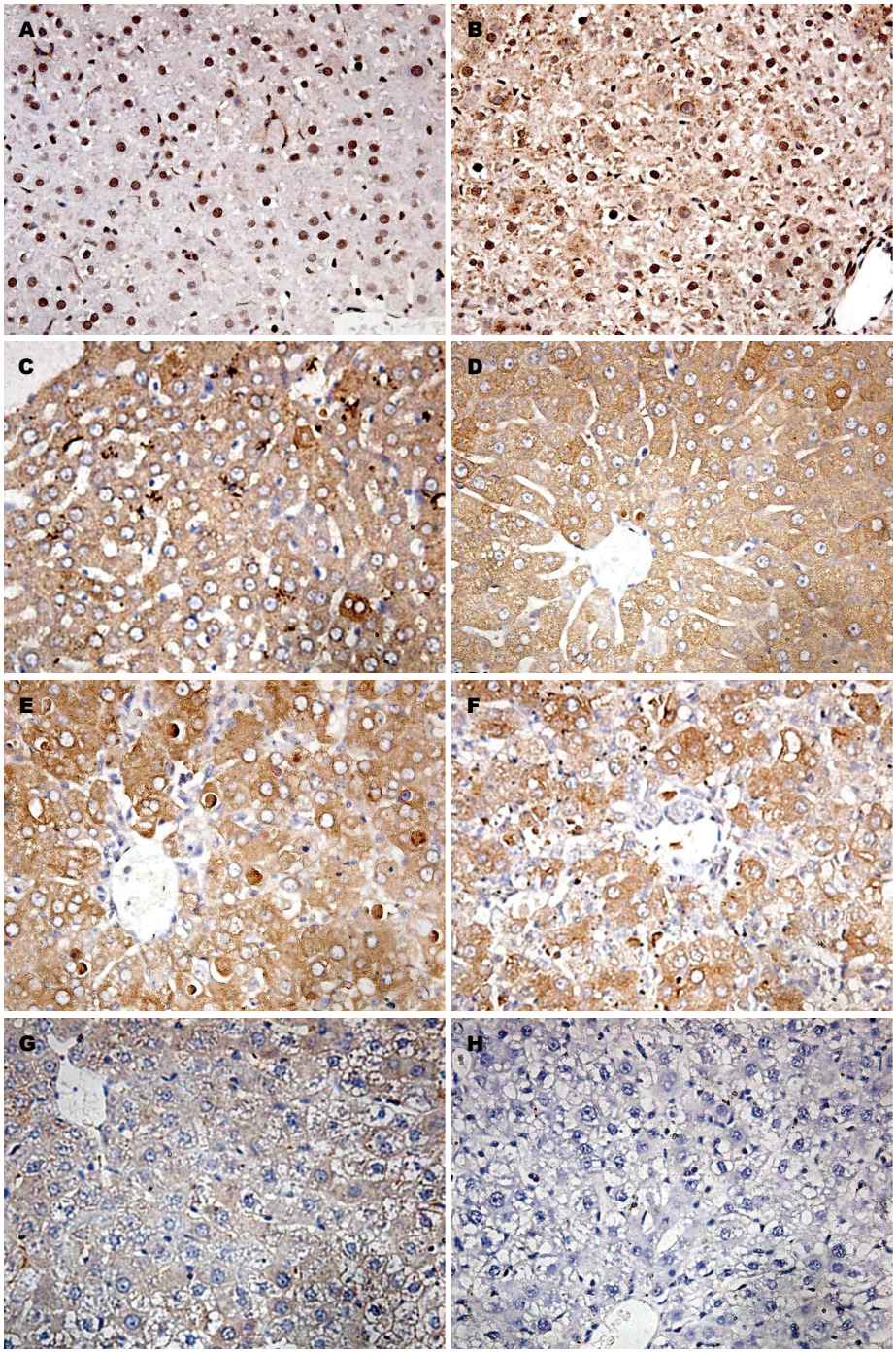


图 2　注药后不同时间ALF大鼠肝组织HMGB1蛋白表达变化(×400). A: Control; B: 3 h; C: 6 h; D: 12 h; E: 24 h; F: 48 h; G: 72 h; H: 96 h. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; ALF: 急性肝衰竭.

名词解释

全身炎症反应综合征: 是因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应. 当机体受到损伤或毒性物质打击时, 可促发初期炎症反应, 同时产生内源性免疫炎性因子形成“瀑布效应”.

组织HMGB1 mRNA表达水平也比对照组显著增加, 提示HMGB1可能参与上述肝损伤过程[21].

3.3 HMGB1可能来源于坏死的肝细胞被动释放　本研究中, 免疫组织化学显示ALF肝组织中HMGB1从细胞核迁移到细胞质, 早在3 h便能观察到HMGB1移位. 这一结果与HBV感染引起肝衰竭的患者肝组织免疫组织化学的结果相同[22]. 在注射*D*-Gal和LPS后24-48 h, 肝脏正常组织结构消失, HMGB1蛋白自坏死的肝细胞内溢出, 形成大片黄染区, 布满整个视野. 大鼠ALF肝组织中HMGB1蛋白48 h迁移率约达90%. 重新定位和细胞质中HMGB1的积累是细胞外释放的必要步骤[23]. 细胞质中的HMGB1移位可能是导致肝脏炎性病变的发病基础. 已有研究[24,25]表明通过抑制HMGB1胞

同行评价

HMGB1被认为是无菌性炎症和感染性炎症反应中的重要介质. 可以联同其他炎性细胞因子, 通过诱导刺激各种炎性因子的释放并放大炎症反应. 与许多炎性疾病有关. 本文研究HMGB1在ALF的意义, 有一定的新颖性.

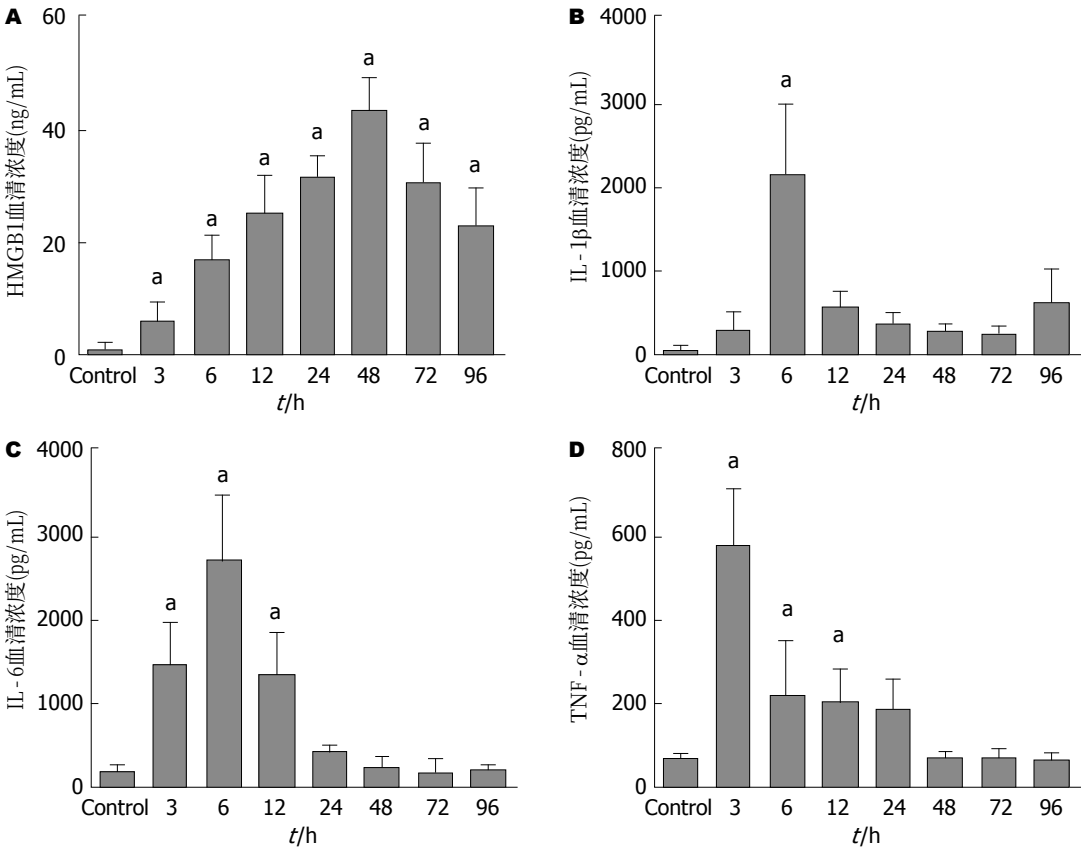


图 3 ALF大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α、HMGB1水平的变化. A: 血清HMGB1水平的变化; B: 血清IL-1β水平的变化; C: 血清IL-6水平的变化; D: 血清TNF-α水平的变化. $^aP<0.05$ *vs* 对照组. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ALF: 急性肝衰竭.

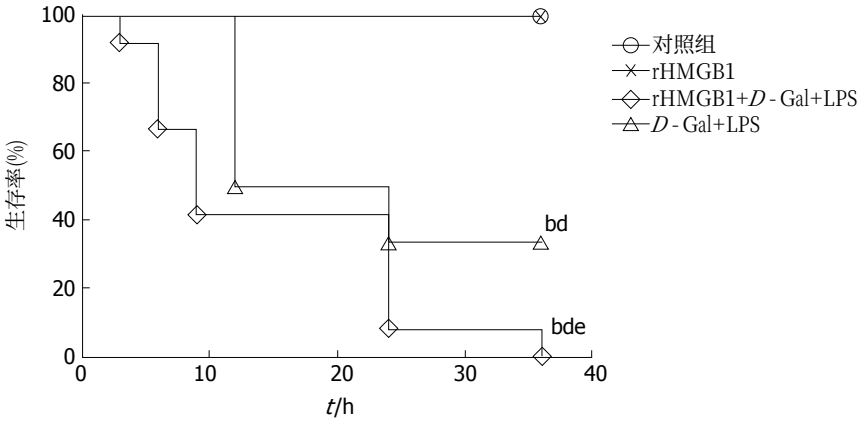


图 4 rHMGB1对ALF大鼠生存率的影响. $^bP<0.01$ *vs* 对照组; $^dP<0.01$ *vs* rHMGB1, $^eP<0.05$ *vs* *D*-Gal+LPS. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; ALF: 急性肝衰竭; *D*-Gal: *D*-氨基半乳糖; LPS: 脂多糖.

浆移位和释放, 减轻肝脏炎症反应, 也反证了HMGB1移位在ALF中的重要性. 在本实验中, ALF大鼠血清中HMGB1的浓度自3 h起较阴性对照组明显增高, 而肝组织中HMGB1 mRNA的表达差异起始于12 h, 提示ALF大鼠血清中的HMGB1可能部分来源于坏死的肝细胞被动释放.

3.4 HMGB1可以加速炎症反应过程, 促进ALF进展 在体内实验中, 900 mg/kg *D*-Gal和100 μg/kg LPS诱导的ALF大鼠死亡主要集中在12-24 h区间, 48 h后ALF模型动物肝功能渐渐恢复, 没有新动物死亡. 而HDL组, 大鼠在建模后2 h便出现对外界反应淡漠, 竖毛等ALF表现, 死亡开始的时间比DL组更早, 在相同时间点死亡率更高. HDL组的ALF模型大鼠存活率最低, 由此可见rHMGB1可能加快ALF的进展和加重病情, 甚至介导致死性损伤. 单独尾静脉注射rHMGB1组中36 h内无大

鼠死亡, 这可能和实验中rHMGB1的剂量不能诱导实验动物致死性肝损伤, 而在ALF大鼠模型中使用外源性rHMGB1可以促进原有的炎症反应过程.

3.5 HMGB1在大鼠ALF中作为晚期炎症因子而发挥作用 实时荧光定量PCR显示在肝组织中经典的早期炎症因子(如IL-1β、IL-6和TNF-α)的mRNA表达3 h内迅速增加, 达到高峰后, 在12 h内下降至初始水平. 而HMGB1 mRNA的表达逐渐增加并在24 h达到高峰. 大鼠ALF肝组织中HMGB1 mRNA的表达较IL-1β等经典早期炎症因子晚(12 h *vs* 3 h), 但HMGB1的高表达持续时间较IL-1β等持续时间更长(36 h *vs* 8 h). 血清ELISA也证明了在ALF模型的血清中HMGB1的浓度高峰出现较IL-1β出现晚(3 h *vs* 48 h), 并且持续时间更长. 文献报告LPS诱导的肝损伤主要通过刺激Kupffer细胞释放L-1β、IL-6、TNF-α等炎症因子. TNF-α诱导肝细胞损害在*D*-Gal/LPS所致大鼠ALF模型的早期发挥作用. IL-1β、IL-6、TNF-α等作为早期炎症因子可以与HMGB1相互诱生, 从而放大炎症反应. HMGB1释放到细胞外时是一种有效的晚期炎症递质, 有较强的致炎活性, 与多种细胞因子、血管黏附因子和促炎因子互相作用参与炎症反应[26]. HMGB1可以促使蛋白激酶激活, 刺激单核细胞产生IL-1β、IL-6、TNF-α[6]. 血清中IL-1β等“早期炎症因子”在ALF模型建立后迅速升高并在3 h达到高峰, 12 h内即恢复至正常水平, 而HMGB1出现时间较晚, 但持续时间更长, 提示后期的肝损伤和下游因子HMGB1有关. 因此HMGB1可能在大鼠ALF中作为晚期炎症因子而发挥作用. 而在败血症中, HMGB1由巨噬细胞主动分泌, 并且在疾病过程的晚期血清HMGB1升高[6]. 与此相反, 缺血再灌注损伤[27,28]、烧伤[29]、创伤[30]患者血浆中的HMGB1自损伤开始便升高, 并且在24 h内达到峰值, 可能是因为HMGB1是由急性受损的组织被动释放.

4 参考文献

1 Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-739 [PMID: 11003617 DOI: 10.1053/jhep.2000.17687]

2 丁义涛, 江春平. 急性肝功能衰竭现代治疗模式. 中华肝胆外科杂志 2006; 12: 649-653

3 宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3237-3243

4 Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008; 180: 2531-2537 [PMID: 18250463 DOI: 10.4049/jimmunol.180.4.2531]

5 Merenmies J, Pihlaskari R, Laitinen J, Wartiovaara J, Rauvala H. 30-kDa heparin-binding protein of brain (amphoterin) involved in neurite outgrowth. Amino acid sequence and localization in the filopodia of the advancing plasma membrane. *J Biol Chem* 1991; 266: 16722-16729 [PMID: 1885601]

6 Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-251 [PMID: 10398600 DOI: 10.1126/science.285.5425.248]

7 Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 152-153 [PMID: 11246012]

8 Barsness KA, Arcaroli J, Harken AH, Abraham E, Banerjee A, Reznikov L, McIntyre RC. Hemorrhage-induced acute lung injury is TLR-4 dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R592-R599 [PMID: 15072965 DOI: 10.1152/ajpregu.00412.2003]

9 Silva E, Arcaroli J, He Q, Svetkauskaite D, Coldren C, Nick JA, Poch K, Park JS, Banerjee A, Abraham E. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1829-1839 [PMID: 17581740 DOI: 10.1007/s00134-007-0748-2]

10 Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418: 191-195 [PMID: 12110890 DOI: 10.1038/nature00858]

11 Chen R, Hou W, Zhang Q, Kang R, Fan XG, Tang D. Emerging role of high-mobility group box 1 (HMGB1) in liver diseases. *Mol Med* 2013; 19: 357-366 [PMID: 24306421 DOI: 10.2119/molmed.2013.00099]

12 Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Med* 2014; 20: 138-146 [PMID: 24531836 DOI: 10.2119/molmed.2013.00164]

13 Tsung A, Tohme S, Billiar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *J Intern Med* 2014; 276: 425-443 [PMID: 24935761 DOI: 10.1111/joim.12276]

14 Tang Y, Lv B, Wang H, Xiao X, Zuo X. PACAP inhibit the release and cytokine activity of HMGB1 and improve the survival during lethal endotoxemia. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1646-1651 [PMID: 18713653 DOI: 10.1016/j.intimp.2008.07.014]

15 杨智勇, 凌燕, 陶京, 周峰, 熊炯, 吴河水, 王春友. 延迟的丙酮酸乙酯治疗对重症急性胰腺炎大鼠胰外脏

器损伤的影响及其机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2638-2642
16 朱峰, 葛春林, 郭仁宣. 丙酮酸乙酯对急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1364-1369
17 葛文松, 吴建新, 陈颖伟, 范建高, 胡颖. 丙酮酸乙酯对实验性结肠炎大鼠结肠组织HMGB1表达及细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 558-562
18 王艳, 唐智敏. 急性肝衰竭动物模型的研究进展. 试验动物学 2009; 26: 50-53
19 Yang HZ, Chen L, Tong JJ, Zhang HY, Pang F, Xu ZH, Xin SJ, Hu JH. [Orthogonal design based optimization of a mouse model of acute liver failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 464-466 [PMID: 24034850 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.06.018]
20 Oshima G, Shinoda M, Tanabe M, Ebinuma H, Nishiyama R, Takano K, Yamada S, Miyasho T, Masugi Y, Matsuda S, Suda K, Fukunaga K, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Hayashida T, Yamagishi Y, Obara H, Itano O, Takeuchi H, Kawachi S, Saito H, Hibi T, Maruyama I, Kitagawa Y. Increased plasma levels of high mobility group box 1 in patients with acute liver failure. *Eur Surg Res* 2012; 48: 154-162 [PMID: 22585050 DOI: 10.1159/000338363]
21 Zhou RR, Liu HB, Peng JP, Huang Y, Li N, Xiao MF, Wang H, Fan XG. High mobility group box chromosomal protein 1 in acute-on-chronic liver failure patients and mice with ConA-induced acute liver injury. *Exp Mol Pathol* 2012; 93: 213-219 [PMID: 22609241 DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.05.006]
22 Zhou RR, Zhao SS, Zou MX, Zhang P, Zhang BX, Dai XH, Li N, Liu HB, Wang H, Fan XG. HMGB1 cytoplasmic translocation in patients with acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 21 [PMID: 21406085 DOI: 10.1186/1471-230X-11-21]
23 Zhang F, He Y, Duan Z. Changes of high mobility group box 1 in serum of pig acute hepatic failure model and significance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 52-55 [PMID: 18278457 DOI: 10.1007/s11596-008-0113-x]
24 雷延昌, 梁青, 罗盼, 肖影群. 骨髓间充质干细胞分泌因子抑制急性肝衰竭肝细胞HMGB1的胞浆移位. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2009-2015
25 Xu W, Lu Y, Yao J, Li Z, Chen Z, Wang G, Jing H, Zhang X, Li M, Peng J, Tian X. Novel role of resveratrol: suppression of high-mobility group protein box 1 nucleocytoplasmic translocation by the upregulation of sirtuin 1 in sepsis-induced liver injury. *Shock* 2014; 42: 440-447 [PMID: 25004063 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000225]
26 Naglova H, Bucova M. HMGB1 and its physiological and pathological roles. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 163-171 [PMID: 22428766]
27 Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA, Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med* 2005; 201: 1135-1143 [PMID: 15795240 DOI: 10.1084/jem.20042614]
28 Liu A, Dirsch O, Fang H, Dong W, Jin H, Huang H, Sun J, Dahmen U. HMGB1 translocation and expression is caused by warm ischemia reperfusion injury, but not by partial hepatectomy in rats. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 502-508 [PMID: 21640719 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.05.005]
29 Chen XL, Sun L, Guo F, Wang F, Liu S, Liang X, Wang RS, Wang YJ, Sun YX. High-mobility group box-1 induces proinflammatory cytokines production of Kupffer cells through TLRs-dependent signaling pathway after burn injury. *PLoS One* 2012; 7: e50668 [PMID: 23209806 DOI: 10.1371/journal. pone.0050668]
30 Ombrellino M, Wang H, Ajemian MS, Talhouk A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. Increased serum concentrations of high-mobility-group protein 1 in haemorrhagic shock. *Lancet* 1999; 354: 1446-1447 [PMID: 10543678 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02658-6]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1411

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1411-1419
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.

羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制

兴 伟, 宋 巍, 徐志峰, 宋易华

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华, 河北省中医院外科 河北省石家庄市 050011
兴伟, 主治医师, 主要从事临床外科的治疗与研究.
作者贡献分布: 兴伟负责论文研究的设计和论文写作、资料收集、实验研究等; 宋巍、徐志峰及宋易华负责文章的审核、校对等.
通讯作者: 宋易华, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市中山东路389号, 河北省中医院外科. xingwei2983@126.com
电话: 0311-69095162
收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-01-22
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells

Wei Xing, Wei Song, Zhi-Feng Xu, Yi-Hua Song

Wei Xing, Wei Song, Zhi-Feng Xu, Yi-Hua Song, Department of Surgery, Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Correspondence to: Yi-Hua Song, Chief Physician, Department of Surgery, Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, 389 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. xingwei2983@126.com
Received: 2014-12-26 Revised: 2015-01-22
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of lupeol on the growth and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells and explore the mechanism involved.

METHODS: After SMMC-7721 cells were treated by different concentrations of lupeol (0, 2, 5, 10, 20 μg/mL) for different durations (24, 36 or 48 h), cell proliferation was determined by MTT assay. The SMMC-7721 cells were also tested by flow cytometry after treatment with different concentrations of lupeol for 48 h. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein (Bax) in SMMC-7721 cells was tested by Western blot. Xenograft tumors of SMMC-7721 grown in nude mice were tested by immunohistochemistry to assess the microvessel density (MVD) and the effect of lupeol on angiogenesis.

RESULTS: Compared with the control group, the proliferation of SMMC-7721 cells was inhibited by lupeol in a time and concentration dependent manner. The cell cycle of SMMC-7721 cells was blocked at G_0/G_1 by lupeol. Lupeol also resulted in apoptosis. Lupeol up-regulated the expression of PCNA and Bcl-2, down-regulated the expression of Bax ($P < 0.05$), and decreased MVD ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Lupeol can inhibit SMMC-7721 cell proliferation and induce cell apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic carcinoma; SMMC-7721; Cell proliferation; Apoptosis; Lupeol

Xing W, Song W, Xu ZF, Song YH. Effect of lupeol on proliferation and apoptosis of hepatic carcinoma SMMC-7721 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1411-1419 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1411.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1411

背景资料
羽扇豆醇是一种常见于植物中的天然三萜类物质, 具有生物活性, 可以阻滞细胞周期进程, 从而起到抗癌作用, 有研究发现其可以阻滞小鼠皮肤癌模型中*p53*基因和循环*B*基因, 同时还有实验证明该物质具有促进细胞凋亡的作用.

同行评议者
秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

研发前沿
目前认为羽扇豆醇可能是通过抑制肿瘤细胞的拓扑异构酶来抑制肿瘤细胞生长及增殖的.

摘要

目的: 讨论羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖及促进其凋亡作用机制.

方法: 使用不同浓度(0、2、5、10、20 μg/mL)的羽扇豆醇在不同处理时间(24、36、48 h)下, 处理SMMC-7721细胞株后, 通过MTT法检测SMMC-7721细胞增殖情况; 对使用不同浓度的羽扇豆醇处理48 h后的SMMC-7721细胞, 利用流式细胞仪检测SMMC-7721细胞的细胞周期以及细胞凋亡情况, 还使用Western blot检测细胞细胞增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因及Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)蛋白的表达情况, 最后我们通过免疫组织化学的方式检测在裸鼠体内接种的SMMC-7721细胞瘤体的微血管密度(microvessel density, MVD)值, 检测羽扇豆醇对抑制肿瘤血管生成的作用.

结果: 相较于对照组, 通过不同浓度的羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞增殖水平均受到不同程度的抑制, 而且既显示出量效关系又显示出时效关系; 受到羽扇豆醇体外诱导处理后的SMMC-7721细胞能够使G_0/G_1期受到阻滞, 甚至出现凋亡现象, SMMC-7721细胞的PCNA和Bcl-2蛋白表达情况下调, Bax蛋白的表达情况上调($P<0.05$). 肿瘤瘤体MVD值下降($P<0.01$).

结论: SMMC-7721细胞的增殖会因为羽扇豆醇的处理而受到抑制, 并且还会因为羽扇豆醇的处理而出现凋亡. 羽扇豆醇还可以抑制肿瘤瘤体血管生成.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝癌; SMMC-7721; 细胞增殖; 细胞凋亡; 羽扇豆醇

核心提示: 羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖具有抑制作用并能诱导该细胞凋亡. 本研究主要为研究羽扇豆醇对肿瘤细胞的抑制作用提供了思路, 我们的研究未见到文献报道.

兴伟, 宋巍, 徐志峰, 宋易华. 羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1411-1419 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1411.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1411

0 引言

肝癌是一种恶性程度高, 死亡率高的疾病, 由于其发病较为隐匿[1,2], 所以手术切除率较低, 而肝癌多对传统化疗和放疗耐受, 所以其治疗一直是临床研究的热点[3,4]. 羽扇豆醇是一种存在于水果蔬菜中的三萜类物质, 被我国传统医学应用多年. 以往的研究[5,6]已经证明其有抗炎、抗风湿的作用, 不仅如此他还被证实有原则性抑制人DNA拓扑异构酶II的作用. 本文旨在研究羽扇豆醇影响肝癌细胞株SMMC-7721增殖及促进其凋亡作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞株选用中国科院上海细胞生物学研究所的SMMC-7721, 使用培养基为用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基并加入终浓度为1 mmol/L的氨基胍, 以抑制血清中的氨基氧化酶. RPMI 1640购自美国Gibco公司; 噻唑蓝(MTT)、胰蛋白酶(trypsin)、羽扇豆醇采用上海源叶生物公司产品; 细胞周期检测试剂盒选用Thermo公司产品; B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因抗体, Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体和细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)抗体(美国Santa Cruz公司); 二甲基亚砜(DMSO)选用天津市化学试剂厂产品.

1.2 方法

1.2.1 检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用: 检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用使用MTT法检测. 取对数生长期的SMMC-7721细胞, 使用完全培养基调整为终浓度为1×10^5/mL的细胞悬液, 在96孔板中孵育, 每孔100 μL. 在细胞培养箱培养24 h后, 向各孔中加入羽扇豆醇, 并调整各孔羽扇豆醇终浓度分别为2、5、10、20 μg/mL, 阴性对照组则仅加入完全培养基. 每个实验组及阴性对照组均设5复孔, 加入羽扇豆醇或培养基后各孔细胞在细胞培养箱细胞培养, 分别培养24、36、48 h. 在实验结束前4 h每孔均加入MTT(5 mg/mL)10 μL, 再继续培养4 h. 然后弃去培养液, 各孔加入150 μL二甲基亚砜(DMSO), 充分震荡15 min, 使用酶标仪490 nm(参考波长620 nm)每孔光密度(OD)值进行测定, 并计算羽扇豆醇对每组细胞细胞的抑制

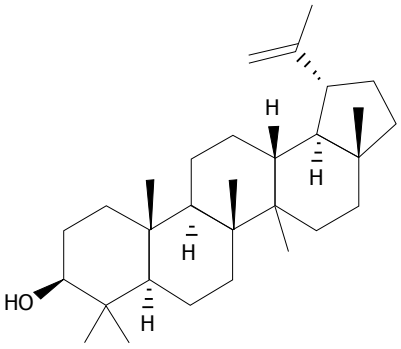


图 1　羽扇豆醇的化学结构式.

率. 抑制率(%) = (1-实验组OD值/对照组OD值)×100%.

1.2.2 细胞周期分布情况及凋亡率的检测: 对SMMC-7721细胞用不同浓度(2、5、10、20 μg/mL)的羽扇豆醇共同培养48 h后, 收集细胞, 调整细胞浓度为1×10^6/mL的细胞悬液, 离心(1000 r/min×5 min). 弃去上清液, 用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞2次, 使用4 ℃预冷的70%乙醇1.5 mL重悬细胞, 调整细胞浓度为1×10^6/mL的悬液待检. 细胞悬液在4 ℃过夜后检测. 加入0.5 mL浓度50 mg/L为碘化吡啶(PI)染液, 闭光条件下染色30 min, 然后用流式细胞仪检测. 实验重复进行3次. 根据得到的DNA组方图内各时相细胞分布情况, 计数处于各细胞周期的细胞所占百分比例, 计算细胞凋亡率.

1.2.3 Western blot: 使用被不同浓度(2、5、10、20 μg/mL)的羽扇豆醇处理48 h后的SMMC-7721细胞. 首先将细胞裂解30 min后, 在4 ℃、12000 *g*离心10 min, 提取上层清液中的细胞蛋白. 然后采用Lowry法定量测定蛋白浓度. 再配制10%的分离胶和5%的浓缩胶, 上样, 每孔加入50 μg待检蛋白. 在95 ℃条件下使蛋白变性10 min. 然后在12%聚丙烯酰胺-SDS凝胶电泳适当时间后, 蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 使用5%脱脂奶粉封闭. 然后加入一抗、二抗, 分别在室温条件下孵育抗体2 h, 加入抗体后分别采用TBST缓冲液洗涤5次, 每次洗涤时间为10 min. 再检测硝酸纤维素膜上的抗原抗体复合物结合区带, 将样品放入暗盒中压片. 最后显影、定影、拍照. 该实验在相同实验条件下重复3次.

1.2.4 微血管密度(microvessel density, MVD)检测: 将处于对数生长期的SMMC-7721细胞用含有10%小牛血清的RPMI 1640培养基调整细胞浓度至1×10^7/mL后, 将0.2 mL细胞悬液接种于裸鼠左侧腋窝皮下. 将小鼠随机分为对照组、20、40和80 ng/g组. 每组小鼠从接种细胞悬液后第3天起每天接种相应药物共30 d. 对照组小鼠接种生理盐水1 mL, 实验组各组小鼠分别依据体质量接种相应计量的羽扇豆醇, 在停药1 wk后对小鼠脱颈处死并取出瘤块. 然后用甲醛固定瘤块, 切位3 μm切片, 石蜡脱水, 修复抗原, 在使用3%双氧水孵育10 min后, 加入兔抗人Ⅷ因子抗体1∶150液, 4 ℃过夜, 再加入二抗, 室温孵育40 min, DAB显色3-5 min. 最后在显微镜低倍视野下选取癌巢间质血管丰富的视野, 在200倍视野下计数染为棕色的细胞及细胞从认为是血管, 计数操作由4人完成, 取4人计数平均值为所得MVD值.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析和处理数据. 所有数据结果以mean±SD表示, 实验组所得数据均数与对照组所得数据均数用LSD-*t*检验比较. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MTT法检测羽扇豆醇对SMMC-7721细胞增殖的抑制作用 我们使用的羽扇豆醇分子结构式如图1所示. 实验结果具体数据如表1. 结果表明肝癌细胞SMMC-7721在受到不同浓度的羽扇豆醇作用不同时间后, 其生长及增殖受到明显的抑制, 通过分析我们可以发现, 羽扇豆醇对于肝癌细胞的抑制作用同时存在着时间依赖关系和剂量依赖关系. SMMC-7721细胞在受到2、5、10及20 μg/mL的羽扇豆醇处理24、48、72 h后分别与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$).

2.2 SMMC-7721在受到羽扇豆醇后细胞周期分布和细胞凋亡的情况 我们采用流式细胞仪检测在受到羽扇豆醇作用后细胞周期分布情况和细胞凋亡情况的变化. 具体实验数据如表2, 具体流式细胞分析图像如图2. 通过表2我们可以发现, 在受到不同浓度的羽扇豆醇作用48 h以后, SMMC-7721细胞处于G_0/G_1期细胞数量明显增多($P<0.01$), 而处于G_2/M和S期细胞数量明显减少($P<0.05$), 细胞凋亡率明显增加($P<0.01$).

相关报道

羽扇豆醇起促凋亡机制主要可以被归纳为以下几个方面: (1)羽扇豆醇可以抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的活性, 导致NF-κB依赖的抗凋亡蛋白比如B淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-xl, Bcl-2、X连锁的凋亡抑制因子(X linked inhibitor of apoptosis protein)等下调; (2)羽扇豆醇可以导致Fas诱导的相关死亡结构域(fas associated death domain)如白介素-1转换酶抑制蛋白, 从而导致细胞的凋亡; (3)下调凋亡抑制基因存活素(Survivin)、人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase), 髓细胞白血病基因-1(myeloid cell leukemia-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)基因的表达; (4)他还可导致线粒体的呼吸功能下降和下调跨膜电位; 除了上述的4种研究较多的机制以外还有人认为其起到诱导细胞凋亡的机制还可能与其对PI3K/Akt活性的抑制相关.

创新盘点

羽扇豆醇在体外条件下对SMMC-7721细胞增殖具有较强的抑制作用. 他可以抑制癌细胞进入S期从而使细胞周期停留在G_0/G_1期, 这可能与其能下调细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen)蛋白的表达, 增大Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein)/Bcl-2比值等作用相关. 但是其具体作用机制仍有待进一步研究.

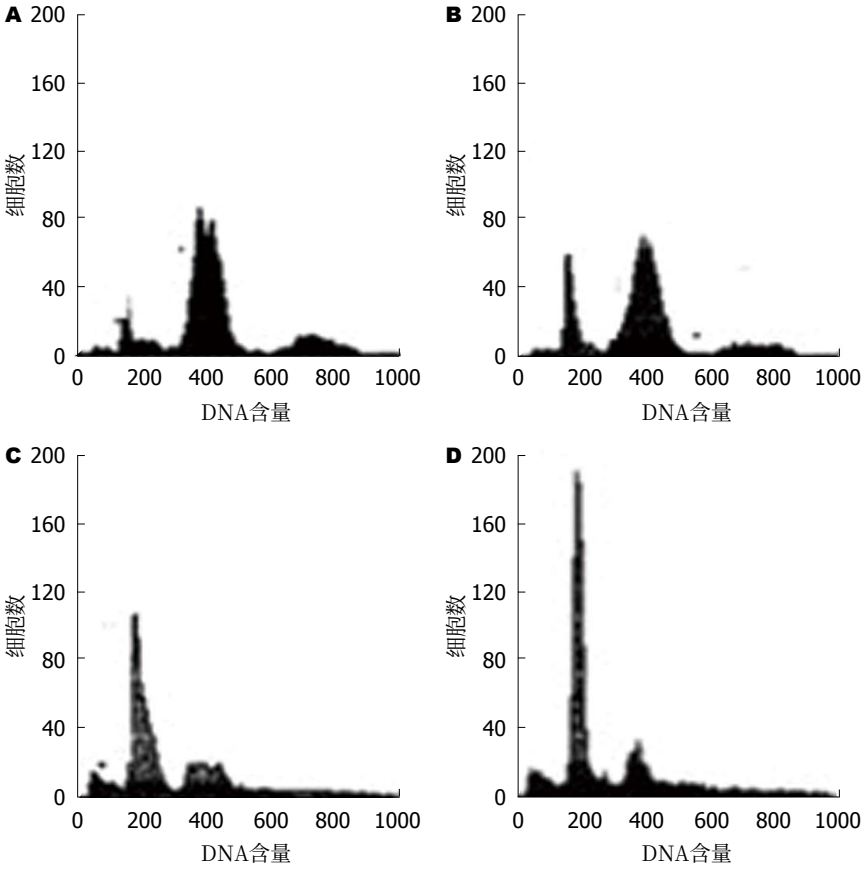


图 2 各组细胞利用流式细胞分析检测细胞周期及凋亡的情况. A: 阴性对照组; B: 2 μg/mL组; C: 5 μg/mL组; D: 10 μg/mL组; E: 20 μg/mL组.

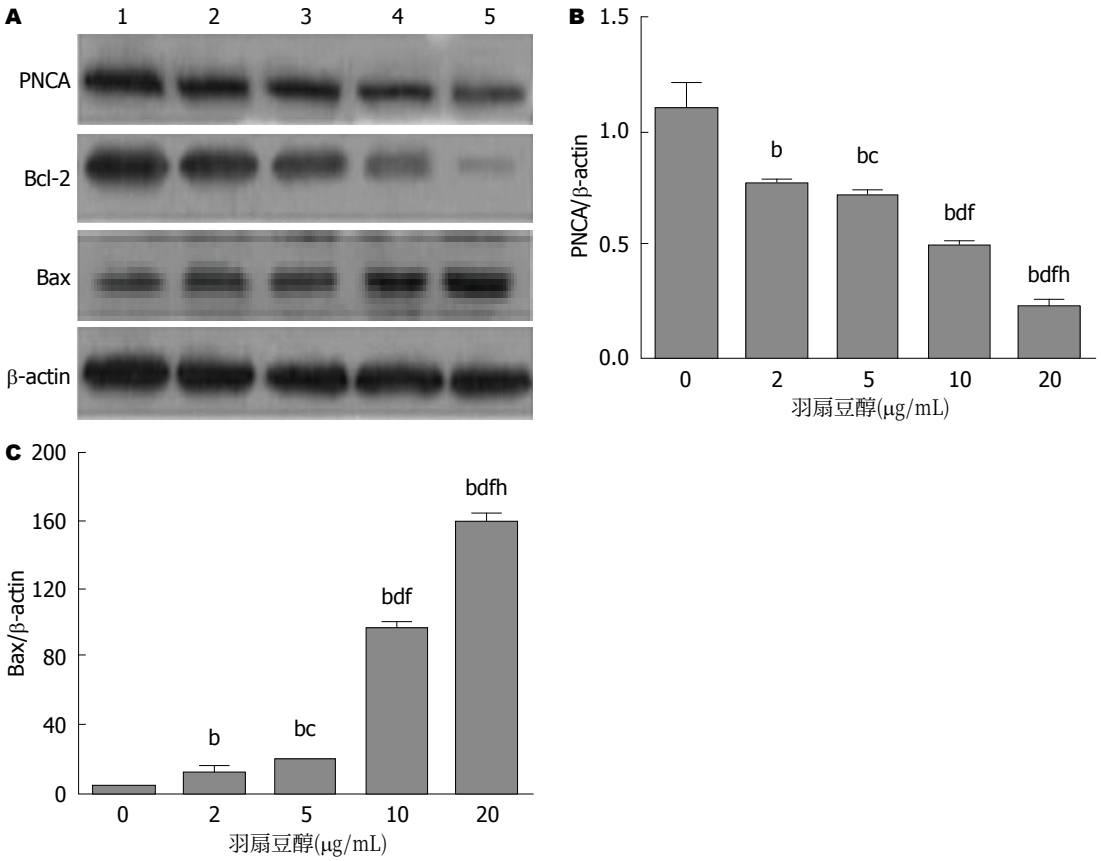
表 1 不同浓度羽扇豆醇对SMMC-7721细胞株作用不同时间后的抑制率 (%)

羽扇豆醇(μg/mL)	24 h抑制率	48 h抑制率	72 h抑制率
0(阴性对照)	0.0	0.0	0.0
2	15.2^{b}	19.2^{b}	25.3^{b}
5	25.1^{bc}	32.4^{bc}	37.7^{bc}
10	35.5^{bde}	40.9^{bde}	50.1^{bde}
20	52.5^{bdfg}	59.1^{bdfg}	67.1^{bdfg}

$^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$ *vs* 2 μg/mL组; $^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$ *vs* 5 μg/mL组, $^{g}P<0.05$ *vs* 10 μg/mL组.

2.3 在受到羽扇豆醇处理后SMMC-7721细胞Bcl-2及Bax、PCNA蛋白表达情况 为检测SMMC-7721细胞在受到羽扇豆醇处理后PCNA、Bax及Bcl-2蛋白表达变化情况, 我们将接受不同浓度的羽扇豆醇(2、5、10、20 μg/mL)处理48 h后SMMC-7721细胞用免疫印迹方法进行检查(β-actin为内参). 检查结果如图3. 我们可以发现随着处理的羽扇豆醇浓度的增高, SMMC-7721细胞所表达的PCNA蛋白量明显下降, 呈现出较为明显的浓度依赖性. 同时我们可以发现Bcl-2蛋白也和PCNA蛋白存在着类似的情况. 与之相反的是Bax蛋白的情况却明显不同. 随着羽扇豆醇浓度的逐渐升高, Bax蛋白的表达量也呈现出逐渐增高的趋势, 也呈出浓度依赖性. 所以我们可以发现随着接受的羽扇豆醇浓度逐渐升高, SMMC-7721细胞所表达的Bax蛋白和Bcl-2蛋白Bax/Bcl-2的比例逐渐增高.

2.4 在受到羽扇豆醇处理后SMMC-7721细胞瘤体MVD值 为检测小鼠体内瘤体在小鼠



应用要点

羽扇豆醇还被发现在皮肤癌的治疗中起着非常重要的作用. 有研究显示其发挥作用的主要方法是促进肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖.

图 3 Western blot检测受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞Bcl-2及Bax、PCNA蛋白表达情况. A: Western blot条带; 从左至右羽扇豆醇浓度依次增高, 具体剂量分别为: 1: 0 μg/mL(阴性对照组); 2: 2 μg/mL; 3: 5 μg/mL; 4: 10 μg/mL; 5: 20 μg/mL; B: 受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞PCNA蛋白的表达量; C: 受到不同浓度羽扇豆醇处理后的SMMC-7721细胞Bax蛋白的表达量. $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$ *vs* 2 μg/mL组; $^{f}P<0.01$ *vs* 5 μg/mL组; $^{h}P<0.01$ *vs* 10 μg/mL组. Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因; Bax: Bcl-2相关X蛋白; PCNA: 细胞增殖核抗原.

表 2 SMMC-7721在受到羽扇豆醇后细胞周期分布和细胞凋亡的情况 (mean ± SD, %)

羽扇豆醇(μg/mL)	G_0/G_1期	S期	G_2/M期	凋亡率
0(阴性对照)	63.8±2.8	20.9±3.8	15.3±2.1	2.8±1.3
2	69.1±2.1	16.8±2.4^{b}	14.1±1.8	9.5±1.1^{b}
5	76.4±3.1	13.2±1.4^{bc}	10.4±0.9^{ad}	22.4±1.9^{bd}
10	80.2±1.9	11.0±3.0^{bde}	8.8±1.7^{bde}	37.5±2.1^{bde}
20	85.3±2.2	8.6±2.3^{bdfg}	6.1±2.0^{bdfg}	48.2±1.7^{bdfg}

$^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$ *vs* 2 μg/mL组; $^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$ *vs* 5 μg/mL组; $^{g}P<0.05$ *vs* 10 μg/mL组.

接受不同剂量羽扇豆醇处理后MVD值变化情况, 我们将接受不同剂量的羽扇豆醇处理后小鼠的瘤体通过免疫组织化学方法处理, 检测其瘤体内血管增殖情况, 检查结果如图4. 我们发现随着处理的羽扇豆醇剂量增加, 瘤体内MVD值逐渐降低, 呈现出剂量依赖关系.

3 讨论

肝癌是一种严重危害人类健康的疾病[7]. 目前, 通过手术治疗及通过介入化疗是临床用于治疗肝癌最主要的方法[8]. 不幸的是肝癌由

名词解释

肿瘤的发生: 目前认为肿瘤的发生是多因素共同作用的结果, 其发生是多基因在长时间共同作用的结果. 肿瘤细胞中多种癌基因及原癌基因被激活, 表达其编码的相应蛋白质, 并影响其分化作用抑制其凋亡作用. 肿瘤细胞表现出凋亡失衡的特点. 最后导致了肿瘤的发生.

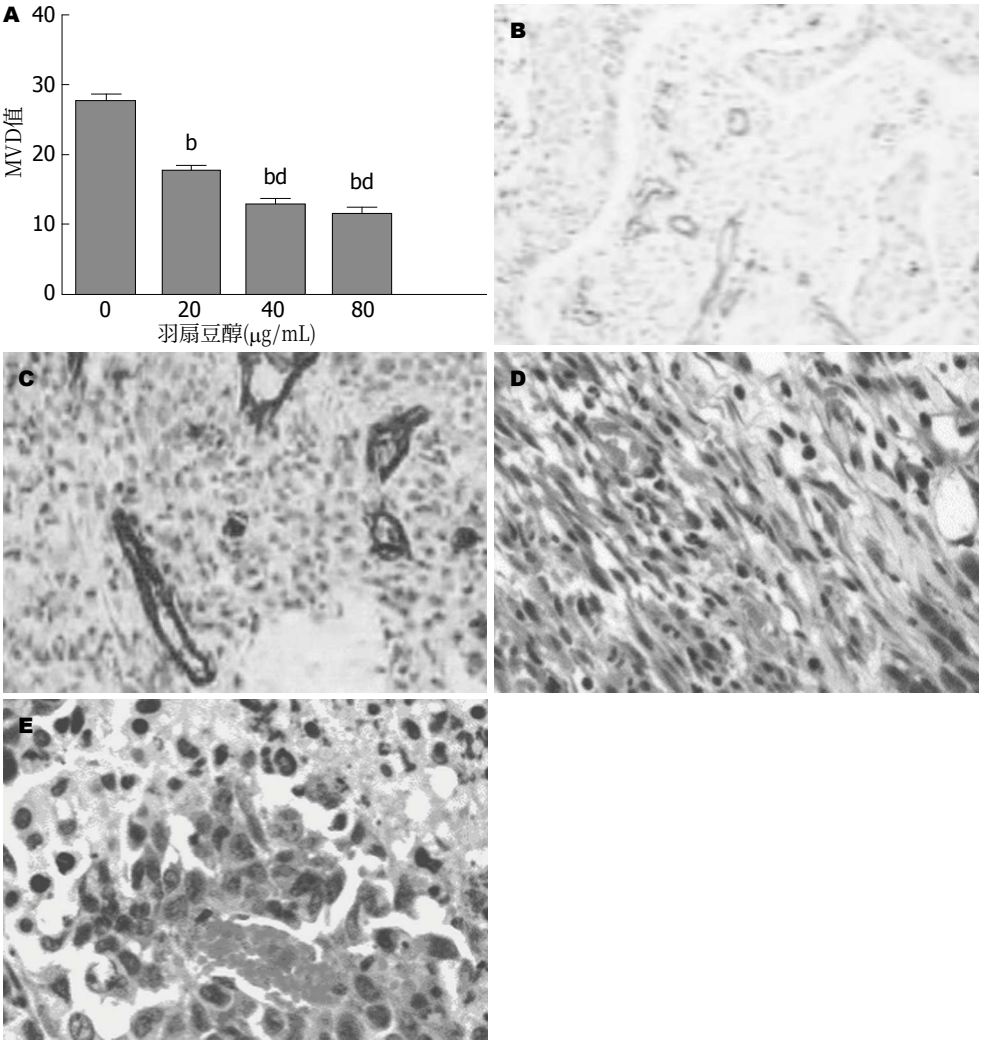


图 4 免疫组织化学检测不同剂量羽扇豆醇处理后小鼠体内瘤体MVD值. A: 不同剂量羽扇豆醇处理后小鼠体内瘤体MVD值; B: 阴性对照组中瘤组织染色后图像(×100); C: 20 ng/g组中瘤组织染色后图像(×100); D: 40 ng/g组中瘤组织染色后图像(×100); E: 80 ng/g组中瘤组织染色后图像(×100). $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组; $^{d}P<0.01$ *vs* 20 ng/g组. MVD: 微血管密度.

于其生长速度较快, 发病初期较为隐匿的特性, 使得大部分患者在发现时已经处于完全, 难以通过手术治疗完全切除病灶. 所以化疗对于肿瘤患者显得意义重大, 但是由于如今化疗药物不良反应较大而患者一般情况较差难以承受化疗带来的严重不良反应, 所以找到一种新型的、不良反应较小的化疗药物显得意义重大.

目前认为肿瘤的发生是多因素共同作用的结果, 其发生是多基因在长时间共同作用的结果[9,10]. 肿瘤细胞中多种原癌基因及癌基因被激活, 表达其编码的相应蛋白质, 并影响其分化作用抑制其凋亡作用[11,12]. 肿瘤细胞表现出凋亡失衡的特点. 最后导致了肿瘤的发生[13]. 目前肿瘤治疗主要是瞄准选择性地诱导肿瘤细胞凋亡而又不损伤正常组织细胞, 而最新的研究[14]证明了将细胞死亡和细胞应激有机地结合起来可以引起肿瘤细胞的大量凋亡, 达到这一目的. 而现在肿瘤相关药物研究, 虽然选择的最初的靶点不一样, 但是最终途径都是通过诱导启动肿瘤细胞的凋亡程序.

羽扇豆醇是一种常见于植物中的天然三萜类物质, 具有生物活性, 可以阻滞细胞周期进程, 从而起到抗癌作用, 有研究发现其可以阻滞小鼠皮肤癌模型中*p53*基因和循环*B*基因, 同时还有实验证明该物质具有促进细胞凋亡的作用.

在我们的研究设计中, 肝癌细胞SMMC-7721使用的不同浓度的羽扇豆醇进行处理, 并且处理的时间还进行了区分, 最后通过MTT法检测发现了肿瘤细胞对于羽扇豆醇反应明

显, 出现了生长增殖受到抑制的情况, 并且呈现出明显的时间依赖性和剂量依赖性, 具体如表1.

我们发现羽扇豆醇主要是通过阻滞肿瘤细胞的细胞周期进程来实现抑制肿瘤细胞生长和增殖的. 肿瘤细胞是一类细胞周期进程紊乱的细胞, 正常组织细胞的细胞周期都是按照G_1-S-G_2-M有序的进行的, 尤其是G_1期, 他的长短是决定整个细胞周期的最关键因素. 恶性肿瘤细胞由于其细胞周期调控出现障碍, 出现了S期细胞异常增加, 从而出现了增殖异常的情况[15,16]. 目前的抗肿瘤药物大多是通过作用于某一个细胞周期的某种或某个靶点, 从而导致肿瘤细胞出现凋亡, 达到抑制其生长增殖的目的. 我们在实验中发现, 相对于阴性对照组, 经过羽扇豆醇处理后的肿瘤细胞处于S期的细胞所占比重明显减少. 并且还显示出随着羽扇豆醇药物浓度增加, 这一比例下降幅度随之增长的现象. 这充分地说明羽扇豆醇对于肿瘤细胞的细胞周期进程有着很大的影响, 他可以使S期细胞明显减少, 而相应的使G_0/G_1期细胞显著增多. 这说明羽扇豆醇可以有效地抑制肿瘤细胞有丝分裂信号, 而使肿瘤细胞无法进入S期进行DNA复制[17], 实现了诱导细胞凋亡的作用.

PCNA蛋白是一种细胞在增殖时才表达的核内蛋白. 他的表达情况已经被广泛用于评估细胞增殖状态[18]. 最近的研究[19-23]发现, 在多种肿瘤组织中PCNA高表达均预示着患者的转归不良. 我们在研究中发现, 随着受到羽扇豆醇处理浓度的升高, 在受到处理48 h的时候, 我们检测肿瘤细胞中的PCNA的蛋白表达量出现了较为明显的下降趋势, 并且还呈现出明显的剂量依赖性. 这表明羽扇豆醇极有可能是通过抑制肿瘤细胞中PCNA蛋白的表达来阻止肿瘤细胞的有丝分裂信号的, 从而达到阻滞肿瘤细胞细胞周期进程, 使之大量停留在G_0/G_1期. 同时我们还发现受到羽扇豆醇处理后的肿瘤细胞, 细胞凋亡率明显升高. 细胞凋亡是指在基因调控下出现的细胞自动死亡的现象. 他具有程序性、主动性, 是一种正常组织细胞固有的生物学过程[24]. 肿瘤细胞正是由于凋亡调控出现了异常, 才导致其出现了无序增殖的情况. 在细胞凋亡过程中, 线粒体的作用显得尤为重要[25]. *Bcl-2*正是一种在细胞的线粒体外膜上存在的原癌基因, 同时他还存在与细胞核和内质网上. 他发挥抗凋亡作用主要是靠抑制细胞色素C的表达, 而细胞色素C正是一种具有促进细胞凋亡的物质. 不仅如此, Bcl-2还能引起细胞核谷胱甘肽的积聚达到保护细胞的功能. 他的过度表达会引起细胞核核内氧化还原平衡改变, 降低了Caspase这种在细胞凋亡过程中起到关键作用基因的活性.

作为*Bcl-2*基因家族中的重要组成部分, Bax常以与Bcl-2形成二聚体的形式存在, 也在细胞凋亡的调节中扮演着关节角色. 与Bcl-2所起的作用不同, Bax主要起着促进细胞凋亡的作用[26,27]. 定位于胞浆中的Bax存在方式有两种, 一种是如上文所说的与Bcl-2形成二聚体; 第二种方式是与自身形成二聚体存在. 当细胞内的Bax增多, 胞浆中的Bax-Bax二聚体增加, 细胞凋亡的趋势更为显著. 反之, 则胞浆中的Bax-Bcl-2二聚体增多, 细胞的凋亡趋势则减弱. 因此胞浆中的Bax和Bcl-2比值对于细胞凋亡与否有着重要的提示作用. 我们在研究中发现, SMMC-7721细胞在接受不同浓度的羽扇豆醇作用48 h后, 肿瘤细胞中Bcl-2的表达出现下降而同时Bax表达则出现增高, 并且两者变化程度还随着羽扇豆醇浓度增加而显得更为明显, 从而导致了Bax/Bcl-2比值的逐渐增高(图3). 这提示羽扇豆醇在体外条件下抑制肿瘤细胞增殖的途径除了通过下调PCNA蛋白, 导致肿瘤细胞细胞周期进程出现变化, 大量细胞阻滞于G_0/G_1期以外, 还可以通过上调Bax表达, 下调Bcl-2表达, 导致Bax/Bcl-2比值增加, 来促进肿瘤细胞凋亡. 通过这两条通路共同作用来导致肿瘤细胞凋亡.

肿瘤生长与其促进血管增殖相关, 所以我们进行了MVD值检测, 发现随着处理羽扇豆醇剂量的增加, 瘤体内小血管数量减少, MVD值降低, 提示羽扇豆醇抑制肿瘤生长的作用可能与羽扇豆醇抑制瘤体内血管生长, 降低瘤体内养料供应有关.

我们发现羽扇豆醇即通过调节肿瘤细胞细胞周期进程, 抑制肿瘤细胞分裂, 阻止其增殖, 还通过促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞生存. 这两个方法是羽扇豆醇抑制肿瘤的主要机制. 同时, 羽扇豆醇还有抑制肿瘤血管增生的作用, 从而抑制瘤体养料供应, 影响肿瘤生

同行评价

本研究采用分子生物学技术体内外观察羽扇豆醇对肝细胞癌增殖作用及其分子机制, 为研发新的抗肝细胞癌药物提供了一定的理论基础.

长. 但是羽扇豆醇抑制肿瘤细胞生长增殖的这两个办法的具体分子学机制以及是否还存在其他机制, 还有待于我们的进一步研究.

4 参考文献

1 Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, Ghosh AC. Advances in cancer therapy with plant based natural products. *Curr Med Chem* 2001; 8: 1467-1486 [PMID: 11562277]

2 Bharti AC, Donato N, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells. *J Immunol* 2003; 171: 3863-3871 [PMID: 14500688 DOI: 10.4049/jimmunol.171.7.3863]

3 Molnár J, Gyémánt N, Tanaka M, Hohmann J, Bergmann-Leitner E, Molnár P, Deli J, Didiziapetris R, Ferreira MJ. Inhibition of multidrug resistance of cancer cells by natural diterpenes, triterpenes and carotenoids. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 287-311 [PMID: 16454745 DOI: 10.2174/138161206775201893]

4 Pisco L, Kordian M, Peseke K, Feist H, Michalik D, Estrada E, Carvalho J, Hamilton G, Rando D, Quincoces J. Synthesis of compounds with antiproliferative activity as analogues of prenylated natural products existing in Brazilian propolis. *Eur J Med Chem* 2006; 41: 401-407 [PMID: 16443308 DOI: 10.1016/j.ejmech.2005.10.020]

5 Shirataki Y, Kawase M, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, Tanaka T, Sohara Y, Schelz Z, Molnar J, Motohashi N. Bioactivities of anastasia black (Russian sweet pepper). *Anticancer Res* 2005; 25: 1991-1999 [PMID: 16158935]

6 Jackson KM, DeLeon M, Verret CR, Harris WB. Dibenzoylmethane induces cell cycle deregulation in human prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2002; 178: 161-165 [PMID: 11867200 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00844-8]

7 Baráth Z, Radics R, Spengler G, Ocsovszki I, Kawase M, Motohashi N, Shirataki Y, Shah A, Molnár J. Multidrug resistance reversal by 3-formylchromones in human colon cancer and human mdr1 gene-transfected mouse lymphoma cells. *In Vivo* 2006; 20: 645-649 [PMID: 17091772]

8 Nakano K, Nakayachi T, Yasumoto E, Morshed SR, Hashimoto K, Kikuchi H, Nishikawa H, Sugiyama K, Amano O, Kawase M, Sakagami H. Induction of apoptosis by beta-diketones in human tumor cells. *Anticancer Res* 2004; 24: 711-717 [PMID: 15161016]

9 Kawase M, Tanaka T, Kan H, Tani S, Nakashima H, Sakagami H. Biological activity of 3-formylchromones and related compounds. *In Vivo* 2007; 21: 829-834 [PMID: 18019419]

10 Tanaka T, Kawase M, Tani S. Urease inhibitory activity of simple alpha,beta-unsaturated ketones. *Life Sci* 2003; 73: 2985-2990 [PMID: 14519447 DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00708-2]

11 Xie SQ, Li Q, Zhang YH, Wang JH, Mei ZH, Zhao J, Wang CJ. NPC-16, a novel naphthalimide-polyamine conjugate, induced apoptosis and autophagy in human hepatoma HepG2 cells and Bel-7402 cells. *Apoptosis* 2011; 16: 27-34 [PMID: 20809291 DOI: 10.1007/s10495-010-0537-1]

12 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

13 胡静, 王洪武. 死亡受体介导的凋亡与肿瘤化疗. 国际免疫学杂志 2010; 33: 225-228

14 李江滨, 何冬梅, 赖银璇, 侯敢, 刘勇军. 翡翠贻贝多糖抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖的研究实验. 中国现代药物应用 2011; 5: 17-18

15 Jacks T, Weinberg RA. Cell-cycle control and its watchman. *Nature* 1996; 381: 643-644 [PMID: 8649505 DOI: 10.1038/381643a0]

16 Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. *Aging* (Albany NY) 2011; 3: 716-732 [PMID: 21869457]

17 Zhao CH, Chen XC, Jin JS, Zhu YG, Shi GB, Zeng YQ, Li YK, Peng X. [Effect of ginsenoside Rg1 on expression of p21, cyclin E and CDK2 in the process of cell senescence]. *Yaoxue Xuebao* 2004; 39: 673-676 [PMID: 15606011]

18 De Marzo AM, Marchi VL, Yang ES, Veeraswamy R, Lin X, Nelson WG. Abnormal regulation of DNA methyltransferase expression during colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 1999; 59: 3855-3860 [PMID: 10463569]

19 Belessi CJ, Parasi AS, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Legakis NC, Peros GT, Androulakis GA. Prognostic impact of DNA ploidy pattern, S-phase fraction (SPF), and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in patients with primary gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 2003; 82: 247-255 [PMID: 12672009 DOI: 10.1002/jso.10227]

20 Cappello F, Palma A, Martorana A, Rappa F, Cabibi D, Barresi E, Melloni D, Farina F, Aragona F. Biological aggressiveness evaluation in prostate carcinomas: immunohistochemical analysis of PCNA and p53 in a series of Gleason 6 (3+3) adenocarcinomas. *Eur J Histochem* 2003; 47: 129-132 [PMID: 12777208 DOI: 10.4081/817]

21 Grossi F, Loprevite M, Chiaramondia M, Ceppa P, Pera C, Ratto GB, Serrano J, Ferrara GB, Costa R, Boni L, Ardizzoni A. Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1242-1250 [PMID: 12763212 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00232-6]

22 Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. C-erbB-2 and PCNA as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 1097-1103 [PMID: 12168907]

23 Dabrowski A, Szumiło J, Brajerski G, Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2001; 56: 59-67 [PMID: 11977365]

24 Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Shariat SF. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 128-136 [PMID: 17267327 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70002-5]

25 Dudzik P, Dulińska-Litewka J, Wyszko E, Jędrychowska P, Opałka M, Barciszewski J, Laidler P. Effects of kinetin riboside on proliferation and proapoptotic activities in human normal and cancer cell lines. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2115-2124 [PMID: 21465535 DOI: 10.1002/jcb.23132]
26 Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609-619 [PMID: 8358790 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90509-O]
27 Mantena SK, Baliga MS, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1682-1691 [PMID: 16597645]

编辑: 韦元涛　电编: 都珍珍

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6448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.i9.1420

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1420-1425
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.

Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中的表达及意义

王 满, 张创杰, 徐 峰, 赵立群

背景资料
大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均居高不下, 已成为威胁人类健康和生命的主要疾病. *Mina53*(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)是新发现的受原癌基因*c-myc*直接调控的下游靶基因, 与肺癌、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤相关, 因此推测Mina53也可能参与了CRC的发生发展、浸润转移过程.

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052
王满, 在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的基础与临床研究.
作者贡献分布: 本课题由赵立群与王满设计; 研究过程及统计分析由王满、张创杰及徐峰完成; 研究所用的材料由赵立群与徐峰提供; 论文写作由王满与张创杰完成; 徐峰与赵立群审阅.
通讯作者: 赵立群, 研究员, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
zdyfyxhnks@163.com
电话: 0371-66862082
收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-01-25
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in colorectal carcinoma

Man Wang, Chuang-Jie Zhang, Feng Xu, Li-Qun Zhao

Man Wang, Chuang-Jie Zhang, Feng Xu, Li-Qun Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Correspondence to: Li-Qun Zhao, Researcher, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zdyfyxhnks@163.com
Received: 2015-01-13 Revised: 2015-01-25
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the clinicopathological significance of expression of B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) and myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa (Mina53) in colorectal carcinoma.

METHODS: The expression of Bmi-1 and Mina53 proteins was detected by immunohistochemistry in 56 colorectal cancer samples and matched tumor-adjacent normal tissue samples. The correlation between the expression of these proteins and the clinicopathologic features of colorectal carcinoma was analyzed.

RESULTS: The positive rates of Bmi-1 expression and Mina53 in colorectal cancer were significantly higher than those in matched tumor-adjacent normal tissue (80.4% *vs* 35.7%, 73.2% *vs* 19.6%, χ^2 = 22.913, 32.308, $P < 0.05$ for both). Expression of Bmi-1 and Mina53 was significantly associated with tumor differentiation, lymph node metastasis and tumor infiltration depth in colorectal carcinoma ($P < 0.05$ for all), but not with age or gender ($P > 0.05$ for both). A positive correlation was noted between the expression of Bmi-1 and that of Mina53 in colorectal carcinoma ($r = 0.296$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: High expression of Bmi-1 and Mina53 proteins may participate in the occurrence, progression and prognosis of colorectal carcinoma. Combined detection of the expression of these proteins is helpful to the diagnosis and evaluation of the prognosis of colorectal carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma; Bmi-1; Mina53; Immunohistochemistry

Wang M, Zhang CJ, Xu F, Zhao LQ. Clinical significance of expression of Bmi-1 and Mina53 in

colorectal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1420-1425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1420.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1420

摘要

目的: 探讨Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)和Mina53(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)在大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织中的表达及临床病理意义.

方法: 采用免疫组织化学法分别检测56例CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达, 并分析两者的表达水平相关性及与临床病理因素的关系.

结果: CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1蛋白的阳性表达率分别为80.4%和35.7%, Mina53蛋白的阳性表达率分别为73.2%和19.6%, 组间相比差异均有统计学意义(χ^2 = 22.913、32.308, 均P<0.05). CRC组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达与患者的性别、年龄无关(均P>0.05), 而与肿瘤的分化程度、淋巴转移及浸润深度有关(均P<0.05). CRC组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达呈正关联(r = 0.296, P<0.05).

结论: Bmi-1和Mina53的高表达可能与CRC的发生、发展及预后有关, 联合检测两者对CRC的诊断及预后判断可能具有重要意义.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 大肠癌; Bmi-1; Mina53; 免疫组织化学

核心提示: Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)可通过调控下游基因*INK4a-ARF*和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase)调控细胞周期, 也能与c-myc协同作用引起细胞转化和肿瘤形成, *Mina53*(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)是*c-myc*下游直接靶基因, 通过多种机制参与肿瘤形成. Bmi-1和Mina53的高表达在大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)的发生发展中起重要作用, 联合检测两者可能有助于CRC的诊断及恶性程度判断, 并指导CRC的靶向治疗和预后判断.

王满, 张创杰, 徐峰, 赵立群. Bmi-1和Mina53在大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1420-1425 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1420.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1420

0 引言

大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)包括结肠癌与直肠癌, 是消化系常见的恶性肿瘤之一. 据报道, CRC在西方国家发病率位居恶性肿瘤的第2位[1], 近年来, 我国CRC发病率呈上升趋势, 排在恶性肿瘤的第4位[2], 但其发病机制尚不完全清楚, 多数专家认为该病是一个多步骤、多阶段及多基因共同参与的过程[3-5].

Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)基因属于多梳基因(polycomb group genes, PcG)家族成员[6], 已经证实与胰腺癌[7]、乳腺癌[8]、胃癌[9]、鼻咽癌[10]等多种肿瘤的发生发展相关. *Mina53*(myc-induced nuclear antigen with a molecular mass of 53 kDa)为一种近年新发现的原癌基因*c-myc*的下游靶基因[11]. Bmi-1和Mina53在多种肿瘤中表达异常, 但其在CRC中的发病机制尚不明确, 并且国内外对联合检测两者在CRC中的表达及相关性研究均未见相关报道. 本实验采用免疫组织化学法检测56例CRC及相应癌旁正常大肠黏膜组织中Bmi-1和Mina53蛋白的表达, 以探讨两者与CRC发生、发展的关系及其临床病理意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2012-08/2013-12手术切除的CRC标本56例及56例相应的癌旁正常组织(距肿瘤边缘≥5 cm), 病历资料均齐全. 所有患者术前均未行放化疗及生物免疫治疗. 其中男30例, 女26例; 年龄33-77岁, 中位年龄55岁; 有淋巴结转移24例, 无淋巴结转移32例; 按组织学分级: 高中分化29例, 低分化及黏液腺癌27例; 有浆膜浸润25例, 无浆膜浸润31例. 所有组织均用40 g/L中性甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μm厚度连续切片. 所有切除标本均经病理学证实为大肠腺癌. 兔抗人多克隆抗体Bmi-1及免疫组织化学试剂盒购自北京博奥森生物有限公司, 兔抗人多克隆抗体Mina53购自武汉三鹰生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法: 采用链酶卵白素-生物

研发前沿

Bmi-1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)在CRC中的研究虽可见报道, 但是国内外对Mina53与CRC关系的研究报道很少, 联合检测两者在CRC中的表达及相关性研究尚未见报道. 二者分别在CRC中的具体机制及如何相互作用促进肿瘤形成及浸润转移是需要进一步研究的问题.

相关报道

Ogasawara等报道了Mina53在食管癌的发生发展中的作用. 该论文报道原癌基因*c-myc*通过特异性结合E-box位点而激活靶基因*Mina53*, 继而Mina53介导组蛋白脱甲基化, 导致染色体断裂、易位, 甚至丢失, 肿瘤形成. Renkonen等发现Bmi-1可与c-myc协同作用可以引起细胞转化和肿瘤的形成.

创新盘点
本文首次探讨了Bmi-1和Mina53在CRC中表达的相关关系, 提示Bmi-1的高表达可能上调Mina53的表达, 可能通过某种机制共同促进细胞增殖, 加速肿瘤形成.

表 1 Bmi-1和Mina53在大肠癌及正常大肠组织中的表达 *n*(%)

组织类别	Bmi-1		χ^2值	*P*值	Mina53		χ^2值	*P*值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
大肠癌	45(80.4)	11(19.6)	22.913	0.000	41(73.2)	15(24.8)	32.308	0.000
正常组织	20(35.7)	36(64.2)			11(19.6)	45(80.4)		

表 2 Bmi-1和Mina53在大肠癌中的表达及其与临床病理因素的关系 *n*(%)

因素	*n*	Bmi-1		χ^2值	*P*值	Mina53		χ^2值	*P*值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
性别				0.050	0.942			0.000	0.983
男	30	24(80.0)	6(20.0)			22(73.3)	8(26.7)		
女	26	21(80.8)	5(19.2)			19(73.1)	7(26.9)		
年龄(岁)				0.113	0.737			2.276	0.131
<60	28	23(82.1)	5(17.9)			23(82.1)	5(17.9)		
≥60	28	22(78.6)	6(21.4)			18(64.3)	10(35.7)		
淋巴转移				4.773	0.029			5.738	0.017
有	24	23(95.8)	1(4.2)			22(91.7)	2(8.3)		
无	32	22(68.8)	10(31.2)			19(59.4)	13(40.6)		
分化程度				4.629	0.031			6.643	0.010
高+中	29	27(93.1)	2(6.9)			26(89.7)	3(10.3)		
低+黏液腺癌	27	18(66.7)	9(33.3)			15(55.6)	12(44.4)		
浆膜浸润				5.325	0.021			6.489	0.011
有	25	24(96.0)	1(4.0)			23(92.0)	2(8.0)		
无	31	21(67.7)	10(32.3)			18(58.1)	13(41.9)		

素过氧化物酶法(streptavidin peroxidase, SP)染色, Bmi-1抗体稀释浓度为1∶100, Mina53抗体稀释度为1∶50, DAB显色, 苏木素复染, 操作步骤严格按照说明书进行, 用已知的阳性组织作阳性对照, PBS液代替一抗作阴性对照.

1.2.2 评分: 参考张磊等[12]与Hong等[13]计分方法并做适当修改: Bmi-1以胞核和/或胞浆出现黄色颗粒为阳性, Mina53以胞核出现黄色颗粒为阳性, 随机选取5个高倍视野计数, 以阳性细胞数和着色强度综合判断. 阳性细胞数计分: 0%-5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; 着色强度计分: 无色0分, 淡黄色1分, 棕黄色2分, 黄褐色3分, 以上两项之积, 0-4分为阴性, ≥5分为阳性.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析, 统计方法采用χ^2检验及Spearman等级相关分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Bmi-1和Mina53在CRC组织及正常大肠组织中的表达 Bmi-1和Mina53阳性染色呈黄色颗粒, Bmi-1阳性主要在定位于胞核, 少数定位于胞浆(图1), Mina53阳性定位于胞核, 部分定位于核仁区(图2). Bmi-1在CRC组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为80.4%和35.7%; Mina53在CRC组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为73.2%和19.6%. 两种蛋白在CRC组织中的表达阳性率均高于癌旁正常组织, 两者的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达及其与临床病理因素的关系 Bmi-1和Mina53在CRC组织中的表达与患者的性别、年龄无关($P>0.05$), 而与肿瘤的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关($P<0.05$)(表2).

2.3 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC组织中表达相关性分析 Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达水平呈正相关($P<0.05$)(表3).

3 讨论

*Bmi-1*基因在人体位于第10号染色体短臂13

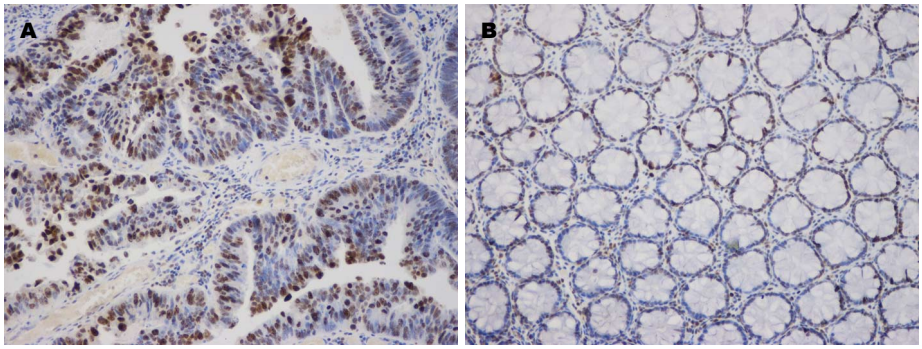


图 1　Bmi-1在大肠癌组织及正常大肠组织中的表达(SP × 200). A: Bmi-1在大肠癌组织中的阳性表达; B: Bmi-1在正常大肠组织中的阴性表达.

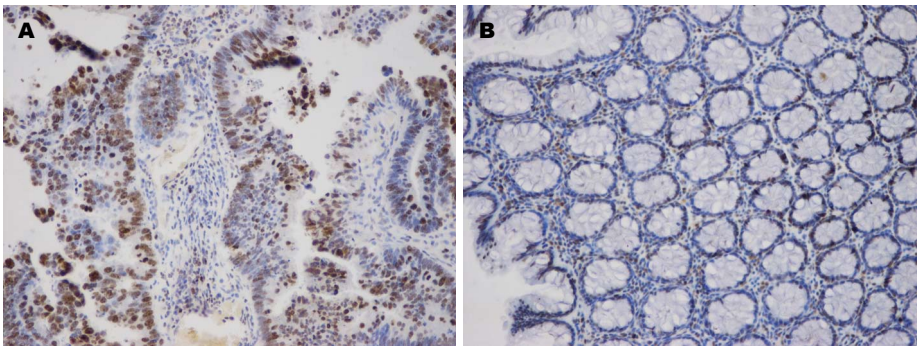


图 2　Mina53在大肠癌组织及正常大肠组织中的表达(SP × 200). A: Mina53在大肠癌组织中的阳性表达; B: Mina53在正常大肠组织中的阴性表达.

表 3　Bmi-1和Mina53蛋白在大肠癌组织中表达相关性分析

Mina53	Bmi-1		合计	*r*值	*P*值
	阳性	阴性			
阳性	36	5	41	0.296	0.020
阴性	9	6	15		
合计	45	11	56		

区, 含有保守螺旋-折转-螺旋-折转(helex-turn-helix-turn, H-T-H-T)DNA结合模体和位于N端的环指结构域(ring finger domain)[14,15]. H-T-H-T DNA结合模体对端粒酶活性及细胞永生化有决定意义, 而环指结构对细胞转化和肿瘤形成起重要作用[16]. Bmi-1主要通过抑制*INK4a-ARF*基因位点, 从而参与多种肿瘤的发生和发展[17], INK4a-ARF是一个常见的基因失活位点, 能够编码并负性调节p16INK4a和p14ARF两种抑癌蛋白[18]. 其中, p16INK4a通过抑制CyclinD-CDK-Rb-E2E通路来调控细胞周期并影响细胞增殖, p14ARF通过调节MDM2-P53通路调控细胞周期. 此外, Bmi-1可以与c-Myc协同作用引起细胞转化和肿瘤的形成[19-21]. 另外, 人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)作为Bmi-1的下游靶基因的产物, 可以影响端粒酶的活性使得细胞增殖速度增快[22]. 本研究发现*Bmi-1*基因在CRC组织中高表达, 而在正常组织中低表达, 差异具有统计学意义, 说明其在CRC的发生、发展中起重要作用. 姚尧等[23]采用实时荧光定量PCR法及免疫组织化学法分别检测发现Bmi-1 mRNA及蛋白在CRC中均高表达, 与本实验结果一致. 本研究还发现Bmi-1在CRC组织中的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关, 而与患者的性别、年龄无关, 提示Bmi-1蛋白高表达可能是判断患者预后不良的参考指标.

应用要点

本研究发现Bmi-1的表达与CRC的浸润深度、淋巴转移及分化程度有关, Mina53的表达与CRC的浸润深度、淋巴转移和分化程度有关. Bmi-1和Mina53蛋白在CRC中的表达水平呈正相关. 联合检测两者可能对CRC的诊断及恶性程度判断有重要意义, 并且为CRC的靶向治疗和预后判断提供指导意义.

名词解释

CyclinD-CDK4-Rb-E2F通路: 在正常的细胞周期中, CyclinD能够与细胞周期依赖蛋白激酶4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)结合激活CDK4的蛋白激酶活性, 被激活的CDK4可引起Rb蛋白磷酸化, 磷酸化的Rb蛋白受到上述调节能够释放转录因子E2F, 从而活化许多与DNA复制相关的限速酶, 因此细胞能够有充足的条件从G_1期进入S期.

据研究[24], *c-myc*是一种在细胞增殖分化的调控中起关键作用的原癌基因, 其通过特异性结合靶基因的E-box位点转录激活结构域激活下游靶基因, *Mina53*就是近年来新发现的受c-Myc直接调控的下游靶基因之一[25]. Mina53位于染色体3q12.1, 主要定位于细胞核, 部分蛋白定位于核仁区[26]. Mina53蛋白第128-271位氨基酸残基可形成一个β折叠结构, 研究发现该结构可能催化多种脱甲基化酶, 在介导组蛋白脱甲基化的过程中起重要作用[27]. 也有学者认为Mina53是通过Wnt/APC/β-catenin通路影响细胞生长发育的[28]. 另外, Mina53能够参与免疫调控抑制白介素(interleukin, IL)-4的表达使得免疫平衡由Th2倾斜向Th1, 从而影响人体免疫力及抗癌能力, 与多种肿瘤的预后相关[29]. Komiya等[30]研究显示Mina53高表达在62%肺癌患者的早期临床试验阶段即出现, Ogasawara等[31]发现Mina53在食管癌患者中有83%高表达, 表明其对细胞增殖有着重要作用. 本研究结果显示Mina53在CRC组织中的表达明显高于正常组织, 表明其在CRC的发生发展中起重要作用. 本研究还发现随着癌组织的浸润深度、淋巴转移、分化程度的增加, Mina53表达的阳性率逐渐升高, 而与患者的性别、年龄无相关性. Teye等[32]也发现Mina53在具有侵袭性和转移性的肿瘤中表达较强, 在分化程度不同的结肠癌中均高表达. 由此证实了Mina53在CRC的发生、发展中可能发挥重要作用, 在判定预后方面有一定的指导意义.

本研究结果显示Bmi-1和Mina53在CRC组织中的表达呈正相关, 推测Bmi-1和Mina53可能通过某种机制协同促进CRC的发生和发展, 其具体的作用机制目前尚不完全清楚, 且本研究应用免疫组织化学方法, 样本量少, 因此还有待进一步研究. 总之, Bmi-1和Mina53的高表达在CRC的发生发展中起重要作用, 联合检测两者可能对CRC的诊断及恶性程度判断有重要意义, 并且为CRC的靶向治疗和预后判断提供指导意义.

4 参考文献

1 赵丽中, 王宏磊. 大肠癌早期诊断研究进展. 中国肿瘤 2014; 23: 103-108

2 邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 397-402

3 王新颖, 姜泊. 大肠癌发病机制基础研究进展与展望. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 197-200

4 Mehlen P, Tauszig-Delamasure S. Dependence receptors and colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 1821-1829 [PMID: 25163468 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306704]

5 Rasool S, Rasool V, Naqvi T, Ganai BA, Shah BA. Genetic unraveling of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 5067-5082 [PMID: 24573608 DOI: 10.1007/s13277-014-1713-7]

6 Jiang L, Li J, Song L. Bmi-1, stem cells and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2009; 41: 527-534 [PMID: 19578716 DOI: 10.1093/abbs/gmp040]

7 Song W, Tao K, Li H, Jin C, Song Z, Li J, Shi H, Li X, Dang Z, Dou K. Bmi-1 is related to proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 1754-1760 [PMID: 20426791 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01577.x]

8 Joensuu K, Hagström J, Leidenius M, Haglund C, Andersson LC, Sariola H, Heikkilä P. Bmi-1, c-myc, and Snail expression in primary breast cancers and their metastases--elevated Bmi-1 expression in late breast cancer relapses. *Virchows Arch* 2011; 459: 31-39 [PMID: 21638011 DOI: 10.1007/s00428-011-1096-8]

9 Cordisco S, Maurelli R, Bondanza S, Stefanini M, Zambruno G, Guerra L, Dellambra E. Bmi-1 reduction plays a key role in physiological and premature aging of primary human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1048-1062 [PMID: 19907431 DOI: 10.1038/jid.2009.355]

10 Song LB, Zeng MS, Liao WT, Zhang L, Mo HY, Liu WL, Shao JY, Wu QL, Li MZ, Xia YF, Fu LW, Huang WL, Dimri GP, Band V, Zeng YX. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6225-6232 [PMID: 16778197 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0094]

11 Tsuneoka M, Nishimune Y, Ohta K, Teye K, Tanaka H, Soejima M, Iida H, Inokuchi T, Kimura H, Koda Y. Expression of Mina53, a product of a Myc target gene in mouse testis. *Int J Androl* 2006; 29: 323-330 [PMID: 16533354 DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00572.x]

12 张磊, 朱骏, 李汎, 周文策, 朱晓亮, 朱克祥, 李玉民. Bmi-1基因在肝癌中的表达及其临床意义. 中国现代医学杂志 2011; 20: 2380-2383

13 Hong J, Hu K, Yuan Y, Sang Y, Bu Q, Chen G, Yang L, Li B, Huang P, Chen D, Liang Y, Zhang R, Pan J, Zeng YX, Kang T. CHK1 targets spleen tyrosine kinase (L) for proteolysis in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 2165-2175 [PMID: 22585575 DOI: 10.1172/JCI61380]

14 Szabo AZ, Fong S, Yue L, Zhang K, Strachan LR, Scalapino K, Mancianti ML, Ghadially R. The CD44+ ALDH+ population of human keratinocytes is enriched for epidermal stem cells with long-term repopulating ability. *Stem Cells* 2013; 31: 786-799 [PMID: 23335266 DOI: 10.1002/stem.1329]

15 Haupt Y, Alexander WS, Barri G, Klinken SP, Adams JM. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu-myc transgenic mice.

Cell 1991; 65: 753-763 [PMID: 1904009 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90383-A]
16 Dhawan S, Tschen SI, Bhushan A. Bmi-1 regulates the Ink4a/Arf locus to control pancreatic beta-cell proliferation. *Genes Dev* 2009; 23: 906-911 [PMID: 19390085 DOI: 10.1101/gad.1742609]
17 Jacobs JJ, Scheijen B, Voncken JW, Kieboom K, Berns A, van Lohuizen M. Bmi-1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF. *Genes Dev* 1999; 13: 2678-2690 [PMID: 10541554 DOI: 10.1101/gad.13.20.2678]
18 Parry L, Young M, El Marjou F, Clarke AR. Evidence for a crucial role of paneth cells in mediating the intestinal response to injury. *Stem Cells* 2013; 31: 776-785 [PMID: 23335179 DOI: 10.1002/stem.1326]
19 Xie X, Ye Z, Yang D, Tao H. Effects of combined c-myc and Bmi-1 siRNAs on the growth and chemosensitivity of MG-63 osteosarcoma cells. *Mol Med Rep* 2013; 8: 168-172 [PMID: 23685757 DOI: 10.3892/mmr.2013.1484]
20 Renkonen S, Häyry V, Heikkilä P, Leivo I, Haglund C, Mäkitie AA, Hagström J. Stem cell-related proteins C-KIT, C-MYC and BMI-1 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma--do they have a role? *Virchows Arch* 2011; 458: 189-195 [PMID: 21113618 DOI: 10.1007/s00428-010-1010-9]
21 Liu Y, Yang Y, Xu H, Dong X. Implication of USP22 in the regulation of BMI-1, c-Myc, p16INK4a, p14ARF, and cyclin D2 expression in primary colorectal carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2010; 19: 194-200 [PMID: 21052002 DOI: 10.1097/PDM.0b013e3181e202f2]
22 Tátrai P, Szepesi Á, Matula Z, Szigeti A, Buchan G, Mádi A, Uher F, Német K. Combined introduction of Bmi-1 and hTERT immortalizes human adipose tissue-derived stromal cells with low risk of transformation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 422: 28-35 [PMID: 22554522 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.088]
23 姚尧, 李波, 胡志军, 刘文, 邹扬. Bmi-1在大肠癌组织中的表达及意义. 实用医学杂志 2009; 21: 3589-3591
24 Orian A, van Steensel B, Delrow J, Bussemaker HJ, Li L, Sawado T, Williams E, Loo LW, Cowley SM, Yost C, Pierce S, Edgar BA, Parkhurst SM, Eisenman RN. Genomic binding by the Drosophila Myc, Max, Mad/Mnt transcription factor network. *Genes Dev* 2003; 17: 1101-1114 [PMID: 12695332 DOI: 10.1101/gad.1066903]
25 Tsuneoka M, Koda Y, Soejima M, Teye K, Kimura H. A novel myc target gene, mina53, that is involved in cell proliferation. *J Biol Chem* 2002; 277: 35450-35459 [PMID: 12091391 DOI: 10.1074/jbc.M204458200]
26 Teye K, Arima N, Nakamura Y, Sakamoto K, Sueoka E, Kimura H, Tsuneoka M. Expression of Myc target gene mina53 in subtypes of human lymphoma. *Oncol Rep* 2007; 18: 841-848 [PMID: 17786344]
27 Nomura H, Uzawa K, Ishigami T, Kouzu Y, Koike H, Ogawara K, Siiba M, Bukawa H, Yokoe H, Kubosawa H, Tanzawa H. Clinical significance of gelsolin-like actin-capping protein expression in oral carcinogenesis: an immunohistochemical study of premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *BMC Cancer* 2008; 8: 39 [PMID: 18237446 DOI: 10.1186/1471-2407-8-39]
28 Kikuchi A, Yamamoto H. Tumor formation due to abnormalities in the beta-catenin-independent pathway of Wnt signaling. *Cancer Sci* 2008; 99: 202-208 [PMID: 18271916 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00675.x]
29 Okamoto M, Van Stry M, Chung L, Koyanagi M, Sun X, Suzuki Y, Ohara O, Kitamura H, Hijikata A, Kubo M, Bix M. Mina, an Il4 repressor, controls T helper type 2 bias. *Nat Immunol* 2009; 10: 872-879 [PMID: 19561615 DOI: 10.1038/ni.1747]
30 Komiya K, Sueoka-Aragane N, Sato A, Hisatomi T, Sakuragi T, Mitsuoka M, Sato T, Hayashi S, Izumi H, Tsuneoka M, Sueoka E. Mina53, a novel c-Myc target gene, is frequently expressed in lung cancers and exerts oncogenic property in NIH/3T3 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 465-473 [PMID: 19756735 DOI: 10.1007/s00432-009-0679-0]
31 Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H. Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 330-336 [PMID: 20070393 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00604.x]
32 Teye K, Tsuneoka M, Arima N, Koda Y, Nakamura Y, Ueta Y, Shirouzu K, Kimura H. Increased expression of a Myc target gene Mina53 in human colon cancer. *Am J Pathol* 2004; 164: 205-216 [PMID: 14695334 DOI: 10.1016/S0002- 9440(10)63111-2]

同行评价

本文具有一定的创新性，课题设计合理，数据真实可靠，研究内容重要，提供了充足的有意义的信息. 作者对该领域的研究进展也较为熟悉.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1426

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1426-1432
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

胃黏膜上皮内瘤变的研究进展

常琳琳, 张开光

背景资料
胃癌是一种全球高发的消化系恶性肿瘤, 一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程. 而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN).

常琳琳, 张开光, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001
常琳琳, 主要从事消化内科学的研究.
作者贡献分布: 本文综述由常琳琳完成; 张开光审校.
通讯作者: 张开光, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科. zhangkaiguang0097@163.com
电话: 0551-62283336
收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-01-26
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang

Lin-Lin Chang, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China
Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zhangkaiguang0097@163.com
Received: 2015-01-07 Revised: 2015-01-26
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract
Gastric carcinoma is one of the most common malignant tumors in the world, and the accurate diagnosis of precancerous lesions plays an important role in gastric cancer prevention. Intraepithelial neoplasia is a form of precancerous lesion of gastric cancer, and many efforts have been done to explore the relationship between gastric cancer and dysplasia. Recently, there has been much progress in the research of intraepithelial neoplasia, including genetic changes at the molecular level, the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), regular follow-up and endoscopic therapy. All of these will play an important role in clinical management of this condition. However, the etiological mechanism, influencing factors and malignant transformation of GIN are still unclear. Hence, further multi-center and long-term prospective studies are needed to solve these problems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraepithelial neoplasia; Molecular genetics; Follow-up; Treatment

Chang LL, Zhang KG. Progress in research of gastric intraepithelial neoplasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1426-1432 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1426

摘要
胃癌是一种全球高发的消化系恶性肿瘤, 早期胃癌的诊断是胃癌防治的要点. 而胃黏膜上皮内瘤变作为胃癌的癌前病变始终是国内外研究的焦点. 为了探索二者之间的关系, 近年来, 胃黏膜上皮内瘤变的相关领域、诸多方面都有较多研究进展, 包括分子遗传学水平相关基因、癌基因改变; 在临床处理方面的根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等, 这些都为今后的临床工作带来一定的指导意义. 但对胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍存在着很大疑问和未知领域, 这需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上皮内瘤变; 分子遗传学; 随访; 治疗

核心提示: 本文从分子遗传学水平相关基因、癌基因改变, 临床处理包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、定期随访、内镜治疗等方面, 系统综述了近年来胃黏膜上皮内瘤变的研究进展. 胃黏膜上皮内瘤变的产生、影响因素和怎样演变为胃癌仍需要进行大量多中心、较长期、前瞻性的设计研究.

常琳琳, 张开光. 胃黏膜上皮内瘤变的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1426-1432 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1426.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1426

0 引言

胃癌是一种全球高发的消化系恶性肿瘤, 最新统计[1]显示, 在过去10年里胃癌发病率呈总体下降趋势, 但其死亡率仍高居全球癌症第2位, 严重威胁人类的健康. 在我国, 胃癌发生率在癌症发生率中位居第2位, 我国因胃癌死亡人数占因恶性肿瘤死亡总人数的14.33%, 居第3位, 仅次于肺癌和肝癌[2]. 一般认为胃癌的发生发展是多基因、多因素、多阶段的动态演变过程, 1988年Correa[3]提出: "正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异性增生-胃癌(肠型)" 这一胃癌发生模式, 已受大多数学者认可. 异型增生作为公认的癌前病变早已成为国内外研究的热点, 2000年国际癌症研究机构出版的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肿瘤分类对胃肠道癌前病变和癌的诊断名称、定义以及标准作了一些新的规定, 首次将上皮内瘤变的定义引入消化系肿瘤中. 现就胃黏膜上皮内瘤变的研究现状及进展作简介综述.

1 胃黏膜上皮内瘤变的概念

上皮内瘤变是指胃黏膜上皮结构和细胞学上的异常. 结构异常表现为上皮细胞紊乱和细胞极性丧失; 细胞学异常表现为细胞核不规则、深染, 核质比例增高和核分裂活性增加等. WHO推荐将上皮内瘤变分为2级, 即低级别与高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN). 低级别上皮内瘤变是指上皮结构和细胞学异常局限于上皮的下半部, 相当于胃黏膜轻度和中度异型增生. 高级别上皮内瘤变则是指上皮结构和细胞学异常扩展至上皮的上半部乃至全层, 相当于重度异型增生和原位癌, 即胃黏膜细胞和组织结构明显异常, 形态学上接近癌组织. GIN由于其既可以发生在胃固有黏膜腺体上皮, 也可以发生在肠化生的腺体上皮, 故有胃型和肠型之分[4]. Vienna分类(修订案)中将过去在诊断中最易出现分歧的重度异型增生、原位癌甚至可疑浸润性癌、黏膜内癌均明确地归于高级别(或高度)上皮内瘤变, 并强调了各级病变的临床处理原则, 使之更贴近临床工作[5].

2 胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学改变

随着人们对胃癌癌前病变机制研究的不断加深, 胃黏膜上皮内瘤变的遗传分子生物学已经成为不容忽视的热点领域.

2.1 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI) DNA错配修复系统的功能降低或丧失, 主要表现为MSI[6]. MSI是指DNA错误复制而导致的肿瘤克隆性增殖. 自1993年在遗传性非息肉性大肠癌中发现微卫星不稳定性现象以来, 在多种恶性肿瘤包括胃癌中均检测到MSI的存在, 提示其在胃癌的发生发展过程中可能具有重要意义[7]. MSI在胃癌癌前病变组织中均有相当比例的存在, 杨永成等[8]对我国兰州地区64例胃癌及胃异型增生患者进行MSI水平检测, 结果显示MSI表达阳性率结果分别为65.1%及28.6%, 且二者有显著性差异($P<0.05$). 庞瑾昱等[9]对胃癌及HGIN组织的微卫星不稳定性研究中发现, HGIN组织中的MSI总发生率为28%, 基本与杨永成等[8]的研究结果一致. 我们推测在癌前病变阶段已出现基因的不稳定性现象, MSI可能是胃黏膜上皮内瘤变演进的机制之一, 是胃癌多步骤发生发展过程中的早期分子事件.

2.2 DNA甲基化 DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmts)的作用下, 形成5-甲基胞嘧啶[10]. 有学者研究发现MSI在胃癌中的发生率为15%-20%, 其可能的机制为*hMLH1*甲基化[11,12]. 胃癌中不仅存在很多癌相关基因的甲基化现象, 而且在胃癌的各个阶段都能检测到DNA甲基化的存在[13]. Zou等[14]对57例诊断为肠化、不典型增生、早期

研发前沿

胃黏膜上皮内瘤变的分子遗传学领域, 临床处理方面包括根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、定期随访和内镜治疗等方面取得了一定的进展, 但其产生、影响因素及与胃癌的关系仍是国内外研究的热点、难点.

相关报道
Nishida等报道LGIN发展为胃癌的发生率为10%, 而大部分HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌. 对于临床处理胃黏膜上皮内瘤变方面, 我们需综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 选取合理治疗方案, 不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时可考虑积极内镜下治疗或手术干预.

胃癌患者进行*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*及*RASSF1A*基因甲基化水平检测, 结果显示在*p16*、*Runx3*、*MGMT*、*DAPK*基因中, 随着胃癌癌前病变的进展, 此4种基因的甲基化水平逐渐提高. 推测该4种基因的甲基化在胃癌的发生发展及癌前病变演进中扮演重要角色. Wen等[15]发现在胃癌患者中存在*GATA-4*与*GATA-5*的异常高频率甲基化(53.8%和61.3%), 50%的不典型增生患者的胃黏膜标本中同样可观察到该两种基因的表观遗传失活现象, 对照来看, 在正常胃黏膜活组织中, *GATA-4*与*GATA-5*甲基化水平仅为12.5%、7.7%. 提示*GATA*甲基化是胃黏膜病变过程中的早期高频事件, 可能对胃癌高危人群的早期筛查标志物指明新的方向.

2.3 *p53*基因 *p53*基因作为重要的肿瘤抑制基因调控着胃癌细胞的增殖分化. 彭文新等[16]研究*p53*在正常胃黏膜不表达, 在胃上皮异型增生表达11.1%, 胃癌表达阳性率56.5%. 吴东寒等[17]运用免疫组织化学检测肠化、中重度不典型增生、胃癌患者胃黏膜组织中*p53*的表达情况中发现P53蛋白在正常胃黏膜、肠化上皮无表达, 而在异型增生中有低表达, 且主要是在重度不典型增生中出现(阳性率14.3%), 在胃癌中的表达明显增高(阳性率47.8%), 组间比较差异均有统计学意义(P<0.01). 国外学者同样发现高级别上皮内瘤变及早期胃癌患者中均存在*p53*基因突变, 且随着胃癌前病变的演进, *p53*表达率呈依次上升趋势[18]. 董平等[19]在对胃癌与GIN差异基因表达谱的研究中发现, P53信号通路参与所筛选的185个基因的差异表达, 这提示P53蛋白的异常表达与胃癌的发生发展密切相关.

胃黏膜上皮内瘤变的发生还可有其他方面的分子生物学的改变, 包括端粒酶减少、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)异常表达等. 可以考虑将高频突变基因位点、异常活化癌基因、突变失活抑癌基因作为早期检测指标和新的治疗靶点, 为及早发现和摆脱胃癌的阴霾提供新的方向.

3 胃黏膜上皮内瘤变的临床处理

3.1 根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 理论上认为, 90%以上的慢性胃炎有*H. pylori*感染[20]. 但并非所有*H. pylori*感染者都产生胃的病变, 他可因*H. pylori*菌株不同或宿主的免疫状态不同而异[21]. *H. pylori*感染可引起胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡失衡、调控基因异常、诱导氧化应激, 参与胃癌前病变的发生发展. 流行病学研究[22]显示, *H. pylori*感染是胃癌发生的高危因素. 研究[23]显示, *H. pylori*感染患者发展为胃癌的风险高于非*H. pylori*感染患者的2-6倍. Yoshida等[24]在对4655位健康人群的研究中发现, *H. pylori*抗体阳性的感染者中存在高水平的胃蛋白酶原, 并提出*H. pylori*感染是发展为胃癌的高危因素. 国内学者[25]研究显示, 在慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠化生、异性增生的发展过程中, *H. pylori*的感染率逐渐增高. Sun[26]等在对80例LGIN患者予以正规抗*H. pylori*治疗后, 复查病理发现: 45例患者上皮内瘤变病灶随炎症的消失而消退. 这些似乎证实了*H. pylori*与上皮内瘤变演进之间存在一定程度的关系. 但由于胃癌发病的多因素性, *H. pylori*感染仅仅是胃癌发生发展的必要不充分致病因素[27]. 根除*H. pylori*可以降低高危人群的胃癌发生率, 并不意味着完全消除胃癌的风险. Fukase等[28]在为期3年的观察研究中发现, 对进行内镜治疗术后早癌患者预防性根除*H. pylori*可使异时性胃癌的发生减少1/3(OR = 0.353), 并推荐对胃癌前病变及早癌患者在内镜治疗术后实施根除*H. pylori*的正规治疗. 但与之截然相反的研究结果也多有报道, 即根除*H. pylori*对ER术后患者异时性胃癌的发生率并没有太大影响[29,30]. 推测*H. pylori*的地区流行性差异、研究的样本量大小、样本的不同观察随访时间都可能导致结果的不一致性. 综上考虑, *H. pylori*的根除是否延缓GIN最终发展为胃癌仍没有明确定论, 对ER术后患者行根除*H. pylori*治疗的临床价值仍需进一步大量样本探究和考证. 然而, 不可否认的是, 成功根除*H. pylori*可改善胃黏膜组织学, 这对降低胃癌发生的危险性是有所裨益的.

3.2 定期随访 一般认为, LGIN相对于HGIN而言, 最终发展为胃癌是相对缓慢的自然进程. 国内有随访资料显示, 低级别上皮内瘤变消退率38%-40%, 持续存在19%-28%, 进展成高级别上皮内瘤变0%-15%[31]. 荷兰一项对胃癌前病变患者的大规模队列研究结果提示, 轻中度异性增生和重度异型增生的胃癌年发病

率为0.6%和6%[32]. Nishida等[33]对LGIN患者的长期随访研究提示LGIN发展为胃癌的发生率为10.00%. 李媛[34]对低级别异型增生患者进行随访发现, 75%病变退缩, 11.80%保持不变, 2.90%进展为高级别上皮内瘤变, 10.30%进展为癌. 吴蓓等[35]在对346例经内镜和病理诊断为LGIN患者进行1-10年的连续内镜的随访研究中发现: 随访的346例LGIN患者中, 轻度消失率和癌变率分别为78.70%、0.45%; 轻-中度的消失率和癌变率分别是60.50%、10.50%; 中度的消失率和癌变率分别是51.00%, 14.30% (P<0.05). 因此, 我们提倡对于LGIN患者可长期随访. 但由于LGIN至HGIN是一个复杂的过程, 目前并没有指南指导患者的随访及治疗. 国内有学者推荐[36]: 第1年对LGIN患者可每隔2-3 mo随访1次, 2次阴性后可间隔6 mo随访1次. 但对于LGIN患者随访过程中的病理消退是否为假阴性需要引起我们的关注. 朱燕华等[37]研究发现, LGIN组随访结果为不变的患者中, 12.70%在后续随访中再次检出LGIN, 即随访过程中的病理消退为假阴性. 活检组织小、取材偏差、定位不准、病理医师诊断标准差异都可能导致假阴性结果. 困扰如此, 我们更倾向于推荐的随访策略: 对于初次活检病理诊断为LIN的患者, 建议于1-2 wk内复查胃镜, 重取活检行病理检查. 发现LIN 3 mo以内患者应复查病理. 若复查病理仍为LIN, 可继续观察, 6 mo后于相同位置取活检行胃镜复查, 以观察病变发展, 若LIN持续存在, 时间超过1年, 可行内镜下干预治疗[38]. 范月娟等[39]研究发现胃黏膜上皮内瘤变临床多见于老年人, 并以胃窦、胃角常见. Won等[40]研究发现: 上皮内瘤变患者病灶>15 mm、有凹陷性病变发生病变进展的几率分别为≤15 mm、无凹陷性病变者的2.7倍和2.8倍. 与此结论类似的, 肖强等[41]在研究胃黏膜低级别上皮内瘤变的自然转归中提出: 年龄>45岁, 病变发生于贲门, 病变>15 mm、有凹陷性病变、伴有不典型增生性肠化、*H. pylori*-cagA阳性均为GIN转归为胃癌的高危因素. 因此我们在随访此类患者时, 应综合分析患者的临床、胃镜特点和病理资料, 而不能盲目地实施定期随访或反复活检, 必要时考虑采取内镜下治疗.

3.3 内镜干预或手术治疗 有研究发现, 一旦活组织样本检测出发展为HGIN, 他们中的90%最终在ER术后被诊断为胃癌[42]. 基于HGIN潜在的高度恶变性, 一般提倡HGIN患者早期进行内镜干预或外科治疗. 伴随着各种特色内镜技术日新月异发展, 内镜下治疗以其创伤小、并发症少且能达到与外科治疗效果的优势成为癌前病变的新兴治疗方法. 主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD). 目前多位学者接受ESD的适应症中包括[43]: 癌前病变直径<2 cm的病灶采用EMR, 直径>2 cm的病灶推荐ESD治疗. ESD可用于治疗大块胃黏膜病变, 并能够提供精确的病理诊断而且病变的复发率低[44]. 有研究[45]发现, 相较于ESD相对精确的大块组织病理诊断, 胃镜下胃黏膜活检的病理诊断与其符合率仅为49%. 汪锋等[46]研究发现诊断为胃浸润癌(包括早期胃癌71例)的病例术前电子胃镜活检病理诊断为LGIN与HGIN的比例分别为7.4%(7/94)及68.1%(64/94). 日本学者报道的468例胃非浸润癌的术前活检与ESD术后病理的对比研究中, 术前活检的低估率为44%, ESD治疗前后病理诊断一致率为56%[47]. Choi等[48]研究发现, 对胃镜活检LGIN者实施内镜下切除术, 术后分别有11.8%的患者诊断为胃癌. 另外, 国外一项397例胃黏膜上皮瘤患者ESD术后病理与术前活检病理的对比研究显示, ESD治疗前后病理诊断的一致率为59.9%, 术后病理程度加重占28.7%, 术后病理程度减轻占4.3%, 7.1%术后病理为炎性组[49]. 由此, 基于考虑提高早期胃癌的检出率及改善患者预后, 对于胃镜下病理诊断为上皮内瘤变, 无论为LGIN或HGIN的癌前病变上的患者, 均可考虑接受ESD治疗. 另有报道[33]显示大部分HGIN患者并存有早癌或进展期胃癌. 因此, 对HGIN患者, 在行进一步治疗之前, 可先考虑应用多种内镜技术, 如共聚焦显微内镜、超声内镜等来判断病灶深度从而选择更为合适的治疗方法: EMR或ESD或是外科手术. 对于肿块病灶较大、较深或超声内镜CT证实病灶深, 有外周可疑淋巴结情况下, 则不宜行内镜下治疗, 而应考虑外科手术. 对于ER术后的后期随访, 有学者[50]提出: 在ER术后的第1年, 推荐患者进行每6 mo的定期内镜监测以侦查可能同期存在而漏诊的浸润性病灶, 在ER术后接下来的至少5年内, 则应持续进行每年的定期监

■创新盘点

国内外对于胃黏膜上皮内瘤变的临床处理方面, 包括根除*H. pylori*的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性尚缺乏统一意见. 本文就近年来国内外相关研究进行了综述, 对临床诊疗有一定的参考价值, 为下一步的相关研究提供了一定的方向.

应用要点
本文从胃黏膜上皮内瘤变的发生所涉及的分子遗传学领域及临床处理方面的根除*H. pylori*、定期随访和内镜治疗等方面作一综述. 相信对胃癌前病变及胃癌的早期发现、早期干预临床防治及改善胃癌预后带来一定的帮助.

测. 在确定ER术后的内镜监测持续时间时, 应结合评估异时性胃癌的发生风险进一步确定. Kobayashi等[51]发现异时性胃癌的发生率将在ER术后的第10年达到相对平稳期, 其风险在十年后不再持续上升, 推测异时性胃癌的发生发展具有相对自限性, 但此定论仍需进一步的验证.

4 结论

GIN在胃癌的发生发展中起重要作用, 是胃黏膜癌变过程中的重要环节. 针对GIN的分子遗传学研究正逐层深入, 这为应用分子生物学、分子病理学、定量分析等新技术, 从微观水平及早发现GIN, 提高早期胃癌的检出率, 改善胃癌预后指明新的方向. 而如何选择合理最佳的临床处理方式: 根除*H. pylori*的价值、定期随访的安全性、内镜干预的可靠性、手术治疗的可行性还需继续探究, 以使胃黏膜上皮内瘤变的治疗方案不断规范与完善. 除此之外, 我们发现对于GIN的多方位研究还存在一些空缺, 如针对胃多发部位的上皮内瘤变的治疗方案选择, 目前的研究资料还相对较少; LGIN病变一般经过多久时间会发展至癌, "发展"为癌或仅仅是因活检定位失准造成的漏诊, 还需更为详实的临床资料统计; 另外, 还应开展对异时性胃癌的风险评估及ER术后患者合理选择随访时间的大样本研究. 相信高质量的循证医学证据将在不久的将来为GIN的研究带来新的曙光.

5 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
2 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.12.04]
3 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
4 吕宾. 胃上皮内瘤变的演变和逆转治疗. 胃肠病学 2011; 16: 577-579
5 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106]
6 Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680 [PMID: 17942460 DOI: 10.1093/carcin/bym228]
7 Rugge M, Bersani G, Bertorelle R, Pennelli G, Russo VM, Farinati F, Bartolini D, Cassaro M, Alvisi V. Microsatellite instability and gastric non-invasive neoplasia in a high risk population in Cesena, Italy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 805-810 [PMID: 16049280 DOI: 10.1136/jcp.2004.025676]
8 杨永成, 周永宁, 罗冲, 郭娴, 陈静, 王学红, 芦永福. 兰州胃癌及异型增生组织微卫星不稳定性的检测. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1517-1521
9 庞瑾昱, 杨宣琴, 李丽, 王全红. 胃癌及高级别上皮内瘤变组织的微卫星不稳定性的研究. 山西医科大学学报 2008; 39: 607-610
10 Cheng X, Blumenthal RM. Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective. *Structure* 2008; 16: 341-350 [PMID: 18334209 DOI: 10.1016/j.str.2008.01.004]
11 Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R. Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 2008; 25: 274-287 [PMID: 19013893 DOI: 10.1053/j.semdp.2008.07.004]
12 Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/x00439-009-0722-x]
13 Lu XX, Yu JL, Ying LS, Han J, Wang S, Yu QM, Wang XB, Fang XH, Ling ZQ. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinoma progression. *Cancer* 2012; 118: 5507-5517 [PMID: 22576578 DOI: 10.1002/cncr.27604]
14 Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, Chen M, Cao J, Liu WJ. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions. *Hum Pathol* 2009; 40: 1534-1542 [PMID: 19695681 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.029]
15 Wen XZ, Akiyama Y, Pan KF, Liu ZJ, Lu ZM, Zhou J, Gu LK, Dong CX, Zhu BD, Ji JF, You WC, Deng DJ. Methylation of GATA-4 and GATA-5 and development of sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1201-1208 [PMID: 20222162]
16 彭文新, 雷凤生. 胃癌中p53、pTEN与VEGF蛋白表达意义. 中国医药指南 2013; 11: 211-212
17 吴冬寒, 张学娟, 吴冬冰. 胃癌病变中p53和增殖细胞核抗原的表达及其与预后的关系. 重庆医学 2013; 42: 3105-3109
18 Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, Bencivenga M, Pecori S, Luchini C, Neves D, Turri G, Vicentini C, Montagna L, Tomezzoli A, Tortora G, Chilosi M, De Manzoni G, Scarpa A. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer* 2014; 17: 442-449 [PMID: 24272205 DOI: 10.1007/s10120-013-0315-1]
19 董平, 吴文广, 丁琦晨, 杨佳华, 毕建威, 刘颖斌. 胃癌与上皮内瘤变差异基因表达谱的研究. 中华实验外科杂志 2012; 29: 2183-2184
20 张丽颖, 李振华, 李保双, 蔡毅东, 唐旭东. 13C尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 177-181

21 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
22 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179 [PMID: 9609753]
23 Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379 [PMID: 10483994 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x]
24 Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457 [PMID: 24009139 DOI: 10.1002/ijc.28470]
25 李红霞. HP感染与胃癌和癌前病变中P53蛋白表达关系. 中国社区医师(医学专业) 2012; 14: 275-276
26 Sun SB, Chen ZT, Zheng D, Huang ML, Xu D, Zhang H, Wang P, Wu J. Clinical pathology and recent follow-up study on gastric intraepithelial neoplasia and gastric mucosal lesions. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1597-1601 [PMID: 24627924]
27 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone R, Sollanor J, 钱本余. 胃癌预防亚太地区共识指南. 胃肠病学 2008; 13: 231-240
28 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397 [PMID: 18675689 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9]
29 Kato M, Nishida T, Yamamoto K, Hayashi S, Kitamura S, Yabuta T, Yoshio T, Nakamura T, Komori M, Kawai N, Nishihara A, Nakanishi F, Nakahara M, Ogiyama H, Kinoshita K, Yamada T, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62: 1425-1432 [PMID: 22914298 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301647]
30 Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 39-46 [PMID: 22018552 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.030]
31 袁文棋, 王磊, 王献华. 胃上皮内瘤变临床病理研究进展. 中国煤炭工业医学杂志 2004; 7: 490-491
32 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]
33 Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 93-99 [PMID: 22180842 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.93]
34 李媛. 胃黏膜不典型增生性肠化及异型增生: 形态学和分子生物学研究. 北京: 北京协和医学院, 2012
35 吴蓓, 令狐恩强, 杨杰, 卜保国. 胃黏膜低级别上皮内瘤变的转归. 军医进修学院学报 2011; 32: 598-600
36 胡月亮, 吴云林, 李晨, 朱燕华, 孙萍胡, 吴巍, 郭滟, 蔚青, 程时丹. 胃黏膜低级别上皮内瘤变中胃癌检漏的研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 13-16
37 朱燕华, 吴云林, 吴巍, 胡月亮, 李晨, 程时丹, 郭滟, 蔚青, 胡伟国. 胃黏膜上皮内瘤变370例转归及胃癌筛查的研究. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 18-24
38 王宇菲, 张波, 令狐恩强, 卢忠生, 王向东, 杜红, 朱静, 孟江云. 从胃低级别上皮内瘤变切除标本看此类患者的处置原则. 中华腔镜外科杂志 2013; 6: 410-414
39 范月娟, 吴爱荣, 许春芳. 胃黏膜低高级上皮内瘤变的临床特征分析. 医学理论与实践 2014; 27: 2390-2392
40 Won CS, Cho MY, Kim HS, Kim HJ, Suk KT, Kim MY, Kim JW, Baik SK, Kwon SO. Upgrade of Lesions Initially Diagnosed as Low-Grade Gastric Dysplasia upon Forceps Biopsy Following Endoscopic Resection. *Gut Liver* 2011; 5: 187-193 [PMID: 21814599 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.187]
41 肖强, 宋育林. 胃粘膜低级别上皮内瘤变随访研究. 中华疾病控制杂志 2014; 18: 147-150
42 Jung MK, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI. Endoscopic characteristics of gastric adenomas suggesting carcinomatous transformation. *Surg Endosc* 2008; 22: 2705-2711 [PMID: 18401651 DOI: 10.1007/s00464-008-9875-2]
43 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价. 中国实用外科杂志 2011; 31: 656-659
44 Kume K. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Current and original devices. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 21-31 [PMID: 21160647 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.21]
45 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]
46 汪锋, 宋晓燕, 贺慧杰, 武慧, 张帆, 郭彦. 电子胃镜活检病理诊断伴幽门螺杆菌感染的胃黏膜上皮内瘤

名词解释

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD): 是在内镜黏膜下切除(endoscopic mucosal resection, EMR)基础上发展而来的新技术, 治疗主要针对早期消化道癌和癌前病变. 方法是在内镜黏膜下注射基础上利用几种特殊的高频电刀将病变所在黏膜剥离而达到治疗目的的内镜下操作技术. 通过ESD可完整地切除病变, 达到根治消化系肿瘤的效果.

同行评价

本文对胃癌的主要癌前病变胃黏膜上皮内瘤变进行全面综述，对胃癌的临床防治具有一定意义.

变的分析. 中国实验诊断学 2014; 18: 380-383

47 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]

48 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]

49 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.x]

50 Nishida T, Tsujii M, Kato M, Hayashi Y, Akasaka T, Iijima H, Takehara T. Endoscopic surveillance strategy after endoscopic resection for early gastric cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 100-106 [PMID: 24891981 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.100]

51 Kobayashi M, Narisawa R, Sato Y, Takeuchi M, Aoyagi Y. Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2010; 22: 169-173 [PMID: 20642604 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00987.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1433

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1433-1439
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

Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展

孙 蓓, 李用国, 兰英华

孙蓓, 李用国, 兰英华, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染一科 黑龙江省哈尔滨市 150001
孙蓓, 医师, 在读硕士, 主要从事Fibroscan在临床中的应用研究.
作者贡献分布: 本文由孙蓓查阅文献并总结撰写; 李用国与兰英华批阅修改并审校.
通讯作者: 兰英华, 教授, 主任医师, 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感染一科. lan_yinghua@163.com
电话: 0451-85555096
收稿日期: 2014-12-29 修回日期: 2015-01-22
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease

Bei Sun, Yong-Guo Li, Ying-Hua Lan

Bei Sun, Yong-Guo Li, Ying-Hua Lan, First Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Ying-Hua Lan, Professor, Chief Physician, First Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lan_yinghua@163.com
Received: 2014-12-29 Revised: 2015-01-22
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

Liver biopsy is still the golden standard in the diagnosis of chronic liver diseases, but it is invasive, which limits its application. Therefore, the search for a reliable noninvasive diagnostic method has attracted more and more attention. Since Fibroscan (FS) was launched in 2003, scholars have paid more attention to this modality, because it is non-invasive, painless, rapid and objective. In this paper, we will review the value of FS in the diagnosis and treatment of chronic liver disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fibroscan; Transient elastography; Chronic liver disease; Noninvasive diagnosis

Sun B, Li YG, Lan YH. Fibroscan for diagnosis and treatment of chronic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1433-1439 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1433.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1433

摘要

肝活检一直是诊断慢性肝病的金标准, 但是其为有创性检查等限制其应用. 因此寻求一种可靠的无创诊断方法受到越来越多的关注. 2003年瞬时弹性成像(Fibroscan, FS)问世以来, 由于其具有无创、无痛、快速、客观等优点成为学者们研究的热点. 本文就FS对慢性肝病的诊治进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Fibroscan; 瞬时弹性成像; 慢性肝病; 无创诊断

核心提示: 目前, 瞬时弹性成像(Fibroscan, FS)不仅可以用于无创诊断肝纤维化, 还可用于监测肝脏疾病的发展, 也可用于评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效. 但是, FS还受到很多因素的影响. 因此, 准确诊断肝脏疾病的进展程度, 应与其他无创性诊断方法联合应用. 相信随着科学技术的发

背景资料
肝活组织检查因其有创性和样本误差, 使其临床应用受限, 近年来无创诊断与评价肝纤维化成为研究热点之一. 瞬时弹性成像(Fibroscan, FS)是建立在超声诊断基础上的无创检查, 由于其具有无创、无痛、操作简便、重复性好等优点, 还可以同时测量肝脏脂肪变的程度, 在肝病的无创性诊断中发挥了极其重要的作用.

同行评议者
傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

研发前沿
目前, FS作为一种无创性诊断方法成为研究热点, 广泛应用于肝纤维化及脂肪肝的诊断, 还可以预测肝硬化相关并发症和肝细胞癌的存在, 但FS自身的局限性也限制了其在某些情况下的应用, 因此影响FS的准确性的因素亟待解决.

展, FS在诊断肝病的应用上有着更好的前景.

孙蓓, 李用国, 兰英华. Fibroscan在慢性肝病诊治中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1433-1439 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1433.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1433

0 引言

肝脏疾病是危及人类健康和生命的常见病和多发病. 肝纤维化是不同原因肝脏疾病向肝硬化发展的必经阶段; 是肝脏细胞外基质的形成和降解的平衡失调, 导致肝内纤维结缔组织异常沉积的病理过程, 是组织损伤修复反应, 是一个慢性进展过程. 有研究[1-3]显示, 如果及时去除致病因素, 可使肝纤维化甚至部分早期肝硬化发生逆转[4]. 因此在疾病早期进行干预, 避免发生肝硬化、肝癌, 是降低肝病病死率的重要因素.

目前, 临床诊断肝纤维化、肝硬化方法众多, 包括临床症状、血清学方法、彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnatic resonance imaging, MRI)等; 但都不能完全反映肝脏疾病进展程度; 肝活检一直被认为是诊断肝纤维化的金标准[5], 但是因其为有创性检查、费用昂贵、取材有限、短时间内难以反复穿刺导致其在临床中难以广泛开展[6-10]. 近年来, 瞬时弹性成像对慢性肝炎的肝纤维化、肝硬化的无创性诊断成为热点, 现就瞬时弹性成像(Fibroscan, FS)在慢性肝病诊治的临床应用进行综述如下.

1 FS的原理与方法

FS系统-是一项近年来建立在超声诊断基础上的临床评估肝脏疾病严重程度的新技术. 具有无创、无痛、快速、客观、简便、可重复性的特点[11]. FS由3个部分组成: 能产生超声波并作为超声波接收器的换能器; 位于换能器上发出低频振动波的振动器; 可以记录数据的软件程序[12]. 其基本原理为通过振动器向组织发出低频、低振幅的振动, 产生弹性剪切波, 并测定其传播的速度, 经过数据处理, 进而得到组织的弹性数值, 用kPa表示. 剪切波的速度与组织硬度直接相关, 组织硬度越大, 传播速度越快[13,14]. 具体操作方法为: 患者仰卧, 右手放在头后部, 尽最大可能暴露肝右叶区肋间隙. 将探头涂耦合剂后垂直置于肋间隙作透声窗. 每例患者测10个点. 取中位数作最终测定值[15,16].

2 FS对肝脏疾病诊治的临床应用

2.1 FS对肝纤维化诊断的临床应用 法国学者Sandrin等[13]首次通过瞬时弹性成像系统对106例慢性丙型肝炎患者肝硬度值进行测定, 研究结果显示, FS测量肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)可重复性好, 不依赖于操作者而改变结果, 且LSM与纤维化分级相关(偏相关系数r = 0.71, P<0.0001). LSM值越大, 肝纤维化或肝硬化越严重[17], 认为FS是一种无创的定量诊断肝纤维化的方法.

学者们对FS评估肝纤维化程度的准确性方面做了大量的研究, 但大都集中在慢性丙型肝炎方面[18]. Ziol等[17]通过瞬时弹性成像对327位慢性丙型肝炎患者进行研究, 发现FS诊断F≥2、F≥3和F = 4的ROC曲线下面积分别为0.79、0.91和0.97, 最佳临界值分别为8.7 kPa、9.6 kPa和14.5 kPa, 且灵敏度及特异度也较高. 有法国学者[19]通过对711例慢性肝病的患者研究证实, LSM值与肝纤维化分级有很大相关性(r = 0.73, P<0.0001), FS诊断F≥2、F≥3和F = 4的ROC曲线下面积分别为0.80、0.90和0.96, 说明FS诊断严重肝纤维化(F≥3)和肝硬化(F = 4)的准确性较高.

近年来, FS诊断慢性乙型肝炎肝纤维化也逐渐增多. 有学者认为FS用于诊断乙型肝炎的肝纤维化价值同慢性丙型肝炎, Marcellin等[20]在对欧洲多中心的173例慢性乙型肝炎患者进行FS和肝活检的研究中发现, FS诊断F≥2的曲线下面积为0.81(95%CI: 0.73-0.86); F≥3的曲线下面积为0.93(95%CI: 0.88-0.96); F = 4的ROC曲线下面积为0.93(95%CI: 0.82-0.98), 敏感性与特异性之和最大值时, F≥2和F = 4的最佳临界值分别为7.2 kPa和11.0 kPa, 说明FS可以可靠地估测慢性乙型肝炎的肝纤维化分级. Chon等[21]对多中心2772例慢性乙型肝炎患者进行系统的回顾性分析, 发现FS可以较好的评估慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度, 特别是对于代偿期的肝硬化患者(F = 4).

然而也有学者认为在诊断慢性乙型肝炎

后肝硬化时, 其准确性要较慢性丙型肝炎低. 为了阐述这一说法, Verveer等[22]学者在慢性乙型肝炎和丙型肝炎的患者中将瞬时弹性成像(transient elastrography, TE)与肝活检组织学检查进行比较, 发现在纤维化F≤2时, (由于炎症可以使TE值增高)其TE值并不是最佳值; 他们也发现在F≥3时, TE在慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎几乎相同. 这些研究表明, 对于不同的纤维化阶段的TE截断值需要根据不同的病原学而定. 而且LSM值必须考虑到肝脏炎症的存在. 有意思的是, 在慢性乙型和丙型肝炎的横断面分析, Cardoso等[23]学者发现TE值可以准确预测纤维化的存在与否, 并且还可以预测显著纤维化与肝硬化, 而且在他们的分析中发现, 通过调整谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平没有提高TE截断值的评估肝纤维化的准确性.

2.2 FS可以监测疾病进展 FS除了可以评估肝纤维化程度外, 还可以用来预测肝硬化及其并发症的发生. 一项来自Kim等[24]对128例慢性乙型肝炎患者的前瞻性研究中, 在应用抗病毒药物前, 做FS和肝穿刺活检检查, 平均随访27.8(12.6-61.6) mo, 肝硬度值>19 kPa发生肝脏不良事件明显高于其对照组. 得出肝硬度值可以作为一个有用的预测发生乙型肝炎相关不良事件的因素.

FS还可以预测食管静脉曲张, Saad等[25]将32例丙型肝炎后肝硬化患者分为3组(一组: 肝硬化无食管静脉曲张; 二组: 肝硬化轻度食管静脉曲张; 三组: 肝硬化重度食管静脉曲张). 结果显示LSM值二组和三组的患者高于一组. 其敏感性和特异性分别为95.0%和67.0%. 而三组患者LSM值高于二组患者LSM值, 其临界值为38.2 kPa, 敏感性和特异性分别为100.0%和77.3%. 得出LSM值可以预测肝纤维化患者的食管静脉曲张程度, 而且比其他(血小板数值/脾脏大小)无创性诊断方法有着更高的诊断价值. 也有报道表明LSM值预测食管静脉曲张与显著食管静脉曲张程度的准确性稍差, 在不同的静脉曲张程度差别无统计学意义[26].

有肝纤维化和/或肝硬化的患者可进展为肝细胞癌. FS的另一项应用则是可以预测肝癌的发生的风险. 一项来自香港的研究[27], 对528例慢性肝炎乙型e抗原阴性的患者进行平均随访35 mo, 7例进展为肝细胞癌, LSM值≥10 kPa的患者肝细胞癌的累积发生率较LSM值<10 kPa高(9% *vs* 0%, P<0.001). 肝病相关的病死率也同样与LSM值有关. 通过多元回归分析证实LSM值是肝细胞癌发生风险和肝病相关死亡率重要的预测因素.

2.3 FS评估抗病毒疗效的价值 Enomoto等[28]报道了20例经过恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者, 在接受12 mo的抗病毒治疗后, LSM中位数值显著降低, 由11.2(7.0-15.2) kPa变为7.8(5.1-11.9) kPa. 其他可以提示肝纤维化指标三型前胶原肽(type Ⅲ procollagen, PⅢNP)也相应下降. 研究[28]表明, 在接受恩替卡韦抗病毒治疗的慢性乙型肝炎的患者中, LSM值对监测肝纤维化的减低起着重要的作用.

3 FS在评估肝脏脂肪定量中的应用

FS的另一项重要应用便是定量评估脂肪肝. 一项对153例患者的研究[29]中显示, FS的受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)与脂肪变的百分比和脂肪变的程度有很大相关性, 在显著脂肪变的患者的CAP高于几乎无脂肪变的患者[317(IQR 284-339) dB/m *vs* 250(227-279) dB/m; P<0.0005], 其受试者工作特征曲线下面积(area under ROC curve, AUROC)为0.81(95%CI: 0.74-0.88). 在截断值为283 dB/m时, CAP的灵敏度和特异度分别为87%、64%. 法国有学者[30]研究慢性肝病的脂肪变的情况, 对符合纳入标准的130例慢性肝病的患者进行经皮肝穿刺活检、血液学检查、肝硬度值和CAP检查, 结果其CAP、SteatoTest、FLI的S1的AUROC分别为0.84、0.72、0.72; S2的AUROC分别为0.86、0.73、0.71; S3的AUROC分别为0.93、0.73、0.75, 显示CAP对即便是轻微的脂肪变也是非常有效的. 表明FS可以同时地评价肝纤维化程度及脂肪变程度. 并且和其他方法相比其具有无创、操作方便、立即得到结果、费用相对低廉等优点. 日本也做过类似的研究[31], 结果得出CAP与脂肪变的等级显著相关.

相关报道
FS作为一种新的无创诊断肝纤维化的新技术, 很多学者都进行过相关研究, 就FS这一新技术, 相关的报道众多, 就其原理、诊断方法、价值的文章也不在少数. 本文就FS对肝脏疾病的诊治方面及与其他无创诊断方法进行比较进行综述.

创新盘点
本文就FS的工作原理及在肝脏疾病诊断中的应用进行综述, 并同其他无创性诊断方法进行比较, 可提高广大肝脏疾病临床工作者对FS的认识.

4 FS的影响因素

自2003年FS问世以来, 国内外学者对其进行了大量的研究, 但越来越多的研究[32]发现, 很多因素会对FS检测造成影响. Arena等[33]测量了18例急性病毒性肝炎患者的LSM值, 发现在转氨酶下降时LSM值也相应的下降, 表明LSM值受转氨酶的影响. Sebastiani等[34]也指出年龄和身体质量指数(body mass index, BMI)影响肝脏硬度值. Ghany等[35]研究认为, 有腹腔积液的患者也会影响FS检测的结果, 因为低频剪切波不能通过液体传播. 此外, FS难以对肥胖的患者进行检查, 因为脂肪组织将对低频剪切波产生强烈的衰减作用[36].

5 FS与其他检测方法的比较

目前血清学检查是临床中最常见的无创诊断方法[37], 包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原氨基末端肽(type Ⅲ procollagen peptide, PⅢP)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, CⅣ)基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs). 但是其单项诊断效率均不是很高[38]. 近年来国内外学者构建了许多综合指标诊断模型, 包括FibroTest(FT)[39]和APRI(AST to platelet ratio index)[40]等. 两者大都能分辨中晚期肝纤维化, 但对早期肝纤维化无法准确了解其纤维化程度; 且这些标志虽与纤维化有关, 但机体其他组织也存在着纤维化, 没有定量反映患者的纤维化程度. 相比之下, FS测量的是一个肝脏客观的物理参数, 不受肝以外状态的干扰, 能用于大多数慢性肝病患者[4].

超声和CT、MRI检查应用十分广泛, 但是由于他们只有出现肝硬化以及门静脉高压等并发症时才能出现异常图像, 因此无法进行早期肝纤维化的诊断[41]. FS则显示出其特有的优越性, 不但可以用来诊断早期肝纤维化, 还可以用来检测疾病进展、评估抗病毒疗效等.

目前单一无创诊断方法还尚不足替代肝活检, 为了提高无创诊断方法的准确率, 近年来无创诊断方法的联合使用已成为学者们的研究热点[42-44]. SAFE(sequential algorithms for fibrosis evaluation)[34]模型则是将APRI和FT联合起来筛查肝脏疾病的进展程度, 虽不能完全替代肝活检, 但可以有效的降低肝穿刺率[45].

6 FS在现阶段的临床应用

FS作为一种全新的无创成像技术, 其具有无创、无痛、操作简便、重复性好等优点, 在肝纤维化无创性诊断中发挥了极其重要的作用. FS适用于检查评估各种慢性肝病导致的肝纤维化和肝硬化, 包括慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、原发性硬化性胆管炎等. FS还可应用于其他肝脏相关疾病的诊断预测, 如用于诊断门静脉高压症、食管静脉曲张、肝癌[46]等. FS在检测肝纤维化的同时, 还可以检测肝脏脂肪变的情况[47-49], 为临床诊治肝脏疾病提供了指导意见.

7 结论

目前, FS不仅可以用于无创诊断肝纤维化, 还可用于监测肝脏疾病的发展, 也可用于评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效[50]. 但是, FS还受到很多因素的影响. 因此, 准确诊断肝脏疾病的进展程度, 应与其他无创性诊断方法联合应用. 相信随着科学技术的发展, FS在诊断肝病的应用上有着更好的前景.

8 参考文献

1 田德安. 肝硬化. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
2 钱绍诚. 肝纤维化(肝硬化)的可逆性. 中华消化杂志 1995; 15: 251-252
3 Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681 [PMID: 18471546 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.001]
4 袁敏, 杨长青. 瞬时弹性成像在肝纤维化无创性诊断中的应用. 国际消化病杂志 2008; 28: 468-470
5 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500 [PMID: 11172192 DOI: 10.1056/NEJM200102153440706]
6 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618 [PMID: 12385448 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x]
7 Saleh HA, Abu-Rashed AH. Liver biopsy remains the gold standard for evaluation of chronic hepatitis and fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16: 425-426 [PMID: 18193125]

8 Han KH, Yoon KT. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirology* 2008; 51 Suppl 1: 11-16 [PMID: 18544943 DOI: 10.1159/000122594]

9 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chum RH, Chan HK, Lau KK, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1027-1035 [PMID: 18456573 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.038]

10 王宇, 贾继东. Fibroscan评价肝纤维化进程. 肝脏 2007; 12: 336-338

11 杨爱婷, 白艳锋, 尤红. Fibroscan对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展. 实用肝脏病杂志 2009; 12: 142-144

12 王荔, 李明星. Fibroscan对慢性乙型肝炎肝纤维化诊断的临床应用进展. 医学综述 2012; 18: 2436-2438

13 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713 [PMID: 14698338 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001]

14 Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.e4 [PMID: 22537436 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.017]

15 沈镭, 陆伦根. 瞬时弹性测定在肝纤维化非创伤性诊断中的应用. 中华消化杂志 2006; 26: 788-790

16 de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 811-823 [PMID: 21050091 DOI: 10.1586/erd.10.46]

17 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54 [PMID: 15690481 DOI: 10.1002/hep.20506]

18 Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42: 838-845 [PMID: 16121354 DOI: 10.1002/hep.20814]

19 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408 [PMID: 16020491 DOI: 10.1136/gut.2005.069153]

20 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]

21 Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930 [PMID: 23049764 DOI: 10.1371/journal.pone.0044930]

22 Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2012; 32: 622-628 [PMID: 22098684 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02663.x]

23 Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, Asselah T, Boyer N, Lada O, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Valla DC, Bedossa P, Marcellin P. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 612-621 [PMID: 22103765 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02660.x]

24 Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, Park YN, Han KH, Chon CY, Park JY. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012; 7: e36676 [PMID: 22574212 DOI: 10.1371/journal.pone.0036676]

25 Saad Y, Said M, Idris MO, Rabee A, Zakaria S. Liver stiffness measurement by fibroscan predicts the presence and size of esophageal varices in egyptian patients with HCV related liver cirrhosis. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2253-2257 [PMID: 24298490]

26 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991]

27 Fung J, Lai CL, Seto WK, Wong DK, Yuen MF. Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 738-744 [PMID: 20659306 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01355.x]

28 Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res* 2010; 40: 853-861 [PMID: 20887589 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00687.x]

29 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]

■应用要点

FS作为一种新的无创诊断肝脏疾病方法, 不但可以用于肝纤维化及脂肪肝的诊断, 还可以预测肝硬化相关并发症和肝细胞癌的存在, 还可以用于监测肝脏疾病的发展, 评价抗病毒疗效或抗纤维化疗效. 其在检测疾病发展、评价抗病毒疗效及同时监测肝脏脂肪变情况有着更好的应用前景.

名词解释
肝硬度值: 通过FS仪器进行测量肝脏硬度值, 肝硬度值值越大, 肝纤维化或肝硬化越严重.

30 de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 911-918 [PMID: 22672642 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x]

31 Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 1182-1189 [PMID: 23551911 DOI: 10.1111/hepr.12094]

32 李建成, 刘友德, 范璐, 王英, 邹志强, 刘新新, 曹英明, 郭砚梅. 瞬时弹性测定的影响因素研究进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 153-155, 158

33 Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384 [PMID: 18095306 DOI: 10.1002/hep.22007]

34 Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, Voiculescu M, Guido M, Bourliere M, Noventa F, Alberti A. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821-1827 [PMID: 19291784 DOI: 10.1002/hep.22859]

35 Ghany MG, Doo E. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? *Hepatology* 2005; 42: 759-761 [PMID: 16175617 DOI: 10.1002/hep.20913]

36 Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, Chan HL. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 300-305 [PMID: 21261720 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06510.x]

37 Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Massard J, Benhamou Y, Ratziu V. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 163-173 [PMID: 19568532 DOI: 10.4103/1319-3767.43273]

38 Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, Ekiz F, Coban S, Yuksel O, Armutcu F, Akbal E. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1076-1081 [PMID: 23510962]

39 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075 [PMID: 11297957 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6]

40 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]

41 程捷瑶, 马红. 慢性肝病肝纤维化无创诊断的研究进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 178-181

42 Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, Arribas JR, Gutiérrez I, López JC, Cosín J, Alvarez E, González J, Berenguer J. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010; 17: 280-286 [PMID: 19732322 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01180.x]

43 Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160-1174 [PMID: 15180741 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x]

44 Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 58-65 [PMID: 19581812 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a84b8d]

45 Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2190-2203 [PMID: 19437558 DOI: 10.3748/wjg.15.2190]

46 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198-208 [PMID: 22271046 DOI: 10.1002/hep.25599]

47 Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835 [PMID: 20870345 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005]

48 Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Ledinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan(®): validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 244-253 [PMID: 22404722 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x]

49 Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, Marzano A, Rizzetto M. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 64-71 [PMID: 20932598 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.022]

50 罗建文, 邵金华, 白净, 崔立刚, 王金锐. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 395-397

同行评价

此文综述了FS的工作原理及在肝脏疾病诊断中的应用, 可提高广大肝脏疾病临床工作者对FS的认识, 有助FS在临床的推广和应用.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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

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.i9.1440

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1440-1446
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

肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展

彭阿平, 朱 萱

彭阿平, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
彭阿平, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81160061
作者贡献分布: 本文综述由彭阿平完成; 朱萱审校.
通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科.
jyyfyzx@163.com
电话: 0791-8692505
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-01-27
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

背景资料
我国是肝硬化高发区, 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化的严重并发症之一, 由于其高发生率及死亡率, 严重影响患者的生活质量. HRS的早期诊断仍较困难, 目前尚缺乏有效治疗手段, 临床上对于HRS的诊断及治疗仍是一个挑战.

Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

A-Ping Peng, Xuan Zhu

A-Ping Peng, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160061
Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyyfyzx@163.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-01-27
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract
Hepatorenal syndrome (HRS) is one of the most detrimental conditions in patients with end stage liver cirrhosis and acute liver failure, with high morbidity and mortality. The pathophysiology of HRS is complex and has not been fully elucidated. The therapeutic approaches for HRS are limited, among them, terlipressin in combination with albumin infusion is the first line choice. Liver transplantation remains the most effective treatment method. Patients with HRS often experience poor prognosis and have low survival, and early diagnosis of HRS may play a critical role in making treatment plans and improving the prognosis. Currently, it is needed to enhance the reliability of diagnostic methods and the feasibility of therapeutic regimens, which can improve the quality of life and reduce the family and social financial burden. The aim of this review is to summarize the recent advances in understanding the pathophysiology, diagnosis and management of HRS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Acute kidney injury; Liver transplantation

Peng AP, Zhu X. Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1440-1446 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1440

摘要
肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化、急性肝衰竭的严重并发症之一. HRS发病率和死亡率高, 其病理生理学机制复杂, 具体机制尚未完全阐明, 且治疗手段有限, 其中, 特利加压素联合白蛋白可作为一线用药, 但肝移植仍是唯一有效的治疗方法. HRS预后差, 生存期短, 其早期诊断对诊疗方案的制订及预后改善有重要作用. 目前, 需进一步完善诊断方法的可靠

同行评议者
兰英华, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

性及治疗方案的可行性, 提高患者生活质量, 减轻家庭及社会经济负担. 本文就近年来HRS的发病机制、诊断及治疗研究进展予以综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝硬化; 肝肾综合征; 急性肾损伤; 肝移植

核心提示: 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的确切发病机制尚不清楚, 存在多种因素相互作用, 死亡率高, 应积极预防和及时治疗诱因, 肝移植仍是唯一有效的治疗选择, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点.

彭阿平, 朱萱. 肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1440-1446 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1440

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是一种功能性肾疾病, 肾脏本身并无器质性改变, 伴随肝脏疾病进展出现血流动力学紊乱, 并通过一系列机制促使HRS的发生[1]. 在肝硬化住院患者中, 急性肾功能衰竭的发生率约为20%[2]. 目前认为, 内脏血管床扩张, 引起有效循环血容量减少、动脉血压降低, 致使血管活性系统激活, 最终导致肾血管收缩, 是HRS的主要病理生理机制[3,4]. 超过50%的HRS患者在应用药物治疗后肾功能可以逆转, 但仅能改善短期生存率, 在无法实施肝移植时, 患者的长期生存率极低[5]. HRS治疗费用高, 且目前尚无有效治疗方法. 肝移植可同时使肝脏、循环系统及肾脏功能恢复正常, 是当前最佳的治疗手段. 因此, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点. 本文就HRS的发病机制、诊断及治疗的最新进展作一综述.

1 HRS的临床分类

HRS病情危重, 常伴有多器官功能衰竭, 以自发性少尿或无尿、氮质血症和血肌酐(serum creatinine, SCr)升高、稀释性低钠血症及低尿钠为主要表现. HRS有两种截然不同的临床类型[6]: 1型HRS为急进性肾功能衰竭, SCr水平急剧升高, 2 wk内超过2.5 mg/dL, 预后极差, 其发生常有诱因, 通常与肾外器官包括心、脑、肝的功能迅速恶化有关, 中位生存期为2 wk[7]. 2型HRS为平稳或缓慢进展的肾功能衰竭, 伴有难治性腹水[8,9], SCr水平通常在1.5-2.5 mg/dL之间, 中位生存期为4-6 mo. 尽管HRS的两种类型差别显著, 但肾功能损害往往是渐进性的, 可视为连续, 大多数患者最初表现为2型HRS, 而在发生自发性细菌性腹膜炎、消化系出血等诱因之后进一步发展为1型HRS.

2 HRS的发病机制

2.1 内脏血管床扩张 目前认为, 内脏血管床扩张是HRS的主要发病机制, 与以下几方面相关.

2.1.1 门静脉高压: 肝硬化发展过程中, 再生结节及假小叶的形成, 致使门静脉阻力升高, 从而导致血管扩张剂如一氧化氮(nitric oxide, NO)大量生成、门-腔侧支循环大量开放, 或通过上调血小板衍生因子等促进血管生成, 这些因素进一步降低内脏血管阻力, 使内脏血流量增加[10,11].

2.1.2 细菌易位: 细菌易位可能是肝硬化内脏血管扩张的机制之一[12]. 在肝硬化门脉高压症患者中, 肠道细菌常易位至门静脉系统, 激活固有免疫细胞, 导致肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子大量产生, 通过上调NO合成酶进一步促进血管内皮细胞产生NO增加. Francés等[13]研究表明, 与不伴细菌易位的肝硬化患者相比, 合并细菌易位者内脏血管阻力更低, 患者的死亡率更高. Tahir等[14]指出, TNF-α拮抗剂如己酮可可碱的应用可使患者的死亡率明显降低, 并有可能延迟HRS的进展.

2.1.3 肾脏自身调节右移: 内脏血管扩张本身并不足以发展为HRS, 其他器官功能障碍协同促进HRS的发生. 肾脏交感神经系统和其他血管收缩剂的激活, 使肝硬化患者肾血流量的自身调节右移. 因此, 肾血流量更依赖于肝病进展时动脉血压的变化. Stadlbauer等[15]研究表明肾血流量与肾灌注压有关, 与肝静脉压力梯度及血浆去甲肾上腺素水平成反比, 且与疾病严重程度密切相关, 从而导致肾血流量的自身调节右移和下移, 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可降低门静脉压力和血浆去甲肾上腺素

研发前沿
HRS的发病机制研究仍不透彻, 内脏血管扩张及严重的全身炎症反应等可协同促使HRS的发生, 随着对其发病机制研究的不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于药物靶向治疗, 进而改善患者预后, 甚至阻止HRS发生.

相关报道
Nassar等通过系统评价指出, 与特利加压素相比, 使用血管收缩剂去甲肾上腺素治疗HRS同样安全有效, 且价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗, 但仍需要大样本随机对照试验进行验证.

水平.

2.2 全身炎症反应综合征 大量研究[16,17]表明, 全身炎症反应假说可能为HRS的发病机制. 肝脏缺血再灌注是围手术期急性肝衰竭的常见原因, 常见于肝移植、肝叶切除术、长时间门静脉阻塞等. 肝脏缺血再灌注损伤发病机制复杂, 肝及肝外因素均起重要作用, 常致肾, 肺和心等远隔脏器损伤[18]. 全身炎症反应综合征常发生于晚期肝硬化患者, 并与预后不良相关[19].

严重的炎症反应引起血管内皮广泛受损及血液动力学紊乱, 进一步使肝功能损害加剧, 也导致肝外器官受损, 最终形成炎症恶性循环和多器官衰竭. 全身炎症反应假说可能对各种引起肝脏损伤的疾病发生HRS时, 但无内脏血管床扩张的现象提供依据, 具体机制有待进一步研究.

此外, 腹腔内高压可使肾血流量减少, 肾静脉压和肾血管阻力升高, 从而导致肾小球和肾小管功能受损及尿量减少, 认为腹腔内高压是HRS发生的独立危险因素[20].

3 HRS的诊断

国际腹水俱乐部制定的HRS的诊断标准要求SCr水平>1.5 mg/dL. 虽然此标准广泛应用于临床, 但主要存在两个缺点. 首先, 没有考虑SCr的动态变化; 其次, SCr低于或等于1.5 mg/dL时, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)可显著下降. 因此, 当已经发生肾功能衰竭时, 此标准不再适用[21]. 此外, 该标准不能区别原有肾实质疾病基础上发生的HRS和迅速发展的肝肾功能衰竭. Janičko等[22]研究显示, 血钠水平及肌酐是预测HRS发生的重要因子, 其次是胆红素或MELD评分.

急性肾损伤协作组已提出了新的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)诊断标准[23], 这一标准的制定基于SCr发生的微小变化, 并且可使用此标准界定肝硬化患者的肾功能损伤[24]. AKI的定义是指肾功能急剧下降, SCr至少达0.3 mg/dL, 或者增加至少50%. 多项研究[25-27]表明, 此新标准能准确地发现早期肾功能障碍, 并已被肾脏病学家和重症监护专家广为采用. 然而, 该AKI标准应用于肝硬化患者的价值和实用性仍不明确.

当前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物, HRS的诊断仍较困难, 无法准确、快速地测定GFR并排外其他原因引起的肾功能衰竭等. 下述几项指标可能对HRS的诊断有应用价值.

3.1 胱抑素C(cystatin C, CYS-C) 作为GFR血清标志物之一, 可自由通过肾小球基底膜并在肾近端小管细胞代谢, 而无肾外清除[28]. 与SCr不同, CYS-C与肌群、年龄及性别无关, 也不受炎症性疾病或恶性肿瘤的影响. Cys-C可替代SCr评估患者的肾功能, 能更准确的预测AKI的进展[29]. 但Inker等[30]研究显示, Cys-C与SCr相结合的公式计算的GFR比单独运用Cys-C或SCr更敏感.

3.2 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) NGAL, 也称为脂质运载蛋白或噬铁蛋白, 是另一个可替代肌酐评估肾功能并为临床应用的指标. NGAL由受损的肾小管表达, 可诱导上皮再生, 一般在损伤后2 h之内大量释放入血并从尿液排出. 最近, Barreto等[31]研究了132例肝硬化患者尿NGAL水平, 发现AKI患者的尿NGAL水平明显高于非AKI者, 且持续性AKI的NGAL水平显著高于一过性AKI, 还可用于区别HRS和其他原因引起的肾衰竭. NGAL可独立预测肾功能损害的不可逆性, 从而可能有利于患者的个体化管理及肝肾联合移植的可行性评估[32], 并且有可能独立于其他常用危险因素预测患者的死亡率[33]. 然而, NGAL受全身感染的影响, 在少尿或无尿的患者中, 尿NGAL值也难以测量. 此外, 尿IL-18在肾功能不全患者中也有所升高[34]. 其他检测肾功能的尿液指标, 还包括肝型脂肪酸结合蛋白等, 但肝硬化患者的这一系列标志物还有待进一步研究[28].

3.3 肾入球小动脉收缩严重程度的指标可用于HRS的诊断 Goyal等[35]研究表明, 肝硬化患者早期肾功能损害或肾血管收缩可通过肾动脉阻力指数(resistance index, RI)进行预测. 肝硬化患者RI显著高于健康对照组, 其中腹水患者显著高于无腹水患者, 认为RI>0.70可作为后续HRS发展的独立预测因子, 可用于定期监测肝硬化患者的肾损害进展. 其他指标还包括血浆去甲肾上腺素水平、血浆肾素活性等.

4 HRS治疗

目前, HRS的治疗方法有限, 旨在提高等待肝

移植患者的存活率, 包括预防和及时治疗诱因.

4.1 HRS的预防

4.1.1 避免使用肾毒性药物: 非类固醇消炎药通过抑制肾脏前列腺素的合成, 继而导致肾灌注减少, 有发生钠潴留、低钠血症和肾功能衰竭的高风险. 血管紧张素转换酶抑制剂用于肝硬化腹水患者时, 即使予低剂量也可诱发动脉低血压和肾损伤. α受体阻滞剂, 如哌唑嗪, 可降低门静脉压力, 可进一步加重肾脏钠水潴留. 这些药物与氨基糖苷类及造影剂等禁用或慎用于肝硬化腹水患者[36].

4.1.2 合理使用利尿剂: 利尿剂治疗期间, 理想的利尿效果为无水肿者每天体质量减轻0.5 kg及有水肿者减轻1 kg[37]. 长期治疗的目标是使用最低剂量的利尿剂维持患者无腹水状态. 因此, 一旦腹水基本消退, 应减少利尿剂剂量, 甚至停用. Wu等[38]研究表明, 利尿剂使用不当可导致急性肾损伤, 其最常见的病理损害类型为肾小管上皮细胞空泡变性. 老龄、性别及RIFLE分级的严重程度可能是利尿剂相关AKI全因死亡率的预测因素.

4.1.3 慎用非选择性β受体阻滞剂: 非选择性β受体阻滞剂降低门静脉压力, 可减少肝硬化患者静脉曲张破裂出血的风险. 然而, 肝硬化患者合并自发性细菌性腹膜炎时, 非选择性β受体阻滞剂的使用可增加血流动力学紊乱的比例及住院时间, 且有发生HRS的风险, 因此, 建议自发性细菌性腹膜炎患者应避免使用此类药物[39].

4.2 HRS的药物治疗 欧洲肝脏研究协会推荐联合使用特利加压素(1 mg/4-6 h静脉推注)与白蛋白输注作为1型HRS的一线治疗, 但对2型HRS的疗效欠佳[37]. Narahara等[40]研究显示, 应用特利加压素加输注白蛋白治疗后, 可使75%的患者SCr水平降至正常. Rodríguez等[41]发现, 对合并脓毒症的1型HRS患者早期给予特利加压素和白蛋白也是安全有效的, 其治疗效果与慢加急性肝衰竭的严重程度有关. 虽然特利加压素是HRS的有效治疗方法, 但因其价格昂贵而未能广泛应用于临床. Nassar Nassar Junior等[42]通过系统评价分析了α-肾上腺素能受体激动剂去甲肾上腺素治疗HRS的疗效及安全性, 认为与特利加压素相比, 去甲肾上腺素同样有效, 且不良反应少, 价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗. 是否应使用此类血管收缩剂来治疗HRS仍需要进行大样本随机试验验证. 去甲肾上腺素、米多君及奥曲肽和长效生长抑素类似物共同作为HRS的二线用药[43]. 一项随机试验研究结果[44]表明, 米多君联合标准药物治疗HRS对全身血液动力学的改善优于单药治疗. 国内也有相关研究[45]表明, 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并HRS具有良好的效果.

4.3 HRS的非药物治疗 肾脏替代治疗如血液透析、连续静脉-静脉血液滤过, 其疗效仍不确定, 因此, 仅用于HRS并发严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷时的抢救治疗[46]. 有研究表明, 小儿HRS可从肾脏替代治疗中获益[47]. 分子吸附再循环系统是一种体外肝脏辅助治疗手段, 可通过白蛋白透析来清除蛋白结合毒素和水溶性毒素. 研究[48]显示, 分子吸附再循环系统只对部分Ⅰ型HRS患者治疗有效, 即约40%的患者肾功能可得到明显改善, 今后还应进行大样本对照试验以评估其对肾功能恢复的作用, 从而进一步确定此方案的最佳治疗时机. TIPS可暂时降低门静脉压力, 并降低交感神经神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮活性, 增加心输出量, 扩张外周血管, 可致SCr水平显著降低, 尿量增加, 常用于肝移植患者过度治疗或作为病情稳定患者的长期治疗[49]. 对有肝移植适应症的HRS患者, 肝移植仍然是最有效的治疗措施. 研究[50]显示肝移植可使大多数患者的肝肾功能恢复至正常水平. 移植前奥曲肽、米多君、白蛋白三联疗法的使用与否, 对肝移植后肾小球滤过率的改善无明显差别[51].

创新盘点

目前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物, HRS的临床及鉴别诊断仍较困难, CYS-C、NGAL、肾动脉RI等指标可能对HRS的诊断有应用价值.

5 结论

本文总结了HRS目前已知的诊断及治疗方法. HRS的发病机制复杂, 内脏血管扩张、肠黏膜屏障破坏、细菌移位及严重的全身炎症反应可协同促使HRS的发生. 新的生物标志物的出现, 有助于HRS的诊断. 肝移植是HRS治疗的最佳选择, 但受供体器官的限制. 随着对发病机制的研究不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于生理学方向如药物和靶向基因治疗的联合.

6 参考文献

1 Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome:

应用要点

HRS花费重大, 给家庭及社会带来沉重的负担. 通过对HRS发病机制、诊断及治疗的深入了解, 对临床工作具有一定的指导意义, 做到早诊断、早治疗, 从而提高肝硬化患者的生存率.

a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 874-885 [PMID: 22480795 DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.032]

2 Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62: 131-137 [PMID: 22637695 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301255]

3 Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 517-526 [PMID: 21826080 DOI: 10.1038/nrneph.2011.96]

4 Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2555-2563 [PMID: 24627591 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2555]

5 Wadei HM, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 79-92 [PMID: 21859679 DOI: 10.1177/0885066611408692]

6 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318 [PMID: 17389705]

7 Fukazawa K, Lee HT. Updates on Hepato-Renal Syndrome. *J Anesth Clin Res* 2013; 4: 352 [PMID: 24459604 DOI: 10.4172/2155-6148.1000352]

8 Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290 [PMID: 19776409 DOI: 10.1056/NEJMra0809139]

9 Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, Sarin SK, Bernardi M. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013; 33: 16-23 [PMID: 22507181 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x]

10 Diao TJ, Chen X, Deng LH, Chen HX, Liang Y, Zhao XD, Wang QH, Yuan WS, Gao BC, Ye Y. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3310-3316 [PMID: 22783057 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3310]

11 Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15499-15517 [PMID: 25400435 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15499]

12 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]

13 Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, Pascual S, Bellot P, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-985 [PMID: 18306221 DOI: 10.1002/hep.22083]

14 Tahir F, Riaz H, Rehman A, Munir MB. Potential role of TNF alpha blockers in delaying the progression of hepato-renal syndrome. *Med Hypotheses* 2012; 78: 225-226 [PMID: 22094211 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.10.030]

15 Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhya A, Mookerjee RP, Moore K, Jalan R. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 111-119 [PMID: 18166350 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.055]

16 Behroozian R, Bayazidchi M, Rasooli J. Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis* 2012; 4: 168-172 [PMID: 24829652]

17 Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 382-391 [PMID: 22614754 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.96]

18 Behrends M, Hirose R, Park YH, Tan V, Dang K, Xu F, Park SH, Niemann CU. Remote renal injury following partial hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 490-495 [PMID: 17701074 DOI: 10.1007/s11605-007-0252-6]

19 Abdel-Khalek EE, El-Fakhry A, Helaly M, Hamed M, Elbaz O. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 173-177 [PMID: 22305496 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.11.006]

20 Chang Y, Qi X, Li Z, Wang F, Wang S, Zhang Z, Xiao C, Ding T, Yang C. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2523-2528 [PMID: 24228115]

21 Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 753-762 [PMID: 22454364 DOI: 10.1002/hep.25735]

22 Janičko M, Veselíny E, Abraldes JG, Jarčuška P. Serum sodium identifies patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 628-634 [PMID: 23696114 DOI: 10.1055/s-0032-1330676]

23 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31 [PMID: 17331245 DOI: 10.1186/cc5713]

24 Solà E, Cárdenas A, Ginès P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipressin. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 265-270 [PMID: 23652609 DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283614c7a]

25 Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, Garcia-Tsao G, Subramanian RM, Malik R, Maliakkal B, Thacker LR, Bajaj JS. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013; 145: 1280-1288.e1 [PMID: 23999172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.051]

26 Joung KW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Chin JH, Lee EH, Choi IC. Association of preoperative uric acid

and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1440-1447 [PMID: 25245579 DOI: 10.1053/j.jvca.2014.04.020]

27 Gómez Polo JC, Alcaraz Romero AJ, Gil-Ruíz Gil-Esparza MA, López-Herce Cid J, García San Prudencio M, Fernández Lafever SN, Carrillo Álvarez Á. Morbimortality associated to acute kidney injury in patients admitted to pediatric intensive care units. *Med Intensiva* 2014; 38: 430-437 [PMID: 24053902 DOI: 10.1016/j.medin.2013.07.002]

28 Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 361078 [PMID: 23476755 DOI: 10.1155/2013/361078]

29 Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, Dew T, Auzinger G, Bernal W, O'Grady J, Heneghan MA, Moore K, Wendon JA. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 989-997 [PMID: 23577724 DOI: 10.1111/apt.12299]

30 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29 [PMID: 22762315 DOI: 10.1056/NEJMoa1114248]

31 Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, Graupera I, Alfaro I, Morales-Ruiz M, Poch E, Guevara M, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014; 61: 35-42 [PMID: 24613364 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.023]

32 Aberg F, Lempinen M, Hollmén M, Nordin A, Mäkisalo H, Isoniemi H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin associated with irreversibility of pre-liver transplant kidney dysfunction. *Clin Transplant* 2014; 28: 869-876 [PMID: 24930480 DOI: 10.1111/ctr.12394]

33 Gungor G, Ataseven H, Demir A, Solak Y, Gaipov A, Biyik M, Ozturk B, Polat I, Kiyici A, Cakir OO, Polat H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int* 2014; 34: 49-57 [PMID: 23799980 DOI: 10.1111/liv.12232]

34 Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014; 2014: 376795 [PMID: 24967242 DOI: 10.1155/2014/376795]

35 Goyal S, Dixit VK, Jain AK, Shukla RC, Ghosh J, Kumar V. Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 235-239 [PMID: 25046885]

36 Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-135 [PMID: 24678726]

37 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]

38 Wu X, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail* 2014; 36: 1051-1055 [PMID: 24940940 DOI: 10.3109/0886022X.2014.917560]

39 Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, Hagmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-1690.e1 [PMID: 24631577 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005]

40 Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 313-320 [PMID: 22038555 DOI: 10.1007/s00535-011-0485-8]

41 Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, Pereira G, Poca M, Sánchez J, Guevara M, Soriano G, Alessandria C, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014; 60: 955-961 [PMID: 24447876 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.032]

42 Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107466 [PMID: 25203311 DOI: 10.1371/journal.pone.0107466]

43 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]

44 Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 348-354 [PMID: 21749847 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.027]

45 杨科, 杨启. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2942-2945

46 Sourianarayanane A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted

名词解释

肝硬化：是由一种或多种原因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病. 早期无明显症状，后期因肝脏变形硬化、肝小叶结构和血液循环途径显著改变，临床以门静脉高压和肝功能减退为特征.

同行评价

本文对肝肾综合征的发病机制和诊治进展作了较为详细的阐述, 条理清晰, 内容丰富, 参考文献较新.

patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 793-800 [PMID: 23934619 DOI: 10.1007/s11255-013-0527-7]

47 Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, Kyle Jensen M. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study. *Liver Transpl* 2014; 20: 1468-1474 [PMID: 25179803 DOI: 10.1002/lt.23987]

48 Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier MB, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1019-1024 [PMID: 23425070 DOI: 10.1111/jgh.12159]

49 Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2704-2714 [PMID: 24627607 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2704]

50 Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300-307 [PMID: 25422261 DOI: 10.1002/lt.24049]

51 Rice JP, Skagen C, Said A. Liver transplant outcomes for patients with hepatorenal syndrome treated with pretransplant vasoconstrictors and albumin. *Transplantation* 2011; 91: 1141-1147 [PMID: 21544034 DOI: 10.1097/TP.0b013e31821690bf]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1447

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1447-1453
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

质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制

刘晨晨, 张振玉

刘晨晨, 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
刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究.
作者贡献分布: 本文由刘晨晨综述; 张振玉审校.
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. zhangzhenyu808@126.com
电话: 025-52271261
收稿日期: 2014-11-14 修回日期: 2015-01-28
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com
Received: 2014-11-14 Revised: 2015-01-28
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

Clopidogrel, a second generation thienopyridine antiplatelet agent, is increasingly prescribed for patients with recent stroke, myocardial infarction, acute coronary syndrome, or those undergoing percutaneous coronary intervention. Current consensus recommends co-administration of proton pump inhibitors (PPIs) during clopidogrel therapy to reduce the risk of gastrointestinal complications. However, studies have demonstrated a significant reduction in platelet inhibition when PPIs therapy is administered to subjects on clopidogrel, which thus increases the risk of adverse cardiovascular events. There have been recent concerns about the safety of PPIs though the postulated link between PPI use and adverse cardiovascular events has not been well established since evidence from randomized controlled trials does not support such an association. Here, we review the impact of PPIs on clinical outcomes in patients on clopidogrel and the possible mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Clopidogrel; Drug interaction; Clinical outcomes

Liu CC, Zhang ZY. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel and possible mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1447-1453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447

摘要

氯吡格雷是新型的噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者, 临床上常推荐患者使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)防治氯吡格雷引起的消化系损伤. 然而, 有研究显示联用PPI可能降低氯吡格雷的抗血小板功能, 进而增加了患者心血

背景资料
临床上, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛应用于防治氯吡格雷等抗血小板药物引起的消化系损伤, 然而, 诸多研究显示PPI会降低氯吡格雷的抗血小板疗效进而导致心血管不良事件增加. PPI和氯吡格雷联用对患者临床结局的不良影响引起了临床医师的共同关注.

同行评议者
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; 汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

研发前沿
关于PPI和氯吡格雷联用对患者的临床结局的影响, 各研究之间分歧很大; PPI影响氯吡格雷抗血小板疗效是PPI的类效应还是只限于几种PPI尚不明确, PPI和氯吡格雷相互作用的确切机制及相应的临床应对策略有待进一步的探讨.

管不良事件. 目前这一现象由于没有得到高质量随机对照试验研究的证实而存在很大争议, 但联用PPI对心血管系统的潜在危害引起了临床医师的共同关注. 本文就PPI对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 药物相互作用; 临床结局

核心提示: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能通过细胞色素P450酶(cytochrome P450)、小肠P-蛋白、对氧磷酶1(paraoxonase-1)途径而降低氯吡格雷的抗血小板疗效, 进而导致患者心血管不良事件的风险增加; 不同PPI对氯吡格雷疗效影响的程度不同, 并且PPI本身可能存在一定心血管危害; 其潜在机制有待进一步阐明.

刘晨晨, 张振玉. 质子泵抑制剂对氯吡格雷疗法临床结局的影响及机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1447-1453
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1447.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1447

0 引言

氯吡格雷是第二代噻吩吡啶类抗血小板药物, 常用于中风、心肌梗死、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的患者[1]. 氯吡格雷与阿司匹林联用, 即双联抗血小板疗法, 是ACS和PCI术后患者的标准治疗方案, 氯吡格雷可以增加患者消化系出血的风险[2]; 临床上常推荐此类患者联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)降低消化系并发症风险, 尤其是有消化系出血高风险的患者[3]. 然而, 最近的研究显示这种策略可能会引起患者严重的心血管并发症, 如心肌梗死、不稳定心绞痛、再次介入手术等. 关于PPI和氯吡格雷的相互作用, 及由此而导致氯吡格雷抗血小板功能降低、减弱预防心血管疾病效果的现象引发了临床医师的共同关注. 本文就PPI对氯吡格雷疗法的临床结局的影响及机制的研究进展作一综述.

1 氯吡格雷的活化

氯吡格雷可以选择性地与血小板表面腺苷酸环化酶偶联的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体结合, 通过不可逆地抑制血小板功能而降低患者的血栓风险. 氯吡格雷是一种前体药, 本身不具有活性, 需要在肝脏转化为其活性形式才能发挥抗血小板作用[4]. 目前认为氯吡格雷通过以下途径活化.

1.1 细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP)途径 氯吡格雷在活化的过程中需要多种CYP的参与; CYP2C19和CYP1A2参与活化的第一步氧化反应, CYP3A4、CYP2B6和CYP2C19参与第二步的氧化反应. 其中CYP2C19参与了两步反应, 显得尤其重要[5]. 携带CYP2C19等位基因缺失的患者氯吡格雷的活性水平较低, PPI和氯吡格雷联用时心血管不良事件发生率增加[6]. 竞争性抑制CYPs可以降低氯吡格雷的抗血小板活性, 可能也是氯吡格雷抵抗的部分机制[7].

1.2 对氧磷酶1(paraoxonase-1, PON1)途径 近来, 研究者提出了一条新的可能与氯吡格雷活化有关的途径, 即PON1途径; 研究[8]发现PON1参与了氯吡格雷通过细胞色素酶活化后的水解反应. PON1在肝脏中参与脂酶的合成, 与血液中高密度脂蛋白合成有关. 临床研究[9]发现心血管疾病患者PON1 QQ192纯合子个体中支架血栓率较高, 同时实验室检查结果显示, 这些患者血液中PON1活性和氯吡格雷活性较低, 血小板抑制效果也较差. 然而, Sibbing等[10]的纳入了1524例PCI患者的研究发现PON1 Q192基因型与血小板对氯吡格雷的反应性及支架再血栓风险没有关系. 随后在不同临床中心进行的相关研究[11-13]也没能证实PON1和氯吡格雷疗效的相关性. 研究[14]显示, PON1主要在对氯吡格雷敏感的人群中显示了与氯吡格雷活化相关的作用. 目前PPI对PON1对这条代谢途径是否有影响尚不明确. 但是心血管疾病患者中PON1活性明显不同, 因此目前尚不能排除PON1途径也是氯吡格雷和PPI相互作用的可能机制之一. 关于PON1途径在氯吡格雷代谢过程中作用仍需要更多的设计良好的基础和临床实验来证实.

2 PPI的潜在危害

PPI在全球有很大的使用量, 尤其是在慢性消化系统疾病患者中. 研究提示长期使用PPI会导致维生素B_{12}、铁、镁等元素的缺乏[15], 特别

是在老年患者中; 同时会增加艰难梭状芽孢杆菌感染和代谢性骨病的发生[16]. PPI主要通过CYP2C19代谢, 理论上联用PPI可以通过竞争性结合CYP2C19代谢酶位点而影响氯吡格雷的代谢, 降低氯吡格雷的抗血小板疗效, 从而增加患者心血管不良事件发生率[17]. 最近的研究[18,19]结果提示, 单用PPI本身可能造成心血管危害, 服用PPI的人群中心血管疾病发病率增高的现象. 研究[20]显示, 联用PPI比单用阿司匹林时的心血管疾病风险明显增高. 丹麦的一项研究[21]结果显示: 单用PPI可以明显增加人群中心肌梗死的发生率; 与单用氯吡格雷相比, 联用PPI可以增加心肌梗死的风险. PPI造成心血管危害的机制可能是PPI通过多种途径影响了血小板功能, 这些途径可能与氯吡格雷代谢有关, 也可能完全无关, 确切机制目前尚不明确.

3 PPI和氯吡格雷相互作用的机制

3.1 CYPs途径 氯吡格雷在肝脏通过细胞色素酶P450的多种同工酶转变成其活性形式, 而PPI也主要通过此位点代谢, 目前认为二者的相互作用主要是通过共同代谢位点CYP而产生的. 因此, 可以竞争性抑制CYP2C19和CYP3A4的PPI可影响氯吡格雷的活化[22]. 这种相互作用的强度取决于PPI对CYP2C19的抑制程度. 研究[23]显示, 奥美拉唑和兰索拉唑对CYP2C19有强的抑制效果, 而泮托拉唑对CYP3A4和CYP2C19有较强的抑制效果. Ogilvie等[24]通过研究体外肝细胞和重组CYP2C19的相互作用, 发现奥美拉唑和埃索美拉唑是代谢途径依赖的不可逆性抑制剂, 而兰索拉唑和泮托拉唑则不是依赖代谢途径的抑制剂. 研究[25]显示: 汉族人群中CYP2C19等位基因缺失与其氯吡格雷抵抗有关, 而*ABCB1*和*PON1*的基因型不影响氯吡格雷的抗血小板疗效.

3.2 小肠P-糖蛋白(P-glycoprotein)途径 PPI可能通过包括吸收和代谢在内的多种途径对氯吡格雷药效产生影响. 小肠的P-糖蛋白是ATP依赖的药物流出泵, 可以调节氯吡格雷在小肠的吸收, 并且可以被同时服用的其他药物影响[26,27]. 然而, 有研究[28,29]发现一些PPI是P-糖蛋白流出泵的底物和抑制剂, 联用PPI理论上可增加氯吡格雷的吸收和药效而不是产生抑制效果. P-糖蛋白的遗传多样性可能导致个体对氯吡格雷的反应性不同; 最近, 编码P-糖蛋白的*ABCB1*基因的多态性引起了关注, 3435C>T与不同个体小肠中药物泵的转运效率有关[27], 导致不同个体中药物的吸收效率不同; 一项Meta分析[30]结果显示: *ABCB1*基因多态性与服用氯吡格雷患者的心血管不良事件如再次梗死、支架血栓和再出血方面没有相关性, 但3435C>T与患者短期内的再梗死事件可能相关.

4 PPI影响氯吡格雷疗效的研究

临床上使用PPI来预防抗血小板药物引起的消化系损伤, 但研究显示, 联用PPI会增加此类患者的血栓风险. 大样本的随机对照研究[31]显示, 双联抗血小板药物是消化系出血的独立危险因素(HR = 3.18, 95%CI: 1.91-5.29), 并可以增加消化系出血患者的死亡率(HR = 2.54, 95%CI: 1.66-3.89). 一项Meta分析显示, PPI能显著降低双联抗血小板疗法患者中消化系并发症如出血和溃疡的发生率(合并OR = 0.38, 95%CI: 0.21-0.68)[32]. 一项在健康志愿者中进行研究显示: 奥美拉唑可以降低氯吡格雷40%的活性成分, 而泮托拉唑可以降低氯吡格雷14%的活性成分; 氯吡格雷和奥美拉唑有明显的药物相互作用, 而与泮托拉唑的相互作用甚微[33]. 不同PPI的生物利用度及对CYP2C19的亲和力不同, 因此对氯吡格雷的抑制程度也不同[34]. 药物有一定的有效浓度区间, 一些药物对于浓度的改变有良好的耐受性, 药理学上的相互作用不一定对临床预后产生影响. 一项Meta分析结果提示: 联用PPI引起心血管风险增加可能是PPI的类效应[18,35], 但也有研究认为不同PPI引起心血管事件风险增加的程度有差别, 其中泮托拉唑可能不会增加患者的心血管不良事件风险. 然而, 有研究[19,36,37]认为联用泮托拉唑也会增加患者心血管事件. 尽管雷贝拉唑不影响CYP2C19的活性[38], 但也有研究[39]报道了雷贝拉唑增加心血管疾病不良事件发生率的现象. 美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)将奥美拉唑和埃索美拉唑列为高风险药物, 但有研究显示二者与氯吡格雷没有明显的相互作用. 然而, 随后的研究[6,8]表明, 证实奥美拉唑和氯吡格雷有明显相互作用的研究中可能纳入了相对较高比例

相关报道

2009年, *JAMA*上发表的研究显示PPI和氯吡格雷联用会增加患者再发心梗和再次入院的风险, 而同年, *LANCET*发表的研究提示, PPI和氯吡格雷联用并不会增加心血管事件风险. 2010年新英格兰杂志上发表的研究显示, 奥美拉唑和氯吡格雷联用并不会增加患者的不良心血管事件的风险. 2011年*Gastroenterology*发表的研究显示, 奥美拉唑和氯吡格雷联用6 mo内不太可能造成心血管危害.

创新盘点
本文重点阐述了PPI影响氯吡格雷临床疗效的相关基础和临床研究, 以及二者相互作用可能机制的研究进展; 并总结了相关指南对临床诊治的意见, 简要探讨了本领域亟待解决的问题和争论的焦点.

的CYP2C19等位基因缺失的患者, 而这类人群本身就有产生药物间相互作用的倾向.

回顾性的研究[37,39]提示氯吡格雷联用PPI会明显增加患者心血管不良事件, 但一些随机对照试验结果与之相左. 氯吡格雷和消化道最优方案试验(COGENT), 虽然由于经济原因而提前停止, 但仍能提供一些确切的证据. 此试验共纳入了3761例服用双联抗血小板药物的患者, 并将其随机分配到氯吡格雷组和联用奥美拉唑组, 目的是探讨奥美拉唑对消化系不良事件的防治效果. 随访106 d后, 发现两组的心血管不良事件发生率差异无统计学意义(HR = 0.99, 95%CI: 0.68-1.44)[40]. Hsu等[41]的一项持续了6 mo研究中纳入了165例有溃疡病史并且在服用氯吡格雷单药治疗的患者, 将其随机分配到奥美拉唑组和安慰剂组, 目的是研究奥美拉唑预防溃疡病患者中溃疡复发的效果; 结果显示奥美拉唑组中83例复发4例, 对照组中82例复发3例, 两组差别无统计学意义; Hsu等[41]认为服用氯吡格雷的患者联用奥美拉唑或埃索美拉唑6 mo以内不太可能引起心血管危害. 但是在ACS的急性期服用氯吡格雷期间使用奥美拉唑是否会产生潜在的危害, 目前并不确定.

2009年, 美国FDA发出警告: 鉴于二者有共同的代谢途径, 氯吡格雷和PPI之间存在潜在的药物相互作用. 随后有人建议对服用氯吡格雷的患者预防消化系出血风险应优先选用H_2受体拮抗剂(H_2-receptor antagonist, H_2RA). 一项纳入了311例ACS患者的研究显示, 奥美拉唑在预防消化系损伤方面明显优于法莫替丁, 但是在抑制血小板功能和预防心血管不良事件方面二者差异无统计学意义[42]. 尽管H_2RA可以降低服用阿司匹林患者的消化系损伤[43], 但是对于双联抗血小板药物的患者消化系损伤的保护效果远远不够. 因此, 用H_2RA替代PPI是否是能提高获益而降低风险, 目前尚不明确.

5 权威指南意见

2012年美国多个心脏疾病相关的协会更新了不稳定心绞痛患者和非ST段抬高心肌梗死患者的治疗指南, 指出对于一些消化系统并发症低风险患者, 推荐泮托拉唑和H_2RA; 但必要的临床条件下应该使用PPI, 同时也强调了联用PPI的潜在风险[44,45]. 2012年中国共识意见中指出, 在抗血小板药物治疗的同时如需联合PPI, 应尽量避免使用奥美拉唑或埃索美拉唑. 双联抗血小板治疗时, 如需合用PPI, 建议连续使用不超过6 mo, 此后可换用H_2RA或间断使用PPI[46].

6 结论

目前, 对于有上消化道出血风险的患者, 推荐联用PPI, 但尚不能证明哪一种PPI是最优的选择; 当抗血小板药物疗法的患者合并上消化道并发症的危险因素时, 应预防性地应用最低有效剂量PPI; 对于没有消化系并发症风险的患者, 并不推荐PPI作为预防用药. 关于PPI和氯吡格雷联用的利弊, 各研究结论之间分歧仍然较大, PPI对氯吡格雷的药理学影响是否是通过CYP450、小肠P-蛋白途径、PON1途径, 目前仍没有一致的看法. 氯吡格雷和PPI的相互作用是PPI的类效应还是局限于几种PPI, 目前尚不清楚. 二者有没有明确的相互作用, 这种相互作用与临床预后有多大的相关性[47], 也一直是争论的焦点. PPI与氯吡格雷联用对心血管事件的不良影响可能已被夸大, 而且明显缺乏高质量的证据[48]; 联用PPI对消化系和患者总体预后的益处相对被忽视[21,44]. 目前的研究结果是否足以说明氯吡格雷不应联用PPI, 或只选用相对安全的泮托拉唑和雷贝拉唑或他种类的消化系保护剂等. 总之, 关于PPI和氯吡格雷之间的相互作用及其对患者临床结局的影响有待进一步的研究来证实.

7 参考文献

1 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502 [PMID: 11519503 DOI: 10.1056/NEJMoa010746]

2 孙沂, 樊宏伟, 张振玉. 氯吡格雷对胃肠道的损害及其防治. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1849-1854

3 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology

Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-2066 [PMID: 21126648 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.010]
4 Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-99 [PMID: 19812348 DOI: 10.1124/dmd.109.029132]
5 Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 463-465 [PMID: 20440227 DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385420]
6 Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312-1319 [PMID: 20801494 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1]
7 Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375 [PMID: 19106083 DOI: 10.1056/NEJMoa0808227]
8 Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, Ferrari E, Drouet E, Grollier G, Danchin N. Effect of paraoxonase-1 polymorphism on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel after an acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 561-567 [PMID: 21918510 DOI: 10.1038/clpt.2011.193]
9 Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg JM, Taubert D. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011; 17: 110-116 [PMID: 21170047 DOI: 10.1038/nm.2281]
10 Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, Mayer K, Bernlochner I, Schömig A, Kastrati A. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011; 32: 1605-1613 [PMID: 21527445 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr155]
11 Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Zolk O, Valina CM, Stratz C, Neumann FJ. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 429-436 [PMID: 21685174 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960112]
12 Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, Shen H, Tanner K, Horenstein RB, Pakzy R, Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA, Shuldiner AR. Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 568-574 [PMID: 21881565 DOI: 10.1038/clpt.2011.194]
13 Hulot JS, Collet JP, Cayla G, Silvain J, Allanic F, Bellemain-Appaix A, Scott SA, Montalescot G. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in post-myocardial infarction patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 422-428 [PMID: 21972404 DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963025]
14 Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2371-2378 [PMID: 22008470 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04541.x]
15 Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48: 768-776 [PMID: 21185417 DOI: 10.1016/j.bone.2010.12.015]
16 Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 931-950 [PMID: 21365243 DOI: 10.1007/s10620-010-1560-3]
17 Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 615-620 [PMID: 23010681 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328358d5b9]
18 Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-386 [PMID: 20855802 DOI: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005]
19 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
20 Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690 [PMID: 21562004 DOI: 10.1136/bmj.d2690]
21 Valkhoff VE, 't Jong GW, Van Soest EM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 77-88 [PMID: 21083580 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04485.x]
22 Mistry SD, Trivedi HR, Parmar DM, Dalvi PS, Jiyo C. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 183-186 [PMID: 21572655 DOI: 10.4103/0253-7613.77360]
23 Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab*

应用要点

本文系统介绍了PPI对氯吡格雷抗血小板疗效的影响及其潜在的机制, 并总结了权威指南对相关临床问题的诊治建议, 对了解PPI和氯吡格雷相互作用及机制有一定的参考价值, 对临床合理用药有一定的指导意义.

名词解释

前体药: 指药物在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化后变成有活性药物而发挥药效的化合物;

PPI类效应: 指降低氯吡格雷抗血小板效果的现象是PPI类药物的共有表现, 而不是只局限于几种PPI如奥美拉唑等.

Dispos 2004; 32: 821-827 [PMID: 15258107 DOI: 10.1124/dmd.32.8.821]

24 Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, Toren P, Parkinson A. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2020-2033 [PMID: 21795468 DOI: 10.1124/dmd.111.041293]

25 Luo M, Li J, Xu X, Sun X, Sheng W. ABCB1 C3435T polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel treated patients: a meta-analysis. *Thromb Res* 2012; 129: 754-759 [PMID: 22209339 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.003]

26 Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-380 [PMID: 21511216 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.12.009]

27 Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schömig A, Schömig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 486-501 [PMID: 17112805 DOI: 10.1111/jcpt.12236]

28 Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364: 551-557 [PMID: 11770010 DOI: 10.1007/s00210-001-0489-7]

29 Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29: 769-784 [PMID: 16944963]

30 Zhang L, Chen Y, Jin Y, Qu F, Li J, Ma C, Yang J, Xu B, Wang H, Li X, Li Y, Zhang Y, Lu C, Yin T. Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients. *Thromb Res* 2013; 132: 81-87 [PMID: 23726091 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.006]

31 Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, Velazquez EJ, Califf RM, Scheiman JM, Solomon SD. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2226-2232 [PMID: 19556260 DOI: 10.1093/eurheartj/ehp256]

32 Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34: 47-57 [PMID: 21047145 DOI: 10.2165/11584750-000000000-00000]

33 Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L, Perrin L, LaCreta FP, Hurbin F, Dubar M. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 65-74 [PMID: 20844485 DOI: 10.1038/clpt.2010.219]

34 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106 DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0]

35 Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624-2641 [PMID: 20831618 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x]

36 Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010; 170: 704-710 [PMID: 20421557 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.34]

37 van Boxel OS, van Oijen MG, Hagenaars MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2430-2436; quiz 2437 [PMID: 20736935 DOI: 10.1038/ajg.2010.334]

38 Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944 [PMID: 19258584 DOI: 10.1001/jama.2009.261]

39 Kodaira C, Uchida S, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, Namiki N, Sugimoto M, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [(13)C]-aminopyrine breath test. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 432-439 [PMID: 21415279 DOI: 10.1177/0091270010397728]

40 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]

41 Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-798 [PMID: 21144850 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056]

42 Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, Lau YK, Kng C, Keung KK, Kwan A, Wong BC. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 389-396 [PMID: 22108447 DOI: 10.1038/ajg.2011.385]

43 Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-125 [PMID: 19577798 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61246-0]

44 Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 645-681 [PMID: 22809746 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013]

45 Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164 [PMID: 23182125 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.004]

46 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). 中华内科杂志 2013; 52: 264-270

47 杨肖波, 俞丽芬. 质子泵抑制剂与氯吡格雷相互作用的临床研究及防治策略. 国际消化病杂志 2010; 30: 293-295

48 Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2161-2171 [PMID: 22611308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161]

同行评价

本文就PPI对服用氯吡格雷患者临床结局的影响及相关机制的研究进行了综述. 对于临床上氯吡格雷和PPI联用有一定的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1454

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1454-1459
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

原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用

宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶

背景资料
目前对肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)损伤的关注越来越高. 研究表明, LI/R损伤可引起肠道I/R损伤, 而随后的氧化应激反应进一步加重肠道损伤, 表现为肠黏膜屏障功能的障碍. 因此, 减轻LI/R后氧自由基的产生, 保护肠黏膜屏障是减轻肠黏膜损伤的主要途径.

宋强, 罗兰, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 成都医学院临床医学院 四川省成都市 610500
杨拯, 成都医学院基础医学实验教学中心 四川省成都市 610500
黄倩, 计震华, 杨德晶, 成都医学院检验医学院 四川省成都市 610500
宋强, 主要从事胃肠道动力障碍疾病治疗的研究.
成都医学院大学生创新实验基金资助项目, No. CX201220
作者贡献分布: 本课题由宋强、罗兰及杨拯设计; 宋强、罗兰及李禹呈负责实验的操作、资料收集、数据整理及撰写论文; 陈勇、唐丽娟、卓睿、黄倩、计震华及杨德晶负责文献收集和数据统计; 文章的修改与审核由杨拯完成.
通讯作者: 杨拯, 高级实验师, 610500, 四川省成都市新都区新都大道783号, 成都医学院基础医学实验教学中心.
yzixjj@163.com
电话: 028-62739316
收稿日期: 2014-12-06 修回日期: 2015-01-24
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury

Qiang Song, Lan Luo, Zheng Yang, Rui Zhuo, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Qian Huang, Zhen-Hua Ji, De-Jing Yang

Qiang Song, Lan Luo, Rui Zhuo, Yu-Cheng Li, Yong Chen, Li-Juan Tang, Department of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Zheng Yang, Department of Experiment Technology, School of Basic Medical, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Qian Huang, Zhen-Hua Ji, De-Jing Yang, Department of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan Province, China
Supported by: Innovative Scientific Experiment Project of Chengdu Medical College, No. CX201220
Correspondence to: Zheng Yang, Senior Experimentalist, Department of Experiment Technology, School of Basic Medical, Chengdu Medical College, 783 Xindu Avenue, Xindu District, Chengdu 610500, Sichuan Province, China. yzixjj@163.com
Received: 2014-12-06 Revised: 2015-01-24
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of proanthocyanidin (PC) on the intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion (LI/R) and to explore the possible mechanism.

METHODS: Twenty-one male adult Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups (n = 7): sham operation group, LI/R group and PC group. The PC group received 100 mg/(kg•d) PC *via* oral gavage for 7 d before LI/R. The sham operation and LI/R groups were given the same dose of salad oil each day for 7 d. A tourniquet was used to tie the rat left hind limb to induce LI/R injury in rats (ischemia 3 h and reperfusion 18 h). Following reperfusion, the abdominal cavity was opened and blood samples were taken from the abdominal aorta to determine serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels. Segments of the ileum were quickly resected and equally separated into two parts to conduct hematoxylin & eosin (H&E) staining and determine tissue secretory immunoglobulin A (sIgA) levels, respectively.

RESULTS: Compared with the sham operation group, serum SOD activity was significantly decreased (P < 0.01), MDA levels were significantly increased (P < 0.01), mucosal injury was significantly aggravated

同行评议者
麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

in light microscopic evaluations ($P < 0.01$) and tissue sIgA ($P < 0.01$) was significantly reduced after LI/R. Compared with the LI/R group, pretreatment with PC significantly enhanced serum SOD activity ($P < 0.05$), decreased MDA levels ($P < 0.01$), mitigated intestinal mucosal injury ($P < 0.01$) and increased the tissue sIgA contents ($P < 0.05$).

CONCLUSION: PC protects the intestinal mucosa by elevating serum SOD activity, reducing MDA levels and increasing tissue sIgA contents in rats after LI/R injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proanthocyanidin; Limb ischemia-reperfusion; Antioxidation

Song Q, Luo L, Yang Z, Zhuo R, Li YC, Chen Y, Tang LJ, Huang Q, Ji ZH, Yang DJ. Anti-oxidative stress effect of proanthocyanidin on intestinal mucosa of rats with limb ischemia-reperfusion injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1454-1459 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1454.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1454

摘要

目的: 探究原花青素(proanthocyanidin, PC)抗氧化功能对大鼠肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)损伤后肠道的保护作用及可能的机制.

方法: 健康成年Sprague-Dawley♂大鼠21只, 随机分为假手术组($n = 7$), 缺血再灌注组($n = 7$), PC组($n = 7$); PC组给予PC 100 mg/(kg•d)预处理, 其余两组灌胃等量色拉油, 连续给药7 d. 采用止血带捆绑大鼠左后肢复制缺血3 h后再灌注18 h大鼠LI/R模型, 随后打开腹腔, 分离腹主动脉取血离心, 测定血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力值和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 取回肠组织进行苏木精-伊红(HE)染色, 同时制备肠组织匀浆测定分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)的含量.

结果: 与假手术组比较, LI/R后, 血清SOD活力降低($P<0.01$), MDA含量增多($P<0.01$), 大鼠肠黏膜损伤加重($P<0.01$), 且肠组织中sIgA含量明显减少($P<0.01$); 与LI/R组相比, PC预处理后, 大鼠血清SOD活力提高($P<0.05$), MDA的含量明显减少($P<0.01$), 肠黏膜损伤减轻($P<0.01$), 肠组织中sIgA含量上升($P<0.05$).

结论: PC可通过提高血清SOD活力, 减少MDA含量, 增加肠组织中sIgA含量来减轻肠黏膜损伤, 进而减轻LI/R后大鼠肠道损伤.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 原花青素; 肢体缺血再灌注; 抗氧化

核心提示: 原花青素(proanthocyanidin)可以提高血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)活性、降低血清丙二醛(malondialdehyde)和肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A)含量来减轻肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)对肠黏膜功能的损伤, 是今后LI/R损伤应借鉴的, 减少LI/R损伤后的氧化应激反应是今后临床治疗的又一途径.

宋强, 罗兰, 杨拯, 卓睿, 李禹呈, 陈勇, 唐丽娟, 黄倩, 计震华, 杨德晶. 原花青素抗氧化应激效应对大鼠肢体缺血再灌注后肠黏膜的保护作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1454-1459 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1454.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1454

0 引言

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/RI)是指发生缺血后的组织器官在恢复血供后反而对机体损伤加重的现象[1,2], 研究[3,4]表明, 肢体缺血再灌注(limb ischemia-reperfusion, LI/R)不仅会引起缺血肢体的损伤, 也会引起远隔重要器官的损伤, 在内脏组织中, 肠组织是对缺血性损伤最为敏感的器官[5], 而临床上出现的肢体创伤、血管栓塞、腹主动脉瘤手术、断肢移植、挤压综合征、四肢手术和使用止血带等病症常引发LI/R损伤, 继而引发肠缺血再灌注损伤, 并释放大量氧自由基和炎性因子, 导致血液微循环障碍、钙超载、细胞凋亡等病理生理学改变[6-9], 因此如何有效预防和减轻这种损伤是基础与临床上较为热点的问题之一.

原花青素(proanthocyanidin, PC)是一类多酚类化合物的总称, 属于生物类黄酮[10], 广泛分布于植物界, 也存在某些饮料(茶叶、啤酒)、蔬菜、水果和粮食中, 与人类生活和健康密切相关. 研究[11]发现, PC具有强大的抗氧

研发前沿
对于LI/R损伤后肠道功能障碍的机制研究尚少. 事实上, 减少LI/R后氧自由基的产生是减轻组织损伤的主要途径之一. 已有文献提示, LI/R后出现氧化应激反应增强, 肠黏膜屏障功能障碍现象, 这为减轻LI/R损伤后肠黏膜损伤提供思路.

相关报道
有学者已经明确原花青素(proanthocyanidin, PC)具有强大的抗氧化功能, 提示降低氧自由基的含量可以保护肠道功能, 之后也有研究发现LI/R对心脏肝等脏器功能有损伤作用, 但鲜有LI/R后肠黏膜损伤以及相关治疗方法的报道.

创新盘点

本研究通过实验性研究PC对LI/R损伤后血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)含量以及对肠黏膜的损伤程度的影响, 并阐明其可能通过抗氧化应激反应途径实现, 更直接科学的反映了LI/R对肠黏膜功能的损伤, 是既往未曾报道过的.

化和抗炎作用. 何沙沙等[12]和Stefanovic等[13]学者发现PC能明显减轻心肌和肾等组织和器官的I/RI程度.

本研究采用止血带结扎大鼠左后肢复制LI/R模型, 通过测定血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量和肠组织分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)的含量并进行肠黏膜损伤程度评分, 探究PC对LI/R后肠道损伤保护作用, 旨在为减轻LI/R后引发肠道功能损害提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 PC(四川省普菲德生物科技有限公司, 批号: 20120426, 纯度UV≥95%); 水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20100920); SOD试剂盒(南京建成生物试剂研究所, 批号: 20130709); MDA试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20130709); TGL-16G台式离心机(上海安亭科学仪器厂); 721E型可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司).

1.2 方法

1.2.1 动物分组: 体质量为200 g±20 g的SD成年♂大鼠21只, 由四川省医学科学院•四川省人民医院实验动物研究所提供, 许可证号: SCXK(川)2013-15. 随机分为3组: 假手术组、缺血再灌注组、PC组, 每组7只.

1.2.2 动物日常护理和预处理措施: 实验大鼠置于清洁的鼠笼中单独喂养, 给予充足饲料, 自由饮水. 每天观察记录大鼠精神状况, 若大鼠出现异常表现则及时记录. PC治疗组大鼠灌胃100 mg/(kg•d)的PC[14], 假手术组和LI/R组大鼠每天灌胃等量色拉油, 连续灌胃7 d后制备LI/R动物模型.

1.2.3 复制LI/R动物模型: 大鼠在造模前12 h开始禁食, 自由饮水, 最后1次灌胃后2 h进行手术. 称质量后腹腔注射10%水合氯醛麻醉, Yassin法[15], 用止血带统一拉力复制缺血模型, 放置到温暖环境中, 3 h后剪断止血带恢复血供18 h, 假手术组进行同样操作后立即剪断止血带.

1.2.4 血清SOD活力和MDA含量测定: 大鼠腹主动脉取全血3500 r/min, 离心10 min, 分离血清置于-20 ℃保存备用. 按照试剂盒说明书测定SOD活力和MDA含量.

1.2.5 组织HE染色: 大鼠麻醉成功后, 打开腹腔, 取回盲瓣以上的肠段2 cm, 用4%多聚甲醛固定, 脱水, 包埋, 切片, 并进行苏木精-伊红(HE)染色, 采用Chiu's肠黏膜损伤评分法评价肠黏膜的损伤程度.

1.2.6 组织匀浆sIgA含量测定: 随后再取2 cm肠段去除肠内容物, 剪除肠系膜, 滤纸吸干, 称质量, 放入50 mL的小烧杯中, 量取体积为肠组织质量的9倍生理盐水, 先取总量的2/3加入烧杯中, 用眼科剪剪碎肠组织(在冰水浴中进行), 将剪碎的肠组织倒入玻璃匀浆器中, 再用剩余1/3的生理盐水冲洗残留在烧杯中的碎组织块, 一起倒入匀浆管中进行匀浆, 匀浆管下端插入盛有冰水混合物的器皿中, 充分研碎, 使组织匀浆化, 将制备好的10%匀浆液, 3500 r/min离心15 min, 取上清液, 存于-80 ℃冰箱. 采用ELISA法检测肠组织匀浆sIgA含量, 按试剂盒说明操作, 用酶标仪在450 nm波长下测定光密度值, 根据标准曲线计算样品中sIgA含量.

统计学处理 实验数据均使用SPSS17.0统计软件包分析处理, 结果用mean±SD表示, 各组均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 选择Levene方法进行方差齐性检验, 符合方差齐性要求采Student-Newman-Keuls法(*S-N-K*)对数据进行组间比较, 结果均以mean±SD表示, 检验水准取$\alpha = 0.05$, 当$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠基本情况 各组大鼠灌胃药品后均无异常反应, 精神状态较好, 食量正常, 毛色未出现明显异常, 灌胃后的前2 d部分大鼠出现稀便而后自然恢复. 造模完成待大鼠苏醒后, 均呈现精神虚弱状态, 缺血再灌注组与PC组大鼠左后肢运动明显减少.

2.2 血清SOD活力、MDA含量 与假手术组比较, 缺血再灌注组血清SOD活力明显下降($P<0.01$), MDA含量显著增加($P<0.01$); 与缺血再灌注组比较, PC组的大鼠血清SOD活力升高($P<0.05$), MDA含量显著减少($P<0.01$), 且趋于假手术组(表1).

2.3 大鼠病理组织学改变 HE染色发现假手术组表现为正常绒毛; 缺血再灌注组小肠绒毛变钝、排列紊乱, 间质水肿明显并伴有炎细胞浸润; PC预处理后小肠黏膜损伤程度减轻, 炎性反应、水肿情况及血管反应优于缺血再灌注

表 1 大鼠SOD活力及MDA含量 (n = 7, mean ± SD)

分组	SOD活力(U/mL)	MDA含量(μmol/L)
假手术组	235.20±8.11	4.36±0.35
缺血再灌注组	213.19±8.11[b]	5.74±0.93[b]
原花青素组	230.56±11.51[c]	4.38±0.84[d]

[b]P<0.01 *vs* 假手术组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 缺血再灌注组. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

表 2 Chiu's评分及组织匀浆Siga含量 (n = 7, mean ± SD)

分组	HE评分(分)	sIgA含量(μg/mg)
假手术组	2.00±0.80	12.11±0.87
缺血再灌注组	4.50±0.70[b]	9.93±0.80[b]
原花青素组	2.30±0.30[d]	11.84±1.55[c]

[b]P<0.01 *vs* 假手术组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 缺血再灌注组. sIgA: 分泌型免疫球蛋白A.

应用要点

本研究方法中关于血清SOD活性、MDA含量、肠组织sIgA含量和肠黏膜损伤的变化程度, 是今后LI/R损伤应借鉴的, 减少LI/R损伤后的氧化应激反应是今后临床治疗的又一方向.

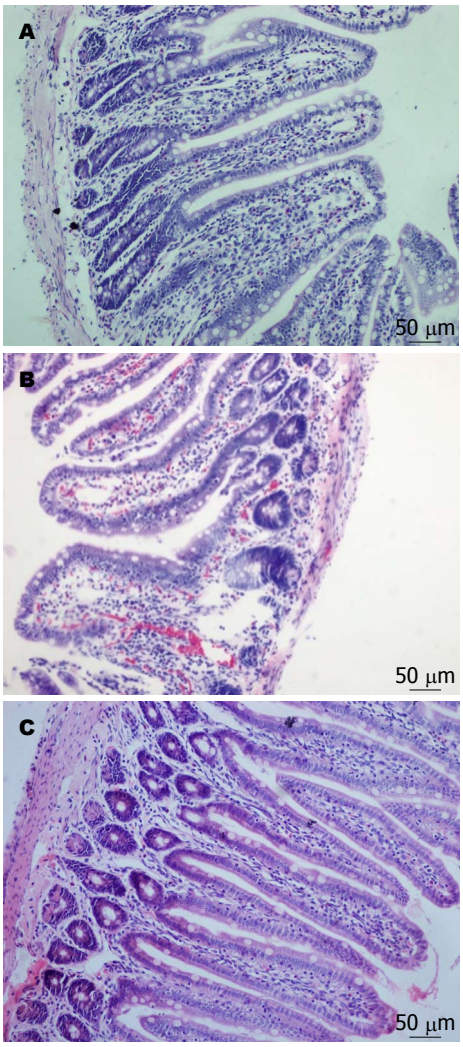


图 1 HE染色检测大鼠病理组织学改变(×200). A: 假手术组; B: 模型组; C: 原花青素组.

组大鼠(图1). 经Chiu's肠黏膜损伤评分, 缺血再灌注组大鼠肠黏膜的损伤程度强于假手术组(P<0.01), 而经PC预处理后明显低于缺血再灌注组(P<0.01)(表2).

2.4 肠组织匀浆sIgA含量 与假手术组比较, 缺血再灌注组肠组织sIgA含量明显增加(P<0.01); 与缺血再灌注组比较, PC组肠组织sIgA含量减少(P<0.05)(表2).

3 讨论

PC属于生物类黄酮, 具有强大的抗氧化、抗炎作用. 动物机体自身不能合成, 只能从食物中摄取. PC具有多种生物学效应, 其中抗氧化作用受到了广泛关注. 研究[16]表明, 从葡萄籽中提取的PC具有极强的抗氧化、清除氧自由基作用和抗炎活性, PC在体内其抗氧化、清除自由基能力是维生素E的50倍、维生素C的20倍[17]. 近年对PC的研究已成为热点, 学者还发现PC能保护心脏, 保护血管、保护眼睛、抗炎、抗癌和抗氧化等功效[18].

LI/R损伤在肢体创伤和断肢移植手术中常见, 且术后易引发肠I/R损伤, 是致死率较高的重要因素[19]. 研究[20]表明, I/R不仅可以引起消化系局部的组织损害而且可以导致肠内细菌和毒素移位到体循环, 引起网状内皮系统发生系列反应, 进而导致大量相关介质及细胞因子的释放, 甚至引起多脏器功能衰竭综合征(multiple organdies dysfunction syndrome, MODS), 严重危及患者生命健康. 研究[21]发现, I/R后产生大量氧自由基引起细胞膜脂质过氧化是肠I/R损伤的重要途径, 受损的细胞膜导致整个细胞结构和功能异常, 使得肠道运动功能衰减. 在LI/R所引发的肠缺血再灌注脂质过氧化损伤中, 由于大量炎症介质释放以及氧自由基(ROS)等有害物质产生, 使得肠黏膜受到损伤. SOD是一种能有效清除自由基的内源性酶, 能对抗脂质过氧化损伤, 其活力越高表示机体清除自由基的能力越强. MDA是脂质过氧化反应的终产物之一, 机体缺血缺氧时产生自由基的多少与MDA含量呈正相关, 通过检测体内MDA水平的变化可间接反映体内脂质过氧化损伤的程度[22], 因此清除氧自由基, 减少脂质过氧化反应可能是减轻LI/R后肠道损伤的

名词解释
氧化应激: 是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species)和活性氮自由基(reactive nitrogen species)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤.

重要机制之一.

sIgA是胃肠道和黏膜表面主要免疫球蛋白, 对消化系黏膜防御起着重要作用, 可抑制肠道内的细菌黏附, 还可中和肠道内的毒素、酶和病毒, 并结合抗原形成免疫复合物由吞噬细胞清除[23], 他是防御病菌在肠道黏膜黏附和定植的第一道防线[24,25]. 而在创伤后, 黏膜sIgA水平下降, 有利于细菌、毒素侵入体内, 因此sIgA减少会削弱肠道的免疫功能, 可引起肠道菌群失调, 发生以脂肪痢疾为特征的消化吸收障碍, 甚至引起肠道细菌的易位而发生肠源性全身感染[26]. 本研究显示LI/R后肠组织sIgA含量降低, 表明LI/R后, 肠道免疫功能下降, 而PC预处理的大鼠肠组织sIgA含量较缺血再灌注组上升(P<0.05), 表明PC能通过改善LI/R后肠道免疫功能, 进而减轻肠黏膜损伤.

PC已经证实有抗炎、抗氧化、防癌、美白等多种药用理化特性[11,27]. 本研究显示, 经PC预处理后, 大鼠肠黏膜的损伤情况较缺血在灌注组明显改善(P<0.01)(表2); 而血清中SOD活性增加, MDA含量减少, 减轻了氧自由基对肠组织损伤; 肠组织sIgA含量上升, 表明小肠屏障功能得到改善(P<0.05). 此结果提示PC能有效清除LI/R后产生的氧自由基, 增强肠道的免疫屏障功能, 进而减轻肠黏膜损伤. 因此PC的开发利用具有广阔的前景, 但对其相关具体作用机制还有待更进一步深入研究.

4 参考文献

1 薛兴, 冷玉芳, 张悦, 张艳, 汪涛, 康于庆. 盐酸戊乙奎醚对肢体缺血再灌注大鼠肾脏的保护作用. 中华医学杂志 2011; 91: 1866-1869

2 Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1359-1377 [PMID: 15481305 DOI: 10.1023/B: DDAS.0000042232.98927.91]

3 Liu T, Fang Y, Liu S, Yu X, Zhang H, Liang M, Ding X. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3β. *Free Radic Biol Med* 2014 Oct 31. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25451640 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.509]

4 陈雯, 刘宁, 齐迎春, 张颖, 邓昭阳, 杨靖, 谢晓华. 大鼠肢体缺血再灌注致心肌损伤中过氧化物酶及肿瘤坏死因子-α的动态变化及意义. 南方医科大学学报 2013; 33: 761-764

5 Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, Hoshino K, Ozaki H, Hori M, Kitajima M. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and reperfusion injury in rats. *J Surg Res* 2006; 135: 255-261 [PMID: 16872634 DOI: 10.1016/j.jss.2006.04.022]

6 邵壮, 熊江, 郭伟, 卫任. 乌司他丁对大鼠肢体缺血再灌注损伤的保护作用及其机制. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 777-781

7 Kassahun WT, Schulz T, Richter O, Hauss J. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171 [PMID: 18172675 DOI: 10.1007/s00423-007-0263-5]

8 胡玲, 周军, 魏继承. 肢体缺血再灌注对远端重要脏器损伤及主要机制的研究进展. 泸州医学院学报 2014; 37: 437-439

9 侯阳阳, 赵利军, 郑艳妮, 孔小燕, 李宏杰, 门秀丽. 牛磺酸后处理对大鼠肢体缺血再灌注后骨骼肌的保护作用. 中国现代医学杂志 2014; 24: 11-15

10 王华, 刘霞, 杨继红, 李华. 葡萄籽原花青素抗癌活性及其机制研究进展. 安徽大学学报 2012; 36: 101-108

11 Xu Z, Du P, Meiser P, Jacob C. Proanthocyanidins: oligomeric structures with unique biochemical properties and great therapeutic promise. *Nat Prod Commun* 2012; 7: 381-388 [PMID: 22545414]

12 何沙沙, 文利新. 原花青素的生物学功能及开发利用前景. 湖南农业科学 2011; (13): 121-123, 133

13 Stefanovic V, Savic V, Vlahovic P, Cvetkovic T, Najman S, Mitic-Zlatkovic M. Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure with bioflavonoids from seeds of grape. *Ren Fail* 2000; 22: 255-266 [PMID: 10843237 DOI: 10.1081/JDI-100100870]

14 Ulusoy S, Ozkan G, Ersoz S, Orem A, Alkanat M, Yucesan FB, Kaynar K, Al S. The effect of grape seed proanthocyanidin extract in preventing amikacin-induced nephropathy. *Ren Fail* 2012; 34: 227-234 [PMID: 22263836 DOI: 10.3109/0886022X.2011.643391]

15 Yassin MM, Barros D'Sa AA, Parks TG, McCaigue MD, Leggett P, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischaemia-reperfusion injury alters gastrointestinal structure and function. *Br J Surg* 1997; 84: 1425-1429 [PMID: 9361604 DOI: 10.1111/j.1365-2168.1997.02772.x]

16 李文广, 张小郁, 吴勇杰, 田暄. 葡萄籽中原花青素的抗炎作用和机制. 中国药理学报 2001; 22: 1117-1120

17 李春阳, 许时婴, 王璋. DPPH法测定葡萄籽原花青素清除自由基的能力. 食品与生物技术学报 2006; 25: 102-106

18 王忠合, 朱俊晨, 陈惠音. 葡萄籽原花青素提取物的保健功能与应用. 食品科技 2006; 36: 135-139

19 周春燕, 黄智铭, 杨庆, 吴金明, 吴建胜, 张启瑜. 壳寡糖对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用. 医学研究杂志 2011; 40: 91-94

20 Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci* 2006; 11: 520-528 [PMID: 16146750 DOI: 10.2741/1816]

21 Xia ZY, Liu XY, Zhan LY, He YH, Luo T, Xia Z. Ginsenosides compound (shen-fu) attenuates gastrointestinal injury and inhibits inflammatory response after cardiopulmonary bypass in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 258-264 [PMID:

16077384 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.02.046]
22 Savas S, Savas C, Altuntas I, Adiloglu A. The correlation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46: 113-117 [PMID: 17420770 DOI: 10.1038/sj.sc.3102066]
23 董玉兰, 王树迎. 动物黏膜免疫细胞的研究进展. 动物医学进展 2003; 24: 7-9
24 Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001; 3: 1021-1035 [PMID: 11580989 DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01460-5]
25 Saini MS, Liberati DM, Diebel LN. Sequential changes in mucosal immunity after hemorrhagic shock. *Am Surg* 2001; 67: 797-801 [PMID: 11510587]
26 Kozlowski PA, Williams SB, Lynch RM, Flanigan TP, Patterson RR, Cu-Uvin S, Neutra MR. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in women after nasal, rectal, or vaginal immunization: influence of the menstrual cycle. *J Immunol* 2002; 169: 566-574 [PMID: 12077289 DOI: 10.4049/jimmunol.169.1.566]
27 de la Iglesia R, Milagro FI, Campión J, Boqué N, Martínez JA. Healthy properties of proanthocyanidins. *Biofactors* 2010; 36: 159-168 [PMID: 20232344 DOI: 10.1002/biof.79]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

同行评价

PC抗氧化应激效应是近年来该天然化合物研究的热点, 已在心脏、肝脏等重要脏器中得到研究验证, 而在LI/R损伤方面的研究鲜见报道. 本研究探讨PC抗氧化应激效应对大鼠LI/R后肠黏膜保护效应, 实验设计合理, 书写认真, 数据较为详实, 具有较好的创新性及学术价值.

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.i9.1460

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1460-1464
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

顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响

李世清, 陈福敏, 罗 君, 陈 龙, 齐 曼

背景资料
结肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 严重威胁着人们的健康. 结肠癌可以通过手术予以切除治疗, 但治疗后多半会出现复发和转移, 因此寻求到有效的抗癌药物成为结肠癌治疗的关键问题之一.

李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 川北医学院第二临床学院-南充市中心医院消化内科 四川省南充市 637000
齐曼, 河北省承德市中心医院放化疗中心 河北省承德市 067000
李世清, 讲师, 主要从事结肠癌的发病机制及防治的研究.
作者贡献分布: 李世清负责论文研究的设计和论文写作; 陈福敏负责文章的审核、校对及论文写作指导; 罗君与齐曼负责资料收集; 陈龙负责实验研究.
通讯作者: 李世清, 讲师, 637000, 四川省南充市人民南路97号, 川北医学院第二临床学院-南充市中心医院消化内科. songman3423@126.com
电话: 0817-2258747
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2015-01-23
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2

Shi-Qing Li, Fu-Min Chen, Jun Luo, Long Chen, Man Qi

Shi-Qing Li, Fu-Min Chen, Jun Luo, Long Chen, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College; Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China
Correspondence to: Shi-Qing Li, Lecturer, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College; Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, 97 Renmin South Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. songman3423@126.com
Received: 2014-11-11 Revised: 2015-01-23
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate whether cisplatin induces the apoptosis of colon cancer Caco-2 cells and inhibits the expression of Bcl-2, Caspase9 and Caspase3.

METHODS: Caco-2 cells were treated with cisplatin. Cell proliferation was measured by MTT assay and fluorescence microscopy. The protein expression of Bcl-2 was determined by Western blot, and the protein expression of Caspase9 and Caspase3 was determined by spectrophotometry.

RESULTS: Cisplatin inhibited the proliferation of Caco-2 cells in a concentration-dependent manner, and the survival rates of cells treated with 4 and 2 μg/mL cisplatin showed a statistical difference ($P < 0.01$), although there was no significant difference between cells treated with 1.0 and 0.5 μg/mL cisplatin ($P > 0.05$). Cisplatin induced the apoptosis of Caco-2 cells in a time- and dose-dependent manner. Bcl-2 protein was highly expressed in Caco-2 cells. Cisplatin intervention for 72 h significantly reduced the expression of Bcl-2 protein in Caco-2 cells compared with control cells ($P < 0.05$).The protein expression of Caspase9 and Caspase3 was significantly up-regulated at 48 and 72 h after treatment with cisplatin when compared with control cells ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Cisplatin inhibits the proliferation and induces apoptosis of Caco-2 cells *via* mechanisms that may be related to activation of Caspase9 and Caspase3 and inhibition of Bcl-2 protein expression.

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cisplatin; Colon cancer; Bcl-2; Caspase9; Caspase3; Cell apoptosis

Li SQ, Chen FM, Luo J, Chen L, Qi M. Effect of cisplatin on cell proliferation and apoptosis and expression of Bcl-2, Caspase3 and Caspase9 proteins in human colon carcinoma cell line Caco-2. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1460-1464 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1460.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1460

摘要

目的: 探讨顺铂(顺式二氨二氯铂)(cis-dichlorodiamineplatinum, DDP)对人结肠癌Caco-2细胞凋亡及相关蛋白Bcl-2、Caspase9、Caspase3表达的影响.

方法: 体外培养结肠癌Caco-2细胞; 检测不同浓度DDP干预下MTT染色的*A*值, 判定其对人结肠癌细胞恶性增殖的影响; 不同浓度DDP对人结肠癌细胞凋亡的影响使用流式细胞仪进行检测, Western blot检测不同浓度DDP对人结肠癌细胞内Bcl-2蛋白的表达; 应用分光光度法检测不同浓度DDP对人结肠癌细胞内Caspase9、Caspase3蛋白活性的影响.

结果: (1)癌细胞增殖结果显示, 在一定的作用时间范围内, Caco-2细胞存活率与DDP浓度呈负相关, 具有剂量依赖性, 其中4.000、2.000 μg/mL干预的各组细胞抑制率最显著, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 而低剂量组0.250、0.125 μg/mL及对照DMSO干预组细胞存活率比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 其细胞存活率明显高于其他各浓度组, 差异有统计学意义($P<0.01$); (2)流式细胞仪检测结果显示: DDP能诱导Caco-2细胞的凋亡, 其诱导凋亡的效果呈时间和剂量性依赖; (3)Western blot检测结果显示: Bcl-2蛋白在结肠癌Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞72 h后, 与对照组比较, Bcl-2蛋白表达明显下降($P<0.05$). Caspase9、Caspase3在Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞48、72 h后, 与对照组比较, Caspase9、Caspase3表达明显升高($P<0.01$).

结论: 顺铂可以抑制Caco-2细胞增殖、诱导Caco-2细胞凋亡, 其机制可能与活化Caco-2细胞中Caspase9、Caspase3蛋白以及抑制Bcl-2蛋白表达有关.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 顺铂; 人结肠癌; Bcl-2; Caspase9; Caspase3; 细胞凋亡

核心提示: 顺铂可以抑制Caco-2细胞增殖、诱导Caco-2细胞凋亡, 其机制可能与活化Caco-2细胞中Caspase9、Caspase3蛋白以及抑制Bcl-2蛋白表达有关.

李世清, 陈福敏, 罗君, 陈龙, 齐曼. 顺铂对结肠癌细胞株Caco-2增殖凋亡和Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1460-1464 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1460.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1460

研发前沿

铂类药物是目前最有效的抗癌药物之一, 广泛应用于各种实体瘤的治疗. 铂类药物的细胞毒作用主要是铂类与核蛋白连接, 形成铂类药物与DNA链间或链内交联以及DNA-蛋白质交联损伤, DNA损伤信号可以通过促分裂原活化蛋白激酶、p53、p73和Bcl-2等多种信号转导通路, 介导凋亡信号的激活, 最终引起细胞凋亡或细胞周期抑制.

0 引言

结肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 严重威胁着人们的健康. 结肠癌可以通过手术予以切除治疗, 但治疗后多半会出现复发和转移, 因此寻求到有效的抗癌药物成为结肠癌治疗的关键问题之一[1]. 在临床上的各种实体瘤的治疗中, 铂类药物使用最广泛且具有最佳的治疗效果[2,3]. 但是, 单独使用铂类药物具有明显的不良反应, 主要是因为铂类容易与核蛋白或者DNA交联, 形成DNA-蛋白质交联产物, 进而活化分裂原活化蛋白激酶、p53、p73和Bcl-2等众多细胞凋亡相关的通路, 引发细胞凋亡的发生或抑制细胞周期发生[4]. 为了研究顺铂对于人结肠癌细胞生长增殖的抑制作用, 我们做了该研究, 现汇报如下.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞株Caco2采购自美国菌种保藏中心(ATCC), 胎牛血清采购自Gibco公司, 青霉素、链霉素采购自杭州民生药业有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 细胞培养在DMEM完全培养基中, 添加10%的胎牛血清(fatal bovine serum, FBS), 青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 μg/mL). 于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中通气培养.

1.2.2 MTT测定DDP对Caco-2细胞增殖的影响: 按照试剂盒要求配置MTT溶液, 浓度为5 mg/mL. 每孔加入培养基终体积1/10 MTT溶液, 37 ℃细胞培养箱内孵育4 h. 终止培养, 小心吸

创新盘点
本实验初步探讨不同浓度顺铂对激素非依赖性结肠癌Caco-2细胞系的体外抑制作用和观察Caco-2细胞中Bcl-2、Caspases9、Caspase3蛋白表达, 并分析细胞系的体外抑制作用和蛋白表达之间的关系, 尚属首次.

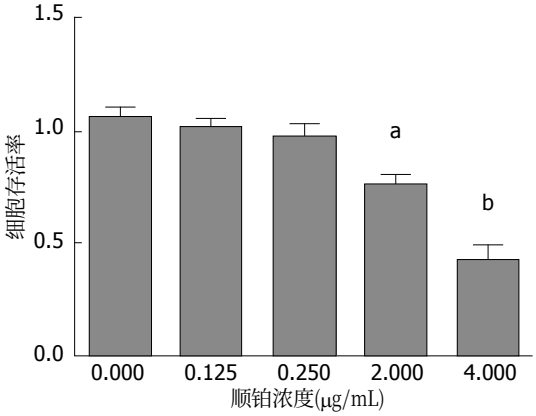


图 1 MTT检测不同浓度的DDP作用结肠癌细胞Caco-2的增殖情况. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组. DDP: 顺铂.

去孔内培养液. 加入100 μL MTT显色液, 摇床低速震荡10 min. 在570 nm处测定吸光度(A)值. 细胞存活率 = (实验组A值-调零组A值)/(对照组A值-调零组A值).

1.2.3 流水细胞仪检测DDP对Caco-2细胞凋亡的影响: 取对数生长的Caco-2细胞1×10^{6}置于培养皿中培养24 h, 贴壁后, 分别加入终浓度为(0.000, 0.125, 0.250, 2.000, 4.000 μg/mL)的DPP; 培养48 h后, 胰酶消化后, 离心后弃上清, 加缓冲液200 μL, 分出100 μL作为参照. 细胞凋亡的检测: 取出细胞, 倒去培养液, 胰酶适度消化细胞, 用培养液吹打, 1500 r/min, 离心6 min, 去上清. PBS洗1次后, 重悬于1×Binding Buffer中, 转移至流式管中. 加入FITC-Annexin V和PI, 轻柔弹起混匀, 室温(25 ℃)避光孵育15 min. 加400 μL 1×Binding Buffer至每管中, 混匀. 1 h内上机分析.

1.2.4 Western blot检测DDP对Caco-2细胞Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响: Western blot实验方法介绍如文献[5]所示: 通过破裂细胞, 获取细胞裂解液进行SDS-PAGE凝胶电泳, 并与抗Bcl-2、Caspase3、Caspase9 (Millipore)孵育过夜, 然后洗涤, 再与二抗孵育1 h, 最后用检测蛋白含量.

统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计学处理, 实验数据以mean±SD表示, 组间数据通过方差分析和相关性分析进行分析, 以$P<0.05$表示数据是否具有统计学意义.

2 结果

2.1 顺铂诱导结肠癌细胞Caco-2的细胞凋亡 利用MTT法测定不同浓度的DDP(0.000, 0.125, 0.250, 2.000, 4.000 μg/mL)作用结肠癌细胞Caco-2, 从图1可以看出, 顺铂对结肠癌细胞Caco-2生存率的抑制作用在相同作用时间, DPP对Caco-2细胞抑制作用具有剂量依赖性, 其中作用浓度为4.000、2.000 μg/mL具有最明显的抑制作用, 且差异具有统计学意义($P<0.05$). 低剂量组及DMSO干预组细胞存活率比较差异均无统计学意义($P>0.05$).

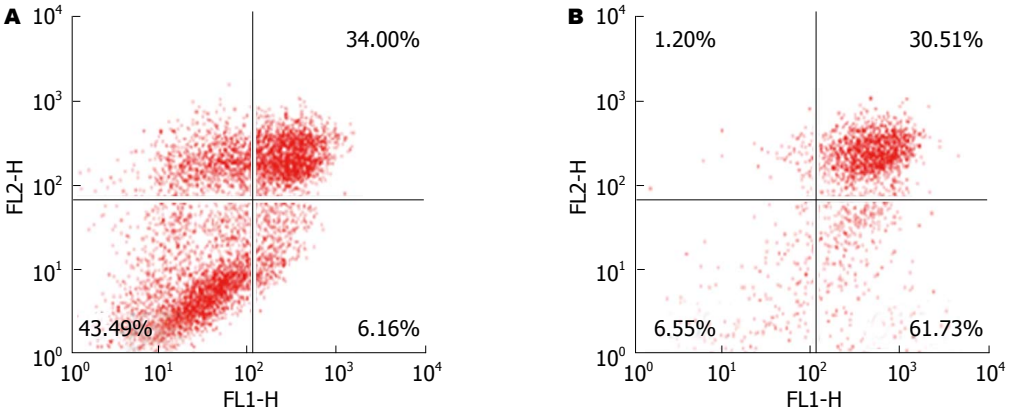
2.2 DDP对Caco-2细胞凋亡的影响 为了进一步确认DDP诱导结肠癌细胞Caco-2凋亡的效果, 我们采用相差和荧光显微镜下观察, 流式细胞检测结果显示: DDP能诱导Caco-2细胞的凋亡, 其诱导凋亡的效果. 细胞凋亡流式检测结果说明, DPP处理过的细胞与对照细胞相比, 早期凋亡细胞显著增多, 而晚期凋亡细胞几乎没有变化(图2).

2.3 凋亡相关通路蛋白Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响 Western blot检测结果显示: Bcl-2蛋白在结肠癌Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞72 h后, 与对照组比较, Bcl-2蛋白表达明显下降($P<0.05$). Caspase9、Caspase3在Caco-2细胞中低表达, DDP干预Caco-2细胞48、72 h后, 与对照组比较, Caspase9、Caspase3表达明显升高($P<0.01$)(图3).

3 讨论

Bcl-2蛋白质家族成员包括促凋亡蛋白(pro-apoptotic proteins), 如Bax, Bim, Bok, Bad等, 抗凋亡蛋白(anti-apoptotic proteins), 如Bcl-2, Bcl-xl, Bfl-1等[6]. 抗凋亡蛋白通常以膜蛋白的形式存在, 而促凋亡蛋白则广泛分布于细胞质. 当外界有刺激细胞凋亡相关的应激发生时, 促凋亡相关的蛋白成员发生构象上的变化, 并从胞质中游离到细胞器膜上, 与膜上的抗凋亡蛋白, 如Bcl-2家族相结合, 进而抑制抗凋亡相关蛋白的生物活性, 导致细胞凋亡的发生[7], Bcl-2是线粒体凋亡途径的重要因子, Bcl-2蛋白通过以与线粒体膜上抗凋亡相关的蛋白结合, 继而对细胞色素C释放进行抑制, 促使细胞抗凋亡的发生[8,9].

Caspases是富含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶, 同时具有特异酶切天冬氨酸位点, 是一类与细胞凋亡相关的蛋白酶家族. Caspases家族是一类在氨基酸序列、结构及酶的特性上具有相似性的蛋白总称, 一般情况



同行评价
本研究有一定的新颖性.

图 2 流式细胞仪检测DDP对Caco-2细胞凋亡. A: 阴性对照组; B: DDP实验组. DDP: 顺铂.

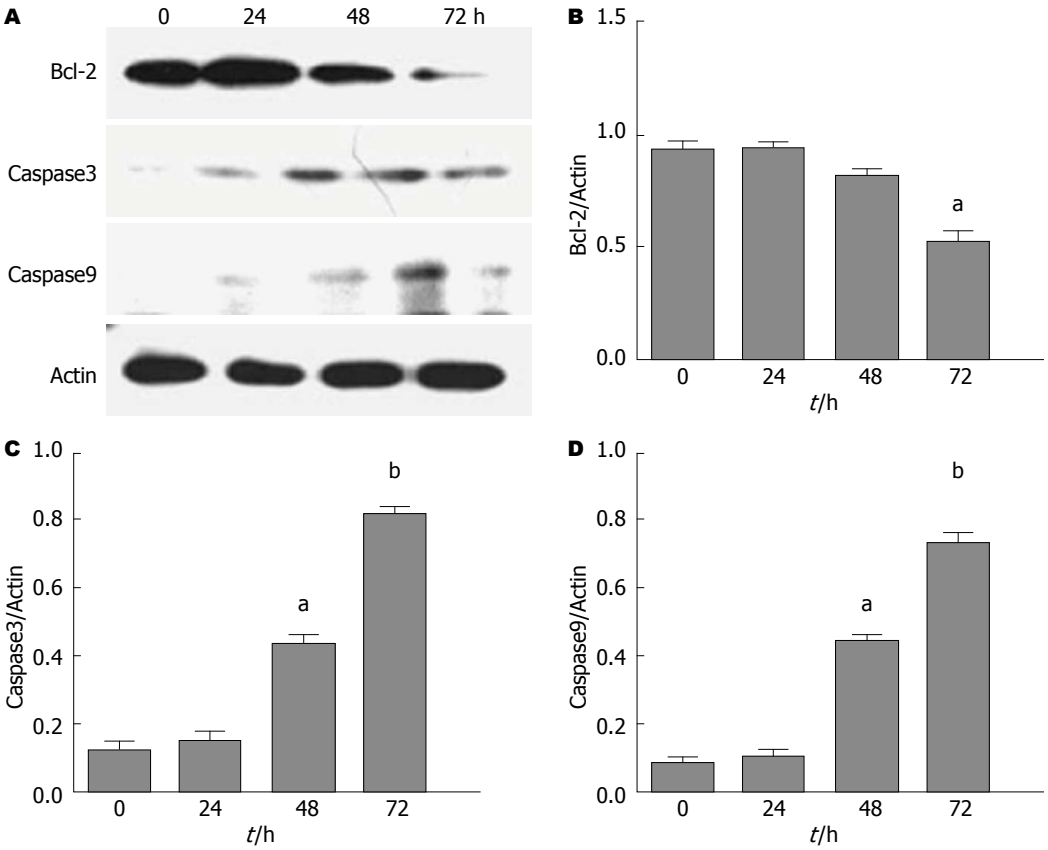


图 3 凋亡相关通路蛋白Bcl-2、Caspase3、Caspase9蛋白表达的影响. A: Western blot检测; B: Bcl-2相对表达量; C: Caspase3相对表达量; D: Caspase9相对表达量. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 阴性对照组.

下, 以无活性的酶原形式存在于胞质中, 根据其具体构象可以分为3部分, 即一大一小两个亚基及一个N端前域. Caspase是促使细胞凋亡的最终途径, 在介导细胞凋亡的过程中发挥极其关键的作用, 是多条凋亡通路的汇聚点, 是执行凋亡的最终途径, 此外, Caspase的另外一种行使功能的机制是通过相互激活完成自我活化, 一旦启动凋亡过程, 即表现出级联放大效应[10]. Caspase9位于级联反应上游, 是最重要的凋亡始动子之一, 在其他蛋白参与下发生自我激化并激活下游的Caspase因子, 如Caspase3, 然后引起级联放大效应, 从而导致细胞的凋亡. Caspase3是重要的凋亡效应子, 是凋亡的关键蛋白酶[11], Caspase3一旦被激活, 即发生下游的级联反应,使凋亡不可避免. 在正常生理条件下, Caspase3在胞质中以无活性的酶原形存在, 一旦细胞发生凋亡, Caspase3在可以再胞质中被多种蛋白水解酶作用并发

生裂解[12-14]. Caspase3活化后对细胞裂解依赖于3种作用方式[15]: (1)凋亡抑制物的酶解失活; (2)细胞架蛋白的酶解失活; (3)DNA修复相关蛋白的酶解失活. 有研究表明, Bcl-2蛋白不仅可以与线粒体膜结合, 抑制细胞色素C释放, 从而阻止Caspase的活化发挥其抗凋亡的作用, 还可拮抗Caspases级联放大效应; Caspase活化后则可灭活Bcl-2, Bcl-2灭活后可促使细胞的功能和形态发生变化, 诱导凋亡.

本实验初步探讨不同浓度顺铂对激素非依赖性结肠癌Caco-2细胞系的体外抑制作用和观察Caco-2细胞中Bcl-2、Caspase9、Caspase3蛋白表达, 并分析细胞系的体外抑制作用和蛋白表达之间的关系, 为进一步研究提供实验依据.

4 参考文献

1 Alavizadeh SH, Badiee A, Golmohammadzadeh S, Jaafari MR. The influence of phospholipid on the physicochemical properties and anti-tumor efficacy of liposomes encapsulating cisplatin in mice bearing C26 colon carcinoma. *Int J Pharm* 2014; 473: 326-333 [PMID: 25051111 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.020]

2 Amin M, Badiee A, Jaafari MR. Improvement of pharmacokinetic and antitumor activity of PEGylated liposomal doxorubicin by targeting with N-methylated cyclic RGD peptide in mice bearing C-26 colon carcinomas. *Int J Pharm* 2013; 458: 324-333 [PMID: 24148663 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.018]

3 Chen J, Cheng D, Li J, Wang Y, Guo JX, Chen ZP, Cai BC, Yang T. Influence of lipid composition on the phase transition temperature of liposomes composed of both DPPC and HSPC. *Drug Dev Ind Pharm* 2013; 39: 197-204 [PMID: 22443684 DOI: 10.3109/03639045.2012.668912]

4 DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964 [PMID: 12648986 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12779-1]

5 Chen J, Yan GJ, Hu RR, Gu QW, Chen ML, Gu W, Chen ZP, Cai BC. Improved pharmacokinetics and reduced toxicity of brucine after encapsulation into stealth liposomes: role of phosphatidylcholine. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 3567-3577 [PMID: 22904620]

6 Majumder PK, Yeh JJ, George DJ, Febbo PG, Kum J, Xue Q, Bikoff R, Ma H, Kantoff PW, Golub TR, Loda M, Sellers WR. Prostate intraepithelial neoplasia induced by prostate restricted Akt activation: the MPAKT model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7841-7846 [PMID: 12799464]

7 Gao H, Ouyang X, Banach-Petrosky WA, Gerald WL, Shen MM, Abate-Shen C. Combinatorial activities of Akt and B-Raf/Erk signaling in a mouse model of androgen-independent prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14477-14482 [PMID: 16973750]

8 Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, Thomas GV, Sawyers CL. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. *Cancer Cell* 2003; 4: 223-238 [PMID: 14522256]

9 Abate-Shen C, Banach-Petrosky WA, Sun X, Economides KD, Desai N, Gregg JP, Borowsky AD, Cardiff RD, Shen MM. Nkx3.1; Pten mutant mice develop invasive prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3886-3890 [PMID: 12873978]

10 Pradelli LA, Villa E, Zunino B, Marchetti S, Ricci JE. Glucose metabolism is inhibited by caspases upon the induction of apoptosis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1406 [PMID: 25188516]

11 Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Mol Cell* 2002; 9: 601-610 [PMID: 11931767 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00471-9]

12 Shi XB, Xue L, Yang J, Ma AH, Zhao J, Xu M, Tepper CG, Evans CP, Kung HJ, deVere White RW. An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19983-19988 [PMID: 18056640 DOI: 10.1073/pnas.0706641104]

13 So A, Gleave M, Hurtado-Col A, Nelson C. Mechanisms of the development of androgen independence in prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23: 1-9 [PMID: 15770516 DOI: 10.1007/s00345-004-0473-1]

14 Danial NN. BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7254-7263 [PMID: 18094405 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1598]

15 Murphy KM, Streips UN, Lock RB. Bcl-2 inhibits a Fas-induced conformational change in the Bax N terminus and Bax mitochondrial translocation. *J Biol Chem* 2000; 275: 17225-17228 [PMID: 10751382 DOI: 10.1074/jbc.C900590199]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1465

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1465-1468
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.

上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果

刘 丽, 李春尧

刘丽, 南华大学附属第一医院内分泌科 湖南省衡阳市 421001
李春尧, 南华大学附属第一医院消化科 湖南省衡阳市 421001
刘丽, 主管护师, 主要从事糖尿病方面的研究.
作者贡献分布: 此文主要由刘丽完成; 研究过程由刘丽与李春尧操作完成; 试剂提供和数据分析由刘丽与李春尧完成; 本论文写作由刘丽完成.
通讯作者: 刘丽, 主管护师, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区船山路69号, 南华大学附属第一医院内分泌科.
liuliyoux1@163.com
电话: 0734-8129768
收稿日期: 2015-01-02 修回日期: 2015-01-19
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma

Li Liu, Chun-Yao Li

Li Liu, Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China
Chun-Yao Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China
Correspondence to: Li Liu, Nurse-in-Charge, Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Nanhua University, 69 Chuanshan Road, Zhengxiang District, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. liuliyoux1@163.com
Received: 2015-01-02 Revised: 2015-01-19
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage and hyperosmolar nonketotic diabetic coma patients.

METHODS: Clinical data for 20 patients with upper gastrointestinal hemorrhage and hyperosmolar nonketotic diabetic coma treated at the First Affiliated Hospital of Nashua University from January 2012 to December 2014 were retrospectively analyzed.

RESULTS: All of the patients passed the critical stage after 2-24 h, and were in stable condition. After rigorous treatment and careful nursing, all of them were discharged without the occurrence of associated complications. Glasgow coma scale (GCS) score differed significantly between before and after nursing care (9.2 ± 2.2 *vs* 13.5 ± 1.8, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Timely diagnosis and reasonable care based on patient's condition can improve outcomes and reduce mortality in patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Hyperosmolar nonketotic diabetic coma; Nursing method

Liu L, Li CY. Nursing care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage with hyperosmolar nonketotic diabetic coma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1465-1468 URL: http://www.wjgnet.

背景资料
上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷在临床中病情比较危急, 且加强抢救过程中的临床护理很有必要, 对提高抢救效果具有较好的作用.

同行评议者
林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

研发前沿
临床研究中重点分析上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷的临床护理方法和要点, 采取回顾性的方法进行分析, 为以后的临床护理提供参考作用.

com/1009-3079/23/1465.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1465

摘要

目的: 探讨临床中上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法.

方法: 采取回顾性方法对2012-01/2014-12南华大学附属第一医院内分泌科20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法进行总结与分析.

结果: 患者均在2-24 h之后度过危险期, 且病情均稳定, 之后经过严格的治疗与细心的护理出院, 无相关并发症的发生. 护理前 *vs* 护理后患者的格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS)评分(9.2分±2.2分 *vs* 13.5分±1.8分), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中应依据上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情状况进行及时的诊断与合理的护理, 从而改善患者的预后, 降低死亡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 上消化道出血; 高渗性非酮症糖尿昏迷; 护理方法

核心提示: 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情变化较快, 抢救的过程中应实施针对性的护理, 提高抢救成功率, 改善患者昏迷状态.

刘丽, 李春尧. 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷者的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1465-1468
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1465.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1465

相关报道
临床中对于上消化道出血和高渗性非酮症糖尿昏迷的护理报道相对较多, 均认为患者的病情危急, 应及时的诊断和合理的护理, 从而改善临床症状. 但是, 本研究中对上消化道出血与高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法进行分析, 更好的提高抢救成功率.

0 引言

上消化道出血在消化系中属于常见急症之一, 在临床中具有较高的发病率. 而高渗性非酮症糖尿昏迷也是比较严重的并发症, 二者合并症在临床中相对比较少见, 加强诊断与治疗很有必要[1,2]. 为了进一步的了解其护理方法, 本研究采取回顾性方法对南华大学附属第一医院内分泌科收治的20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床资料进行分析, 了解临床护理方法, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12南华大学附属第一医院内分泌科20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者为研究对象, 男性12例, 女性8例, 年龄33-77岁, 平均年龄为54.2岁±7.5岁. 本组的对象均是由于肝硬化所引起的食管和胃底静脉曲张破裂出血, 出血量500.0-1300.0 mL, 平均出血量885.4 mL±121.5 mL.

1.2 方法

1.2.1 护理: 心理护理: 由于患者的病情比较危急, 且伴有昏迷和大量的消化系出血, 病情比较危重, 患者及其家属常常伴有紧张和焦虑. 因此, 护理人员应加强患者的心理护理, 消除患者的疑虑, 使其积极地配合. 同时, 护理人员应克制自己的紧张情绪, 从而提高其应急反应能力. 护理人员应迅速的调整自己的情绪, 做到头脑清楚, 积极的配合医生进行抢救[3].

静脉通道护理: 护理人员在患者确诊之前应遵照医嘱为患者开通3条静脉通路, 第一静脉通路注射胰岛素, 降低血糖; 第二条静脉通路注射生长抑素进行止血; 第三静脉通路补充液体, 维持其有效的循环. 在整个输液的过程中, 护理人员应遵从先多后少和先快后慢的原则, 维持其生命正常体征[4].

病情护理: 护理应加强患者的病情观察, 且维持其生命体征稳定, 加强心电监护, 依据血压和脉搏以及出血量进行评估出血量. 同时, 护理人员应准确的记录其出入液量, 实时的监测血糖和电解质以及血气指标, 更好的保证其正常的新陈代谢. 另外, 护理人员密切的观察其生命体征, 结合实验室的检查指标进行准备抢救[5].

呼吸道护理: 患者随时的伴有大量的出血可能, 应采取平卧位, 将其头偏向一侧. 同时, 护理人员应及时的清除口腔与呼吸道的分泌物, 从而更好地保证呼吸道的通畅. 护理的过程中应做好患者的口腔护理, 并且给予氧气进行吸入, 确保正常的氧饱和度[6].

饮食护理: 对于急救期的患者应做好禁食, 详细地向患者及其家属介绍禁食的目的和效果, 使得患者和家属更好的遵守. 待患者2-3 d之后病情稳定之后可以给予少量的流质饮食, 并且为患者制定饮食计划, 给予低糖和低蛋白

表 1 护理前后GCS评分对比 (n = 20, mean ± SD, 分)

分组	GCS评分
护理前	9.2±2.2
护理后	13.5±1.8
t值	5.281
P值	<0.05

GCS: 格拉斯哥昏迷指数.

以及丰富的纤维素的饮食, 做好定时、定量的原则[7].

1.2.2 观察指标: (1)护理前后昏迷状况; (2)抢救状况.

1.2.3 昏迷状况评定: 主要依据格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS)进行评估[8], 分值为0-15分, (1)轻度昏迷: 13-14分; (2)中度昏迷: 9-12分; (3): 重度昏迷: 3-8分.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 抢救状况观察 本组的患者均在2-24 h之后度过危险期, 且病情均稳定, 之后经过严格的治疗与细心的护理出院, 无相关并发症的发生.

2.2 护理前后GCS评分观察 护理后患者的GCS评分较护理前有明显的提高, 且差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

3 讨论

上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷在临床中比较少见, 且患者的病情比较危重, 加强抢救与治疗对改善患者的预后具有重要的作用. 在整个抢救的过程中, 加强针对性有效的护理是很有必要的[9].

通过对本组的20例上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷的临床资料分析, 在整个实施的过程中, 应依据患者的病情状况进行施护, 从而更好的改善其昏迷状况. 数据显示, 护理后患者的GCS评分达到了13.5分±1.8分, 明显的高于护理前的9.2分±2.2分, 进一步说明, 抢救过程中有针对性的护理的重要性, 可更好地促进患者的康复. 由于患者和家属的心情都比较紧张, 加强针对性的心理护理是很有必要的, 护理人员通过患者与家属的护理, 从而使得其能够积极的配合临床治疗与护理[10]. 同时, 紧张的气氛也会给护理人员造成一些影响, 护理工作人员除了对患者和家属进行心理疏导之外, 并且要调整好自己的情绪, 更好的为患者施护[11]. 静脉通道的护理是急救护理过程中的一个重要护理环节, 应有效的为患者快速的建立有效的静脉通道, 为抢救提供良好的准备条件. 同时, 护理的过程中应遵循相关的原则, 避免操作不当而引起相关并发症的发生. 病情护理是抢救过程中的重要护理环节, 护理人员应详细的了解患者的疾病史, 并在控制出血的过程中, 了解其生命指标, 并反馈给医师[12,13]. 整个施护的过程中, 应采取综合护理的方法, 及时的解除患者的危险. 急救期的过程中, 护理人员应操作精准, 避免过失操作. 待患者的病情稳定之后, 应重视呼吸道的护理, 清除其口腔与呼吸道的分泌物, 让患者更好地进行呼吸. 与此同时, 给予氧气吸入的过程中, 控制好吸氧的浓度与速度, 避免脑组织缺氧缺血的情况发生. 由于急救期间病情比较复杂, 且变化比较快[14,15]. 护理人员应做好饮食的指导, 尤其急救期间避免任何食物的摄入, 从而为抢救提供良好的条件. 待患者的病情稳定治疗, 饮食护理是关键的环节. 护理人员应遵循饮食护理的原则, 合理的指导患者进行饮食, 更好的促进其康复.

总之, 上消化道出血合并高渗性非酮症糖尿昏迷患者的病情变化较快, 抢救的过程中应实施针对性的护理, 从而提高抢救成功率, 进一步改善患者的预后.

4 参考文献

1 Mayorga CA, Rockey DC. Clinical utility of a standardized electronic order set for the management of acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1342-1348 [PMID: 23639605 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.021]

2 乔潜林, 张举英. 重型颅脑损伤并发高渗性非酮症糖尿病昏迷46例诊治分析. 中国误诊学杂志 2009; 9: 4262-4263

3 黄毅. 重型颅脑损伤合并高渗高糖性非酮症昏迷的诊断及治疗研究. 中国医师进修杂志 2012; 35: 34-35

4 李少锋, 彭宇晓. 重型颅脑损伤并高血糖高渗非酮症昏迷救治体会. 中国实用神经疾病杂志 2011; 14: 52-53

5 王颖. 16例高渗性非酮症糖尿病昏迷病人的护理. 全

创新盘点
此次的研究分析了上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷患者的临床护理方法和具体操作的要点, 其应用价值也比较高. 阐述加强针对性的护理可以改善患者的预后.

应用要点
研究总结了上消化道出血伴高渗性非酮症糖尿昏迷患者的护理方法, 对以后患者的临床护理具有较强的指导意义.

同行评价

内容较新颖, 结构合理, 行文流畅, 是较好和有价值的一篇文章, 有一定的临床参考价值.

科护理 2011; 9: 2014

6 马允利, 陈勇, 王娟. 非酮症高渗性糖尿病昏迷肾病综合征患者的护理. 实用医药杂志 2007; 24: 319

7 Alkhatib AA, Lam A, Shihab F, Adler DG. RIFLE criteria accurately identifies renal dysfunction and renal failure in elderly patients with upper gastrointestinal hemorrhage: a pilot study. *South Med J* 2009; 102: 580-584 [PMID: 19434015 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181a5cec9]

8 宁瑜, 胡雅婷, 苟小林. 高渗性非酮症高血糖性昏迷42例抢救及护理体会. 陕西医学杂志 2014; 23: 1179-1196

9 朱小敏, 周小龙, 李婷, 汪子玲. 老年非酮症性高血糖性癫痫1例的急救护理. 中国误诊学杂志 2012; 12: 1000

10 崔颖. 急性脑血管意外并发高渗性非酮症糖尿病昏迷20例观察与护理. 齐鲁护理杂志 2011; 17: 64-65

11 郑芳. 急性脑血管病并发糖尿病高渗性非酮症昏迷的护理. 实用临床医学 2012; 13: 116-117

12 莫祖玲. 糖尿病高渗性脱水、非酮症酸中毒昏迷的抢救与护理. 内科 2011; 6: 288-289

13 魏敬坤. 糖尿病非酮症高渗性昏迷10例的抢救及护理. 中国误诊学杂志 2011; 11: 7533

14 程惠玲, 袁华. 重型颅脑损伤并发高渗性高血糖非酮症昏迷的护理. 现代中西医结合杂志 2009; 18: 4291-4292

15 陈丽, 周冬梅. 1例高渗性非酮症糖尿病昏迷患者的护理. 实用医药杂志 2014; 31: 68-69

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1469

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1469-1472
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.

经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果

方建梅, 姚海欣, 吴福连

方建梅, 吴福连, 温州医科大学附属第一医院心内科 浙江省温州市 325000
姚海欣, 温州医科大学附属第一医院消化内科 浙江省温州市 325000
方建梅, 主管护师, 主要从事心血管疾病临床护理及护理管理研究.
作者贡献分布: 此文主要由方建梅完成; 研究过程由方建梅、姚海欣及吴福连操作完成; 试剂提供和数据分析由方建梅与姚海欣完成; 本论文写作由方建梅完成.
通讯作者: 方建梅, 主管护师, 325000, 浙江省温州市府学巷2号, 温州医科大学附属第一医院心内科. jwzfjm@163.com
电话: 0577-55579222
收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-02-03
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Jian-Mei Fang, Hai-Xin Yao, Fu-Lian Wu

Jian-Mei Fang, Fu-Lian Wu, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China
Hai-Xin Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Jian-Mei Fang, Nurse-in-Charge, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 2 Fuxue Alley, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. jwzfjm@163.com
Received: 2015-01-22 Revised: 2015-02-03
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the methods and effects of clinical care of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 30 patients who developed gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention at the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from January 2012 to December 2014. Clinical care methods and nursing effect were assessed.

RESULTS: The time to hemostasis was 2.4 d ± 0.3 d. During six months of follow-up, no cardiovascular events, heart failure or other complications occurred. Self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores after nursing were significantly lower care than before nursing care (33.6 ± 3.6 *vs* 34.6 ± 3.6, 56.9 ± 8.1 *vs* 57.6 ± 7.9, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Gastrointestinal condition should be closely monitored in patients after percutaneous coronary intervention, and targeted nursing measures can help improve negative emotions and care effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Upper gastrointestinal bleeding; Care effect

Fang JM, Yao HX, Wu FL. Clinical nursing of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1469-1472 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1469.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1469

背景资料
经皮冠状动脉介入术在临床中具有重要的应用效果, 且多数的患者术后并发上消化道出血的情况, 加重病情. 因此, 临床中加强针对性的护理对控制出血具有重要的作用.

同行评议者
许玲, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

研发前沿
临床中对于经皮冠状动脉介入术后和上消化道出血的护理有较多的报道, 而对于二者同时存在时的临床护理并不多见. 此次研究重点分析了经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理方法及应用效果.

摘要

目的: 探讨临床中经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理方法及效果.

方法: 对2012-01/2014-12温州医科大学附属第一医院30例经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者的临床护理方法进行分析, 并观察其护理效果.

结果: 本次的患者止血时间2.4 d±0.3 d, 术后半年随访观察并无心血管事件的发生, 无心力衰竭等并发症发生. 护理后 *vs* 护理前焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)(33.6分±3.6分 *vs* 56.9分±8.1分)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分(34.6分±3.6分 *vs* 57.6分±7.9分), 差异均有统计学意义(P<0.05).

结论: 临床中护理人员应密切的观察经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者病情变化, 并采取针对性的护理措施, 改善不良情绪, 提高护理效果.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 经皮冠状动脉介入术; 上消化道出血; 护理效果

核心提示: 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血应加强病情观察, 并实施针对性的护理, 从而更好的改善患者临床症状, 控制出血, 还能够改善患者不良情绪.

方建梅, 姚海欣, 吴福连. 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1469-1472 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1469.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1469

0 引言

经皮冠状动脉介入术在临床中属于常见的治疗手段, 是治疗冠心病的最佳治疗方法, 在临床中具有良好的应用效果. 而术后上消化道出血是其常见并发症, 对患者的康复具有严重的影响, 甚至危及患者的生命[1,2]. 因此, 临床中加强经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的观察与护理具有重要的意义. 本研究重点分析经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理方法, 并观察其效果, 具体的分析如下.

相关报道
经皮冠状动脉介入术的护理与上消化道出血的护理是临床中常见的护理方法, 在临床中已经有较多的报道. 同时, 对于经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理并不多见, 此次研究详细的阐述其护理方法.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-12温州医科大学附属第一医院30例经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者为研究对象, 男性20例, 女性10例, 年龄44-78岁, 平均年龄65.3岁±4.7岁. 术后出血时间2-5 h, 平均出血时间3.4 h±0.3 h. 出血量500.0-1600.0 mL, 平均出血量998.4 mL±121.5 mL.

1.2 方法

1.2.1 护理: 病情观察护理: 经皮冠状动脉介入术后应正确的评估术后状况, 对于伴有消化溃疡和高血压以及脑卒中等疾病史患者, 应术后加强抗凝和抗血小板的治疗. 同时, 密切的观察患者上腹部是否有不适和恶心症状. 另外, 护理人员应密切观察患者心率、血压以及呼吸等变化, 准确的记录出入量[3].

出血急救护理: 护理人员应在出血之后应根据医嘱停止使用相应的抗凝药物, 依据出血情况和冠状动脉病变及是否植入药物支架情况进行选择抗血小板药物. 同时, 协助患者采取平卧位, 若有呕血的情况应及时清除口腔内的积血, 将其头偏向一侧, 保持其呼吸道的通畅, 避免窒息. 另外, 护理人员应依据患者的病情建立多条静脉通路, 并迅速的补充所需要的血容量, 必要的情况下输血. 维持患者酸碱平衡和电解质平衡, 输血的过程应严格核对, 且密切观察输血过程中患者的反应[4].

饮食护理: 应加强患者饮食护理, 活动性出血期间应禁食, 且出血停止24 h之后应少食流质. 然后, 逐渐地过渡到低盐和低脂的食物, 避免冷热和坚硬的食物[5].

心理护理: 护理人员应加强患者心理护理, 多给予关心和体贴, 且加强心理支持和鼓励. 护理人员应多向其介绍康复病例, 减轻患者的负面情绪, 增强其战胜疾病的信心. 同时, 护理人员应保持床单清洁, 并限制探视, 减少对患者的干扰, 消除其紧张和恐惧心理[6].

1.2.2 观察指标: (1)止血效果; (2)不良情绪变化.

1.2.3 不良情绪评定: 不良情绪主要包括焦虑和抑郁两个方面, 使用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行评估, SAS量表中50分为其临界值, SDS量表中53分为其临界值, 分数越高则表示焦虑与抑郁越严重[7].

表 1 护理前后SAS、SDS评分对比 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	SAS评分	SDS评分
护理前	56.9±8.1	57.6±7.9
护理后	33.6±3.6	34.6±3.6
t值	8.514	7.921
P值	<0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取χ^2进行检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 止血效果观察 本次的患者止血时间为1-5 d, 平均止血时间2.4 d±0.3 d. 术后半年随访观察并无心血管事件的发生, 无心力衰竭等并发症发生.

2.2 不良情绪变化 护理后患者的SAS、SDS评分较护理前有明显的降低, 且数据的比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

3 讨论

经皮冠状动脉介入术是临床中治疗冠心病的常见方法, 在临床中具有较高的应用效果. 由于手术后需要支架治疗, 并给予抗血小板药物进行治疗, 从而避免血栓的发生, 但是术后会并发上消化道出血的情况, 增加术后的风险[8]. 因此, 临床中加强针对性的护理是很有必要的, 从而改善患者的出血状况, 提高临床护理效果[9,10].

经过此次的临床分析, 临床中对于经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者应实施针对性的护理, 从而尽快地控制出血, 改善患者的不良情绪. 护理人员应全面的了解患者出血状况, 合理的停止使用抗凝和抗血小板药物, 进一步提高护理效果[11]. 一般的情况下, 过早或者过晚的停止抗血小板药物治疗, 会增加血栓的形成, 最终引发死亡. 护理的过程中, 停止抗凝和抗血小板之后, 应密切的观察患者停药之后的并发症, 并且详细的观察患者是否再次并发心绞痛和心肌酶的变化[12]. 护理过程中, 再次出血的患者应合理的给予药物进行控制, 加强密切的监测血压和心电图以及血氧饱和度等指标, 必要的情况下实施有创血流动力学的检查. 护理的过程中护理人员应详细的评估患者病情状况, 加强巡视. 同时, 护理的过程中应加强患者饮食护理和心理护理[13]. 应遵循饮食护理的原则, 补充患者所需要的营养物质, 增强其体质[14]. 由于患者上消化道出血很容易导致胃肠功能下降, 护理中应做好禁食和食物摄入的控制, 避免因饮食导致再次出血. 另外, 整个护理的过程中患者病情变化较快, 且患者存在有不良情绪, 及时的给予心理护理, 让患者减少临床治疗和护理中的恐惧感, 从而更好的配合临床护理工作. 心理护理也是临床护理中的一个重要环节, 对促进患者术后的康复和积极治疗具有重要的作用[15]. 此次的研究也显示, 针对性的心理护理可以改善患者的焦虑和抑郁等不良情绪, 提高整体效果.

总之, 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血应加强病情观察, 并实施针对性的护理, 从而更好的改善患者临床症状, 控制出血. 同时, 还能够改善患者不良情绪.

4 参考文献

1 Arzu E, Emre AR, Mehmet K, Selim Y, Necmi D. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease in a patient with hemophilia B. *Cardiovasc Interv Ther* 2011; 26: 153-156 [PMID: 24122538 DOI: 10.1007/s12928-010-0046-8]

2 邢攸红, 刘春雪, 侯新蕊, 杨晓芳. IABP支持下经皮冠状动脉介入治疗AMI并心源性休克病人术后出血的相关因素研究. 护理研究 2009; 23: 1073-1074

3 周春霞, 赵娜, 谷亚楠, 赵淑健. 个体化护理干预对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后并发消化道出血的影响. 河北医药 2013; 35: 1257-1258

4 曹丽, 王冬梅, 孙亚平. 经皮冠状动脉介入治疗术后并发症的临床观察和护理. 社区医学杂志 2012; 10: 77-78

5 李冰, 邢攸红, 蔡宇, 杨红梅, 杨玉. 经皮冠状动脉介入术后患者并发严重出血的临床特点及护理. 护理学报 2010; 17: 35-36

6 党新云. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血患者的观察和护理干预. 国际护理学杂志 2013; 32: 431-433

7 朱建芳, 周婷. 急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉支架植入术后并发消化道出血1例的护理. 现代医药卫生 2014; 30: 478-479

8 黄振华. 14例冠状动脉介入术后并发上消化道出血患者的护理. 国际护理学杂志 2013; 32: 1968-1970

9 束梅, 孟淑萍. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血的观察和护理. 中国保健 2009; 17: 223-224

10 孙毅, 施晓宇, 范国峰. 经皮冠状动脉介入术后合并上消化道出血的治疗. 心血管病学进展 2009; 30: 631-633

11 梅静, 郭小平. 经桡动脉行冠状动脉介入术后止血方式的应用及护理. 华北国防医药 2008; 20: 54-56

应用要点
此次研究对以后临床中经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理具有较好的指导作用, 且此次的护理方法针对性强, 在临床中的应用前景广泛.

名词解释
上消化道出血: 指屈氏韧带以上的消化道, 包括食管、胃、十二指肠或胰胆等病变引起的出血, 胃空肠吻合术后的空肠病变出血亦属这一范围; 不良情绪: 指一个人对客观刺激进行反映之后所产生的过度体验, 包括焦虑、紧张、愤怒、沮丧、悲伤、痛苦、难过、不快、忧郁等.

同行评价
本文的临床研究临床应用价值高, 采取回顾性的方法阐述了经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的护理方法, 在以后的临床中应用具有较好的指导作用.

12 孙莹, 陈东霞. 经皮冠状动脉介入治疗术后股动脉出血的原因及护理. 中国临床实用医学 2010; 4: 224-225
13 钟竹青, 杨侃, 蒋卫红, 杨娟. 1例经皮冠状动脉介入术术后上消化道大出血及胸腔巨大血肿患者的护理. 中国实用护理杂志 2007; 23: 54-55
14 陆媛, 缪庆华. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血患者临床观察及护理干预. 河北医学 2014; 23: 1382-1384
15 沈莹, 张学萍, 姜明慧, 马小艳, 李桂英, 卢薇薇. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血的观察和护理. 中华护理杂志 2008; 43: 223-224

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

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.i9.1473

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1473-1478
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.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响

屈小勇, 秦春宏, 吴 江, 陈召良, 杨文军

屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军, 南华大学附属第二医院普外科 湖南省衡阳市 421001
屈小勇, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的治疗研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 81172365
作者贡献分布: 课题由屈小勇与秦春宏设计; 研究过程由屈小勇、吴江及陈召良完成; 数据测定与分析由屈小勇与杨文军完成; 论文写作由屈小勇完成.
通讯作者: 屈小勇, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院普外科.
quxy7960@163.com
收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-01-31
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level

Xiao-Yong Qu, Chun-Hong Qin, Jiang Wu, Zhao-Liang Chen, Wen-Jun Yang

Xiao-Yong Qu, Chun-Hong Qin, Jiang Wu, Zhao-Liang Chen, Wen-Jun Yang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of the University of South China, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81172365
Correspondence to: Xiao-Yong Qu, Attending Physician, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of the University of South China, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. quxy7960@163.com
Received: 2015-01-08 Revised: 2015-01-31
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the curative efficacy of transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in combination with radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and the effect on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

METHODS: One hundred HCC patients treated at the Second Affiliated Hospital of University of South China were randomly divided into two groups equally: a control group and an observation group. The control group (CG) was treated by TACE alone, and the observation group (OG) was treated by TACE in combination with RFA. The curative efficacy, tumor necrosis rate, recurrence rate, side effects and the level of BDNF in serum were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy and tumor necrosis rate were both significantly higher in the OG group than in the CG group (86.0% *vs* 62%, 54% *vs* 24%, $P < 0.05$). The recurrence rate was also significantly higher in the OG group (24% *vs* 54%, $P < 0.05$). The rates of side effects between the two groups had no significant difference ($P > 0.05$) except for headache and fever, the rates of which were both significantly higher in the OG group ($P < 0.05$). Serum levels of BDNF in the two groups after treatment were both significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The level of BDNF in the OG group was significantly lower than that in the CG group

背景资料
据统计, 全球每年死于肝癌的人数高达50万之多, 而肝癌患者若未得到及时而有效的治疗, 其5年生存率低于5%. 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)是一种十分有效的非手术治疗方法, 对于不能实施肝癌手术的患者而言, 其已经成为治疗肝癌的首选方案. 但TACE治疗肝癌时存在易复发及肝功能损害等问题. 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)作为一种新的微创治疗手段, 有报道称, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗效果较为一致, 复发率也相对较低, 已经成为临床上治疗肝癌最有前景的方法之一.

同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

研发前沿
RFA可通过射频器发出高频波, 利用肿瘤组织的电极针产生高频电流, 进一步在肿瘤组织局部产生高温, 杀灭肿瘤细胞. 作为一种微创治疗手段, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗较为一致, 同时造成的创伤较小, 复发率也相对较低, 是一种值得肯定的肝癌治疗方法.

after treatments ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined TACE and RFA for HCC therapy is effective and safe, and can significantly decrease serum BDNF level.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcatheter hepatic arterial chemoembolization; Radiofrequency ablation; Liver cancer; Brain-derived neurotrophic factor

Qu XY, Qin CH, Wu J, Chen ZL, Yang WJ. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in combination with radiofrequency ablation for treatment of patients with hepatocellular carcinoma: Curative efficacy and effect on serum BDNF level. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1473-1478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1473.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1473

摘要

目的: 探讨肝动脉化疗栓塞(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝癌疗效、不良反应及对患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 为肝癌的临床治疗提供依据.

方法: 收集南华大学附属第二医院于2012-02/2014-02收治的100例肝癌患者, 随机分为对照组50例与观察组50例. 对照组给予TACE治疗, 观察组在常规治疗基础上给予联合RFA治疗, 观察并比较两组患者疗效、不良反应及对患者血清BDNF水平的影响.

结果: 观察组患者治疗有效率达86.0%, 显著高于对照组患者的62.0%, 差异具有统计学意义(P<0.05), 观察组患者肿瘤完全坏死率显著高于对照组(62% *vs* 24%), 其肿瘤复发率显著低于对照组(24% *vs* 54%), 差异均有统计学意义(P<0.05). 观察组患者除头痛、发热的发生率高于对照组外, 其余不良反应与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05); 两组治疗后血清BDNF水平与治疗前相比, 均有明显降低(P<0.05); 且与对照组相比, 观察组治疗后血清BDNF水平低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: TACE联合RFA治疗肝癌疗效确切, 不良反应并无明显增加, 安全性较好, 并且可显著降低患者血清BDNF水平, 值得临床上进一步研究.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝动脉化疗栓塞; 射频消融; 肝癌; 脑源性神经营养因子

核心提示: 本文结果表明, 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization)联合射频消融(radio frequency ablation)治疗肝癌疗效确切, 不良反应并无明显增加, 并且可显著降低患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor)水平, 值得进一步研究.

屈小勇, 秦春宏, 吴江, 陈召良, 杨文军. 化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的疗效及对患者BDNF水平的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1473-1478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1473.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1473

0 引言

近年来, 癌症发病率有逐年升高的趋势, 其中, 原发性肝癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率与死亡率均较高, 给人类生命健康带来重大威胁[1]. 此外, 据报道, 肝癌患者初诊时多已发展至晚期, 患者失去最佳的根治手术时机, 患者手术切除率<20%[2]. 目前, 经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)已经成为最为有效的非手术治疗肝癌的治疗手段之一. 然而, 有研究[3]表明, TACE治疗肝癌时存在易于复发及肝功能损害等问题, 导致患者的远期生存率仍然较低. 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)技术作为一种疗效确切、安全可靠的新技术, 在肝癌治疗领域应用较多[4]. 近年来, 多种介入措施联合治疗方案在临床上受到关注, 并逐渐得到推广应用. 然而, 到目前为止, TACE联合RFA治疗肝癌的研究较少. 本研究旨在通过研究TACE联合RFA治疗肝癌的疗效及其对患者脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的影响, 为临床肝癌治疗提供一定的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集南华大学附属第二医院2012-

相关报道
Hammond等研究报道, 通过TACE治疗肝癌, 患者的5年生存率可高达30%.

02/2014-02收治的100例肝癌患者, 所有患者均经病理组织学和细胞学检查确诊, 符合原发性肝癌的诊断标准[5]. 所有患者均无肝癌手术治疗指征且适合进行TACE和RFA治疗; 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 各50例. 其中对照组男性28例, 女性22例, 年龄47-75岁, 平均年龄59.3岁±15.7岁, 肿瘤大小3.6 cm±1.9 cm; 观察组男性26例, 女性24例, 年龄45-77岁, 平均年龄58.8岁±13.4岁, 肿瘤大小3.9 cm±1.7 cm. 两组患者在年龄、性别和肿瘤大小等方面的基线资料差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 本研究经南华大学附属第二医院伦理委员会批准, 由患者家属签署知情同意书. 5-氟尿嘧啶(南京制药厂有限公司, 国药准字: H20000686), 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20050962), 丝裂霉素(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20023070).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组采用Seldinger技术给予TACE治疗, 首先从股动脉穿刺导管, 然后穿插至肝动脉并进行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 待了解患者肝内供血状况, 经导管灌注5-氟尿嘧啶1000 mg与奥沙利铂100 mg, 而后将超液化碘油与丝裂霉素100 mg混合成乳化物并灌入肝动脉的至肿瘤供血的分支进行栓塞. 本组研究中, 24例进行1次TACE, 16例进行2次TACE, 10例进行3次及以上次TACE. 观察组患者首先采用TACE进行治疗, 20例进行1次TACE, 18例进行2次TACE, 12例进行3次及以上次TACE, 待治疗6 wk以后进行RFA治疗, 具体方法如下: 计算机断层扫描(computed tomography, CT)引导使穿刺针至病灶的核心区域, 采取适当的消融针, 按照多针重叠与多次叠加的方案进行消融治疗. 参数设定: 90 ℃, 50-120 W, 时间为12-16 min左右. 21例进行1次RFA治疗, 18例进行2次RFA治疗, 11例进行3次及以上次RFA治疗.

1.2.2 疗效判定: 根据实体瘤疗效标准[6](Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)对两组患者的近期疗效进行评价: 患者实体瘤完全消失, 并维持至少4 wk以上且无新发病灶出现, 视为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶的最大直径总和减少≥50%, 并至少维持4 wk以上, 同样无新发病灶出现, 为部分缓解(partial remission, PR); 目标病灶最大的直径总和减少<50%, 无新的病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增加>25%或出现新病灶为恶化(progressive disease, PD). 治疗总有效率 = (CR+PR)/总例数.

1.2.3 观察指标: 观察并比较两组患者肿瘤坏死程度, 两组患者头痛发热、恶心呕吐、腹痛腹泻等不良反应. 收集两组患者治疗前与末次化疗结束后的血清并保存于-80 ℃, 于同一时间全部取出放置室温解冻后, 采用ELISA法测定患者的血清BDNF水平变化, 试剂盒购自美国R&D公司, 所有操作均严格按照使用说明书进行. 治疗后通过电话及门诊随访, 记录并对比两组患者肿瘤复发状况及肝功能的变化.

统计学处理 采用统计软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验分析, 计数资料采用χ^2检验比较分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 对照组与观察组的近期疗效有效率分别为62.0%与86.0%, 观察组显著高于对照组, 差异具有统计学意义(χ^2 = 7.48, P<0.05)(表1).

2.2 两组患者肿瘤坏死程度比较 由表2所示, 观察组患者完全坏死率高达62.0%, 显著高于对照组的24%, 同时肿瘤复发率(24.0%)显著低于对照组的54%, 差异均具统计学意义(P<0.05).

2.3 两组患者不良反应比较 由表3可知, 除观察组患者发热头痛的发生率显著高于对照组外, 两组患者在肝功能、腹痛腹泻、恶心呕吐等方面的不良反应差异无统计学意义(P>0.05).

2.4 两组患者血清BDNF水平比较 如表4所示, 两组患者治疗前血清BDNF水平相比较差异均无统计学意义(P>0.05), 治疗后BDNF水平均明显降低(P<0.05); 且观察组治疗后BDNF水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05).

创新盘点
国内少见通过TACE联合RFA治疗肝癌后对患者血清肿瘤相关细胞因子影响的观察, 本文可对这方面提供参考.

应用要点

本文初步探索了TACE联合RFA治疗肝癌的的疗效和不良反应情况, 可能与降低患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平有关, 有待进一步的研究.

表 1 两组患者近期疗效比较 (n = 50)

分组	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	有效率(%)
对照组	3	28	14	5	62.0
观察组	6	37	6	1	86.0
χ^2值					7.48
P值					0.006

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 恶化.

表 2 两组患者肿瘤坏死程度比较 [n = 50, n(%)]

分组	完全坏死	坏死≥50%	坏死<50%	肿瘤复发
对照组	12(24.0)	19(38.0)	19(38.0)	27(54.0)
观察组	31(62.0)[a]	15(30.0)	4(8.0)[a]	12(24.0)[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者不良反应比较 [n = 50, n(%)]

分组	肝功能			腹痛腹泻	恶心呕吐	发热头痛
	好转	稳定	恶化			
对照组	28(56.0)	15(30.0)	7(14.0)	12(24.0)	45(90.0)	23(46.0)
观察组	21(42.0)	21(30.0)	8(8.0)	11(22.0)	46(92.0)	37(74.0)[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 4 两组患者血清BDNF水平比较 (n = 50, mean ± SD, ng/L)

分组	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	4863±1836	4037±1736	2.31	0.021
观察组	4739±1963	3332±1629	3.90	0.000
t值	0.33	2.09		
P值	0.744	0.039		

BDNF: 脑源性神经营养因子.

3 讨论

近年来, 我国肝癌患病率呈现高发态势, 据统计, 全球每年死于肝癌的人数高达50万之多, 而肝癌患者若未得到及时而有效的治疗, 其5年生存率低于5%[7,8]. 根治性手术依旧是治疗肝癌的主要方法, 然而, 因为早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者肝癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机. 此外, 肿瘤大小、数目、位置及肝外侵犯等因素可能导致患者不能耐受手术, 或者手术意义较小[9]. 因此, 寻找更为有效的肝癌治疗方法具有重要意义.

TACE是一种十分有效的非手术治疗方法, 对于不能实施肝癌手术的患者而言, 其已经成为治疗肝癌的首选方案. 对于人体正常的肝组织而言, 其供血25%来源于肝动脉, 75%来源于门静脉; 而肝癌组织的供血则90%来源于肝动脉, 因此从肝动脉给予化疗药物, 可以较为特异地杀伤肿瘤细胞. TACE则是利用上述原理达到治疗肝癌的目的[10]. TACE治

疗肝癌取得了一定的疗效, Hammond等[11]研究报道, TACE治疗肝癌, 患者5年生存率依旧高达30%. 然而, 也有研究[12]报道, TACE治疗肝癌时肝癌组织往往不会完全坏死, 残留的肝癌细胞不但会导致肝癌复发, 还会导致其增殖与侵袭能力的进一步增强. 此外, TACE疗效同时受到多种因素制约. 近年来, RFA作为一种新的微创治疗手段, 在肝癌治疗中得到推广应用. 其通过射频器发出高频波, 利用肿瘤组织的电极针产生高频电流, 进一步在肿瘤组织局部产生高温, 使肿瘤细胞被杀灭[13]. 据报道, RFA治疗肝癌的5年生存率与外科手术治疗较为一致, 复发率也相对较低, 已经成为临床上治疗肝癌最有前景的方法之一. 然而, 到目前为止, 关于TACE联合RFA治疗肝癌的报道较少. 本研究中, 采用TACE联合RFA方案治疗肝癌, 其治疗有效率与肿瘤组织完全坏死率相对于单独TACE均显著提高, 差异具有统计学意义; 其肿瘤复发率显著低于对照组患者. 此外, 二者联合方案治疗, 仅在头痛发热方面的不良反应较单独TACE治疗发生率高, 在其他不良反应中差异并无统计学意义. 这些结果表明, TACE联合RFA治疗肝癌十分有效, 并且不良反应少, 值得在临床上推广应用.

BDNF是一种神经营养因子, 通过与其肉体酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)相互作用, 激活多种信号通路, 从而促进肝癌的进一步恶化或者术后复发. 多项研究[14,15]表明, BDNF在肝癌细胞内表达升高, 其不但可以促进肝癌细胞的增殖, 还可以抑制肝癌细胞的失巢凋亡并激活血小板以促进肝癌的转移与复发. 相关研究[16]报道, 肝癌患者血清中的BDNF显著高于正常人群, 其水平高低与肝癌病情发展具有一定相关性. 此外, 在大鼠肝癌模型中, 肝癌切除术后, 其血清BDNF水平显著降低[17]. 然而, 到目前尚未见非手术治疗方法对患者血清BDNF水平的影响. 本研究中, 肝癌患者接受TACE或者TACE联合RFA治疗后, 其血清BDNF水平均显著降低, 同时联合治疗方案显示降低患者血清BDNF水平方面更为显著, 从而在抑制肝癌发生发展及复发转移中具有更大优势.

总之, TACE联合RFA治疗肝癌的疗效确切, 安全性好, 可显著地提高患者治疗有效率、肿瘤完全坏死率, 并可以降低其肿瘤复发率, 具有较好的应用前景, 这可能与降低患者机体的血清BDNF水平有关, 值得进一步深入探讨.

名词解释

BDNF: 是一种神经营养因子, 通过与其肉体酪氨酸激酶受体B相互作用, 激活多种信号通路, 其不但可以促进肝癌细胞的增殖, 还可增加肝癌的转移与复发率.

4 参考文献

1 李洁, 陈曦, 王徽, 吴巍, 李贵臣. 磁共振扩散加权成像在肝癌TACE术后疗效监测中的价值. 实用放射学杂志 2014; 30: 450-454

2 鲍冬梅, 马艳, 金小宝, 朱家勇. 多肽在肝癌靶向治疗中的应用进展. 广东医学 2014; 35: 1115-1117

3 范明文, 王继红. 中西医结合预防肝癌化疗栓塞术后肝功能损害的临床研究. 中国癌症杂志 2009; 19: 647-648

4 张玉杰, 李文伦, 李丹丹, 高振森. 超声引导经皮射频消融治疗毗邻横膈部肝癌的疗效与安全性评估. 中国超声医学杂志 2012; 28: 737-740

5 Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, Jansen PL, van den Bosch MA, Méndez Romero A, Verheij J, Bloemena E, de Man RA. Hepatocellular carcinoma: Dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. *Neth J Med* 2014; 72: 299-304 [PMID: 25319854]

6 Jang GS, Kim MJ, Ha HI, Kim JH, Kim HS, Ju SB, Zang DY. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 689-694 [PMID: 24385696]

7 经翔, 丁建民, 王彦冬, 王凤梅, 王毅军, 杜智. 射频消融和微波消融治疗肝癌的比较. 介入放射学杂志 2014; 23: 306-310

8 丁洁, 傅巧美. 腹腔镜下射频消融术治疗肝癌的护理. 护士进修杂志 2014; 29: 727-728

9 宋杰, 王黎洲, 李兴, 蒋天鹏, 吴晓萍, 周石. 肝动脉灌注化疗栓塞联合DSA引导下射频消融术治疗肝癌100例疗效评估. 介入放射学杂志 2013; 22: 810-813

10 吕昕亮, 张坤, 朱锦德, 邵初晓, 方基兴, 齐信王. 门静脉化疗栓塞预防肝癌切除术后复发的临床分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 15-18

11 Hammond JS, Franko J, Holloway SE, Heckman JT, Orons PD, Gamblin TC. Gemcitabine transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1339-1343 [PMID: 25513092]

12 巩悦勤, 张金山. 胰岛素样生长因子-Ⅱ对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后肿瘤复发、转移的作用机制探讨. 中国医学影像技术 2002; 18: 967-968

13 孙文兵. 浅述肝癌射频消融转化医学研究的几个重要问题. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 804-807

14 Yang ZF, Ho DW, Lau CK, Tam KH, Lam CT, Yu WC, Poon RT, Fan ST. Significance of the serum brain-derived neurotrophic factor and platelets in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 16: 1237-1243 [PMID: 17089044]

15 郭大伟, 刘武, 孙文郁, 朱磊, 张弘彬, 侯学忠, 姜晓峰, 梁健. 脑源性神经营养因子及其受体原肌球蛋白相关激酶B在肝癌组织中的表达以及对肝癌细胞97-H凋亡和侵袭作用的影响. 肿瘤 2012; 32: 337-341

同行评价
本文探讨了TACE联合RFA治疗肝癌的疗效及其对血清BDNF水平的影响, 立题依据充分, 结果对肝癌治疗有一定的指导意义.

16 Yang ZF, Ho DW, Lam CT, Luk JM, Lum CT, Yu WC, Poon RT, Fan ST. Identification of brain-derived neurotrophic factor as a novel functional protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 219-225 [PMID: 15665298]
17 赵萌, 张而立, 贾晓青. BDNF-TrkB信号传导通路在肝癌中的作用研究进展. 中国现代普通外科进展 2010; 13: 730-733

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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, $T_{1/2}$ *Cl*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.i9.1479

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1479-1483
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.

血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果

田晓华, 张智新, 陈长香

田晓华, 张智新, 唐山市工人医院重症医学科 河北省唐山市 063000
陈长香, 河北联合大学护理与康复学院 河北省唐山市 063000
田晓华, 副主任护师, 主要从事危重症患者的临床护理及管理、血液净化、机械通气的研究.
作者贡献分布: 田晓华主要负责课题设计、研究过程的观察与监控、数据分析及论文书写; 张智新负责研究过程的观察与数据分析; 陈长香负责课题设计及数据分析.
通讯作者: 田晓华, 副主任护师, 063000, 河北省唐山市文化路27号, 唐山市工人医院重症医学科. txh2892683@163.com
电话: 0315-2305205
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-02
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis

Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Chang-Xiang Chen

Xiao-Hua Tian, Zhi-Xin Zhang, Department of Intensive Medicine, Gongren Hospital of Tangshan City, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Chang-Xiang Chen, College of Nursing and Rehabilitation, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Xiao-Hua Tian, Associate Chief Nurse, Department of Intensive Medicine, Gongren Hospital of Tangshan City, 27 Wenhua Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. txh2892683@163.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-02
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical and nursing efficacy of blood purification combined with ulinastatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

METHODS: Eighty-eight patients with severe acute pancreatitis treated at our hospital were divided into either a control group or a treatment group, both of which received conventional treatment, blood purification and quality nursing. The treatment group was additionally given ulinastatin. Clinical efficacy was observed and compared for the two groups.

RESULTS: The time to amylase recovery, time to abdominal pain relief, time to first anal exhaust and hospital stay in the treatment group were 4.17 d ± 0.95 d, 1.55 d ± 0.76 d, 4.26 d ± 1.23 d and 23.94 d ± 4.21 d, respectively, which were significantly lower than those in the control group (5.34 d ± 1.13 d, 2.74 d ± 0.93 d, 5.84 d ± 1.41 d, 29.43 d ± 4.34 d, $P < 0.05$). The total response rate for the treatment group was 75.00%, which was significantly higher than that for the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Blood purification combined with ulinastatin and quality nursing is effective in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Ulinastatin; Blood purification; Quality nursing; Clinical efficacy

Tian XH, Zhang ZX, Chen CX. Clinical and nursing

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为病情较重的急性胰腺炎, 非手术治疗及手术治疗为其常用治疗方法, 但用何种方法及药物治疗在临床上仍有争论.

同行评议者
陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

研发前沿
血液净化为SAP常用治疗方法，但其临床效果还不尽如人意.

efficacy of blood purification combined with ulinastatin in treatment of patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1479-1483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1479

摘要

目的: 分析血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的临床及护理效果.

方法: 选取2008-06/2012-07唐山市工人医院重症监护病房收治的SAP患者88例, 随机分为观察组及对照组, 均给予常规吸氧, 抗感染等治疗, 血液净化治疗及治疗期间优质护理服务, 而且观察组患者再给予天普洛安治疗, 治疗及护理后观察效果.

结果: 对照组血淀粉酶恢复时间, 腹痛缓解时间, 排气时间及住院时间分别为5.34 d±1.13 d, 2.74 d±0.93 d, 5.84 d±1.41 d及29.43 d±4.34 d; 观察组血淀粉酶恢复时间, 腹痛缓解时间, 排气时间及住院时间分别为4.17 d±0.95 d, 1.55 d±0.76 d, 4.26 d±1.23 d及23.94 d±4.21 d; 观察组各指标均小于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组治疗总有效率为75.00%, 显著性高于对照组的52.27%(P<0.05).

结论: 血液净化及乌司他丁联合治疗SAP的临床及护理效果满意, 建议在临床治疗和护理中推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 重症急性胰腺炎; 乌司他丁; 血液净化; 优质护理; 临床效果

核心提示: 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis)的临床及护理效果满意, 建议在临床治疗和护理中推广应用.

田晓华, 张智新, 陈长香. 血液净化及乌司他丁联合治疗重症急性胰腺炎的临床及护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1479-1483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1479.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1479

相关报道
血液净化为常用治疗方法，他可以调整患者体内内环境，进一步纠正水，电解质等平衡.

0 引言

急性胰腺炎为常见病症，他是胰腺的炎症反应，多数患者病情较轻，及时发现及治疗后可痊愈，且无生命危险[1]. 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为病情较重的急性胰腺炎，该病患者约占急性胰腺炎患者的10%[2]. 研究[3,4]表明SAP发病主要有急性反应期，全身感染期及参与感染期等3个过程，而且该病病情较凶险，并发症较多，可导致患者发生休克，多器官功能衰竭及全身炎症反应等，甚至也可危及患者生命. 一般来说治疗SAP方法主要有非手术治疗及手术治疗，手术治疗方法主要有胰腺假性囊肿内引流术，腹腔灌洗引流术等，其中腹腔灌洗引流术联合胰腺及胰腺周围坏死组织清除术为SAP常用手术治疗方法[5]. 非手术治疗主要有营养支持、中西药治疗、纠正水电解质紊乱及血液净化等[6]. 本文对唐山市工人医院收治的SAP患者给予血液净化及乌司他丁联合治疗，同时在治疗时给予优质护理，治疗后取得满意效果，现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-06/2012-07唐山市工人医院重症监护病房收治的SAP患者88例，所有患者均经临床检查，计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查，B超检查等确诊为SAP，符合胰腺外科学组(中华医学会外科学会，2001年)[7]制定的关于SAP诊断和分级的相关标准：(1)CT分超过4分；(2)Ranson评分超过3分；(3)急性生理与慢性健康Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分超过8分；(4)存在局部并发症；(5)部分器官功能出现衰竭. 排除合并其他严重心，肺及肝等疾病患者，合并其他炎症反应患者，对本治疗有禁忌症患者. 根据随机数字表法将患者分为对照组及观察组，各44例. 其中对照组男29例，女15例，年龄26-73岁，平均55.3岁±4.3岁；观察组男30例，女14例，年龄25-73岁，平均55.9岁±4.1岁. 两组患者在年龄等方面差异无统计学意义，具有可比性(P>0.05)，具体如表1. 天普洛安M注射用乌司他丁，广东天普生化医药股份有限公司，国药准字H19990134.

1.2 方法

1.2.1 治疗：两组患者均给予常规吸氧，抗感染，纠正水电解质，营养支持，抑制胃酸分泌

表 1　两组患者一般资料比较 (n = 44)

分组	性别 (男/女)	年龄 (岁)	CT评分 (分)	Ranson评分 (分)	APACHE II 评分 (分)	发病时间 (h)	诱因(n)			
							胆源性	饮食	酒精性	其他
对照组	29/15	55.3±4.3	8.3±1.1	5.2±1.2	12.4±2.3	29.4±1.4	19	15	6	4
观察组	30/14	55.9±4.1	8.1±1.0	5.6±1.3	12.9±2.5	30.4±1.5	20	15	6	3
χ^2(t)值	χ^2= 0.554	t = 0.437	t = 0.732	t = 1.044	t = 0.825	t = 0.351	χ^2= 2.434			
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			

创新盘点
本文对SAP患者给予血液净化及乌司他丁联合治疗，同时在治疗时给予优质护理，治疗后后取得满意效果，并为临床治疗提供一定依据.

及扩充血容量等治疗[8]. 在常规治疗基础上两组患者再给予血液净化治疗: 患者进行颈内静脉或者股静脉插管并留置单针双腔抗感染静脉导管建立 血管通道, 应用费森尤斯Fresenius Medical Care机, 滤器为AV1000, 膜面积是1.8 m^2[9]; 治疗时采用连续性静脉-静脉血液滤过模式, 置换液配方为南京军区南京总医院配方, 根据患者电解质情况适当调节钾, 钠浓度, 并用前稀释的方法输入, 血液流量为200-250 mL/min, 置换液流量为50-70 mL/min, 并根据患者具体情况进行调整; 用低分子量肝素进行抗凝, 剂量控制在50-100 u/h, 有严重出血患者不进行抗凝; 所有患者1-2 d治疗1次, 共治疗2-3次[10]. 观察组患者在常规治疗及血液净化治疗基础上再给予天普洛安治疗, 将30万U天普洛安溶于500 mL葡萄糖注射液中进行静脉滴注, 1次/d, 两组治疗1 wk[11,12].

1.2.2 护理: 两组患者住院期间均给予优质护理服务, 主要有: (1)成立治疗及护理小组, 在患者入院后对患者进行全面检查, 并详细评估患者病情, 同时制定有效的治疗及护理方案; (2)在患者治疗期间, 护理人员严密监测患者各项生命体征, 若有异常及时向主治医师报告; (3)出血护理: SAP患者在进行血液净化治疗时部分部位可能渗血或出血, 如穿刺点, 尿道及牙龈等, 因此护理人员需严密监测患者血压, 观察患者身上是否出现渗血点, 若有出血情况则按医嘱给予止血剂等治疗[13]; (4)感染护理: 感染为SAP患者常见并发症, 在血液净化中也可能出现, 因此护理人员需加强患者的基础护理, 如指导患者咳嗽, 将痰液及时排出体外; 而且护理人员也需加强尿道, 头发等易感染部位的护理, 以控制感染的发生; (5)心理护理: SAP患者在重症医学科进行治疗时, 心理难免出现紧张, 恐惧等不良情绪, 因此护理人员需加强与患者沟通, 多向患者介绍成功案例, 并鼓励和支持患者, 帮助患者早日战胜疾病[14].

1.2.3 效果评价: 统计两组患者相关指标并评价, 显效: 治疗后患者SAP相关症状完全缓解, 各项检查指标均恢复正常; 有效: 治疗后患者SAP相关症状有所缓解, 各项检查指标有所恢复; 无效: 治疗后患者SAP相关症状无明显改善, 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%.

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计分析, 计量资料采用t检验, 计数资料采用χ^2检验, P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗后相关指标比较 对照组血淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、排气时间及住院时间分别为5.34 d±1.13 d、2.74 d±0.93 d、5.84 d±1.41 d及29.43 d±4.34 d; 观察组血淀粉酶恢复时间、腹痛缓解时间、排气时间及住院时间分别为4.17 d±0.95 d、1.55 d±0.76 d、4.26 d±1.23 d及23.94 d±4.21 d; 观察组各指标均小于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 治疗后两组患者疗效比较 对照组显效11.36%, 总有效率52.27%; 观察组显效20.45%, 总有效率75.00%; 观察组治疗总有效率高于对照组, 且差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

SAP为病情严重的急性胰腺炎, 若治疗不及时可导致患者死亡. 目前临床上对SAP的发病机制还未完全明确, 但比较公认的原因主要有如下3种[15], (1)白细胞过度激活; (2)胰腺中胰酶自身消化机制; (3)胰腺血循环障碍机制. 白细胞过度激活原因认为白细胞过度激活后可导致TNF、PAF等炎症因子异常释放,

名词解释
乌司他丁: 是一种酶抑制剂, 对部分蛋白酶具有明显抑制作用, 如胰蛋白酶等, 他可抑制部分蛋白酶, 从而抑制炎症因子等的释放, 起到改善患者体内微循环的作用.

表 2 两组患者治疗后相关指标比较 (n = 44, mean ± SD, d)

分组	血淀粉酶恢复时间	腹痛缓解时间	排气时间	住院时间
对照组	5.34±1.13	2.74±0.93	5.84±1.41	29.43±4.34
观察组	4.17±0.95	1.55±0.76	4.26±1.23	23.94±4.21
t值	6.443	7.283	5.483	6.584
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗后两组患者疗效比较 (n = 44)

分组	显效n(%)	有效n(%)	无效n(%)	总有效率(%)
对照组	5(11.36)	18(40.91)	21(47.73)	52.27
观察组	9(20.45)	24(54.55)	11(25.00)	75.00
χ^2值	4.911			
P值	<0.05			

从而导致胰腺及胰腺外器官损伤. 胰腺中胰酶自身消化学说认为胰腺中胰酶的消化及抗消化平衡遭到破坏, 从而使胰酶开始消化自身细胞, 从而导致SAP. 胰腺血循环障碍机制认为胰腺内血管内皮损伤后可导致血管内皮素, NO等物质释放, 从而导致胰腺内形成微血栓, 最终引起SAP.

目前对SAP的治疗主要针对以上3个原因. 血液净化为常用治疗方法, 他可以调整患者体内内环境, 进一步纠正水电解质等平衡, 他还可以有效清除患者体内血管活性因子及炎症因子, 从而使患者血流动力学保持稳定, 起到治疗疾病的效果. 乌司他丁是一种酶抑制剂, 对部分蛋白酶具有明显抑制作用, 如胰蛋白酶等. 乌司他丁可抑制部分蛋白酶, 从而抑制炎症因子等的释放, 起到改善患者体内微循环的作用.

在本文中我们对两组患者均给予吸氧、抗感染等常规治疗, 而且在常规治疗基础又给予了血液净化治疗及有针对性的优质护理服务, 而观察组患者又给予了乌司他丁治疗. 治疗后结果表明观察组排气时间, 血淀粉酶恢复时间及住院时间等有明显缩短. 最后对治疗总有效率的统计中我们发现观察组治疗总有效率高达75.00%, 显著性高于对照组. 以上结果均可以说明乌司他丁联合血液净化治疗效果明显.

总之, 血液净化及乌司他丁联合治疗SAP的临床及护理效果满意, 建议在临床治疗和护理中推广应用.

4 参考文献

1 姚怡然. 奥曲肽联合乌司他丁对老年急性胰腺炎患者血清肿瘤坏死因子α及白细胞介素2水平的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 2520-2521
2 李小彦, 王小波, 刘秀, 李树贵. 重症急性胰腺炎患者器官功能衰竭的患病率及其危险因素分析. 中华急诊医学杂志 2011; 20: 156-159
3 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 213-216
4 Wang L, Ma Q, Chen X, Sha H, Ma Z. Effects of resveratrol on calcium regulation in rats with severe acute pancreatitis. *Eur J Pharmacol* 2008; 580: 271-276 [PMID: 18031730 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.10.068]
5 朱研, 陈宏, 杨磊, 刘大川, 杨鹏, 贾建国, 孙家邦. 重症急性胰腺炎早期目标治疗研究. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 459-461
6 Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
7 朝亚. 连续血液净化治疗老年重症急性胰腺炎患者的疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 4003-4004
8 张鹏, 刘志红, 陈朝红, 李维勤, 季大玺, 黎介寿, 黎磊石. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者免疫内稳状态影响的临床对照研究. 肾脏病与透析肾抑制杂志 2007; 16: 308-315
9 郭佳, 黄宗文. 持续血液净化疗法在重症急性胰腺炎中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1323-1325
10 胡占升, 刘爱华. 持续血液净化辅助治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 山东医药 2011; 51: 72-73
11 罗金明, 陈晓宇, 柯欣. 乌司他丁联合连续性血液净化干预治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 266-268
12 杨启纲, 罗晓明, 张琼. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. 安徽医药 2011; 15: 1147-1148
13 叶向红, 李琳, 彭南海, 童智慧, 李维勤. 重症急性胰

腺炎合并多个肠瘘患者营养支持结合功能锻炼的护理. 中华护理杂志 2011; 46: 651-653
14 顾冬梅. 重症急性胰腺炎患者经血液净化治疗后的护理. 护士进修杂志 2014; 29: 707-710
15 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 对SAP的治疗和护理模式探索有一定参考意义.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

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.i9.1484

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1484-1488
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.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效

瓦永禄

背景资料
对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者进行早期肠内营养是临床中常用的治疗手段, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种药物能够达到较好的临床效果成为医师们关注的重点.

瓦永禄, 青海红十字医院重症加强护理病房 青海省西宁市 810000
瓦永禄, 主治医师, 主要从事重症医学的研究.
作者贡献分布: 此文主要由瓦永禄完成; 研究过程由瓦永禄操作完成; 试剂提供和数据分析由瓦永禄完成; 本论文写作由瓦永禄完成.
通讯作者: 瓦永禄, 主治医师, 810000, 青海省西宁市南大街55号, 青海红十字医院重症加强护理病房. wayonglu@126.com
电话: 0971-8267064
收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-01-27
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis

Yong-Lu Wa

Yong-Lu Wa, Department of Intensive Care Unit, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Yong-Lu Wa, Attending Physician, Department of Intensive Care Unit, Qinghai Red Cross Hospital, 55 South Main Street, Xining 810000, Qinghai Province, China. wayonglu@126.com
Received: 2015-01-17 Revised: 2015-01-27
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the curative effect of early enteral compound glutamine application in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: One hundred and eight SAP patients who were treated from January 2012 to January 2014 at Shanghai Red Cross Hospital were randomly divided into either an observation group (n = 54) or a control group (n = 54). The control group was given early enteral nutrition, and the observation group was given early enteral nutrition combined with compound glutamine. Curative effects, liver and kidney function, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHEⅡ) score, serum tumor necrosis factor alpha (TNF-α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 1B (IL-1B), IL-8, and IL-6 were compared for the two groups.

RESULTS: APACHEⅡ score, alanine transaminase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), total bilirubin (TBIL), aspartate transaminase (AST) and Scr before treatment were significantly higher than those after treatment in both groups. After treatment, APACHEⅡ score, ALT, BUN, TBIL, AST and Scr were significantly lower in the observation group compared with the control group (P < 0.05). After treatment, serum levels of TNF-α, hs-CRP, IL-1B, IL-8, and IL-6 were significantly decreased and IL-10 was significantly elevated in both groups (P < 0.05). After treatment, serum TNF-α, hs-CRP, IL-1B, IL-8, and IL-6 were significantly lower and IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION: Early enteral compound glutamine is able to significantly improve systemic inflammatory state and has better clinical curative effect in patients with SAP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院

Key Words: Enteral; Compound glutamine; Severe acute Pancreatitis; Inflammation

Wa YL. Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1484-1488 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1484.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1484

摘要

目的: 分析早期肠内复方谷氨酰胺在重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)治疗中的应用疗效.

方法: 选取2012-01/2014-01青海红十字医院接收治疗的108例SAP患者. 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例. 给予对照组患者早期肠内营养, 给予观察组患者谷氨酰胺联合早期肠内营养. 对比两组治疗后的疗效、肝肾功能和急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分, 并比较两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素1B(interleukin 1B, IL-1B)、IL-8、IL-6的水平.

结果: 治疗前两组患者的APACHEⅡ评分、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHEⅡ评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 治疗后两组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 治疗后观察组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05).

结论: 早期肠内复方谷氨酰胺能够显著改善SAP患者的全身炎症状态, 具有较好的临床疗效, 可以在临床上进一步推广和使用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 早期肠内; 复方谷氨酰胺; 重症急性胰腺炎; 炎症

核心提示: 临床中将早期肠内复方谷氨酰胺应用在重症急性胰腺炎治疗中是可行的, 具有较佳的临床疗效, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

瓦永禄. 早期肠内复方谷氨酰胺在重症急性胰腺炎治疗中的应用疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1484-1488 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1484.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1484

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者机体的白细胞释放炎症细胞因子, 使患者机体产生炎症级联反应, 对胰腺局部或者其他脏器造成损害, 对机体的C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)产生影响, 进而产生系统性炎症反应综合征[1]. 临床上多给予SAP患者早期肠内营养治疗, 并求得了较好的临床疗效, 但是对于进行早期肠内营养时是否添加复方谷氨酰胺仍存在不同的意见[2]. 因此本文选取2012-01/2014-01青海红十字医院接收治疗的108例SAP患者为研究对象, 对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行了分析. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01青海红十字医院接受治疗的108例SAP患者. 其中男性59例, 女性49例. 年龄为14-82岁, 平均年龄为61.7岁±4.2岁. 平均体质量指数(body mass index, BMI)为23.2 kg/m^2±2.1 kg/m^2. 108例患者中有76例结石患者, 21例高血脂患者, 11例患者由其他原因致病. 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例. 观察组患者中男性28例, 女性26例. 年龄为14-80岁, 平均年龄为59.3岁±3.9岁. 平均BMI为23.1 kg/m^2±2.3 kg/m^2. 54例患者中有39例结石患者, 10例高血脂患者, 5例患者由其他原因致病. 对照组患者中男性31例, 女性23例. 年龄为15-82岁, 平均年龄为62.4岁±4.1岁. 54例患者中有37例结石患者, 11例高血脂患者, 6例患者由其他原因致

研发前沿
本研究中对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行探究, 了解其可行性与临床效果.

相关报道
临床中对于早期肠内营养在SAP治疗中的临床疗效已经有较多的报道, 并且临床中采取的营养药物也比较多. 而本研究中重点对早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效进行分析.

创新点
对SAP患者的早期肠内营养一直以来是临床医师关注的重点，本研究中重点阐述早期肠内复方谷氨酰胺的临床疗效，且这种营养药物的临床疗效较好，能够改善SAP患者的全身炎症状态，具有较好的临床疗效.

表 1 两组患者治疗后的疗效、肝肾功能和APACHE Ⅱ评分 (n = 54, mean ± SD)

分组	时间	APACHE Ⅱ评分(分)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
观察组	治疗前	10.4±1.2	68.2±6.1	78.3±7.3	35.6±4.4	147.3±21.7	8.5±1.7
	治疗后	4.7±0.5	24.6±2.1	22.1±3.2	11.2±1.4	109.1±9.3	5.2±1.4
对照组	治疗前	10.5±1.2	67.8±5.5	78.9±7.5	35.8±4.5	142.4±19.3	8.2±1.4
	治疗后	5.4±0.6	34.3±2.8	31.3±3.7	16.1±1.7	112.3±11.5	5.1±1.4
t值		2.435	2.276	2.293	2.383	2.175	2.365
P值		0.013	0.031	0.027	0.019	0.041	0.021

APACHE Ⅱ评分: 急性生理与慢性健康状况Ⅱ评分; ALT: 谷丙转氨酶; BUN: 血尿素氮; TBIL: 总胆红素; AST: 谷草转氨酶; Scr: 血清肌酐.

病. 两组患者的年龄、性别等一般资料差异不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性. “能全力”, 纽迪希亚制药有限公司生产, 生产批号: H20010284.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)经临床诊断为SAP患者; (2)已签署知情书并自愿参加本项研究者.

1.2.2 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)合并机械性肠梗阻或者肠道功能障碍而不能进行肠内营养的患者; (4)严重精神疾病患者.

1.2.3 手术: 给予对照组患者早期肠内营养, 给予观察组患者谷氨酰胺联合早期肠内营养. 在患者发病48 h内在胃镜下经鼻将空肠营养管置入, 营养液为“能全力”, 每日给予患者1000 mL“能全力”同时给予患者补充静脉电解质. 观察组患者在上述基础上添加复方谷氨酰胺, 经0.4 g/kg的复方谷氨酰胺加入到肠内营养液中在胃镜下经鼻将空肠营养管饲入.

1.2.4 观察指标: 对比两组治疗后的疗效、肝肾功能和急性生理与慢性健康状况Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分, 并比较两组患者治疗前后血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平. (1)疗效: 包括两种患者的住院时间、死亡率、手术率、有效率和死亡率; (2)采用APACHE Ⅱ评分[3]对患者的病情进行评估, 评分越高病情越重; (3)肝肾功能: 采用全自动生化检测仪对患者的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血清肌酐(serum creatinine, Scr)进行检测; (4)炎症细胞因子: 采取患者空腹8 h后的清晨静脉血, 以3000 r/min的速率对静脉血进行离心5 min, 采取酶联免疫吸附法对患者的hs-CRP、TNF-α、IL-1B、IL-8、IL-6、IL-10.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计量结果用mean±SD表示, 采用独立样本t检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组患者的疗效、肝肾功能和APACHE Ⅱ评分 研究结果显示, 治疗前两组患者的APACHE Ⅱ评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHE Ⅱ评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05)(表1).

2.2 治疗前后两组患者血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平比较 研究结果显示, 治疗后两组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 治疗后观察组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05)(表2).

3 讨论

SAP是一种常见的消化系统疾病, 近几年发病率高达30%作用[4]. 造成患者死亡的主要原因为感染和多脏器功能衰竭等[5]. 由于SAP患者需要长时间禁食并长时间进行肠外营养, 因而导致患者的肠道内缺乏谷氨酰胺等特殊营养物质, 肠道失去食物的机械刺激后容易发

应用要点
本研究是从临床角度出发，进一步说明早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效，对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

表 2 治疗前后两组患者血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6和IL-10的水平 (n = 54, mean ± SD)

分组	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(pg/mL)	IL-1B(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
对照组	治疗前	6.1±1.7	42.1±8.5	0.27±0.06	19.5±2.8	33.5±5.2	7.9±2.6
	治疗后	1.1±0.5	10.7±1.9	0.16±0.05	5.7±1.5	11.9±2.1	15.7±2.2
观察组	治疗前	6.4±1.7	41.7±7.8	0.28±0.09	19.6±2.8	33.1±4.7	7.9±2.9
	治疗后	0.7±0.4	7.2±1.5	0.11±0.03	4.9±1.1	10.6±1.8	18.2±2.7
t值		2.421	2.419	2.263	3.827	2.175	2.319
P值		0.017	0.018	0.039	0.009	0.041	0.025

TNF-α: 肿瘤坏死因子; hs-CRP: C反应蛋白; IL: 白介素.

名词解释

能全力: 是一种以整蛋白为基础的肠内营养制剂. 主要适用于部分胃肠功能不适或胃肠功能不适的患者, 用来满足其机体的正常营养需求, 但是使用会可能会出现腹痛或腹泻等胃肠道不适反应.

生肠黏膜萎缩[6]. 同时肠黏膜萎缩会抑制肠道内相关淋巴网状内皮组织, 破坏肠道菌群微生物生态平衡, 损害肠屏障功能[7]. 胰腺坏死后渗出的胰酶进入到腹腔内部对胃肠壁产生刺激, 使胃肠壁发生水肿而减弱蠕动, 造成肠胀气, 最终导致细菌移位和增殖, 发生肠道屏障功能衰竭[8]. 因此SAP患者多发营养不良和代谢紊乱, 临床常给予SAP患者合理的营养支持治疗[9].

谷氨酰胺能够改变机体在感染、创伤等应激状态下的氮平衡和代谢反应, 能够通过多种途径阻断或者减轻急性炎症反应综合征的发展, 增强肠道的免疫功能和屏障功能, 降低感染发生率, 改善预后[10]. 胰腺炎的发病机制与抑炎因子和促炎因子对胰腺的局部损害有关, 局部炎症引起的集体应激能够导致患者发生系统性的炎症反应, 最终对胰腺外脏器功能产生损害[11]. 有研究[12]指出, SAP患者的IL-1B、TNF-α、IL-8和IL-6显著升高, IL-10显著降低. 本文研究结果显示, 治疗前两组患者的APACHEⅡ评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr均高于治疗后, 治疗后观察组患者的APACHEⅡ评分、ALT、BUN、TBIL、AST和Scr较对照组患者较低, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 治疗后两组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平与治疗前比较下降, IL-10升高, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 治疗后观察组患者的血清TNF-α、hs-CRP、IL-1B、IL-8、IL-6的水平均低于对照组患者, IL-10高于对照组患者, 比较两组间差异统计学具有意义(P<0.05). 这说明复方谷氨酰胺能够改善SAP患者的全身炎症反应, 改善早期肠内营养的临床疗效[13]. 复方谷氨酰胺在患者机免疫功能下降引起严重并发症时, 可以作为增强机体免疫力的重要燃料, 改善微生态环境的平衡和肠黏膜屏障功能, 预防内毒素和肠源性细菌发生易位[14].

总之, 早期肠内复方谷氨酰胺能够显著改善SAP患者的全身炎症状态, 具有较好的临床疗效[15], 可以在临床上进一步推广和使用.

4 参考文献

1 Liu R, Qi H, Wang J, Wang Y, Cui L, Wen Y, Yin C. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1328-1337 [PMID: 24628092 DOI: 10.1111/jgh.12584]

2 崔培林, 吕栋, 王燕斌, 杨昭徐, 徐有青. 谷氨酰胺对急性胰腺炎大鼠肠黏膜胰岛素样生长因子表达及肠黏膜屏障的影响. 山东医药 2014; 54: 14-17

3 马玉东, 孟凡鑫. 严重多发伤后血浆粘结合蛋白多糖-1的变化及临床意义. 山东医药 2013; 53: 45-47

4 杨海英. 早期肠内营养对重症急性胰腺治疗的效果. 宁夏医科大学学报 2014; 36: 812-814

5 Guo J, Huang W, Yang XN, Jin T, Altaf K, Javed MA, Lin ZQ, Huang ZW, Xue P, Johnstone M, Sutton R, Xia Q. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 250-254 [PMID: 24518504 DOI: 10.1097/01.mpa.0000437321.06857.fc]

6 周鹏, 耿小平, 赵红川, 赵义军, 王国斌, 张志功, 谢坤, 周大臣. 早期肠内营养(<72h)与全肠外营养在SAP治疗中的价值评估: 荟萃分析. 肝胆外科杂志 2013; 21: 34-39

7 刘杰锋, 何志国, 陈澍, 余铖, 廖洁, 何子超. 早期肠内营养辅助治疗重症胰腺炎的临床疗效分析. 现代生物医学进展 2013; 13: 5279-5281

8 吕晓芳, 方立峰, 马瑞丽, 窦胜昔, 郑权. 早期肠内营养加用谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者营养状态的影响研究. 中国实用医药 2013; 8: 104-105

9 李进展, 张会迎, 吴俊伟, 方喜. 早期应用肠内营养对急性重症胰腺炎预后的影响. 广东医学 2012; 33: 1597-1598

10 张艳军, 董建军, 胡艳玲, 王宝民, 刘丽檀. 改良大承气汤协同丙氨酰谷氨酰胺对重症胰腺炎早期肺功能的保护机制. 河北医药 2012; 34: 3069-3070

11 刘益娟, 吴婷, 张琳. 经鼻空肠管进行肠内营养对急性重症胰腺炎患者预后的影响. 实用临床医药杂志

同行评价
研究中阐述早期肠内复方谷氨酰胺在SAP治疗中的应用疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用.

2013; 17: 84-86, 90
12 周瑞祥. 谷氨酰胺强化早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床观察. 医药导报 2013; 32: 885-889
13 曾卫华, 杨春丽, 贺慧为, 陈志. 谷氨酰胺联合乌司他丁治疗对急性重症胰腺炎患者炎症因子的影响. 实用临床医学 2013; 14: 20-22
14 李葆国. 谷氨酰胺对急性重症胰腺炎合并急性肺损伤患者肺部转归的影响. 临床合理用药杂志 2012; 5: 85-86
15 李燕军, 赵浩亮. 活菌生态制剂联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的疗效观察. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2013; 8: 512-514

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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493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.i9.1489

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1489-1494
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.

手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值

陈和平, 邵伟新, 龙德云

陈和平, 邵伟新, 龙德云, 武警浙江省总队嘉兴医院放射科 浙江省嘉兴市 314000
陈和平, 主任医师, 主要从事计算机断层扫描、核磁共振成像及普放影像诊断的研究.
作者贡献分布: 陈和平负责课题设计、数据分析及论文写作; 邵伟新与龙德云负责课题病例收集与数据分析.
通讯作者: 邵伟新, 副主任技师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队嘉兴医院放射科.
chenheping314000@163.com
电话: 0573-82851700
收稿日期: 2015-02-04 修回日期: 2015-03-03
接受日期: 2015-03-06 在线出版日期: 2015-03-28

Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

He-Ping Chen, Wei-Xin Shao, De-Yun Long

He-Ping Chen, Wei-Xin Shao, De-Yun Long, Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Armed Police Corps in Zhejiang Province, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Wei-Xin Shao, Associate Chief Technician, Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Armed Police Corps in Zhejiang Province, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. chenheping314000@163.com
Received: 2015-02-04 Revised: 2015-03-03
Accepted: 2015-03-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To assess the value of preoperative computed tomography (CT) for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (PD).

METHODS: The clinical and imaging data for 60 patients who received PD from January 2011 to June 2014 at our hospital were retrospectively analyzed. Cases were divided into two groups, those with pancreatic fistula group and those without. Patients with pancreatic fistula were divided into three subgroups based on the grade of pancreatic fistula: A, B and C. The pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, pancreatic duct diameter and pancreatic gland thickness were compared among all groups. Simple linear correlation analysis was performed to analyze the correlation between the results of CT and severity of pancreatic fistula. The area under the receiver operation characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of these results of CT for prediction of pancreatic fistula after PD.

RESULTS: Twelve (20.0%) cases of pancreatic fistula occurred after PD, including 7 cases of grade A, 3 cases of grade B and 2 cases of grade C. The pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, and pancreatic duct diameter were significantly lower in patients with pancreatic fistula than those without, and pancreatic gland thickness was significantly lower in the pancreatic fistula group ($P < 0.05$). There were significant differences in all results of CT between three grades of pancreatic fistula. The severity of pancreatic fistula was negatively related to the pancreatic CT HU, the CT HU ratio of the pancreas/abdominal aorta, and pancreatic duct diameter, but positively to pancreatic gland thickness. The area under the ROC curve of the pancreatic CT HU, the CT HU ratio of

背景资料
胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 切除范围包括部分胰腺、胃、十二指肠、空肠上端、胆总管下段等, 并且需作胰腺或胰管、胃、胆总管与空肠的吻合, 是治疗胰头癌和壶腹部肿瘤的经典术式. 胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)是胰腺疾病诊断的重要手段之一.

同行评议者
宋振顺, 教授, 西京医院肝胆外科

研发前沿
随着外科技术的发展, PD的死亡率已明显下降, 但术后并发症仍然居高不下, 其中胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 严重的胰瘘可导致大出血、腹腔感染等更为严重的并发症, 甚至危及生命.近年来国外已有研究报道术前CT扫描对PD术后患者胰瘘并发症发生的预测价值, 但国内研究较少关注此方面.

the pancreas/abdominal aorta, pancreatic duct diameter and pancreatic gland thickness was 0.820, 0.794, 0.809 and 0.765, respectively.

CONCLUSION: Preoperative CT imaging has certain value for prediction of pancreatic fistula after PD. The method of anastomosis and perioperative management should be adjusted according to the index to reduce the risk of postoperative pancreatic fistula and improve patients' prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CT imaging; Pancreatic fistula; Pancreaticoduodenectomy

Chen HP, Shao WX, Long DY. Value of preoperative computed tomography for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1489-1494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1489.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1489

摘要

目的: 探讨术前计算机断层扫描(computed tomography, CT)对患者胰十二指肠切除(pancreaticoduodenectomy, PD)术后发生胰瘘的预测效果.

方法: 回顾性分析2011-01/2014-06武警浙江省总队嘉兴医院收治的60例行标准PD手术的患者的临床和影像学资料, 将患者分为发生胰瘘组和未发生胰瘘组, 对术后发生胰瘘的患者根据胰瘘的严重程度分为A级、B级、C级. 比较各组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度, 采用简单线性相关分析各CT检查结果与胰瘘的严重程度分级的相关性, 并采用受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线下面积评价其对PD术后发生胰瘘的预测价值.

结果: 60例患者术后共发生胰瘘12例, 发生率为20.0%, 其中A级7例, B级3例, C级2例. 发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值、胰管直径显著低于未发生胰瘘组, 胰腺厚度显著高于未发生胰瘘组, 差异均具有统计学意义(P<0.05). 三个等级的胰瘘患者的各CT检查结果比较, 差异均有统计学意义(F = 9.658, 8.730, 8.931, 10.050, P<0.05). 胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关(P<0.05). 胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度的曲线下面积分别为0.820、0.794、0.809、0.765.

结论: 术前CT扫描对PD术后胰瘘的发生具有一定的预测价值, 建议综合各指标进行调整术中的吻合方法和围手术期的管理措施, 达到减少术后胰瘘发生风险、改善患者预后的目的.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: CT扫描; 胰瘘; 胰十二指肠切除术

核心提示: 胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 胰瘘严重程度与胰体部计算机断层扫描(computed tomography, CT)值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关.

陈和平, 邵伟新, 龙德云. 手术前计算机断层扫描对胰十二指肠切除术后患者发生胰瘘的预测价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1489-1494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1489.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1489

0 引言

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是临床上一种操作复杂且创伤较大的手术, 切除范围包括部分胰腺、胃、十二指肠、空肠上端、胆总管下段等, 并且需作胰腺或胰管、胃、胆总管与空肠的吻合, 是治疗胰头癌和壶腹部肿瘤的经典术式. 随着外科技术的发展, PD的死亡率已明显下降, 但术后并发症仍然居高不下, 其中胰瘘仍然是目前PD术后最常见且最致命的并发症, 发生率在5%-30%不等[1-3]. 严重的胰瘘可导致大出血、腹腔感染等更为严重的并发症, 甚至危及生命. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)是胰腺疾病诊断的重要手段之一, 近年来国外已有研究[4,5]探索术前CT扫描对PD术后患者胰瘘并发症发生的预测价值, 但国内研究较少关注此方面. 本研究回顾性分析2011-01/2014-06武警浙江省总队嘉兴医院收治的60例行标准PD手术的患者的临床和

相关报道
翁昊等人通过对87例行PD手术患者资料的回顾性分析, 结果提示胰腺平扫CT值可间接反映胰腺组织学情况, 可用于评估术后胰瘘的发生危险.

影像学资料, 探讨术前CT平扫对PD术后发生胰瘘的预测价值, 以期为临床干预提供参考依据, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-06于武警浙江省总队嘉兴医院进行标准PD手术的60例患者为研究对象, 男36例, 女24例, 年龄19-76岁, 平均55.3岁±13.8岁, 其中胰头癌26例、十二指肠癌9例、壶腹癌8例、胰腺良性肿瘤6例、胆管癌6例、慢性胰腺炎4例、胰体癌1例.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 所有患者均由经验丰富的外科医生主刀进行标准PD术式, 消化道重建采用Child顺序, 胰腺空肠吻合采用套入式端端或端侧黏膜-黏膜吻合, 采用单层间断吻合进行胆肠吻合, 术后常规应用抗生素, 放置引流管做到胰液完全外引流, 并给予对症支持治疗.

1.2.2 胰瘘评判标准及分组: 根据2005年国际胰瘘研究组(the International Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF)提出的标准[6]为: 术后3 d及3 d以上腹腔引流液淀粉酶指标超过同期血清正常值上限的3倍即可诊断为胰瘘, 据此将60例患者分为发生胰瘘组和未发生胰瘘组, 并且根据术后胰瘘这个并发症对患者住院过程的影响分为A、B、C三级, 分别代表轻、中、重度胰瘘, A级胰瘘可认为是生化瘘, B、C级胰瘘可认为是临床瘘.

1.2.3 术前CT检查分析: 所有患者采用东芝64排螺旋CT进行上腹部的平扫, 然后进行增强扫描. 扫描日期距离手术日期1-12 d, 平均5.8 d±5.5 d. 扫描层厚5 mm, 范围是膈顶部至肝右叶下缘或耻骨联合下缘. 增强扫描采用高压注射器推注非离子型造影剂碘海醇1.5 mL/kg, 速度2-3 mL/s. (1)胰体部的CT值: 根据双盲的原则, 由一个完全不清楚患者基本资料和病情的医生在所有患者的CT平扫图像上, 测量其胰体部的CT值, 具体步骤如下: 对于未发生胰管扩张的患者, 在胰腺最宽的平面, 以肠系膜上动脉跨过胰腺左侧为切断面, 在此处取一个纵行椭圆形区域, 须避开脾动脉和胰管, 记录这块区域的CT值. 照此步骤, 测量其胰腺实质的上、中、下3个不同层面的CT值, 计算三者的平均值作为该患者的胰体部CT值, 并测量腹主动脉的CT值, 计算胰体部/腹主动脉的CT比值. 对于胰管扩张患者, 取扩张的胰管上下两个部分的胰腺实质, 测量他们的CT值, 然后计算两者的平均值作为该平面的胰腺CT值, 其余步骤同未发生胰管扩张者; (2)胰管直径和胰腺厚度: 根据双盲的原则, 由一个完全不清楚患者基本资料和病情的医生在所有患者的CT增强扫描图像上, 测量其胰管直径值, 具体步骤如下: 以肠系膜上静脉汇合至门静脉处为切断面, 测量3次胰管直径, 取平均值作为最终的胰管直径值, 对该切断面胰管显示不清的患者则取邻近切断面进行测量, 同样测量3次后取平均值作为最终值. 然后测量胰腺厚度值, 具体步骤如下: 选取可见的垂直于主胰管的前后径最长的切断面, 测量3次胰腺厚度值, 取平均值后作为最终值.

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料若呈正态分布, 则以mean±SD表示, 两组比较用t检验, 多组比较用方差分析, 然后用SNK q检验进行两两比较, 否则以中位数M和四分位数间距QR来表示, 用非参数检验. 采用简单线性相关分析胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度四者与胰瘘的严重程度分级的相关性, 并采用受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线下面积评价三者对PD术后发生胰瘘的预测价值, >0.9提示价值较高, 0.7-0.9提示价值中等, >0.5且<0.7提示价值较低. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 术后胰瘘的发生率及预后 60例患者术后共发生胰瘘12例, 发生率为20.0%. 其中A级7例, 在进行禁食、补液、延长引流管安置时间等对症处理后在1-6 d后痊愈; B级3例, 在进行生长抑素、抗生素、静脉补液、腹腔穿刺置管等处理后在11-24 d后好转; C级2例, 患者均合并术后腹腔内大出血, 急诊均行开腹手术止血成功, 术后经双套管持续性腹腔滴注冲洗、抗生素、生长抑素、静脉补液等处理后均逐渐好转, 于术后23、27 d后出院.

2.2 发生胰瘘组与未发生胰瘘组的各指标比较 发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值、胰管直径显著低于未发生胰瘘组, 胰腺

创新盘点

本研究虽然为回顾性研究, 但采用双盲的原则, 进行CT分析的医生和患者均对双方和研究内容不了解, 并采用胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度这四个指标来综合评价CT平扫+增强对胰瘘发生危险的预测价值.

应用要点

本研究具有很高的实用价值, PD目前的术后并发症发生率仍然居高不下, 尤其是胰瘘这个最常见且最致命的并发症, CT检查目前已在全国的各个级别的医院广泛普及, 术前进行CT检查有助于判断术后胰瘘风险, 从而进行相应的处理, 以期达到减少胰瘘发生风险的作用.

表 1 发生胰瘘组与未发生胰瘘组的各指标比较

指标	发生胰瘘组	未发生胰瘘组	χ^2/*t*值	*P*值
n	12	48		
性别[*n*(%)]			0.278	0.598
男	8(66.7)	28(58.3)		
女	4(33.3)	20(41.7)		
年龄(岁)	57.4±9.8	54.8±12.9	0.651	0.518
病因[*n*(%)]			0.188	0.665
恶性肿瘤	11(91.7)	39(81.3)		
良性病变	1(8.3)	9(18.8)		
手术时间(h)			2.019	0.155
≥6	8(66.7)	21(43.8)		
<6	4(33.3)	27(56.2)		
术中出血量(mL)	384.36±88.64	372.60±103.08	0.363	0.718
胰体部CT值(HU)	38.24±3.34	41.86±3.85	2.984	0.004
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	0.85±0.07	0.94±0.09	3.221	0.002
胰管直径(mm)	2.68±0.95	4.33±1.64	3.334	0.001
胰腺厚度(mm)	31.40±3.92	27.61±4.26	2.798	0.007

表 2 不同分级的胰瘘的各CT检查结果比较

指标	A级	B级	C级	*F*值	*P*值
n	7	3	2		
胰体部CT值(HU)	40.05±1.63	38.20±1.55[a]	31.96±1.40[ac]	9.658	0.006
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	0.89±0.05	0.83±0.04	0.74±0.02[a]	8.730	0.008
胰管直径(mm)	3.32±0.71	2.07±0.65[a]	1.35±0.25[a]	8.931	0.007
胰腺厚度(mm)	29.23±2.95	33.73±2.05[a]	35.50±1.50[a]	10.050	0.005

[a]*P*<0.05 *vs* A级; [c]*P*<0.05 *vs* B级.

厚度显著高于未发生胰瘘组, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.3 不同分级的胰瘘的各CT检查指标比较 3组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度比较, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.4 胰瘘严重程度与各CT检查指标的简单线性相关分析 以“未发生胰瘘 = 0, A级胰瘘 = 1, B级胰瘘 = 2, C级胰瘘 = 3”进行赋值, 结果表明, 胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径呈负相关, 与胰腺厚度呈正相关(*P*<0.05)(表3).

2.5 各CT检查结果对术后发生胰瘘并发症的预测价值 以是否发生术后胰瘘绘制ROC曲线, 胰瘘严重程度与胰体部CT值、胰体部/腹主动脉的CT比值、胰管直径、胰腺厚度的曲线下面积分别为0.820、0.794、0.809、0.765(图1).

3 讨论

有研究[7]报道, 1941-2012年PD的病死率从45.0%下降至0.8%, 这得益于外科技术的发展、缝线和器械的改进、术后管理水平的提高等, 但是PD的术后并发症发生率仍然居高不下, 总体发生率在30%-60%[8-10]. 胰瘘仍然是目前最主要且最严重的并发症, 是引起PD术后患者死亡的第一大杀手, 主要是因为肠液及胆汁激活了胰液的胰蛋白酶, 从而侵蚀胰肠吻合口, 导致吻合口破裂, 引起胰瘘, 并且胰液会进入腹腔, 然后侵蚀腹腔脏器, 引起严重的感染、出血, 甚至危及生命. CT是胰腺疾病诊断的重要手段之一, 随着CT技术的发展, 扫描的分辨率越来越高, 对胰腺疾病诊断的精确性也逐渐提高. 本研究通过60例患者临床和影像学资料的回顾性分析后发现术前CT扫描对PD术后发生胰瘘具有预测价值, 这主要体现在胰体部的

表 3　胰瘘严重程度与各CT检查指标的简单线性相关分析结果

指标	*r*值	*P*值
胰体部CT值(HU)	-0.335	0.009
胰体部/腹主动脉CT值(HU)	-0.320	0.013
胰管直径(mm)	-0.328	0.011
胰腺厚度(mm)	0.297	0.021

CT值、胰管直径值和胰腺厚度值.

以往的研究[11,12]均提示胰腺质地是PD术后发生胰瘘的独立危险因素, 胰腺质地较软的患者术后发生胰瘘的风险显著高于质地较硬者. 这主要是因为质地较软的胰腺增加了术中胰肠吻合的难度, 不利于胰肠吻合口的严密性, 术后容易出现吻合口破裂, 发生胰瘘, 相反质地较硬的胰腺残端容易缝合, 且患者的胰腺分泌功能多不足, 术后胰瘘的发生风险较低, 即使出现胰瘘, 其严重程度也多较低. 但是胰腺质地的判断尚无公认的统一标准, 多数仅仅依赖术者在术中触摸胰腺来判断, 这种方法的主观因素太强, 精确性较差, 难以做到量化来准确判断胰腺质地, 从而预测胰瘘风险. CT值是指X射线穿过组织被其吸收后的衰减值, 常用来测定体内某个器官或局部组织的密度, 通常两者是呈正相关的, 某组织的密度越高, CT值应越高, 同样, 若患者的胰体部CT值越高提示其密度越高, 但是硬度与密度是否完全一致尚不能明确. 有研究[13]报道胰腺质地软的胰体部CT值显著低于质地较硬者, 差异有统计学意义($P<0.05$). 本研究同样认为胰腺CT值可反映胰腺的质地, 但需要更深入的研究进一步明确其机制. 并且胰腺的CT值还可以反映腺泡的数量和分泌能力, 由于腺泡是分泌和储存胰液的场所, 而胰液的CT值较低, 故胰腺CT值较低的患者其腺泡数量更多, 可分泌更多的胰液, 这些患者在PD术中缝合时更容易因腺泡损伤而导致胰液渗漏, 术后发生胰瘘的风险也越高. 本研究为了排除干扰以便更精确地对比不同患者的胰体部的CT值, 除了比较胰体部的CT值外, 还比较了胰体部/腹主动脉CT值, 结果表明发生胰瘘组的胰体部CT值、胰体部/腹主动脉CT值均显著低于未发生胰瘘组, 并且CT值还与胰瘘的严重程度呈负相关, 其ROC曲线下面积分别为0.820、0.794, 预测价值较高. 因此, 临床可通过术前CT检查得出胰体部的CT值来判断胰腺的质地, 从而预测术后发生胰瘘的风险.

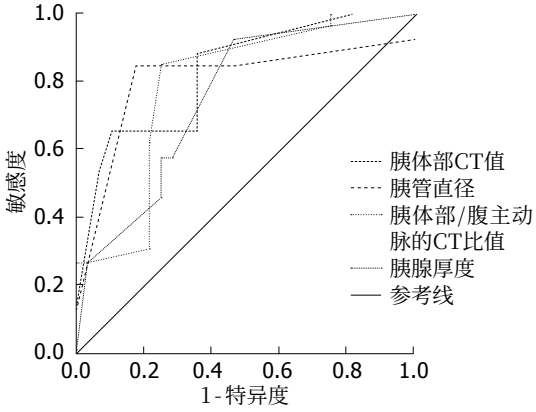


图 1　各CT检查结果对术后发生胰瘘并发症的ROC曲线. CT: 计算机断层扫描; ROC: 受试者工作特征.

本研究通过CT增强扫描测量出患者的胰管直径值, 结果提示发生胰瘘组的胰管直径值显著低于未发生胰瘘组, 且胰管直径值与胰瘘的严重程度呈负相关, 其ROC曲线下面积分别为0.809, 预测价值较高. 以往的研究[14]同样证实胰管直径<3 mm可增加PD术后发生胰瘘的风险, 这是因为胰管直径较小增加了胰肠吻合的难度, 术后容易出现吻合口破裂, 导致胰液外渗, 出现胰瘘, 并且细小的胰管容易出现胰管闭塞, 不利于胰液的通畅引流, 增加了术后胰瘘的发生风险. 相反, 胰管直径较大的胰腺常合并纤维化和慢性炎症, 胰腺腺泡分泌功能不足, 胰肠吻合更加容易, 严密性更好, 并且置入胰管的难度也更低, 术后发生胰瘘的风险较低. 此外, 本研究还发现胰瘘组的胰腺厚度值显著大于未发生胰瘘组, 且胰腺厚度值与胰瘘的严重程度呈正相关, 其ROC曲线下面积分别为0.765, 具有一定的预测价值. 这可能是因为胰腺厚度可反应胰腺残端的厚度及体积, 厚度较大的胰腺其残端通常也较大, 胰腺腺泡的数量也可能更多, 具有较强的胰液外分泌功能, 术后发生胰瘘的风险也相应地增大.

但是, 本研究为单中心、样本量较小的回顾性研究, 未将更多的术前生化指标及全身因素纳入本研究中进行探讨, 而PD术后胰瘘并发症的发生与众多因素有关, 术前的CT检查可通过估计胰腺质地和胰管直径等进行术后胰瘘的预测, 但是胰瘘的发生与术者采用的吻合方

名词解释

CT值: 是指X射线穿过组织被其吸收后的衰减值, 常用来测定体内某个器官或局部组织的密度, 通常两者是呈正相关的, 某组织的密度越高, CT值应越高.

同行评价
本文回顾性分析了武警浙江省总队嘉兴医院60例胰十二指肠切除术后发生胰漏的术前CT检查在预测胰漏中的作用, 有一定的科学依据和参考价值.

法及其操作技术有直接相关性[15].

总之, 术前CT扫描对PD术后胰瘘的发生具有一定的预测价值, 建议综合各指标调整术中的吻合方法和围手术期的管理措施, 达到减少术后胰瘘发生风险、改善患者预后的目的.

4 参考文献

1 El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, El Hemaly M, Askr W, Ezzat H, Hamdy E, Atef E, El Hanafy E, El-Geidie A, Abdel Wahab M, Abdallah T. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience). *World J Surg* 2013; 37: 1405-1418 [PMID: 23494109 DOI: 10.1007/s00268-013-1998-5]

2 Daskalaki D, Butturini G, Molinari E, Crippa S, Pederzoli P, Bassi C. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 91-98 [PMID: 21046413 DOI: 10.1007/s00423-010-0719-x]

3 Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim MJ, Song SC, Lee HG, You DD. Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2187-2192 [PMID: 21997435 DOI: 10.1007/s11605-011-1726-0]

4 Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: is it possible? *Pancreatology* 2013; 13: 423-428 [PMID: 23890142 DOI: 10.1016/j.pan.2013.04.322]

5 Frozanpor F, Loizou L, Ansorge C, Lundell L, Albiin N, Segersvärd R. Correlation between preoperative imaging and intraoperative risk assessment in the prediction of postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2014; 38: 2422-2429 [PMID: 24711156 DOI: 10.1007/s00268-014-2556-5]

6 李伟强. 胰十二指肠切除术后胰瘘的回顾性分析研究. 西安: 第四军医大学, 2014

7 Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, Lillemoe KD, Warshaw AL. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S56-S63 [PMID: 22770961 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.022]

8 Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Nigri GR, Kazemi A, Muroni M, Del Gaudio M, Balesh A, Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am Surg* 2011; 77: 257-269 [PMID: 21375833 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i12.230]

9 Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, Adham M, Mabrut JY, Chiche L, Bachellier P. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 46-55 [PMID: 23461663 DOI: 10.1111/hpb.12063]

10 孙小刚, 梁锋, 施宝民. 胰腺癌扩大切除术再评价. 中国普通外科杂志 2009; 18: 279-282

11 台剑熊. 胰十二指肠切除术后胰瘘的多因素分析. 济南: 山东大学, 2014

12 马炳奇, 张顺, 张斌, 吴力群, 史成宇, 吕海锋. 胰十二指肠切除术后胰瘘发生的相关性因素分析. 中国普通外科杂志 2013; 22: 315-319

13 翁昊, 束翌俊, 包润发, 陆建华, 顾钧, 吴向嵩, 李茂岚, 丁倩, 吴文广, 丁琦晨, 沈柏用, 刘颖斌. 术前胰腺平扫CT值可预测胰十二指肠切除术后胰瘘危险性. 中华普通外科杂志 2014; 29: 21-24

14 王伟珅, 沈柏用, 邓侠兴, 詹茜, 吴志翀, 彭承宏. 胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素分析. 中华消化外科杂志 2014; 13: 531-534

15 贾会文, 刘驰, 张磊, 甘晓, 宋若阳, 刘向业. Blumgart吻合在胰十二指肠切除术后胰肠吻合中的应用. 世界华人消化杂志 2014; 19: 5170-5173

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1495

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1495-1499
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.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响

郭 嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林

郭嘉, 南方医科大学第三附属医院急诊科 广东省广州市 510630
孔艳霞, 南方医科大学第三附属医院儿科 广东省广州市 510630
蓝惠兰, 广东省人民医院重症医学科 广东省广州市 510080
李奇林, 南方医科大学珠江医院急诊科 广东省广州市 510282
郭嘉, 主要从事急危重症护理的研究.
2013年度广东省医学科研立项基金资助项目, No. A2013390
作者贡献分布: 文章起草及临床资料整理由郭嘉完成; 病例选择及随访由郭嘉与孔艳霞完成; 课题设计、文章修改及审阅由蓝惠兰与李奇林完成.
通讯作者: 孔艳霞, 主管护师, 510630, 广州市中山大道西183号, 南方医科大学第三附属医院儿科. 2439565353@qq.com
电话: 020-62784232 传真: 020-38252760
收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-01-20
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications

Jia Guo, Yan-Xia Kong, Hui-Lan Lan, Qi-Lin Li

Jia Guo, Department of Emergency Medicine, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Yan-Xia Kong, Department of Paediatrics, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Hui-Lan Lan, Department of Critical Care Medicine, Guangdong People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
Qi-Lin Li, Department of Emergency Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China
Supported by: Medical Research Funded Project of Guangdong Province in 2013, No. A2013390
Correspondence to: Yan-Xia Kong, Nurse-in-Charge, Department of Paediatrics, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, 183 Zhongshan West Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. 2439565353@qq.com
Received: 2014-12-15 Revised: 2015-01-20
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition (EN) on gastrointestinal complications in patients.

METHODS: Two hundred and forty patients receiving EN infusion were randomly divided into two groups according to the usage of heating nutrition pump (observation group) or not (control group), with 120 patients in each group. The patients in the two groups were further divided into three subgroups according to the infusion velocity: 60-70 mL/h, 80-100 mL/h, and 110-120 mL/h. Gastrointestinal complications were observed during the EN administration.

RESULTS: The incidence of gastric retention and length of EN administration were significantly different between the patients in the observation group and those in the control group. Such differences were also observed between patients who received EN infusion at different velocity.

CONCLUSION: Gastrointestinal complications can be effectively reduced in patients receiving EN using a heating nutrition pump, with temperature set at 37 ℃-40 ℃ and infusion speed at 80-100 mL/h.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteral nutrition; Temperature; Velocity; Gastrointestinal complications

背景资料
肠内营养(enteral nutrition, EN)是临床上危重患者最重要的一种的营养方式, 在实施肠内营养过程中, 胃肠道并发症是最常见的临床问题, 如何减少胃肠并发症, 已成为国内外近期研究的热点. 已有临床研究发现, 营养液的不同温度、速度与胃肠道并发症的发生有密切关系. 但目前我国对肠内营养液的温度、速度的管理尚缺乏统一规范.

同行评议者
吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

研发前沿
研究肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症, 为临床护理提供理论依据; 进一步完善EN使用流程, 为临床护理操作提供实践指导. 节约护理工作量, 为患者减少费用, 缩短住院时间.

Guo J, Kong YX, Lan HL, Li QL. Effect of temperature and infusion velocity of enteral nutrition on gastrointestinal complications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1495-1499 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1495.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1495

摘要

目的: 探讨不同温度、速度肠内营养(enteral nutrition, EN)液输注对患者胃肠道并发症的影响.

方法: 将240例进行EN的患者根据使用加温营养泵与否, 分为观察组与对照组, 各120例. 同时将观察组再根据营养泵给液速度, 分为01、02、03 3组, 对照组也根据以上方法, 分为C1、C2、C3 3组, 每组40例. 01、C1组EN泵给液速度为60-70 mL/h, 02、C2组EN泵给液速80-100 mL/h, 03、C3组EN泵给液速度为110-120 mL/h. 观察各组患者胃肠道并发症的发生情况.

结果: 观察组与对照组在胃肠道并发症发生率、胃潴留发生情况、EN时间方面比较差异有统计学意义; 同时, 不同的输注速度在上述方面比较差异有统计学意义.

结论: 通过使用加温营养泵, 温度控制在37 ℃-40 ℃, 且输注速度在80-100 mL/h时可有效减少胃肠道并发症的发生, 达到临床满意的效果, 值得临床推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠内营养液; 温度; 速度; 胃肠道并发症

核心提示: 本研究确定合适温度、速度肠内营养液, 减少患者胃肠道并发症, 其进一步完善EN使用流程且并发症发生率较低, 为临床护理操作提供实践指导.

郭嘉, 孔艳霞, 蓝惠兰, 李奇林. 肠内营养液的温度、速度对胃肠道并发症的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1495-1499 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1495.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1495

相关报道
目前肠内营养的温度、速度与胃肠道并发症是国际上研究的热点, 然而我国对确定肠内营养液适用的温度、速度, 以减少胃肠道并发症的发生的报道及少.

0 引言

目前采用肠内营养(enteral nutrition, EN)支持的危重患者越来越多, EN有助于改善患者的全身营养状况、增加机体免疫力、缓解疾病发展. 但EN支持也带来了胃肠道相关并发症, 如恶心、呕吐、腹胀、腹泻、胃潴留等. 并发症不仅制约了EN支持的应用, 而且增加了患者经济负担和医护人员的工作量, 有的患者甚至被迫改为肠外营养[1,2]. 有研究表明[3], 营养液温度恒定在生理所需温度范围内(37 ℃-40 ℃)营养成分不受影响, 温热营养更有利于肠道吸收. 有效地减少了恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠道并发症发生, 保证了营养液的有效实施. EN时并发症的发生, 除与营养液本身的特性相关外, 营养液的温度与营养泵的速度是并发症发生的主要原因. 但是, 目前有关营养液的温度与营养泵的速度对并发症影响仍缺乏大量样本研究. 本研究拟通过使用加温营养泵输入EN液, 设定不同的温度、速度, 观察患者胃肠道并发症发生的情况, 为临床科学、合理使用EN液提供理论依据, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-01/2013-01南方医科大学第三附属医院及广东省人民医院ICU、神经外科收治的需EN患者240例, 年龄18-80岁, 各组之间APACHE Ⅱ评分对比没有明显统计学意义. 纳入标准: (1)年龄>18岁; (2)按照中华医学会肠外肠内营养学临床指南(2006版)[1]的标准确定实施EN患者: 在生命体征稳定的条件下存在营养摄入不足的患者、经口摄食不足或不能经口摄食且胃肠道有功能的患者. EN前进行胃肠功能的评估: 无恶心、呕吐; 无反流; 无腹泻; 肠鸣音>3次/分, 确保入组患者胃肠功能均良好; (3)经患者或家属同意参加实验者. 排除标准: (1)胃肠道解剖与功能不允许EN者; (2)不耐受EN的炎性肠病患者; (3)对EN难以达到营养摄入目标的患者; (4)实验过程中因医嘱或家属/患者要求终止者. 根据纳入排除标准, 选取240例, 其中男性127例、女性113例, 年龄51-68岁, 平均年龄59.7岁. 两组患者在原发病、年龄、性别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 研究开始前对相关护理人员进行统一培训: 包括口腔护理、规范患者体位、洗手法、加温营养泵的正确规范使用等.

1.2.2 研究对象分组: 将240例进行EN的患者随

表 1 观察组与对照组胃肠道并发症观测结果 [n = 40, n(%)]

分组	胃肠道并发症	χ^2值	P值
60-70 mL/h		1.127	0.228
观察组	3(7.5)		
对照组	6(15.0)		
80-100 mL/h		0.346	0.046
观察组	1(2.5)		
对照组	2(5.0)		
110-120 mL/h		0.457	0.499
观察组	4(10.0)		
对照组	6(15.0)		

泵入速度与分组交互作用CMH检验χ^2 =1.258, P = 0.262.

机分为观察组(使用加温营养泵患者)与对照组(不使用加温营养泵患者), 各120例. 同时将观察组再根据营养泵给液速度随机分为01(营养泵给液速度为60-70 mL/h)、02(营养泵给液速度80-100 mL/h), 03(营养泵给液速度为110-120 mL/h) 3组, 对照组也根据以上方法, 随机分为C1、C2、C3 3组, 每组40例. 所有患者均采用鼻胃管进行EN.

1.2.3 临床观察: (1)胃潴留发生率: 所有患者根据分组情况分别给予EN, 并在输注过程中评价胃潴留情况, 每4 h回抽胃内残留量是否<100 mL. 若胃潴留量>100 mL者暂停EN, 并于1 h后再次回抽胃内残留量; 胃潴留量<100 mL者继续目前速度给予EN[4]. 记录胃潴留的发生例数; (2)胃肠道不良反应发生率: 记录给予EN过程中发生恶心、呕吐、反流、腹胀、腹泻等胃肠道不良反应的发生例数; (3)EN时间: 试验结束后统计两组患者所需EN时间.

统计学处理 使用SPSS13.0进行数据分析. 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料用率表示. 分别用析因方差分析、Pearson χ^2和CMH χ^2检验分析资料. 计量资料不同速度之间的多重比较采用LSD方法. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 观察组与对照组胃肠道并发症发生情况比较 由表1可见, 泵入速度与组别无交互作用(CMH χ^2 = 1.258, P = 0.262), 观察组即使用加温营养泵, 泵入速度为80-100 mL/h患者组, 胃肠道并发症发生率最低. 与对照组胃肠道并发症发生率比较差异有统计学意义(P>0.05).

表 2 观察组与对照组胃潴留观测结果 [n = 40, n(%)]

分组	胃潴留阳性	χ^2值	P值
60-70 mL/h		0.556	0.456
观察组	3(7.5)		
对照组	5(12.5)		
80-100 mL/h		1.013	0.314
观察组	0(0.0)		
对照组	1(2.5)		
110-120 mL/h		0.721	0.396
观察组	2(5.0)		
对照组	4(10.0)		

泵入速度与组别交互作用CMH检验χ^2 = 1.150, P = 0.284.

2.2 两组之间胃潴留发生率比较 表2可知, 泵入速度与组别无交互作用(CMH χ^2 = 1.150, P = 0.284), 观察组与对照组胃潴留发生情况比较差异无统计学意义(P>0.05).

2.3 两组之间EN时间比较 由表3可知, 经析因方差分析, 结果显示两组间差异有显著性(F = 21.499, P = 0.000), 观察组比对照组EN时间短. 不同泵入速度间差异有显著性(F = 22.380, P = 0.000), 泵入速度为80-100 mL/h组EN时间最短. 组别和泵入速度之间无交互作用(F = 0.484, P = 0.617)(表3).

进一步分析单独效应, 结果显示在固定泵入速度各水平条件下, 观察组和对照组间比较差异均有显著性(均P<0.05), 观察组EN时间均低于对照组; 在固定分组因素各水平条件下, 不同泵入速度间差异也均有显著性(均P<0.001), 均为泵入速度为80-100 mL/h组EN时间最短.

3 讨论

3.1 合适的温度可以减少患者胃肠道并发症发生 试验显示, 在泵入速度为80-100 mL/h并且加温条件下, EN时间最短. 胃肠道并发症发生率最低. EN是经胃肠道提供代谢需要的营养物质以及各种营养素的营养支持方式. 但是, 由于临床上在EN时会发生一定的并发症, 从而影响EN的效果及临床应用. 尤其是营养液的温度与营养泵的速度会影响并发症的发生[5]. 使用不带加温器营养泵营养液的黏稠度高易堵塞胃管, EN液输注量越大, 速

创新盘点
本研究确定肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症, 并就进一步完善EN使用流程, 为临床护理操作提供实践指导.

应用要点
本研究为确定肠内营养液的合适温度与速度, 以减少胃肠道并发症提供了一种新的治疗方式, 并分享了一些宝贵的操作经验, 该技术可指导于临床一线工作.

表 3 分组和泵入速度各因素下的肠内营养时间情况 (mean ± SD, d)

分组	泵入速度			平均速度
	60–70 mL/h	80–100 mL/h	110–120 mL/h	
观察组	13.73±3.12	10.60±3.04	14.68±3.35[b]	13.00±3.60
对照组	15.40±3.74[c]	13.25±3.95[d]	17.50±5.94[bc]	15.38±4.93[d]
平均	14.56±3.53	11.93±3.74	16.09±5.00[b]	14.19±4.46

[b]表示泵给液速度3组比较P<0.01; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 观察组.

度越快, 温度低, 并发恶心、呕吐、腹胀、腹泻、胃潴留的可能性越大[5]. 本研究发现把营养液温度控制37 ℃-40 ℃, 速度控制在80-100 mL/h, 并发症发生率最低. 加温营养泵在不同速度下, 胃肠道的并发症发生率均少于非加温的营养泵, 说明合适温度可以降低胃肠道并发症. 在营养液输注过程中, 如果营养液温度过冷, 低温刺激会引起胃肠道不适、胃肠痉挛、肠蠕动增强, 致使患者出现恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠功能紊乱症状[6]. 如果使营养液温度恒定在生理所需温度范围内(37 ℃-40 ℃), 营养成分不受影响, 温热营养更有利于肠道吸收有效地减少了恶心、呕吐、反流、腹痛、腹胀、腹泻、应激性溃疡等胃肠道并发症, 保证了营养液的有效实施, 促进了胃肠功能的恢复, 充分发挥了EN的效果, 提高了危重症患者的治愈率.

3.2 在合适的温度下, 合适的速度可进一步减少患者胃肠道并发症发生 本研究发现在合适温度的情况下, 营养泵速度110-120 mL/h, 胃肠道的并发症及胃潴留发生率最高, 可能输注速度过快[7,8], 会导致肠内的渗透压过重, 胃肠道将分泌大量水分以稀释溶液浓度, 大量水分进入胃肠道可刺激肠蠕动加速而发生胃肠道的并发症[9,10]. 营养泵速度过低(60-70 mL/h), 胃肠道的并发症及胃潴留发生率减少, 但其发生率高于营养泵速度(80-100 mL/h), 可能营养液输入量过少, 不能满足机体需要量; 另外, 营养泵速度过低, 会出现输入时间过长, 由于重力作用导致的瓶内营养液浓度不均匀, 呈下部分高渗、上部分低渗的状态. 当部分高渗性的营养液进入胃肠道时, 胃肠道将分泌大量液体以稀释溶液的浓度, 大量液体进入胃肠道时, 刺激肠蠕动加速而产生胃肠道的并发症[11,12]. 本研究发现, 速度在80-100 mL/h范围并发症发生率最低. 所以在临床使用营养泵时, 应控制合适的温度及合适的速度. 使EN更符合人体生理要求, 维持肠黏膜屏障功能, 防止肠道细菌易位造成的肠源性感染[13,14], 还有利于保护肠道正常菌群分布防止菌群失衡. 合理、适量的营养可以调理肠道功能, 减少腹胀、腹泻, 肠道运动性功能障碍等并发症[15]. 所以, 合理、正确使用营养泵进行EN, 方法简单、有效, 并发症相对较少, 使患者住院时间缩短, 降低住院费用.

总之, 护理人员通过控制营养泵营养液的温度和输注速度, 可有效减少相关胃肠道并发症的发生. 提高临床治疗效果, 为患者创造有利治疗和康复的最佳营养状态, 缩短了入住时间, 降低医疗费用, 减少其住院消费, 减轻其经济负担, 值得临床推广应用.

志谢: 本文统计学方法由南方医科大学统计学教研室安胜利副教授指导把关, 特此感谢!

4 参考文献

1 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外肠内营养学临床指南2006版. 天津: 中华医学会肠外肠内营养学分会2006年工作会议, 2006
2 李秀川. 肠内营养腹泻相关因素的调查分析及护理干预. 临床护理杂志 2008; 7: 5-6
3 李玲娜. 输液恒温器在肠内营养输注中的应用. 实用临床医学 2010; 11: 116-118
4 Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006; 129: 960-967 [PMID: 16608945 DOI: 10.1378/chest.129.4.960]
5 Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244 [PMID: 16698152 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.015]
6 Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;

33: 21-26 [PMID: 19028933 DOI: 10.1177/0148607108325073]
7 Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of Clostridium difficile diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008; 34: 169-173 [PMID: 17701160 DOI: 10.1007/s00134-007-0834-5]
8 王芳. 鼻饲患者并发肠内营养相关性腹泻的护理. 国际护理学杂志 2010; 4: 481-482
9 潘夏蓁. 鼻胃管肠内营养应用于重症患者的研究进展. 中华护理杂志 2007; 3: 268-270
10 常青. 胃肠内营养液持续泵入在老年患者中的应用及护理. 齐鲁护理杂志 2013; 1: 98-99
11 吕红利. 肠内营养合并胃潴留相关因素的研究进展. 中华现代护理杂志 2014; 6: 2169-2170
12 王雪娇. 肠内营养的研究进展. 中华现代护理杂志 2011; 14: 4519-4520
13 王翠琴. 重度颅脑损伤患者经鼻胃管早期规范化肠内营养监护方法与应用. 中华现代护理杂志 2010; 16: 1253-1256
14 刘丽. 营养泵在气管切开患者肠内营养中的应用及护理. 中华现代护理杂志 2011; 17: 400-402
15 李海霞. 肠内营养并发腹泻的原因分析、对策及护理进展. 中华现代护理杂志 2013; 5: 1608-1610

同行评价

该研究具有较强的创新性，为确定肠内营养液的合适温度与速度，以减少胃肠道并发症提供了一种新的治疗方式，具有较高的临床价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1500

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1500-1509
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.

临床经验 CLINICAL PRACTICE

谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱

背景资料
目前梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障的研究有重要意义, 临床已有谷氨酰胺应用的研究报道, 但临床样本数量较小, 对于谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸患者肠屏障保护作用的合理性及有效性尚缺乏深入研究.

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科暨山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心 山东省滨州市 256603
曹学峰, 讲师, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科疾病的临床研究.
山东省滨州医学院校级科技计划基金资助项目, No. BY2011KJ006
作者贡献分布: 本文由陈强谱教授指导, 曹学峰书写完成, 林绪涛与王西秀协助完成; 统计分析由曹学峰、管清海及张兴元完成; 文章的修改由曹学峰与陈强谱完成.
通讯作者: 陈强谱, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科暨山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心. drcqp@263.com
电话: 0543-3258597
收稿日期: 2014-12-05 修回日期: 2015-01-08
接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-28

Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis

Xue-Feng Cao, Xi-Xiu Wang, Xu-Tao Lin, Qing-Hai Guan, Xing-Yuan Zhang, Qiang-Pu Chen

Xue-Feng Cao, Xi-Xiu Wang, Xu-Tao Lin, Qing-Hai Guan, Xing-Yuan Zhang, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery & Clinical Nutrition Center, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China
Supported by: Science and Technology Plan of Shandong Binzhou Medical University, No. BY2011KJ006
Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery & Clinical Nutrition Center, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 661 Huanghe Second Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drcqp@263.com.
Received: 2014-12-05 Revised: 2015-01-08
Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To systematically assess the effect of glutamine enriched enteral nutrition support on the gut barrier of rats with obstructive jaundice (OJ).

METHODS: Databases including PubMed, Embase, High Wire and Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched using keywords "glutamine", "obstructive jaundice". Literature published before November 2014 was searched. Randomized controlled trials comparing conventional treatment and glutamine enriched nutrition support were enrolled in the study, and then the literature was screened and the data were extracted by two independent reviewers. The quality of the literature was assessed, and the data were analyzed using the RevMan4.2 software. Count data were analyzed using relative risk (RR) and 95% confidence interval (95%CI), and measurement data were analyzed using standard mean difference (SMD) or weighted mean difference (WMD) and 95%CI. The heterogeneity of the data was analyzed using the I^2 test.

RESULTS: Eight articles including 152 cases were enrolled in the study, and all of them were prospective randomized controlled studies. There were 76 rats treated by conventional methods (control group) and 76 rats receiving glutamine enriched nutrition support (experimental group). Compared with the control group, glutamine enriched nutrition support could decrease the rates of bacterial translocation (BT) to mesenteric lymph nodes (MLNs), the liver, spleen and blood (RR = 0.34, 0.36, 0.38, 0.30, $P < 0.05$), and enhance

同行评议者
郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

the antioxidant capacity of the intestinal mucosa (WMD_{MPO} = -0.44, WMD_{MDA} = -57.87; 95%CI: -0.85--0.03, -104.14--11.60; P < 0.05), but could not significantly improve the liver dysfunction and intestinal villi.

CONCLUSION: Glutamine enriched nutrition support has a protective effect on intestinal barrier function in rats with OJ in terms of reducing BT effectively and enhancing the antioxidant capacity of the intestinal mucosa significantly.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive jaundice; Glutamine; Meta-analysis

Cao XF, Wang XX, Lin XT, Guan QH, Zhang XY, Chen QP. Effect of glutamine enriched nutrition support on gut barrier of rats with obstructive jaundice: A Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1500-1509 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1500.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1500

摘要

目的: 系统评价谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应.

方法: 以“glutamine”、“obstructive jaundice(OJ)”为检索词检索PubMed、Embase、HighWire、Cochrane Central Register of Controlled Trials. 检索时间为各数据库建库至2014-11. 最终纳入梗阻性黄疸后常规喂养对比谷氨酰胺强化营养支持对大鼠肠屏障保护效应的随机对照实验, 再由2名高年资研究者独立筛查文献和提取数据, 并进行文献质量评价, 用RevMan 4.2软件进行Meta分析. 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)进行分析, 计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%CI进行分析. 采用I^2对异质性进行定量分析.

结果: 共纳入符合标准的文献8篇, 均为随机对照实验研究. 累计样本量152例, 其中行梗阻性黄疸后常规喂养大鼠76例(对照组), 行谷氨酰胺强化营养支持大鼠76例(实验组). Meta分析结果显示: 与对照组比较, 实验组梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液细菌易位率下降(RR分别为0.34、0.36、0.38、0.30, P值均<0.05)、肠黏膜抗氧化能力增强(WMD_{MPO}及WMD_{MDA}分别为-0.44、-57.87, 对应95%CI分别为-0.85--0.03、-104.14--11.60, P值均<0.05), 但肝功能损害及肠绒毛病理损伤无明显改善.

结论: 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障功能具有保护效应, 该保护作用体现为有效降低黄疸发生时的细菌易位率、显著增强黄疸发生时肠黏膜抗氧化能力.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 梗阻性黄疸; 谷氨酰胺; Meta分析

核心提示: 本文通过谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应进行Meta分析得出, 与常规喂养比较, 谷氨酰胺强化肠内营养支持可有效降低梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏及血液的细菌易位率, 增强机体肠黏膜抗氧化能力, 但对于梗阻性黄疸导致的肝功能损害及肠绒毛病理损伤无显著保护作用.

曹学峰, 王西秀, 林绪涛, 管清海, 张兴元, 陈强谱. 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障保护效应的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1500-1509 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1500.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1500

0 引言

梗阻性黄疸是肝胆系疾患中常见的临床症状, 梗阻性黄疸患者在围手术期并发症发生率较高[1]. 引起并发症发生的主要原因是内毒素血症所造成局部及全身性损伤. 而梗阻性黄疸时伴发内毒素血症的主要原因是由于肠黏膜屏障的损伤导致的细菌及内毒素易位[2]. 因此, 保护梗阻性黄疸患者肠黏膜屏障的研究有重要意义. 谷氨酰胺是一种条件必需氨基酸, 具有促进肠黏膜上皮细胞增殖的作用[3]. 目前已有谷氨酰胺应用于临床的研究[4-7]报道, 但临床样本数量较小, 对于谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸患者肠屏障保护作用的合理性及有效性缺乏深入研究. 本研究采用Meta分析系统综合评价谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应, 旨在通过对梗阻性黄疸大鼠模型的肠屏障保护作用的

研发前沿
Meta分析是现代科学研究中一种新的研究方法, 他可以定性和定量的综合分析多个研究结果, 得出更为科学、合理和可信的结论, 目前已成为循证医学科学获取、评价和应用最佳证据的重要手段.

相关报道 Zulfikaroglu等报道免疫增强营养素谷氨酰胺是机体含量较丰富的氨基酸, 也是一种条件必需氨基酸, 广泛存在于小肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等快速增殖细胞的细胞内液中, 是上述细胞增殖分化所必需的能源物质之一, 谷氨酰胺还可以参与机体多项物质代谢过程, 具有免疫调节功能.

研究为临床药物的应用提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 检索PubMed、Embase、HighWire、Cochrane Central Register of Controlled Trials等数据库, 检索时间为各数据库建库至2014-11. 英文检索词包括: “glutamine”、“obstructive jaundice(OJ)”等, 检索策略遵循Cochrane系统评价手册, 采用主题词与自由词相结合的方式, 并手工追查已纳入文献的参考文献, 以获取以上检索未发现的相关信息.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准及排除标准: 纳入标准: (1)研究对象: 研究对象明确为♂大鼠, 体质量150-300 g, 实验前经各研究中心试验动物伦理委员会批准, 手术均行胆总管结扎建立梗阻性黄疸模型大鼠; (2)研究类型: 纳入梗阻性黄疸模型大鼠常规喂养对比谷氨酰胺强化肠内营养支持对大鼠肠屏障保护作用研究的随机对照实验, 国别及语种不限; (3)干预措施: 对照组大鼠胆总管结扎后给予常规喂养, 实验组大鼠在对照组大鼠治疗措施基础上添加谷氨酰胺; (4)结局指标: 主要结局指标: 肝功能(总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶), 细菌易位率(包括肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液、腹水细菌易位率), 肠上皮绒毛密度及高度, 肠黏膜中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量.

排除标准: (1)研究对象为兔、人或其他动物者; (2)大鼠体质量在150-300 g范围之外者; (3)干预措施中谷氨酰胺非独立影响因素者; (4)谷氨酰胺肠外营养支持者; (5)文献类型为书信、会议纪实者.

1.2.2 文献筛查与数据提取: 由2名高年资研究者独立筛查文献和提取数据, 并交叉核对纳入研究的结果. 对有分歧而难以确定是否该纳入的研究, 通过讨论或由第3名高年资研究者决定. 对不符合纳入标准的研究说明排除理由. 提取数据包括: (1)纳入文献的基本资料: 文献题名、作者姓名、文献来源、发表日期、随机方法、盲法实施情况等; (2)研究对象的一般资料: 性别、体质量、是否通过实验动物伦理委员会批准、干预措施等; (3)结局指标: 大鼠肝功能(包括总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶), 细菌易位率(包括肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液、腹水细菌移位率), 肠上皮绒毛密度及高度, 肠黏膜MPO及MDA等.

1.2.3 文献质量评价: 采用Cochrane手册推荐的随机对照试验的质量评价标准. 评价指标包括: (1)随机分配方法是否正确; (2)分配方案隐藏是否完善; (3)是否采用盲法; (4)结局数据是否完整; (5)有无选择性报告研究结果; (6)有无其他偏倚来源. 文献质量评价结果分为A级(低偏倚风险)、B级(不确定偏倚风险)和C级(高偏倚风险)3个级别, A级和B级为文献质量来源可靠.

统计学处理 应用RevMan4.2软件进行Meta分析. 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)进行分析, 计量资料采用标准均数差(standardized mean difference, SMD)或加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%CI进行分析. 采用I^2对异质性进行定量分析, 若$I^2 \geqslant 50\%$, 认为存在异质性, 采用随机效应模型; 反之, 采用固定效应模型. 研究中过程, 如纳入研究的原始文献总数≥10时, 需使用倒漏斗图检验潜在发表偏倚; 如纳入研究的文献总数<10时, 则根据Cochrane协作组手册指南, 不进行发表偏倚的检测. $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 文献检索结果 最终纳入符合标准的相关研究文献共8篇[8-15], 全部为英文文献, 均为随机对照实验研究, 均为随机分配. 文献累计大鼠样本量354例, 符合本研究纳入标准样本量152例, 其中梗阻性黄疸后行常规喂养大鼠76例(对照组), 行谷氨酰胺强化肠内营养支持大鼠76例(实验组). 所纳入文献基本资料如表1.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 肝功能变化: 分别有7篇、6篇、5篇、5篇、6篇文献报道了实验组与对照组之间总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的变化, 相关各结

表 1 纳入文献的基本资料

作者	发表时间	病例来源	例数(*n*)		干预措施		结局指标	质量评级
			实验组	对照组	实验组	对照组		
Hatipoğlu等[8]	2013	土耳其	6	8	常规喂养	常规喂养+GLU	(2)(4)(6)(7)(8)(9)(11)(12)	B
Celebi等[9]	2008	土耳其	8	7	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(4)(5)	B
Schimpl等[10]	1996	澳大利亚	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(13)(14)	A
Aldemir等[11]	2003	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(12)	A
Karatepe等[12]	2010	土耳其	7	7	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5)(13)(14)	A
Margaritis等[13]	2005	希腊	15	14	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(6)(7)(11)(12)	B
Erbil等[14]	1999	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(5)(6)(11)(12)	B
Yildirim等[15]	2014	土耳其	10	10	常规喂养	常规喂养+GLU	(1)(2)(3)(4)(5)(9)	B

(1):TBIL; (2): ALT; (3): AST; (4): GGT; (5): ALP; (6): 肠系膜淋巴结细菌移位率; (7): 肝脏细菌移位率; (8): 脾脏细菌移位率; (9): 血液细菌移位率; (10): 腹水细菌移位率; (11): 肠绒毛密度; (12): 肠绒毛高度; (13): MPO; (14): MDA; TBIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; MPO: 髓过氧化物酶; MDA: 丙二醛; GLU: 谷氨酰胺.

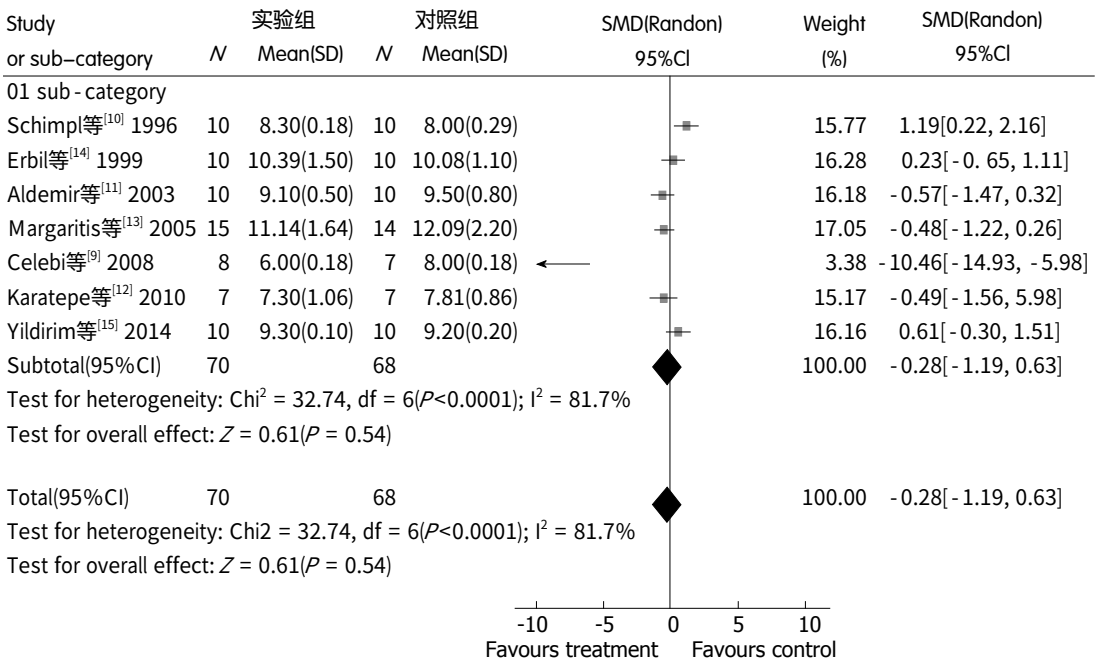


图 1 实验组和对照组治疗后TBIL水平的Meta分析结果. TBIL: 总胆红素.

局指标研究组间存在异质性(I^2分别为81.7%、89.3%、92.9%、88.1%、78.1%, *P*值均<0.05), 采用随机效应模型进行分析. Meta分析结果显示: TBIL、ALT、GGT及ALP在实验组与对照组之间差异无统计学意义(SMD分别为-0.28、-0.92、-2.19、-0.82, *P*值均>0.05); 实验组与对照组在AST水平上具有差异, 差异具有统计学意义(SMD = -3.11, 95%CI: -5.44--0.79, *P*<0.05)(图1-5).

2.2.2 细菌易位率: 共有7篇文献报道了实验组与对照组之间细菌易位率. 细菌易位部位分别为肠系膜淋巴结(6篇)、肝脏(4篇)、脾脏(3篇)、血液(5篇)、腹水(2篇). 各细菌易位部位在各研究组间无异质性(均I^2 = 0.0%, *P*值均

创新盘点

本文作者阅读大量相关文献并提取数据, 应用相关统计软件进行Meta分析, 综合评价了谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应.

应用要点

本文通过对梗阻性黄疸大鼠模型的肠屏障保护作用的研究进行Meta分析, 得出相应结论, 为临床药物的应用和深入的动物实验机制研究提供理论依据.

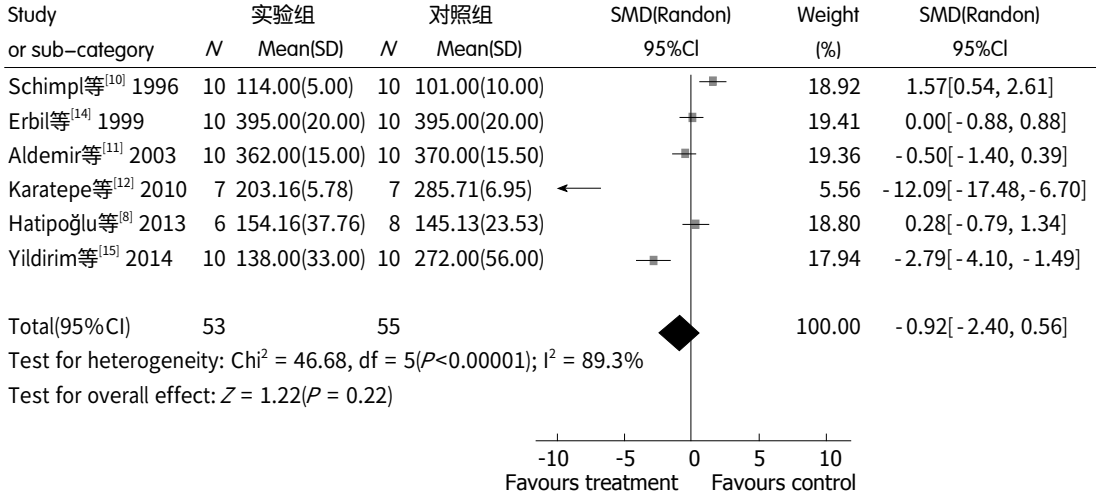


图 2 实验组和对照组治疗后ALT水平的Meta分析结果. ALT: 谷丙转氨酶.

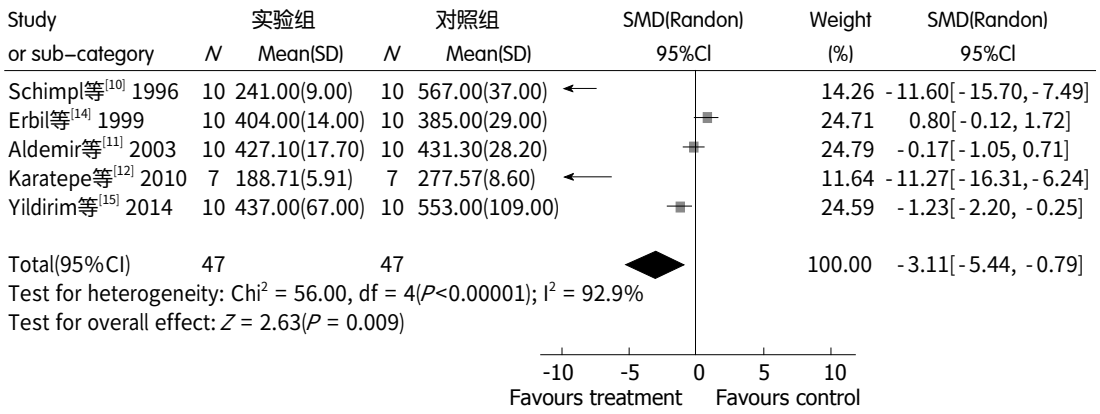


图 3 实验组和对照组治疗后AST水平的Meta分析结果. AST: 谷草转氨酶.

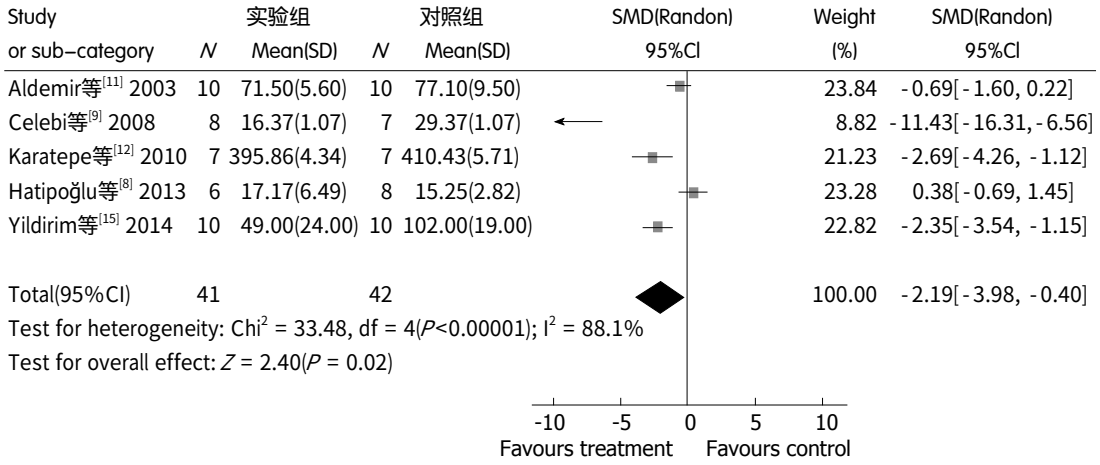


图 4 实验组和对照组治疗后GGT水平的Meta分析结果. GGT: 谷氨酰转肽酶.

>0.05), 采用固定效应模型进行分析. Meta分析结果显示: 实验组大鼠较对照组大鼠发生肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏、血液细菌易位率显著降低, 差异具有统计学意义(RR分别为0.34、0.36、0.38、0.30, P值均<0.05); 实验组与对照组在腹水细菌易位率之间差异无统计学意义(RR = 0.14, P = 0.06)(图6-10).

2.2.3 肠黏膜形态改变: 共有4篇文献报道了两

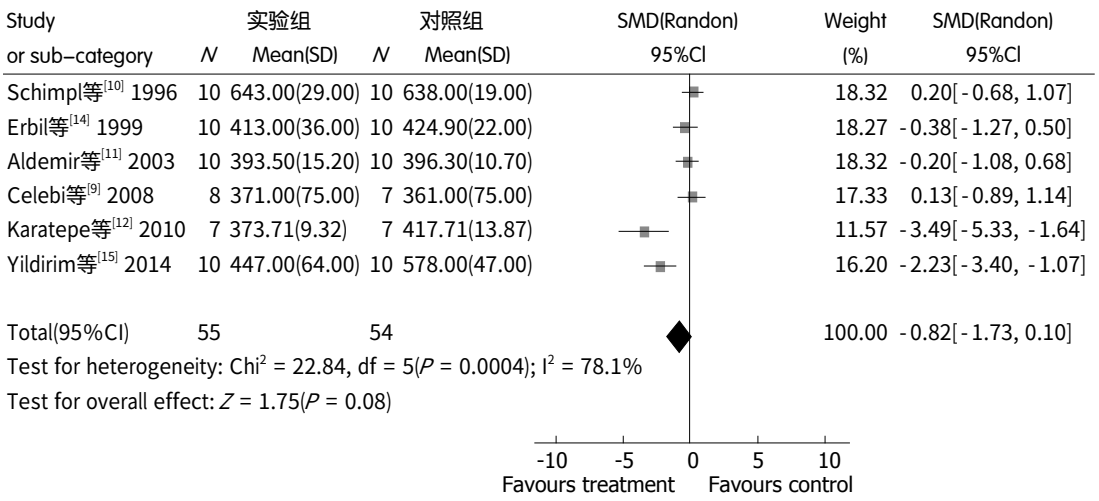


图 5 实验组和对照组治疗后ALP水平的Meta分析结果. ALP: 碱性磷酸酶.

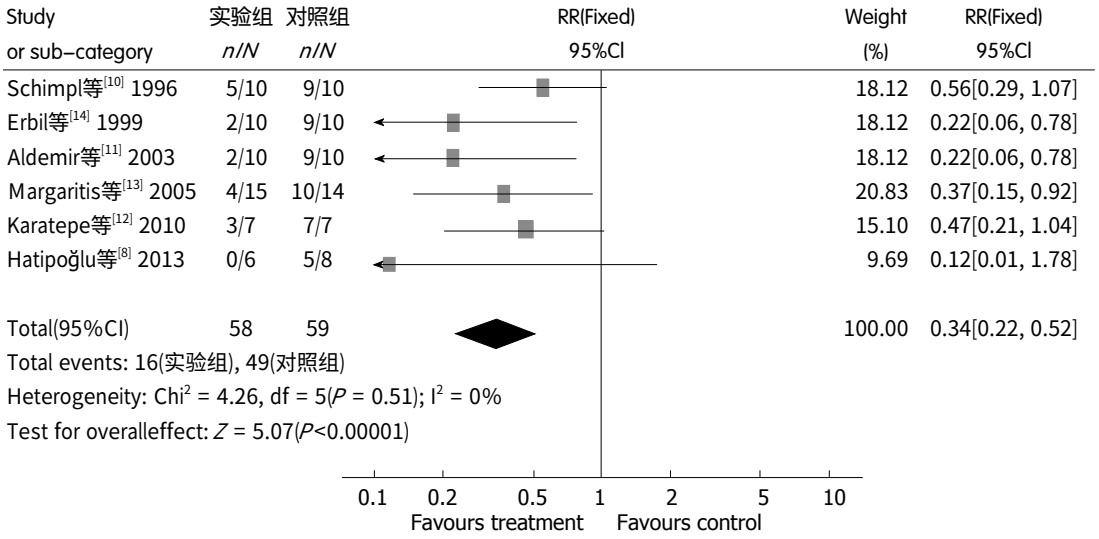


图 6 实验组和对照组治疗后肠系膜淋巴结细菌移位率的Meta分析结果.

组之间肠黏膜绒毛高度变化, 其中有3篇文献同时报道了两组之间肠黏膜绒毛密度的改变. 肠黏膜绒毛高度及密度在各研究组间存在异质性(I^2分别为93.1%、94.0%, P值均<0.05), 采用随机效应模型进行分析. Meta分析结果显示: 实验组与对照组在肠黏膜绒毛高度及密度方面差异无统计学意义(SMD分别为2.10、3.06, 95%CI分别为-0.24-4.44、-0.22-6.33, P值均>0.05)(图11, 12).

2.2.4 MPO及MDA含量变化: 共有2篇文献报道了肠黏膜MPO及MDA的含量变化, MPO及MDA在各研究组间存在异质性(I^2分别为99.9%、96.8%, P值均<0.05), 采用随机效应模型进行分析. Meta分析结果显示: 实验组大鼠肠黏膜MPO及MDA含量显著降低, 差异具有统计学意义(WMD分别为-0.44、-57.87, 95%CI分别为-0.85--0.03、-104.14--11.60, P值均<0.05)(图13, 14).

2.3 发表偏倚分析 实验组及对照组大鼠在TBIL、ALT、AST、GGT、肠系膜淋巴结细菌易位率等14个结局指标的Meta分析中纳入的原始文献总数均<10篇, 故未检测发表偏倚.

3 讨论

免疫增强营养素谷氨酰胺是机体含量较丰富的氨基酸, 也是一种条件必需氨基酸, 他广泛存在于小肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等快速增殖细胞的细胞内液中, 是上述细胞增殖分化所必需的能源物质之一. 谷氨酰胺可参与机体多项物质代谢过程,

名词解释

Meta分析: 是用统计合并的方法对具有相同研究目的的多个独立研究结果进行比较和综合分析的一种研究方法. 目前已被应用于临床疾病的诊断、治疗、干预及决策等领域.

同行评价

本文通过谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障的保护效应进行Meta分析，得出相应结论. 研究结果可为临床药物应用和深入的动物实验机制研究提供依据. 本研究方法正确，论文撰写条理清楚，结论合理，具有一定临床指导意义.

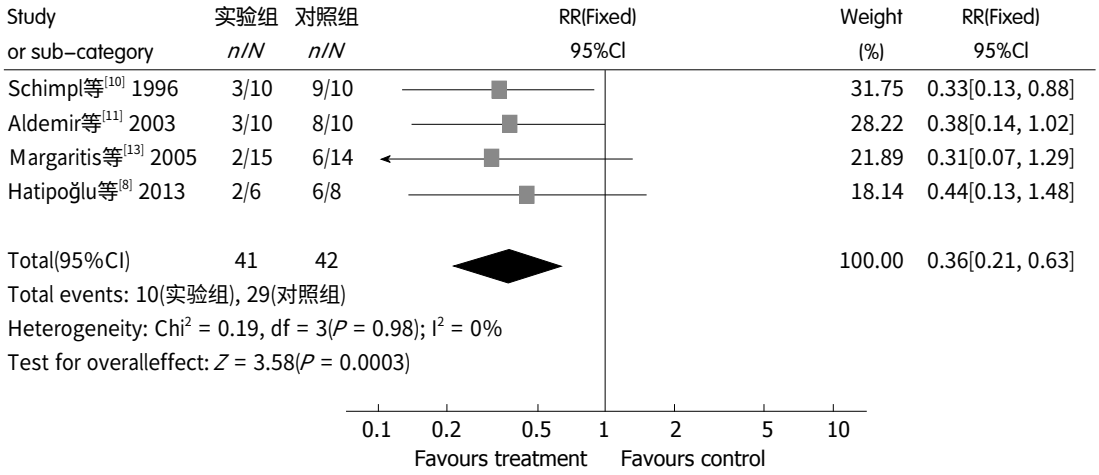


图 7　实验组和对照组治疗后肠系膜淋巴结细菌移位率的Meta分析结果.

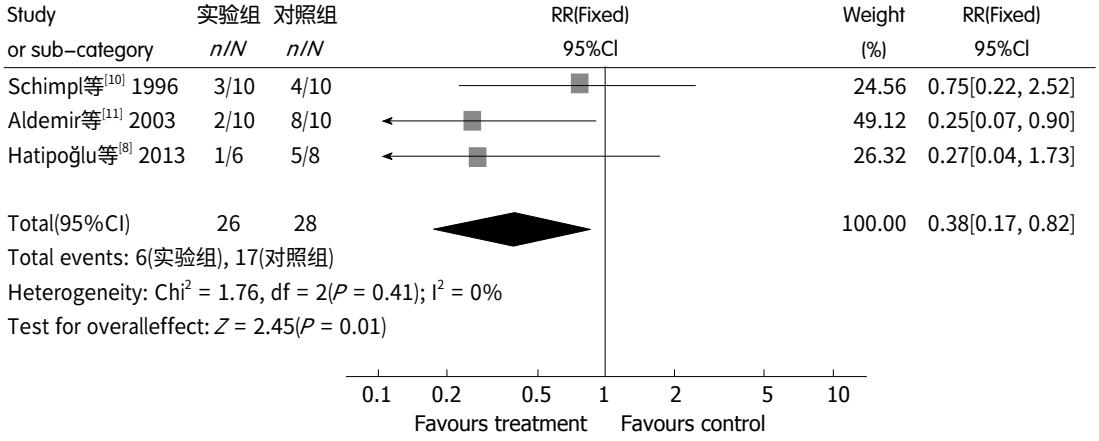


图 8　实验组和对照组治疗后脾脏细菌移位率的Meta分析结果.

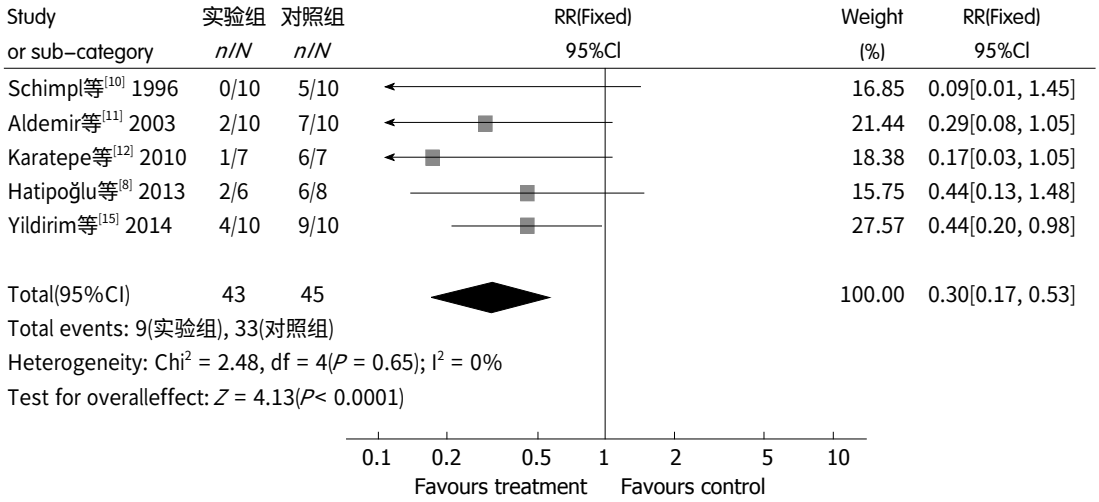


图 9　实验组和对照组治疗后脾脏细菌移位率的Meta分析结果.

具有免疫调节功能[3]. 在机体遭遇严重创伤、烧伤及大手术时，机体代谢显著增高，谷氨酰胺因机体需要量增加而表现为相对不足，导致机体不良临床结局发生.

梗阻性黄疸是肝胆系疾患常见的临床症状，他可以导致患者肝功能异常，出现转氨

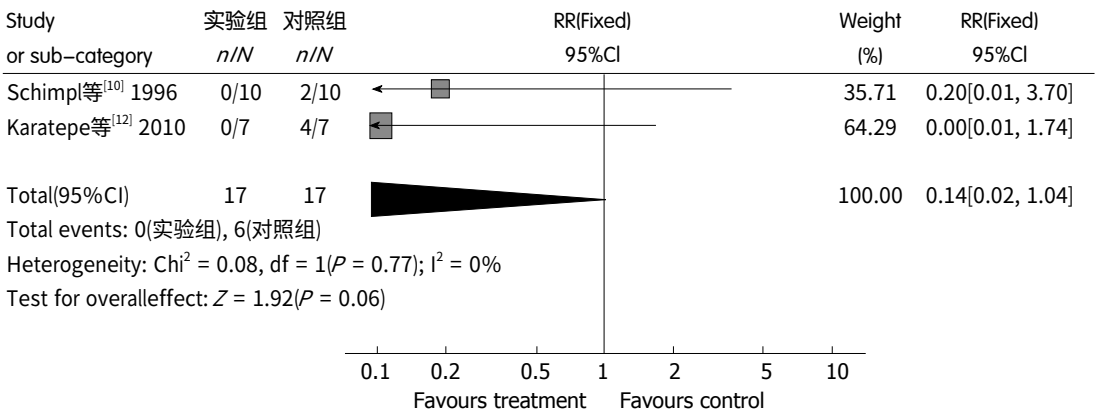


图 10　实验组和对照组治疗后腹水细菌移位率的Meta分析结果.

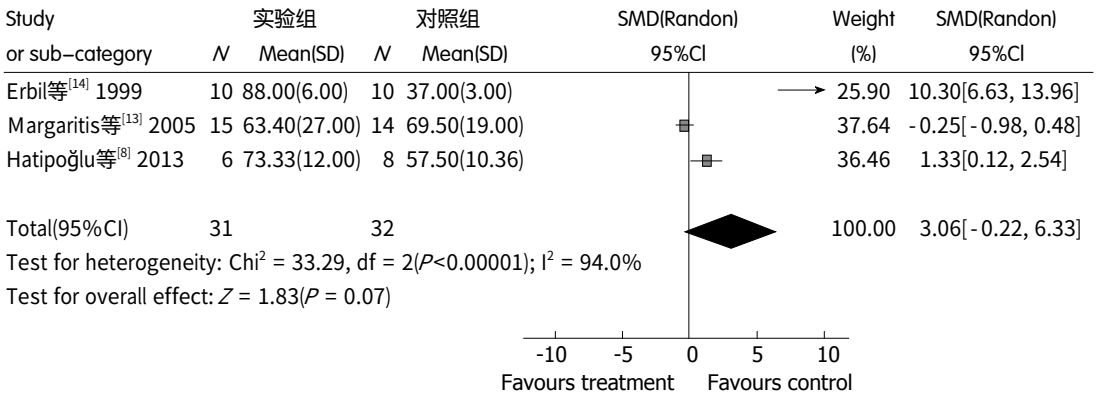


图 11　实验组和对照组治疗后肠绒毛密度的Meta分析结果.

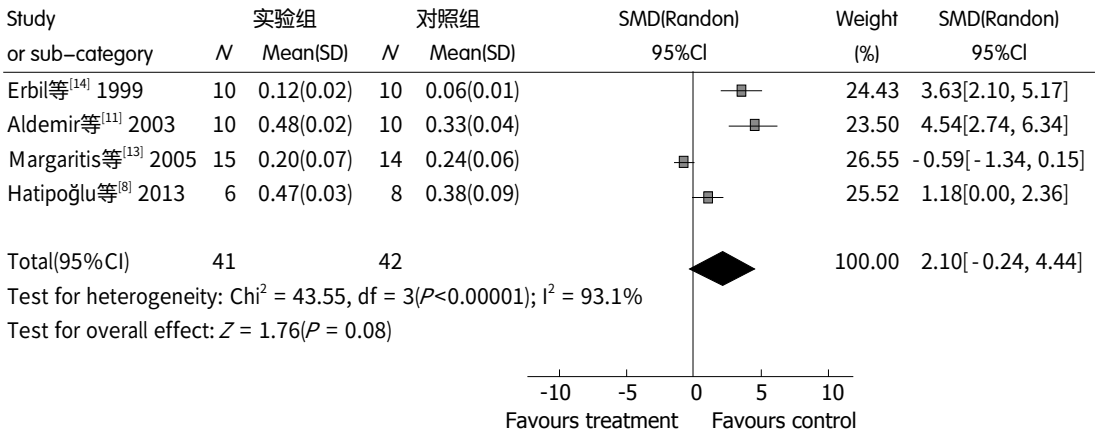


图 12　实验组和对照组治疗后肠绒毛高度的Meta分析结果.

酶、胆红素、碱性磷酸酶等的升高, 同时还可以导致患者全身免疫功能下降, 尤其是细胞免疫机能的降低, 导致患者发生感染、脓毒症、多脏器功能不全、全身炎症反应综合征等严重并发症. 其发生机制尚不十分清楚. 目前研究表明上述并发症的发生与细菌易位、内毒素血症等有关[2]. 梗阻性黄疸时大鼠肠黏膜绒毛受损, 黏膜出现明显的病理改变, 表现为肠绒毛密度及高度的下降. 肠黏膜屏障遭到破坏后, 肠黏膜上皮细胞的死亡脱落速度超过其再生速度, 导致肠黏膜通透性出现病理性增强[4]; 同时, 梗阻性黄疸发生时肠道菌群失调导致细菌定植能力下降, 生物屏障作用减弱, 异常增生的细菌通过损伤的肠屏障移位, 同时细菌释

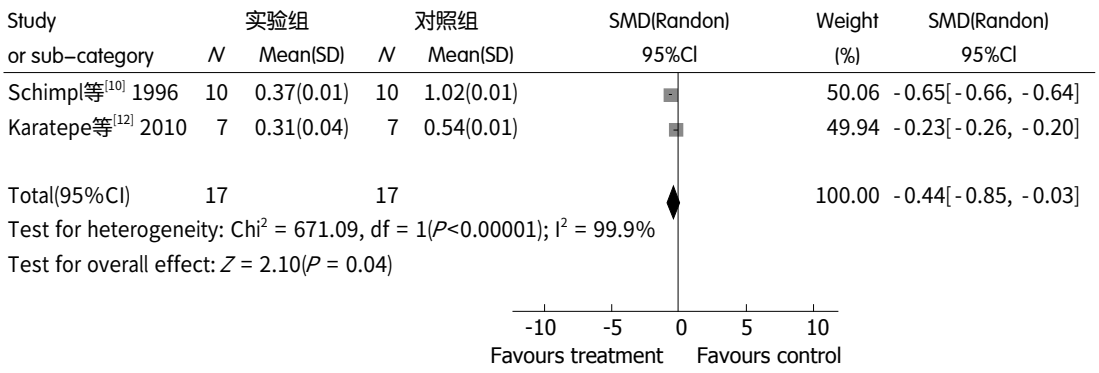


图 13 实验组和对照组治疗后MPO的Meta分析结果. MPO: 髓过氧化物酶.

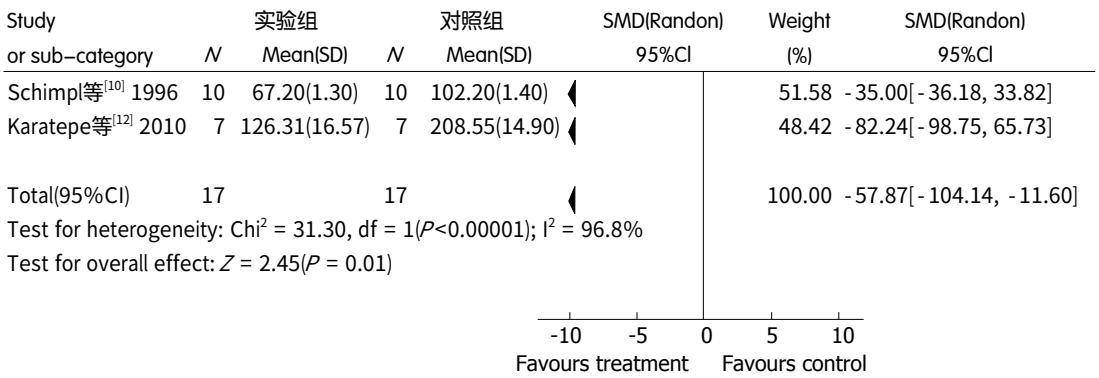


图 14 实验组和对照组治疗后MDA的Meta分析结果. MDA: 丙二醛.

放的大量内毒素入侵肠黏膜上皮而易位[5]; 此外, 梗阻性黄疸时机体全身免疫功能下降, 抗氧化能力降低, 代表肠道黏膜抗氧化能力的MPO及MDA表现为升高[6].

有效补充外源性谷氨酰胺, 可以满足梗阻性黄疸机体病程中对谷氨酰胺需要量的增加、提高机体免疫力、改善机体营养状况[7], 但对机体肝功能的维护、细菌易位率的控制及抗氧化能力的保护等方面, 目前多家研究[4-11]实验结论不一, 对谷氨酰胺应用的有效性及合理性难以确切指导临床. 本研究结果显示: 与常规喂养比较, 谷氨酰胺强化肠内营养支持可有效降低梗阻性黄疸大鼠肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏及血液的细菌易位率, 增强机体肠黏膜抗氧化能力, 但对于梗阻性黄疸导致的肝功能损害及肠绒毛病理损伤无显著保护作用.

总之, 谷氨酰胺强化肠内营养支持对梗阻性黄疸大鼠肠屏障功能具有保护价值, 该保护作用体现为有效降低黄疸发生时的细菌易位率、显著增强黄疸发生时肠黏膜的抗氧化能力. 但本研究仍存在一定的不足和局限性: (1)各研究组间梗阻性黄疸模型建立标准不尽相同; (2)各研究组间对于结局指标检测方法、试剂等不尽相同; (3)本研究纳入样本量较少, 需要更大样本量及更高质量的研究来进一步验证谷氨酰胺强化营养支持对梗阻性黄疸大鼠或患者肠屏障的保护效应.

4 参考文献

1 黎介寿, 吴孟超, 黄志强. 普通外科手术学. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 663-664

2 Ljungdahl M, Osterberg J, Ransjö U, Engstrand L, Haglund U. Inflammatory response in patients with malignant obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 94-102 [PMID: 17190769 DOI: 10.1080/00365520600825190]

3 Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S, Besler HT, Koc M, Korkmaz A. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *Clin Nutr* 2003; 22: 277-281 [PMID: 12765668 DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00211-X]

4 孙秀凤, 单若冰. 梗阻性黄疸与细菌/内毒素移位的关系及微生态制剂干预. 中国微生态学杂志 2008; 20: 95-96

5 Okaya T, Nakagawa K, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Morita Y, Miyazaki M. Obstructive jaundice impedes hepatic

microcirculation in mice. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2146-2150 [PMID: 19260494]
6 Dirlik M, Karahan A, Canbaz H, Caglikulekci M, Polat A, Tamer L, Aydin S. Effects of sulfasalazine on lipid peroxidation and histologic liver damage in a rat model of obstructive jaundice and obstructive jaundice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2009; 70: 299-315 [PMID: 24683239 DOI: 10.1016/j.curtheres.2009.08.005]
7 黄耀凌, 邹思湘, 陈伟华. 谷氨酰胺对小鼠免疫功能的营养. 营养学报 2001; 23: 363
8 Hatipoğlu AR, Oğuz S, Gürcan S, Yalta T, Albayrak D, Erenoğlu C, Sağıroğlu T, Sezer YA. Combined effects of tauroursodeoxycholic Acid and glutamine on bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *Balkan Med J* 2013; 30: 362-368 [PMID: 25207142 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7785]
9 Celebi F, Ozturk G, Kizilkaya M. The effects of combined use of glutamine and growth hormone on the bacterial translocation associated with obstructive jaundice. *Saudi Med J* 2008; 29: 989-993 [PMID: 18626527]
10 Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratschek M, Höllwarth ME. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut* 1996; 39: 48-53 [PMID: 8881808 DOI: 10.1136/gut.39.1.48]
11 Aldemir M, Geyik MF, Kökoğlu OF, Büyükbayram H, Hoşoğlu S, Yağmur Y. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surg* 2003; 73: 722-726 [PMID: 12956789 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02749.x]
12 Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altiok M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4313-4320 [PMID: 20818815 DOI: 10.3748/wjg.v16.34.4313]
13 Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE. Effect of oral glutamine administration on bacterial tanslocation, endotoxemia, liver and ileal morphology, and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg* 2005; 29: 1329-1334 [PMID: 16136290 DOI: 10.1007/s00268-005-7721-4]
14 Erbil Y, Berber E, Ozarmagan S, Seven R, Eminoglu L, Calis A, Olgaç V, Gürler N. The effects of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2791-2795 [PMID: 10576346]
15 Yildirim M, Amanvermez R, Polat C, Karadag A, Karayigit MO, Erzurumlu K. The olive leaf extract attenuates bacterial translocation and liver damage in obstructive jaundice. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115: 357-361 [PMID: 25023426 DOI: 10.4149/BLL_2014_070]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1510

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1510-1513
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.

两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较

张洪印, 孙学玲, 刘汉博

背景资料
结肠镜诊治的准确性和安全性很大程度上取决于肠道的清洁质量. 充分的肠道准备是提高结肠镜检查成功率的重要因素, 是防止漏诊、误诊及提高诊断阳性率的重要前提. 目前临床上常用的肠道清洁剂各具特点, 尚不能完全满足选择标准.

张洪印, 刘汉博, 天津市西青医院外三科 天津市 300380
孙学玲, 天津市西青医院内镜中心 天津市 300380
张洪印, 主治医师, 主要从事胃肠外科、微创外科及消化内镜方面的研究.
作者贡献分布: 本研究由刘汉博设计课题; 张洪印进行数据分析及写作; 张洪印与孙学玲提供数据统计; 本论文写作由张洪印完成.
通讯作者: 刘汉博, 副主任医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院外三科. zhanghongyin@163.com
电话: 022-27391697
收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-02-02
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy

Hong-Yin Zhang, Xue-Ling Sun, Han-Bo Liu

Hong-Yin Zhang, Han-Bo Liu, Department of Surgery III, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China
Correspondence to: Han-Bo Liu, Associate Chief Physician, Department of Surgery III, Tianjin Xiqing Hospital, 403 Xiqing Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. zhanghongyin@163.com
Received: 2015-01-15 Revised: 2015-02-02
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To find a more effective, convenient bowel preparation method for colonoscopy.

METHODS: Eighty-one patients undergoing colonoscopy were randomly divided into either an observation group (n = 39) or a control group (n = 42). The observation group was given Fufang Dachengqi decoction and polyethylene glycol electrolyte powder combined with oral cleaning enema, and the control group was treated with oral polyethylene glycol electrolyte powder alone. The rate of satisfactory intestinal cleanliness and adverse reactions were compared for the two groups.

RESULTS: The rate of satisfactory intestinal cleanliness showed no significant difference between the observation group and control group (92.3% *vs* 92.9%, $P > 0.05$). Adverse reactions in terms of nausea and vomiting and abdominal distension were significantly fewer in the observation group than in the control group ($P < 0.05$)

CONCLUSION: Using Fufang Dachengqi decoction plus polyethylene glycol electrolyte powder for bowel preparation for colonoscopy is associated with improved intestinal cleanliness and fewer adverse reactions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel preparation; Colonoscopy examination; Fufang Dachengqi decoction; Polyethylene glycol

Zhang HY, Sun XL, Liu HB. Effects of two bowel preparation methods applied before colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1510-1513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1510.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1510

摘要

目的: 探索结肠镜检查前有效、方便的肠道准备方法.

方法: 将81例拟行结肠镜检查的患者随机分为观察组和对照组. 观察组39例采用复方大

同行评议者
孙明军, 教授, 中国医科大学附属第一医院内镜中心

承气汤与复方聚乙二醇电解质散联合口服清洁肠道; 对照组42例采用单纯复方聚乙二醇电解质散口服清洁肠道. 观察肠道清洁满意度和患者不良反应.

结果: 观察组肠道清洁满意度92.3%, 对照组肠道清洁满意度为92.9%, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组在恶心、呕吐、腹胀方面的不良反应明显少于对照组(P<0.05).

结论: 采用复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散口服用于结肠镜检查前肠道准备, 患者舒适度提高, 减少药物用量, 降低医疗费用, 肠道内气泡较少, 有利于医师操作和诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道准备; 结肠镜; 复方大承气汤; 复方聚乙二醇电解质散

核心提示: 复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散口服用于结肠镜检查前肠道准备, 患者舒适度提高, 减少药物用量, 降低医疗费用, 肠道内气泡较少, 有利于医师操作和诊断.

张洪印, 孙学玲, 刘汉博. 两种肠道准备方法在结肠镜检查前肠道准备的效果比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1510-1513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1510.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1510

0 引言

结肠镜是诊断和治疗大肠病变的重要手段, 其准确性和安全性很大程度上取决于肠道的清洁质量. 充分的肠道准备是提高结肠镜检查成功率的重要因素, 是防止漏诊、误诊及提高诊断阳性率的重要前提[1]. 欧洲消化内镜学会颁布的《结肠镜肠道准备指南》认为理想的结肠镜肠道准备方法应具备以下特点[2]: (1)能在短时间内排空结肠内粪便; (2)不引起结肠黏膜改变; (3)不会引起患者不适, 依从性好; (4)不导致水电解质紊乱; (5)价格适中. 聚乙二醇电解质散(polyethylene glycol, PEG)作为容积性泻剂, 通过大量排空消化液以清洗肠道, 不影响肠道的吸收和分泌, 因此不会导致水电解质平衡紊乱[3], 是目前国内外应用最为普遍的肠道清洁剂[2,4], 中华医学会消化内镜学组认为PEG服用方便、效果确切、安全性好, 因此将PEG作为首选推荐[5], 但是PEG价格较贵, 口服液体较多(通常需要口服2-4 L液体), 耐受性较差, 准备过程复杂. 目前国内常见的清洁肠道方法还有硫酸镁[6]、甘露醇[7]及中药番泻叶[8]等, 还有学者提出中西医结合的肠道准备方法. 我们在临床中尝试复方大承气汤[9](炒莱菔子20 g、厚朴15 g、枳壳15 g、桃仁10 g、赤芍10 g、大黄15 g(后下)、芒硝10 g(冲). 联合PEG的中西医结合肠道准备, 充分发挥复方大承气汤荡涤六腑、通里攻下的功用. 复方大承气汤具有良好的促进胃肠推进和肠道机械性清除作用, 且对肠黏膜起屏障保护作用.

1 材料和方法

1.1 材料 将81例结肠镜检查病例随机分为两组, 观察组使用复方大承气汤加PEG, 对照组单纯使用PEG. 观察组中, 男17例, 女22例; 年龄29-79岁, 中位年龄50.1岁; 对照组中, 男25例, 女17例, 年龄21-75岁, 中位年龄50.3岁. 两组在性别、年龄分布上差异无统计学意义(P>0.05). 肠道清洁准备后, 使用富士能4400型电子肠镜检查, 操作者均使用结肠镜单人操作法.

1.2 方法

1.2.1 药品使用及肠道清洁: 在内镜检查前4-6 h, 观察组先口服复方大承气汤两剂(约200 mL), 可依据口味适量加入甜味剂, 随后将PEG 1盒溶于1000 mL温水口服, 一般半小时左右服完, 并可依据排便情况及患者舒适度口服补充温水. 对照组将两盒PEG溶于2000 mL温水, 首次口服600-1000 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 250 mL/次, 直至服完或排出水样清便. 如有严重腹胀或不适, 可减慢服用速度或暂停服用, 待症状消失后再继续服用.

1.2.2 观察指标: 肠道清洁程度分为4级, Ⅰ级: 准备良好, 全结肠无粪渣或积有少量清澈液体; Ⅱ级: 准备较好, 有少量粪渣或积有少量清澈液体, 不影响进镜和观察; Ⅲ级: 准备欠佳, 有较多粪便散附在肠壁上或积有较多浑浊粪便液体, 影响进镜与观察; Ⅳ级: 准备不良, 肠腔积满糊状粪便及粪水, 完全影响镜下检查与治疗. Ⅰ级、Ⅱ级表示肠道清洁, Ⅲ级、Ⅳ级为肠道不清洁, 不能进行肠镜检查[10].

统计学处理 用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计数资料采用χ^2检验, 以P<0.05为差异

研发前沿
结肠镜诊治前如何进行安全、舒适、低廉的肠道准备是目前的研究热点.

相关报道
目前肠道准备一般认为复方聚乙二醇电解质散是较佳的药物, 其他尚有甘露醇、硫酸镁及芒硝、番泻叶等准备方法及中西医结合的肠道准备方法.

创新盘点
通过对比试验证实复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散的中西医结合肠道准备方式效果好、价格低廉、患者耐受性提高.

表 1 清洁效果

分组	*n*	Ⅰ级-Ⅱ级*n*(%)	Ⅲ级-Ⅳ级*n*(%)	有效率(%)
观察组	39	36(92.3)	2(7.7)	92.3
对照组	42	39(92.9)	3(7.1)	92.9

表 2 舒适程度 *n*(%)

分组	*n*	恶心	呕吐	腹胀	乏力	合计
观察组	39	3(7.7)	1(2.6)	3(7.7)	2(5.1)	9(23.1)
对照组	42	7(16.7)	3(7.1)	7(16.7)	2(4.8)	19(45.2)

有统计学意义.

2 结果

观察组肠道清洁满意度92.3%, 对照组肠道清洁满意度为92.9%, 差异无统计学意义(P>0.05)(表1), 与中华医学会消化内镜组[5]数据接近, 两组病例均无Ⅳ级情况发生, 可能与我们的患者检查前饮食控制严格及病例数较少有关, 但是我们镜下发现观察组肠腔内气泡明显少于对照组, 观察效果较佳; 观察组在恶心(7.7%)、呕吐(2.6%)、腹胀(7.7%)方面的不良反应明显少于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2). 分析肠道准备失败的原因, 观察组中2例均因为未遵医嘱, 检查前1 d进食固体食物, 并且其中1例呕吐药物导致检查失败, 对照组中3例均为大量饮水, 恶心、呕吐剧烈导致检查失败.

3 结论

目前临床上常用的肠道清洁剂各具特点, 尚不能完全满足选择标准, 需要选择适合的人群, 并予以针对性的指导[5]. PEG是目前推荐最多、应用最广的肠道清洁药物, 但其价格较贵并且有约5%-15%的患者不能耐受大剂量口服溶液而不能完成肠道准备, 其主要缺点为: 产生水钠潴留的不良反应, 可增加循环负荷, 对高龄及有心肾疾病者不适用; 极易受到肠内细菌的影响产生气泡, 大量的气泡会导致光线的反射和折射, 干扰病灶的观察, 导致误诊和漏诊; 肠道清洁方法较为复杂, 需要对患者进行详细的指导并进行监督检查, 才能使患者顺利进行肠道准备.

复方大承气汤方中厚朴、枳壳、炒莱菔子理气消胀, 大黄所含番泻甙在肠道细菌酶的作用下分解产生大黄酸蒽酮, 可刺激大肠黏膜, 使肠蠕动增加而泻下. 另外还可抑制肠细胞膜上Na^+、K^+-ATP酶, 阻碍Na^+转运, 使肠内渗透压升高, 保留大量水分, 促进肠蠕动而泻下. 芒硝含有硫酸钠, 硫酸离子存留肠内成为高渗溶液, 使肠内水分增加, 引起机械刺激, 促进肠蠕动, 盐类对肠黏膜有显著化学刺激效果[11-14]. 口服复方大承气汤后, 由于肠道气泡明显减少, 不仅减轻了患者的痛苦, 更有利于医师对肠黏膜的镜下观察. 后续饮用PEG液, 充分发挥了超导泻效用, 又避免了汤药颜色导致的肠道观察差的问题, 口服液体量较单纯口服PEG减少约800 mL, 患者舒适度明显提高.

我们观察到住院患者结肠镜检查效果优于门诊患者, 肠道准备失败率低, 考虑与住院期间护理人员密切监测指导有关. 通过护理指导, 详细告知注意事项, 服药后排便观察及指导腹部按摩, 促进肠蠕动, 减少肠道对水分的重吸收, 促进粪水排出. 对于可耐受患者, 我们建议在内镜检查前1 d进食藕粉、米汤等无色无渣的纯流质饮食, 以提高肠道准备的清洁度.

中西医结合最重要的原则[15]是以解决临床问题为目标, 以提高疗效为目, 单独以一种医学方法不能提供更好的疗效, 而另一种医学方法则能够弥补前者的不足, 从而取得互补后的协同效果. 使用复方大承气汤与PEG联合肠道准备, 这种中西医结合的方法肠道清洁度优于单纯服用PEG, 减少了口服液体量, 明显提高了患者的耐受性, 显著降低了医疗成本, 并

应用要点
在临床工作中使用复方大承气汤加复方聚乙二醇电解质散方式进行肠道准备能显著降低医疗费用, 提高患者口服药物的舒适性, 适宜临床推广.

且可以在结直肠等腹部外科手术前进行肠道准备.

4 参考文献

1 时然然, 邱枫. 色素内镜及电子染色内镜在消化道肿瘤诊断中的应用. 新疆医科大学学报 2013; 36: 394-398

2 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzziello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]

3 Belsey J, Crosta C, Epstein O, Fischbach W, Layer P, Parente F, Halphen M. Meta-analysis: the relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 222-237 [PMID: 22112043 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04927.x]

4 Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents. *Gut* 2012; 61: 1525-1532 [PMID: 22842619 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300861]

5 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 541-549

6 姚美丽, 边志艳, 贺茹. 不同时间口服硫酸镁行肠道准备在肠息肉治疗中的效果. 中国现代医药杂志 2014; 14: 111-112

7 陈慧芳, 刘志军, 刘微, 艾梅芳. 3种药物行肠道准备的效果和安全性比较. 江西医药 2012; 47: 974-976

8 王剑鸿. 复方聚乙二醇电解质散联合番泻叶应用于结肠镜检查前肠道准备237例. 中国基层医药 2013; 20: 1075-1076

9 吴咸中. 中西医结合急腹症方药诠释. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 360-362

10 徐富星, 项平. 下消化道内镜学. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 96

11 关波, 秦明, 张明鑫, 刘震雄, 张超, 王景杰. 大承气汤促胃肠动力的研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 453-455

12 吴彬, 郑磊. 大承气汤保留灌肠联合针刺治疗对腹部手术后胃肠功能恢复的影响. 河北中医 2014; 36: 842-844

13 周余人. 复方大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散在结肠镜检查中的作用研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 870-872

14 陈泽云. 加味大承气汤联合西医治疗胰腺炎疗效观察. 湖北中医药大学学报 2014; 16: 21-23

15 刘沈林. 中西医结合的原则与路径. 南京中医药大学学报 2014; 30: 1-3

同行评价

选题新颖, 思路清晰, 表达准确, 具有较高的临床指导价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1514

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1514-1520
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.

消化系炎性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征

项一宁, 许良璧

背景资料
炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)是间叶组织来源的罕见良性肿瘤. 其在临床表现、内镜和病理特征与发生在消化系黏膜或黏膜下的肿瘤(如胃肠道间质瘤等)或非肿瘤性疾病(胃肠道胰腺异位)相似, 有时很难鉴别, 因此全面的认识该疾病, 诊断及鉴别诊断在临床工作中非常重要. 本文收集16例IFP对其从临床、内镜及病理方面认识该疾病的特征及规律.

项一宁, 贵阳医学院病理学教研室 贵州省贵阳市 550004
许良璧, 贵阳医学院附属医院消化内镜中心 贵州省贵阳市 550004
项一宁, 副教授, 主要从事消化系统疾病的病理研究.
作者贡献分布: 课题设计由项一宁设计; 研究过程由项一宁与许良璧完成; 研究所用的试剂及数据分析由项一宁完成; 论文写作由项一宁与许良璧完成.
通讯作者: 项一宁, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京路4号, 贵阳医学院病理学教研室. xyn8990@aliyun.com
电话: 0851-86752735
收稿日期: 2014-12-07 修回日期: 2015-01-25
接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system

Yi-Ning Xiang, Liang-Bi Xu

Yi-Ning Xiang, Department of Pathology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Liang-Bi Xu, Digestive and Endoscopy Center, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Correspondence to: Yi-Ning Xiang, Associate Professor, Department of Pathology, Guiyang Medical College, 4 Beijing Road, Yunyan District, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. xyn8990@aliyun.com
Received: 2014-12-07 Revised: 2015-01-25
Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-28

Abstract
AIM: To investigate the clinical, endoscopic and pathologic features, as well as differential diagnosis of gastrointestinal inflammatory fibroid polys (IFPs).

METHODS: The clinical data for 16 cases of IFPs were analyzed. The findings of endoscopy, endoscopic ultrasound, and histopathology were reviewed. Immunohistochemistry studies for Vimentin, CD34, CD117, discovered on GIST-1 (DOG-1), smooth muscle actin (SMA), S-100, and Desmin and cytokeratin (CK) were performed.

RESULTS: IFPs were mainly found in adults aged 40-60 years (56.25%), slightly more frequently in women. IFPs occurred mainly in the stomach (56.25%), small bowel (25%), and colon (18.75%), with the antrum being the most common place. The tumor might present as a polyp, submucosal mass or neoplasm-like mass. Endoscopic ultrasound showed hypoechoic lesions in the third or the second sonographic layer of the gastric wall but without involving the fourth layer, and the margin was poorly circumscribed. Histopathology showed that the tumor was mainly located in the submucosa and could invade the mucosa, but not the muscle layer. Microscopically, the main tumor components were fibroblast-like spindle cells, vascular and polymorphic inflammatory cells, usually dominant by eosinophils. The specific pathologic findings included eosinophils and concentric fibroblast-like spindle cells with an 'onion-skin'-like appearance around vessels. Immunohistochemical staining of the spindle cells of IFPs showed 100% positivity for vimentin and 87.5% positivity for CD34. Treatments for IFPs included surgery and endoscopic submucosal dissection (ESD) or endoscopic mucosal resection (EMR).

CONCLUSION: There are similar patterns for patient age and tumor location in IFPs.

同行评议者
邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

Endoscopy and endoscopic ultrasound can provide specific findings. The histopathological and immunohistochemical characteristics are useful for accurately diagnosing IFPs and differential diagnosis of the tumors occurring in the submucosa.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory fibroid polyps; Tumor; Endoscopy; Endoscopic ultrasound; Histopathology; Immunohistochemistry

Xiang YN, Xu LB. Clinical, endoscopic and pathologic features of inflammatory fibroid polyps of the digestive system. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1514-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1514.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1514

摘要

目的: 探讨消化系炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)的临床、内镜及病理的特征及鉴别诊断.

方法: 收集16例消化系的IFP进行临床、内镜、超声内镜、病理组织学形态观察. 采用免疫组织化学方法检测肿瘤表达Vimentin、CD34、CD117、DOG-1(discovered on GIST-1)、肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、S-100、Desmin及细胞角蛋白(cytokeratin, CK)的情况.

结果: 消化系的IFP主要发生在40-60岁成年人(56.25%), 女性略占优势. 发生的部位依次为胃(56.25%)、小肠(25.0%)和结肠(18.75%), 胃窦是最常见的发病部位. 内镜下主要表现为息肉、黏膜下隆起及新生物样隆起. 超声内镜下表现为第三层或第二层的低回声, 但未见进入第四层. 与周围组织界限欠清. 病理组织学表现为IFP的病变主体在黏膜下层, 可以侵及黏膜层, 但不会侵入肌层. IFP主要有3种成分组成: 纤维母细胞样梭形细胞、小血管及嗜酸性粒细胞. 特征性的病理表现为: 恒定出现的嗜酸性粒细胞及纤维母细胞样梭形细胞围绕血管呈洋葱皮样或同心圆状排列. 免疫组织化学: Vimentin及CD34的表达率分别为100%及87.5%. 治疗方法为外科手术治疗和内镜黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)/内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD).

结论: 消化系的IFP发生年龄、部位有一定的规律. 内镜和超声内镜下的表现有一定特征. 特征性的病理组织学和免疫组织化学表现能明确诊断IFP, 并且能帮助鉴别诊断发生在黏膜下层的肿瘤.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎性纤维性息肉; 肿瘤; 内镜; 超声内镜; 组织病理学; 免疫组织化学

核心提示: 消化系的炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)发生年龄、部位有一定的规律. 内镜和超声内镜下的表现有一定特征. 特征性的病理组织学和免疫组织化学表现能明确诊断IFP, 并且能帮助鉴别诊断发生在黏膜下层的肿瘤.

项一宁, 许良璧. 消化系炎性纤维性息肉的临床、内镜及病理特征. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1514-1520 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1514.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1514

研发前沿
本文研究热点及重点为IFP在临床表现中的规律(性别、年龄及肿瘤发生部位), 内镜及超声内镜下的表现, 病理组织学及免疫组织化学特征.

0 引言

炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp, IFP)是一种罕见良性间叶组织来源肿瘤[1], 可以发生在消化系任何部位. 其临床表现、内镜和病理特征均与发生在消化系黏膜下的肿瘤或非肿瘤性疾病相似. 因此在临床及内镜的诊断有一定困难. 我们收集16例IFP病例进行观察研究, 探讨其临床特点、内镜表现、超声内镜, 病理特征, 免疫组织化学表型及鉴别诊断要点.

1 材料和方法

1.1 材料 病例收集: 收集贵阳医学院附属医院病理科2007-01/2013-12诊断为IFP病例16例. 复习所有病理切片、免疫组织化学及临床资料. 所有病理切片均重新复查并诊断. 临床资料: 收集原始病历, 记录患者年龄、性别、临床症状、实验室检查及治疗方式. 所用免疫组织化学试剂均购自上海基因科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 内镜及大体表现: 16例病例中共有12例患者接受胃肠镜检查(胃镜9例, 结肠镜3例); 其中4例接受超声内镜检查. 其余4例病例为手术切除的病理大体观察. 记录每例IFP的生长部位,

相关报道
(1)IFP发生的性别和年龄有一定的规律, 肿瘤最常见的部位为胃, 尤其是胃窦, 因此在胃窦发生息肉样肿物时, 要想到有IFP 的可能; (2)内镜与超声内镜的具有一定特征; (3)肿瘤在病理表现中有特征性的表现: 组织学及免疫组织化学.

表 1 炎性纤维性息肉的临床病理资料

病例	性别	年龄(岁)	部位	息肉大小(mm)	内镜/大体	病理组织学层次	病理组织学分期	治疗
1	女	21	空肠	20×20×20	隆起型[1]	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
2	女	61	回肠末段	60×40×20	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
3	女	36	升结肠	70×40×20	隆起型[1]	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
4	女	54	胃窦	6×6×5	山田1型	黏膜下层	结节期	EMR
5	男	51	胃窦	40×30×20	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
6	男	46	胃窦	12×8×3	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	ESD
7	女	64	胃窦	50×48×30	新生物隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
8	女	37	回肠	30×30×15	隆起型[1]	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	外科手术
9	女	54	胃窦	7×6×5	山田2型	黏膜下层	纤维血管期	EMR
10	男	74	升结肠	45×30×20	山田4型	黏膜层及黏膜下层	硬化期	EMR
11	女	68	胃窦	10×7×5	山田2型	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	ESD
12	男	50	胃窦	8×6×5	黏膜下隆起	黏膜下层	纤维血管期	ESD
13	女	69	回肠末段	15×15×14	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	纤维血管期	EMR
14	男	35	回盲部	25×20×20	隆起型[1]	黏膜层及黏膜下层	硬化期	外科手术
15	男	35	胃窦	12×10×7	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	结节期	ESD
16	女	76	胃窦	6×4×3	黏膜下隆起	黏膜层及黏膜下层	结节期	ESD

[1]病例1、3、8、14为病理大体观察. ESD: 内镜黏膜下剥离术; EMR: 内镜黏膜切除术.

大小, 形状. 以及超声内镜下的特征.

1.2.2 病理组织学观察: 息肉生长的位置、层次, 病理组织学特点及病理分期.

1.2.3 免疫组织化学检测: 免疫组织化学采用EnVision二步法, 一抗为Vimentin、CD34、CD117、DOG-1(discovered on GIST-1)、肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、S-100、Desmin及细胞角蛋白(cytokeratin, CK).

2 结果

2.1 临床表现 收集的16例病例中男性6例, 女性10例, 男: 女为1∶1.6, 女性患者略占优势. 年龄21-76岁, 30岁以下1例, 30-40岁4例, 40-60岁9例(56.25%), 70岁以上2例. 中位年龄53岁. 病程从20 d-4年不等. 患者的临床症状与息肉发生的部位与大小相关: 疼痛主要为上腹部疼痛, 仅有2例例外, 1例为中下腹疼痛(息肉的部位为回肠末段), 1例无症状(息肉部位在胃窦, 并且直径为6 mm). 4例因肠梗阻或肠套叠就诊, 分别发生在右半结肠2例及小肠2例. 外周血中嗜酸性粒细胞仅有1例升高(病例6), 其余患者外周血中的嗜酸性粒细胞均正常. 所有的病例均为单发的病变, 没有多发的病变(表1).

2.2 IFP的部位及大小 IFP发生在胃9例(56.25%); 小肠4例(25%); 大肠3例(18.75%). 并且胃全发生在胃窦(9/9); 小肠的IFP回肠末段占优势(2/4); 大肠全部发生在右半结肠(3/3); 而未见发生在食管的病例. 息肉的最大直径6-70 mm, 平均直径26 mm.

2.3 内镜及大体表现 12例IFP在内镜下表现为突向管腔内的隆起, 其中4例呈息肉样隆起(采用山田分类法)(图1A); 5例呈黏膜下隆起(图1B); 3例呈新生物样隆起(图1C). 其余4例病例(病例1、3、8及14发生在小肠或结肠, 以急性肠梗阻的症状就症, 并进行急诊手术, 因此没有内镜资料)的病理大体均表现为隆起型肿块突向肠腔. 除病例10外, 直径<20 mm的IFP表现为息肉或黏膜下隆起; 而直径≥20 mm的IFP表现为新生物隆起或隆起型肿块. 在12例病例中, 有4例发生在胃的病例进行超声内镜检查(病例6, 12, 15和16), 其表现为来源于第三层(图2A)或第二层的低回声(图2B), 内部回声均匀, 边界欠清.

2.4 光镜特征 肿瘤主体位于黏膜下层, 使患者的黏膜下层明显增厚. 并向上破坏黏膜肌层, 侵入黏膜层, 但未侵入肌层. 本组病例中16例病变主体均在黏膜下层(100%), 13例侵入黏膜层基底(81.25%). 息肉主要由3种成分组成: (1)过度增生的纤维母细胞样梭形细胞, 伴或不伴水肿及黏液变性; (2)小血管增生, 厚壁和薄壁血管均可见, 血管周围有特征性的病理表现: 血管周围纤维母细胞样梭形细胞增生呈洋葱

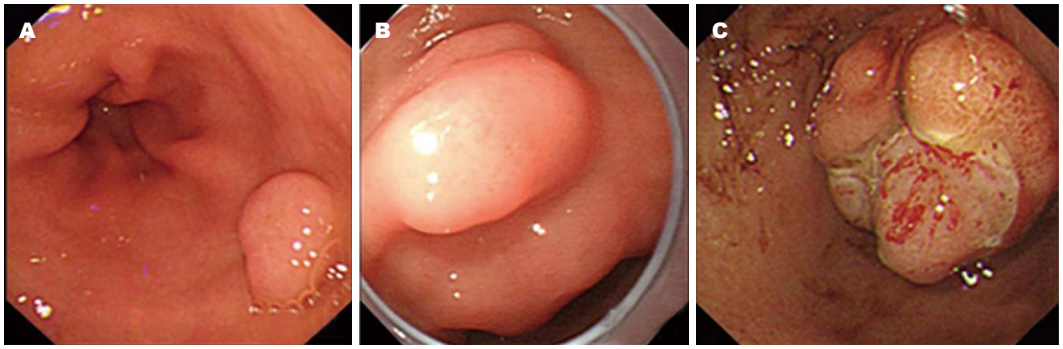


图 1 炎性纤维性息肉内镜图. A: 胃窦大弯侧偏后壁山田2型息肉; B: 胃窦小弯侧黏膜下隆起; C: 胃窦新生物样隆起.

■创新盘点
IFP为消化系比较少见的肿瘤, 以往在国内的IFP文献为个案报道, 没有对IFP从临床、内镜、超声内镜及病理有全面的研究及认识. 本文从以上几个方面全面研究IFP, 找出该疾病的一定规律及特征.

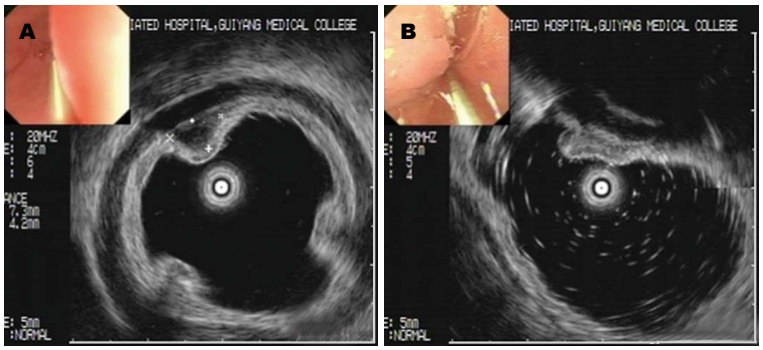


图 2 炎性纤维性息肉超声内镜图. A: 第三层低回声隆起, 边界不清; B: 第二层的低回声隆起, 边界不清.

皮或同心圆状排列(图3A); (3)伴有大量的炎症细胞浸润: 淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞. 特征性嗜酸性粒细胞在IFP中恒定出现(图3B), 只是在不同的病程或病理分期中含量多少不同. 其中2例伴有淋巴组织增生伴淋巴滤泡形成(病例5和6). 并且嗜酸性粒细胞仅出现在肿瘤中, 肌层及浆膜层均未见嗜酸性粒细胞浸润. 病变发展经过3个阶段[2], 分别为: 结节期、纤维血管期及硬化期. (1)结节期主要由疏松水肿、黏液变性的纤维母细胞样梭形细胞组成, 伴少量的薄壁血管及嗜酸性粒细胞增生. 结节期的嗜酸性粒细胞比纤维血管期和硬化期均少. 结节期的IFP, 薄壁血管为主; (2)纤维血管期是纤维母细胞样梭形细胞增生, 并在血管周围形成同心圆状排列及大量的嗜酸性粒细胞浸润. 同心圆状排列的血管在纤维血管期最明显. 此期薄壁及厚壁血管均可见; (3)硬化期是胶原纤维增生伴或不伴玻璃样变性, 主要由薄壁及厚壁血管均可见, 但厚壁血管增多. 部分血管周围可见纤维母细胞样梭形细胞呈同心圆状排列, 仍可见大量的嗜酸性粒细胞浸润. 本组病例中结节期3例(18.75%), 息肉平均最大直径0.67 cm. 纤维血管期11例(68.75%), 平均最大直径2.92 cm. 硬化期2例(12.5%), 平均最大直径3.5 cm.

2.5 治疗 6例患者接受外科手术治疗, 10例患者内镜下进行于内镜黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)术.

2.6 免疫组织化学 Vimentin阳性率: 100.0%(16/16), 阳性的病例呈弥漫强阳性, CD34阳性率: 87.5%(14/16), 阳性的病例呈弥漫强阳性(图3C); 病例1和病例7 CD34阴性表达. CD117阳性率: 0.0%(0/16); DOG-1阳性率: 0.0%(0/16); SMA阳性率: 12.5%(1/16), 呈局灶灶阳性表达; S-100阳性率: 0.0%(0/16); Desmin阳性率: 0.0%(0/16); CK阳性率: 0.0%(0/16).

3 讨论

IFP是1949年Vanek[3]首次报道, 被命名为黏膜下层肉芽肿伴嗜酸性粒细胞浸润. 由于其发病率低, 因此其在整个消化系中的发病率不太清楚, 但是有研究[4]报道, IFP占胃息肉发病率的0.1%. 以前IFP被认为是一种良性、反应性、增生性、非肿瘤性病变. 但是《2010版WHO消化系统肿瘤分类》(WHO Classification of

应用要点

(1)消化系的IFP主要发生在40-60岁成年人, 女性略占优势. 胃是最常见的发病部位; (2)内镜下主要表现为息肉、黏膜下隆起及新生物样隆起; (3)超声内镜下表现为第三层或第二层的低回声; (4)病理组织学表现为IFP主要有3种成分组成: 纤维母细胞样梭形细胞、小血管及嗜酸性粒细胞. 特征性的病理表现为: 恒定出现的嗜酸性粒细胞及纤维母细胞样梭形细胞围绕血管呈洋葱皮样或同心圆状排列. 免疫组织化学: Vimentin及CD34的表达率高.

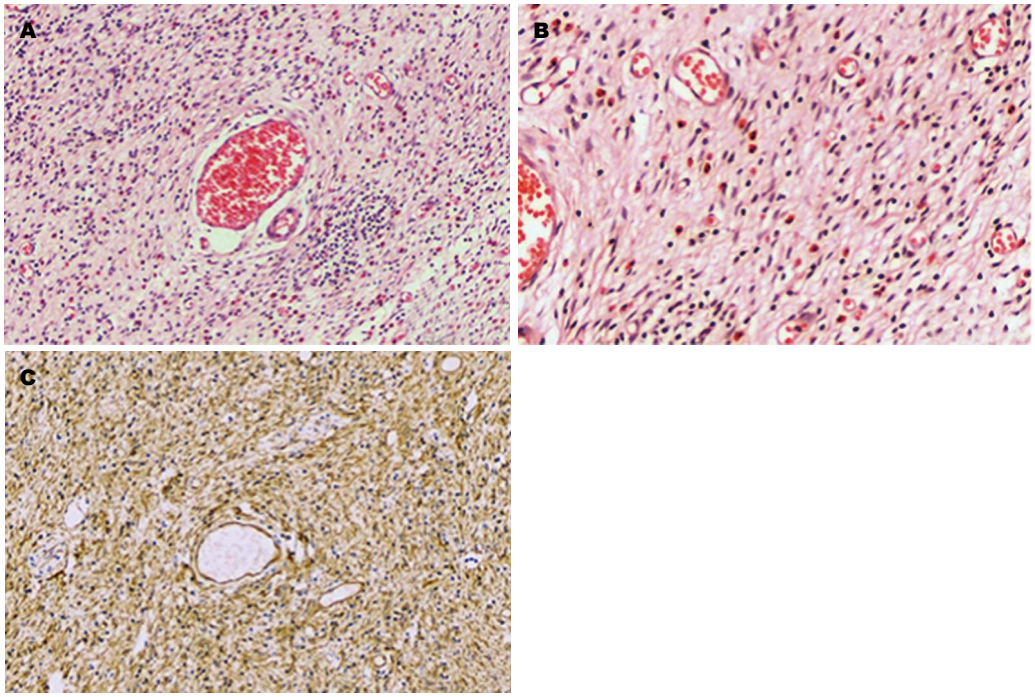


图 3 炎性纤维性息肉光镜及免疫组织化学图. A: 血管周围纤维母细胞样梭形细胞增生呈洋葱皮或同心圆状排列(×200); B: 纤维母细胞样梭形细胞增生, 并大量的嗜酸性粒细胞浸润(×400); C: 免疫组织化学染色显示, CD34弥漫强阳性(×200).

Tumours of the Digestive System in 2010)将其归入间叶源性良性肿瘤[1]. 文献[5]报道, IFP可以发生在整个消化系, 发病率依次是胃、小肠、结肠、胆囊、食道、十二指肠、阑尾和直肠. 文献报道胃IFP的发病率可占到50%-70%, 本研究结果与文献[5]报道基本一致. 但2013年Liu等[6]的研究中(其研究样本为83例)发现胃占整个消化系的发病率仅31%, 而大肠的发病率可达31%. 发病率差别如此之大, 是否与研究的样本量或人种有关? 而在胃的发病率中所有的文献和本研究均提示胃窦是最常见发病部位. 而Stolte等[7]的研究发现其可以发生胃的其他部位, 77.6%病例位于胃窦, 9.8%位于胃角, 1.4%位于幽门, 0.7%位于胃底, 0.7%位于贲门. IFP发病高峰年龄40-60岁. 男女发病中, 文献及我们的研究均显示女性略占优[2,6]. 临床症状多种多样, 没有规律. 如果发生在肠道, 常常因肠梗阻或肠套叠而急诊原因入院.

IFP的其组织来源尚不清, 但Navas-Palacios等[8]通过免疫组织化学和超微结构的观察, 证实增生的梭形细胞来源于肌纤维母细胞, 其超微结构不同于schwann细胞和血管内皮细胞, 并且免疫组织化学发现其不表达VIII因子. 随着分子生物学应用IFP研究, 越来越多的研究[9,10]发现, IFP有血小板源性生长因子受体α(α-platelet-derived growth factor receptor, α-PDGFR)外显子12, 18的基因突变. 并有散发性家族性报道[11]和复发的病例报道[12]. 因此认为IFP是一种克隆性的增生, 而非反应性增生. 越来越多的学者认为其本质为肿瘤, 因此2010版《WHO消化系统肿瘤分类》将其归入消化系的间叶源性的良性肿瘤[1]. 1996年Buciuto等[13]报道胃的IFP伴有幽门螺旋杆菌的感染, 因此有人假设IFP幽门螺旋杆菌免疫反应的结果[14]. 但是此假设有不支持的方面: (1)IFP可以发生在整个消化系, 而且发生在消化系的不同部位的组织学图像相同, 消化系胃以外的其他部位幽门螺旋杆菌的感染情况较为罕见, 因此不会进一步有相应的免疫反应; (2)在IFP中恒定会出现大量的嗜酸性粒细胞浸润, 而当幽门螺旋杆菌感染时, 主要的炎症细胞是嗜中性粒细胞和浆细胞, 而不是嗜酸性粒细胞, 因此在病理学上也不支持此假设.

内镜下观察和手术切除标本的病理大体观察, IFP表现多种多样, 内镜下表现为: 息肉, 黏膜下隆起, 新生物样隆起; 及病理大体: 隆起型肿块. 肿瘤的肉眼特点与肿瘤的大小明显相

关: 直径<20 mm时, 表现为息肉及黏膜下层隆起; 直径≥20 mm时, 表现为新生物样隆起或隆起型肿块. 内镜下准确判断隆起的性质是很困难的. 当内镜下表现为息肉时, 可以直接进行内镜下高频电切除术, 通过病理明确诊断. 如果表现为黏膜下隆起及新生物隆起时, 需要和很多发生在黏膜下隆起的病变及恶性肿瘤相鉴别: 神经内分泌肿瘤, 胃肠道间质瘤和异位胰腺等疾病. 超声内镜表现可能有一定的帮助. 胃的IFP在超声内镜下主要表现来源于第三层或第二层的低回声病变, 并未见其侵入第四层, 尤其是病变位于胃窦时更要考虑IFP可能, 这与文献报道基本是一致的[15]. 超声内镜下的表现与病理上观察的结果是相一致, 我们在病理上观察到IFP的病变位于黏膜下层和黏膜层, 并且所有病例的主体病变均位于黏膜下层, 部分病例破坏黏膜肌层长入黏膜层. 因此尽管在超声内镜下及病理组织学中IFP的生长方式均可能为浸润性生长方式, 尤其在病理组织学中观察到黏膜肌层被破坏, 但是其生物学行为仍然是良性肿瘤. 超声内镜下病变表现为低回声, 边界欠清楚. 与病理上的组织学图像相吻合, 组织学上增生纤维母细胞样梭形细胞、血管和炎症细胞, 组织相对比较密集, 因此超声内镜下表现为低回声. 但是仍然很难和胃肠道的一些肿瘤和非肿瘤性疾病难以鉴别: 神经内分泌癌、胃肠道间质瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤和胰腺异位等. 并且由于IFP生长的位置比较深, 因此内镜下黏膜活检对疾病的诊断帮助不大. 我们12例做了内镜检查的病例在术前黏膜活检结果均诊断为黏膜慢性炎症. 有文献报道仅有10%发生在胃的病例在术前活检得到正确的诊断[6]. 因此EMR/ESD术和外科手术后的标本的病理诊断对于IFP的准确诊断至关重要.

IFP在病理组织学中主要由3种成分组成, 纤维母细胞样的梭形细胞, 血管及嗜酸性粒细胞. 特征性的病理变化为: (1)恒定的嗜酸性粒细胞的出现, 仅仅是在不同的病例分期中, 数量多少不同, 但是一定出现; (2)在血管周围纤维母细胞样的梭形细胞围绕血管呈同心圆状或洋葱皮样改变. 病理分期中表现为3种模式: 结节期、纤维血管期和硬化期[2]. 当病变处于纤维血管期时, 有明显的IFP的特征性病理改变, 因此病理诊断并不困难, 但是在结节期和硬化期时, 尤其是结节期时, 主要表现为纤维母细胞样梭形细胞增生并伴明显的黏液变性和水肿, 嗜酸性粒细胞相对少(与纤维血管期和硬化期比较), 并且血管周围没有明显洋葱皮样改变. 有的病例诊断可能有困难. 病理上主要鉴别的是间叶组织来源的肿瘤: 胃肠道间质瘤, 神经鞘瘤、丛状纤维黏液瘤、平滑肌瘤和炎性及纤维母细胞瘤. 这时免疫组织化学染色对于诊断与鉴别诊断有很大的帮助[16-18]: 文献报道100%病例表达Vimentin, 82%-100%病例表达CD34, 不同程度的灶性表达SMA, 但是不表达CD117、CD10、DOG-1、Desmin、S-100、VⅢ因子及间变型淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK). 我们的研究结果与文献相一致. 因此在病理诊断IFP时, HE染色与免疫组织化学染色同时进行, 对于准确诊断IFP, 有助于鉴别诊断其他肿瘤.

IFP的治疗方式为两种: 内镜下的微创手术(ESD或EMR)和外科手术切除. 现代医学发展, 对于病变<20 mm发生在胃及大肠的IFP用ESD或EMR术切除, 可能是最好的治疗方法.

名词解释

免疫组织化学: 又称为免疫细胞化学, 是指带显色剂标记的特异性抗体在组织细胞原位通过抗原抗体反应和组织化学的呈色反应, 对相应抗原进行定性、定位、定量测定的一项新技术.

4 参考文献

1 周晓军, 樊祥山. 解读2010年消化系统肿瘤WHO分类(I). 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 341-346

2 Kim YI, Kim WH. Inflammatory fibroid polyps of gastrointestinal tract. Evolution of histologic patterns. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 721-727 [PMID: 3369362]

3 Vanek J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol* 1949; 25: 397-411 [PMID: 18127133]

4 Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1524-1532 [PMID: 19491866 DOI: 10.1038/ajg.2009.139]

5 Wysocki AP, Taylor G, Windsor JA. Inflammatory fibroid polyps of the duodenum: a review of the literature. *Dig Surg* 2007; 24: 162-168 [PMID: 17476106 DOI: 10.1159/000102099]

6 Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, Singhi AD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 586-592 [PMID: 23426127]

7 Stolte M, Finkenzeller G. Inflammatory fibroid polyp of the stomach. *Endoscopy* 1990; 22: 203-207 [PMID: 2242737 DOI: 10.1055/s-2007-1012848]

8 Navas-Palacios JJ, Colina-Ruizdelgado F, Sanchez-Larrea MD, Cortes-Cansino J. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. An

同行评价
本文对IFP的研究比较全面，便于读者对IFP全面的认识和了解.

immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 1983; 51: 1682-1690 [PMID: 6403217 DOI: 10.1002/1097-0142(19830501)51:9<1682::AID-CNCR2820510921>3.0.CO;2-P]

9 Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, Büttner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol* 2008; 216: 176-182 [PMID: 18686281]

10 Calabuig-Fariñas S, López-Guerrero JA, Ribera MJ, Navarro S, Ramos D, Pellín A, Llombart-Bosch A. Inflammatory fibroid polyp of the small bowel with a mutation in exon 12 of PDGFR alpha. *Virchows Arch* 2009; 454: 327-331 [PMID: 19189127]

11 Anthony PP, Morris DS, Vowles KD. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in three generations of a Devon family: a new syndrome. *Gut* 1984; 25: 854-862 [PMID: 6745724 DOI: 10.1136/gut.25.8.854]

12 Zinkiewicz K, Zgodzinski W, Dabrowski A, Szumilo J, Cwik G, Wallner G. Recurrent inflammatory fibroid polyp of cardia: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 767-768 [PMID: 14991958]

13 Buciuto R, Kullman E, Boeryd B, Borch K. Helicobacter pylori gastritis associated with a gastric inflammatory fibroid tumour and sarcoidosis. *Eur J Surg* 1996; 162: 421-424 [PMID: 8781928]

14 Shalom A, Wasserman I, Segal M, Orda R. Inflammatory fibroid polyp and Helicobacter pylori. Aetiology or coincidence? *Eur J Surg* 2000; 166: 54-57 [PMID: 10688218 DOI: 10.1080/110241500750009717]

15 Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Gastric inflammatory fibroid polyps: endoscopic ultrasonographic analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 53-57 [PMID: 9260706 DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70210-4]

16 Kuestermann SA, Saleeb SF, Teplick SK. General case of the day. Jejunal intussusception caused by an inflammatory fibroid polyp (IFP). *Radiographics* 1999; 19: 539-541 [PMID: 10194795 DOI: 10.1148/radiographics.19.2.g99mr19539]

17 Wille P, Borchard F. Fibroid polyps of intestinal tract are inflammatory-reactive proliferations of CD34-positive perivascular cells. *Histopathology* 1998; 32: 498-502 [PMID: 9675587 DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00433.x]

18 Makhlouf HR, Sobin LH. Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum Pathol* 2002; 33: 307-315 [PMID: 11979371 DOI: 10.1053/hupa.2002.32213]

编辑: 韦元涛　电编: 都珍珍

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.i9.1521

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1521-1525
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.

经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例

魏 巍, 李荣先, 彭 昕, 吕九娣

魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣, 新乡市中心医院肛肠科 河南省新乡市 453000
魏巍, 主治医师, 主要从事结直肠功能性疾病的诊断与治疗研究.
作者贡献分布: 此课题由魏巍与李荣先设计; 研究过程及数据分析由魏巍、彭昕及吕九娣操作完成; 本论文写作由魏巍完成.
通讯作者: 魏巍, 主治医师, 453000, 河南省新乡市金穗大道56号, 新乡市中心医院肛肠科. weew120@126.com
电话: 0373-2041093
收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-29
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Transanal *vs* transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xin Peng, Jiu-Di Lv

Wei Wei, Rong-Xian Li, Xin Peng, Jiu-Di Lv, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, He'nan Province, China
Correspondence to: Wei Wei, Attending Physician, Department of Anorectal Medicine, the Central Hospital of Xinxiang, 56 Jinsui Avenue, Xinxiang 453000, He'nan Province, China. weew120@126.com
Received: 2015-01-12 Revised: 2015-01-29
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To compare the results of transanal *vs* transvaginal repair of symptomatic rectocele and to determine the long-term clinical outcomes according to the change in the depth of the rectocele after the procedure.

METHODS: This study included 50 women suffering from rectocele. They were randomized into two groups: 25 women (group A) receiving a transanal repair and 25 (group B) receiving a transvaginal repair. The relevant postoperative indexes were compared for the two groups.

RESULTS: At 12 mo after surgery, 17 women in each group (group A/B, 77%/74%) reported improvement of their symptoms. However, only 11 and 13 women of groups A and B (group A/B, 55%/59%), respectively, maintained their improvement during the median follow-up of 50 mo. Better results were reported in patients with a greater change in the depth of their rectocele (≥4 cm) after the procedure (P = 0.001).

CONCLUSION: In both procedures, clinical outcomes might become progressively worse as the length of the follow-up is increased. A preoperative larger rectocele might have a better postoperative outcome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectocele; Levator ani; Transanal; Transvaginal

Wei W, Li RX, Peng X, Lv JD. Transanal *vs* transvaginal repair of symptomatic rectocele: Analysis of 50 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1521-1525
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1521.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1521

摘要

目的: 通过比较经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床疗效, 根据术后直肠前突深度的变化, 确定其长期临床效果.

方法: 将50例直肠前突女性患者随机分为A、B两组, A组25例采用经肛门修补术, B组

背景资料
直肠前突是中老年妇女的常见病、多发病之一, 在女性盆底功能性疾病中占20%-80%. 其主要症状为排便不净感、排便困难、肛门坠胀, 有的患者需要灌肠甚至手法帮助排便. 目前认为其与老年性痴呆、结直肠癌、乳腺疾病、心源性猝死等多种疾病的发生相关, 严重影响患者的生活质量.

同行评议者
刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

研发前沿
直肠前突属于出口梗阻型便秘的一种类型. 在临床实践中, 有时直肠前突解剖上的异常与其症状之间不具有相关性. 因此, 对直肠前突患者术前的全面评估, 手术适应症的严格把握, 不断提高手术技巧以及改良手术方式, 以期寻找到一个更适合单纯性直肠前突的手术方式成为医师们关注的重点.

25例采用经阴道修补术. 对两组患者术后相关指标进行观察, 并进行统计学分析.

结果: 术后12 mo, 两组中各有17例患者(A组/B组: 77%/74%)症状改善. 中位随访50 mo, 两组中各有11例和13例患者(A组/B组: 55%/59%)症状改善. 患者术后直肠前突深度变化越大(≥4 cm), 长期疗效越好(P = 0.001).

结论: 在这两种手术方式中, 随着随访时间延长, 临床疗效逐渐下降. 而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 直肠前突; 肛提肌; 经肛门; 经阴道

核心提示: 本次回顾性研究通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术两种手术方式的临床疗效, 结果显示在这两种手术方式中, 随着随访时间延长, 临床疗效逐渐下降. 而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好.

魏巍, 李荣先, 彭昕, 吕九娣. 经肛门与经阴道直肠前突修补术回顾性分析50例. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1521-1525
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1521.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1521

0 引言

直肠前突是由于直肠前壁异常膨出导致阴道后壁突入阴道, 所以也称为阴道后壁膨出[1]. 直肠前突是中老年妇女的常见病、多发病之一, 在女性盆底功能性疾病中占20%-80%[2]. 他往往伴随一系列症状, 例如排便不净感、排便困难、肛门坠胀, 有的患者需要灌肠甚至手法帮助排便. 目前该病多采取外科手术治疗, 且手术方式有很多种. 在本次回顾性研究中, 我们通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床结果, 根据术后直肠前突深度的变化来评估长期的手术疗效. 现报道如下.

相关报道
经肛门和经阴道直肠前突修补术因其操作简便、花费低廉及并发症少的特点在临床上被广泛采用. Hirst等研究发现此两种修补术在短期随访中约80%的患者效果满意, 但是随着随访时间的延长, 满意率减少到50%左右. 且在临床实践中发现直肠前突患者大多合并有其他盆底功能异常性疾病.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究通过了新乡市中心医院伦理委员会的伦理审批, 所有参加入组的患者均为自愿并签署知情同意书. 选取2008-05/2011-02在新乡市中心医院肛肠科住院治疗的50例直肠前突女性患者, 病史0.5-15.0年. 应用随机数字表将50例样本分为A组和B组. A组25例, 中位年龄50岁(30-69岁), 接受经肛门直肠前突修补术; B组25例, 中位年龄50岁(26-71岁), 接受经阴道直肠前突修补术. 手术指征: (1)临床症状表现为排便不净感、排便困难、肛门坠胀或需要灌肠甚至手法帮助排便; (2)直肠排粪造影检查示直肠前突深度≥4 cm; (3)经过至少半年包括生物反馈治疗、饮食疗法及使用泻剂在内的保守治疗, 效果欠佳. 除外并存的直肠黏膜内套叠、耻骨直肠肌综合征、会阴下降等其他类型出口梗阻型便秘, 除外肠道动力障碍性疾病、结直肠肿瘤以及精神性或内分泌性等系统性疾病引起的便秘. 两组样本在年龄、病程以及临床症状等一般资料方面差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

1.2 方法

1.2.1 手术: 两组患者均进行必要的全身和专科检查. 术前备皮, 术晨温肥皂水灌肠. 其中B组患者术前3 d甲硝唑冲洗阴道2次/d. 两组均采用硬膜外麻醉. 所有手术由同一个团队完成. A组采用经肛门修补术: 患者取折刀位, 臀部用宽胶布分开. 肛门扩张器充分暴露直肠, 碘伏消毒肠腔. 直肠前壁黏膜下层注射1∶200000肾上腺素溶液. 电刀于齿线上1 cm处做纵向切口, 长度跨越整个直肠前突纵轴, 深及黏膜下层. 然后根据前突的宽度向两侧游离黏膜瓣, 必要时左手食指可插入阴道内, 将阴道后壁向直肠方向顶起, 以便于协助压迫止血及防止损伤阴道. 用可吸收线将直肠前壁的肌层与两侧肛提肌间断缝合, 收紧缝线并打结. 最后修剪黏膜瓣, 缝合关闭黏膜切口. B组采用经阴道修补术: 患者取膀胱截石位, 于接近阴道口处阴道后壁做横切口, 长约3-4 cm, 钝性分离阴道后壁黏膜. 沿阴道后壁纵轴中间位置做一长约5-6 cm切口, 跨越整个直肠前突部分. 向两侧钝性分离阴道黏膜, 暴露黏膜下肌肉组织. 用可吸收线横行缝合两侧部分肛提肌并折叠以压向直肠前壁. 修剪多余的阴道黏膜, 缝合关闭阴道内伤口.

1.2.2 评价指标: (1)疗效评价: 取术后12 mo及中位随访50 mo(36-69 mo)两个观察节点进行疗效观察, 观察指标包括患者自觉症状、直肠排粪造影检查以及肛门直肠压力测定检查. 术后12 mo, 50例患者中有45例(A组/B组: 22/23)

表 1　两组一般临床资料比较 (n = 25)

临床资料	A组	B组	P值
年龄(岁)	50(30-69)	50(26-71)	0.894
病程(年)	8.54±6.46	7.48±6.88	0.574
症状n(%)			均P>0.05
排便不净	21(84.0)	21(84.0)	
排便费劲	19(76.0)	19(76.0)	
手法帮助排便	14(56.0)	12(48.0)	
使用泻剂	12(48.0)	13(52.0)	

A组: 经肛门修补术; B组: 经阴道修补术.

表 2　两组手术前后肛门直肠压力测定结果比较 (mean ± SD, mmHg)

组别	n	肛管静息压		肛管收缩压	
		术前	术后12 mo	术前	术后12 mo
A组	22	61.50±21.98	55.79±7.60	126.67±31.10	126.52±23.84
B组	23	56.22±14.44	54.28±7.58	126.63±23.54	123.28±20.41

A组: 经肛门修补术; B组: 经阴道修补术.

表 3　两组患者手术前后排粪造影结果比较 (mean ± SD, cm)

分组	n	术前深度	术后12 mo深度	平均深度变化
A组	22	5.36±0.90	1.91±0.20	4.15±1.25
B组	23	5.83±0.98	2.25±0.46	3.42±0.94[a]
P值		>0.05	0.040	<0.05

[a]P<0.05 *vs* A组.

进行了临床随访调查. 由一名护士在中位随访时间为50 mo时对42例患者(A组/B组: 20/22)进行电话随访调查. 调查结果根据患者症状改善的情况分为: 优秀、良好、一般、较差, 并以分值量化(0-10分). 优秀(7-10分)表明患者术后症状完全改善. 良好(4-6分)表明患者术后症状改善, 但偶尔会出现症状. 一般(1-3分)表明患者术后症状有一定改善, 但会经常反复. 较差(0分)表明患者术后症状非但没有改善反而进一步恶化. 将优秀和良好两个档次作为术后症状改善的指标加以评估; (2)术后其他相关指标: 手术时间; 住院时间; 术后并发症.

统计学处理 研究数据采用SPSS18.0统计学软件处理. 统计学分析计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验. 计数资料用率%表示, 率的比较采用χ^2检验. 检验水准χ^2 = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者手术前后肛门直肠压力测定检查结果比较 在两组中, 术前行肛门直肠压力测定检查, 肛管静息压和肛管收缩压在术后12 mo复查没有发生显著变化(P>0.05)(表2).

2.2 两组患者手术前后直肠排粪造影检查结果比较 两组患者术后直肠前突的深度较术前都显著减小, 并且A组比B组直肠前突深度减少的程度更大(P<0.05)(表3).

2.3 两组患者术后疗效比较 术后12 mo, 两组各有17例患者症状改善(A组/B组: 77%/74%). 中位随访50 mo(36-69 mo), 两组各有11例和13例患者症状改善(A组/B组: 55%/59%). 同时发现患者术后疗效与直肠前突深度的变化存在一

创新盘点
本文通过比较分析经肛门与经阴道直肠前突修补术的临床疗效, 发现两种手术方式疗效相似且安全, 但随着时间的推移, 手术效果满意率在下降. 并且进一步发现术后直肠前突深度有较大变化的患者有更好的长期疗效. 由此得出的结果有一定的临床参考价值.

应用要点
本研究通过长期随访观察发现随着随访时间的延长, 患者手术效果满意率在下降, 而术前直肠前突越重的患者, 术后长期疗效越好. 这为今后直肠前突患者术前全面评估, 筛选合适手术的患者及合适的手术方式提供了一个新的思路, 具有一定的临床指导意义.

名词解释
直肠阴道隔: 直肠阴道隔是盆底最坚硬的筋膜板, 其上端起自直肠子宫陷凹的底部, 向下至远端融入会阴体. 直肠阴道隔的前面与阴道后壁紧贴, 可视为阴道的一部分, 但可被钝性分离, 因而也可视为直肠阴道间隙的前界, 从而使直肠和阴道分别具有各自的功能.

表 4 术后疗效与直肠前突深度变化的关系 (mean ± SD, cm)

分组	*n*	术前深度	术后12 mo深度	平均深度变化
症状改善组	24	6.26±1.93	2.10±0.20	4.15±0.75
症状未改善组	18	5.78±0.93	2.32±0.49	3.31±0.90
*P*值				0.001

定的关系, 即术后患者直肠前突深度变化越大(≥4 cm), 长期疗效越好($P = 0.001$)(表4).

2.4 平均手术时间、住院时间及术后并发症 A组与B组平均手术时间相比为: 61.54 min±11.44 min *vs* 74.17 min±11.65 min($P = 0.014$). 两组平均住院时间为5 d(3-8 d). 所有患者未出现术后并发症, 例如出血、伤口裂开、直肠阴道瘘等. 但B组中有3例患者术后出现性交不快感.

3 讨论

目前直肠前突确切的发病机制还不清楚, 但他可能与阴道分娩或劳作中盆底筋膜撕裂或者会阴体上直肠阴道隔分离有关. 同时他可能也与肛门痉挛患者的慢性牵拉有关. 直肠内或者腹内压增大会进一步加重直肠前突的症状[3,4]. 发生直肠前突的高危人群包括有阴道分娩史的妇女、老年人、孕妇以及肥胖者. 但是直肠前突有时也会发生在年轻妇女或者未生育的妇女身上[5,6]. 在我们的研究中, 有3例是未生育妇女并且年龄在30岁以下患者.

直肠前突属于出口梗阻型便秘的一种类型, 常常伴随排便不净、排便困难、肛门坠胀、手法帮助排便等一系列症状. 在临床实践中, 有时直肠前突解剖上的异常与其症状之间不具有相关性, 因此对直肠前突手术指征的把握就显得十分重要[7]. 轻度的直肠前突早期往往采用保守治疗措施, 例如生物反馈治疗、饮食疗法以及泻剂的应用. 如果保守治疗欠佳, 下一步将会采取手术治疗. 直肠前突的手术方式有很多种, 包括经肛门、经阴道、经会阴以及经腹途径[8,9]. 经肛门和经阴道直肠前突修补术相对其他手术方式来说, 因其操作简便、花费低廉及并发症少的特点受到多数结直肠外科手术医师青睐. 但其也有一些缺点: 比如经肛门直肠前突修补术为了充分暴露, 需要使用扩肛器, 这可能会导致肛门静息压和收缩压下降, 有肛门失禁的风险[10-12]. 而在我们的研究中, 经肛门修补术术后12 mo, 肛门静息压和收缩压均正常. 一些研究已经发现经阴道直肠前突修补术, 特别是采用阴道后缝合术的患者, 性交不快感作为术后症状出现在19%-41%的患者身上, 这可能是因为采用了提肌折叠术[13,14]. 在我们的研究中, 术后12 mo, 在接受经阴道直肠前突修补术的患者中, 性交不快感的发病率为18%(即术后仍有性生活的17例患者中有3例出现症状). 在术后中位随访50 mo, 未再发现性交不快感的病例.

我们查阅文献发现, 虽然介绍直肠前突手术方式及手术疗效的文献很多, 但通过收集临床资料分析术后临床疗效预期的文献并不多. Maher等[15]的回顾性研究发现, 就复发而言, 阴道后位修补比经肛门修补有更好的效果. Hirst等[16]研究发现经肛门与经阴道两种修补术在短期随访中约80%的患者效果满意, 但是随着随访时间的延长, 满意率减少到50%左右. 在我们的研究中, 两种手术方式疗效相似且安全, 但随着时间的推移, 手术效果满意率在下降, 术后症状改善情况从术后12 mo的74%下降到术后中位随访50 mo的55%. 我们分析出现这些情况可能是因为: (1)从解剖学上看, 女性盆腔包括排泄、泌尿及生殖三大系统器官组织, 如果泌尿、生殖系统器官组织出现功能性疾病, 例如: 子宫脱垂、尿道脱垂等会对包括直肠前突在内的排泄系统功能性疾病产生影响; (2)入组的女性患者大多数为绝经期妇女, 随着体内激素水平的变化, 盆底肌肉功能也在发生变化. 而这些变化对直肠前突术后患者也产生一定的影响, 从而导致直肠前突症状的反复甚至恶化; (3)直肠前突患者直肠壁的解剖缺陷是形成便秘的原因还是便秘导致的结果目前还不清楚; (4)直肠前突常常伴有其他类型盆底功能异常疾病, 例如: 直肠黏膜内套叠、耻骨直肠肌综合征、会阴下降等, 而这些盆底功能

异常疾病会对直肠前突患者术后疗效产生影响. Mellgren等[17]报道直肠前突的患者中60%都合并有耻骨直肠肌综合征. 而在本研究中, 我们排除了合并有其他盆底功能异常疾病的直肠前突患者. 同时我们在本研究中发现: 术后一年行直肠排粪造影检查显示直肠前突深度有较大变化的患者有更好的长期疗效. 这个结果表明术后直肠前突深度变化越大(≥4 cm), 长期疗效越好($P = 0.001$).

总之, 对于直肠前突患者术前我们要进行全面评估, 严格把握手术适应症, 不断提高手术技巧以及改良手术方式, 下一步我们要结合多中心的研究以期寻找到一个更适合单纯性直肠前突的手术方式.

4 参考文献

1 高春芳. 现代结直肠手术学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 254-256

2 Zbar AP, Lienemann A, Fritsch H, Beer-Gabel M, Pescatori M. Rectocele: pathogenesis and surgical management. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 369-384 [PMID: 12665990]

3 Hong L, Li HF, Sun J, Zhu JL, Ai GH, Li L, Zhang B, Chi FL, Tong XW. Clinical observation of a modified surgical method: posterior vaginal mesh suspension of female rectocele with intractable constipation. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 684-688 [PMID: 23084670 DOI: 10.1016/j.jmig.2012.06.004]

4 Beck DE, Allen NL. Rectocele. *Clin Colon Rectal Surg* 2010; 23: 90-98 [PMID: 21629626 DOI: 10.1055/s-0030-1254295]

5 Yamada T, Matsubara S. Rectocoele, but not cystocoele, may predict unsuccessful pessary fitting. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 441-442 [PMID: 21627431 DOI: 10.3109/01443615.2011.577253]

6 McNevin MS. Overview of pelvic floor disorders. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 195-205, Table of Contents [PMID: 20109643 DOI: 10.1016/j.suc.2009.10.003]

7 Hall GM, Shanmugan S, Nobel T, Paspulati R, Delaney CP, Reynolds HL, Stein SL, Champagne BJ. Symptomatic rectocele: what are the indications for repair? *Am J Surg* 2014; 207: 375-379; discussion 378-379 [PMID: 24444857 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.002]

8 石洋. 直肠前突外科治疗现状. 中国中西医结合外科杂志 2012; 8: 638-640

9 Lefevre R, Davila GW. Functional disorders: rectocele. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 129-137 [PMID: 20011409 DOI: 10.1055/s-2008-1075862]

10 Nieminen K, Hiltunen KM, Laitinen J, Oksala J, Heinonen PK. Transanal or vaginal approach to rectocele repair: a prospective, randomized pilot study. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1636-1642 [PMID: 15540292]

11 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmoti VT. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 135-142 [PMID: 22767001 DOI: 10.1007/s00383-012-3125-3]

12 Ngô C, Villet R, Salet-Lizée D, Gadonneix P. Rectocele repair--review and update. *J Med Liban* 2011; 59: 100-104 [PMID: 21834495 DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01323.x]

13 Kudish BI, Iglesia CB. Posterior wall prolapse and repair. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 59-71 [PMID: 20142644 DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181cd41e3]

14 Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, Freeman R, Barad D, Kipersztok S, Barnabei VM, Wassertheil-Smoller S. Increased incident hip fractures in postmenopausal women with moderate to severe pelvic organ prolapse. *Menopause* 2011; 18: 967-973 [PMID: 21738078 DOI: 10.1097/gme.0b013e31821b8484]

15 Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD004014 [PMID: 20393938 DOI: 10.1002/14651858.CD004014]

16 Hirst GR, Hughes RJ, Morgan AR, Carr ND, Patel B, Beynon J. The role of rectocele repair in targeted patients with obstructed defaecation. *Colorectal Dis* 2005; 7: 159-163 [PMID: 15720355]

17 Mellgren A, López A, Schultz I, Anzén B. Rectocele is associated with paradoxical anal sphincter reaction. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 13-16 [PMID: 9548094]

同行评价

课题设计合理, 方法科学, 统计分析得当, 结论可信, 分组病例尚小, 但仍有一定临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1526

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1526-1529
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.

糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效

王伟锋, 梁锦豪

背景资料
肛肠手术是治疗肛肠病的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值. 但是采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态成为医师们关注的重点.

王伟锋, 梁锦豪, 嵊州市人民医院外三科 浙江省嵊州市 312400
王伟锋, 主治医师, 主要从事肛肠外科的研究.
作者贡献分布: 此文主要由王伟锋完成; 研究过程由王伟锋与梁锦豪操作完成; 数据分析由王伟锋与梁锦豪完成; 本论文写作由王伟锋完成.
通讯作者: 王伟锋, 主治医师, 312400, 浙江省嵊州市剡湖街道医院路208号, 嵊州市人民医院外三科. doctwangwf@163.com
电话: 0575-83032041
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-22
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery

Wei-Feng Wang, Jin-Hao Liang

Wei-Feng Wang, Jin-Hao Liang, Department of General Surgery III, People's Hospital of Shengzhou City, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Wei-Feng Wang, Attending Physician, Department of General Surgery III, People's Hospital of Shengzhou City, 208 Yiyuan Road, Shanhu Street, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China. doctwangwf@163.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-22
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery.

METHODS: One hundred and twenty patients who underwent anorectal surgery from January 2012 to February 2014 at Shengzhou People's Hospital were randomly divided into two groups to receive either chymotrypsin treatment (treatment group) or conventional treatment (control group). The rate of wound healing, the average healing time and nutritional status were compared for the two groups.

RESULTS: In the treatment group, there were 36 (60.00%) cases of complete response (CR), 22 (36.67%) cases of partial response (PR), and 2 (3.33%) cases of non-responsiveness, and the total response rate was 96.67%. In the control group, there were 13 (21.67%) cases of CR, 28 (46.67%) cases of PR, and 19 (31.67%) cases of non-responsiveness, and the total response rate was 68.33%. The total response rate was significantly higher in the treatment group ($P < 0.05$). In the treatment group, the rates of wound healing at 1, 2 wk, and 1 mo were 22.37% ± 2.54%, 83.56% ± 5.78%, 95.72% ± 4.19%, respectively, and the average healing time was 16.27 d ± 3.24 d; the corresponding vales in the control group were 13.96% ± 1.73%, 42.36% ± 4.91%, 61.55% ± 3.82%, and 22.56 d ± 2.73 d. The wound healing rates and average healing time differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). Preoperatively, total protein, hemoglobin, albumin and prealbumin were not significantly different between the two group ($P > 0.05$); however, the total protein, hemoglobin, prealbumin and albumin were significantly higher in the treatment group at 2 wk postoperatively.

CONCLUSION: Chymotrypsin can promote wound healing and improve nutritional status in patients after anorectal surgery.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

Key Words: Chymotrypsin; Anorexic surgery; Wound healing; Nutritional status; Albumin

Wang WF, Liang JH. Clinical effects of chymotrypsin on wound healing and nutritional status in patients after anorectal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1526-1529 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1526.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1526

摘要

目的: 探讨糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效.

方法: 2012-01/2014-02在嵊州市人民医院外三科接受肛肠术的120例患者为研究对象, 随机分为两组, 分别进行糜蛋白酶治疗(治疗组)和常规治疗(对照组). 比较两组疗效、伤口愈合率、平均愈合时间及营养状态.

结果: 治疗组60例, 显效36例(60.00%), 有效22例(36.67%), 无效2例(3.33%), 总有效率为96.67%; 治疗组60例, 显效13例(21.67%), 有效28例(46.67%), 无效19例(31.67%), 总有效率为68.33%. 两组疗效比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 治疗组术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率分别为22.37%±2.54%、83.56%±5.78%、95.72%±4.19%, 平均愈合时间为16.27 d±3.24 d; 对照组术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率分别为13.96%±1.73%、42.36%±4.91%、61.55%±3.82%, 平均愈合时间为22.56 d±2.73 d. 两组伤口愈合率及平均愈合时间比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 术前1 d, 两组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05). 术后2 wk, 治疗组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白均明显高于对照组, 且处于正常水平.

结论: 糜蛋白酶能够促进肛肠术后伤口愈合, 改善患者营养状态, 值得临床推广.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 糜蛋白酶; 肛肠术; 伤口愈合; 营养状态; 白蛋白

核心提示: 临床中给予肛肠术后患者糜蛋白酶促进伤口愈合和改善营养状态的临床疗效是可行的, 术后也恢复比较快, 营养状态较好, 对以后该病的治疗具有较好的指导意义.

王伟锋, 梁锦豪. 糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1526-1529 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1526.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1526

0 引言

肛肠病是一种常见的多发病, 包括痔疮、肛瘘、肛裂、肛窦炎、肛脓肿等, 患者多表现为恶心、呕吐、便秘、便血、肛门疼痛等[1,2]. 肛肠病受遗传因素、生理因素、排便习惯、饮食习惯等多方面因素影响, 可诱发贫血、皮肤湿疹、直肠病变[3]. 目前, 手术治疗仍是肛肠病的首选治疗方案, 但肛门解剖结构的特殊性导致其自然愈合缓慢, 严重影响患者日常生活和工作. 本研究对肛肠术后患者进行糜蛋白酶湿敷, 已取得良好成效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-02在嵊州市人民医院外三科接受肛肠术的患者120例, 随机分为两组, 分别进行糜蛋白酶治疗(治疗组)和常规治疗(对照组). 治疗组60例, 男性47例, 女性13例, 年龄21-72岁, 平均39.1岁±2.7岁, 其中肛裂11例, 肛瘘17例, 混合痔32例; 对照组60例, 男性44例, 女性16例, 年龄22-75岁, 平均38.6岁±3.4岁, 其中肛裂13例, 肛瘘16例, 混合痔31例. 两组患者的年龄、性别、疾病分类等一般资料的组间差异不具有统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 糜蛋白酶, 上海第一生化药业公司生产, 国药准字H31022005, 规格4000单位.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组进行常规治疗, 包括定时换药、清理伤口、消炎、通便等, 治疗组在对照组的基础上使用糜蛋白酶湿敷, 1次/d. 两组均持续治疗1 mo.

1.2.2 疗效评定与观察指标: 疗效评定标准[4]: 显效: 疼痛感明显减轻, 无渗血、出血, 伤口愈合时间较短; 有效: 疼痛感缓解, 无渗血、出血, 伤口愈合时间缩短; 无效: 疼痛感未减轻, 出现少量渗血、出血, 伤口愈合时间较长. 观察两组患者术后1、2 wk、1 mo的伤口愈合率及平均愈合时间, 使用ADVIA2400全自动生化分析仪(德国拜耳公司提供)测定总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白水平.

统计学处理 采用SPSS17.0软件对数据进

研发前沿
本研究中糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效进行探究, 通过与不给予糜蛋白酶的肛肠术后患者的术后情况进行比较, 了解其可行性与临床效果.

相关报道
临床中对于采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态已经有较多的报道, 并且临床中采取方式也比较多. 而本研究中重点对糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效进行了分析.

创新盘点
采取何种方式能够促进肛肠术后伤口的愈合, 改善术后营养状态一直以来是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 这种方案术后恢复比较快, 营养状态也较好.

表 1 两组疗效比较 (n = 60)

分组	显效n(%)	有效n(%)	无效n(%)	总有效率(%)
治疗组	36(60.00)	22(36.67)	2(3.33)	96.67
对照组	13(21.67)	28(46.67)	19(31.67)	68.33

表 2 两组伤口愈合率及平均愈合时间

分组	伤口愈合率(%)			平均愈合时间(d)
	术后1 wk	术后2 wk	术后1 mo	
治疗组	22.37±2.54	83.56±5.78	95.72±4.19	16.27±3.24
对照组	13.96±1.73	42.36±4.91	61.55±3.82	22.56±2.73
t值	2.015	2.521	2.157	2.330
P值	0.045	0.011	0.035	0.020

表 3 两组营养状态比较 (g/L)

分组	总蛋白		血红蛋白		前白蛋白		白蛋白	
	术前 1 d	术后 2 wk	术前 1 d	术后 2 wk	术前 1 d	术后 2 wk	术前 1 d	术后 2 wk
治疗组	55.2±4.7	68.3±4.2	129.8±11.7	141.2±12.7	2.5±0.4	2.8±0.5	33.1±3.4	36.7±4.5
对照组	56.1±5.1	49.1±3.5	131.2±12.5	133.6±13.1	2.5±0.5	2.1±0.4	34.0±4.1	30.1±4.7
t值	1.641	2.267	0.982	2.939	1.542	2.079	1.315	2.198
P值	0.101	0.025	0.256	0.003	0.137	0.041	0.183	0.031

行统计学分析, 计数结果用χ^2检验, 计量结果用t检验, P<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组疗效比较 两组疗效比较, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组伤口愈合率及平均愈合时间 两组伤口愈合率及平均愈合时间比较, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组营养状态比较 术前1 d, 两组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白比较, 差异不具有统计学意义(P>0.05). 术后2 wk, 治疗组总蛋白、血红蛋白、前白蛋白及白蛋白均明显高于对照组, 且处于正常水平(表3).

3 讨论

肛肠病指发生在肛门、直肠的各种疾病, 以痔疮最为常见[5]. 据统计, 肛肠病的发病率约为59.1%, 痔疮占87.3%左右, 且呈低龄化趋势[6]. 由于多数患者入院接受治疗时症状较为严重, 药物治疗起效慢, 且难以消除病灶, 必要时应进行手术治疗[7]. 临床上常见的外科手术包括结扎切除术、PPH术、HCPT消融术、激光疗法等, 成效显著[8,9]. 但肛肠病患者身体功能减退, 术后易出现感染、水肿、伤口疼痛等并发症, 造成伤口愈合不良、营养状态不佳[10]. 糜蛋白酶主要由胰腺分泌, 能够迅速分解蛋白质, 具有抗炎、抗水肿、促进伤口愈合等作用[11,12]. 目前, 糜蛋白酶用于肛肠术后患者的研究报道较少, 其对患者伤口愈合及营养状态的影响尚不十分明确.

研究结果显示, 治疗组的总有效率为96.67%, 明显高于对照组(68.33%). 提示糜蛋白酶在促进肛肠术后患者康复方面具有明显优势. 糜蛋白酶是一种蛋白分解酶, 通过切断苯丙氨酸和酪氨酸的羧端肽链发挥作用, 对疏水性残基甲硫氨酸、色氨酸、亮氨酸等具有专一性, 能够有效分解伤口部位的纤维蛋白, 加速坏死组织溶化, 改善微循环[13]. 为了客观评价糜蛋白酶的临床应用价值, 我们对患者伤

应用要点
本研究是从临床角度出发, 进一步说明糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 对以后该病的治疗具有较大的指导意义.

口愈合情况进行了持续性观察, 结果发现, 术后2 wk治疗组患者的伤口愈合率已达到85%左右, 明显高于对照组. 这是因为, 糜蛋白酶是一种生化制剂, 具有肽链内切酶的作用, 能够迅速分解坏死组织, 清洁创面, 促进肉芽组织生成[14]. 同时, 糜蛋白酶能够消除水肿, 抑制炎症反应的发生, 降低伤口感染的风险, 大大缩短伤口愈合时间. 李品川等[15]认为, 伤口坏死组织能阻碍正常细胞增殖是伤口难以愈合的主要原因, 糜蛋白酶可分解坏死组织蛋白, 有利于引流, 从而净化创面, 促进伤口愈合. 研究中发现术前1 d两组患者的总蛋白、前白蛋白、白蛋白均低于正常值, 血红蛋白处于较低水平. 术后2 wk, 对照组患者的营养指标出现小幅度波动, 总蛋白、前白蛋白、白蛋白较术前更低; 治疗组上述指标均明显升高, 且处于正常范围. 提示糜蛋白酶能够有效改善患者营养状态, 有利于患者康复. 临床经验表明, 糜蛋白酶可能产生恶心、呕吐、发热、皮疹等不良作用, 部分患者出现过敏反应. 我们建议使用糜蛋白酶前进行过敏试验, 出现过敏反应时可使用抗组胺类药物进行治疗.

本研究证实, 糜蛋白酶能够促进肛肠术后伤口愈合, 改善患者营养状态, 值得临床推广. 糜蛋白酶能够分解变性蛋白质, 但对未变性蛋白质不产生作用, 因此在伤口处湿敷糜蛋白酶能够在保护正常组织不受损伤的前提下有效清除坏死组织. 值得注意的是, 使用糜蛋白酶前应对伤口进行抗感染处理, 避免化学清创进一步加重感染.

4 参考文献

1 乔丽敏, 赵力群, 黄晓红. 美辛唑酮红古豆醇酯栓用于肛肠病术后疼痛的临床观察及护理. 护士进修杂志 2012; 27: 380-381

2 周军, 史仁杰. 肛肠病术后疼痛研究进展. 中国中医急症 2011; 20: 775-776

3 曾清泉, 胡志雄, 杨胜邦, 潘凯. 自制生肌膏对老年肛肠病患者术后伤口愈合和营养状态的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3651-3652

4 唐平, 毛红, 李薇, 赵强, 张晓华. 肛肠科术后中药熏洗止痛的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3224-3225

5 张万红, 杨立民. 肛肠病患者术前不良心理状态分析及护理. 河北医学 2011; 17: 413-414

6 闵春明, 冉小燕, 张树志. 双氯芬酸钠栓用于肛肠病术后无痛换药效果观察. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3954-3955

7 梁伟成, 陈祖彦, 向爱民, 杨吉水, 黄锦辉. 通便痔愈汤联合祛腐生肌膏对肛肠病术后创面的作用. 中国中西医结合外科杂志 2014; 34: 314-315

8 翁立平, 季利江. 多普勒超声引导下痔动脉结扎加悬吊术治疗痔病的临床研究. 中国现代手术学杂志 2011; 15: 431-434

9 朱军, 丁健华, 赵克, 张斌, 赵勇, 汤海燕, 赵玉涓. 吻合器痔上黏膜环切钉合术并发症分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1252-1255

10 冯六泉, 叶高峰, 宋伟平, 孙小超, 张莹. 中药洗剂对肛肠病术后感染的预防. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4347

11 Hu SH, Kuo CH, Chang CM, Liu YC, Chiang WD, Shieh CJ. Solvent selection and optimization of α-chymotrypsin-catalyzed synthesis of N-Ac-Phe-Tyr-NH2 using mixture design and response surface methodology. *Biotechnol Prog* 2012; 28: 1443-1449 [PMID: 22915508 DOI: 10.1002/btpr.1623]

12 Ghafourifar G, Fleitz A, Waldron KC. Development of glutaraldehyde-crosslinked chymotrypsin and an in situ immobilized enzyme microreactor with peptide mapping by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2013; 34: 1804-1811 [PMID: 23686566 DOI: 10.1002/elps.201200663]

13 董祥林, 耿中利, 高伟成, 赵阳, 秦涛, 乔星, 马娟, 马少林. 仓鼠深II度烧伤创面愈合过程中糜蛋白酶的表达. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 8681-8684

14 黎容清, 江岱琪, 韩忠秀, 唐忠敏. 糜蛋白酶联合丹参混合液外涂治疗放射性皮肤损伤的疗效评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 43-45

15 李品川, 张朝晖, 马静. 糜蛋白酶与红升丹在糖尿病足溃疡清创中的疗效比较. 天津医科大学学报 2013; 19: 328-330

名词解释

肽链内切酶: 包括胰蛋白酶和胃蛋白酶等, 具有水解肽链内部肽键的作用. 肽链内切酶中的胃蛋白酶能够在较短的时间内将由芳香族氨基酸的氨基或者其他氨基酸形成的肽键水解. 肽链内切酶中的胰蛋白酶能够将碱性氨基酸的羧基所形成的肽键水解.

同行评价

研究中阐述糜蛋白酶对肛肠术后伤口愈合和营养状态的临床疗效, 且对以后的治疗具有较好的指导作用. 同时, 立意新颖, 可行性强, 值得临床中推广.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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.i9.1530

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1530-1534
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.

2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价

王荣, 步玉萍

王荣, 步玉萍, 河北港口集团有限公司秦皇岛港口医院河东门诊部 河北省秦皇岛市 066000
王荣, 主管护师, 主要从事社区护理的研究.
作者贡献分布: 本文主要由王荣与步玉萍共同完成.
通讯作者: 王荣, 主管护师, 066000, 河北省秦皇岛市海港区河北大街东段158号, 河北港口集团有限公司秦皇岛港口医院河东门诊部. 546183847@qq.com
电话: 0315-3095778
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-02-05
接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-03-28

背景资料
我国糖尿病发病率高达10%. 大量调查报道指出, 2型糖尿病患者在药物(主要为胰岛素)治疗中效果不佳, 主要是由于患者相关知识薄弱、按计划控制血糖意识淡薄. 临床护理路径是一种新型护理模式, 通过实施每日标准护理计划达到合理整合医疗资源和提高护理质量等目的.

Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes

Rong Wang, Yu-Ping Bu

Rong Wang, Yu-Ping Bu, Hedong Clinic, Qinhuangdao Gangkou Hospital, Hebei Port Group Co., Ltd, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China
Correspondence to: Rong Wang, Nurse-in-Charge, Hedong Clinic, Qinhuangdao Gangkou Hospital, Hebei Port Group Co., Ltd, 158 Dongduan, Hebei Street, Haigang District, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China. 546183847@qq.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-02-05
Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-03-28

Abstract

AIM: To explore the application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes.

METHODS: One hundred and six patients with type 2 diabetes were randomly divided into either an experiment group (53 cases) or a control group (53 cases). The control group was cared by routine nursing mode during insulin injections, and the experiment group was cared using clinical nursing pathway. The hospital stay, hospitalization expense, blood glucose level, incidence of hypoglycemia, insulin related knowledge, mastery of injection skill, and nursing satisfaction were compared for the two groups.

RESULTS: The hospital stay and hospitalization expense for the experiment group were significantly lower than those for the control group (12.49 d ± 3.08 d *vs* 14.41 d ± 3.66 d, 11036.85 ± 3166.15 *vs* 14438.22 ± 4057.12, $P < 0.05$). The fasting blood glucose and blood sugar 2 h after meals for the experiment group were significantly lower than those for the control group (7.05 mmol/L ± 0.86 mmol/L *vs* 7.66 mmol/L ± 0.98 mmol/L, 9.36 mmol/L ± 1.34 mmol/L *vs* 10.48 mmol/L ± 1.59 mmol/L, $P < 0.05$). The rate of hypoglycemia for the experiment group was significantly lower than that for the control group (3.77% *vs* 15.09%, $P < 0.05$). The rates of awareness of insulin related knowledge and mastery of injection skill for the experiment group were significantly higher than those for the control group (90.57% *vs* 75.47%, 94.34% *vs* 81.13%, $P < 0.05$). The rate of satisfaction to nursing for the experiment group was significantly higher than that for the control group (96.23% *vs* 83.02%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The implementation of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes can help control blood

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

sugar, reduce hospital stay and hospitalization cost, increase the awareness of insulin related knowledge and the mastery of the injection skill, and increase the satisfaction to nursing.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Clinical nursing pathway; Type 2 diabetes; Insulin injection

Wang R, Bu YP. Application of clinical nursing pathway in insulin injection in patients with type 2 diabetes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1530-1534
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1530.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1530

摘要

目的: 探讨临床护理路径在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用效果.

方法: 按照随机数字表法将106例2型糖尿病患者均分为实验组和对照组, 每组53例, 住院期间对照组患者按照常规护理模式给予胰岛素注射护理, 实验组患者按照临床护理路径护理模式给予胰岛素注射护理, 比较两组患者住院时间、住院费用、入院时和出院时血糖水平、住院期间低血糖发生率、胰岛素相关知识、注射技术掌握情况以及护理满意度.

结果: 实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组(12.49 d±3.08 d *vs* 14.41 d±3.66 d、11036.85元±3166.15元 *vs* 14438.22元±4057.12元), 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于对照组(7.05 mmol/L±0.86 mmol/L *vs* 7.66 mmol/L±0.98 mmol/L、9.36 mmol/L±1.34 mmol/L *vs* 10.48 mmol/L±1.59 mmol/L), 差异均具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者住院期间低血糖发生率显著低于对照组(3.77% *vs* 15.09%), 差异具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组(90.57% *vs* 75.47%、94.34% *vs* 81.13%), 差异均具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者护理总满意度显著高于对照组(96.23% *vs* 83.02%), 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径能够有效提高患者血糖控制效果, 缩短住院时间、降低住院费用, 提高患者胰岛素相关知识和注射技术掌握度以及护理满意度, 临床应用价值较高.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 临床护理路径; 2型糖尿病; 胰岛素注射护理

核心提示: 本研究中实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 实验组患者出院时空腹血糖、餐后2 h血糖水平以及住院期间低血糖发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示临床护理路径能够有效提高护理效率, 优化医疗资源利用, 缩短患者住院时间, 降低住院费用, 提高血糖控制效果.

王荣, 步玉萍. 2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1530-1534
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1530.asp
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1530

研发前沿
临床实践调查显示多数患者对胰岛素注射方法等相关知识掌握度差, 导致治疗效果不甚理想.

0 引言

2型糖尿病临床发病率较高, 是严重困扰人类健康的世界性疾病, 我国糖尿病发病率高达10%. 大量调查报道指出, 2型糖尿病患者在药物(主要为胰岛素)治疗中效果不佳, 主要是由于患者相关知识薄弱、按计划控制血糖意识淡薄[1]. 临床护理路径是一种新型护理模式, 通过实施每日标准护理计划达到合理整合医疗资源和提高护理质量等目的. 秦皇岛港口医院河东门诊部在2型糖尿病胰岛素注射护理中采用临床护理路径, 很好地解决了上述问题, 有效提高了护理质量和患者血糖控制效果, 现将相关经验进行分析, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集秦皇岛港口医院河东门诊部2013-05/2014-05收治的106例2型糖尿病患者的临床资料. 所有患者均符合中华医学会糖尿病学分会发布的《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》[2]中2型糖尿病相关诊断标准, 遵医嘱进行胰岛素注射治疗且愿意独立配合进行研究. 排除合并心血管疾病者, 有肝肾功能疾病者, 注射部位已经红肿、硬结者, 对胰岛素过敏者, 有腹部手术史者以及有精神疾病

相关报道
传统的护理模式并无规范护理流程, 医护人员工作无目的性, 造成护理干预结果具有盲目性和不可测性.

表 1 两组患者平均住院时间及平均住院费用比较 (n = 53, mean ± SD)

分组	平均住院时间(d)	平均住院费用(元)
实验组	12.49±3.08[a]	11036.85±3166.15[a]
对照组	14.41±3.66	14438.22±4057.12

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

或交流障碍者. 按照随机数字表法将106例患者均分为实验组和对照组, 每组53例, 实验组男性33例, 女性20例, 年龄25-74岁, 平均年龄为50.26岁±10.17岁. 文化程度: 小学及以下7例, 中学30例, 大专及以上16例; 对照组男性患者35例, 女性18例, 年龄26-75岁, 平均年龄为52.06岁±9.97岁. 文化程度: 小学及以下8例, 中学28例, 大专及以上17例. 两组患者在性别、年龄、文化程度等临床资料上差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 常规护理模式: 对照组患者住院期间按照常规护理模式给予胰岛素注射护理, 包括多媒体健康知识宣教(内容包括糖尿病基本知识、饮食治疗知识、运动治疗知识、口服药物治疗知识、胰岛素治疗知识、胰岛素注射技巧等)、胰岛素注射临床指导以及并发症预防.

临床护理路径护理模式: 实验组患者住院期间按照临床护理路径护理模式给予胰岛素注射护理, 具体如下: (1)由科室主任牵头, 护士长、副主任医师等共同组成指导小组, 由主管护师、责任护士和护士等组成实施小组, 明确分工, 确保临床护理路径顺利实施; (2)参与临床护理路径实施的所有人员均需经临床护理路径培训, 包括临床护理路径概念、实施与记录方法、变异的记录与处理以及各项注意事项等[3]; (3)详细调查患者临床资料, 掌握患者社会背景、家庭情况、文化程度、病情、性格等, 拟定合理临床路径实施表, 确定护理路径实施周期; (4)定期评估患者胰岛素注射情况, 按照拟定好的临床护理路径实施护理干预(包括健康教育、胰岛素注射指导、并发症预防等)[4]; (5)医护人员注意记录临床护理路径实施过程中的变异情况, 总结分析后合理调整护理路径, 确保临床护理路径的人性化和可行性.

1.2.2 观察指标: 记录两组患者住院时间、住院费用、入院时和出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况, 并比较两组患者胰岛素相关知识、注射技术掌握情况以及护理满意度.

胰岛素相关知识掌握情况评价包括5项问题, 每项采用4分法计分, 完全掌握计3分, 基本掌握计2分, 不确定计1分, 完全未掌握计0分, 总分>10分者为优, 5-10分者为良, <5分者为差; 胰岛素注射技术掌握情况评价包括7项问题, 每项采用4分法计分, 完全掌握计3分, 基本掌握计2分, 不确定计1分, 完全未掌握计0分, 总分>14分者为优, 7-14分者为良, <7分者为差[5]. 优良率 = (优+良)/总病例数×100%.

护理满意度评价包括: 入院健康宣教、护士服务态度、护士沟通交流能力、护士专业技术技能、护士对病情了解度、住院期间知识讲解、解决问题能力、对责任病房的管理8项问题, 每项总分10分, 按照患者个人主观意愿进行评分, 总分>60分为满意, 40-60分为较满意, <40分为不满意[6]. 总满意度 = (满意+较满意)/总病例数×100%.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者平均住院时间及平均住院费用比较 实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者入院时、出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况比较 两组患者入院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 两组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于同组入院时, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者出院时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于对照组, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 实验组患者住院期间低血糖发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握情况比较 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

表 2　两组患者入院时、出院时血糖水平及住院期间低血糖发生情况比较 (n = 53)

分组	入院时(mmol/L)		出院时(mmol/L)		住院期间低血糖n(%)
	空腹血糖	餐后2 h血糖	空腹血糖	餐后2 h血糖	
实验组	11.34±3.92	16.35±4.33	7.05±0.86[ac]	9.36±1.34[ac]	2(3.77)[c]
对照组	11.42±3.94	16.64±4.65	7.66±0.98[a]	10.48±1.59[a]	8(15.09)

[a]P<0.05 *vs* 同组入院时; [c]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　两组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握情况比较 (n = 53)

分组	胰岛素相关知识掌握度				胰岛素注射技术掌握度			
	优	良	差	优良率n(%)	优	良	差	优良率n(%)
实验组	27	21	5	48(90.57)[a]	28	22	3	50(94.34)[a]
对照组	21	19	13	40(75.47)	24	19	10	43(81.13)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 4　两组患者护理满意度比较 (n = 53)

分组	满意(n)	较满意(n)	不满意(n)	总满意度n(%)
实验组	26	25	2	51(96.23)[a]
对照组	18	26	9	44(83.02)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

2.4 两组患者护理满意度比较 实验组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

随着国内居民生活水平提高和饮食结构改变, 糖尿病发病人数逐年升高, 尤其是近几年2型糖尿病发病率激增[7]. 目前临床治疗2型糖尿病主要通过饮食控制、运动、药物治疗、血糖监控以及健康教育, 俗称“五驾马车”. 其中胰岛素注射是常用药物治疗手段, 但临床实践调查显示多数患者对胰岛素注射方法等相关知识掌握度差, 导致治疗效果不甚理想[8]. 临床护理路径是近几年提出的新型护理模式, 主要指根据每日标准护理计划为一类特殊患者设定的住院护理模式, 具有合理整合医疗资源和提高护理质量等优点[9]. 临床护理路径由符合每位患者诊断结果的常规护理计划综合而成, 不仅能够指导护士有预见性地、主动地工作, 同时也增加了患者自我参与疾病护理的积极性[10]. 这种新型护理管理模式符合成本—效益规律, 具有个性化、时效性、协调性、有效性等临床优势[11].

传统的护理模式并无规范护理流程, 医护人员工作无目的性, 造成护理干预结果具有盲目性和不可测性[12]. 而临床护理路径模式下护士具有较高的主观能动性, 能够有依据、有目的的实施护理活动, 通过标准、规范、科学的护理路径实施能够优化护理程序, 规范护理服务操作, 提高护理质量[13]. 本研究中实验组患者平均住院时间及平均住院费用均显著低于对照组, 实验组患者出院时空腹血糖、餐后2 h血糖水平以及住院期间低血糖发生率均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 提示临床护理路径能够有效提高护理效率, 优化医疗资源利用, 缩短患者住院时间, 降低住院费用, 提高血糖控制效果. 同时临床护理路径的实施充分调动了患者参与胰岛素注射过程的积极性, 不仅满足了患者的知情权, 也加深了患者对胰岛素注射相关知识和技巧的印象[14]. 本研究结果显示, 实验组患者胰岛素相关知识及注射技术掌握优良率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 表明临床护理路径能够有效提高患者胰岛素相关知识及注射技术掌握度. 临床护理路径的实施不仅提高了护士的工作效率和积极性, 也增加了护士的责任感, 加强了护患间的交流, 减少了传统护理中的许多不必要失误, 提高了患者对医护人员工作的满意度[15]. 本研究中通过调查入

应用要点

临床护理路径由符合每位患者诊断结果的常规护理计划综合而成, 不仅能够指导护士有预见性地、主动地工作, 同时也增加了患者自我参与疾病护理的积极性.

同行评价
本研究内容实用, 语言流畅, 写作规范, 有一定的参考价值.

院健康宣教、护士服务态度、护士沟通交流能力、护士专业技术技能、护士对病情了解度、住院期间知识讲解、解决问题能力、对责任病房的管理8个方面的护理工作满意情况, 客观的评价了患者对医护人员工作的满意情况, 结果显示实验组患者护理总满意度显著高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 证实临床护理路径在提高护理质量和患者满意度方面有确切效果.

但是需要注意的是, 通过本院实施临床护理路径, 也发现了一些值得注意的问题: (1)国内医院对临床护理路径重视程度不够, 该模式普及范围小; (2)各医院实施的临床护理路径评估标准不一, 缺乏统一的质量控制规范[16]; (3)临床护理路径实施过程中部分医护人员持消极态度, 缺乏自主性. 这些问题需要在临床实践中逐步解决, 促进临床护理路径的普及应用.

总之, 在2型糖尿病胰岛素注射护理中应用临床护理路径能够有效提高患者血糖控制效果, 缩短住院时间、降低住院费用, 提高患者胰岛素相关知识和注射技术掌握度以及护理满意度, 临床应用价值较高.

4 参考文献

1 王玉玲. 临床护理路径应用管理的研究进展. 天津护理 2009; 17: 242-243
2 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
3 黄冬荷, 钟书凌, 练桂英. 2型糖尿病患者实施临床护理路径的效果观察. 护理学报 2011; 18: 40-42
4 黄星, 吴秋香. 临床护理路径在国内糖尿病健康教育中的应用. 护理管理杂志 2010; 10: 343-344
5 Campos C, Lajara R, Deluzio T. Usability and preference assessment of a new prefilled insulin pen versus vial and syringe in people with diabetes, physicians and nurses. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1837-1846 [PMID: 22873943 DOI: 10.1517/14656566.2012.713350]
6 Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients. *Diabetes Educ* 2009; 35: 799-809 [PMID: 19633151 DOI: 10.1177/0145721709340057]
7 许航燕, 斯海燕. 皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍治疗儿童2型糖尿病的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1479-1483
8 骆成林, 王少峰, 马春涛. 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4210-4213
9 刘纬华, 刘迎春, 张祁, 孙晓红. 临床护理路径研究现状与进展. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 41-42
10 夏伟珍. 临床护理路径在糖尿病胰岛素注射健康教育中的应用. 护理实践与研究 2011; 8: 137-139
11 汪香姣, 段永强, 余辉. 临床护理路径在初诊2型糖尿病患者健康教育中的应用. 护理学杂志 2010; 25: 87-88
12 王扣英, 丁美红, 史林凤. 临床护理路径在提高2型糖尿病病人自我管理能力中的应用. 全科护理 2011; 9: 284-286
13 孙丹丹, 江有琴, 陈艳. 临床护理路径在胰岛素注射患者健康教育中的应用. 海军医学杂志 2012; 33: 205-207
14 孙玲红, 孙琦, 龚有红, 王娟, 汤雁晓. 我国临床护理路径的研究现状. 护理管理杂志 2008; 8: 24-25, 28
15 曹晓斌. 临床路径在2型糖尿病胰岛素泵治疗护理中的效果评价. 河北医药 2012; 34: 2213-2214
16 凌玲. 临床护理路径在2型糖尿病患者中的应用. 护理实践与研究 2013; 10: 29-30

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

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.i9.1535

世界华人消化杂志 2015年3月28日; 23(9): 1535-1538
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.

病例报告 CASE REPORT

结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习

何 珏, 陈检娣

何珏, 赣南医学院病理学教研室 江西省赣州市 341000
陈检娣, 安远县人民医院病理科 江西省安远县 342100
何珏, 副教授, 主要从事肿瘤病理的研究
作者贡献分布: 本文由何珏立意、设计思路、完成撰写, 何珏与陈检娣共同收集病例及图片资料、查阅文献.
通讯作者: 何珏, 副教授, 341000, 江西省赣州市章贡区医学院路1号, 赣南医学院病理学教研室. ganyihejue@163.com
电话: 0797-8269772
收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-02-01
接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-28

Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review

Jue He, Jian-Di Chen

Jue He, Department of Pathology, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China
Jian-Di Chen, Department of Pathology, People's Hospital of Anyuan County, Anyuan 342100, Jiangxi Province, China
Correspondence to: Jue He, Associate Professor, Department of Pathology, Gannan Medical University, 1 Yixueyuan Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. ganyihejue@163.com
Received: 2015-01-20 Revised: 2015-02-01
Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-28

Abstract

Myxofibrosarcoma is a rare malignant soft-tissue tumor with unique clinical and pathological characteristics. Myxofibrosarcoma occurring in the colon with polypoid growth is even rarer. A 55-year-old female patient presented with abdominal pain and hematochezia for a week. She underwent an electronic colonoscopic examination, which revealed a polypoid lump in the ascending colon. She then underwent partial colectomy, and postoperative pathological diagnosis suggested polypoid myxofibrosarcoma of the colon (grade 1).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon; Immunohistochemistry; Clinicopathology; Myxofibrosarcoma

He J, Chen JD. Polypoid myxofibrosarcoma of the colon: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(9): 1535-1538 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1535.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1535

摘要

黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)是少见的软组织恶性肿瘤, 有其独特的临床病理特征; 发生于结肠并呈息肉状生长者罕见. 本例患者女性, 55岁, 因腹痛伴便血1 wk就诊, 电子肠镜检查见升结肠息肉样肿块入院, 外科行部分结肠切除术. 术后病理诊断: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(1级). 本例报告丰富完善了MFS的理论体系, 对该肿瘤的临床诊治会产生积极的影响.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 结肠; 免疫组织化学; 临床病理; 黏液纤维肉瘤

核心提示: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(colon polypoid myxofibrosarcoma)是罕见的软组织恶性肿瘤, 本文报告1例并结合相关文献进行综合分析, 丰富了黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)的理论体系, 对MFS的诊治将产生积极的影响.

背景资料
黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS), 最早出现于1970年, 目前用于描述黏液样纤维母/肌纤维母细胞的一类恶性肿瘤, 包括低-高级别的一组病变, 多发生于躯干和四肢的表浅软组织, 空腔脏器罕见.

同行评议者
顾国利, 副主任医师, 空军总医院普通外科

研发前沿
MFS首选手术治疗, 低级别MFS完整扩大切除, 高级别MFS在完整扩大切除的基础上辅以放化疗及生物免疫治疗; 以准确的病理诊断指导临床治疗是目前MFS领域的研究重点, 涉及的手段涵盖影像学、病理学、分子遗传学等专业学科.

何珏, 陈检娣. 结肠息肉状黏液纤维肉瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1535-1538 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1535.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1535

0 引言

黏液纤维肉瘤(myxofibrosarcoma, MFS)是一种少见的软组织恶性肿瘤, 以黏液样基质和梭形细胞增殖为特征[1], 好发于老年人四肢及躯干, 发生于腹腔脏器者罕见. 赣南医学院第一附属医院胃肠外科2013-12成功诊治1例发生于升结肠呈息肉状外观的MFS, 现对其临床病理特征及免疫组织化学标记予以总结, 并复习相关文献进行报告, 以提高对该肿瘤的诊治水平.

1 病例报告

患者女性, 55岁, 因下腹痛伴便血1 wk就诊, 电子肠镜检查提示: 升结肠黏膜充血, 近肝曲见大小约3.0 cm×2.5 cm息肉样带蒂肿物、外观略不规整(图1); 内镜诊断: (1)结肠息肉; (2)结肠癌? 病理活检考虑间叶源性肿瘤. 因肠镜活检组织未能明确诊断, 疑为恶性肿瘤, 无内镜下行圈套灼切指征, 未在肠镜下圈套灼除, 遂入院住胃肠外科求治; 经术前常规检查于2013-12-20上午8: 30在硬膜外麻醉下行部分结肠及肿瘤切除术. 本病例的选取符合伦理道德规范, 并经患者知情同意.

患者术中见结肠肠管1段, 在升结肠距回盲部2.5 cm处见息肉样肿物1个, 大小3.0 cm×2.5 cm×1.5 cm, 蒂长1.2 cm、直径0.8 cm, 表面被覆结肠黏膜灰红色伴糜烂; 肿瘤切面呈结节状、半透明胶冻样, 与周围组织分界不清; 肠壁见直径0.2-0.3 cm淋巴结4枚. 术后标本经40 g/L中性甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、4 μm切片、HE染色, 光学显微镜观察; 并采用Polink-2HRP染色系统(PV9000二步法)进行免疫组织化学标记, 不同的抗体定位于细胞的不同部位, 阳性判断参照国际通行标准, 通过染色范围和强度评价肿瘤组织标记效果[2]; 病理诊断依据第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)软组织肿瘤分类规范[3], TNM分期依据JACC第7版标准[4]; 经2名以上高年资病理医生共同阅片、专家会诊.

镜下形态: 肿瘤边界不清, 呈多结节状浸润性生长, 破坏结肠黏膜层(图2A); 大多区域肿瘤细胞稀少, 呈梭形或星芒状、异型性不明显, 核分裂少见; 少数致密区域肿瘤细胞呈圆形、卵圆形, 单核或多核, 染色质深染, 有异型, 可见脂母样细胞(图2B); 肿瘤间质疏松水肿、富含黏液及薄壁分枝状小血管, 散在多量炎细胞, 瘤组织内未见出血坏死. 免疫组织化学标记: Vimentin(+)(图2C)、SMA局灶(+)、CD34部分(+), CK、DOG-1、CD117、S100、Desmin均(-), Ki-67(+)约4%. 病理诊断: 结肠息肉状黏液纤维肉瘤(colon polypoid myxofibrosarcoma, CPMFS), FNCLCC分级: 1级, TNM分期: T1aN0M0期; 肠壁淋巴结(×4)反应性增生. 患者术后未进行放化疗及免疫治疗, 随访13 mo, 健康状况良好, 肠管未见肿瘤复发, 肠外未见转移. 此病例罕见, 截止2015年PubMed数据库和中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-text Database, CJFD)未见报道.

2 讨论

2.1 MFS概要 MFS, ICD-O编码: 8840/3; 最早出现于1970年, 用来描述表浅软组织的低级别恶性肿瘤; 目前用于描述黏液样纤维/肌纤维母细胞恶性肿瘤, 包括低级别-高级别的一组病变, 同义词: 纤维肉瘤黏液亚型、黏液性恶性纤维组织细胞瘤(mucinous malignant fibrous histiocytoma, MMFH)[3]. MFS多发生于老年人群, 男性略多于女性; 本例为55岁女性患者, 发病年龄与文献基本一致.

MFS多发生于躯干和四肢, 以下肢多见; 可以罕见的发生于内脏器官, 比如心脏、肺、膀胱、胆囊、附睾[5]等器官. 检索2015年以前PubMed和CJFD数据库, MFS发生于结肠者单独或文内均未见报道.

MFS的诊断与鉴别诊断需病理形态结合免疫组织化学表型加以分析, 形态学指标包括: (1)丰富的黏液背景; (2)肿瘤细胞以梭形、星形细胞为主, 显示纤维/肌纤维母细胞的免疫组织化学特征, Vimentin(+)、灶性SMA(+)、部分病例CD34(+); (3)肿瘤细胞的异型性; (4)浸润性边界. 诊断结肠MFS时, 首先需排除其他部位肿瘤转移, 本例患者躯干、四肢等部位均未见MFS发生; 其次需与含有黏液的其他软组织梭形细胞肿瘤鉴别, 如低度恶性纤维黏液肉瘤、黏液性平滑肌瘤、黏液性神经鞘瘤、黏

相关报道
Erdogan等人研究证实影像学PET/CT等检查对MFS的早期发现有一定的价值, Look等资料显示, 术前明确诊断, 术中完整并扩大切除, 对治疗具有非常重要的意义.

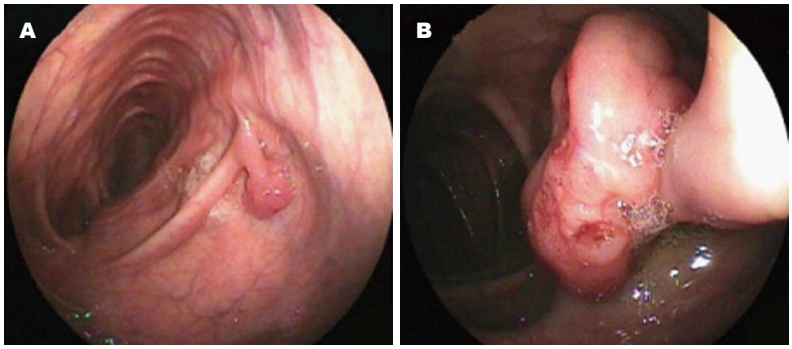


图 1 电子肠镜观察. A: 升结肠肿块, 呈带蒂息肉状; B: 肿块形态略不规则, 被覆肠黏膜表面糜烂.

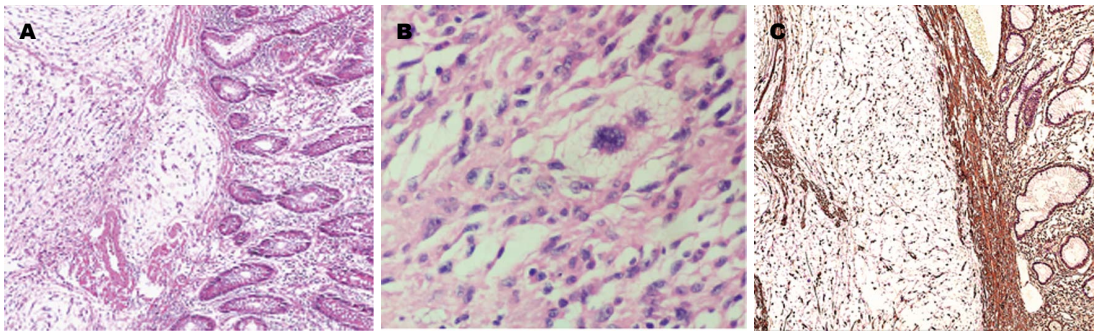


图 2 CPMFS1级组织病理学特征. A: 瘤组织内见较多黏液, 细胞稀疏, 表面被覆结肠黏膜(HE×200); B: 瘤内脂母样细胞, 胞质呈空泡样, 核型特异, 染色质浓集(HE×200); C: 瘤细胞及间质弥漫性Vimentin(+)(PV9000二步法×200).

液性脂肪肉瘤、胃肠道间质瘤等.

MFS发生原因与许多恶性肿瘤一样, 目前尚不清楚; 其分子遗传学特征较为复杂, 高通量的基因检测可帮助诊断[6]; 经长期的临床验证, 影像学PET/CT等检查对MFS的早期发现有一定的价值[7]; MFS呈浸润性生长, 容易复发, 首选治疗方法为手术切除; 有资料显示, 术前明确诊断, 术中完整并扩大切除, 对治疗具有非常重要的意义[8]. 有研究认为免疫组织化学CD34阳性表达对预后有提示作用[9], 相关影响因素尚需更多的资料积累.

2.2 本例MFS的病理学特点 本例肿瘤外观息肉状, 切面呈多结节状浸润. 镜下富含黏液样基质, 瘤细胞疏密不均, 多呈梭形或星状, 少数呈圆形、卵圆形, 可见脂母样细胞, 轻度异型性, 核分裂少见. 间质疏松水肿、见多量薄壁分枝状小血管, 部分区域小血管呈特征性的曲线形; 肿瘤细胞免疫组织化学标记Vimentin(+)、灶性SMA(+)、灶性CD34(+), DOG-1、CD117、S100、Desmin均(-), 显示纤维/肌纤维母细胞的免疫组织化学特征, 可以排除间质瘤、神经源性和脂肪源性肿瘤; 肿瘤细胞轻度异型、Ki-67(+)约4%呈低表达, 未见出血、坏死, 显示肿瘤为低级别.

2.3 本例报告对临床的指导意义 本例肿瘤位于结肠黏膜下层和固有层的深部, 其表面被覆黏膜大多良好, 部分区域糜烂; 由于肠镜活检时取材表浅, 取到的肿瘤组织较少, 黏膜下仅见少许疏松水肿的黏液样基质、薄壁小血管及纤维组织, 容易误诊为息肉、肉芽组织或炎性纤维组织增生等. 本例肠镜活检未能明确诊断, 疑恶性肿瘤, 无肠镜下行圈套灼切指征, 后在硬膜外麻醉下行肿瘤区域部分结肠切除手术, 术后病理诊断: CPMFS, 侵及黏膜, FNCLCC分级: 1级, TNM分期T1aN0M0.

总之, MFS是一种少见的软组织恶性肿瘤, 发生于结肠并呈息肉状生长者罕见, 本例CPMFS为低级别恶性肿瘤, 既要避免诊断为炎性息肉、炎性假瘤等非肿瘤性病变, 又要避免过度诊断为恶性间质瘤、纤维肉瘤、未分化肉瘤等高级别恶性肿瘤; 本病例的报告丰富完善了MFS的理论体系, 掌握其临床病理特征、深化认识, 对临床减少误诊, 选择妥当的治疗方法将会产生积极的影响.

志谢: 本病例承蒙病理专家江苏省人民医院范

创新盘点
CPMSF为罕见病例, 检索2015年以前PubMed数据库和中国期刊全文数据库(Chinese Journal Full-text Database, CJFD)未见报道.

应用要点
本病例的报告丰富完善了MFS的理论体系, 掌握其临床病理特征、深化认识, 对临床减少误诊、选择妥当的治疗方法有重要的指导意义.

同行评价
本文内容较充分, 对临床诊治具有一定的指导意义.

钦和教授会诊, 特表谢意.

3 参考文献

1 Kikuta K, Kubota D, Yoshida A, Suzuki Y, Morioka H, Toyama Y, Kobayashi E, Nakatani F, Chuuman H, Kawai A. An analysis of factors related to recurrence of myxofibrosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 1093-1104 [PMID: 23969617 DOI: 10.1093/jjco/hyt119]

2 David J D. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 4th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014: 3-18

3 Fletcher C D M, Bridge J A, Hogendoorn P C W, Mertens F.WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone . 4th ed. Lyon: IARC, 2013: 93-94

4 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz A G, Greene F L. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer Verlag, 2010: 291-298

5 Baspinar S, Kapucuoglu N, Akdeniz R, Oksay T, Guzel A, Kocer M. Paratesticular myxofibrosarcoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 503-504 [PMID: 25118763 DOI: 10.4103/0377-4929.138805]

6 Goldblum J R, Folpe A L,Weiss Sharon W. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014: 318-324

7 Erdoğan EB, Asa S, Aksoy SY, Ozhan M, Halac M. Appearance of recurrent cardiac myxofibrosarcoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 559-560 [PMID: 24662649 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000420]

8 Look Hong NJ, Hornicek FJ, Raskin KA, Yoon SS, Szymonifka J, Yeap B, Chen YL, DeLaney TF, Nielsen GP, Mullen JT. Prognostic factors and outcomes of patients with myxofibrosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 80-86 [PMID: 22890594 DOI: 10.1245/s10434-012-2572-3]

9 Smith SC, Poznanski AA, Fullen DR, Ma L, McHugh JB, Lucas DR, Patel RM. CD34-positive superficial myxofibrosarcoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 639-645 [PMID: 23600956 DOI: 10.1111/cup.12158]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

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3月28日; 23(9): 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.

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(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493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 , *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: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写P, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 潘伯荣等[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》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3月28日; 23(9): 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

2015-03-18/21
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3月28日; 23(9): 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

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

陈海龙 教授
辽宁省大连市 大连医科大学附属第一医院院办

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

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三科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

戴菲 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁焕娟 副主任护师
青岛市市立医院消化内一科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

高润平 教授
吉林大学第一医院肝胆胰内科

管世鹤 教授
安徽医科大学第二附属医院

赫玲玲 主任护师
哈尔滨医科大学附属第五医院护理部

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化一科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

李勇 教授
上海中医药大学附属市中医医院消化科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘永宁 副主任护师
辽宁大连医科大学附属一院护理部

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王忠裕 教授
大连医科大学附属第一医院普通外科二科

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

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

张琳琳 副教授
哈尔滨医科大学大庆分校护理学院

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

智绪亭 教授
山东大学齐鲁医院普外科

钟良 主任医师
上海复旦大学附属华山医院

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3月28日; 23(9): 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.