

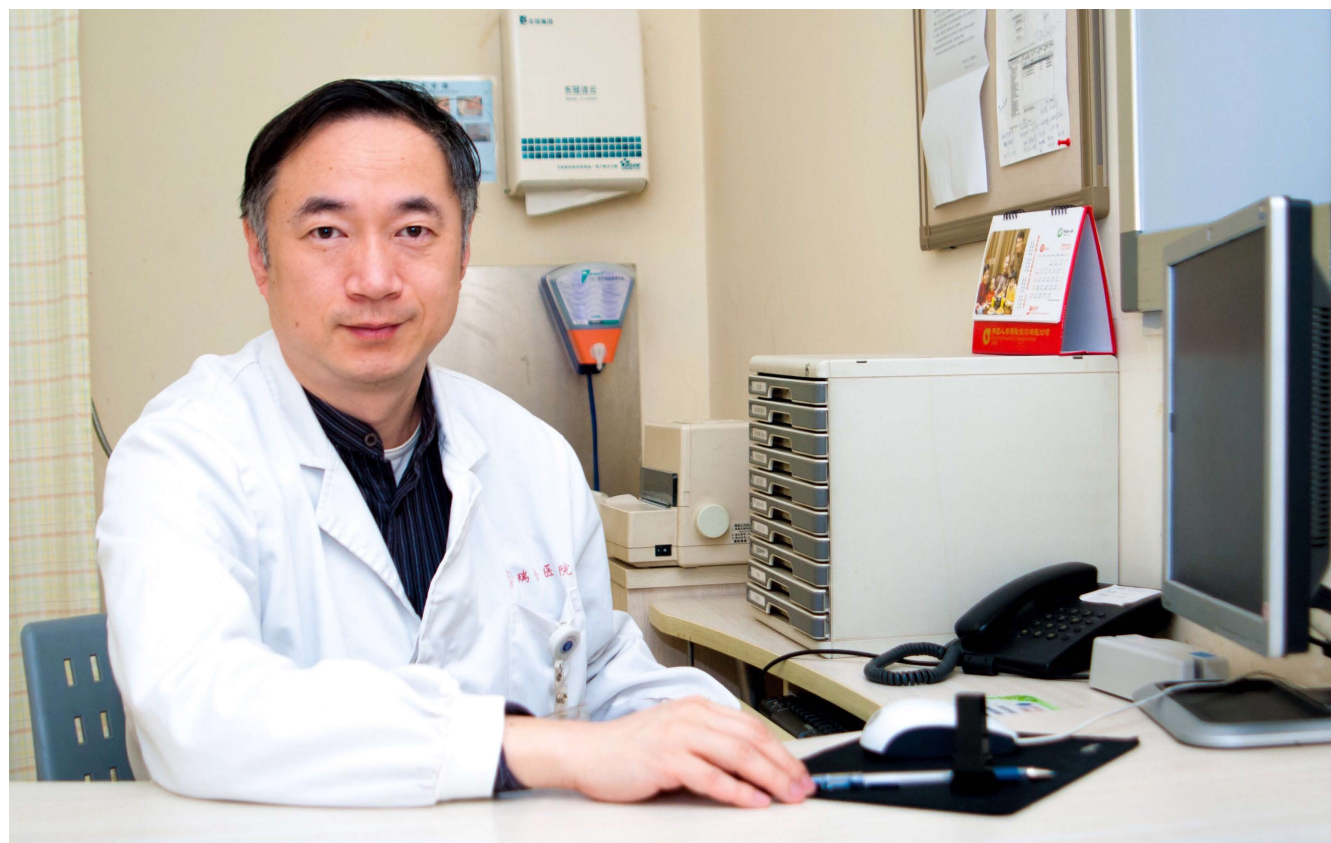
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 6 月 28 日 第 23 卷 第 18 期 (Volume 23 Number 18)



18/2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一份同行评议性的旬刊，是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》和《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》的英文摘要被《Chemical Abstracts》，《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学

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

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰焯教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
吕农华教授

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

消化外科学
白松主任医师

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

兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
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
王刚研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈茂伟教授
丁惠国教授
范学工教授
高润平教授
高泽立副教授
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
靳雪源主任医师
兰英华副教授
林潮双主任医师
刘纯杰研究员
刘正稳教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
彭亮副主任医师
钱林学主任医师
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
宣世英教授

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

李家平教授
刘杰民副主任医师
茅爱武教授
孙明军教授
万军教授
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

曾柱教授
陈敬贤教授
崔莲花教授
邓安梅教授
邓庆副研究员
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
郭俊明教授
郭长江研究员
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师

田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

消化病理学

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

消化护理学

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

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

目次

2015年6月28日 第23卷 第18期 (总第494期)

述评

- 2843 胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展
倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲
- 2854 胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展
任玉萍, 熊艳, 刘小彭, 白爱平

基础研究

- 2860 重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子 α 含量的影响
刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张磊, 马岚青
- 2868 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响
王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红
- 2874 舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响
李兰兰, 陈森, 韩雪萍

临床研究

- 2880 幽门螺杆菌GGT基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位
唐炜, 尹江涛, 张允历
- 2886 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素
周佳, 杨晋辉
- 2894 Hedgehog信号通路基因Shh、Ptc1、Smo及Gli1在胰腺癌中的表达及意义
依马木买买提江·阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军
- 2901 贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征
蔡廷娜, 潘科, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 陈峥宏

文献综述

- 2907 肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展
梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚
- 2913 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展
柏建安, 胡有力, 汤琪云
- 2920 瘦素与胃肠功能的维护
方辉, 陈强谱
- 2928 隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施
黄亚, 李宾, 梁铁军
- 2936 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状
金静怡, 张振玉

研究快报

- 2942 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响
唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘
- 2947 基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效
叶玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之奎

临床经验

- 2953 内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较
吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓
- 2957 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果
周宁, 王薇, 唐勇
- 2961 泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响
沈效军
- 2966 自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响
刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清
- 2970 内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例
乔刚, 秦鸣放, 张莉
- 2975 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素
张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平
- 2981 抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用
柯海燕, 钱颖
- 2985 适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响
高建国, 于森, 姜海军, 杜建青
- 2989 经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响
龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张轶, 张锡鹏, 赵岳
- 2996 2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系
谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清

病例报告

- 3001 腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例
刘梅, 吴会超, 李倩

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

- 2853 《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
2879 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊
2900 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版)
2935 《世界华人消化杂志》正文要求
2952 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2960 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
2980 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2984 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2995 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所。主要从事胃癌早期分子诊断和实体瘤腹膜播散的机制研究及腹腔内温热灌注疗法的设备研发与临床研究。1997年毕业于上海第二医科大学临床医学七年制, 获医学硕士学位。2001年获上海第二医科大学外科学博士学位。2006年获上海交通大学医学院“百人计划”资助, 赴日本静冈县立癌症中心胃与腹膜播散科任访问学者。2008年遴选为上海交通大学医学院硕士生导师, 获国家自然科学基金项目“胃癌患者血清糖蛋白标志物的筛选与鉴定”和上海交通大学医工交叉专项课题“术中腹腔内温热化治疗疗仪的研制”, 并在后者孵育基础上, 进一步获得2011年上海市科委生物医药重点课题“实体瘤腹膜播散腹腔温热灌注治疗方法与设备研究”。2013年任上海市伤骨科研究所副所长。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 韦元涛; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2015-06-28

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, 分别位居内科学领域52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

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

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 18 June 28, 2015

EDITORIAL

- 2843 State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer

Ni ZT, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG

- 2854 Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases

Ren YP, Xiong Y, Liu XP, Bai AP

BASIC RESEARCH

- 2860 Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor- α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis

Liu XF, Cheng GX, Yuan YP, Zhang AM, Luo J, Liu SG, Chen JQ, Dong XQ, Zhang L, Ma LQ

- 2868 Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation

Wang HF, Zhu ZF, Gao Y, Huang MH

- 2874 Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats

Li LL, Chen M, Han XP

CLINICAL RESEARCH

- 2880 Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori* GGT gene in SGC-7901 cells

Tang W, Yin JT, Zhang YL

- 2886 Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Zhou J, Yang JH

- 2894 Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer

Yimamumaimaitijiang•Abula, Li DW, Yi C, Li HJ

- 2901 Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture

Qi TN, Pan K, Wang F, Wei G, Jiang Y, Zhang RH, Zheng J, Zhang DD, Chen ZH

REVIEW

- 2907 Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances

Mei Y, Peng CJ, Li WN, Li XX, Xie WT, Shu DJ, Zhang JG

- 2913 Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms

Bai JA, Hu YL, Tang QY

- 2920 Leptin and maintenance of gastrointestinal function

Fang H, Chen QP

- 2928 Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications

Huang Y, Li B, Liang TJ

- 2936 Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China
Jin JY, Zhang ZY

RAPID COMMUNICATION

- 2942 Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease
Tang B, Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Deng BX
- 2947 Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model
Ye L, Ke MH, Chen LW, Niu SS, Zheng MX, Zhang ZX

CLINICAL PRACTICE

- 2953 Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients
Wu WM, Nie J, Zhang L, Wu X, Wu X
- 2957 Clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer
Zhou N, Wang W, Tang Y
- 2961 Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B
Shen XJ
- 2966 Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion
Liu ZX, Liu HL, Hu Y, Wu Q
- 2970 Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones
Qiao G, Qin MF, Zhang L
- 2975 Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors
Zhang YH, Chen Y, Liu ZL, Zhang YP
- 2981 Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia
Ke HY, Qian Y
- 2985 Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction
Gao JG, Yu M, Jiang HJ, Du JQ
- 2989 Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation
Gong BY, Ma HM, Zang XY, Zhang Y, Zhang XP, Zhao Y
- 2996 Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes
Xie YL, Xiao DM, Zhang YW, Yuan TP, Su XQ

CASE REPORT

- 3001 A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension
Liu M, Wu HC, Li Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 18 June 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*, Qiu-Meng Yang, Associate Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 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: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市 200025

杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠恶性肿瘤综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及倪震天共同完成; 本论文撰写于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下由倪震天完成。

通讯作者: 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所。1228562411@qq.com

电话: 021-64370045

收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-17

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Qiu-Meng Yang, Associate Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com

Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-17

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors and presents a very high mortality. The main reason for this situation is metastasis after curative resection, with the most common type being peritoneal metastasis,

which accounts for more than 50% of all cases. Once peritoneal carcinomatosis (PC) happens, the pathological stage is stage IV and there is a grim prognosis. Accordingly, early effective prevention and treatment of PC have extremely important clinical significance for the improvement of the prognosis of patients with gastric cancer. This article describes the pathogenesis, clinical diagnosis using serum biomarkers and image examinations, as well as multimodality treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy (NIPS), cytoreductive surgery + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC), early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC), extensive intraoperative peritoneal lavage (EIPL), molecular targeting therapy, and usage of drug delivery systems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal chemotherapy

Ni ZT, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2843-2853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2843>

摘要

胃癌是我国最常见且高病死率的恶性肿瘤之一。造成其病死率高的原因主要是胃癌转移, 其中腹膜转移是胃癌最常见转移方式, 占50%以上。胃癌一旦出现腹膜转移则临床病理已属IV期, 提示预后极差。因而, 胃癌腹膜

背景资料

胃癌是全球致死率第二高的恶性肿瘤, 而胃癌发生腹膜转移复发是导致死亡的最重要原因之一。尽管胃癌治疗在近30年取得飞速发展, 而一旦出现腹膜转移则临床病理已属IV期, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 5年生存率仍低于5%。因此如何早期诊断并做有效治疗腹膜转移对胃癌患者预后的改善有着极重要的临床价值。

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研发前沿

借助各种生物学标志物、放射影像学及腹腔镜探查等手段早期发现并诊断腹膜转移。但在保证治疗安全性的情况下如何将这治疗手段有效的结合亟待更多临床试验提供依据及指导。

转移的早期预防及发生转移后的有效治疗对胃癌患者预后改善有着极其重要的临床价值。本文阐述关于胃癌伴腹膜转移的形成机制、生物标志物及影像学诊断方法以及包括新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的多种治疗方式的临床研究新进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 腹膜转移; 腹腔内化疗

核心提示: 胃癌腹膜转移作为胃癌最常见复发转移方式是最终导致患者死亡的主要原因, 目前通过生物标志物诊断、放射影像学检测、腹腔镜探查及腹腔游离癌细胞检测大大提高了腹膜转移的早期诊断率。新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统的运用已使得部分患者从中获益, 将降低了腹膜复发率并延长了生存期。

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2843-2853
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2843>

0 引言

近年一些流行病学研究表明胃癌的发病率有所下降, 但其依旧是全球最常见且致死率位居第二的恶性肿瘤^[1]。由于D2胃癌根治术已逐渐成为临床标准术式, 胃癌术后的淋巴结复发已被较好控制。目前最常见复发方式为腹膜转移, 比例超过50%, 胃癌腹膜转移患者生活质量较差且生存期短, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 即使切除原发肿瘤也仅能将中位生存期提高

至9-10 mo^[2]。因此如何早期诊断并行有效治疗腹膜转移成为研究热点。借助影像学技术、分子生物标志物及腹腔镜探查技术腹膜转移的早期诊断率得到了显著提高, 而随着腹腔内治疗、分子靶向药物及新型药物输送系统的飞速发展, 胃癌腹膜转移的综合治疗也日趋成熟。

1 胃癌腹膜转移形成机制进展

胃癌腹膜转移形成的机制目前仍未完全阐明, 目前为大家所广泛接受的理论为“种子-土壤”学说。“种子”即自侵犯至浆膜外的肿瘤脱落及术中经淋巴管道及血管溢至腹腔的肿瘤细胞。“土壤”为腹膜及手术后裸露的间皮下组织。肿瘤细胞自原发灶脱落后, 移动并黏附至腹膜进而侵袭至间皮下组织, 随着新生血管形成完成种植^[3]。近年胃癌腹膜转移的研究深入到分子生物层面, 其形成机制亦有了新的进展。Li等^[4]发现促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphate of regenerating liver-3, PRL-3)的高表达与胃癌腹膜转移形成有着直接关系, 内源性miR-495的调低在胃癌腹膜转移PRL-3过表达中起着重要作用。miR-495能抑制肿瘤细胞迁移与侵袭是PRL-3癌基因的靶向抑制物, 他们通过DNA转甲基酶抑制剂[5-氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dc)]降低了miR-495甲基化水平进而导致PRL-3的表达水平下降最终抑制了胃癌肿瘤细胞的转移侵袭。此研究结果为胃癌腹膜转移的预防与治疗提供了新的思路与指导。Tang等^[5]报道的一项研究发现间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)的表达及Cx43介导的间隙连接细胞间通讯(gap-junctional intercellular communication, GJIC)与胃癌腹膜转移有着密切关系, 胃癌肿瘤细胞与间皮细胞间异型细胞GJIC的抑制能有效减少肿瘤细胞的转移播散。胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾, 通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一。希望这些研究能带来更多安全而有效的治疗药物使患者从中获益。

2 胃癌腹膜转移的诊断

2.1 生物标志物诊断

2.1.1 肿瘤标志物检测: 在众多肿瘤标志物中, 尚未出现一种国内外公认能准确诊断胃癌腹

膜转移的标志物. 有研究报告了一些有意义的结果, 但都由于缺乏多中心大样本的临床试验而至今未能正在应用于临床. 目前糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)在预测胃癌腹膜转移方面的价值逐渐为大家所认识, 瑞金医院曾报道一项单中心大宗病例研究^[6], 入组共1348例胃癌患者, 检测术前血清CA125、CA19-9、CA72-4及CEA, 将结果与术后病理结果对比, 使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)分析, 发现术前预测胃癌腹膜转移血清CA125有着最高ROC曲线下面积为0.85(CA19-9、CA72-4及CEA分别为0.61、0.71及0.43), 表明CA125预测准确率最高. 若将35 U/mL作为CA125临界值, 其预测胃癌腹膜转移的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为43.6%(41/94)、96.5%(1210/1254)、48.2%(41/85)、95.8%(1210/1263)及92.8%(1215/1348). CA125预测胃癌腹膜转移有着较高的临床应用前景. Emoto等^[7]也报道过类似的研究, 共入组102例胃癌伴腹膜转移患者, 检测其CEA、CA19-9、CA125及CA72-4水平, 胃癌腹膜转移的诊断灵敏度分别为19%、36%、46%、45%, CA125敏感度最高. 同时他们发现CA125检测值的高低与腹膜转移程度呈正相关. 其他的一些血清肿瘤标志物如CEA、CA72-4虽然也有文献报道其和胃癌腹膜转移的相关性, 但特异性和敏感性都不及CA125. CA125能有效预测胃癌腹膜转移, 临床值得推广应用.

2.1.2 基质金属蛋白酶: 细胞间黏附力的降低以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是肿瘤细胞侵袭转移最终造成复发的主要机制. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)使一种锌依赖内源性蛋白酶, 能降解ECM. MMP-9是MMPs中数目最大的一种类型, 过去的一些研究发现MMP-9能够降解ECM的主要组成部分包括IV、V型胶原和明胶等^[8]. 因而MMP-9和肿瘤的侵袭和转移有着密切的关系. Chen等^[9]报告的一项研究, 共收集了45例胃癌黏膜组织及10例正常胃黏膜组织, 组织中MMP-9含量通过RT-PCR、免疫组织化学和HE染色测定, 组织所属患者术前血清样品中MMP-9的含量则通过酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定. 结果显

示胃癌组织中的MMP-9表达率明显高于正常组织(86.67% vs 10.00%), 且MMP-9蛋白表达水平和肿瘤侵袭深度存在正相关($P<0.05$). 术前血清中MMP-9蛋白表达水平和肿瘤转移程度及淋巴结转移存在正相关($P<0.01$). MMPs中其他的种类如MMP-2、MMP-7等也在一些研究中被证实与胃癌浸润、淋巴转移等明显相关^[10]. 但MMPs转化到临床应用, 仍需进一步研究.

2.1.3 血管生成相关因子: 与胃癌腹膜转移相关的血管生成相关因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子受体等. VEGF是一种多功能细胞因子, 能促进新生血管形成并增加毛细血管通透性, 因此与胃癌腹膜转移的形成并引起恶性腹水有关^[11]. Fushida等^[12]收集了40例胃癌伴腹膜转移患者原发灶及腹膜转移灶的组织学标本以及其中35例伴腹水患者的腹水标本. 结果发现, 70%腹膜转移样本中VEGF表达, 大量腹水组(腹水水平高于盆腔, 15例)腹水VEGF水平明显高于少量腹水组(腹水水平低于盆腔, 20例)($P<0.001$), 因而腹水VEGF水平可作为胃癌腹膜转移的一项预测指标. 趋化因子的主要作用是趋化细胞的迁移, 趋化因子受体如CXCR1、CXCR2等在肿瘤细胞的转移中起到重要作用. 姜磊^[13]报告一项研究, 入组137例胃癌患者, 其中37例伴腹膜转移. 通过免疫组织化学法发现CXCR1及CXCR2在胃癌腹膜转移组中表达明显高于无腹膜转移组($P<0.05$), CXCR2在腹膜转移与无腹膜转移的原发灶间差异有统计学意义($P<0.05$). 趋化因子存在早期诊断胃癌腹膜转移的潜力.

2.1.4 黏附分子: 黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)是众多介导细胞间或细胞与ECM间相互接触和结合分子的统称, 多种黏附分子参与肿瘤腹膜转移的形成. 其中E-钙黏素、整合素及CD44H在胃癌腹膜转移中发挥重要作用. Hiraki等^[14]纳入80例胃癌患者, 根据肿瘤进展程度将其分为A组: 局限于肌层组、B组: 侵犯肌层外组及C组: 腹膜转移组, 收集其腹水, 检测E-钙黏素表达率, 结果显示腹膜转移组表达率(50%)高于另外两组(A组: 20%, B组: 45%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 这提示了E-钙黏素作为临床上预测胃癌腹膜转移标志物的可行性. Fukuda等^[15]从胃癌腹膜转移灶中分离出胃癌肿瘤细胞, 检测其整合素表达, 发现 $\alpha1\beta1$

■ 相关报道

Yonemura对于胃癌腹膜转移建立了最为综合的治疗方案, 联合了新辅助腹腔内与全身联合化疗, 肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗及术后早期腹腔内化疗, 但其疗效及安全性亟待进一步临床试验研究评估. Heiss等报道了腹腔内使用靶向药物治疗胃癌腹膜转移的研究, 得出结论卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间. Wong等收集经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 有效提高腹膜转移诊断的准确性并避免晚期患者接受不必要的剖腹手术.

■ 创新盘点

该文章于分子水平上介绍了胃癌腹膜转移形成的新进展, 较为系统全面地从生物学标志物、放射影像学检查及腹腔镜探查联合腹腔游离癌细胞检测3个方面介绍了腹膜转移的诊断方式。除了一些目前常见腹腔内治疗方式外, 本文还介绍了联合分子靶向药物的治疗以及新型药物输送系统的运用的治疗研究进展。

整合素在腹膜转移肿瘤细胞中表达率最高, 同时抗 $\alpha 1$ 整合素抗体能有效抑制细胞黏附, 表明整合素与胃癌腹膜转移明显相关。其他的一些黏附分子如CD44H也参与腹膜转移形成的过程, 研究发现抗CD44H抗体亦能抑制胃癌肿瘤细胞与腹膜间皮细胞黏附, 体现了其预测胃癌腹膜转移的价值^[10]。

2.2 放射影像学检查

2.2.1 电子计算机断层扫描及正电子发射计算机断层显像检查: 近年来随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的发展, 多排CT(multidetector-row, MDCT)已在术前胃癌的T、N分期广泛应用并有较高的准确率。最新美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中, CT检查被认为是胃癌术前分期的常规检查方式^[16]。MDCT预测胃癌腹膜转移敏感性较低仅50%, 但其有着较高的准确率及特异性, 往往超过90%, 目前已逐渐成为预测胃癌腹膜转移复发首选方法^[17]。上海瑞金医院严超等^[18]曾报道过一项有关术前MDCT预测胃癌腹膜转移的研究, 入组640例胃癌患者, 将术前MDCT结果与术后病理结果相对照, 最终特异度、敏感度及准确率分别为99.3%(587/591)、51%(25/49)及95.6%(612/640)。Kim等^[17]也有类似的报道, MDCT预测胃癌腹膜转移特异度为96.2%(428/445), 敏感性为50.9%(27/53)。MDCT能较准确预测胃癌腹膜转移, 肯定了其临床应用价值, 可作为术前分期常规检查手段, 且值得推广。Kim等^[19]入组139例患者, 正电子发射计算机断层显像(positron emission CT, PET-CT)诊断除腹膜转移外的远处转移复发的敏感性、特异性及准确率与增强CT无明显差异, 预测腹膜转移复发的敏感性远低于增强CT(18.2% vs 63.6%, $P<0.021$), 同时其检查费用高昂, 因而, 在最新的德国S3指南中PET-CT并未被推荐为胃癌术前分期的常规检查手段^[16]。

2.2.2 核磁共振成像及超声内镜检查: 核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)在软组织显像方面优于CT, 但由于其检查时间较长且易出现运动伪影造成了其在胃肠肿瘤检查上的局限。但随着MRI技术的进步, MRI已被越来越多得运用于消化系肿瘤的检查。许静等^[20]报道MRI在中晚期胃癌术前分期中的应用价值, 他们发现MRI T、N、M分期诊断与

术后病理结果呈正相关($P<0.05$), 其中M1分期准确率为86.7%, 对M分期总正确率为86.0%。Zhong等^[21]也报告运用MRI进行胃癌术前TMN分期的研究, 其总准确率可达64.3%。因而, 在SIGN最新指南中指出, 对于无法接受增强CT检查的患者(如肾功能不全), MRI可作为胃癌术前分期的替代检查方式^[16]。超声内镜在胃癌的术前分期上有着较高的准确性, 然而在腹膜转移预测有其局限性, 包括超声内镜不能有效诊断较远处的转移病灶、预测结果受操作者技术水平影响较大及其作为一种有创操作存在相关风险。近期的一篇荟萃分析显示^[22], 超声内镜预测胃癌腹膜转移的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)仅为13.07(95%CI: 6.42-26.62), 而CT则高达66.18(95%CI: 27.28-160.53), 因而运用超声内镜诊断胃癌腹膜转移并未在临床广泛运用。

2.3 腹腔镜探查 腹腔镜探查是诊断胃癌伴腹膜转移最为可靠地方法。这项技术的应用将胃癌腹膜转移的诊断敏感性提高30%-40%, 传统检查方法如CT、MRI等有着13%-37%误诊率^[23]。Leake等^[24]在其报道的一篇综述中收集了21项有关诊断性腹腔镜探查的研究, 经过数据分析后发现对于胃癌远处转移, 诊断性腹腔镜探查的准确率、敏感性及特异性分别为85%-98.9%、64.3%-94%及80%-100%, 能够有效避免不必要的剖腹手术。Shelat等^[25]报道1项研究, 对入组的27例进展期胃癌患者进行腹腔镜探查, 与CT术前分期进行比较, 结果发现一半以上出现误判[13例低判(downstaged), 1例高判(upstaged)]。近年一些新技术的出现, 有望进一步提高腹腔镜探查诊断胃癌腹膜转移的检出率。近期, Kishi等^[26]报道了5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)介导的光动力学在胃癌腹腔镜探查中应用的研究, 5-ALA是一种内源性物质, 在体内经一系列酶促作用后能产生有光敏作用的原卟啉IX(PPIX), PPIX能在肿瘤细胞线粒体中聚集, 13例肿瘤侵犯浆膜外的胃癌患者入组这项试验, 运用5-ALA介导光动力学诊断方法的肿瘤检出率远高于运用传统白光腹腔镜探查(72% vs 39%, $P<0.001$), 且无不良反应出现。此技术对进一步提高腹腔镜探查的准确性有着一定临床价值及应用前景。

2.4 腹腔游离癌细胞检测 日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)及美国癌

症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的第七版胃癌分期将腹腔细胞学检测阳性的胃癌患者归为IV期, 因而腹腔镜探查同时进行腹水或腹腔冲洗液细胞学检测可能有效提高诊断及分期的准确性。但传统细胞学检测由于取样误差等原因敏感性常低于60%, RT-PCR技术的运用改善了这一结果^[27]。Wong等^[28]收集156例胃癌患者经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 同时运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 结果在118例腹腔镜探查未见腹膜转移的患者中, 运用PCR方法癌细胞检出率大大高于传统细胞学检测(24% vs 7%)。腹腔镜探查不仅能准确诊断胃癌腹膜转移避免一些晚期患者接受不必要的剖腹手术, 还能作为B类证据(2014年NCCN胃癌指南)为胃癌临床治疗提供依据。但是由于采集检测技术的缺陷, 如何提高腹腔游离癌细胞检测的准确性, 仍是临床医师面临的难题。

3 胃癌腹膜转移的治疗

对于胃癌腹膜转移, 至今未有标准治疗模式。近年, 随着腹腔内治疗及分子靶向药物治疗的兴起, 胃癌腹膜转移的治疗模式发生了从单纯姑息性治疗到综合治疗的转变, 包括有新辅助腹腔镜内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统(drug delivery systems, DDS)等。

3.1 NIPS NIPS是一种多药多途径联合化疗, 其给药途径包括口服、静脉及腹腔内用药。目的在于同时治疗腹腔原发肿瘤、腹腔转移灶、腹腔游离癌细胞(peritoneal free cancer cells, PFCCs)及转移淋巴结等, 达到肿瘤降期从而提高手术切除率的目的^[29]。由于血浆-腹膜屏障(peritoneal-plasma barrier, PPB)的存在, 单纯口服或者口服联合静脉化疗, 仅有一小部分化疗药物能最终穿过PPB到达腹腔, 大部分的药物作用于骨髓及其他重要脏器产生不良作用^[2]。腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)作为一种区域性治疗, 有着增加腹腔内

药物浓度及作用时间同时减少不良反应的优点。临床上IPC药物的选择主要根据腹腔内药物浓度与外周血药物浓度曲线下面积的比值(area under the curve ratios, AUC), 即(AUCip/AUCplasma)。比值越大说明药物腹腔内清除率较低, 能在腹腔内持久地保持较高浓度。同时水溶性、大分子量、易离子化及易溶解都是理想药物的特性^[3]。腹腔内常用化疗药物与外周血AUC比值如表1。通过表1不难发现, 临床上常用的一些传统腹腔内化疗药物如5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、丝裂霉素C及顺铂等, 其AUCip/AUCplasma为250.0、23.5、7.8, 相较于紫杉醇(paclitaxel, PTX)、多西他赛等药物并无明显药代动力学优势^[29]。PTX及多西他赛作为新一代的IPC药物, 有着大分子量, 高AUCip/AUCplasma及对肿瘤产生直接细胞毒作用等特点, 逐渐为越来越多临床医生选择使用^[30,31]。当然药物对腹腔内脏器的化学性刺激作用也不容忽视, 一些对脏器浆膜造成明显破坏的药物如阿霉素应被避免使用, 此类药物会引起化学性腹膜炎造成腹腔内广泛黏联导致肠梗阻、腹痛等不良反应最终影响治疗效果^[2]。

近年越来越多的临床试验证实了NIPS的疗效及安全性。Ishigami等^[32]纳入了40例P1或P0/Cy1(P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阴性; P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阳性; P1: 肉眼可见明确腹膜转移灶)胃癌患者, 具体NIPS治疗方案为: 第1、8天通过静脉给予50 mg/m² PTX, 通过置于盆腔的引流管腹腔灌注20 mg/m² PTX; 连续口服替吉奥(S-1)80 mg/m² 14 d, 休息7 d。最终中位治疗周期为7次, 1年总生存率(overall survival, OS)为78%(95%CI: 65%-90%), 18例有明确可测量腹膜转移灶患者的总有效率(overall response rate, ORR)为56%, 2年OS为46%(95%CI: 24%-65%), 中位生存时间(median survival time, MST)22.5 mo, 62%(13/21)患者恶性腹水消失或减少。出现包括嗜中性粒细胞减少症(38%), 白细胞降低(18%), 厌食(5%), 呕吐(8%), 贫血(10%)在内的3/4级不良反应。表明NIPS对于胃癌伴腹膜转移的患者有着良好的疗效及安全性。Yonemura等^[33]报告了类似的临床试验结果, 给予96例胃癌伴腹膜转移患者NIPS治疗, 具体方案为: 第1、8及15天将30 mg/m²泰素蒂

应用要点

该文为胃癌腹膜转移的早期诊断方式的选择提供了临床指导, 为临床医师对于胃癌腹膜转移预防及治疗手段的选择提供了依据和建议。胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾。通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一。

■名词解释

腹腔游离癌细胞: 大多来源于原发灶, 为原发肿瘤浸润发展穿透浆膜层后肿瘤细胞脱落于腹腔所致, 亦可于术中经淋巴管道及癌周血管溢出至腹腔, 是腹膜转移的早期状态; 腹腔内化疗: 将化疗药物注入腹腔以起到治疗肿瘤作用, 是一种区域性化疗, 借助血浆-腹膜屏障化疗药物在腹腔内得以保持较高浓度并维持较长时间, 同时避免化疗药物被吸收收入血对骨髓及其他重要脏器造成不良作用。

表 1 常用化疗药物分子量及其腹腔内与外周血药物浓度的AUC比值

化疗药物	分子量(daltons)	AUCip/AUCplasma
多西他赛(docetaxal)	861.9	550
5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)	130.8	250
卡铂(carboplatin)	371.20	10
顺铂(cisplatin)	300.1	7.8
阿霉素(doxorubicin)	579.99	230
依托泊苷(etoposide)	588.58	65
氟尿苷(floxuridine)	246.2	75
吉西他滨(gemcitabin)	299.5	500
奥沙利铂(oxaliplatin)	397.9	16
丝裂霉素C(mitomycin C)	334.3	23.5
米托蒽醌(mitoxantrone)	517.41	115-255
紫杉醇(paclitaxel)	853.9	1000
培美曲赛(pemetrexed)	597.49	40.8

(Taxotere)及30 mg/m²顺铂溶于500 mL生理盐水通过植入皮下的port管注入腹腔, 连续口服S-1(60 mg/m²)21 d, 休息1 wk后, 重复上述方案。结果显示, 治疗2个疗程后, PFFCs阳性率由70.8%降至22.9%; 82例患者经过评估后接受CRS, 其MST相比于未手术组明显延长(14.4 mo vs 9.0 mo, *P*<0.05); 70.7%(61/82)患者接受了CC-0[肿瘤去负荷程度(completeness of cytoreduction, CC)]级CRS, 较CC-1, CC-2, CC-3级CRS患者有着明显MST延长(21.1 mo vs 8.4 mo, *P*<0.001), 由Sugarbaker关于CRS减负荷程度制定的一项评价标准: CC-0为无肉眼可见肿瘤细胞; CC-1为无肉眼可见肿瘤细胞但存在直径<5 mm可以转移结节或切缘阳性; CC-2为存在肉眼可见直径>5 mm但<5 cm腹膜转移病灶; CC-3为存在直径>5 cm腹膜转移灶。NIPS后所带来的肿瘤转移灶的减少使得外科医生能够更彻底地实施CRS, 直接影响患者了预后。NIPS后的3、4、5级不良反应发生率分别为7.3%、2.1%、1%。虽然接受NIPS后部分患者出现了严重不良反应, 但治疗结束后多能恢复, 且唯一1例死亡患者死于肠梗阻造成的吸入性肺炎而非NIPS本身。上述研究再次表明NIPS能够有效而安全地清除PFFCs及腹膜转移灶进而降低肿瘤分期增加手术切除率最终延长患者生存时间。

3.2 CRS+HIPEC 目前对于胃癌伴腹膜转移并无标准治疗模式, CRS+HIPEC是其中一种较为有效的治疗方式。其优势在于通过CRS降低肉眼可见肿瘤负荷, 同时联合HIPEC进一步杀

灭微小转移灶最终最大限度地减少肿瘤细胞数量, 改善患者预后^[3]。CRS手术范围除原发肿瘤外还包括腹腔内较明显的腹膜转移灶, 若肿瘤侵犯如肠段、卵巢、大网膜等组织, 受累组织也应一并切除。目前存在大量证据表明在41℃-43℃温度下肿瘤细胞能被选择性地杀灭。温热效应不但能干扰DNA修复, 促使蛋白质变性, 还能抑制肿瘤细胞所在微环境的氧化代谢进而造成细胞的死亡^[34]。但由于高温下热休克蛋白的产生, 单纯的温热效应不能完全有效杀灭肿瘤细胞, 因而温热效应与化疗药物相结合的治疗方式随之产生即HIPEC。化疗药物如丝裂霉素C, 多西他赛及顺铂等在温热环境下细胞毒性得到增强, 两者联合使得治疗效果出现明显改善。上海瑞金医院朱正纲等^[35]曾报道过一项研究, 纳入118例胃癌伴单纯腹膜转移的患者, 在接受CRS的54例患者中有10例同时接受HIPEC(顺铂50 μg/mL+丝裂霉素C 5 μg/mL), 结果显示CRS+HIPEC组患者5年生生存率明显高于单纯CRS组(*P*<0.05), 同时经过多因素分析表明HIPEC是影响预后的独立因素(*RR* = 2.261, *P* = 0.012)。虽然术后并发症发生率CRS+HIPEC组患者较对照组高(20.0% vs 13.2%), 但差异无明显统计学意义(*P* = 0.34)。最终我们得出结论CRS+HIPEC对于胃癌伴单纯腹膜转移患者是一种安全有效的治疗方式。Rudloff等^[36]报道了一组胃癌伴腹膜转移的前瞻性研究, 一组患者接受CRS+HIPEC(奥沙利铂460 mg/m²)+全身化疗(FOLFOXIRI), 对照组则单纯接受全身化疗(FOLFOXIRI),

最终两组MST分别为11.3 mo和4.3 mo, 接受CRS+HIPEC+全身化疗的患者生存期得到了明显延长. 近期的Yang等^[37]1篇荟萃分析也认为CRS+HIPEC能有效改善胃癌伴腹膜转移的患者的预后. 研究评估了CRS+HIPEC的疗效及安全性, 共64例胃癌伴腹膜转移患者被随机分为两组, 对照组(仅接受CRS, 34例)和治疗组(接受CRS+HIPEC, 34例). 治疗组HIPEC具体方案: 120 mg顺铂和30 mg丝裂霉素C分别溶于6000 mL 43 °C ± 0.5 °C生理盐水中, 通过置于道格拉斯窝的引流管腹腔热化疗60-90 min. 结果显示治疗组MST为11.0 mo(95%CI: 10.0-11.9 mo)而对照组MST仅为6.5 mo(95%CI: 4.8-8.2 mo), 治疗组MST明显延长($P = 0.046$), 同时不良反应发生率无明显差异($P = 0.839$). 故我们认为CRS联合HIPEC对于治疗胃癌伴腹膜转移患者是安全有效的. Yonemura等^[29]曾报道过一项有关CRS实施程度与预后关系的研究, 211例胃癌伴腹膜转移患者接受CRS+HIPEC, 结果显示, 接受了CC-0级或CC-1级CRS患者的生存期明显高于接受CC-2级或CC-3级CRS患者($P < 0.0001$), 说明肿瘤减负荷程度和患者预后正相关. 因而在接受HIPEC前, 手术医生应尽可能地切除除原发灶之外的腹膜转移灶. 值得注意的是, 并非所有胃癌伴腹膜转移患者适合CRS+HIPEC治疗, 若患者年龄过大, 一般状况较差不能耐受手术, 或存在除腹膜转移外的其他远处转移(如肝、肺等), 则暂不考虑CRS+HIPEC治疗^[38].

3.3 EPIC 由于术后早期(一般术后第1-5天)手术造成的腹腔内粘连尚未形成, 且术中自肿瘤浆膜面脱离落、随淋巴管道及血管溢入腹腔的FCC尚未形成种植, 在肿瘤负荷最小的这一时期经由术中放置的引流管将化疗药物灌注入腹腔, 利用“血浆-腹膜屏障”原理, 化疗药物能够以较高药物浓度较长作用时间杀灭术后腹腔残余癌细胞及腹膜微小转移灶, 起到降低复发率延长生存期的作用^[39,40]. 马国安^[41]入组了共256例进展期胃癌患者, 分为早期腹腔化疗(治疗组)和早期静脉化疗(对照组)各128例, 治疗组于术后第3-5天通过术中留置引流管给予5-Fu 1.0 g+300 mL生理盐水滴入, 1次/d, 持续3 d. 对照组于术后第3-5天予以5-Fu 750 mg+500 mL 5%葡萄糖静脉滴注, 1次/d, 持续3 d, 两组后续治疗方案均相同. 最终术后1、

2、3年生存率治疗组明显高于对照组(88.3% vs 68.8%、72.7% vs 57.0%、51.6% vs 37.5, $P < 0.01$ 和0.05); 第3年时复发率治疗组25.8%(17例)也显著低于对照组47.9%(23例)($P < 0.05$). 常见不良作用如骨髓抑制、恶心呕吐及肝肾功能损害等两组差异无明显统计学意义. 因此EPIC能安全有效防止进展期胃癌术后复发同时延长患者生存时间. Kwon等^[42]报告一项有关EPIC的疗效结果, 共纳入245例累及浆膜的进展期胃癌患者, 分为EPIC组(65例)和对照组(180例), 结果EPIC组5年生存率显著高于对照组(47.4% vs 26.7%, $P = 0.012$), 术后腹膜复发率EPIC组为18.5%而对照组为32.4%($P = 0.038$); I-IV级不良反应两组间差异无明显统计学意义($P = 0.804$). EPIC作为进展期胃癌的一种辅助治疗方式能够显著降低腹膜转移复发率增加生存获益, 同时不增加术后并发症发生率, 值得被推广应用.

3.4 EIPL 预防腹膜转移的关键在于PFCCs种植之前将其清除, EIPL是一种能够杀灭PFCCs降低腹膜转移率的有效方法. EIPL的实施简便而有效, 通过在术中往腹腔中注入1 L生理盐水并且重复10次, 理论上PFCCs数量会因此降低至原先的 $1/10^{10}$, 当然腹腔并不是一个单纯的容器, 10次的腹腔灌洗并不能完全达到所预期的效果, 但即使还残留极少部分的癌细胞, 这些游离癌细胞也很难存活并最终造成腹膜播散^[34]. Shimada等^[43]纳入了663例接受根治手术的进展期胃癌患者中存在PFCCs的22例患者, 将其分为3组(第1组8例: 未接受任何腹腔内治疗; 第2组7例: 仅接受腹腔内化疗; 第3组7例: 接受腹腔内化疗及术中的EIPL), 最终第1、2、3组的腹膜复发率分别为100%、85.7%、42.9%, 2年生存率分别为0%、14.3%、57.1%. 第3组的2年生存率明显高于第1组($P = 0.017$)和第2组($P = 0.025$), 接受EIPL的患者生存时间得到明显延长. Kuramoto等^[44]的一项RCT入组了1522例进展期胃癌患者中的88例患者, 入组条件为存在PFCCs但无明显腹膜转移. 这88例患者同样被随机分为3组(第1组: 仅接受手术; 第2组: 接受手术+腹腔内化疗; 第3组: 接受手术+腹腔内化疗+EIPL). 结果显示第3组5年生存率为43.8%远高于第2组4.6%($P < 0.0001$)和第1组0%($P < 0.0001$); 同时腹膜转移的发生率第3组也低于另外两组($P < 0.0001$). 通过单因素及多

同行评价

该文对胃癌腹膜转移临床的进展进行了较全面的阐述. 腹膜转移的发生机制, 腹膜转移的诊断, 腹膜转移的治疗进展及预后均做了详细的介绍. 文章立意好, 内容丰富, 表达清晰, 参考文献新, 临床指导性强, 有很好的临床可操作性.

因素分析表明EIPL是影响预后最为重要的因素。EIPL便于实施且安全廉价, 其作为一种能够有效预防胃癌术后腹膜转移复发的治疗方式值得被推广应用。

3.5 联合分子靶向药物 近年来, 随着胃癌腹膜转移形成的机制深入到分子生物层面, 运用新型分子靶向药物治疗胃癌成为了研究的热点。曲妥珠单抗联合顺铂及卡培他滨或5-Fu已经被认为在进展期胃癌的治疗上是十分有前途的, 其中位总生存期达到了14 mo(95%CI: 12-16 mo)^[11]。Shah等^[45]报道一项临床试验中, 给予有远处转移的进展期胃癌患者贝伐单抗联合多西他赛、顺铂及5-Fu方案, 最终的中位总生存时间达到了17 mo(95%CI: 12.1-26.1 mo)。另外Heiss等^[46]报道了有关靶向药物联合腹腔内治疗的研究, 其研究靶点及靶向药物为EpCAM和卡妥索单抗。卡妥索单抗能分别与EpCAM分子、T细胞(CD3⁺)及Fcγ受体特异性结合, 是一种三功能抗体, 其通过刺激免疫细胞释放穿孔素、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用及吞噬作用杀伤肿瘤细胞, 导致靶细胞死亡。66例EpCAM(+)胃癌腹膜转移患者, 治疗组(46例)分别在第1、3、7、10天给予腹腔内卡妥索单抗治疗+腹腔穿刺引流, 结果治疗组MST明显长于对照组(71 d vs 44 d, $P = 0.0313$), 说明卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间。虽然上述研究表明通过静脉或腹腔给予分子靶向药物治疗进展期胃癌能延长患者生存时间, 但由于缺乏大样本, 多中心随机对照研究, 分子靶向治疗需要更多地临床证据证明其有效性及安全性^[47]。相信在不久的将来, 分子靶向药物在胃癌的治疗上会越来越重要的作用。

3.6 DDS的应用 近年新型药物输送系统在肿瘤治疗中的运用成为热点, 其意义在于新型药物载体能有效增加肿瘤细胞对药物敏感性及药物作用时间, 从而达到提高疗效的目的^[48]。Bae等^[49]近期报道一项有关新型药物载体的研究, 他们将一种温敏水凝胶(主要成分为共轭亚油酸-聚醚F-127, Plu-CLA)作为多西他赛的载体注入动物模型小鼠(已被注射TMK1人胃癌细胞一周的Balb/c小鼠)腹腔内, 与单纯腹腔内注入多西他赛相对照。结果发现多西他赛与Plu-CLA的联合能显著抑制肿瘤细胞的存活, 表现出了出色的抗肿瘤活性, 相比于单纯注射多

西他赛, 多西他赛-Plu-CLA能更有效地减少动物模型腹腔内的转移结节数目(多西他赛-Plu-CLA组 18.6 ± 4.67 vs 多西他赛组 26.8 ± 5.99 , $P < 0.05$)并延长生存时间($P < 0.05$)。Wu等^[50]运用新型纳米载体(gelatinases-stimuli nanoparticles, NPs)将5-Fu与5-Aza-dc包裹作用于胃癌肿瘤细胞, 结果发现纳米载体的使用显著增加了肿瘤细胞对于5-Fu及5-Aza-dc的敏感性, 抑制肿瘤细胞增殖最终导致其凋亡。虽然上述研究提示新型药物载体的使用能够有效增加化疗药物疗效, 但由于目前研究多局限于细胞及动物模型层面, 亟待更多临床试验证实其安全及有效性。

4 结论

胃癌腹膜转移最终导致患者死亡的主要原因, 患者一旦出现腹膜转移往往提示预后极差, 如何能够有效预防腹膜转移的发生以及发生后如何做到早期诊断并进行有效治疗, 这些都是临床亟待解决的难题。通过生物标志物诊断、放射影像学检测及腹腔镜探查等手段已大大提高了腹膜转移的早期诊断率, 目前包括NIPS、CRS+HIPEC、EPIC、EIPL、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的综合治疗模式也已陆续开展并取得一定成果, 降低复发率的同时延长了生存时间使患者从中获益, 同时胃癌腹膜转移机制基础研究的发展也为将来新型治疗手段的出现打下了坚实的基础。尽管胃癌腹膜转移的早期诊断及综合治疗日趋完善, 新的高效的诊断手段及治疗方式依旧为人们所期待。

5 参考文献

- 1 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]
- 2 Sachio Fushida KO, Jun Kinoshita. Intraperitoneal chemotherapy as a multimodal treatment for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Journal of Cancer Therapy* 2013; 4: 6-15 [DOI: 10.4236/jct.2013.49A1002]
- 3 Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y, Liu Y, Takeshita K, Ichinose M, Takao N, Hirano M, Sako S, Tsukiyama G. Peritoneal cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 623-636 [PMID: 24617975 DOI: 10.1517/14656566.2014.879571]
- 4 Li Z, Zhang G, Li D, Jie Z, Chen H, Xiong J, Liu

- Y, Cao Y, Jiang M, Le Z, Tan S. Methylation-associated silencing of miR-495 inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 344-350 [PMID: 25475733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.083]
- 5 Tang B, Peng ZH, Yu PW, Yu G, Qian F, Zeng DZ, Zhao YL, Shi Y, Hao YX, Luo HX. Aberrant expression of Cx43 is associated with the peritoneal metastasis of gastric cancer and Cx43-mediated gap junction enhances gastric cancer cell diapedesis from peritoneal mesothelium. *PLoS One* 2013; 8: e74527 [PMID: 24040271 DOI: 10.1371/journal.pone.0074527]
- 6 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 林言箴. 术前血清CA125预测胃癌腹膜转移的单中心大样本临床研究. *外科理论与实践* 2014; 19: 26-29
- 7 Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, Yamaguchi H, Kaisaki S, Kitayama J. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2012; 15: 154-161 [PMID: 21892754 DOI: 10.1007/s10120-011-0091-8]
- 8 Liu L, Liu H, Luo X, Deng J, Pan Y, Liang H. Overexpression of SMYD3 and matrix metalloproteinase-9 are associated with poor prognosis of patients with gastric cancer. *Tumour Biol* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25627005 DOI: 10.1007/s13277-015-3077-z]
- 9 Chen SZ, Yao HQ, Zhu SZ, Li QY, Guo GH, Yu J. Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 9: 915-919 [PMID: 25621068 DOI: 10.3892/ol.2014.2768]
- 10 田永立, 夏宁俊. 胃癌腹膜转移的诊断及治疗. *国际肿瘤学杂志* 2012; 39: 765-769
- 11 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 12 Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, Yagi Y, Okamoto K, Tajima H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1445-1451 [PMID: 24204159 DOI: 10.2147/OTT.S51916]
- 13 姜磊. 趋化因子受体CXCR1、CXCR2、CCR7在胃癌腹膜转移中的表达及意义. 大连: 大连医科大学, 2011
- 14 Hiraki M, Kitajima Y, Sato S, Nakamura J, Hashiguchi K, Noshiro H, Miyazaki K. Aberrant gene methylation in the peritoneal fluid is a risk factor predicting peritoneal recurrence in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 330-338 [PMID: 20082478]
- 15 Fukuda K, Saikawa Y, Yagi H, Wada N, Takahashi T, Kitagawa Y. Role of integrin $\alpha 1$ subunits in gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Mol Med Rep* 2012; 5: 336-340 [PMID: 22021051 DOI: 10.3892/mmr.2011.642]
- 16 Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, Hölscher AH, Lordick F, Malfertheiner P, Messmann H, Meyer HJ, Palmqvist A, Röcken C, Schuhmacher C, Stahl M, Stuschke M, Vieth M, Wittekind C, Wagner D, Mönig SP. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2014 Sep 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25192931 DOI: 10.1007/s10120-014-0403-x]
- 17 Kim SJ, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park do J, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253: 407-415 [PMID: 19789243 DOI: 10.1148/radiol.2532082272]
- 18 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈克敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 多排CT对胃癌腹膜转移术前预测的单中心大宗病例研究. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 106-110
- 19 Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875-880 [PMID: 21738339 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.875]
- 20 许静, 裴莉敏, 唐平. 磁共振成像对中晚期胃癌术前TNM分期的临床应用价值. *中国实验诊断学* 2013; 17: 1699-1701
- 21 Zhong L, Li L, Sun JH, Xu JR. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 159-164 [PMID: 16246223 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00224.x]
- 22 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]
- 23 Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 29-34 [PMID: 17334715 DOI: 10.1007/s10120-006-0406-3]
- 24 Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Law C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S38-S47 [PMID: 21667136 DOI: 10.1007/s10120-011-0047-z]
- 25 Shelat VG, Thong JF, Seah M, Lim KH. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4: 214-219 [PMID: 23293736 DOI: 10.4240/wjgs.v4.i9.214]
- 26 Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Miyashiro I, Motoori M, Shingai T, Gotoh K, Takahashi H, Noura S, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Ishikawa O. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 294-298

- [PMID: 22389064 DOI: 10.1002/jso.23075]
- 27 Tourani SS, Cabalag C, Link E, Chan ST, Duong CP. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2015; 85: 69-73 [PMID: 23647832 DOI: 10.1111/ans.12197]
 - 28 Wong J, Kelly KJ, Mittra A, Gonen M, Allen P, Fong Y, Coit D. Rt-PCR increases detection of submicroscopic peritoneal metastases in gastric cancer and has prognostic significance. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 889-896; discussion 896 [PMID: 22362071 DOI: 10.1007/s11605-012-1845-2]
 - 29 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]
 - 30 Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: current status and future perspective. *Surg Oncol* 2014; 23: 99-106 [PMID: 24721661 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.03.004]
 - 31 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Okada K, Mori M, Doki Y. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3726-3731 [PMID: 21584835 DOI: 10.1245/s10434-011-1770-8]
 - 32 Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 2010; 21: 67-70 [PMID: 19605503 DOI: 10.1093/annonc/mdp260]
 - 33 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 148420 [PMID: 22900159 DOI: 10.1155/2012/148420]
 - 34 Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H, Fushida S. Multidisciplinary approach for the treatment of gastric cancer. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2012; 1: 178-180 [DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2012.07.06]
 - 35 朱正纲, 汤睿, 燕敏, 陈军, 杨秋蒙, 李琛, 姚学新, 张俊, 尹浩然, 林言箴. 术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 26-30
 - 36 Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, Webb CC, Walker M, Toomey MA, Schrupp D, Pandalai P, Stojadinovic A, Avital I. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014; 110: 275-284 [PMID: 25042700 DOI: 10.1002/jso.23633]
 - 37 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
 - 38 Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 661-665 [PMID: 16621433 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.007]
 - 39 Sugarbaker PH, Graves T, DeBuijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50: 5790-5794 [PMID: 2118420]
 - 40 Jeung HC, Rha SY, Jang WI, Noh SH, Chung HC. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2002; 89: 460-466 [PMID: 11952588 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02048.x]
 - 41 马国安. 5-氟尿嘧啶腹腔化疗在进展期胃癌术后的早期应用价值. *世界最新医学信息文摘* 2013; 13: 7-8
 - 42 Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 270-279 [PMID: 25038762 DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.270]
 - 43 Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer* 2002; 5: 168-172 [PMID: 12378344 DOI: 10.1007/s101200200029]
 - 44 Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242-246 [PMID: 19638909 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e]
 - 45 Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 868-874 [PMID: 21189380 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0770]
 - 46 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknavičienė B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittle A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221 [PMID: 20473913 DOI: 10.1002/ijc.25423]
 - 47 Kagawa S, Shigeyasu K, Ishida M, Watanabe M, Tazawa H, Nagasaka T, Shirakawa Y, Fujiwara T. Molecular diagnosis and therapy for occult peritoneal metastasis in gastric cancer patients.

- World J Gastroenterol* 2014; 20: 17796-17803 [PMID: 25548478 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17796]
- 48 Hallaj-Nezhadi S, Dass CR, Lotfipour F. Intraperitoneal delivery of nanoparticles for cancer gene therapy. *Future Oncol* 2013; 9: 59-68 [PMID: 23252564 DOI: 10.2217/fon.12.171]
- 49 Bae WK, Park MS, Lee JH, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Kim DE, Ko HM, Cho CS, Park IK, Chung IJ. Docetaxel-loaded thermoresponsive conjugated linoleic acid-incorporated poloxamer hydrogel for the suppression of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Biomaterials* 2013; 34: 1433-1441 [PMID: 23174142 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.077]
- 50 Wu FL, Li RT, Yang M, Yue GF, Wang HY, Liu Q, Cui FB, Wu PY, Ding H, Yu LX, Qian XP, Liu BR. Gelatinases-stimuli nanoparticles encapsulating 5-fluorouridine and 5-aza-2'-deoxycytidine enhance the sensitivity of gastric cancer cells to chemical therapeutics. *Cancer Lett* 2015; 363: 7-16 [PMID: 25592042 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

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

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

胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展

任玉萍, 熊艳, 刘小彭, 白爱平

■背景资料

胆碱能抗炎通路可以通过刺激迷走神经释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与相应受体结合, 抑制炎症反应。目前, 炎症和炎症相关性疾病是当今医学的挑战, 患者花费较高且预后效果较差, 利用胆碱能抗炎通路治疗此类疾病可能为患者开辟一条新的途径。

任玉萍, 熊艳, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
刘小彭, 中山大学第三附属医院泌尿外科 广东省广州市 510630
白爱平, 副教授, 主要从事消化系统免疫与炎症方面研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470828, 81270472, 81170564
江西省教育科技基金资助项目, No. GJJ13138
江西省自然科学基金资助项目, No. 20142BAB205048
作者贡献分布: 本文由任玉萍、熊艳及刘小彭完成; 白爱平审校。
通讯作者: 白爱平, 副教授, 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。baiap@163.com
收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-04-09
接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases

Yu-Ping Ren, Yan Xiong, Xiao-Peng Liu, Ai-Ping Bai

Yu-Ping Ren, Yan Xiong, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Xiao-Peng Liu, Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470828, 81270472 and 81170564; Science and Technology Program of Education Department of Jiangxi Province, No. GJJ13138; and Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20142BAB205048
Correspondence to: Ai-Ping Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com
Received: 2015-03-14 Revised: 2015-04-09
Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Upon stimulation, vagus nerves release acetylcholine in local tissues, which can regulate immune cell function and inflammatory responses,

operationally through alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor. This process is termed cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP). It has been shown that CAP exhibits physical functions, and also contributes to the progression of a variety of gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease, esophagitis, allergic intestine inflammation, peptic ulcer, colitis, and hepatitis. This review discusses the physical function of CAP, as well as its pivotal role in the development of gastrointestinal diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholinergic anti-inflammatory pathway; Vagus nerve; Acetylcholine; Gastrointestinal diseases

Ren YP, Xiong Y, Liu XP, Bai AP. Cholinergic anti-inflammatory pathway and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2854-2859
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2854.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2854>

摘要

胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)是一种神经-免疫调节通路, 即在免疫信号刺激下, 传出迷走神经释放乙酰胆碱, 通过与 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体结合, 调节免疫细胞功能并抑制机体炎症反应。研究证实胆碱能抗炎通路具有强大的生理功能, 并且与许多胃肠道疾病如炎症性肠病、食管炎、过敏性肠炎、消化性溃疡、结肠炎、肝炎等的进展密切相关, 本文着重介绍胆碱能抗炎通路的生理功能及其对胃肠病的干预价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

关键词: 胆碱能抗炎通路; 迷走神经; 乙酰胆碱; 胃肠病

核心提示: 胆碱能抗炎通路是一种神经-免疫调节通路, 即在免疫信号刺激下, 传出迷走神经可以释放乙酰胆碱, 通过与 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体结合, 调节免疫细胞功能、抑制机体炎症反应。

任玉萍, 熊艳, 刘小彭, 白爱平. 胆碱能抗炎通路与胃肠病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2854-2859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2854.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2854>

0 引言

正常情况下, 胃肠道通过神经体液调节及自身器官功能的正常运行来行使其摄取、转运、消化、吸收和排泄等重大生理功能。一旦这种稳态被破坏, 胃肠道就会出现一系列疾病^[1]。过去的研究较多关注体液因素对胃肠病的影响, 近年来神经系统的免疫调节逐渐成为研究热点。其中迷走神经及其递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)所构成的胆碱能抗炎通路在改善胃肠道疾病方面具有重要作用^[2,3], 受到医学界广泛重视。故本文对胆碱能抗炎通路的神经生理机制及其在胃肠病中的治疗作用作一综述。

1 胆碱能抗炎通路

2000年, Borovikova等^[4]提出“胆碱能抗炎通路”的概念, 为解开神经抗炎提供了新的思路。其机制为大脑识别传入迷走神经传来的信号, 刺激迷走神经末梢释放ACh, 与巨噬细胞和其他细胞上表达的 $\alpha 7$ 烟碱型ACh受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, $\alpha 7$ nAChR)结合, 作用于下游JAK2/STAT3、MAPK/NF- κ B等信号通路, 抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等炎症细胞因子, 从而发挥抗炎作用^[5,6]。

1.1 迷走神经 迷走神经属于自主神经系统, 其节前纤维为胆碱能神经纤维, 节后纤维大部分为胆碱能神经纤维, 过去对迷走神经的认识局限于保护机体、休整恢复、促进消化和积蓄能量^[7,8], 近几年研究^[9]发现刺激迷走神经可以通过传递胆碱能信号降低炎症细胞因子水平, 抑制全身性或局部的炎症反应。

1.1.1 传入迷走神经与信号转导: 传入迷走神经在免疫信息向神经信号的转换和传递中起重要作用。神经学解剖发现选择性切断传入迷走神经时, 大脑中被肠道炎症激活的c-fos的表达减弱^[10], 研究^[11]也发现小鼠管腔内的空肠弯曲杆菌和伤寒沙门氏菌对孤束核神经元的激活必须依赖完好无损的传入迷走神经。目前认为应激产生的炎症细胞因子浓度升高, 充当信号因子, 通过刺激传入迷走神经可以形成神经冲动, 完成免疫信号向脑的传递。

1.1.2 传出迷走神经与抗炎: 传出迷走神经可以通过调节炎症细胞因子实现抗炎作用^[12,13], 但传出迷走神经与肠道免疫系统之间的关系仍然存在争议, 近来的研究^[14,15]通过标记传出迷走神经发现传出迷走神经与脾脏内的巨噬细胞无直接联系, 而是通过胆碱能神经或肠神经间接调控肠道内的巨噬细胞, 认为传出迷走神经调控巨噬细胞是独立于脾脏的, 而Vida等^[16]的研究则认为在致命性的炎症反应中, 传出迷走神经可以与脾神经连接, 刺激脾内去甲肾上腺素的释放, 抑制巨噬细胞内炎症细胞因子的产生, 即迷走神经和交感神经通过 $\alpha 7$ nAChR进行连接共同完成机体的抗炎。

1.2 ACh ACh是胆碱的乙酰脂, 是体内重要的神经递质, 可以通过与ACh受体(acetylcholine receptors, AChR)结合抑制TNF、IL-1、IL-6等炎症细胞因子释放发挥抗炎作用^[17]。TNF是一种多功能的炎症细胞因子, 主要由巨噬细胞和单核细胞产生, 是导致组织损伤的关键启动因子。Lv等^[18]的研究发现含ACh转移酶的RAW264.7细胞中ACh的分泌增加, 而TNF的含量显著降低, 指出ACh可以降低RAW264.7细胞中TNF水平。IL是细胞损伤或感染时介导急性时相反应的一类多肽, 具有广泛的免疫学活性, 在炎症反应中起重要作用。研究^[3]发现抑制ACh分解, 可以降低5%醋酸诱导的实验性结肠炎中IL-1 β 的水平, 防止组织损伤。以上表明ACh可以通过适当调节炎症介质的表达, 减轻炎症反应。

1.3 AChR 根据药理学特性, AChR可以分为两类: M受体和N受体^[19], ACh与两类受体结合可以产生不同的生物学效应, 其中ACh的抗炎作用主要通过N型受体结合介导。

$\alpha 7$ nAChR作为N型AChR的亚型之一, 在胆碱能抗炎通路发挥重要作用^[20,21]。我们的研

■ 研究前沿

胆碱能抗炎通路不仅在胰腺炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等疾病中发挥重要作用。近来的研究发现胆碱能抗炎通路在其他胃肠道疾病也发挥重要作用, 能否通过刺激迷走神经或研发类胆碱药物为胃肠病患者提供新的治疗方法是目前研究的重中之重。

■ 相关报道

Zhang的研究中首次提出激活M4受体可以通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥抗炎作用, 提示大家胆碱能抗炎通路不应局限于目前已知的途径, 其他抗炎机制仍需要不断探索。

■ 创新盘点

本文从胆碱能抗炎通路的作用机制及与疾病的关系方面对胆碱能抗炎通路的免疫调节作用进行了说明, 分析了近年来国内外对胆碱能抗炎通路免疫调节作用的研究进展, 探讨了胆碱能抗炎通路今后的研究发展方向及临床用途, 加深了对胆碱能抗炎通路的认识。

究^[22]发现 $\alpha 7$ nAChR激动剂八角枫碱(alamarine, AN)能够明显抑制三硝基苯磺酸诱导的实验性结肠炎的炎症反应, Zhang等^[23]在研究中也指出 $\alpha 7$ nAChR激动剂LXM-10可以显著改善弗氏完全佐剂诱导的大鼠关节炎症状, 给予 $\alpha 7$ nAChR拮抗剂甲基牛扁碱后其在慢性关节炎中的抗炎作用减弱。以上研究表明 $\alpha 7$ nAChR在调控炎症反应中起着不可替代的作用, 是抑制炎症反应的重要目标, 对 $\alpha 7$ nAChR的进一步研究可能为临床治疗免疫相关性疾病提供新的靶点^[24]。Zhang等^[23]的研究中也首次提出激活M4受体可以通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥抗炎作用, 指出胆碱能抗炎通路不止局限于目前已知的途径, 其他抗炎机制仍需要不断探索。

2 胆碱能抗炎通路与胃肠道疾病

2.1 胆碱能抗炎通路与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)专指病因不明的炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其病因和发病机制尚未完全明确, 已知免疫系统异常反应在IBD的发病中起重要作用^[25,26], 而目前关于IBD与神经免疫调节关系的研究较少, 下面以尼古丁($\alpha 7$ nAChR激动剂)为例探讨胆碱能抗炎通路在IBD中的作用。

尼古丁可以改善UC, 加重CD。早在2005年就有学者^[27]提出尼古丁可以降低活动性结肠炎的急性神经肌肉症状, 随后的研究^[28]发现尼古丁有镇痛作用, 可以缓解肠道痛苦和不适, 在降低IL-1、IL-8水平、减轻肠道炎症反应中发挥重要作用^[29,30], 而对IBD患者的问卷反馈则发现尼古丁增加了CD的发病风险^[31], 近年的研究发现长期使用塞马莫德(与尼古丁同为 $\alpha 7$ nAChR激动剂)却可以起到改善中重度CD的效果^[32], 提示比较尼古丁与塞马莫德在胆碱能抗炎机制中的区别, 可能为CD患者的治疗找到有效方法。

胆碱能抗炎通路的其他组成部分对IBD的调节也有重要价值。Sun等^[6]发现刺激迷走神经可以降低TNBS诱导的实验性结肠炎小鼠的疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠黏膜损伤指数(colonic mucosa damage index, CMDI), 改善结肠黏膜损伤, 研究发现抑制ACh的分解也可以减少 $\alpha 7$ nAChR介导的炎症细胞因子的释放, 改善DSS诱导的实验性结肠炎^[33]。

以上实验表明迷走神经、ACh、AChR等构成的胆碱能抗炎通路可以参与IBD的调节。

2.2 胆碱能抗炎通路与胃肠道其他疾病 有文献显示胆碱能抗炎通路不仅与炎症性肠病有关, 也参与胃肠道的其他疾病。

氧化应激可以导致慢性炎症。Ruan等^[34]在实验中发现给予石杉碱甲联合D-半乳糖处理的大鼠与单一注射D-半乳糖的大鼠相比, 明显降低了肝脏功能障碍及氧化应激损伤。得出石杉碱甲可以通过抑制ACh酯酶, 增加ACh含量, 显著减少D-半乳糖诱导的肝脏活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成及氧化损伤, 抑制炎症反应, 对肝脏起到潜在的保护作用。

胰腺炎是一种常见的急腹症, 同时也是存在病死率的一种疾病, 为探究新的治疗方法, 许多学者研究了胆碱能抗炎通路与胰腺炎之间的关系, 通过刺激迷走神经或给予 $\alpha 7$ nAChR激动剂发现可以显著降低胰腺炎小鼠的TNF、IL-1、IL-6等炎症细胞因子水平, 明显改善胰腺炎症状及胰腺功能, 进一步证实激活胆碱能抗炎通路在一定程度上可以用于胰腺炎的治疗^[35,36]。

张静等^[37]在实验中发现电刺激迷走神经可以在一定程度上减轻由盐酸-胃蛋白酶刺激引起的大鼠食管损伤, 抑制炎症细胞因子TNF、IL-6等, 而在双侧颈部迷走神经切断后, 大鼠食管损伤程度加重, 炎症细胞因子水平显著升高, 得出胆碱能抗炎通路在大鼠急性食管炎的调控过程中起保护作用。

胃溃疡是一种多发病、常见病, 大量研究认为胃部的组织失去保护或者屏障与胃溃疡的进展密切相关, Fujisawa等^[38]在实验中用消炎痛诱导小鼠急性胃溃疡, 发现给予莫沙比利后可以改善消炎痛诱导的小鼠胃黏膜损害, 而选择性的抑制 $\alpha 7$ nAChR后则会减弱其作用, 表明莫沙比利保护胃黏膜、改善急性胃溃疡的作用可能来自于胆碱能抗炎通路的激活。

此外, 胆碱能抗炎通路在改善术后肠梗阻^[39]、肠缺血后再灌注损伤^[40]、过敏性腹泻^[41]中也发挥重要作用, 对今后临床中免疫相关性胃肠道疾病的治疗具有指导意义。

3 胆碱能抗炎通路在胃肠道外的应用

胆碱能抗炎通路除可能用于以上疾病的治疗外, 其通过调节免疫反应, 可以作用于其他免疫相关性疾病。近来研究发现胆碱能抗炎通路

不仅在帕金森病(Parkinson's disease, PD)^[42]、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[43]等神经疾病的治疗中有一定临床价值, 也可以减弱受体器官移植后产生的排斥反应, 对今后开展器官移植具有深远意义^[44]。此外, 胆碱能抗炎通路还与改善心肌缺血后血管功能障碍^[45]、过敏性哮喘^[46]、慢性膀胱炎^[47]、类风湿性关节炎^[48]、脑缺血再灌注损伤^[49]、休克^[50]、肥胖^[51]、败血症^[52]等诸多疾病的进展密切相关。

4 结论

炎症和炎症相关性疾病是当今医学的重大挑战, 目前研究认为胆碱能抗炎通路在炎症相关的胃肠病的器官保护及对抗过度炎症和免疫反应方面具有一定临床意义, 刺激迷走神经或研究开发安全有效的拟胆碱药物可能为胃肠病患者提供一条新的治疗手段或干预措施, 我们有理由相信胆碱能抗炎通路是未来干预胃肠病的重要发展方向。

5 参考文献

- Kahle LE, Kelly PV, Eliot KA, Weiss EP. Acute sodium bicarbonate loading has negligible effects on resting and exercise blood pressure but causes gastrointestinal distress. *Nutr Res* 2013; 33: 479-486 [PMID: 23746564 DOI: 10.1016/j.nutres.2013.04.009]
- Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut* 2013; 62: 1214-1222 [PMID: 23023166 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302550]
- Kolgazi M, Uslu U, Yuksel M, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Alican I. The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chem Biol Interact* 2013; 205: 72-80 [PMID: 23810507 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.06.009]
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541]
- Chatterjee PK, Al-Abed Y, Sherry B, Metz CN. Cholinergic agonists regulate JAK2/STAT3 signaling to suppress endothelial cell activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297: C1294-C1306 [PMID: 19741199 DOI: 10.1152/ajpcell.00160.2009]
- Sun P, Zhou K, Wang S, Li P, Chen S, Lin G, Zhao Y, Wang T. Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. *PLoS One* 2013; 8: e69424 [PMID: 23936328 DOI: 10.1371/journal.pone.0069424]
- Burden WR, O'Leary JP. The vagus nerve, gastric secretions, and their relationship to peptic ulcer disease. *Arch Surg* 1991; 126: 259-264 [PMID: 1993001]
- Strubbe JH, Prins AJ, Bruggink J, Steffens AB. Daily variation of food-induced changes in blood glucose and insulin in the rat and the control by the suprachiasmatic nucleus and the vagus nerve. *J Auton Nerv Syst* 1987; 20: 113-119 [PMID: 3312380]
- Zhang R, Wugeti N, Sun J, Yan H, Guo Y, Zhang L, Ma M, Guo X, Jiao C, Xu W, Li T, Liu H, Ma Y. Effects of vagus nerve stimulation via cholinergic anti-inflammatory pathway activation on myocardial ischemia/reperfusion injury in canine. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2615-2623 [PMID: 25356117]
- Cailotto C, Costes LM, van der Vliet J, van Bree SH, van Heerikhuizen JJ, Buijs RM, Boeckxstaens GE. Neuroanatomical evidence demonstrating the existence of the vagal anti-inflammatory reflex in the intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 191-200, e93 [PMID: 22118533 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01824.x]
- Riley TP, Neal-McKinney JM, Buelow DR, Konkell ME, Simasko SM. Capsaicin-sensitive vagal afferent neurons contribute to the detection of pathogenic bacterial colonization in the gut. *J Neuroimmunol* 2013; 257: 36-45 [PMID: 23481698 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.009]
- Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- Krzyzaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G, Loomis W, Wolf P, Kennedy V, Putnam JG, Bansal V, Eliceiri B, Baird A, Coimbra R. Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis. *Surgery* 2011; 150: 379-389 [PMID: 21783215 DOI: 10.1016/j.surg.2011.06.008]
- Cailotto C, Gomez-Pinilla PJ, Costes LM, van der Vliet J, Di Giovangiulio M, Némethova A, Matteoli G, Boeckxstaens GE. Neuro-anatomical evidence indicating indirect modulation of macrophages by vagal efferents in the intestine but not in the spleen. *PLoS One* 2014; 9: e87785 [PMID: 24489965 DOI: 10.1371/journal.pone.0087785]
- Matteoli G, Gomez-Pinilla PJ, Nemethova A, Di Giovangiulio M, Cailotto C, van Bree SH, Michel K, Tracey KJ, Schemann M, Boesmans W, Vanden Berghe P, Boeckxstaens GE. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen. *Gut* 2014; 63: 938-948 [PMID: 23929694 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676]
- Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L. α 7-cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol* 2011; 186: 4340-4346 [PMID: 21339364 DOI: 10.4049/jimmunol.1003722]
- Chernyavsky AI, Arredondo J, Skok M, Grando SA. Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 308-315 [PMID: 20004742 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.12.001]
- Lv Y, Hu S, Lu J, Dong N, Liu Q, Du M, Zhang H. Upregulating nonneuronal cholinergic activity decreases TNF release from lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 873728 [PMID: 24733966 DOI: 10.1155/2014/873728]

应用要点

本文提出胆碱能抗炎通路的免疫调节作用在大量疾病治疗中的可能用途, 但目前尚无确切的临床应用资料, 在将胆碱能通路的免疫作用应用于临床前, 仍需要进一步深入的研究。

■ 名词解释

胆碱能抗炎通路: 大脑识别传入迷走神经传来的信号, 刺激迷走神经末梢释放ACh, 与巨噬细胞和其他细胞上表达的 $\alpha 7$ 烟碱型ACh受体结合, 作用于下游JAK2/STAT3、MAPK/NF- κ B等信号通路, 抑制肿瘤坏死因子、白介素-1、白介素-6等炎症细胞因子, 从而发挥抗炎作用。

- 10.1155/2014/873728]
- 19 Pohanka M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 2219-2238 [PMID: 22408449 DOI: 10.3390/ijms13022219]
- 20 Li J, Mathieu SL, Harris R, Ji J, Anderson DJ, Malysz J, Bunnelle WH, Waring JF, Marsh KC, Murtaza A, Olson LM, Gopalakrishnan M. Role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in regulating tumor necrosis factor- α (TNF- α) as revealed by subtype selective agonists. *J Neuroimmunol* 2011; 239: 37-43 [PMID: 21911260 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2011.08.007]
- 21 Kox M, Pompe JC, Peters E, Vaneker M, van der Laak JW, van der Hoeven JG, Scheffer GJ, Hoedemaekers CW, Pickkers P. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor- α production and lung injury. *Br J Anaesth* 2011; 107: 559-566 [PMID: 21771746 DOI: 10.1093/bja/aer202]
- 22 白爱平, 郭媛, 吕农华, 陈江. 烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 激动剂减轻实验性结肠炎炎症反应. *中华消化杂志* 2008; 28: 535-539
- 23 Zhang W, Sun Q, Gao X, Jiang Y, Li R, Ye J. Anti-inflammation of spirocyclopiperazinium salt compound LXM-10 targeting $\alpha 7$ nAChR and M4 mAChR and inhibiting JAK2/STAT3 pathway in rats. *PLoS One* 2013; 8: e66895 [PMID: 23840548 DOI: 10.1371/journal.pone.0066895]
- 24 Bencherif M, Lippiello PM, Lucas R, Marrero MB. Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 931-949 [PMID: 20953658 DOI: 10.1007/s00018-010-0525-1]
- 25 Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55 [PMID: 25420450 DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4]
- 26 Bonaz B. Inflammatory bowel diseases: a dysfunction of brain-gut interactions? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 241-259 [PMID: 23867945]
- 27 Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: nicotine--a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 536-544 [PMID: 16355159]
- 28 Costa R, Motta EM, Manjavachi MN, Cola M, Calixto JB. Activation of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) reverses referred mechanical hyperalgesia induced by colonic inflammation in mice. *Neuropharmacology* 2012; 63: 798-805 [PMID: 22722030 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.004]
- 29 Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2150-2152 [PMID: 17465492]
- 30 van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, Sluiter WJ, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1199-1207 [PMID: 19170191 DOI: 10.1002/ibd.20884]
- 31 Pierce ES. Ulcerative colitis and Crohn's disease: is *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* the common villain? *Gut Pathog* 2010; 2: 21 [PMID: 21167058 DOI: 10.1186/1757-4749-2-21]
- 32 Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, Eliakim R, van der Woude CJ, Kornbluth A, Buchman AL, Bar-Meir S, Bokemeyer B, Goldin E, Maaser C, Mahadevan U, Seidler U, Hoffman JC, Homoky D, Plasse T, Powers B, Rutgeerts P, Hommes D. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2010; 59: 760-766 [PMID: 20551461 DOI: 10.1136/gut.2009.179994]
- 33 Ji H, Rabbi MF, Labis B, Pavlov VA, Tracey KJ, Ghia JE. Central cholinergic activation of a vagus nerve-to-spleen circuit alleviates experimental colitis. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 335-347 [PMID: 23881354 DOI: 10.1038/mi.2013.52]
- 34 Ruan Q, Liu F, Gao Z, Kong D, Hu X, Shi D, Bao Z, Yu Z. The anti-inflamm-aging and hepatoprotective effects of huperzine A in D-galactose-treated rats. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 89-97 [PMID: 23313706 DOI: 10.1016/j.mad.2012.12.005]
- 35 Xue P, Guo J, Yang XN, Huang W, Xia Q. Changes of neuronal acetylcholine receptor alpha 7 of peritoneal macrophage in experimental acute pancreatitis treated by Chaiqin Chengqi Decoction. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 770-775 [PMID: 24452489 DOI: 10.1007/s11655-013-1661-x]
- 36 Xue QM, Li N, Xue P, Wang CW, Wen Q. Therapeutic effects of electroacupuncture at ST36 acupoint on sodium-taurocholate-induced severe acute pancreatitis. *Chin J Integr Med* 2014; 20: 695-700 [PMID: 23893236 DOI: 10.1007/s11655-013-1331-4]
- 37 张静, 谢鹏雁, 李慧, 帅晓玮, 王驰. 胆碱能抗炎通路对急性食管炎大鼠的保护作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2204-2210
- 38 Fujisawa M, Murata T, Hori M, Ozaki H. The 5-HT4 receptor agonist mosapride attenuates NSAID-induced gastric mucosal damage. *J Gastroenterol* 2010; 45: 179-186 [PMID: 20012106 DOI: 10.1007/s00535-009-0170-3]
- 39 The F, Cailotto C, van der Vliet J, de Jonge WJ, Bennink RJ, Buijs RM, Boeckstaens GE. Central activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces surgical inflammation in experimental post-operative ileus. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 1007-1016 [PMID: 21371006 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01296.x]
- 40 Hu S, Du MH, Luo HM, Wang H, Lv Y, Ma L, Lin ZL, Shi X, Gaischek I, Wang L, Litscher G. Electroacupuncture at Zusanli (ST36) Prevents Intestinal Barrier and Remote Organ Dysfunction following Gut Ischemia through Activating the Cholinergic Anti-Inflammatory-Dependent Mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 592127 [PMID: 23662144 DOI: 10.1155/2013/592127]
- 41 Yamamoto T, Kodama T, Lee J, Utsunomiya N, Hayashi S, Sakamoto H, Kuramoto H, Kadowaki M. Anti-allergic role of cholinergic neuronal pathway via $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors on mucosal mast cells in a murine food allergy model. *PLoS One* 2014; 9: e85888 [PMID: 24454942 DOI: 10.1371/journal.pone.0085888]
- 42 Stuckenholtz V, Bacher M, Balzer-Geldsetzer M, Alvarez-Fischer D, Oertel WH, Dodel RC, Noelker C. The $\alpha 7$ nAChR agonist PNU-282987 reduces inflammation and MPTP-induced nigral

- dopaminergic cell loss in mice. *J Parkinsons Dis* 2013; 3: 161-172 [PMID: 23938346 DOI: 10.3233/JPD-120157]
- 43 Reale M, Di Nicola M, Velluto L, D'Angelo C, Costantini E, Lahiri DK, Kamal MA, Yu QS, Greig NH. Selective acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors reduce amyloid- β ex vivo activation of peripheral chemo-cytokines from Alzheimer's disease subjects: exploring the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 608-622 [PMID: 24359497]
 - 44 Sadis C, Detienne S, Vokaer B, Charbonnier LM, Lemaître P, Spilleboudt C, Delbauve S, Kubjak C, Flamand V, Field KA, Goldman M, Benghiat FS, Le Moine A. The cholinergic anti-inflammatory pathway delays TLR-induced skin allograft rejection in mice: cholinergic pathway modulates alloreactivity. *PLoS One* 2013; 8: e79984 [PMID: 24278228 DOI: 10.1371/journal.pone.0079984]
 - 45 Zhao M, He X, Bi XY, Yu XJ, Gil Wier W, Zang WJ. Vagal stimulation triggers peripheral vascular protection through the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 345 [PMID: 23519622 DOI: 10.1007/s00395-013-0345-1]
 - 46 Murad HA, Hasanin AH. The anti-inflammatory effects of 1,1 dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP) compared to dexamethasone in a guinea pig model of ovalbumin induced asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2228-2236 [PMID: 25070830]
 - 47 Dobrek Ł, Baranowska A, Thor PJ. The influence of oxazaphosphorines alkylating agents on autonomic nervous system activity in rat experimental cystitis model. *Acta Pol Pharm* 2013; 70: 1097-1105 [PMID: 24383333]
 - 48 Syngle A, Verma I, Krishan P. Interleukin-6 blockade improves autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2015; 40: 85-88 [PMID: 24863079]
 - 49 Jiang Y, Li L, Liu B, Zhang Y, Chen Q, Li C. Vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via endogenous cholinergic pathway in rat. *PLoS One* 2014; 9: e102342 [PMID: 25036185 DOI: 10.1371/journal.pone.0102342]
 - 50 Rezende-Neto JB, Alves RL, Carvalho M, Almeida T, Trant C, Kushmerick C, Andrade M, Rizoli SB, Cunha-Melo J. Vagus nerve stimulation improves coagulopathy in hemorrhagic shock: a thromboelastometric animal model study. *J Trauma Manag Outcomes* 2014; 8: 15 [PMID: 25243020 DOI: 10.1186/1752-2897-8-15]
 - 51 Canello R, Zulian A, Maestrini S, Mencarelli M, Della Barba A, Invitti C, Liuzzi A, Di Blasio AM. The nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 1552-1557 [PMID: 22270376 DOI: 10.1038/ijo.2011.275]
 - 52 Villegas-Bastida A, Torres-Rosas R, Arriaga-Pizano LA, Flores-Estrada J, Gustavo-Acosta A, Moreno-Eutimio MA. Electrical Stimulation at the ST36 Acupoint Protects against Sepsis Lethality and Reduces Serum TNF Levels through Vagus Nerve- and Catecholamine-Dependent Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 451674 [PMID: 25057275 DOI: 10.1155/2014/451674]

同行评价

文章选题具有一定的创新性, 逻辑严谨, 语言流利, 具有一定的可读性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子 α 含量的影响

刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张磊, 马岚青

背景资料

国外有少数研究观察了牛乳铁蛋白(bovine lactoferrin, bLF)抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的效果发现bLF能改善*H. pylori*感染所致的上消化系症状外, 还能提高三联疗法的根除率, 但针对人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)抗*H. pylori*的研究方面相关研究少, rhLF是否也具有协同抗生素提高*H. pylori*根除率有待进一步研究。

刘雪芳, 袁渝萍, 罗娟, 董向前, 张磊, 马岚青, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

成国祥, 张爱民, 刘思国, 陈建泉, 上海杰隆生物工程有限公司 上海市 200000

刘雪芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

云南省联合专项基金资助项目, No. 2012FB027

作者贡献分布: 此课题由马岚青设计; 研究过程有刘雪芳、成国祥、袁渝萍、张爱民、罗娟、刘思国、陈建泉、董向前、张磊及马岚青操作完成; 研究所需新药物由成国祥、张爱民、刘思国及陈建泉提供; 数据分析由刘雪芳完成; 论文写作由刘雪芳与马岚青完成。

通讯作者: 马岚青, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, malanqing@aliyun.com

电话: 0871-65324888

收稿日期: 2015-04-07 修回日期: 2015-04-27

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor- α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis

Xue-Fang Liu, Guo-Xiang Cheng, Yu-Ping Yuan, Ai-Min Zhang, Juan Luo, Si-Guo Liu, Jian-Quan Chen, Xiang-Qian Dong, Lei Zhang, Lan-Qing Ma

Xue-Fang Liu, Yu-Ping Yuan, Juan Luo, Xiang-Qian Dong, Lei Zhang, Lan-Qing Ma, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China
 Guo-Xiang Cheng, Ai-Min Zhang, Si-Guo Liu, Jian-Quan Chen, Shanghai Jielong Bioengineering Corporation, Shanghai 200000, China
 Supported by: Joint Special Fund of Yunnan Province,

No. 2012FB027

Correspondence to: Lan-Qing Ma, Associate Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. malanqing@aliyun.com

Received: 2015-04-07 Revised: 2015-04-27

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore whether recombinant human lactoferrin (rhLF) plus triple therapy can increase the rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, reduce gastric mucosal inflammation, and inhibit vacuolating cytotoxin (VacA) mRNA expression.

METHODS: One hundred and ninety-two *H. pylori* ATCC43504 infected Babl/c mice with gastritis were randomly divided into four groups: A (rhLF + standard triple therapy), B (rhLF alone), C (standard triple therapy alone), and D (saline). *H. pylori* colonization of the gastric mucosa was assessed by silver staining. Gastric mucosal inflammation was assessed by HE staining. Tumor necrosis factor (TNF)- α content was determined by ELISA. VacA mRNA expression was detected by RT-PCR.

RESULTS: Compared with group D, the rate of *H. pylori* colonization and gastric mucosal inflammation score decreased significantly in groups A, B, and C ($P < 0.05$). Compared with groups B and C, the rate of *H. pylori* colonization and gastric mucosal inflammation score decreased significantly in group A ($P < 0.05$). rhLF plus standard triple therapy significantly decreased gastric TNF- α content

同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属医院消化内科

(28.64 pg/mL \pm 12.07 pg/mL vs 300.16 pg/mL \pm 59.1 pg/mL, 54.96 pg/mL \pm 15.02 pg/mL, 503.25 pg/mL \pm 1.35 pg/mL, $P < 0.01$) and VacA mRNA expression ($P < 0.01$) compared with groups B, C and D.

CONCLUSION: rhLF combined with triple therapy can improve *H. pylori* eradication rate, reduce gastric mucosal inflammation possibly by inhibiting proinflammatory factor release, and effectively inhibit VacA mRNA expression.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recombinant human lactoferrin; *Helicobacter pylori* infection; Tumor necrosis factor- α ; Vacuolating cytotoxin

Liu XF, Cheng GX, Yuan YP, Zhang AM, Luo J, Liu SG, Chen JQ, Dong XQ, Zhang L, Ma LQ. Effect of recombinant human lactoferrin treatment on mRNA expression of vacuolating cytotoxin A and content of tumor necrosis factor- α in gastric tissue of mice with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2860-2867 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2860>

摘要

目的: 本研究探讨重组人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)联合三联疗法是否能够提高小鼠胃幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率, 能否降低小鼠胃黏膜炎症反应, 初步揭示rhLF对*H. pylori*感染小鼠胃黏膜炎症的作用特点及相关机制。

方法: 192只Bab/c小鼠用*H. pylori* ATCC43504感染建立胃炎模型, 随机分为A组(标准三联+rhLF)、B组(rhLF)、C组(标准三联)、D组(生理盐水), 小鼠胃黏膜采用特殊银染评定*H. pylori*定植情况、HE染色镜检炎症积分值, 采用ELISA试剂盒测定胃组织匀浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 含量, 并通过RT-PCR方法检测各组药物对*H. pylori* ATCC43504的主要致病因子空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA) mRNA表达水平。数据均有SPSS17.0软件分析。

结果: 与D组比较, A、B、C组小鼠胃黏膜特殊银染色镜检*H. pylori*定植率、HE染色镜检胃黏膜炎症积分明显降低($P < 0.05$); 与B、C组比较, A组小鼠胃黏膜特殊银染色镜检*H. pylori*定植、HE染色镜检胃黏膜炎症积分明显降低($P < 0.05$); A、B、C、D组

胃组织匀浆中体内TNF- α 含量分别为28.64 pg/mL \pm 12.07 pg/mL、300.16 pg/mL \pm 59.10 pg/mL、54.96 pg/mL \pm 15.02 pg/mL、503.25 pg/mL \pm 1.35 pg/mL; rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中TNF- α 含量($P < 0.01$), 与生理盐水组、标准三联组、rhLF组比较差异有统计意义。rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中VacA mRNA表达水平($P < 0.01$), 与生理盐水组、标准三联组、rhLF组比较差异有统计意义。

结论: RhLF联合三联疗法能够提高*H. pylori*根除率; 降低胃黏膜炎症反应, 此作用可能与rhLF联合三联疗法能够降低促炎症因子释放有关。rhLF可有效抑制VacA mRNA表达, 提示rhLF具有下调*H. pylori*毒性的潜在作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重组人乳铁蛋白; 幽门螺旋杆菌感染; 肿瘤坏死因子 α ; 空泡毒素蛋白

核心提示: 本研究从空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)入手探讨人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)联合标准三联疗法能否提高幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率及干预*H. pylori*所致胃黏膜炎症性损伤, 能否通过抑制VacA mRNA表达、肿瘤坏死因子 α 分泌影响*H. pylori*定植及对胃黏膜的炎症损伤, 从而为rhLF治疗*H. pylori*胃炎提供理论依据。

刘雪芳, 成国祥, 袁渝萍, 张爱民, 罗娟, 刘思国, 陈建泉, 董向前, 张磊, 马岚青. 重组人乳铁蛋白对幽门螺旋杆菌胃炎小鼠空泡毒素蛋白A、肿瘤坏死因子 α 含量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2860-2867 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2860>

0 引言

根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)依赖于抗生素。传统的三联疗法[两种抗生素+质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)]在出现*H. pylori*耐药的情况下不能达到 $\geq 80\%$ 的根除率, 即使针对*H. pylori*对克拉霉素高耐药率而使用氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星), 并没有因此提高根除率。而寻找一种能够协同抗生素提高*H. pylori*根除率的非抗生素类药物或许能为提高*H. pylori*根除率提供新的思路。

*H. pylori*的致病性与其分泌的多种毒力因子有关, 包括: 细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-

■ 研究前沿

空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 与*H. pylori*定植及感染所致胃黏膜炎症损伤密切相关。研究报道rhLF对*H. pylori*有抑制作用。RhLF联合标准三联疗法是否能够提高*H. pylori*的根除率、保护胃黏膜, 及其作用是否与VacA、TNF- α 是否有关, 是本研究的主要目的。

■ 相关报道

研究发现乳铁蛋白具备特殊的抗菌及抗炎调节免疫的功能,而重组乳铁蛋白与天然蛋白去N端糖基与铁饱和度不同外,功能无太大差别。服用后无任何不良作用,现已广泛应用于食品、医疗领域。

associated gene A, CagA)、尿素酶(urease, Ure)、空泡毒素蛋白(vacuolating cytotoxin, VacA)等。其中VacA是一种单独作用即可引起靶细胞发生空泡化、凋亡、骨架重排等病理改变,最终导致宿主细胞死亡的毒性蛋白,与胃、十二指肠的炎症性疾病密切相关。选择重组人乳铁蛋白(recombinant human lactoferrin, rhLF)与*H. pylori* VacA作为研究对象,在体内实验予以验证rhLF可联合标准三联疗法提高*H. pylori*根除率及可以抑制VacA的表达。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂Bab1/c小鼠, SPF级, 体质量 $20\text{ g} \pm 2\text{ g}$, 共192只, 由昆明医科大学实验动物中心提供。饲养于昆明医科大学实验动物中心。室温控制在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为65%-70%, 小鼠在自然光暗周期中饲养, 所用颗粒饲料和垫料均有昆明医科大学试验动物中心提供; rhLF由上海杰隆生物工程公司提供; *H. pylori*菌株(国际标准菌株ATCC43504, 上海交通大学附属仁济医院消化科陆红教授赠); *H. pylori*快速尿素酶试验试纸(广州贝思奇诊断试剂有限公司); 电子分析天平、低温离心机、VacA抗体(Santa sc-25790)、Actin(Santa, sc-1615)、Mouse肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ELISA(欣博盛生物科技有限公司); PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)(TAKARA, RR047A), SYBR®Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)(TAKARA, RR820A)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠建模: (1)*H. pylori*胃炎建模: 氨苄青霉素+庆大霉素+阿奇霉素, 每天给予抗生素混合液0.5 mL/只灌胃, 1次/d, 连续5 d。第5天, 小鼠禁食24 h, 禁饮4 h, 给予2%NaHCO₃ 0.2 mL灌胃, 1 h后给予*H. pylori*(含量 10^9 cfu/mL)新鲜悬菌液1 mL灌胃, 禁食禁水2 h后给予营养液1 mL灌胃, 之后正常饮食。隔天禁食12 h, 禁水4 h, 后给予2%NaHCO₃ 0.2 mL灌胃, 1 h后给予*H. pylori*(含量 10^9 cfu/mL)新鲜悬菌液1 mL灌胃。禁食禁水2 h, 给予营养液1 mL灌胃, 之后正常饮食。如此重复4次; (2)造模成功指标: 快速尿素酶试验阳性, 胃黏膜组织HE染色镜检显示胃黏膜上皮细胞脱落并有炎性细胞浸润, 胃黏膜组织特殊银染色镜检

显示*H. pylori*。

1.2.2 胃炎模型小鼠分组给药及标本提取: 所有*H. pylori*感染胃炎小鼠随机分为4组, 每组48只, A组联合治疗组: 每只小鼠给予阿莫西林(5.07 mg)+克拉霉素(2.54 mg)+奥美拉唑(0.10 mg)+rhLF(11 mg); B组rhLF组: 每只小鼠给予rhLF(11 mg); C组标准三联组: 每只小鼠给予阿莫西林(5.07 mg)+克拉霉素(2.54 mg)+奥美拉唑(0.10 mg); D组生理盐水组: 每只小鼠给予生理盐水; 给药2次/d, 连续7 d。于最后1次灌胃后7 d, 小鼠禁食12 h, 采用颈椎脱臼法处死小鼠, 迅速取完整的胃组织(包括十二指肠、胃窦、胃体等), 用冷生理盐水冲洗胃内残留物; 一半胃黏膜组织用40 g/L甲醛溶液固定行HE染色和银染; 另一半组织装入EP管中, 放入液氮中, 迅速转至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。

1.2.3 标本处理: (1)胃组织匀浆液的处理: 准确称取组织质量, 按质量体积比加入9倍的生理盐水制成10%的组织匀浆, 2500 r/min, 离心10 min。取上清液, EP管分装, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用待测; (2)石蜡切片制作: 组织在4%多聚甲醛固定24 h以上; 梯度乙醇脱水及二甲苯透明; 浸蜡包埋、自然冷却后修整蜡块置低温保存备用; 切片; 切片厚4-5 μm , 铺片, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温箱中烤片。

1.2.4 观察指标: 一位病理学专家对每一张病理切片进行诊断评估。 (1)胃黏膜组织HE染色镜检炎症程度评分积分值, 根据参考文献[1]。从3个方面对胃炎组织损伤进行评分: 炎性细胞浸润: 无(0分), 炎性细胞较少(1分), 炎性细胞较多(2分), 炎性细胞密集(3分); 浸润深度: 炎性细胞局限于黏膜浅层不超过黏膜层1/3(1分), 炎性细胞浸润黏膜下层黏膜全层的2/3(2分), 炎性细胞浸润黏膜全层或肌层(3分); 破损程度: 无(0分), 上皮细胞层(1分), 黏膜固有层(2分), 黏膜肌层(3分); 将3方面分值相加作为炎症损伤总分值进行统计学分析; (2)胃黏膜组织特殊银染色镜检*H. pylori*定植: 阴性: 染色后组织内无*H. pylori*; 阳性: 染色后组织内可见胃黏膜表面及小凹内*H. pylori*; 轻度: 偶见*H. pylori*; 中度: 散在的*H. pylori*, 未聚集成簇; 重度: 大量*H. pylori*, 聚集成簇或片; (3)胃黏膜组织匀浆TNF- α 含量测定: 采用酶联免疫法(ELISA)按照试剂盒操作方法进行。测定前将试剂盒放置室温20 min, 所有试剂使用前轻轻摇匀。稀释标准品为1000、500、250、125、62.5、

31.25、15.6 pg/mL; 空白孔加标准品&标本通用稀释液, 其余各孔中加标准品或者标本(100 μ L/孔), 封板, 36 $^{\circ}$ C孵箱孵育90 min; 准备生物素化抗体工作液; 洗板5次; 空白孔加生物素化抗体稀释液, 其余孔加生物素化抗体工作液(100 μ L/孔), 封板, 36 $^{\circ}$ C孵箱孵育60 min; 准备酶结合物工作液; 洗板5次; 空白孔加酶结合物稀释液, 其余孔加酶结合物工作液(100 μ L/孔), 封板, 36 $^{\circ}$ C孵箱避光孵育30 min; 洗板5次; 加入显色底物100 μ L/孔, 36 $^{\circ}$ C孵箱, 避光孵育15 min, 加入终止液100 μ L/孔, 混匀后即可测量 A_{450} 值。

1.2.5 RT-PCR实验: 使用TRIzol试剂提取各组胃黏膜总RNA, 测定各样本的 $A_{260\text{ nm}}$ 和 $A_{280\text{ nm}}$, 选取 $A_{260/280}>1.8$, RNA采用primeScript TMRT reagent kit with gDNA Eraser试剂盒, 进行反转录反应, 体系及方法具体参照试剂盒说明书进行。按照SYBR:emoji:Premix Ex Taq™ II试剂盒说明, 以cDNA为模板, 16S rRNA为内参, 分析VacA表达水平, VacA引物为: F: 5'-CCAACTTACCCACAAACACC-3', R: 5'-TAGCCAATTCAAACACGCTC-3', 产物长度265 bp, 应用ROCHE lightcycle 480 II PCR反应程序, 获得扩增曲线取溶解曲线单峰所得cp值, 根据cp值, 并利用其 Δ cp值进行定量, 得到处理组相对对照组PCR产物的浓度比值。

统计学处理 所有资料进行正态性检验, 符合正态分布的数据 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐者LSD法和SNK法, 方差不齐者Tamhane's T2法; 非正态分布数据用中位数与四分位数间距[M(Q)]表示, 采用秩和检验。所有数据使用SPSS17.0软件进行处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠H. pylori胃炎建模 胃黏膜组织快速尿素酶试验阳性, 胃黏膜组织HE染色镜检显示胃黏膜上皮细胞脱落并有炎性细胞浸润, 胃黏膜组织特殊银染色镜检显示有H. pylori(图1)。

2.2 rhLF联合标准三联疗法对H. pylori根除作用 与D组比较, A、B、C 3组H. pylori定植率明显降低($P<0.05$)。与B、C组比较, A组H. pylori定植率降低($P<0.05$)。与B组比较, C组H. pylori定植率降低($P<0.05$)。以上结果显示, rhLF联合标准三联疗法可以提高H. pylori根除率(表1, 图2)。

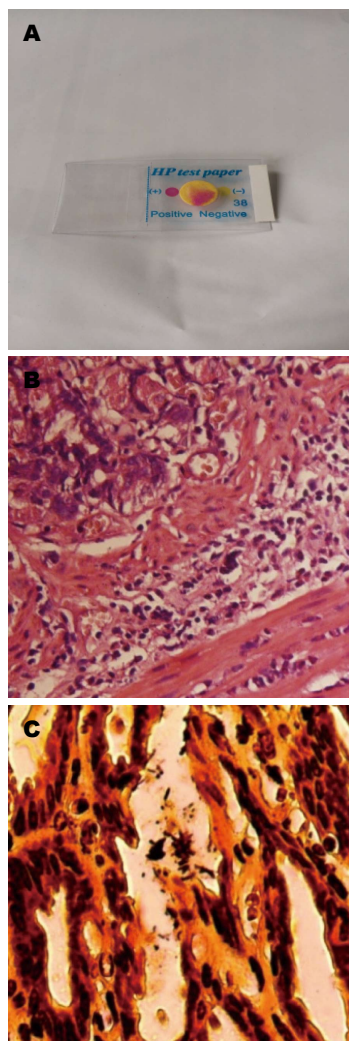


图1 建模成功指标。A: 快速尿激酶实验阳性; B: 胃黏膜HE染色炎性细胞浸润($\times 600$); C: 胃黏膜特殊银染色见H. pylori($\times 1500$)。H. pylori: 幽门螺旋杆菌。

2.3 rhLF联合标准三联疗法对小鼠胃黏膜HE染色形态学影响变化 与A、B、C组比较, D组小鼠胃黏膜上皮出现明显的破损、脱落, 黏膜固有层腺体浅层被破坏, 有炎症细胞浸润, 胃黏膜炎症较重; 与B、C组比较, A组胃黏膜上皮细胞破损、脱落较少, 炎性细胞浸润较少。rhLF联合标准三联可以明显减小H. pylori对胃黏膜炎性损伤(图3)。

2.4 rhLF联合标准三联疗法对小鼠胃黏膜HE染色炎症程度的积分影响 与D组比较, A、B、C 3组炎症程度积分明显降低[6(2) vs 0(0)、4(4)、2(4)]($P<0.05$); 与B组比较, A、C组炎症积分明显降低($P<0.05$); 与C组比较, A组炎症积分明显降低($P<0.05$)。H. pylori灌胃建立模型, 胃黏膜炎性损伤重; rhLF联合标准三联疗法可以降低小鼠胃黏膜HE染色炎症程度的积分,

应用要点

我们的研究证明rhLF联合标准三联疗法可以有效抑制H. pylori在小鼠胃黏膜的定植, 同时减轻小鼠胃黏膜炎症反应rhLF在治疗H. pylori感染相关消化系统疾病方面具有一定的临床价值, 值得进一步研究。

■名词解释

空泡毒素蛋白 (VacA): 被认为是 *H. pylori* 主要毒力因子之一, 是一种单独作用即可引起靶细胞发生空泡化、凋亡、骨架重排等病理改变, 最终导致宿主细胞死亡的毒性蛋白。

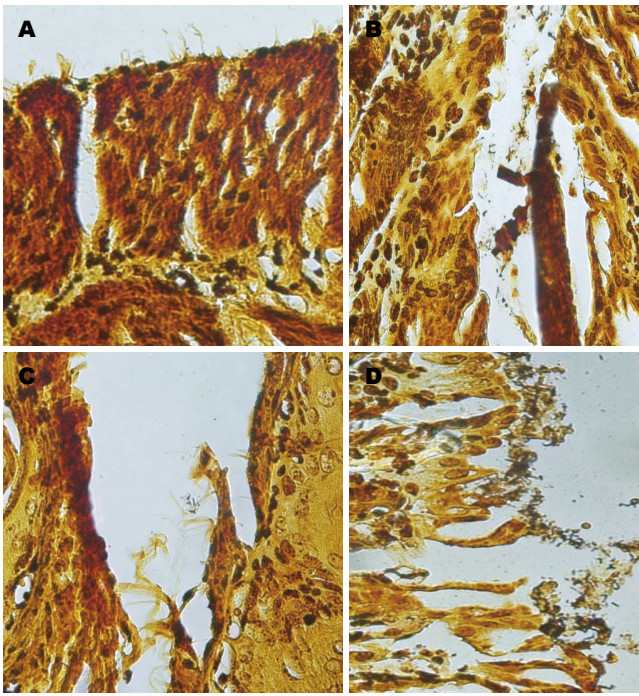


图 2 小鼠胃黏膜组织特殊银染色, 幽门螺旋杆菌感染情况(× 600). A: 联合治疗组(无幽门螺旋杆菌); B: rhLF组(中度感染); C: 标准三联疗法组(轻度感染); D: 生理盐水组(重度感染). rhLF: 重组人乳铁蛋白.

表 1 各组幽门螺旋杆菌定植情况 (n)				
定植情况	联合治疗	rhLF	标准三联疗法	生理盐水
阴性	37	37	20	0
轻度	8	8	8	5
中度	3	3	12	13
重度	0	0	8	30
合计	48	48	48	48

rhLF: 重组人乳铁蛋白.

减轻胃黏膜炎性损伤程度, 且减轻胃黏膜炎性损伤作用优于单独使用rhLF和标准三联疗法.

2.5 rhLF联合标准三联疗法对胃组织匀浆TNF-α含量影响 D组小鼠胃组织匀浆液TNF-α含量明显高于A、B、C组(503.25 ± 1.35 vs 28.64 ± 12.07 、 300.16 ± 59.1 、 54.96 ± 15.02)($P < 0.01$); A组小鼠胃组织匀浆液中TNF-α含量低于B、C组($P < 0.01$); B组小鼠胃组织匀浆液中TNF-α高于C组($P < 0.01$). rhLF联合标准三联疗法可以降低*H. pylori*感染小鼠胃组织匀浆TNF-α含量, 作用强于单独使用rhLF和标准三联疗法.

2.6 rhLF对*H. pylori*分泌的主要毒力因子VacA的 mRNA影响 rhLF联合三联疗法可降低胃组织匀浆液中VacA mRNA表达水平($P < 0.01$), 与B、C、D组相比差异有统计学意义(图4).

3 讨论

目前有多种抗*H. pylori*的三联或四联方案, 但

*H. pylori*的根除率仍逐年下降, 传统标准三联疗法的根除率已低于或远低于80%^[2,3]. 即使标准三联疗法的疗程从7 d延长至10 d或14 d, 根除率仅能提高约5%^[4]. 随着根除失败, *H. pylori*对抗生素的耐药率逐年增加^[5], *H. pylori*对抗生素的耐药已成为根除失败的主要原因^[6,7]. 乳铁蛋白(lactoferrin, LF)属转铁蛋白家族成员, 具抗炎反应、免疫调节和铁离子结合功能, LF被认为是一种天然免疫因子和广谱抗菌剂^[8]. 国外有少数研究观察了牛乳铁蛋白(bovine lactoferrin, bLF)抗*H. pylori*的效果, bLF除了能改善*H. pylori*感染所致的上消化系统症状外, 还能提高三联疗法的根除率^[9-11]. 在人乳铁蛋白抗*H. pylori*的研究方面, Miehlike等^[12]的体外实验发现rhLF对13株临床分离*H. pylori*中的8株具有时间-剂量依赖性抑制作用, 但未进行体内试验. 而我们的研究通过建立*H. pylori*感染小鼠模型进行关于rhLF的体内试验, 试验表明rhLF联合标准三联疗法对减少*H. pylori*定植效果优于单独使用标准三联疗法, 而单独使用rhLF对*H. pylori*的定植也有一定的影响, 同时发现rhLF联合标准三联疗法较单独使用三联疗法对VacA mRNA抑制作用强, 而单独使用rhLF对VacA mRNA抑制作用虽弱于rhLF联合标准三联疗法、标准三联疗法, 但是较未使用任何药物处理的模型组有一定的抑制作用. *H. pylori*感染胃炎小鼠胃组织时通过毒力作用使黏液层不完整形成特征性的空泡, 破坏胃组织第一

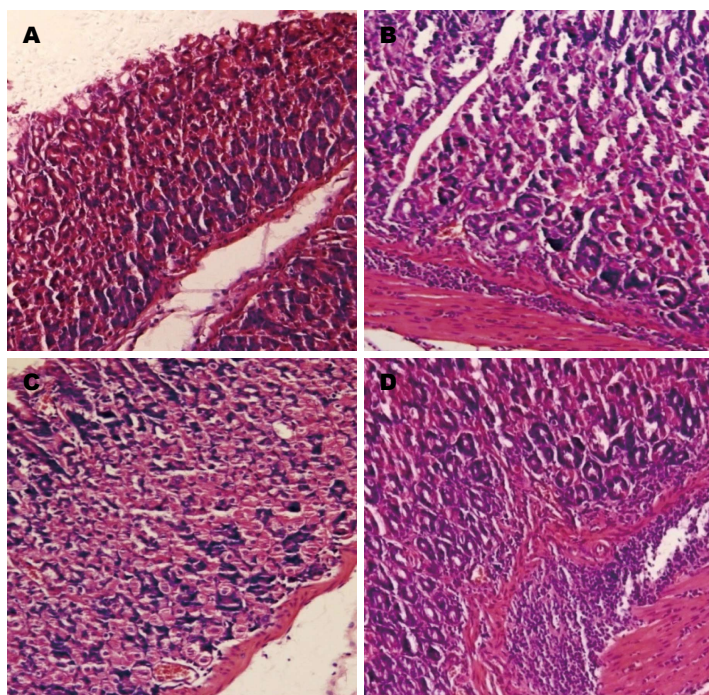


图3 小鼠胃黏膜HE染色, 镜检形态学($\times 300$). A: 联合治疗组(无炎症); B: rhLF组(中度炎症); C: 标准三联疗法组(轻度炎症); D: 生理盐水组(重度炎症). rhLF: 重组人乳铁蛋白.

同行评价

本研究通过 *H. pylori* 感染 Balb/c 小鼠, 建立 *H. pylori* 感染胃黏膜炎症模型, 采用 rhLF 干预, 探讨并证实乳铁蛋白体内抗炎抗 *H. pylori* 的作用, 具有潜在的临床价值.

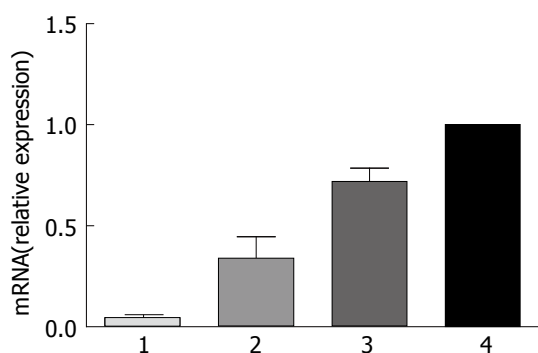


图4 各实验组中 *H. pylori* VacA mRNA 表达水平. 1: 标准三联疗法联合 rhLF; 2: 标准三联疗法; 3: rhLF 组; 4: 模型组. *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; rhLF: 重组人乳铁蛋白.

道保护屏障. 胃黏膜上皮细胞通过紧密连接和其他细胞间结构形成的经上皮阻力防御 *H. pylori* 侵袭^[13]. 而 *H. pylori* 的主要毒力因子 VacA 在酸性环境下被激活和顶端插入, 胃上皮细胞的经上皮阻力迅速降低并在几天内维持这种状态^[14]. 同样, 胃黏膜上皮细胞旁的通透力增加, 小的有机物及 Fe^{3+} 、 Ni^{2+} 等离子增加^[15]. 为 *H. pylori* 在胃黏膜生长提供必要的营养物质^[14,16]. rhLF 联合标准三联疗法可能通过较强的抑制 *H. pylori* VacA mRNA 表达, 而提高 *H. pylori* 根除.

H. pylori 感染时嗜中性粒细胞及单核炎性细胞浸润胃黏膜^[17-19], 同时 *H. pylori* 的蛋白质成分能够牵引并激活嗜中性粒细胞及其他炎性细胞^[20]. 而 *H. pylori* 相关的炎症主要有辅

助性T细胞1亚型(T helper 1 type, TH1)介导, TH1 强烈介导 TNF- α ^[21,22]. TNF- α 通过上调中性粒细胞及内皮细胞上黏附分子的表达引起中性粒细胞移动, 诱导中性粒细胞黏附和白细胞穿出血管壁. 造成胃黏膜内皮细胞损伤使胃黏膜血流减少, 造成胃黏膜损伤^[23]. 有研究^[24,25]证明, VacA 能上调巨噬细胞(M Φ)分泌 TNF- α . M Φ 活化后能产生 TNF- α 等前炎症细胞因子, 增强其吞噬、杀伤等活性, 促进他释放炎症蛋白和炎症介质, 直接参与炎症反应. 加重胃黏膜炎症, *H. pylori* 感染时可以诱导胃上皮细胞增生^[26], 使局部细胞因子 TNF- α 产生增加^[27]; 体内外试验中均已证实 *H. pylori* 感染时 TNF- α 作为一种对增生与凋亡不平衡免疫应答信号, 可以引起胃上皮细胞过度凋亡^[28,29]. 另外, *H. pylori* 感染后能激活B淋巴细胞中的细胞核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)^[30], NF- κ B 的激活能诱导其炎症相关因子如 TNF- α 等的过度表达, 而 TNF- α 又能激活 NF- κ B, 导致持续放大的炎症反应. Kim 等^[31]发现 VacA 能通过激活 NF- κ B 促进嗜酸性细胞释放趋化因子. 本研究发现 rhLF 联合标准三联疗法可以明显减轻胃黏膜炎性细胞的浸润, 其作用效果优于单独使用标准三联疗法, 而单独使用 rhLF 虽效果不如联合治疗组及标准三联疗法组, 但较未经治疗的小鼠胃黏膜炎性细胞浸润明显减少. 证明 rhLF 可以减轻胃黏膜的炎症程度, 而 rhLF 联

合标准三联疗法可显著减轻胃黏膜炎症程度。同时我们的研究显示rhLF联合标准三联疗法有效地降低*H. pylori*感染时胃黏膜TNF- α 含量, 其作用效果强于标准三联疗法, 这有可能是rhLF联合标准三联疗法减少TNF- α 含量, 减少了TNF- α 激活NF- κ B, 从而减轻小鼠胃黏膜炎症反应。

总之, 我们的研究证明了rhLF联合标准三联疗法可以有效抑制*H. pylori*在小鼠胃黏膜的定植, 同时减轻小鼠胃黏膜炎症反应, 但由于小鼠体积小, 标本量少, 我们的试验并未完全阐述rhLF联合标准三联疗法能够提高*H. pylori*根除率及减轻胃黏膜炎症反应的机制, 对此需进一步展开研究, rhLF在治疗*H. pylori*感染相关消化系统疾病方面具有一定的临床价值, 值得进一步研究。

4 参考文献

- Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata N, Yano M, Saitoh Y. Etiological involvement of *Helicobacter pylori* in "reflux" gastritis after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2130-2134 [PMID: 8855735]
- Zheng Q, Chen WJ, Lu H, Sun QJ, Xiao SD. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010; 11: 313-318 [PMID: 20883428 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x]
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 胡伏莲. 中国幽门螺旋杆菌耐药研究现状. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 517-518
- Gu Q, Xia HH, Wang JD, Wong WM, Chan AO, Lai KC, Chan CK, Yuen MF, Fung FM, Wong KW, Lam SK, Wong BC. Update on clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Hong Kong and its effect on clarithromycin-based triple therapy. *Digestion* 2006; 73: 101-106 [PMID: 16788304 DOI: 10.1159/000094040]
- Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887 DOI: 10.1128/CMR.00033-06]
- Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009; 91: 19-29 [PMID: 18573312 DOI: 10.1016/j.biochi.2008.05.015]
- Di Mario F, Aragona G, Bò ND, Ingegnoli A, Cavestro GM, Moussa AM, Iori V, Leandro G, Pilotto A, Franzè A. Use of lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. Preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 396-398 [PMID: 12702979 DOI: 10.1097/00004836-200305000-00006]
- Okuda M, Nakazawa T, Yamauchi K, Miyashiro E, Koizumi R, Booka M, Teraguchi S, Tamura Y, Yoshikawa N, Adachi Y, Imoto I. Bovine lactoferrin is effective to suppress *Helicobacter pylori* colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Chemother* 2005; 11: 265-269 [PMID: 16369731 DOI: 10.1007/s10156-005-0407-X]
- Di Mario F, Aragona G, Dal Bò N, Cavallaro L, Marcon V, Olivieri P, Benedetti E, Orzès N, Marin R, Tafner G, Chilovi F, De Bastiani R, Fedrizzi F, Franceschi M, Salvat MH, Monica F, Piazzzi L, Valiante F, Vecchiati U, Cavestro GM, Comparato G, Iori V, Maino M, Leandro G, Pilotto A, Rugge M, Franzè A. Bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1235-1240 [PMID: 16611285 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02851.x]
- Miehlke S, Reddy R, Osato MS, Ward PP, Conneely OM, Graham DY. Direct activity of recombinant human lactoferrin against *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2593-2594 [PMID: 8880527]
- Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 1992; 72: 853-879 [PMID: 1438580]
- Papini E, Satin B, Norais N, de Bernard M, Telford JL, Rappuoli R, Montecucco C. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Clin Invest* 1998; 102: 813-820 [PMID: 9710450 DOI: 10.1172/JCI2764]
- Pelacic V, Reytrat JM, Sartori L, Pagliaccia C, Rappuoli R, Telford JL, Montecucco C, Papini E. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin associated with the bacteria increases epithelial permeability independently of its vacuolating activity. *Microbiology* 1999; 145: 2043-2050 [PMID: 10463170 DOI: 10.1099/13500872-145-8-2043]
- Montecucco C, Papini E, de Bernard M, Zoratti M. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. *FEBS Lett* 1999; 452: 16-21 [PMID: 10376670 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00652-3]
- Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli AM, Capella C, Solcia E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1994 Suppl; 205: 11-21 [PMID: 7863237 DOI: 10.3109/00365529409091404]
- Goodwin CS. *Helicobacter pylori* gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer: clinical and molecular aspects. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1017-1019 [PMID: 9402348 DOI: 10.1086/516077]
- Yahiro K, Niidome T, Kimura M, Hatakeyama T, Aoyagi H, Kurazono H, Imagawa Ki, Wada A, Moss J, Hirayama T. Activation of *Helicobacter*

- pylori VacA toxin by alkaline or acid conditions increases its binding to a 250-kDa receptor protein-tyrosine phosphatase beta. *J Biol Chem* 1999; 274: 36693-36699 [PMID: 10593974 DOI: 10.1074/jbc.274.51.36693]
- 20 Marchetti M, Aricò B, Burrone D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science* 1995; 267: 1655-1658 [PMID: 7886456 DOI: 10.1126/science.7886456]
- 21 Mattapallil JJ, Dandekar S, Canfield DR, Solnick JV. A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques. *Gastroenterology* 2000; 118: 307-315 [PMID: 10648459 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70213-7]
- 22 Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloire M, Riezzo G, Amati L, Caradonna L, Di Leo A. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (H. pylori). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 13-24 [PMID: 11322645 DOI: 10.1081/IPH-100102563]
- 23 Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2006; 6: 107-114 [PMID: 17061058 DOI: 10.1007/s10238-006-0104-9]
- 24 黎村艳, 张艳, 余敏君, 刘志杰, 于文. 幽门螺杆菌 VacA 通过激活 NF- κ B 诱导巨噬细胞分泌及凋亡. *中华微生物学和免疫学杂志* 2009; 29: 454-459
- 25 黎村艳, 张艳, 刘志杰, 余敏君, 于文. 幽门螺杆菌 VacA N 端在巨噬细胞中表达对其细胞因子分泌功能的影响. *微生物学报* 2008; 48: 349-354
- 26 Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PW. *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22 [PMID: 8566853 DOI: 10.1136/gut.38.1.19]
- 27 Lindholm C, Quiding-Järbrink M, Lönroth H, Hamlet A, Svennerholm AM. Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 5964-5971 [PMID: 9826379]
- 28 Ierardi E, Di Leo A, Barone M, Marangi S, Burattini O, Panarese A, Margiotta M, Francavilla R, Panella C, Francavilla A, Cuomo R. Tumor necrosis factor alpha and apoptosis in *Helicobacter pylori* related progressive gastric damage: a possible mechanism of immune system involvement in epithelial turnover regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 203-211 [PMID: 12784913 DOI: 10.1081/IPH-120020470]
- 29 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor alpha and soluble Fas ligands. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 40-48 [PMID: 10672833 DOI: 10.1080/003655200750024515]
- 30 Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. *Helicobacter pylori* activates NF- κ B via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005; 175: 7162-7169 [PMID: 16301619 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7162]
- 31 Kim JM, Kim JS, Lee JY, Kim YJ, Youn HJ, Kim IY, Chee YJ, Oh YK, Kim N, Jung HC, Song IS. Vacuolating cytotoxin in *Helicobacter pylori* water-soluble proteins upregulates chemokine expression in human eosinophils via Ca^{2+} influx, mitochondrial reactive oxygen intermediates, and NF- κ B activation. *Infect Immun* 2007; 75: 3373-3381 [PMID: 17452475 DOI: 10.1128/IAI.01940-06]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红

■背景资料

我国是胃癌的高发地区, 与现代社会中的不良饮食习惯和生活习惯有关, 每年新增病例占全球42%。手术治疗胃癌的复发率较高, 而长期使用化学药物联合治疗容易出现耐药性, 在临床治疗中造成了一定的困难。甘草中的有效成分之一甘草甜素具有抗肿瘤的功

效, 本文对甘草甜素对胃癌细胞BGC-823的增殖作用及其初步作用机制进行研究。

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红, 上海市松江区方塔中医医院药剂科 上海市 201600

王惠枫, 主任药师, 主要从事胃肠道中药治疗的研究。
作者贡献分布: 王惠枫负责课题设计; 褚志凤与高远参与研究过程; 王惠枫与黄美红进行数据分析; 实验经费由王惠枫支出; 论文写作由黄美红完成。

通讯作者: 王惠枫, 主管药师, 201600, 上海市松江区中山路39号, 上海市松江区方塔中医医院药剂科。lifeif01@163.com
电话: 021-57839217

收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-04-27

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang

Hui-Feng Wang, Zhi-Feng Zhu, Yuan Gao, Mei-Hong Huang, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201600, China

Correspondence to: Hui-Feng Wang, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Songjiang Fangta Hospital of Traditional Chinese Medicine, 39 Zhongshan East Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. lifeif01@163.com

Received: 2015-04-13 Revised: 2015-04-27

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of glycyrrhizin on the proliferation of gastric cancer cell line BGC-823 and the underlying mechanism.

METHODS: BGC-823 cells were incubated with different concentrations of glycyrrhizin, and cell proliferation was examined by MTT assay. BGC-823 cells were then treated with 40 $\mu\text{mol/L}$ glycyrrhizin, and cell cycle, adhesive capacity and migration were determined by

flow cytometry, adhesion assay and transwell assay, respectively. The expression of β -catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was detected by Western blot.

RESULTS: Glycyrrhizin decreased BGC-823 cell proliferation in a dose-dependent manner, and inhibited cell cycle progression from G_1 phase to S phase ($P < 0.05$). After treatment with 40 $\mu\text{mol/L}$ glycyrrhizin, cell adhesion and migration were inhibited ($P < 0.05$). Furthermore, the expression of β -catenin, Bcl-2, CyclinD1 and survivin was significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Glycyrrhizin inhibits BGC-823 proliferation, adhesion and migration *via* the regulation of cell cycle, which may be related to the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glycyrrhizin; BGC-823 cells; Proliferation; Wnt/ β -catenin signaling pathway

Wang HF, Zhu ZF, Gao Y, Huang MH. Effect of glycyrrhizin on gastric cancer BGC-823 cell proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2868-2873
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2868>

摘要

目的: 探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其相关机制。

方法: 不同浓度甘草甜素培养后, 采用MTT法检测细胞增殖率; 流式细胞术检测细胞周期; 黏附实验和Transwell小室实验检测细胞

■同行评议者

杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院

的黏附百分比和迁移的变化;免疫印迹法检测 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平。

结果:甘草甜素呈浓度依赖性抑制BGC-823细胞增殖,并且抑制细胞从G₁期向S期的转变($P<0.05$)。给予40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素处理BGC-823细胞后,细胞黏附和迁移的能力减弱,且 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。

结论:甘草甜素通过调控细胞周期抑制BGC-823细胞的增殖、黏附、迁移,其作用机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:甘草甜素;胃癌细胞BGC-823;增殖;Wnt/ β -catenin信号通路

核心提示:本研究结果显示,甘草甜素可抑制胃癌细胞BGC-823细胞的增殖、黏附和迁移能力,其作用机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关。

王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红. 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响. 世界华人消化杂志. 2015; 23(18): 2868-2873
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2868>

0 引言

胃癌是全球发病率处于第4位的恶性肿瘤,在肿瘤致死率中居第2位^[1]。亚洲日本、韩国和中国是胃癌高发国家^[2],其中男性是胃癌发病的高危人群,具有早期诊断率低,误诊率高,治疗效果不理想的特点^[3],其发病与饮食不规律、酗酒等不良生活习惯有关。胃癌位于中国恶性肿瘤发病率的第2位,每年新增病例占全球的42%^[4,5]。因此,胃癌是当前危害我国人民身体健康的重大疾病之一^[6]。目前手术是胃癌最有效的手段,但复发率仍达到60%左右^[7]。随着多种化学药物联合治疗,对胃癌的治疗取得阶段性的临床进展,但由于化疗药物长时间使用易出现耐药性,导致治疗难以继续,寻找新的抗癌药物迫在眉睫。

甘草甜素(Glycyrrhizin)也称甘草酸,是豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)根茎的有效成分之一,甘草甜味的来源,具有安全无毒性及良好的医疗保健的特点^[8]。除了作为甜味剂外,甘草甜素还具有抗病毒、抗肿瘤、免

疫调节和抗炎等多种药理作用^[9-13]。本实验将探讨甘草甜素抑制胃癌细胞BGC-823增殖及其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞BGC-823细胞购自上海生博生物医药科技有限公司;甘草甜素购自南京泽朗医药科技有限公司;DMEM、Opti-MEM培养基购自Gibco公司;胎牛血清购自Hyclone公司;CKK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;Transwell小室购自Costar公司; β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin抗体均购自Cell Signaling Technology公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组:将BGC-823细胞株置于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养,每2-3 d换液1次。将甘草甜素溶于DMSO中,分别配制为10、20、40和80 mmol/L的工作液。设空白对照组(Control),细胞不给药处理;溶剂对照组(Vehicle),细胞中加入DMSO;给药组A-D,分别于2 mL培养基中加入2 μL 甘草甜素工作液(比例1:1000),使其总浓度为10、20、40和80 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.2 MTT法测定细胞增殖率:收集各组对数期细胞,并调整细胞悬液浓度,取96孔板,加入细胞悬液使密度为4000-5000个/孔。给药后,分别于12、24、36和48 h加入MTT溶液,继续培养4 h,吸去孔内培养液,每孔加入DMSO 100 μL ,摇床震荡15 min,在酶联免疫检测仪488 nm处,以空白孔调零(不加细胞,仅加入等量的DMEM培养基),测量每孔的吸光度(A)值。

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期:将处于生长对数期的各组细胞消化处理后,800 r/min离心5 min, PBS洗涤2次,800 r/min离心5 min, PBS重悬,加入70 mL/L预冷无水乙醇,4 °C避光过夜。1000 r/min离心7 min洗去乙醇,加入碘化丙啶(PI),避光孵育30 min,记录于激发波长488 nm处荧光强度,实验重复3次。

1.2.4 黏附实验:取96孔板,以无菌PBS配制30 $\mu\text{g/mL}$ 纤连蛋白(fibronectin, Fn),每孔加入50 μL ,置于37 °C、50 mL/L CO₂的培养箱包被1 h,无菌PBS洗涤2次,每孔加入1%BSA,置于培养箱封闭2 h。PBS清洗3次,晾干。收集处于生长对数期的各组细胞,调整细胞浓度为

■ 研究前沿

中草药用于治疗肿瘤是近来研究的热点,甘草来源广泛,甘草甜素对于肿瘤具有良好的效果,但其对于胃癌BGC-823细胞增殖作用机制尚不明确,还需进一步研究。

相关报道

已有报道甘草甜素具有广泛的抗肿瘤活性,能抑制乳腺癌、肝癌、前列腺癌和膀胱癌等细胞的生长,并对其作用机制进行了研究,其作用机制与甘草甜素诱导肿瘤细胞凋亡或抑制细胞增殖、侵袭转移有关。

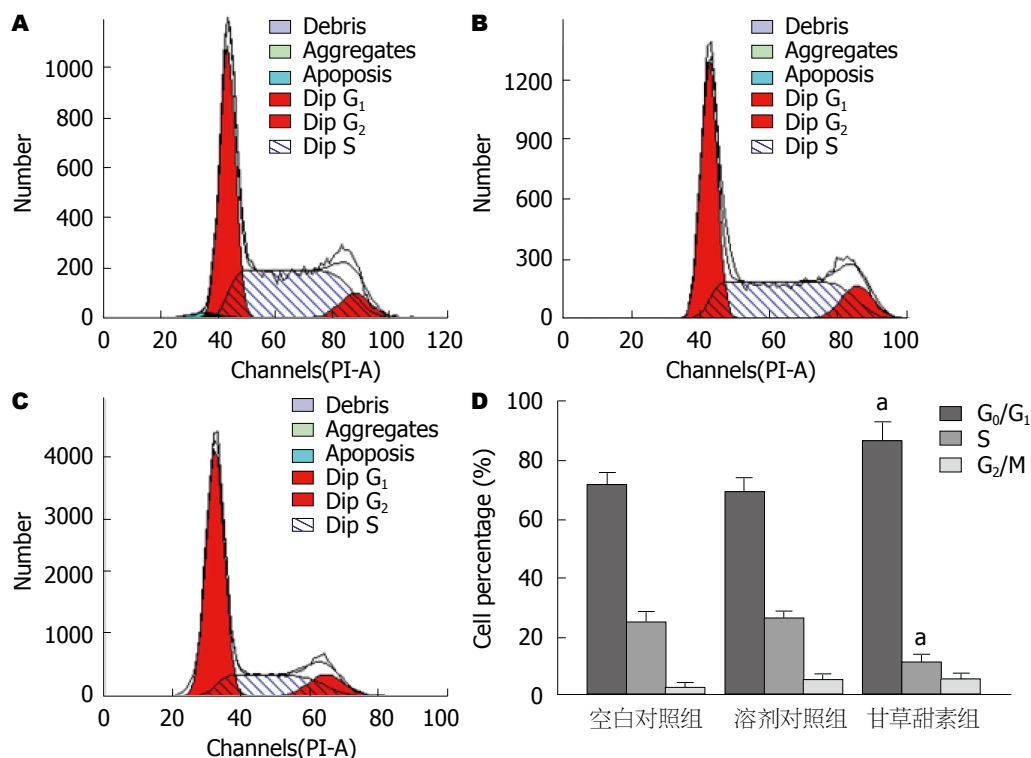


图1 甘草甜素(40 μmol/L)对BGC-823细胞周期的影响. A: 空白对照组流式细胞图; B: 溶剂对照组流式细胞图; C: 40 μmol/L甘草甜素给药组流式细胞图; D: 各周期所占百分比统计图. $P<0.05$ vs 空白对照组.

5×10^5 /mL, 以每孔100 μL加入预包被的培养板, 置于细胞培养箱分别静置20、40和60 min后, 吸取未黏附的细胞, 以无菌PBS清洗2次, 收集黏附细胞, 计算黏附百分率(黏附百分比 = 黏附细胞总数/接种细胞总数 $\times 100\%$).

1.2.5 Transwell迁移实验: 经相应处理后, 将各组细胞培养于无血清DMEM培养基中, 稀释, 消化细胞, 计数, 调整细胞浓度为 2×10^4 /100 μL; 将细胞悬液加入至Transwell小室的上室, 下室加入完全培养基, 培养24 h. 0.9%NaCl溶液漂洗, 用4%甲醛固定15 min, 结晶紫染色, 将上室有细胞的面贴玻璃, 倒置显微镜下观察并拍照, 计数.

1.2.6 免疫印迹法检测相关蛋白表达: 各组细胞经相应处理后, 离心收集细胞, 提取细胞总蛋白. 12%SDS-PAGE电泳, 电转至硝酸纤维素(NC)膜上, 封闭液封闭, 加入一抗4 °C孵育过夜, TBST漂洗后加入相应二抗室温孵育2 h, TBST洗涤; 化学发光法显色, 胶片用凝胶成像系统扫描灰度值分析.

统计学处理 数据处理采用SPSS16.0统计软件, 实验结果采用mean \pm SD表示, 组间差异采用 t 检验或方差分析(One-way ANOVA), $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞增殖率的检测 MTT法分别检测各组细胞的增殖率, 结果显示, 与空白对照组相比, 给予甘草甜素培养后的BGC-823细胞增殖率明显降低($P<0.05$); 在相同时间点处, 细胞增殖率随着甘草甜素浓度的增大而减少, 20、40和80 μmol/L甘草甜素组与10 μmol/L甘草甜素组间差异有统计学意义($P<0.05$); 40和80 μmol/L甘草甜素组与20 μmol/L甘草甜素组间差异亦有统计学意义($P<0.05$). 空白对照组与溶剂对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表1). 同时, 40 μmol/L甘草甜素和80 μmol/L甘草甜素组间差异无统计学意义($P>0.05$), 因此采用40 μmol/L进行后续实验.

2.2 细胞周期的检测 流式细胞术结果显示, 与空白对照组相比, 给予40 μmol/L甘草甜素培养后, BGC-823细胞G₀/G₁期的细胞数占百分比明显增加, S期细胞数所占百分比明显减少($P<0.05$), 表明甘草甜素能延缓BGC-823细胞的周期由G₀/G₁期向S期转换(图1).

2.3 细胞黏附率的检测 分别于20、40和60 min后计数各组细胞黏附于LN基质的数量, 计算细胞的黏附百分比. 结果显示, 与空白对照组

表 1 BGC-823细胞增殖率的变化 (mean \pm SD, %)

分组	12 h	24 h	36 h	48 h
空白对照组	25.43 \pm 1.28	50.37 \pm 3.76	89.84 \pm 4.36	113.25 \pm 6.54
溶剂对照组	24.47 \pm 2.01	51.84 \pm 3.42	90.27 \pm 6.41	111.38 \pm 8.25
给药组A	20.01 \pm 1.02 ^a	39.54 \pm 2.57 ^a	64.58 \pm 4.37 ^a	83.96 \pm 5.37 ^a
给药组B	18.01 \pm 1.01 ^{ac}	33.28 \pm 2.47 ^{ac}	53.37 \pm 3.67 ^{ac}	76.37 \pm 5.47 ^{ac}
给药组C	14.63 \pm 1.03 ^{ace}	24.13 \pm 2.54 ^{ace}	36.37 \pm 3.21 ^{ace}	45.43 \pm 4.32 ^{ace}
给药组D	13.78 \pm 1.04 ^{ace}	25.57 \pm 2.01 ^{ace}	34.92 \pm 2.38 ^{ace}	47.48 \pm 5.21 ^{ace}

^a $P < 0.05$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$ vs 给药组A; ^e $P < 0.05$ vs 给药组B. 给药组A: 10 μ mol/L; 给药组B: 20 μ mol/L; 给药组C: 40 μ mol/L; 给药组D: 80 μ mol/L.

相比, 给予40 μ mol/L甘草甜素培养后的细胞黏附百分比显著降低($P < 0.05$), 而空白对照组与溶剂对照组间无统计学差异($P > 0.05$)(图2).

2.4 细胞迁移能力的检测 Transwell迁移实验结果显示, 40 μ mol/L甘草甜素培养后, BGC-823细胞培养24 h后的细胞迁移数显著低于空白对照组($P < 0.05$), 而空白对照组和溶剂对照组间的细胞迁移数无统计学差异($P > 0.05$)(图3).

2.5 BGC-823细胞中Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达水平的检测 免疫印迹法结果显示, 40 μ mol/L甘草甜素培养后的BGC-823细胞中 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组($P < 0.05$), 而空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异($P > 0.05$)(图4).

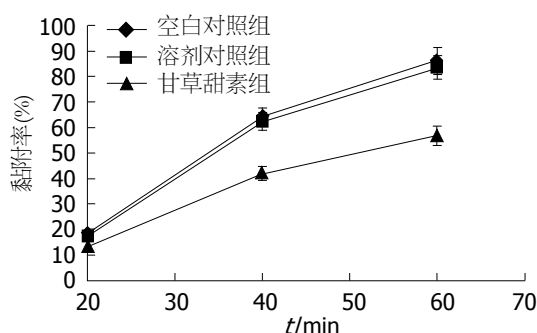
3 讨论

甘草是中国中医里最常用和沿用历史最悠久的中草药之一. 通过现代分析技术发现, 甘草是有多种化学成分组成, 主要有甘草甜素、甘草次酸、甘草苷、新甘草苷、异甘草苷、新异甘草苷和黄酮等^[14]. 其中甘草甜素是从甘草根茎提取的三萜皂苷, 由一个甘草次酸分子作为苷元连接两个葡萄糖醛酸组成^[15].

本实验采用MTT法检测结果发现甘草甜素可抑制BGC-823细胞的增殖, 且与浓度呈正相关. 40和80 μ mol/L的甘草甜素对细胞增殖的抑制作用无显著性差异, 因此采用40 μ mol/L进行后续实验. 再者, 流式细胞仪检测结果同样表明了甘草甜素对BGC-823细胞的增殖具有抑制作用. Fn黏附和迁移实验结果表明, 与空白对照组相比, 给药组的细胞黏附力明显减弱, 迁移能力也明显降低($P < 0.05$), 提示甘草

应用要点

甘草甜素对胃癌细胞有良好的抑制作用. 因此探讨其作用机制能对临床上胃癌的治疗提供了新的治疗药物, 尤其是对手术后复发以及产生化疗耐药性的患者.

图 2 甘草甜素(40 μ mol/L)降低BGC-823细胞的黏附力.

甜素具有降低BGC-823细胞黏附和迁移能力的功效.

Wnt信号通路参与了调控细胞增殖及凋亡等过程^[16], Wnt信号转导途径的失调与多种已知的高发性癌变有关^[17-20]. 由细胞外配体Wnt蛋白发起, β -catenin是Wnt的活性调控信号通路的关键成员^[21]. 研究^[22-24]发现, Wnt信号通路异常激活常通过APC或 β -catenin基因突变导致, 进而参与了多种肿瘤的发生发展. Wnt经典信号通路调节由胞质 β -链接蛋白的磷酸化/降解引起. 当Wnt通路被激活后, β -catenin不断积聚形成复合物^[25], 从而激活其下游基因 β -catenin、Bcl-2、c-myc、Frl、CyclinD1、Survivin和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等的表达产生变化, 从而引起生物活性的变化^[26]. 有报道^[27]指出Wnt通路的异常激活, 导致 β -catenin表达失常, 导致结肠直肠癌等的发生. 研究^[16]认为Wnt通路的异常激活通过调控CyclinD和c-myc基因表达, 导致细胞一直处于不断增殖的状态, 产生突变. 已有学者研究山荷素通过抑制Wnt信号通路中的LRP6, β -catenin进而抑制c-myc和CyclinD1来抑制癌细胞增殖^[28]. 前列腺癌、乳

同行评价

本文用现代分子生物学方法探讨了生物提取物治疗胃癌的作用机制, 视角独特, 具有一定的科学价值, 可能为新药研发提供思路。

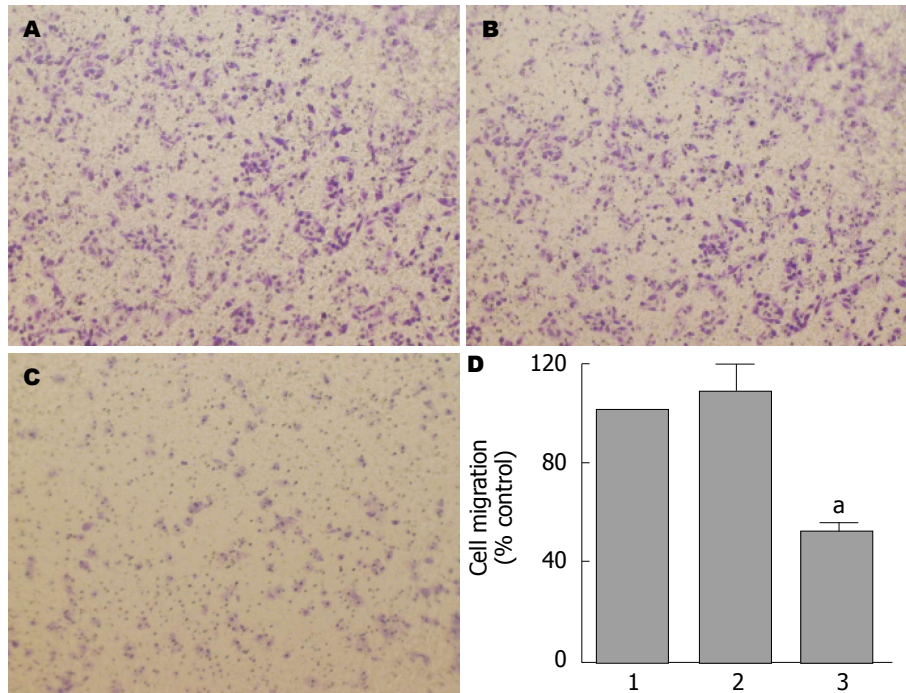


图 3 甘草甜素(40 $\mu\text{mol/L}$)降低BGC-823细胞的迁移能力. A: 空白对照组细胞迁移图($\times 200$); B: 溶剂对照组细胞迁移图($\times 200$); C: 40 $\mu\text{mol/L}$ 甘草甜素给药组细胞迁移图($\times 200$); D: 各组细胞迁移数统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

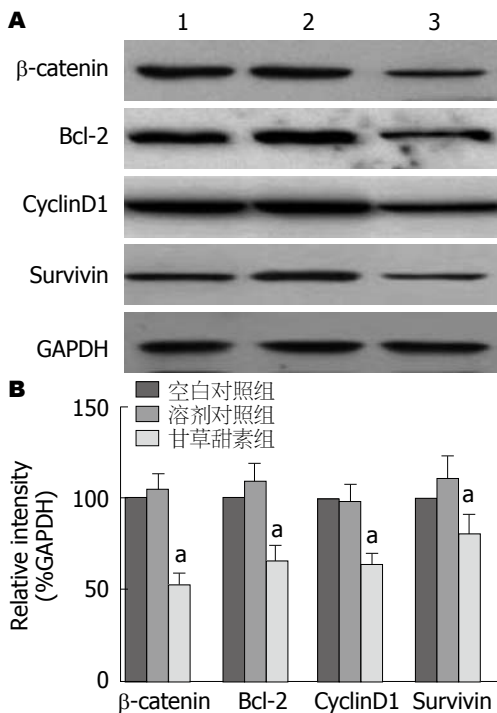


图 4 Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达水平. A: β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白条带图; B: β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达统计图. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 甘草甜素组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

腺癌、胰腺癌等中均存在Wnt经典通路^[29]. 本实验中免疫印迹法结果表明, 甘草甜素能使

BGC-823细胞的Wnt信号通路中 β -catenin、Bcl-2、CyclinD1和Survivin的蛋白表达显著低于空白对照组, 提示甘草甜素抑制胃癌细胞增殖的机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路有关.

总之, 甘草甜素具有抑制BGC-823胃癌细胞增殖的作用, 其机制可能与降低Wnt信号通路中 β -catenin等相关蛋白有关, 为甘草甜素用于治疗胃癌的临床应用提供了实验依据, 且甘草的来源广泛, 可大量栽培, 适用于临床上大量使用.

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 陈业阳, 刘金禄, 王震, 毛远天, 陈俊强. P糖蛋白与胃癌多药耐药关系的研究进展. *广东医学* 2014; 35: 774-777
- 3 李秋元, 陈素钻, 荆绪斌. 青年人胃癌特点与性别的关系. *中国基层医药* 2010; 17: 1045-1046
- 4 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
- 5 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胃癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2014; 23: 795-800
- 6 张雯, 王金万. 胃癌的流行病学及其分型. *中国全科医学* 2010; 13: 16-17
- 7 顾本兴, 孙晓南. 进展期胃癌治疗进展. *新乡医学院学报* 2010; 27: 93-96
- 8 刘洋洋, 刘春生, 曾斌芳, 范冰冰, 李朋收, 徐敬海,

- 刘铜华. 甘草种质资源研究进展. 中草药 2013; 44: 3593-3598
- 9 王肖娜, 金玉姬, 刘洋, 吴湘军, 李青原, 黄茜茜. 甘草甜素的应用研究现状. 吉林医药学院学报 2014; 35: 144-147
- 10 潘琼, 徐力生, 严建依, 张立明. 甘草甜素抗炎镇痛作用的研究. 时珍国医国药 2013; 24: 827-828
- 11 王秀峰, 单风平. 甘草甜素抗炎及抗肿瘤机制研究进展. 微生物学杂志 2013; 33: 88-92
- 12 Cherng JM, Tsai KD, Yu YW, Lin JC. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of glycyrrhizic acid against UVB-radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. *Radiat Res* 2011; 176: 177-186 [PMID: 21545294]
- 13 Kim KJ, Choi JS, Kim KW, Jeong JW. The anti-angiogenic activities of glycyrrhizic acid in tumor progression. *Phytother Res* 2013; 27: 841-846 [PMID: 22899320 DOI: 10.1002/ptr.4800]
- 14 张丹丹. 浅谈甘草成分及其功效. 中国中医药 2012; 10: 128-129
- 15 Chang CZ, Wu SC, Kwan AL. Glycyrrhizin Attenuates Proinflammatory Cytokines through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Mechanism and Experimental Vasospasm in a Rat Model. *J Vasc Res* 2015; 52: 12-21 [PMID: 25896311]
- 16 尹定子, 宋海云. Wnt信号通路: 调控机理和生物学意义. 中国细胞生物学学报 2011; 33: 103-111
- 17 Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 1370-1375 [PMID: 16251967]
- 18 史杨, 赵莉, 曹阳, 周洁云, 杨英. Wnt信号通路与子宫肌瘤相关性研究进展. 国际妇产科学杂志 2012; 39: 137-140
- 19 张彩华. 肝复康对HSC-T6细胞Wnt信号转导通路调节作用的观察. 实用肝脏病杂志 2011; 14: 253-256
- 20 刘宣, 王炎, 李丹光, 周利红, 殷佩浩, 隋华, 范忠泽, 李琦. 丹参酮IIA对COX-2激活 β -catenin信号通路介导的人结肠癌细胞VEGF表达的调控作用. 中华中医药杂志 2013; 28: 108-112
- 21 Carre AL, James AW, MacLeod L, Kong W, Kawai K, Longaker MT, Lorenz HP. Interaction of wntless protein (Wnt), transforming growth factor-beta1, and hyaluronan production in fetal and postnatal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 74-88 [PMID: 20048602 DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c495d1]
- 22 周学溢, 张超, 孟智宏. Wnt信号通路在中医药领域的研究进展. 辽宁中医杂志 2014; 41: 2260-2263
- 23 Mosimann C, Hausmann G, Basler K. Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo. *Cell* 2006; 125: 327-341 [PMID: 16630820]
- 24 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510 [PMID: 16293724]
- 25 Zerlin M, Julius MA, Kitajewski J. Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis. *Angiogenesis* 2008; 11: 63-69 [PMID: 18253847 DOI: 10.1007/s10456-008-9095-3]
- 26 Sato M. Upregulation of the Wnt/beta-catenin pathway induced by transforming growth factor-beta in hypertrophic scars and keloids. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 300-307 [PMID: 16874413]
- 27 赵静, 张春雷, 房兴堂, 陈宏. Wnt信号通路的研究进展. 中国牛业科学 2012; 38: 33-37
- 28 Shen W, Zou X, Chen M, Liu P, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L. Effects of diphyllin as a novel V-ATPase inhibitor on gastric adenocarcinoma. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 330-338 [PMID: 21645513 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.042]
- 29 朱智杰, 阮君山, 李尧, 陆茵, 郑仕中, 王爱云, 陈文星. Wnt信号通路诱导肿瘤细胞上皮间质转化的研究进展. 中国药理学通报 2012; 28: 904-907

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响

李兰兰, 陈淼, 韩雪萍

■背景资料

脑死亡来源的供体较活体供体移植术后并发症多、生存率低。因此, 脑死亡被认为是造成供体器官损伤的一个独立危险因素, 舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用, 本研究探讨是否在脑死亡下肝细胞损伤中起到保护作用。

李兰兰, 陈淼, 韩雪萍, 郑州大学第一附属医院麻醉科 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室 河南省郑州市 450052

李兰兰, 主治医师, 主要从事麻醉过程中的器官保护研究。

作者贡献分布: 韩雪萍负责课题的设计; 陈淼负责数据的分析; 李兰兰负责实验的完成及文章的撰写。

通讯作者: 韩雪萍, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院麻醉科。hanxuepingzhu@126.com
电话: 0371-66294017

收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-30

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats

Lan-Lan Li, Miao Chen, Xue-Ping Han

Lan-Lan Li, Miao Chen, Xue-Ping Han, Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Open Laboratory of Key Subject of Clinical Medicine, Colleges and Universities in He'nan Province, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xue-Ping Han, Chief Physician, Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. hanxuepingzhu@126.com

Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-30

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of sufentanil against liver apoptosis induced by brain death in rats.

METHODS: Eighteen SD rats were randomly divided into three groups: a sham operation group, a brain death group and a sufentanil group. Activation of cytochrome c (Cyt-c) and Caspase3

was examined by the immunohistochemical staining (IHC) and Western blot. Apoptosis was assessed by terminal deoxynucleotide transferase-mediated dUTP nick-end nick-end labeling assay (TUNEL). Brain death was induced by gradually increasing intracranial pressure (ICP). Sufentanil (10 μ g/kg) was injected 1 h before induction of brain death.

RESULTS: Liver tissue samples harvested after brain death showed increased activation of Cyt-c and Caspase3 ($P < 0.05$). Consistent with this, TUNEL analysis confirmed apoptosis in the liver following brain death. Sufentanil significantly decreases levels of Cyt-c and Caspase3 compared to the brain death group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Sufentanil preconditioning has a protective effect in reducing liver apoptosis induced by brain death in rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sufentanil; Brain death; Liver injury; Apoptosis

Li LL, Chen M, Han XP. Effect of sufentanil preconditioning on liver apoptosis induced by brain death in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2874-2879 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2874.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2874>

摘要

目的: 观察舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠导致的肝细胞凋亡的影响。

方法: 将18只SD大鼠随机分为假手术组

■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

(Sham组)、脑死亡组(BD组)、舒芬太尼预处理组(SUF组). 采用缓慢颅内加压法建立大鼠脑死亡模型, 诱导脑死亡前1 h皮下给予舒芬太尼10 $\mu\text{g/kg}$. 利用免疫组织化学及Western blot检测细胞色素c(cytochrome c, Cyt-c)及Caspase3的表达, 并且利用TUNEL检测肝细胞的凋亡.

结果: 通过实验发现: BD组与Sham组相比, Cyt-c与Caspase3表达明显增加, 肝细胞凋亡增加, 差异具有统计学意义($P<0.05$); SUF组与BD组相比, Cyt-c与Caspase3表达明显降低, 肝细胞凋亡减少($P<0.05$).

结论: 舒芬太尼的预处理能显著减轻脑死亡大鼠肝细胞的凋亡.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 舒芬太尼; 脑死亡; 肝损伤; 凋亡

核心提示: 本研究首次发现舒芬太尼预处理能通过线粒体途径减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡.

李兰兰, 陈淼, 韩雪萍. 舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2874-2879
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2874.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2874>

0 引言

脑死亡是包括脑干在内的全脑功能不可逆的丧失^[1-4]. 脑死亡供体是器官移植的主要来源. 实验及临床研究^[5-7]表明, 脑死亡来源的供体较活体供体移植术后并发症多、生存率低. 因此, 脑死亡被认为是造成供体器官损伤的一个独立危险因素^[8-15]. 脑死亡可以导致血流动力学、神经内分泌、免疫学及其他方面的改变^[16,17]. 肝细胞的凋亡是造成肝损伤的最基本中心环节.

舒芬太尼是一种强效类阿片类镇痛药, 具有起效快, 镇痛效果强及作用时间长, 并且有较好的血流动力学稳定性. 已经广泛的应用于临床麻醉及术后、重症监护室的镇痛. 研究^[18-21]表明, 舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用. 尚未见其对脑死亡状态下肝细胞的凋亡的报道, 本研究拟观察舒芬太尼预处理对脑死亡状态下肝细胞凋亡的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级健康♂SD大鼠18只, 体质量250-350 g, 购自河南省动物中心. 大鼠随机分为3组: 假手术组(Sham组): 除不进行脑死亡的诱导外, 其他操作均同脑死亡组; 脑死亡组(BD组): 采用传统的渐进性颅内加压法诱导脑死亡的发生; 舒芬太尼(批号060337, 德国Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH公司)预处理组(SUF组): 诱导脑死亡前1 h皮下给予舒芬太尼10 $\mu\text{g/kg}$, 之后同脑死亡组. 一抗细胞色素c(cytochrome c, Cyt-c)、Caspase3(Cell signaling technology公司兔抗单克隆抗体); 二抗(中杉金桥山羊抗兔IgG-HRP); 一抗(中杉金桥兔抗大鼠内参 β -actin一抗); TUNEL试剂盒(*In Situ* cell Death Detection Kit, Fluorescein; Roche).

1.2 方法

1.2.1 脑死亡模型的建立: 术前不禁食水. 称质量后, 利用3%戊巴比妥钠按照60 mg/kg的体质量腹腔注射进行麻醉. 麻醉成功后, 于左下肢股动静脉置管, 分别连接压力传感器和静脉输液管道. 在颅顶正中做矢状切口, 剥离皮下组织及颅骨外组织, 在冠状线与矢状线的左前方钻一直径为2 mm的孔, 将3F的Fogarty导管放置在硬脑膜外腔. 颅内加压采用缓慢的渐进的颅内加压法加压, 直至脑死亡的发生. 本实验的脑死亡判定标准为^[22-24]: (1)深昏迷, 排除麻醉、低体温等可逆性昏迷的原因; (2)脑干发射消失; (3)脑电图成一平直的直线.

1.2.2 免疫组织化学检测Cyt-c及Caspase3蛋白的表达: 所有标本均经中性甲醛固定、常规脱水、包埋, 连续4 μm 切片, 作SP染色. 3% H_2O_2 -甲醇阻断内源性过氧化物酶, 微波(750 W, 95 $^{\circ}\text{C}$, 5 min \times 2次)抗原修复, DAB显色, 苏木素复染. 严格按SP试剂盒的说明进行染色. 染色判断标准: (1)按细胞显色有无及深浅计分: 0分为细胞无显色; 1分为浅黄色; 2分为棕黄色; 3分为棕褐色; (2)按细胞的显色比例计分: 0分, 显色细胞 $<10\%$; 1分, $10\%-30\%$ 显色; 2分, $31\%-60\%$ 显色; 3分, 60% 以上显色. 每例积分 = (1) \times (2). 按积分高低分为: 阴性(-), 计分为0分; 弱阳性(+), 积分1-4分; 强阳性(++), 积分 >4 分.

1.2.3 Western blot检测Cyt-c及Caspase3蛋白的表达: 取100 mg大鼠肝脏组织及1 mL的RIPA和10 μL 的PMSF放入EP管并置于超声组织破

■ 相关报道

舒芬太尼对缺血再灌注损伤有很好的保护作用, 并且在减轻细胞凋亡中发挥重要的作用. 尚未见其对脑死亡状态下肝细胞的凋亡的报道.

应用要点

在麻醉的过程中利用舒芬太尼预处理减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡, 提高移植的供体存活率。

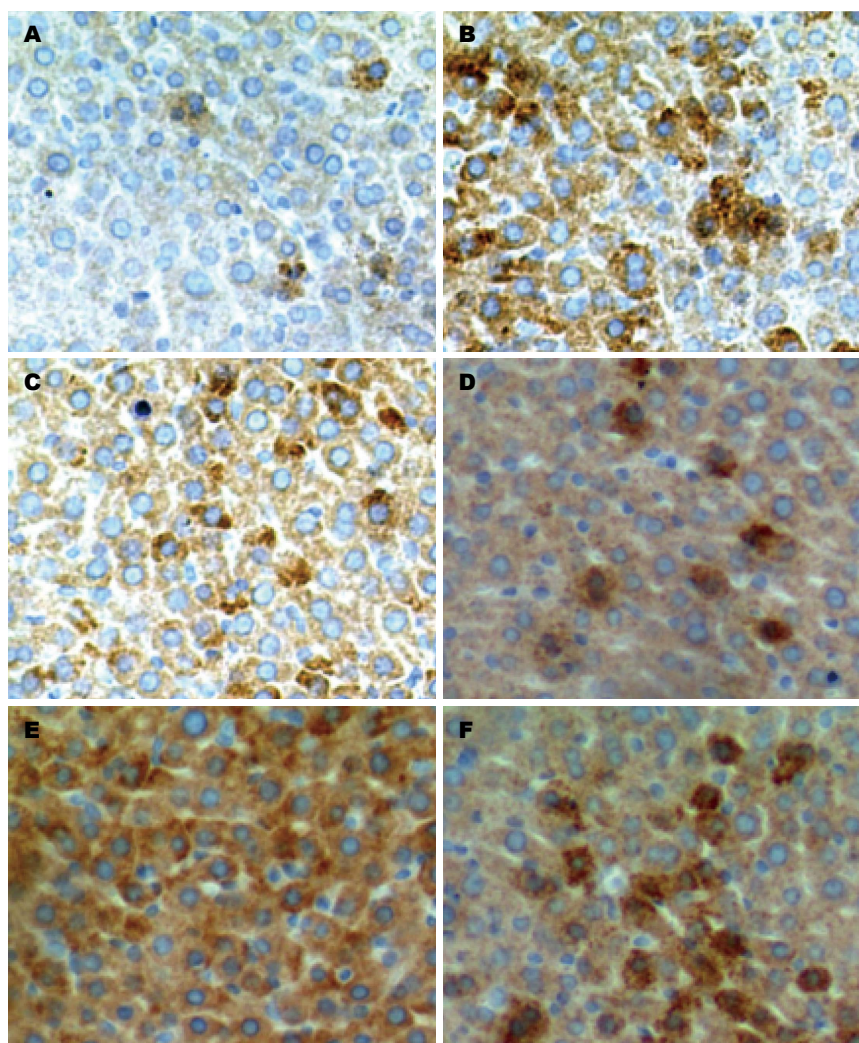


图1 免疫组织化学检测Cyt-c和Caspase3蛋白的表达($\times 100$)。A: 假手术组Cyt-c的表达; B: 脑死亡组Cyt-c的表达; C: 舒芬太尼预处理组Cyt-c的表达; D: 假手术组Caspase3的表达; E: 脑死亡组Caspase3的表达; F: 舒芬太尼预处理组Caspase3的表达。Cyt-c: 细胞色素c。

碎仪中, 之后按照RIPA裂解液说明书提取组织蛋白。BCA法测蛋白浓度。取40 μg 的组织总蛋白, SDS-PAGE凝胶电泳80 V, 待蛋白至分离胶后100 V。湿转220 mA, 1.5 h将凝胶上的蛋白转移至硝酸纤维素膜上。5%的脱脂奶粉封闭1 h。加入1:1000的1 \times TBS稀释的一抗Cyt-c及1:1000的1 \times TBS稀释的一抗Caspase3, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。1 \times TBST洗膜3次 \times 10 min。加入1:3000的1 \times TBS稀释的二抗, 室温1 h。1 \times TBST洗膜3次 \times 10 min。加入1:1000的1 \times TBS稀释的一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。1 \times TBST洗膜3次 \times 10 min。加入1:3000的1 \times TBS稀释的二抗, 室温1 h。1 \times TBST洗膜3次 \times 10 min。待暗室加入ECL发光剂曝光, 显影。使用Quantity-one软件计算各个样本蛋白表达水平。

1.2.4 TUNEL检测肝细胞的凋亡: 所有标本经

甲醛固定, 常规脱水、包埋, 连续4 μm 切片, 经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 严格按照TUNEL凋亡试剂盒说明书, 滴加TUNEL反应液, 温箱孵育, 滴加抗荧光淬灭剂, 进行封片。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件包进行统计学处理数据, 蛋白表达量及细胞凋亡率利用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学及Western blot检测Cyt-c和Caspase3的表达 通过免疫组织化学检测发现, 大鼠脑死亡组与假手术组相比, Cyt-c与Caspase3的蛋白在细胞质中表达增加; 舒芬太尼预处理组与脑死亡组相比, Cyt-c与Caspase3的蛋白在细胞质中表达减少(图1)。为进一步验证这以结果, 我们通过Western blot进行检测

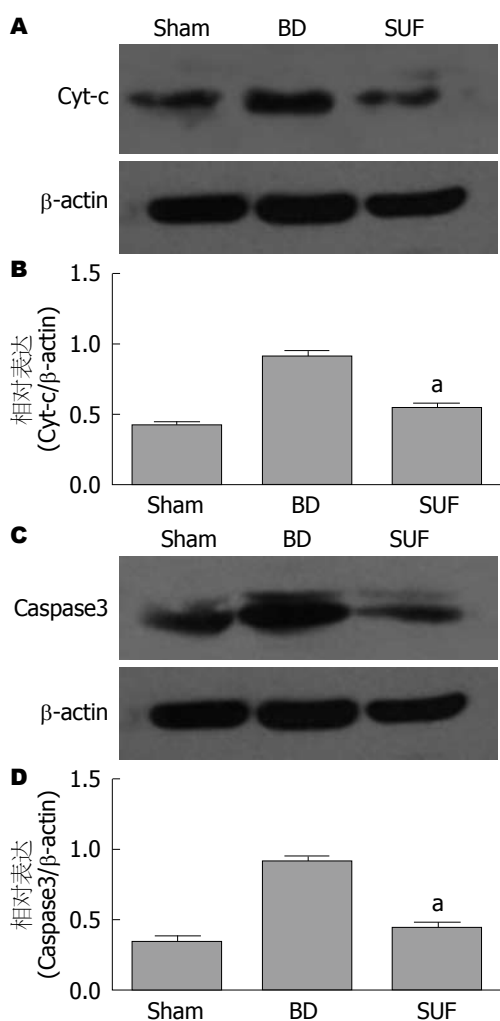


图2 Western blot检测Cyt-c和Caspase3蛋白的表达。A: Cyt-c在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的表达; B: Cyt-c在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组相对表达; C: Caspase3在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的表达; D: Caspase3在假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的相对表达。^a $P<0.05$ vs BD. Sham: 假手术组; BD: 脑死亡组; SUF: 舒芬太尼预处理组; Cyt-c: 细胞色素c。

Cyt-c及Caspase3的蛋白表达, 我们发现, Cyt-c及Caspase3的蛋白表达同免疫组织化学检测的结果相似, 大鼠脑死亡后Cyt-c及Caspase3的表达增加, 舒芬太尼预处理后表达降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图2)。

2.2 TUNEL检测大鼠肝细胞的凋亡 大鼠脑死亡组与假手术组相比, 肝细胞的凋亡率增加, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 舒芬太尼预处理后, 大鼠肝细胞的凋亡率明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(图3)。

3 讨论

细胞凋亡, 又称为程序性细胞死亡, 是基因调控下的细胞主动性的死亡过程^[25-28]。研究^[4,29,30]

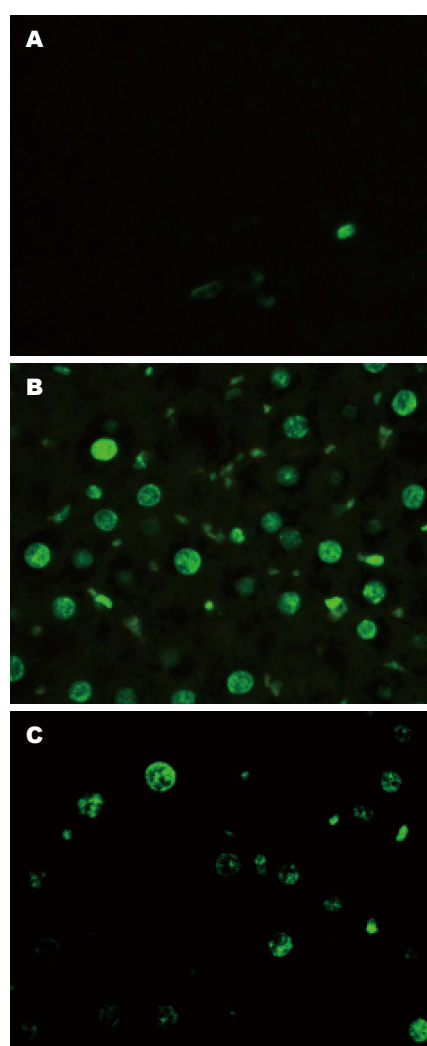


图3 TUNEL检测大鼠肝脏中的细胞凋亡。A: 假手术组的肝细胞凋亡($\times 100$); B: 脑死亡组的肝细胞凋亡($\times 100$); C: 舒芬太尼预处理组的肝细胞凋亡($\times 100$); D: 假手术组、脑死亡组及舒芬太尼预处理组的肝细胞凋亡率。^a $P<0.05$ vs BD. Sham: 假手术组; BD: 脑死亡组; SUF: 舒芬太尼预处理组。

表明, 凋亡在脑死亡状态下的肝损伤中占据重要的部分。各种刺激信号如氧自由基、钙超载、内质网通路等信号通路传至细胞内, 由Cyt-c及Caspase等参与调控执行。因而, 了解细胞凋亡的机制, 采取相应的措施, 对于减轻脑死亡状态下的肝细胞凋亡具有重要的意义。

围手术期的肝脏保护是临床麻醉研究的

■ 名词解释

脑死亡: 是包括脑干在内的全脑功能不可逆的丧失。

■ 同行评价

本文通过细胞色素c及Caspase3的表达, 检测肝细胞的凋亡, 分析舒芬太尼预处理对脑死亡大鼠肝细胞凋亡的影响, 具有一定科学性、可读性。

焦点之一, 尤其临床麻醉药物的使用对肝脏是否有保护作用是人们关注的重点。舒芬太尼是临床常用的静脉镇痛药物, 具有良好的镇痛效果。本研究旨在观察舒芬太尼对脑死亡状态下肝损伤有无保护作用。

本研究通过免疫组织化学研究发现, 大鼠脑死亡后肝脏中Cyt-c及Caspase3的表达增加, 并且在细胞质中呈棕黄色颗粒, 为胞质表达, 舒芬太尼预处理后, 细胞质中的Cyt-c及Caspase3的表达明显减轻。为进一步验证其结果, 我们通过Western blot检测发现, 脑死亡组与假手术组相比, Cyt-c及Caspase3表达增加, 差异具有统计学意义; 在舒芬太尼预处理后, 凋亡相关蛋白明显降低。另外, 我们通过TUNEL检测肝细胞的凋亡情况发现: 大鼠脑死亡后肝细胞凋亡率明显增加, 在舒芬太尼预处理后, 肝细胞的凋亡率明显下降, 差异具有统计学意义。

总之, 舒芬太尼的预处理可以减轻脑死亡状态下肝细胞的凋亡, 其可能的机制是通过减轻线粒体凋亡途径来实现的。

4 参考文献

- Cohen J, Steinberg A, Singer P, Ashkenazi T. The implementation of a protocol promoting the safe practice of brain death determination. *J Crit Care* 2015; 30: 107-110 [PMID: 25131939 DOI: 10.1016/j.jccr.2014.07.021]
- Rady MY, Verheijde JL. Brain death and the moral code of islam. *Chest* 2015; 147: e69 [PMID: 25644929 DOI: 10.1378/chest.14-2543]
- Szurhaj W, Lamblin MD, Kaminska A, Sediri H. EEG guidelines in the diagnosis of brain death. *Neurophysiol Clin* 2015; 45: 97-104 [PMID: 25687591 DOI: 10.1016/j.neucli.2014.11.005]
- Denny JT, Burr A, Tse J, Denny JE, Chyu D, Cohen S, Patel AN. A new technique for avoiding barotrauma-induced complications in apnea testing for brain death. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1021-1024 [PMID: 25769255]
- Kusaka M, Pratschke J, Wilhelm MJ, Ziai F, Zandi-Nejad K, Mackenzie HS, Hancock WW, Tilney NL. Activation of inflammatory mediators in rat renal isografts by donor brain death. *Transplantation* 2000; 69: 405-410 [PMID: 10706051 DOI: 10.1097/0000789-0-200002150-00017]
- Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F, Tullius SG, Neuhaus P, Hancock WW, Tilney NL. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2474-2481 [PMID: 11675425]
- Zweers N, Petersen AH, van der Hoeven JA, de Haan A, Ploeg RJ, de Leij LF, Prop J. Donor brain death aggravates chronic rejection after lung transplantation in rats. *Transplantation* 2004; 78: 1251-1258 [PMID: 15548960 DOI: 10.1097/01.TP.0000142679.45418.96]
- van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersema J, van Schilfgaarde R, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003; 64: 1874-1882 [PMID: 14531823 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x]
- Van Der Hoeven JA, Moshage H, Schuurs T, Nijboer M, Van Schilfgaarde R, Ploeg RJ. Brain death induces apoptosis in donor liver of the rat. *Transplantation* 2003; 76: 1150-1154 [PMID: 14578744 DOI: 10.1097/01.TP.0000080983.14161.95]
- Gasser M, Waaga AM, Laskowski IA, Tilney NL. The influence of donor brain death on short and long-term outcome of solid organ allografts. *Ann Transplant* 2000; 5: 61-67 [PMID: 11499364]
- Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, Souter MJ, Gibbons E, Vavilala MS. Cardiac dysfunction following brain death in children: prevalence, normalization, and transplantation. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: e107-e112 [PMID: 25828779]
- Dhanani S, Shemie SD. Advancing the science of organ donor management. *Crit Care* 2014; 18: 612 [PMID: 25672523 DOI: 10.1186/s13054-014-0612-z]
- Eremenko AA, Minbolatova NM, Kaabak MM, Babenko NN. [Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) in the assessment of renal function in patients after kidney allotransplantation]. *Anesteziol Reanimatol* 2014; 59: 10-15 [PMID: 25842934]
- Kosmoliaptis V, Salji M, Bardsley V, Chen Y, Thiru S, Griffiths MH, Copley HC, Saeb-Parsy K, Bradley JA, Torpey N, Pettigrew GJ. Baseline donor chronic renal injury confers the same transplant survival disadvantage for DCD and DBD kidneys. *Am J Transplant* 2015; 15: 754-763 [PMID: 25639995 DOI: 10.1111/ajt.13009]
- Branchereau J, Barrou B. Pharmacological strategy designed to limit ischemia-reperfusion injury in brain dead donor kidneys. *Prog Urol* 2014; 24 Suppl 1: S26-S30 [PMID: 24950929 DOI: 10.1016/S1166-7087(14)70060-0]
- Wilhelm MJ, Pratschke J, Laskowski IA, Paz DM, Tilney NL. Brain death and its impact on the donor heart-lessons from animal models. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 414-418 [PMID: 10808147 DOI: 10.1016/S1053-2498(00)00073-5]
- Bugge JF. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1239-1250 [PMID: 19681785 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02064.x]
- 吴巧玲, 沈途, 王玲玲, 马虹, 王俊科. 舒芬太尼后处理对大鼠心肌缺血再灌注时细胞凋亡的影响. *中华麻醉学杂志* 2012; 32: 120-123
- 李晓录, 赵国庆, 高明. 预处理舒芬太尼对缺血大鼠心肌细胞凋亡的影响及相关Bcl-2、Bax蛋白的表达. *中国实验诊断学* 2012; 16: 1377-1379
- 马晓燕, 曹定春, 苏丹丹, 连梓敏, 王泓源. 舒芬太尼对肝癌大鼠肝细胞凋亡的影响. *中国现代药物应用* 2014; 8: 243-244
- Wu QL, Shen T, Ma H, Wang JK. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3β

- pathway. *J Surg Res* 2012; 178: 563-570 [PMID: 22727941 DOI: 10.1016/j.jss.2012.05.081]
- 22 Steen PA, Milde JH, Michenfelder JD. No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1979; 5: 343-349 [PMID: 36025]
- 23 Pomper G, Trescher K, Santer D, Hasun M, Baumgartner A, Adelmann K, Inci M, Dietl W, Zuckermann AO, Podesser BK. Introducing a mouse model of brain death. *J Neurosci Methods* 2010; 192: 70-74 [PMID: 20655951]
- 24 Sereinigg M, Stiegler P, Puntschart A, Seifert-Held T, Zmugg G, Wiederstein-Grasser I, Marte W, Marko T, Bradatsch A, Tscheliessnigg K, Stadlbauer-Köllner V. Establishing a brain-death donor model in pigs. *Transplant Proc* 2012; 44: 2185-2189 [PMID: 22974951 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.104]
- 25 Rahman HS, Rasedee A, Chartrand MS, Othman HH, Yeap SK, Namvar F. Zerumbone induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via mitochondrial pathway in Jurkat cell line. *Nat Prod Commun* 2014; 9: 1237-1242 [PMID: 25918781]
- 26 Stehle A, Hugle M, Fulda S. Eribulin synergizes with Polo-like kinase 1 inhibitors to induce apoptosis in rhabdomyosarcoma. *Cancer Lett* 2015; 365: 37-46 [PMID: 25917079 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.011]
- 27 Hsieh YH, Lee CH, Chen HY, Hsieh SC, Lin CL, Tsai JP. Induction of cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis by nimbolide in human renal cell carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015 Apr 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25916210]
- 28 Lalaoui N, Lindqvist LM, Sandow JJ, Ekert PG. The molecular relationships between apoptosis, autophagy and necroptosis. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 63-69 [PMID: 25736836 DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.003]
- 29 Craig DG, Lee P, Pryde EA, Masterton GS, Hayes PC, Simpson KJ. Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver Int* 2011; 31: 1127-1136 [PMID: 21745283 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02528.x]
- 30 Choi YS, Lee J, Lee HW, Chang DY, Sung PS, Jung MK, Park JY, Kim JK, Lee JI, Park H, Cheong JY, Suh KS, Kim HJ, Lee JS, Kim KA, Shin EC. Liver injury in acute hepatitis A is associated with decreased frequency of regulatory T cells caused by Fas-mediated apoptosis. *Gut* 2014 Jul 9. [Epub ahead of print] [PMID: 25007815 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306213]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)

幽门螺杆菌GGT基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位

唐 炜, 尹江涛, 张尤历

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是一种革兰染色阴性的微需氧菌, *H. pylori* 感染是导致胃溃疡、十二指肠溃疡以及慢性胃炎的一个主要原因, 并且与胃癌等胃相关性疾病的发生有着密切的关系, γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 在*H. pylori* 诱导的线粒体介导的程序性细胞死亡中, 主要是通过诱导线粒体释放细胞色素C进入细胞质和激活Caspase家族成员起作用。

唐炜, 尹江涛, 张尤历, 江苏大学附属医院 江苏省镇江市 212001

唐炜, 主治医师, 主要从事小儿胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由唐炜与张尤历共同设计; 研究过程由唐炜与尹江涛操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张尤历提供; 数据分析由唐炜与尹江涛完成; 本论文写作由唐炜完成。

通讯作者: 尹江涛, 主治医师, 212001, 江苏省镇江市解放路 438号, 江苏大学附属医院. zjtangwei@163.com

收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-12-04

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-06-28

Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori* GGT gene in SGC-7901 cells

Wei Tang, Jiang-Tao Yin, You-Li Zhang

Wei Tang, Jiang-Tao Yin, You-Li Zhang, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jiang-Tao Yin, Attending Physician, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, 438 Jiefang Road, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. zjtangwei@163.com

Received: 2014-09-28 Revised: 2014-12-04

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) γ -glutamyl transpeptidase (GGT) gene in SGC-7901 cells.

METHODS: *H. pylori* strains were isolated from the gastric mucosa of patients with gastric cancer, and cultured on solid agar medium. The GGT gene was amplified from the chromosomal DNA of *H. pylori* by PCR, and was cloned into T vector. The recombinant

plasmids were confirmed by enzyme digestion and sequence analysis. *H. pylori* GGT was then expressed and localized in SGC-7901 cells.

RESULTS: The GGT gene was obtained and its sequence was proved to be correct by sequencing identification. SDS-PAGE and Western blot analysis showed that the GGT product could be expressed in SGC-7901 cells.

CONCLUSION: The GGT gene has been successfully expressed in SGC-7901 cells and localized in the cytoplasm. This lays a foundation for studying the relationship between GGT and mitochondria-mediated apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; GGT gene; Cell expression; Localization

Tang W, Yin JT, Zhang YL. Expression and subcellular localization of *Helicobacter pylori* GGT gene in SGC-7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2880-2885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2880.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2880>

摘要

目的: 克隆幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)基因, 实现GGT基因在入胃癌上皮细胞SGC-7901中的表达和定位。

方法: 本实验从胃癌患者胃黏膜组织中分离培养获得*H. pylori*, 提取其基因组DNA, 对GGT基因进行PCR扩增, 将利用绿色荧

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院 消化内科

光蛋白(green fluorescent protein, GFP)融合GGT基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进pcDNA3质粒中, 观察GGT基因表达后在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的定位, 观察SGC-7901细胞形态、生长以及运动性的变化, 推测其可能诱导细胞凋亡的途径。

结果: pcDNA3-GGT-EGFP质粒转染SGC-7901细胞后, 在SGC-7901细胞中表达外源基因, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大。转染60 h后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞质中。

结论: 成功克隆了GGT基因, 经酶切和测序验证正确, 成功构建了pcDNA3-GGT-EGFP质粒。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; GGT基因; 细胞表达; 定位

核心提示: γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 这种酶广泛存在于动植物体内, 在谷氨酰胺的新陈代谢中起到了重要的作用。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)GGT也具有相似的特点。但是*H. pylori* GGT的成熟过程不十分清楚。我们利用GFP融合GGT基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进pcDNA3质粒中, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大, GGT基因表达后主要集中在人胃癌上皮细胞的细胞质中。结合相关报道, GGT基因表达的蛋白可能主要定位在线粒体上发挥作用, 参与程序性细胞死亡, 与胃癌的发生具有相关性, 为进一步研究GGT基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础。

唐炜, 尹江涛, 张允历. 幽门螺杆菌GGT基因在胃癌上皮细胞中的表达和定位. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2880-2885
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2880.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2880>

0 引言

澳大利亚学者罗宾·沃伦(Robin JW)和巴里·马歇尔(Marshall B)在1983年从人胃黏膜分离获得幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)^[1], 越来越多的研究指出*H. pylori*感染是导致胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal

ulcer, DU)以及慢性胃炎的一个主要原因^[2], 并且与胃癌(gastric cancer, GC)等胃相关性疾病的发生有着密切的关系^[3], 国际癌症机构已将*H. pylori*列为I级致癌因子^[4]。*H. pylori*致病力的强弱与菌株的毒力相关, 主要与毒力因子的基因型有关^[5]。*H. pylori* γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)是一种催化肽基转移作用的酶, 在分泌和成熟后, 通过与细胞膜结合进入细胞内^[6], 抑制CD4⁺ T细胞的增殖, 从而抑制了CD4⁺ T细胞对*H. pylori*的清除作用, 对*H. pylori*的定植有一定的作用, 参与*H. pylori*诱导的线粒体介导的程序性细胞死亡, 是一个抗肿瘤因子^[7], 但程序性细胞死亡的持续发生, 破坏了新细胞生成和细胞消亡之间的平衡产生病理作用, 凋亡调节基因的转变和突变频繁的发生, 反而增加了胃癌发生的危险性^[8]。为研究GGT蛋白在胃癌细胞中的表达, 进一步研究该蛋白的功能以及与线粒体之间的作用机制, 我们克隆*H. pylori* GGT基因, 实现GGT基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901中的表达和定位。

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*从江苏大学附属医院内镜室活检标本(距幽门5 cm内)分离培养获得, 尿素酶试验阳性, 行常规病理检查明确为GC。*H. pylori*基础培养基、微需氧环境发生袋、选择性抗生素及厌氧培养罐购自德国Merck公司; 改良布氏肉汤培养基由上海腹泻疾病控制中心提供; 无菌羊全血购自金坛欣迪公司; pcDNA3-GFP(*Hind*III+*Kpn*I)和pBacPAK-EGFP(*Kpn*I+*Eco*R I)质粒由本实验室构建; DMEM为Gibco公司产品; 胎牛血清FBS购自Hyclone公司; Lipofectin购自GIBCO公司, 其他生化试剂为国家AP级试剂; 试验中所用的限制性内切酶和配套的缓冲液、T4 DNA ligase、*Taq*酶、dNTPs、DL2000标准分子量核酸、 λ -*Hind*III标准分子量核酸、质粒抽提试剂盒为TaKaRa公司产品; TRIzol购自Invitrogen公司; X-gal、IPTG为GIBCO公司产品; 酵母提取物、蛋白胨为OXOID公司产品。其他常规试剂为市售分析纯。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*培养: 将活检新鲜组织用接种环均匀涂于固体琼脂培养基, 在微需氧环境, 37 °C培养, 约96 h后收集细菌。

■ 研究前沿

*H. pylori*的感染与消化系统疾病密切相关, 尤其是与胃癌的相关性一直是研究的焦点, GGT已经被证实与细胞凋亡途径有关, 但是其具体作用机制还有待进一步研究。

■ 相关报道

H. pylori GGT在胃癌细胞中诱导线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是细胞色素C由线粒体释放进入细胞质和半胱天冬酶(Caspase)家族成员的激活。

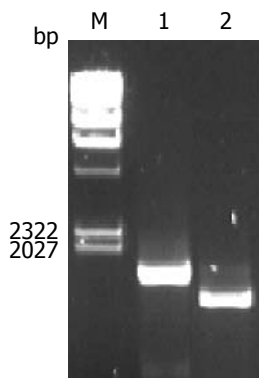


图1 GGT PCR产物. M: DNA标准(λ -HindIII); 1: GGT全长PCR产物; 2: GGT成熟肽PCR产物. GGT: γ -谷氨酰转肽酶.

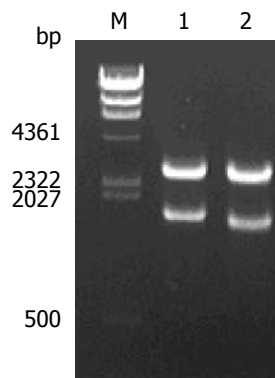


图2 pMD18-simple-T-GGT的双酶切鉴定. M: DNA标准(λ -Hind III); 1: GGT基因全长; 2: GGT基因成熟肽. GGT: γ -谷氨酰转肽酶.

1.2.2 *H. pylori*基因组DNA提取: 刮取菌落, 提取其基因组DNA, 保存于-20 °C备用.

1.2.3 引物设计与合成: 根据GenBank中*H. pylori* 26695标准株(GenBank登录号: NC_000915)预测成熟肽序列, 设计PCR引物: Forward: P1: 5'-GGC AAGCTTATGGCGAGTTACCC-3'; Reverse: P2: 5'-GCAGGTACCAAATTCTTTCCTTGGAT-3'. 在上游引物5'端加HindIII酶切位点; 在下游引物5'端加Kpn I酶切位点. 引物由上海生工基因有限公司合成.

1.2.4 PCR扩增: 以来源胃癌的*H. pylori*菌株DNA为模板, 分别扩增出GGT基因全长序列和成熟肽序列, 用LA-Taq聚合酶进行PCR扩增.

1.2.5 构建pcDNA3-GGT-EGFP重组质粒: 将GGT基因全长序列和成熟肽序列克隆到pMD-simple-T载体上, 以构建pMD-simple-T-GGT. 将pBacPAK-EGFP用Kpn I和EcoR I酶切后, 回收EGFP片段, 与同样酶切的pcDNA3进行连接, 以构建pcDNA3-EGFP; 用HindIII、Kpn I酶切pMD-simple-T-GGT, 回收GGT片段, 与同样酶切的pcDNA3-EGFP进行连接, 以构建pcDNA3-GGT-EGFP.

1.2.6 细胞培养: 人胃癌上皮细胞SGC-7901用含10%FBS的DMEM培养, 并放置在50 mL/L CO₂、饱和湿度、37 °C二氧化碳培养箱培养. 培养液每隔2-3 d更换1次, 细胞传代时用0.25%胰酶消化. 每次转染的前2 d将细胞消化接种到培养皿或培养板中, 细胞接种的数量应保证第2天转染时能达到50%的密度.

1.2.7 重组质粒: pcDNA3-GGT-GFP转染细胞准备质粒DNA/脂质体复合物, 溶液A: 取重组质粒pcDNA3-GGT-GFP(5-10 μ g), 加入无血清细胞培养基补充体积至100 μ L; 溶液B: 取脂质体10 μ L, 加入90 μ L无血清DMEM细胞培养基补充体积至100 μ L. 将溶液A和溶液B混匀,

室温静置15 min. 取生长良好的人胃癌上皮细胞SGC-7901, 用无血清DMEM培养基培养培养基洗2-3次, 加入800 μ L无血清的DMEM细胞培养基后, 再加入准备好的质粒DNA/脂质体复合物200 μ L. 28 °C继续培养3-5 h后, 加1 mL含有20%血清的DMEM细胞培养基继续培养. 28 °C继续培养60 h后, 在荧光显微镜下观察SGC-7901细胞是否发绿色荧光.

2 结果

2.1 GGT基因全长序列和成熟肽序列的鉴定 以来源于胃癌的菌株基因组DNA为模板, 分别扩增出GGT全长序列和成熟肽序列, 大小分别为1704、1629 bp(图1).

2.2 pMD-simple-T-GGT酶切鉴定 用HindIII和Kpn I酶切pMD-simple-T-GGT, 切出一条1700 bp左右的外源片段(图2, 泳道1), 与GGT全长大小一致. 另一条1600 bp左右的外源片段(图2, 泳道2)与GGT成熟肽大小一致, 这些酶切结果验证了pMD-simple-T-GGT的正确构建.

2.3 重组载体pcDNA3-EGFP酶切鉴定 用Kpn I和EcoR I酶切pcDNA3-EGFP, 切出一条750 bp左右的外源片段, 与EGFP大小一致. 另一条为6.1 kb左右的载体片段pcDNA3-GFP(HindIII+Kpn I). pcDNA3(5.4 kb), GFP(750 bp)其大小应该为5400 bp+750 bp, 即6.15 kb左右. 酶切结果验证了pcDNA3-EGFP的正确构建(图3A).

2.4 重组载体pcDNA3-GGT-EGFP酶切鉴定 用HindIII和Kpn I酶切pcDNA3-GGT-EGFP, 切出一条1700 bp左右的条带(图3B, 泳道1), 与GGT全长序列大小一致. 另一条1600 bp左右大小(图3B, 泳道2), 与GGT成熟肽序列大小一致. 由于pcDNA3-GFP(HindIII+Kpn I)被同样酶切位点的GGT序列代替, 所以载体大小为pcDNA3(5.4 kb), EGFP(750 bp)即6.15 kb左右.

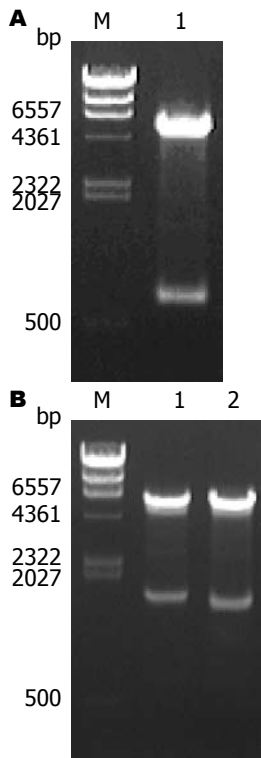


图3 酶切鉴定. A: pcDNA3-EGFP的酶切鉴定. M: DNA标准(λ -Hind III); 1: pcDNA3-EGFP; B: pcDNA3-GGT-EGFP的酶切鉴定. M: DNA标准(λ -Hind III); 1: GGT基因全长; 2: GGT基因成熟肽. GGT: γ -谷氨酰转肽酶.

酶切结果验证了pcDNA3-GGT-EGFP的正确构建. 2.5 GGT基因在人胃癌上皮细胞SGC-7901的表达 重组pcDNA3-GGT-EGFP DNA转染SGC-7901细胞后, 在SGC-7901细胞中表达外源基因, 在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大. 转染60 h后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞质中(图4).

3 讨论

GGT是谷氨酰循环中的关键酶, 这种酶被发现广泛存在于动植物体内^[9], 可特异性催化 γ -谷氨酰基的转移反应, *H. pylori* GGT被发现也具有相似的特点, 目前大量哺乳动物细胞的GGT已经被纯化, 他们的性质和功能也被确定. 很多细菌的GGT也已经被鉴定和调查, 但是*H. pylori* GGT的成熟过程仍然不十分清楚. 在过去的研究中我们发现*H. pylori* GGT由单个基因编码, 可以被翻译成61个多肽, 进一步被分别加工成38和21 kDa的多肽. 这个结果证实了在原核细胞中很少发生翻译后的成熟过程.

和其他的病原体相比, *H. pylori*的感染是终身的, 但是这种终身感染的原因仍然不清楚.

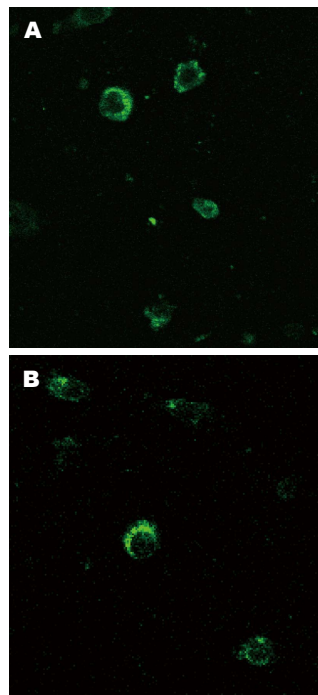


图4 GGT-EGFP融合蛋白在人胃癌上皮细胞SGC-7901的表达. A: GGT全长序列的表达; B: GGT成熟肽的表达. GGT: γ -谷氨酰转肽酶.

H. pylori GGT对于*H. pylori*在小鼠模型胃部的定植非常重要. 免疫细胞的凋亡在*H. pylori*持续感染中起到了重要的作用^[10]. $CD4^+$ T细胞对于细菌的清除十分重要, 但却受到*H. pylori*的抑制. 研究^[11]发现*H. pylori*分泌的GGT能够抑制T细胞的增殖, GGT是一个新发现的*H. pylori*的免疫抑制因素, 通过诱导细胞周期停滞在G₁时相抑制T细胞的增殖. 但是GGT与 $CD4^+$ T细胞作用的具体机制还不十分清楚. *H. pylori*定植引起胃上皮细胞损伤的确切机制还不太清楚, 目前, 已经对*H. pylori*的凋亡诱导因素做了一些研究^[12-14], 目前有很多假设指向线粒体在凋亡的调节中的作用和氧化应激^[15]. 线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是由线粒体释放细胞色素C进入细胞质和半胱天冬酶家族成员的激活^[16,17].

氧化应激主要是吞噬细胞在胃上皮黏膜固有层浸润的结果, 这些吞噬细胞主要包括中性粒细胞和巨噬细胞, 这些细胞产生大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)引起宿主防御反应. 细菌在胃黏膜上引起氧化应激反应, 线粒体是可能存在的目标之一, 是细胞质中自由基的主要来源, 据估计由线粒体消耗的氧通过电子传递链转变为 O_2^- ^[18]. 线粒体中主要的ROS是 O_2^- , 增加的 O_2^- 对邻近的分子诸如一些蛋白质、脂类甚至线粒体DNA都有

应用要点

本文为研究GGT蛋白在胃癌细胞中的表达, 进一步研究该蛋白的功能以及与线粒体之间的作用机制奠定基础.

同行评价

本研究成功克隆 *H. pylori* GGT 基因, 实现 GGT 基因在人胃癌上皮细胞 SGC-7901 中的表达和定位, 为进一步研究 GGT 蛋白的功能以及 GGT 基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础。

损伤作用。在生理条件下, 线粒体有很多酶诸如锰离子依赖的超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 还有一些非酶系统诸如 NADPH, 维生素 C 和 E, 这些物质能够保持 O_2 浓度在非常低的水平^[19]。总之, 过氧化物在 *H. pylori* 感染的 AGS 细胞中能够作用于线粒体启动细胞凋亡途径。这些变化能够引起线粒体去极化, 导致其形态学和功能学的改变。因此, 对于临床上感染 *H. pylori* 的患者需要给予抗氧化治疗^[20]。

很多体外实验和体内试验初步阐述了在胃上皮细胞中 *H. pylori* 感染和细胞凋亡之间的关系^[21]。细胞凋亡主要在调节细胞生长、免疫应答的发生以及正常细胞的清除方面起作用。但是细胞凋亡也是对抗细菌和病毒的防御机制。*H. pylori* 感染促进上皮细胞增生, 通过细胞凋亡保持了细胞的稳定性。初步研究表明 *H. pylori* 感染引起的细胞凋亡通过 Fas/FasL 系统, 线粒体途径^[22]介导的。线粒体被认为是大部分细胞死亡途径的中枢细胞器^[23]。释放一些促凋亡物质诸如细胞色素 C^[24]。

H. pylori GGT 在分泌和成熟后通过离子键与细胞膜结合, 将细菌和宿主细胞直接连接起来。*H. pylori* GGT 在胃癌细胞中诱导线粒体介导的程序性细胞死亡, 主要是细胞色素 C^[25]由线粒体释放进入细胞质和半胱天冬酶 (Caspase) 家族成员的激活^[26]。半胱天冬酶被分为两类, 上游区半胱天冬酶, 包括 Caspase2、8、9 和 10, 下游区半胱天冬酶, 包括 Caspase3、6 和 7^[27]。所有的半胱天冬酶在细胞内催化无活性的酶原, 在细胞凋亡的过程中必须经历蛋白水解的过程。此外, 细胞凋亡除了导致 AGS 细胞核形态学改变以外, 还会引起 Bax 易位和 Bcl-2、Bcl-xL 表达量的减少^[28]。在 Bcl-2 蛋白家族中, Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白, Bax 能够通过在线粒体外膜形成寡聚体和建立细胞色素 C 以及其他凋亡物质释放的通道促进凋亡。程序性细胞死亡通过破坏新细胞生成和细胞消亡之间的平衡产生病理作用。程序性细胞死亡持续发生和调节这种死亡的基因发生转变和突变增加胃癌发生的风险。因此 *H. pylori* 在致胃癌过程中起到了关键作用^[29]。

尽管 *H. pylori* GGT 是一种诱导凋亡的因素, 可能是一种好的抗肿瘤因素。但是其诱导的程序性细胞死亡的信号通路的细胞和分子机制仍需阐明, 有关 GGT 的生物学机制和在体

内的效应还需要进一步研究。

为了进一步弄清楚 *H. pylori* GGT 在线粒体介导的细胞凋亡中的作用及临床上如何根治 *H. pylori*, 我们利用 GFP^[30]融合 GGT 基因全长序列和成熟肽序列, 克隆进 pcDNA3 质粒中, 观察 GGT 基因表达后在人胃癌上皮细胞 SGC-7901 中的定位, 观察 SGC-7901 细胞形态、生长以及运动性的变化, 推测其可能诱导细胞凋亡的途径。在显微镜下可见转染的细胞产生明显的病变, 细胞由梭形变成圆形、变大、胞核扩大。转染 60 h 后, 在共聚焦显微镜下观察, 发现荧光信号主要集中在细胞的细胞质中。结合相关报道, GGT 基因表达的蛋白可能主要定位在线粒体上发挥作用, 参与程序性细胞死亡, 与胃癌的发生具有相关性, 为进一步研究 GGT 基因与胃癌发生的具体信号通路提供好的基础。

4 参考文献

- 1 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060 DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8]
- 2 Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1863-1873 [PMID: 19457415]
- 3 Kraft C, Suerbaum S. Mutation and recombination in Helicobacter pylori: mechanisms and role in generating strain diversity. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 299-305 [PMID: 16173496 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.06.002]
- 4 Höcker M, Hohenberger P. Helicobacter pylori virulence factors—one part of a big picture. *Lancet* 2003; 362: 1231-1233 [PMID: 14568748]
- 5 Panayotopoulou EG, Sgouras DN, Papadakis KS, Petraki K, Breurec S, Michopoulos S, Mantzaris G, Papatheodoridis G, Mentis A, Archimandritis A. CagA and VacA polymorphisms are associated with distinct pathological features in Helicobacter pylori-infected adults with peptic ulcer and non-peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2237-2239 [PMID: 20392907 DOI: 10.1128/JCM.00662-10]
- 6 Shibayama K, Doi Y, Shibata N, Yagi T, Nada T, Iinuma Y, Arakawa Y. Apoptotic signaling pathway activated by Helicobacter pylori infection and increase of apoptosis-inducing activity under serum-starved conditions. *Infect Immun* 2001; 69: 3181-3189 [PMID: 11292739]
- 7 Kim KM, Lee SG, Park MG, Song JY, Kang HL, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH, Youn HS, Baik SC. Gamma-glutamyltranspeptidase of Helicobacter pylori induces mitochondria-mediated apoptosis in AGS cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 562-567 [PMID: 17307146 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.021]
- 8 Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26 [PMID: 11197247 DOI:

- 10.1016/S0002-9270(00)02240-1]
- 9 Barnes IH, Bagnall MC, Browning DD, Thompson SA, Manning G, Newell DG. Gamma-glutamyl transpeptidase has a role in the persistent colonization of the avian gut by *Campylobacter jejuni*. *Microb Pathog* 2007; 43: 198-207 [PMID: 17600669]
- 10 Singh M, Prasad KN, Saxena A, Yachha SK. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of T- and B-cell lines and translocates mitochondrial apoptosis-inducing factor to nucleus. *Curr Microbiol* 2006; 52: 254-260 [PMID: 16528467 DOI: 10.1007/s00284-005-0103-1]
- 11 Schmees C, Prinz C, Treptau T, Rad R, Hengst L, Volland P, Bauer S, Brenner L, Schmid RM, Gerhard M. Inhibition of T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterology* 2007; 132: 1820-1833 [PMID: 17484877]
- 12 Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001; 69: 5080-5087 [PMID: 11447189 DOI: 10.1128/IAI.69.8.5080-5087.2001]
- 13 Le'Negrate G, Ricci V, Hofman V, Mograbi B, Hofman P, Rossi B. Epithelial intestinal cell apoptosis induced by *Helicobacter pylori* depends on expression of the cag pathogenicity island phenotype. *Infect Immun* 2001; 69: 5001-5009 [PMID: 11447179 DOI: 10.1128/IAI.69.8.5001-5009.2001]
- 14 Pompella A, De Tata V, Paolicchi A, Zunino F. Expression of gamma-glutamyltransferase in cancer cells and its significance in drug resistance. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 231-238 [PMID: 16303117]
- 15 Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death. *Toxicol Lett* 2004; 149: 19-23 [PMID: 15093244 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)90058-0]
- 16 Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757: 639-647 [PMID: 16678785 DOI: 10.1016/j.bbabi.2006.03.016]
- 17 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-735 [PMID: 10980112 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64586-5]
- 18 Desouki MM, Kulawiec M, Bansal S, Das GM, Singh KK. Cross talk between mitochondria and superoxide generating NADPH oxidase in breast and ovarian tumors. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 1367-1373 [PMID: 16294028 DOI: 10.4161/cbt.4.12.2233]
- 19 Zhang DX, Gutterman DD. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H2023-H2031 [PMID: 17237240 DOI: 10.1152/ajpheart.01283.2006]
- 20 Calvino-Fernández M, Benito-Martínez S, Parra-Cid T. Oxidative stress by *Helicobacter pylori* causes apoptosis through mitochondrial pathway in gastric epithelial cells. *Apoptosis* 2008; 13: 1267-1280 [PMID: 18766443]
- 21 Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, Dirden-Kramer B, Boldogh I, Ernst PB, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75: 4030-4039 [PMID: 17562777 DOI: 10.1128/IAI.00172-07]
- 22 Zhang H, Fang DC, Lan CH, Luo YH. *Helicobacter pylori* infection induces apoptosis in gastric cancer cells through the mitochondrial pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1051-1056 [PMID: 17559379 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04959.x]
- 23 Rajalingam K, Oswald M, Gottschalk K, Rudel T. Smac/DIABLO is required for effector caspase activation during apoptosis in human cells. *Apoptosis* 2007; 12: 1503-1510 [PMID: 17440818]
- 24 Yamasaki E, Wada A, Kumatori A, Nakagawa I, Funao J, Nakayama M, Hisatsune J, Kimura M, Moss J, Hirayama T. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation. *J Biol Chem* 2006; 281: 11250-11259 [PMID: 16436379 DOI: 10.1074/jbc.M509404200]
- 25 Eskes R, Desagher S, Antonsson B, Martinou JC. Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 929-935 [PMID: 10629050]
- 26 Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol Immunol* 2003; 39: 615-647 [PMID: 12493639 DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00252-3]
- 27 Robertson JD, Orrenius S, Zhivotovsky B. Review: nuclear events in apoptosis. *J Struct Biol* 2000; 129: 346-358 [PMID: 10806085 DOI: 10.1006/jsbi.2000.4254]
- 28 Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, Green DR. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004; 303: 1010-1014 [PMID: 14963330]
- 29 Shibayama K, Kamachi K, Nagata N, Yagi T, Nada T, Doi Y, Shibata N, Yokoyama K, Yamane K, Kato H, Iinuma Y, Arakawa Y. A novel apoptosis-inducing protein from *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 2003; 47: 443-451 [PMID: 12519194]
- 30 Misteli T, Spector DL. Applications of the green fluorescent protein in cell biology and biotechnology. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 961-964 [PMID: 9335045]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素

周佳, 杨晋辉

■背景资料

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病。PVT是肝硬化常见的并发症, 尤其在肝硬化失代偿阶段。PVT影响肝硬化患者的预后。因此, 早期诊断具有重要意义。

周佳, 杨晋辉, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

周佳, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由周佳完成; 杨晋辉审核。

通讯作者: 杨晋辉, 主任医师, 650101, 云南省昆明市昆瑞路112号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科。

1738505628@qq.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-04-14 修回日期: 2015-05-14

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Jia Zhou, Jin-Hui Yang

Jia Zhou, Jin-Hui Yang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 112 Kunrui Road, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 1738505628@qq.com

Received: 2015-04-14 Revised: 2015-05-14

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To identify the risk factors for nontumoral portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis, and analyze the risk factors influencing the origin of PVT.

METHODS: We performed a retrospective study of 171 cirrhotic patients who were diagnosed with the disease at our hospital between September 2013 and December 2014. CT and color Doppler ultrasound were used to diagnose PVT. Of the patients included, 34 had PVT

(experiment group), and 137 had not (control group). We collected the clinical features and laboratory indexes of the two groups. Logistic regression model (Wald test) was used to screen independent risk factors. The diagnostic performance of each risk factor was determined by plotting the ROC curve and determining the optimal threshold.

RESULTS: D-dimer (DD) (OR = 12.021, $P = 0.001$), width of main portal vein (OR = 28.574, $P = 0.001$), and portal vein velocity flow (OR = 19.568, $P = 0.002$) differed statistically between the two groups. Unconditional Logistic regression analysis indicated that DD and width of main portal vein were independent risk factors for PVT in cirrhosis patients, and their area under the curve was 0.669 and 0.742, respectively.

CONCLUSION: Width of main portal vein and DD are independent risk factors for PVT in cirrhosis patients. Wider diameter of main portal vein and higher DD are associated with a higher incidence of PVT.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis; D-dimer; Portal vein diameter

Zhou J, Yang JH. Risk factors for nontumoral portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2886-2893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2886.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2886>

摘要

目的: 研究肝硬化非肿瘤性门静脉血栓

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

(portal vein thrombosis, PVT)形成患者的临床特点, 分析PVT形成的相关危险因素。

方法: 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院肝病中心2013-09/2014-12资料完整的肝硬化住院患者171例, 其中34例肝硬化合并PVT患者作为门静脉血栓组(PVT组), 137例肝硬化无血栓患者作为对照组。记录患者临床指标, 进行单因素分析和Logistic回归筛选出PVT的独立危险因素。绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 以判断各指标的诊断效能。

结果: Logistic回归模型分析显示D-二聚体(D-dimer, DD)(OR = 12.021, $P = 0.001$)、门静脉宽度(OR = 28.574, $P = 0.001$)、门静脉血流速度(OR = 19.568, $P = 0.002$)差异有统计学意义, 绘制ROC, 门静脉血流速度AUC<0.5, 不能用于预测。DD、门静脉宽度AUC分别为0.669、0.742, $P < 0.05$ 。

结论: 门静脉宽度、DD是肝硬化PVT形成的危险因素, 门静脉直径越大, DD值越高, PVT形成的风险越高。门静脉宽度>1.3 cm或DD>25 $\mu\text{g/mL}$ 时, 预测发生PVT的敏感性、特异性及特异度综合较好。肝硬化患者应注意监测门静脉宽度、DD水平。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; D-二聚体; 门静脉宽度

核心提示: 本文收集肝硬化合并门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)及未合并PVT患者的实验室数据及影像学指标, 进行单因素及多因素统计学分析, 绘制受试者工作曲线评价指标的诊断效能。

周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2886-2893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2886.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2886>

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉系统, 包括门静脉主干及分支、肠系膜上下静脉和脾静脉的深部血管阻塞性疾病。PVT是肝硬化常见的并发症, 尤其

在肝硬化失代偿阶段^[1-4]。PVT的发病率随肝硬化的进展而增高^[5,6], 在肝硬化代偿期患者, 发病率约为1%, 在等待肝移植的患者中上升至8%-25%^[7]。PVT起病隐匿, 临床上可造成门静脉阻塞, 引起门静脉压力增高、肠管淤血, 是导致肝前性门脉高压的一个重要病因。由于目前对于肝硬化PVT的治疗没有指南或共识意见, 而PVT影响肝硬化患者的预后^[8-10]。如何早期预测PVT尤为重要, 因此, 本文对肝硬化患者非肿瘤性PVT形成的危险因素进行分析, 希望筛选出可能预测PVT的因素, 进而能早期进行干预。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院肝病中心2013-09/2014-12资料完整的肝硬化住院患者171例, 依据彩色多普勒超声及多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)门脉血管成像诊断PVT。其中34例肝硬化合并PVT患者作为血栓组(PVT组), 137例肝硬化无血栓患者作为对照组。所有患者均根据临床、生化、影像学检查或组织学检查结果诊断为肝硬化。诊断标准均符合2000年病毒性肝炎诊断标准和2006年酒精性肝病诊断标准^[11,12]。

排除标准: 肝硬化合并肝癌、胃癌、胰腺癌等其他恶性肿瘤; 肝硬化合并系统性红斑狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎等炎性疾病; 肝硬化合并血液系统疾病; 既往长期服用避孕药、抗凝药、抗血小板聚集药物史; 非肝脏疾病继发的PVT形成; 布-加氏综合征、门静脉畸形等导致门静脉血流速度减慢的疾病等。

1.2 方法 记录患者性别、年龄、肝硬化病因、彩色多普勒超声检查门静脉宽度、门静脉血流速度, 并进行实验室检查, 包括血常规、生化、凝血功能、血浆D-二聚体(D-dimer, DD)、抗凝血酶原-III(antithrombin-III, AT-III), 计算终末期肝病模型(Model for End-stage Liver disease, MELD)评分。

统计学处理 采用SPSS20.0软件处理数据, 正态分布计量资料采用mean \pm SD表示, 偏态分布计量资料以范围表示, 组间资料比较服从正态分布者采用 t 检验, 不服从正态分布的资料采用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验($P < 0.05$ 为差异有统计学意义)。采用多因素非条件Logistic回归模型筛选出相应的危险因素(OR

■ 研究前沿

血栓性疾病的发病机制分3个方面: 血流动力学改变、血管壁破坏、抗凝与促凝作用失衡-倾向于促凝方面, 导致血液呈高凝状态。国外学者Saugel与Amitrano研究了血栓形成倾向中的遗传性危险因素, 国内很多学者研究临床可测到的指标与血栓形成的关系。

■ 相关报道

国内外多名学者均为收集实验室及影像学数据进行统计学分析。Zocco等研究后指出门静脉血流速度是肝硬化PVT形成的重要预测变量，国内学者Chen等报道脾脏肿大是肝硬化PVT形成的危险因素。张冬磊等学者研究报道血浆D-二聚体升高是肝硬化PVT形成的危险因素。由于数据收集方法等的不同，得出的结论没有一致意见。

表 1 两组各项基本指标的比较

指标	分组		χ^2 /t值	P值
	PTV组	对照组		
性别			$\chi^2 = 0.759$	0.384
男	25	90		
女	9	47		
年龄(岁)	56.12 ± 11.89	52.77 ± 12.62	$t = -1.398$	0.164

PVT: 门静脉血栓。

表 2 组样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度比较

指标	分组(MP ₇₅ -P ₂₅)		Z值	P值
	PTV组	对照组		
MELD	9.74(7.84)	10.04(7.63)	-0.364	0.716
门静脉宽度	1.33(0.30)	1.40(0.27)	-3.469	0.001
门静脉血流速度	14.96(2.60)	14.96(2.40)	-3.469	0.001

PVT: 门静脉血栓; MELD: 终末期肝病模型。

值>1, 说明该危险因素暴露时增加疾病发生分风险, 危险因素每增加1个单位其形成PVT的危险性增加OR倍), 并进行Wald检验($P<0.05$ 为差异有统计学意义)。绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 以判断各指标的诊断效能, 显示各因素诊断价值。ROC曲线下面积取值范围在0.5-1.0, 一般来说, ROC曲线下面积在0.5-0.7表示诊断价值较低, 在0.7-0.9表示诊断价值中等, 0.9以上表示诊断价值较高^[13]。

2 结果

2.1 一般资料分析 血栓组男25例, 女9例, 平均年龄56.12岁±11.89岁; 对照组男90例, 女47例, 平均年龄52.77岁±12.62岁, 经SPSS统计分析(χ^2 , 两独立样本t检验), 两组样本性别比例、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组病因学比较 血栓组病因: 病毒性15例(其中乙型肝炎12例, 丙型肝炎3例); 酒精性5例; 自身免疫性1例, 原因未明13例。对照组病因: 病毒性69例(其中乙型肝炎58例, 丙型肝炎11例), 酒精性17例, 自身免疫性22例, 原因未明28例, 肝豆状核变性1例。经SPSS统计分析(Fisher确切概率法), 两组样本病因差异无统计学意义($P = 0.131$)。

2.3 两组样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度比较 经SPSS统计分析(正态性检验), 样本MELD、门静脉宽度、门静脉血流速度均为非正态分布, 故采用秩和检验进行统计分析。经SPSS统计分析(秩和检验), 两组样本MELD差异无统计学意义($P>0.05$); 两组样本门静脉宽度、门静脉血流速度差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.4 两组实验室检查指标的单因素分析 经SPSS统计分析(正态性检验), 样本白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TCHOL)、肌酐(serum creatinine, Scr)、钠(natrium, NA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、DD、AT-III、血小板(platelet, PLT)、红细胞(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)均为非正态分布, 故采用秩和检验进行统计分析。经SPSS统计分析(秩和检验), 两组样本APTT、DD差异有统计学意义($P<0.05$); 其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

表 3 两组实验室检查指标的比较 $M(P_{75}-P_{25})$

项目	PTV组	对照组	P值
ALB	27.90(7.63)	28.20(11.05)	0.333
TBIL	25.35(23.52)	30.70(44.15)	0.096
DBIL	12.05(10.37)	13.80(28.70)	0.369
IBIL	11.00(9.15)	16.10(15.10)	0.068
TG	0.86(0.54)	0.88(0.61)	0.393
TCHOL	2.58(1.57)	3.30(1.55)	0.084
Scr	71.00(36.00)	67.00(27.50)	0.315
NA	136.50(5.85)	138.20(4.75)	0.215
PT	19.15(4.48)	18.80(5.20)	0.818
INR	1.55(0.42)	1.52(0.47)	0.836
APTT	30.35(6.68)	32.40(6.00)	0.006
FIB	2.09(0.89)	2.34(1.21)	0.656
DD	5.05(8.53)	4.50(4.17)	0.043
AT-III	65.12(21.97)	66.63(25.95)	0.774
PLT	65.00(77.75)	75.00(64.00)	0.443
RBC	3.23(1.26)	3.64(1.35)	0.079
WBC	3.52(5.45)	4.15(2.87)	0.286

PVT: 门静脉血栓; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素; TG: 甘油三酯; TCHOL: 总胆固醇; Scr: 肌酐; NA: 钠; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; DD: D-二聚体; AT-III: 抗凝血酶原-III; PLT: 血小板; RBC: 红细胞; WBC: 白细胞。

应用要点

本文对昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科对于肝硬化患者常规检测的指标进行统计学分析,初步探讨了肝硬化非肿瘤性PVT形成的危险因素,对临床工作有一定参考价值。

2.5 两组实验室检查及相关指标的二分类多因素非条件Logistics分析 经SPSS统计分析(二分类多因素非条件Logistics回归),对可能影响PVT的一些相关因素进行自变量的筛选(Backward Stepwise):最终只有INR、FIB、DD、门静脉宽度、门静脉血流速度被留在模型中;经二分类多因素非条件Logistics分析,DD、门静脉宽度、门静脉血流速度回归分析,差异有统计学意义($P<0.05$),说明回归模型成立,DD、门静脉宽度、门静脉血流速度为PVT发生的危险因素($P<0.05$, $OR>1$),即DD每增加一个单位,患PVT的可能性就增加12.021倍;门静脉宽度每增加一个单位,患PVT的可能性就增加28.574倍;门静脉血流速度每增加一个单位,患PVT的可能性就增加19.568倍(表4)。

2.6 绘制ROC, 计算AUC 经SPSS结果显示:门静脉血流速度 $AUC = 0.438$, 不能用其预测。诊断价值:门静脉宽度 $>DD$, $AUC = 0.742$, 0.669 , $P<0.05$ (表5, 图1)。通过曲线坐标表(表6)计算,我们可以得出门静脉宽度为1.3 cm, DD为25 $\mu\text{g/mL}$, 预测发生PTV的敏感性、特异性及综合较好。

3 讨论

肝硬化PVT形成是肝硬化的一种严重并发症。1868年Balfour和Stewart报道了首例肝硬化PVT形成,患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症。PVT形成后进一步提高门静脉压力,并增加上消化道出血及肠梗死的风险,对患者的预后及生存质量有明显的影响^[14-17]。

PVT常常没有临床症状,因此其发病率被低估。当肝硬化出现顽固性腹水及上消化道出血等失代偿期症状时,应考虑是否合并PVT形成,并进行进一步检查^[18,19]。近年来随着临床医师对肝硬化PVT的认识逐渐加深,以及影像学技术的发展,PVT的检出率也在升高。然而,对本病的病因及治疗没有大规模的前瞻性研究或共识意见。因此寻找肝硬化PVT形成的危险因素,有助于引起临床医师及患者的重视,早期发现,早期干预,从而提高患者的生活质量及延长患者的生存期。

本次研究中发现单因素分析中,肝硬化合并PVT组与对照组比较,门静脉宽度、门静脉血流速度、APTT、DD差异有统计学意义。对可能影响PVT的一些相关因素进行自变量

同行评价

本文初步探讨了肝硬化非肿瘤性PVT形成的危险因素, 对临床工作有一定参考价值。

表 4 两组实验室检查指标的二分类多因素非条件Logistics分析

变量	B值	Wald值	P值	OR值	95%CI	
					Lower	Upper
INR	-1.666	3.651	0.056	0.189	0.034	1.044
FIB	0.414	2.909	0.088	1.513	0.940	2.435
DD	3.112	6.884	0.001	12.021	1.568	19.995
门静脉宽度	3.352	11.664	0.001	28.574	4.173	195.665
门静脉血流速度	2.116	9.778	0.002	19.568	8.632	26.785
Constant	-1.100	0.205	0.651	0.333		

INR: 国际标准化比值; FIB: 纤维蛋白原; DD: D-二聚体。

表 5 DD、门静脉宽度、门静脉血流速度受试者工作曲线

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ¹	Asymptotic Sig. ²	Asymptotic 95%CI	
				Lower Bound	Upper Bound
DD	0.669	0.058	0.012	0.555	0.783
门静脉宽度	0.742	0.060	0.000	0.624	0.860
门静脉血流速度	0.438	0.067	0.355	0.306	0.570

检验结果变量: DD、门静脉宽度、门静脉血流速度在正的和负的实际状态组之间至少有一个结。统计量可能会出现偏差。¹非参数假设下; ²无效假设: 面积 = 0.5; DD: D-二聚体。

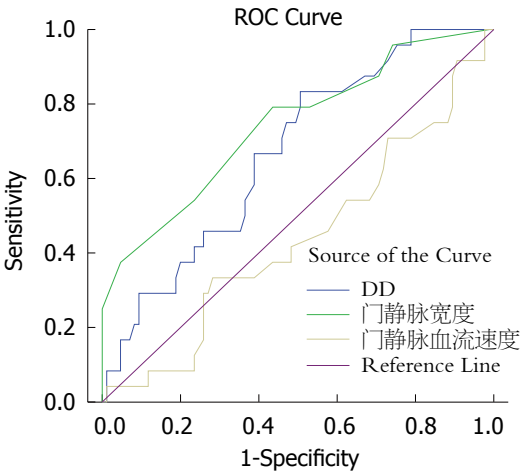


图 1 DD、门静脉宽度、门静脉血流速度受试者工作曲线。DD: D-二聚体。

的筛选(Backward Stepwise): 最终只有INR、FIB、DD、门静脉宽度、门静脉血流速度被留在模型中; 经二分类多因素非条件Logistics分析, DD、门静脉宽度回归分析, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

Zocco等^[20]的研究中, 门静脉血流速度 <15 cm/s的肝硬化患者PVT发生率比对照组高(OR = 44.9, 95%CI: 5.3-382.7; $P<0.001$), 结论是门静脉血流速度减少是PVT形成的重要预测变

量。Maruyama等^[21]的研究也指出, 对于病毒性肝硬化, 侧支血管的发展减少了门静脉主干的血流速度, 是PVT发生的重要预测因素。本研究中门静脉血流速度两组差异有统计学意义(P 值为0.001), 并进入Logistic回归方程, 但绘制ROC曲线, 计算AUC = 0.438, 不能用其预测。考虑可能与血栓组样本量较小有关。

多因素非条件Logistic回归分析显示门静脉宽度回归分析差异有统计学意义($P<0.05$), 说明回归模型成立, 门静脉宽度为PVT发生的危险因素(P 值为0.001, OR值为28.574), 即门静脉宽度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加28.574倍。

肝硬化患者失代偿期存在门脉高压, 门静脉系统向肝血流受阻, 血管直径变宽, 变化的先后次序为门静脉、脾静脉和肠系膜上静脉。刘元水等^[22]的研究表明, 肝硬化导致的门静脉高压与门静脉直径正相关, 朱为群等^[23]的研究也表明门静脉直径与门静脉压有良好正相关, 门静脉直径是评价门脉高压的敏感指标。门静脉直径增宽后, 门静脉血流迟缓、瘀滞、涡流形成, 血流缓慢后易形成血栓。随着病情的进展, 门静脉阻力和侧支循环的增加, 门静脉血

表 6 DD、门静脉宽度受试者工作曲线坐标表

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ¹	Sensitivity	1-Specificity	Specificity	Youden index
DD	35	1.000	1.000	0.000	0.000
	34	1.000	1.000	0.000	0.000
	32	0.981	0.789	0.211	0.192
	30	0.974	0.744	0.256	0.230
	8	0.815	0.539	0.461	0.276
	25	0.859	0.541	0.459	0.318
	20	0.642	0.391	0.609	0.251
	15	0.378	0.242	0.758	0.136
	10	0.268	0.097	0.903	0.171
	8	0.205	0.012	0.988	0.193
	6	0.138	0.003	0.997	0.135
	4	0.116	0.006	0.994	0.110
	2	0.048	0.002	0.998	0.046
	1	0.021	0.000	1.000	0.021
	0.5	0.000	0.000	1.000	0.000
门静脉宽度	0.85	1.000	1.000	0.000	0.000
	0.95	1.000	0.985	0.015	0.015
	1.05	0.971	0.796	0.204	0.175
	1.15	0.912	0.745	0.255	0.167
	1.25	0.853	0.618	0.382	0.235
	1.30	0.853	0.538	0.462	0.315
	1.35	0.647	0.394	0.606	0.253
	1.45	0.382	0.219	0.781	0.163
	1.55	0.265	0.066	0.934	0.199
	1.65	0.176	0.015	0.985	0.161
	1.75	0.147	0.015	0.985	0.132
	1.95	0.118	0.004	0.996	0.114
	2.15	0.059	0.003	0.997	0.056
	2.35	0.029	0.002	0.998	0.027
	3.45	0.000	0.000	1.000	0.000

¹最小的截断值为最小观测值减1, 最大的截断值为最大观测值加1. 其他的截断值为两个连续的有序观测值的平均值; DD: D-二聚体.

流速度较前降低, 有可能出现逆向血流. 门静脉高压导致门静脉血流动力学变化, 血流量有一个增多、瘀滞、减少到逆向的变化过程^[24]. 血流动力学的变化使门静脉内膜受损, 胶原暴露, 启动凝血机制, 促进血栓形成. PVT形成后, 特别是血栓位于门静脉主干, 门静脉相对狭窄, 血流瘀滞导致门静脉压力进一步升高, 门静脉主干直径相应增宽, PVT易形成, 而PVT形成后又加重门静脉压力, 并形成恶性循环.

血浆DD是纤维蛋白的特异性降解产物, 在正常人血液监测中水平很低. 在凝血过程中, 纤维蛋白原被凝血酶水解后, 逐步释放出纤维

蛋白肽A和纤维蛋白肽B, 剩余部分为可溶性纤维蛋白单体. 在转酰胺酶的作用下, 可溶的纤维蛋白单体转为纤维蛋白, 从而引起血液凝固. 形成的纤维蛋白能够被纤溶酶降解, 生成多种多聚体, DD为其中的一种产物. 其水平升高表明体内纤维蛋白血栓形成和继发纤溶发生. 目前DD主要用于弥散性血管内凝血的诊断及静脉血栓性疾病的排除诊断, 包括深静脉血栓及肺栓塞^[25-27]. 近年来很多学者^[28-31]发现肝硬化PVT患者血浆DD水平升高, DD是PVT形成的危险因素. 本研究中血浆DD与对照组比较差异有统计学意义, 二分类多因素非条件

Logistics分析, DD每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加12.021倍。通过计算, DD为25 $\mu\text{g/mL}$, 预测发生PTV的敏感性、特异性及特异度综合较好。

总之, 门静脉宽度是肝硬化PVT形成的危险因素, 门静脉直径越大, DD越高, PVT形成的风险越高, 门静脉宽度每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加28.574倍。门静脉宽度为1.3 cm时, 预测发生PTV的敏感性、特异性及特异度综合较好。DD每增加一个单位, 患PVT的可能性就增加12.021倍。DD为25 $\mu\text{g/mL}$, 预测发生PTV的敏感性、特异性及特异度综合较好。临床工作中, 当发现肝硬化患者门静脉宽度 >1.3 cm或DD >25 $\mu\text{g/mL}$ 时, 应告知患者定期随访的必要性, 腹部彩超显示近端肝内门静脉消失, 门脉血流为持续性而不随呼吸变化时, 可行腹部CT门脉血管成像或血管造影, 早期发现PTV形成, 并进行早期治疗, 改善患者的预后。

4 参考文献

- Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 745-751 [PMID: 15947552]
- Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119 [PMID: 16610067]
- Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 213-218 [PMID: 18274708 DOI: 10.1007/s11739-008-0128-0]
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]
- John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013; 12: 952-958 [PMID: 24114826]
- Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-697 [PMID: 15831918 DOI: 10.1136/gut.2004.042796]
- Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, Lanza AG, Lampasi F. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1381-1385 [PMID: 23114742 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4]
- Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e32831826e8e53]
- Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 11-13 [PMID: 25511529 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.218]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 164-166
- Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345-348 [PMID: 10655256 DOI: 10.1002/hep.510310213]
- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, Boiculese L, Singeap AM, Trifan A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 288-292 [PMID: 25253363 DOI: 10.4103/1319-3767.141687]
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]
- Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 480842 [PMID: 25810714 DOI: 10.1155/2015/480842]
- Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1165-1174 [PMID: 16534866]
- Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 585-593 [PMID: 25459555 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.010]
- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*

- 2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]
- 21 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 568-574 [PMID: 23381015 DOI: 10.1038/ajg.2012.452]
 - 22 刘元水, 李荔, 于振海, 刘倩, 李志强, 王义国, 张钦. 门静脉高压患者门静脉压力与血流动力学的相关性研究. *中华肝病杂志* 2002; 10: 135-138
 - 23 朱为群, 张辉, 尹焜标, 冼建中, 李玉娥, 邝伟明, 张舒眉. 肝硬化门静脉高压症患者门静脉最大血流速度、平均血流速度和门静脉直径与自由门静脉压力相关性的研究. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 54-55
 - 24 Kawasaki T, Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Tamada T, Kimura T, Yamashita Y, Ono S, Uchino H. Analysis of hepatofugal flow in portal venous system using ultrasonic Doppler duplex system. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 937-941 [PMID: 2667338]
 - 25 Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell M, Lewandowski B, Flowerdew G. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. *J Emerg Med* 2000; 19: 225-230 [PMID: 11033266]
 - 26 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235 [PMID: 14507948 DOI: 10.1056/NEJMoa023153]
 - 27 Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, Dryer J, Ward J, Wells PS. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 645-651 [PMID: 12871396]
 - 28 郭银燕. D-二聚体在诊断肝硬化门静脉血栓形成中的应用价值. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 304-305
 - 29 Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 664-672 [PMID: 23637275 DOI: 10.1177/0300060513483413]
 - 30 郑盛, 严晓会, 刘海, 王玉波. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素的Logistic回归分析. *肝脏* 2009; 14: 446-448
 - 31 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3106-3109

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义

依马木买买提江·阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军

背景资料

胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系统肿瘤, Hedgehog(Hh)信号通路在胰腺癌的发生发展和恶性生物学特性的维持起着至关重要的作用, 本研究初步探讨Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched(*Ptch*)1、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, *Gli*)在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物。

依马木买买提江·阿布拉, 易超, 新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
 李东伟, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院普通外科 甘肃省兰州市 730050
 李海军, 深圳大学附属罗湖医院外科中心 广东省深圳市 518000

依马木买买提江·阿布拉, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤临床与基础方面研究。

新疆维吾尔自治区科技支疆计划基金资助项目, No. 201291170
 作者贡献分布: 此课题由依马木买买提江·阿布拉设计; 试剂采购由易超完成; 研究过程由依马木买买提江·阿布拉、李东伟及易超共同完成; 数据分析汇总及论文撰写由依马木买买提江·阿布拉完成; 李海军对整个过程进行指导。

通讯作者: 李海军, 教授, 主任医师, 518000, 广东省深圳市友谊路47号, 深圳大学附属罗湖医院外科中心。lhjun3408@163.com
 电话: 0755-82203083

收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-05-05
 接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer

Yimamumaimaitijiang·Abula, Dong-Wei Li, Chao Yi, Hai-Jun Li

Yimamumaimaitijiang·Abula, Chao Yi, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong-Wei Li, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Hai-Jun Li, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Supported by: 2012 Technology Support Xinjiang Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201291170

Correspondence to: Hai-Jun Li, Professor, Chief Physician, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, 47 Youyi Road, Shenzhen

518000, Guangdong Province, China. lhjun3408@163.com

Received: 2015-04-17 Revised: 2015-05-05

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of Hedgehog pathway components Sonic Hedgehog (*Shh*), Patched1 (*Ptch1*), Smoothed (*Smo*) and glioma-associated oncogene homolog 1 (*Gli1*) genes in pancreatic cancer, and to discuss their biological significance.

METHODS: Expression of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* mRNAs was evaluated by RT-PCR in 48 cases of pancreatic cancer and matched tumor adjacent tissue.

RESULTS: The relative expression levels of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* mRNAs in pancreatic cancer were 0.652 ± 0.036 , 0.604 ± 0.063 , 0.493 ± 0.011 and 0.512 ± 0.052 , respectively, significantly higher than those in tumor adjacent tissue (0.312 ± 0.013 , 0.319 ± 0.053 , 0.214 ± 0.046 and 0.247 ± 0.059) ($P < 0.05$). Overexpression of these genes was associated with tumor differentiation ($P < 0.05$), but not with age, gender, tumorous size, TNM stage, lymph node metastasis, or CA19-9 ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* is increased in human pancreatic cancer. The genesis and development of pancreatic cancer may be associated with the abnormal activation of Hedgehog signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Key Words: Pancreatic cancer; *Shh*; *Ptch1*; *Smo*; *Gli1*

Yimamumaimaitijiang·Abula, Li DW, Yi C, Li HJ. Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2894-2900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2894>

摘要

目的: 检测Hedgehog信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog 1, *Gli1*)在胰腺癌组织中的表达及其生物学意义。

方法: 采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)分别检测48例胰腺癌组织和配对的癌旁组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达情况。

结果: RT-PCR检测结果显示: *Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA在胰腺癌组织中的相对表达量分别是 0.652 ± 0.036 、 0.604 ± 0.063 、 0.493 ± 0.011 、 0.512 ± 0.052 , 在胰腺癌旁组织中为 0.312 ± 0.013 、 0.319 ± 0.053 、 0.214 ± 0.046 、 0.247 ± 0.059 ($P < 0.05$)。与正常胰腺组织相比, 胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达量显著升高 ($P < 0.05$)。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异 ($P < 0.05$)。与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异 ($P > 0.05$)。

结论: Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达增高, Hedgehog信号通路的异常激活可能与胰腺癌发生发展过程相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; *Shh*基因; *Ptch1*基因; *Smo*基因; *Gli1*基因

核心提示: 本研究通过检测正常胰腺癌组织和癌旁组织中Hedgehog(*Hh*)信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog

1, *Gli1*)的mRNA的表达量, 初步探讨*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系。

依马木买买提江·阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军. Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2894-2900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2894>

0 引言

胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系肿瘤。因此, 深入探讨胰腺癌发生发展的机制, 寻求新的治疗方法, 具有重要意义。Hedgehog(Hh)信号通路在细胞生长分化、脊椎动物胚胎发育中起重要作用^[1-4]。Hh信号通路各组成部分的突变或异常激活会导致发育缺陷或肿瘤, 包括小细胞肺癌^[5]、食管癌^[6,7]、胃癌^[8]、大肠癌^[9]、胰腺癌^[10,11]和前列腺癌^[12]等。Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体Patched(*Ptch*)和Smoothed(*Smo*)以及下游转录因子神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, *Gli*)组成。在哺乳动物中存在3种Hh成员, 即Sonic Hedgehog(*Shh*)、Indian Hedgehog(*Ihh*)及Desert Hedgehog(*Dhh*)^[13]。当不存在Hh蛋白时, *Ptch1*抑制*Smo*的活性, 进而抑制下游基因的转录表达。当Hh蛋白与*Ptch1*结合时, *Ptch1*对*Smo*的抑制作用被解除, *Smo*被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(*Gli1*、*Gli2*、*Gli3*), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达^[14]。基于Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在Hh信号通路中的重要作用^[15,16], 本研究初步探讨*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物。

1 材料和方法

1.1 材料 在患者知情同意的原则下, 48例胰腺癌组织取自新疆医科大学附属肿瘤医院2011-01/2014-01住院患者, 所有组织均经病理确诊为胰腺导管腺癌, 手术后即刻切取胰腺癌组织和配对的癌旁组织(癌旁3 cm组织), 置液氮贮存。48例患者术前均无急性或慢性胰腺炎

■ 研究前沿

Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体*Ptc*、*Smo*以及*Gli*组成。当不存在Hh蛋白时, *Ptch1*抑制*Smo*的活性, 进而抑制下游基因的转录表达。当Hh蛋白与*Ptch1*结合时, *Ptch1*对*Smo*的抑制作用被解除, *Smo*被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(*Gli1*、*Gli2*、*Gli3*), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达。

■ 相关报道

Berman等报道, 在来源于食管、胃、胆道、胰腺和结肠肿瘤的38个细胞系中有37个检测到*Shh*的mRNA表达, 而且*Shh*分子可以维持肿瘤细胞的生长和增殖。

等疾病, 术前未接受化疗或放疗, 年龄46-73岁, 平均59.5岁, 其中男35例, 女13例。病理检查: 高中分化18例, 低分化30例; 肿瘤直径 ≤ 2 cm 19例, > 2 cm 29例; 按国际抗癌联盟2002年肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期标准进行分期, I期10例, II期16例, III期22例; 无淋巴转移27例, 有淋巴转移21例; 有糖链抗原(CA19-9)增高的25例, 无糖链抗原(CA19-9)增高23例。

RNA提取试剂TRIzol(美国Invitrogen公司), 水平琼脂糖凝胶电泳仪、槽(北京六一仪器厂), 96孔梯度PCR仪(ABI公司), 两步法逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]、Bio-vision凝胶成像系统(美国Bio-vision公司)。

1.2 方法 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达: 将 -80°C 冰箱保存的胰腺组织标本取出, 按30-40 mg胰腺组织样品中加入1 mL的TRIzol试剂装于匀浆管中, 将匀浆管置于冰盒上用匀浆器匀浆组织, 匀浆两次, 6 s/次。RNA的提取按TRIzol说明书进行。用紫外分光光度计检测总RNA样品在260 nm和280 nm处的吸光度(*A*)值, 样品 $A_{260/280}$ 值在1.8-2.0为纯度良好, 同时检测出总RNA样品RNA浓度的值。取2.5 μg 总RNA按M-MLV说明书进行逆转录, 合成的cDNA置于 -20°C 保存备用。扩增引物根据GeneBank序列设计并合成引物, 委托上海生物工程公司定量检测。*Shh*引物序列, 上游: 5'-GTCTCCTCGCTGCTGGTATG-3', 下游: 5'-TTGGGGATAAACTGCTTGTAGG-3', 扩增片段150 bp; *Ptch1*引物序列, 上游: 5'-CTCCTTTGCGGTGGACAA-3', 下游: 5'-CC TCAGCCTTATTCAGCATTTTC-3', 扩增片段109 bp; *Smo*引物序列, 上游: 5'-CTCCTACTTC CACCTGCTCAC-3', 下游: 5'-CAAAACAAAT CCCACTCACAGA-3', 扩增片段104 bp; *Gli1*引物序列, 上游: 5'-ATCCTTACCTCCCAACCTC TGT-3', 下游: 5'-AACTTCTGGCTCTTCCTGT AGC-3', 扩增片段84 bp; β -肌动蛋白(β -actin)引物序列, 上游: 5'-GGGACCTGACTGACTACC TC-3', 下游: 5'-CGTCATACTCCTGCTTGCTG-3', 扩增片段543 bp。*Shh*、*Ptch1*、*Smo*、*Gli1*和 β -actin cDNA扩增反应条件: 94°C 2 min, 94°C 30 s, 退火40 s, 72°C 30 s, 循环30次, 再 72°C

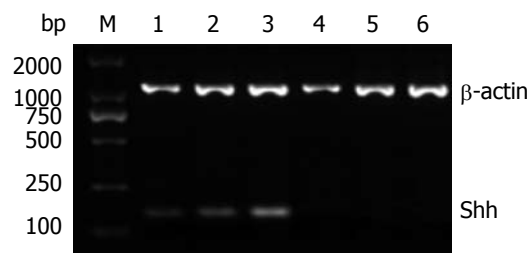


图1 胰腺癌组织和癌旁组织*Shh* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

2 min。退火温度分别是 56°C 、 54°C 、 57°C 、 55°C 、 56°C 。反应结束后2%琼脂糖凝胶电泳鉴定其大小是否为目的基因片段, 用BIO-RAD Gel Doc XR凝胶成像系统拍照, 并用软件Image Lab 4.0软件对条带进行灰度、面积扫描, 测量灰度值, mRNA表达的相对值 = 目的基因灰度值/ β -actin灰度值(T/N)。以条带灰度值代表mRNA的表达量, 分别比较两组的差异。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 配对的癌组织和癌旁组织mRNA表达的比较采用配对样本*t*检验, 所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR检测结果 胰腺癌组织和癌旁组织中*Shh* mRNA的相对表达量分别为 0.652 ± 0.036 、 0.312 ± 0.013 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Ptch1* mRNA的相对表达量分别为 0.604 ± 0.063 、 0.319 ± 0.053 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Smo* mRNA的相对表达量分别为 0.493 ± 0.011 、 0.214 ± 0.046 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Gli1* mRNA的相对表达量分别为 0.512 ± 0.052 、 0.247 ± 0.059 。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达量分别是胰腺癌旁组织的(2.090 ± 0.132 倍)、(1.893 ± 0.327 倍)、(2.304 ± 0.213 倍)、(2.073 ± 0.438 倍)($P = 0.020$ 、 0.032 、 0.014 、 0.025)。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达明显高于癌旁组织($P < 0.05$)(表1, 图1-4)。

2.2 胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达与临床病理特征的关系 低分化胰腺癌*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA平均表达水平(0.846 ± 0.052 、 0.833 ± 0.042 、 0.725 ± 0.063 、 0.712 ± 0.058)高于中高分化胰腺癌(0.457 ± 0.021 、 0.372 ± 0.035 、 0.262 ± 0.046 、

表 1 *Shh*、*Ptch1* mRNA、*Smo*、*Gli1* mRNA在胰腺癌组织和癌旁组织平均表达水平差

分组	<i>Shh</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Ptch1</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Smo</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Gli1</i> /β-actin mRNA的表达
胰腺癌组织	0.652 ± 0.036	0.604 ± 0.063	0.493 ± 0.011	0.512 ± 0.052
胰腺癌旁组织	0.312 ± 0.013	0.319 ± 0.053	0.214 ± 0.046	0.247 ± 0.059

■应用要点

Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA在胰腺癌组织中表达上调,且基因表达量与胰腺癌的分化程度有关,表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展。进一步研究*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中如何表达调控,将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制。

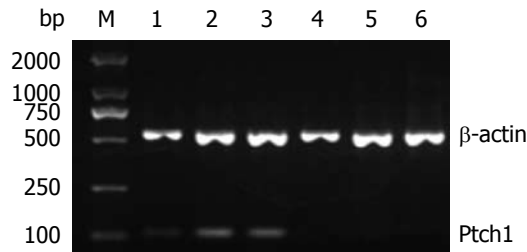


图 2 胰腺癌组织和癌旁组织*Ptch1* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

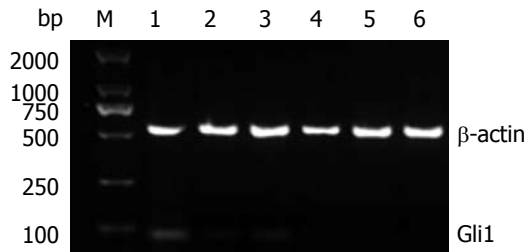


图 4 胰腺癌组织和癌旁组织*Gli1* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

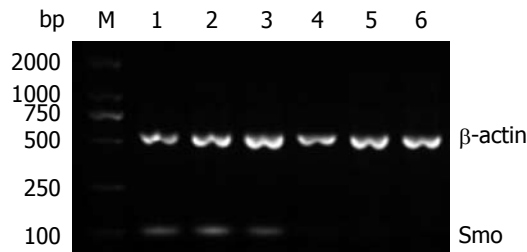


图 3 胰腺癌组织和癌旁组织*Smo* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

性生物学特性的维持起着至关重要的作用^[22-25]。Hh信号主要由Hh配体蛋白、*Ptch*和*Smo*两个跨膜蛋白受体、*costal-2(cos2)*(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白*Fused*、融合阻抑蛋白*Su(Fu)*(*suppressor of fused*), 以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-*Gli*组成^[26-28]。感受器蛋白*Ptch*是膜受体, 包括*Ptch1*和*Ptch2*两种亚型^[29,30]。

本研究RT-PCR检测结果显示: 胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达高于癌旁组织($P<0.05$)。说明胰腺癌组织中存在Hh信号通路成员*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*的表达, 也即存在Hh信号通路的活化, 而癌旁正常胰腺组织不表达或弱表达Hh信号通路成员*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*, 也说明了在癌旁正常胰腺组织Hh信号通路是关闭的。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异($P<0.05$), 与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异($P>0.05$)。说明在有Hh信号通路活化参与发生的癌较无Hh信号通路参与发生的胰腺癌其恶性程度高、分化增殖快。总之, Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达上调, 且该基因表达量与胰腺癌的分化程度有关, 表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展。进一步研究*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中如何表达调控, 将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制。

0.310 ± 0.037), 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2, 3)。 *Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达水平与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异($P>0.05$)(表2, 3)。

3 讨论

胰腺癌因其病程隐匿、易发生早期转移、对放化疗不敏感、进展迅速、手术切除率低及预后差等特有的生物学特性, 已被西方国家列为恶性肿瘤导致死亡的第四大原因^[17-19]。在我国, 胰腺癌近20年来发病率增长约6倍, 死亡率位居恶性肿瘤第5位^[20]。近几十年来, 围绕胰腺癌的治疗手段问题虽已做了多年的努力, 临床手术和综合治疗技术也有了长足的进步, 但在过去的20年里, 胰腺癌的总手术切除率和5年存活率却并无显著提高^[21]。因此, 深入探讨胰腺癌发生发展的机制, 寻求新的治疗方法, 具有重要的意义。

Hh信号通路在人胰腺癌的发生发展和恶

■名词解释

Hh信号通路: 主要由Hh配体蛋白、Ptch和Smo两个跨膜蛋白受体、costal-2(cos2)(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白Fused、融合阻抑蛋白Su(Fu)(suppressor of fused), 以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-Gli组成。

表 2 胰腺癌组织*Shh*、*Ptch1* mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	<i>n</i>	Shh mRNA		Ptch1 mRNA	
		相对表达量	<i>P</i> 值	相对表达量	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.854		0.521
≤60	27	0.671 ± 0.027		0.651 ± 0.057	
>60	21	0.636 ± 0.048		0.558 ± 0.048	
性别			0.652		0.742
男	35	0.685 ± 0.042		0.638 ± 0.049	
女	13	0.628 ± 0.061		0.572 ± 0.036	
分化程度			0.036		0.018
中高分化	18	0.457 ± 0.021		0.372 ± 0.035	
低分化	30	0.846 ± 0.052		0.833 ± 0.042	
肿瘤直径(cm)			0.739		0.843
≤2	19	0.645 ± 0.029		0.617 ± 0.038	
>2	29	0.661 ± 0.057		0.593 ± 0.026	
TNM分期			0.572		0.642
I – II	26	0.692 ± 0.046		0.585 ± 0.018	
III	22	0.613 ± 0.039		0.629 ± 0.037	
淋巴结转移			0.631		0.857
无	27	0.626 ± 0.011		0.595 ± 0.024	
有	21	0.684 ± 0.056		0.618 ± 0.046	
CA19–9			0.773		0.763
无	25	0.646 ± 0.026		0.576 ± 0.039	
有	23	0.668 ± 0.033		0.635 ± 0.042	

表 3 胰腺癌组织*Smo*、*Gli1* mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	<i>n</i>	Smo mRNA		Gli1 mRNA	
		相对表达量	<i>P</i> 值	相对表达量	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.658		0.658
≤60	27	0.452 ± 0.025		0.536 ± 0.053	
>60	21	0.531 ± 0.037		0.493 ± 0.029	
性别			0.742		0.731
男	35	0.516 ± 0.043		0.503 ± 0.052	
女	13	0.478 ± 0.052		0.526 ± 0.052	
分化程度			0.010		0.015
中高分化	18	0.262 ± 0.046		0.310 ± 0.037	
低分化	30	0.725 ± 0.063		0.712 ± 0.058	
肿瘤直径(cm)			0.844		0.535
≤2	19	0.465 ± 0.011		0.482 ± 0.018	
>2	29	0.529 ± 0.011		0.548 ± 0.037	
TNM分期			0.562		0.643
I – II	26	0.447 ± 0.048		0.531 ± 0.032	
III	22	0.548 ± 0.039		0.498 ± 0.047	
淋巴结转移			0.831		0.748
无	27	0.521 ± 0.011		0.523 ± 0.052	
有	21	0.468 ± 0.011		0.506 ± 0.052	
CA19–9			0.728		0.468
无	25	0.472 ± 0.011		0.475 ± 0.052	
有	23	0.519 ± 0.011		0.553 ± 0.052	

4 参考文献

- 1 Xie K, Abbruzzese JL. Developmental biology informs cancer: the emerging role of the hedgehog signaling pathway in upper gastrointestinal cancers. *Cancer Cell* 2003; 4: 245-247 [PMID: 14585350 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00246-0]
- 2 Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, McMahon AP. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417-1430 [PMID: 7916661 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90627-3]
- 3 Marigo V, Roberts DJ, Lee SM, Tsukurov O, Levi T, Gastier JM, Epstein DJ, Gilbert DJ, Copeland NG, Seidman CE. Cloning, expression, and chromosomal location of SHH and IHH: two human homologues of the *Drosophila* segment polarity gene hedgehog. *Genomics* 1995; 28: 44-51 [PMID: 7590746 DOI: 10.1006/geno.1995.1104]
- 4 Pepinsky RB, Zeng C, Wen D, Rayhorn P, Baker DP, Williams KP, Bixler SA, Ambrose CM, Garber EA, Miatkowski K, Taylor FR, Wang EA, Galdes A. Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog. *J Biol Chem* 1998; 273: 14037-14045 [PMID: 9593755]
- 5 Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422: 313-317 [PMID: 12629553 DOI: 10.1038/nature01493]
- 6 孙波, 张蕾, 李颖霞, 符仲标, 邵惠杰, 温洪涛. Smo和Gli1蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 483-487
- 7 刘山, 张倬, 陈天佑. Smo小干扰RNA对人食管癌CAES-17细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2671-2678
- 8 何艳, 凌晖. Sonic hedgehog信号通路在胃癌中的研究进展. *医学研究杂志* 2014; 43: 134-136
- 9 Oniscu A, James RM, Morris RG, Bader S, Malcomson RD, Harrison DJ. Expression of Sonic hedgehog pathway genes is altered in colonic neoplasia. *J Pathol* 2004; 203: 909-917 [PMID: 15258993 DOI: 10.1002/path.1591]
- 10 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 11 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]
- 12 Chen G, Goto Y, Sakamoto R, Tanaka K, Matsubara E, Nakamura M, Zheng H, Lu J, Takayanagi R, Nomura M. GLI1, a crucial mediator of sonic hedgehog signaling in prostate cancer, functions as a negative modulator for androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 809-815 [PMID: 21172305 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.065]
- 13 McMahon AP. More surprises in the Hedgehog signaling pathway. *Cell* 2000; 100: 185-188 [PMID: 10660040 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81555-X]
- 14 Cohen MM. Hedgehog signaling update. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1875-1914 [PMID: 20635334 DOI: 10.1002/ajmg.a.20495]
- 15 陈志荣, 李兆申, 屠振兴, 高军, 龚燕芳, 金晶, 满晓华. 胰腺癌组织中PTCH mRNA的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1147-1150
- 16 郭杰芳, 高军, 李兆申. Hedgehog-GLI信号通路在胰腺癌发生中的作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1137-1140
- 17 Untch BR, Allen PJ. Pancreatic metastasectomy: the Memorial Sloan-Kettering experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2014; 109: 28-30 [PMID: 24122337 DOI: 10.1002/jso.23460]
- 18 孙诚谊, 张宏. 胰腺癌的外科治疗—现状与思考. *中华普通外科学文献(电子版)* 2014; 8: 92-94
- 19 张太平, 杜潇, 赵玉沛. 多学科综合治疗胰腺癌现状及评价. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 771-773
- 20 Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]
- 21 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]
- 22 Onishi H, Morifuji Y, Kai M, Suyama K, Iwasaki H, Katano M. Hedgehog inhibitor decreases chemosensitivity to 5-fluorouracil and gemcitabine under hypoxic conditions in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 1272-1279 [PMID: 22486854 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02297.x]
- 23 Hao K, Tian XD, Qin CF, Xie XH, Yang YM. Hedgehog signaling pathway regulates human pancreatic cancer cell proliferation and metastasis. *Oncol Rep* 2013; 29: 1124-1132 [PMID: 23292285 DOI: 10.3892/or.2012.2210]
- 24 代军涛, 艾开兴. Hedgehog信号通路在胰腺癌中的研究进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 588-591
- 25 董锐增, 郭剑民. Hedgehog信号通路与胰腺癌. *肿瘤学杂志* 2011; 17: 221-224
- 26 Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9484-9489 [PMID: 21606373 DOI: 10.1073/pnas.1007566108]
- 27 Ghanbari A, Khazaei M, Hashemi-Tabar M, Rabzia A, Fathi F, Bayat PD. Sonic hedgehog inhibition induces mouse embryonic stem cells to differentiate toward definitive endoderm. *Indian J Exp Biol* 2013; 51: 201-207 [PMID: 23678540]
- 28 郭杰芳, 李兆申, 金震东, 高军, 龚燕芳, 金晶, 吴红玉. 人胰腺癌细胞株锌指转录因子Gli1及PTCH1基因表达的检测. *内科理论与实践* 2007; 2: 52-55
- 29 Nakamura M, Tanaka H, Nagayoshi Y, Nakashima H, Tsutsumi K, Ohtsuka T, Takahata S, Tanaka M, Okada H. Targeting the hedgehog signaling pathway with interacting peptides to Patched-1. *J Gastroenterol* 2012; 47: 452-460 [PMID: 21172305 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.065]

■同行评价

本文课题设计合理, 方法科学, 数据分析可靠, 结论可信, 为进一步研究Hh信号通路在胰腺癌发生、发展中的作用及胰腺癌的生物学治疗提供了理论依据。

22170414 DOI: 10.1007/s00535-011-0507-6]
30 Lee Y, Miller HL, Russell HR, Boyd K, Curran T,
McKinnon PJ. Patched2 modulates tumorigenesis

in patched1 heterozygous mice. *Cancer Res* 2006; 66:
6964-6971 [PMID: 16849540 DOI: 10.1158/0008-5472.
CAN-06-0505]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版
集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

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

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

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

贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征

慕廷娜, 潘科, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 陈峥宏

慕廷娜, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 陈峥宏, 贵阳医学院微生物学教研室 贵州省贵阳市 550025

潘科, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 黔南州人民医院消化内科 贵州省都匀市 558000

慕廷娜, 副教授, 主要从事病原微生物生物多样性的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460314

贵州省科技厅-贵阳医学院联合基金资助项目, No. 黔科合LG字[2012]010号

作者贡献分布: 慕廷娜与潘科对此文所作贡献均等; 此课题由陈峥宏与慕廷娜设计; 临床菌株由潘科、张人弘、郑娟及张丹丹提供; 研究过程由慕廷娜、潘科、魏刚、蒋勇及王菲操作完成; 本论文写作由陈峥宏指导, 慕廷娜与潘科完成。

通讯作者: 陈峥宏, 教授, 550025, 贵州省贵阳市贵安新区大学城, 贵阳医学院微生物学教研室. joeanchenhan@hotmail.com
电话: 0851-8174015

收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-04-28

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-28

Guiyang 550025, Guizhou Province, China. joeanchenhan@hotmail.com

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

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the antibiotic sensitivity of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) isolates from patients in the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture and to analyze mutations in the domain V of 23S rRNA gene that are related with clarithromycin resistance.

METHODS: Clarithromycin susceptibility tests of 74 *H. pylori* isolates were performed by the modified agar dilution method (breakpoint susceptibility testing). Domain V of 23S rRNA gene of 22 clarithromycin resistant strains, 10 clarithromycin susceptible strains and a control stain (NCTC11637) were amplified and sequenced. Nucleotide homology of these sequences were compared to *H. pylori* U27270 (GenBank accession number: U27270) which is a susceptible strain.

RESULTS: Clarithromycin resistance rate of 74 *H. pylori* isolates was 29.7% (22/74). Ten types of mutations in domain V of 23S rRNA gene were found in this study. T2183C, T2245C and T2321C mutations were found in both clarithromycin resistant strains and susceptible strains. Mutations only found in resistant strains included A2144G(4/22), A2224G(4/22), C2196T(1/22), C2289T(1/22), A2435G(1/22), C2695A(1/22) and T2712C(1/22).

CONCLUSION: Clarithromycin resistance rate

背景资料

*H. pylori*分离培养困难, 且易发生耐药性变异, 因此若充分了解本地菌株耐药变异的机制和规律, 则有望通过分子生物学手段快速检测耐药性变异以选择敏感抗生素。本文团队长期致力于临床菌株的分离和耐药性突变的研究。

Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture

Ting-Na Qi, Ke Pan, Fei Wang, Gang Wei, Yong Jiang, Ren-Hong Zhang, Juan Zheng, Dan-Dan Zhang, Zheng-Hong Chen

Ting-Na Qi, Fei Wang, Gang Wei, Yong Jiang, Zheng-Hong Chen, Department of Microbiology, Guiyang Medical University, Guiyang 550025, Guizhou Province, China
Ke Pan, Ren-Hong Zhang, Juan Zheng, Dan-Dan Zhang, Department of Gastrointestinal Medicine, the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture, Duyun 558000, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460314; the United Foundation of Guiyang Medical University-Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2012]010

Correspondence to: Zheng-Hong Chen, Professor, Department of Microbiology, Guiyang Medical University, Higher Education Mega Center, Guian New District,

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

■ 研发前沿

*H. pylori*的耐药性变异及感染复发的机制是本领域的研究热点和重点之一, 该菌的耐药变异是治疗失败的主要原因。该菌培养困难, 难以普遍开展常规药敏检测, 其耐药变异的机制和规律及检测方法的建立是亟待研究的问题。

of *H. pylori* isolates from the People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture was high. A2144G and A2224G mutations were the most prevalent mutation types related with clarithromycin resistance and there were three novel mutation types (A2435G, C2695 and T2712C).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Clarithromycin; Resistance; Mutation

Qi TN, Pan K, Wang F, Wei G, Jiang Y, Zhang RH, Zheng J, Zhang DD, Chen ZH. Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene mutation characteristics of *Helicobacter pylori* isolates from patients in Qiannan Autonomous Prefecture. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2901-2906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2901>

摘要

目的: 了解贵州省黔南州幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)克拉霉素耐药相关基因突变情况。

方法: 采用改良琼脂稀释法检测分离自黔南州人民医院的74株*H. pylori*对克拉霉素的敏感性, 选取*H. pylori*克拉霉素耐药菌株22株、敏感株10株, 以及NCTC11637进行23S rRNA基因功能区V区片段的PCR扩增和测序, 与GenBank中收录的*H. pylori*敏感菌株U27270相关序列进行比对和分析。

结果: 74株*H. pylori*克拉霉素耐药率为29.7%(22/74)。共发现10种突变类型, 其中在耐药菌株及敏感菌株23S rRNA V区均存在的基因突变包括: T2183C、T2245C和T2321C; 仅在耐药株(22株)中检测到的突变包括: A2144G(4/22)、A2224G(4/22)、C2196T(1/22)、C2289T(1/22)、A2435G(1/22)、C2695A(1/22)、T2712C(1/22)。

结论: 黔南州医院分离的*H. pylori*克拉霉素耐药率较高; 与耐药性相关的23S rRNA基因突变主要为A2144G和A2224G; 本院菌株存在A2435G、C2695A、T2712C 3种尚未见报道的突变。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 克拉霉素; 耐药性; 突变

核心提示: 本文表明分离自黔南州人民医院的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)临床菌株克拉霉素耐药率已高达29%; 本地耐药菌株的23S rRNA基因突变具有复杂的多态性, 与耐药性相关的突变主要为A2144G和A2224G; 且存在不同于其他地区的新型的突变类型。

暴廷娜, 潘科, 王菲, 魏刚, 蒋勇, 张人弘, 郑娟, 张丹丹, 陈峥宏. 贵州省黔南州幽门螺杆菌克拉霉素的耐药性及23S rRNA基因突变的特征. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2901-2906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2901.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2901>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在人群中的感染非常普遍, 是急慢性胃炎、消化性胃溃疡的重要致病因子, 并且与胃腺癌和胃黏膜相关B细胞淋巴瘤的发生密切相关^[1]。克拉霉素是应用于根除*H. pylori*治疗方案中常用抗生素之一。近年来国内外资料报道, *H. pylori*对克拉霉素的耐药率有逐年增高趋势, 克拉霉素耐药性的产生与*H. pylori* 23S rRNA V区上的点突变有关, 且不同国家或地区的耐药基因突变位点呈现不同特征^[2]。了解地区性*H. pylori*克拉霉素耐药情况及耐药基因突变特征, 有助于指导临床合理将克拉霉素应用于*H. pylori*感染所致疾病的治疗, 并为进一步完善快速检测*H. pylori*克拉霉素耐药性的基因诊断方法提供实验依据。我们检测了黔南州人民医院临床分离*H. pylori*菌株对克拉霉素的敏感性及其*H. pylori* 23S rRNA基因的突变特征, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 *H. pylori*临床菌株来源于黔南州人民医院消化科胃镜室行胃镜检查知情患者(慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠球部溃疡、胃癌患者)。质控菌株: *H. pylori*菌株NCTC 11637, 获赠于中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 贵阳医学院微生物学教研室保存。引物: 采用文献[3]的方法, 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成*H. pylori* 23S rRNA基因功能区V区(2055-2889)片段PCR特异性引物F: 5'-TGGCGTAACGAGATGGGAGCTGT-3'和R: 5'-AGTCTTTGTGCGAGCTTAGGGA-3'。哥伦比亚培养基(青岛高科园海博生物技术有限公司); MH培养基(杭州天和微生物试剂有限

■ 相关报道

国内外有文献报道当地菌株的克拉霉素耐药相关基因突变, 各地的突变类型不尽相同。本文作者之前也对贵阳菌株的突变特征进行了分析, 与本省贵阳相比, 黔南菌株的优势突变除A2144G外, 尚有A2224G突变。

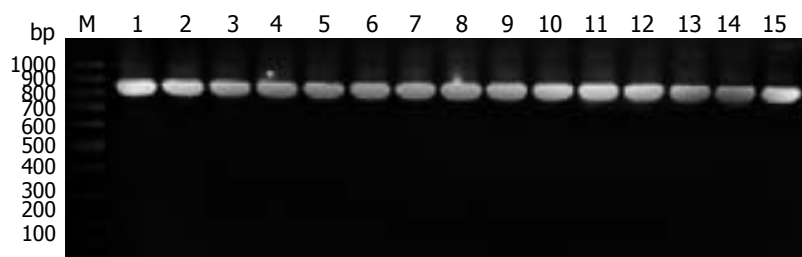


图1 部分菌株*H. pylori* 23S rRNA V区基因片段扩增产物电泳结果. M: DNA 1000 bp Marker; 1: NCTC 11637; 2-15: 部分临床分离*H. pylori*. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

应用要点

如同基因芯片法在结核分枝杆菌耐药性检测中的开发和应用, 随着对*H. pylori*耐药相关基因突变的了解, 将有望研发快速诊断该菌耐药性的技术. 本文为该菌克拉霉素耐药相关基因突变规律的揭示提供了实验数据.

公司); 脱纤维绵羊血(采自贵阳医学院实验动物中心); *H. pylori*添加剂(英国, OXOID); 微需氧产气袋(日本, 三菱化学株式会社); 厌氧罐(日本, 三菱化学株式会社); *H. pylori*转送液(100 g/L蔗糖+50%小牛血清); 细菌基因组DNA提取试剂盒(北京三博远志生物技术有限公司); 克拉霉素(中国食品药品检定研究所130558-200902).

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*的分离培养和鉴定: 无菌操作, 将胃镜下采集的胃底和胃体部胃黏膜组织充分剪碎后接种于含有*H. pylori*选择添加剂的哥伦比亚血琼脂培养基中, 37 °C微需氧培养5 d, 将疑似菌株经革兰染色初步鉴定后划线分离培养, 挑取单菌落传代培养并经革兰染色、快速尿素酶试验和*H. pylori* 16S rDNA特异性PCR扩增进行鉴定^[4]. 将鉴定阳性菌株保存于脱纤维绵羊血中, -80 °C保存备用.

1.2.2 *H. pylori*的克拉霉素敏感性检测: 参照美国临床实验标准化委员会推荐的改良琼脂稀释法^[5]检测*H. pylori*对克拉霉素的敏感性. 取2 μL待检*H. pylori*菌液点种在含有终浓度为1 μg/mL克拉霉素的MH血琼脂平板中微需氧培养96 h后观察, 若接种点有细菌生长判为耐药. 实验均重复2次, 质控株选用NCTC 11637.

1.2.3 *H. pylori* 23S rRNA基因片段的PCR扩增和测序: 按细菌基因组DNA提取试剂盒说明书方法分别提取22株克拉霉素耐药株、10株敏感菌株和NCTC11637基因组DNA. 扩增其23S rRNA基因V区(2055-2899)片段. PCR产物经1.0%琼脂糖凝胶电泳观察, 送生工生物工程(上海)股份有限公司进行双向序列测定.

1.2.4 *H. pylori* 23S rRNA序列分析: 采用ClustalW2软件对32株测序结果与文献[6]的敏感菌株*H. pylori* U27270序列进行比对和分析, 寻找与克拉霉素耐药性相关的突变类型, 并与

文献报道的宁波^[7]、青岛^[8]和贵阳^[3]耐药菌株的突变类型进行比较.

2 结果

2.1 *H. pylori*分离培养和鉴定结果 280例临床标本经分离培养, 得到微需氧生长、革兰染色阴性螺杆菌、快速尿素酶试验阳性及16S rDNA鉴定阳性、可用于药敏试验的*H. pylori*纯培养物共74例.

2.2 *H. pylori*临床分离株克拉霉素敏感性 74株*H. pylori*中, 52株为克拉霉素敏感株, 22株为克拉霉素耐药株, 耐药率为29.7%(22/74).

2.3 *H. pylori* 23SrRNA基因片段序列的碱基多态性 NCTC11637及22株*H. pylori*克拉霉素耐药株、10株敏感株的23S rRNA基因片段PCR产物, 经1%琼脂糖凝胶电泳, 紫外检测仪下观察, 约850 bp处均见明显目的条带(图1). 经测序结果和与U27270序列比对, 克拉霉素耐药株中, 2144和2224位点有18株为A, 4株为G; 2183位点有9株为T, 13株为C; 2196和2289位点有21株为C, 1株为T; 2245位点有2株为T, 20株为C; 2321位点有19株为T, 3株为C; 2435位点有21株为A, 1株为G; 2695点有21株为C, 1株为A; 2712点有21株为T, 1株为C敏感株中, 2183位点有4株为T, 6株为C; 2245位点10株均为C; 2321位点有9株为T, 1株为C; 其他位点与参考株*H. pylori* U27270一致. A2144G和A2224G突变的测序峰图如图2, 各突变位点的碱基分布如表1. 宁波、青岛、贵阳和本地突变的比较如表2.

3 讨论

克拉霉素属大环内酯类抗生素, 具有耐酸、能溶解于低pH胃液中的特性, 口服后生物利用度好, 不良反应少, 被认为是*H. pylori*根除治疗方案中最有效的抗生素^[9]. 其抗菌机制为: 与细菌核糖体紧密结合后作用于细菌23S rRNA V区

■名词解释

23S rRNA基因V区: 23S rRNA是细菌核糖体大亚基的组成部分, 是核糖体催化功能的核心, 其结构域V区具有肽酰转移酶活性, 负责转移肽酰基并催化肽键形成, 使肽链延长. 克拉霉素能与*H. pylori*核糖体23S rRNA V区紧密结合, 抑制肽酰转移酶活性, 影响核糖体的移位过程, 阻止肽链延长, 从而抑制细菌蛋白质的合成, 达到杀菌目的.

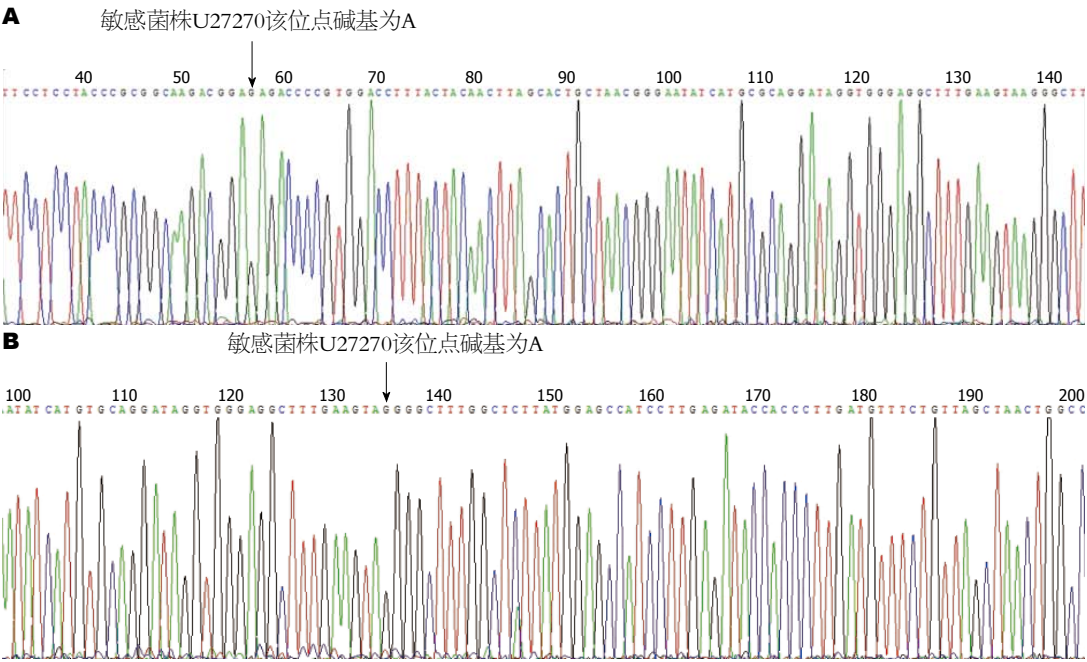


图 2 A2144G和A2224G突变的测序峰图. A: 发生A2144G突变的耐药菌株23S rRNA基因V区测序图; B: 发生A2224G突变的耐药菌株23S rRNA基因V区测序图.

表 1 黔南州人民医院临床分离*H. pylori* 23S rRNA突变位点的碱基分布

突变位点	U27270	NCTC11637	10株敏感株	22株耐药株
			(核苷酸/菌株数)	(核苷酸/菌株数)
2144	A	A	A/10	A/18, G/4
2183	T	T	T/6, C/4	T/9, C/13
2196	C	C	C/10	C/21, T/1
2224	A	A	A/10	A/18, G/4
2245	T	C	C/10	T/2, C/20
2289	C	C	C/10	C/21, T/1
2321	T	T	T/9, C/1	T/19, C/3
2435	A	A	A/10	A/21, G/1
2695	C	C	C/10	C/21, A/1
2712	T	T	T/10	T/21, C/1

H. pylori: 幽门螺杆菌.

的多肽转移酶环, 抑制肽酰基转移酶活性, 阻止肽链延长, 抑制细菌蛋白质的合成而发挥抗菌作用. 然而, 随着克拉霉素的长期应用, 国内外报道*H. pylori*对克拉霉素耐药率呈逐年增高趋势^[10-12]. 1996-2008年, 日本^[13]菌株克拉霉素耐药率分别从0%上升至24.1%, 根治率却从70%下降到60%. 本文结果显示黔南州医院分离到的*H. pylori*菌株对克拉霉素的耐药率达到了29.7%, 高于原素梅等^[14]报道的7.4%及杜军等^[15]报道的9.17%. 根据国内外共识报告意见^[16-18], 当克拉霉素耐药率高于15%-20%时,

则不宜再选用含有甲硝唑或克拉霉素的标准三联疗法作为根除*H. pylori*的一线方案, 应引起临床的重视.

H. pylori 23S rRNA基因V区上的点突变与克拉霉素的耐药性的产生有关^[19]. 突变菌株核糖体和克拉霉素亲和力下降, 药物失去抑制细菌蛋白质合成的作用, 因而产生耐药性. 各国研究者^[20,21]对*H. pylori* 23S rRNA V区的研究发现, 与克拉霉素耐药相关的突变主要包括: A2142G、A2143G/C、A2144G/C/T、T2183C、A2224G等. 不同国

表 2 宁波、青岛、贵阳、黔南地区 *H. pylori* 23S rRNA 突变类型

地区	耐药菌株优势突变类型	发现的其他突变类型
宁波	A2143G、A2142G、A2097G	T2182C、A2097T、A2097C、A2116G、A2116T、A2099G、A2099C、A2223G、T2090G、T2095A
青岛	A2143G	T2182C、A2223G、T2190C、C2195T
贵阳	A2144G	T2183C、C2916T、A2224G、T2245C
黔南	A2144G、A2224G	T2183C、T2245C、T2321C、C2196T、C2289T、A2435G、C2695A、T2712C

H. pylori: 幽门螺杆菌。

家和地区报道的突变位点碱基分布不尽相同。西班牙^[22]克拉霉素耐药株中85.3%(29/34)存在A2143G突变, 17.6%(6/34)存在T2182C突变, 8.8%(3/34)存在A2142G突变。法国^[23]克拉霉素耐药株中有81.9%(113/138)存在A2144G突变, 14.5%(20/138)存在A2143G突变, 仅3.6%(5/138)存在A2143C突变。亚洲国家菌株耐药突变以A2143G为主^[24-26]。但孟加拉国^[27]克拉霉素耐药菌株以T2182C突变为, 而未发现A2143G和A2144G突变。国内淮南、宁波、重庆及青岛等多地耐药菌株与亚洲国家突变情况大致相符, 以A2143G突变为^[7,8,28,29]。而司书梅等^[3]报道的贵阳地区耐药株主要存在A2144G突变。以*H. pylori* U27270序列为参考, 本次黔南州医院临床分离的菌株中, 未发现文献报道的与耐药性相关的A2142G、A2143G/C、A2144C/T等突变; 耐药菌株及敏感菌株均发现有T2183C(13/22, 4/10)、T2245C(20/22, 10/10)和T2321C(3/22, 1/10)突变, 提示这几个位点的突变与本院分离的*H. pylori*克拉霉素耐药性关系不大; 仅在耐药株中检测到A2144G(4/22)、A2224G(4/22)、C2196T(1/22)、C2289T(1/22)、A2435G(1/22)、C2695A(1/22)、T2712C(1/22)突变, 其中以A2144G和A2224G突变率高于其他类型突变率, 提示其为本次分离临床菌株克拉霉素耐药性相关的主要突变类型; C2196T及C2289T突变在文献[20,30,31]中亦有报道, 本文进一步证实了这两个位点突变与*H. pylori*克拉霉素耐药的相关性。有意义的是尚未见其他地区报道耐药株中有A2435G、C2695A、T2712C位点的突变, 提示本地区菌株23S rRNA V区基因碱基分布具有较为复杂的多态性, 有待进一步研究其与*H. pylori*克拉霉素耐药的相关性。

同行评价

近年国内外已有较多对23S rRNA基因功能区用PCR测序的报告, 但各地区菌种不同。本文报告贵州省黔南州的资料, 有一定价值。

4 参考文献

- Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10331-10337 [PMID: 25132749 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10331]
- 孔聪聪, 刘改芳. 幽门螺杆菌对抗生素耐药的分子机制研究进展. *临床荟萃* 2014; 29: 478-480
- 司书梅, 张涛, 陈峥宏, 王菲, 吴晓娟, 慕廷娜, 杨廷秀. 幽门螺杆菌临床菌株克拉霉素耐药性及耐药基因突变位点分析. *中国人兽共患病学报* 2012; 28: 1117-1119
- 吴晓娟, 陈峥宏, 王菲. PCR扩增16S rDNA在幽门螺杆菌感染诊断中的运用. *现代检验医学杂志* 2010; 25: 76-78
- Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887]
- Barile KA, Silva AL, Xavier JN, Assumpção MB, Corvelo TC. Characterization of 23S rRNA domain V mutations in gastric biopsy patients from the eastern Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 314-317 [PMID: 20512246]
- 温晋锋, 陈韶华, 陈春晓. 幽门螺杆菌对克拉霉素的耐药性与23S rRNA基因突变相关性分析. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 69-73
- 苏艳华, 王松松, 董全江, 王莉莉, 姜曼, 战淑慧. 幽门螺杆菌23s rRNA基因突变与克拉霉素耐药性关系的研究. *现代生物医学进展* 2013; 13: 2468-2471
- 林旭芳, 陈军贤. 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2010; 30: 257-258, 296
- Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Iizuka Y, Fukuda K, Fujita Y, Katsurahara M, Ito T, Cesar GE, Imoto I, Takei Y. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009; 14: 86-90 [PMID: 19751432 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00714.x]
- Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823 [PMID: 11783701]
- 成虹, 胡伏莲. 北京地区幽门螺杆菌耐药情况及其变化趋势. *中华医学杂志* 2005; 85: 2754-2757
- Tokunaga K, Tanaka A, Sugano H, Takahashi S. [The present status and problems of Helicobacter pylori first-line eradication therapy]. *Nihon Rinsho* 2009; 67: 2291-2296 [PMID: 19999114]

- 14 原素梅, 李芳, 安彦军, 刘荣臻. 山西省243株幽门螺杆菌药物敏感性及克拉霉素耐药基因突变特征分析. *中国人兽共患病学报* 2014; 30: 541-544
- 15 杜军, 汤海涛, 刘晓燕, 黄新明. 109例幽门螺杆菌培养阳性患者耐药情况及临床治疗分析. *安徽医药* 2014; 18: 1453-1456
- 16 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 17 张晓岚, 吕晓敏. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告解读. *临床荟萃* 2012; 27: 2025-2027
- 18 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 19 Ribeiro ML, Vitiello L, Miranda MC, Benvenuto YH, Godoy AP, Mendonca S, Pedrazzoli J. Mutations in the 23S rRNA gene are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Brazil. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003; 2: 11 [PMID: 14633281 DOI: 10.1186/1476-0711-2-11]
- 20 Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim YJ, Kim IY, Chee YJ, Lee CH, Jung HC. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *J Microbiol Biotechnol* 2008; 18: 1584-1589 [PMID: 18852516]
- 21 Sakinc T, Baars B, Wüppenhorst N, Kist M, Huebner J, Opferkuch W. Influence of a 23S ribosomal RNA mutation in *Helicobacter pylori* strains on the in vitro synergistic effect of clarithromycin and amoxicillin. *BMC Res Notes* 2012; 5: 603 [PMID: 23110798 DOI: 10.1186/1756-0500-5-603]
- 22 Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. Rapid detection of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* strains in Spanish patients by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24: 32-36 [PMID: 21412667]
- 23 Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010; 15: 21-27 [PMID: 20302586 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00737.x]
- 24 Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H, Ogura K, Kawamata O, Shiratori Y, Omata M. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains by a preferential homoduplex formation assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 210-214 [PMID: 10618089]
- 25 Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, Iinuma K. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 649-653 [PMID: 11825987]
- 26 Pan ZJ, Su WW, Tytgat GN, Dankert J, van der Ende A. Assessment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* among patients in Shanghai and Guangzhou, China, by primer-mismatch PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 259-261 [PMID: 11773126]
- 27 Khan R, Nahar S, Sultana J, Ahmad MM, Rahman M. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3567-3569 [PMID: 15328128 DOI: 10.1128/AAC.48.9.3567-3569.2004]
- 28 汪雪峰, 胡友莹, 唐小龙, 王克霞, 李朝品. 淮南地区幽门螺杆菌对克拉霉素耐药性及其耐药分子机制的研究. *中国人兽共患病学报* 2008; 24: 243-246
- 29 罗红春, 吕琳, 杨致邦, 梅浙川. 重庆地区分离幽门螺杆菌对克拉霉素耐药性研究. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 1077-1080
- 30 Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 35-41 [PMID: 21860834 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i3.35]
- 31 Hao Q, Li Y, Zhang ZJ, Liu Y, Gao H. New mutation points in 23S rRNA gene associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in northeast China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1075-1077 [PMID: 15052698]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展

梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚

梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003

张金刚, 德江县民族中医院肝胆外科 贵州省铜仁市 565200
梅永, 在读硕士, 主要从事肝胆外科方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由梅永与彭慈军设计; 论文写作主要由梅永完成, 张金刚参与写作; 李伟男、李雄雄、谢万桃及舒德军共同参与文献检索; 由彭慈军审校。

通讯作者: 彭慈军, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆外科。

doctorpengcijun@163.com

电话: 0851-28608244

收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-05-07

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances

Yong Mei, Ci-Jun Peng, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, De-Jun Shu, Jin-Gang Zhang

Yong Mei, Ci-Jun Peng, Wei-Nan Li, Xiong-Xiong Li, Wan-Tao Xie, De-Jun Shu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Jin-Gang Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Dejiang County, Tongren 565200, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ci-Jun Peng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. doctorpengcijun@163.com

Received: 2015-04-19 Revised: 2015-05-07

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

Hilar cholangiocarcinoma, a malignant tumor that occurs in the left and right hepatic duct, is the most common form of bile duct carcinoma. Early diagnosis of hilar cholangiocarcinoma is difficult, and the majority of patients are diagnosed in advanced stages. Therefore,

surgery for this malignancy is difficult, has high risk, and is associated with a poor prognosis. In recent years, with the development of imaging technology and extended radical surgery, the preoperative diagnosis and surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma have been improved. However, hilar cholangiocarcinoma still has a low cure rate, high complication rate, and poor prognosis. Therefore, we should strengthen the research on the susceptible factors and biological characteristics of hilar cholangiocarcinoma, and improve early diagnosis. Currently, although there has been no unified standard for the resectability of the tumor, surgery combined with partial hepatectomy is strongly recommended in patients without surgical contraindication. This paper reviews the recent progress in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hilar cholangiocarcinoma; Classification; Biliary drainage; Portal vein embolization; Surgery; Hepatectomy

Mei Y, Peng CJ, Li WN, Li XX, Xie WT, Shu DJ, Zhang JG. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: New advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2907-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2907>

摘要

肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是指发生在左、右肝管及肝总管的恶性肿瘤,是最常见的胆管癌。因其早期发病隐匿,临床症状出现较晚,多数患者诊断

背景资料

肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是最常见的胆管癌,因肿瘤解剖位置在肝门部,常常容易侵犯其临近的肝组织、门静脉及肝动脉,导致外科手术风险和难度较大。因为HCCA对放疗均不敏感,所以外科手术仍然是目前唯一可能获得治愈希望的治疗方法。

同行评议者

刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科

■ 研发前沿

虽然HCCA的诊断方法及外科手术技术日益改进, 但外科手术方式及相关问题仍然存在争议, HCCA的治疗仍然面临巨大的挑战。

时往往处于中晚期阶段, 导致手术难度及风险大, 预后较差。近年来, 随着影像学技术的发展、扩大根治术式的广泛开展, 对于HCCA的术前诊断及手术疗效得到逐渐提高。但是, HCCA根治率低、并发症多、预后不良等问题仍然很严峻, 我们应加强对HCCA的易感因素及生物学特性的研究, 力争早期诊断。判断肿瘤能否切除尚无统一标准, 对无明显禁忌证的确诊病例应积极手术, 力争通过联合部分肝切除根治HCCA。本文就HCCA的外科手术及相关问题的研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝门胆管癌; 分型; 胆道引流; 门静脉栓塞; 外科手术; 肝叶切除

核心提示: 肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma)仍然存在根治率低、并发症多、预后不良等一系列问题。判断肿瘤能否切除尚无统一标准, 对无明显手术禁忌证的确诊病例应积极手术, 力争通过联合部分肝切除达到根治。

梅永, 彭慈军, 李伟男, 李雄雄, 谢万桃, 舒德军, 张金刚. 肝门胆管癌外科手术及相关问题的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2907-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2907>

0 引言

肝门胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HCCA)是指发生在左、右肝管及肝总管的恶性肿瘤, 首先由Klatskin描述(1965年), 亦称为Klatskin肿瘤, 其仍然是最常见的胆管癌, 约占胆管癌总体的60%-70%^[1]。其病因目前尚不清楚。该病早期缺乏特异性的临床表现, 多数患者就诊时已属于中晚期, 并且肿瘤解剖位置在肝门部, 常常容易侵犯其临近的肝组织、门静脉及肝动脉, 导致外科手术风险和难度较大。因为HCCA对放疗及化疗均不敏感, 所以外科手术治疗仍然是目前唯一可能获得治愈希望的治疗方法^[2]。虽然近年来诊断方法已逐渐改进, 且肝胆管切除术的技术积极进步, 但是HCCA的治疗仍然面临巨大的挑战。本文就HCCA当前的外科治疗方法进行综述。

1 HCCA的肿瘤分型及可切除性评估

根据肿瘤发生的解剖部位为依据, 由Bismuth

等^[3]于1975年提出的Bismuth-Corlette分型, 是目前临床上最常用的HCCA分型方法, 他包括四型: I型, 肿瘤位于肝总管内, 未侵犯左右肝管汇合部; II型, 肿瘤侵犯左右肝管汇合部, 尚未侵犯左或右肝管; III型, 肿瘤侵犯左右胆管, 又分为IIIa型和IIIb型两种亚型, IIIa型是指肿瘤侵犯右肝管, IIIb型是指肿瘤侵犯左肝管; IV型, 肿瘤同时侵犯左、右肝管。但是该分型方法只能了解肝外胆管的肿瘤, 不能明确肿瘤的脉管侵犯及远处转移情况。因此近年来Deoliveira等^[4]提出了新的分期方法, 更全面的描述了肿瘤的大小、病灶累及胆管、肝动脉及门静脉的情况、淋巴结和远处转移情况及推荐的预留肝体积。但该分期法的实际指导价值有待进一步临床实践中的运用及观察。关于HCCA的检查方法包括腹部B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等。因为CT可以观察到肿瘤的大小、形态、肝脏萎缩情况及肝体积等, 所以常常作为HCCA的评估标准^[5]。HCCA的早期诊断和术前全面而准确的可切除性评估是制定正确的治疗方案和提高患者根治率的关键所在^[6]。因此, 必须结合多种影像学方法, 术前对肿瘤在胆管系统的位置及形态、血管侵犯程度、淋巴结受累情况、远处转移及肝萎缩情况进行充分的评估, 明确肿瘤的分型, 制定合理手术方案。

2 术前胆道引流

预留肝脏肝功能储备是实施联合肝切除术根治HCCA术前准备的首要问题, 直接关系到手术的成败及患者的存亡。为了改善患者的预后而追求HCCA的R0切除, 多数HCCA患者都需要行右半肝或超右半肝切除、左半干或超左半肝切除、中肝切除等大部分肝切除术, 导致剩余的肝脏体积不够, 术后容易出现小肝综合征、肝功能衰竭等凶险性并发症。术前实施预留肝脏的胆道引流可以降低胆红素水平, 有助于预留肝脏的肥大, 代偿术后肝功能。但是针对HCCA是否应采用术前胆道引流, 目前尚存在争议, 国际上也缺少随机对照实验。有研究^[7]认为, 术前胆道引流并不能改善可切除的

HCCA患者的临床结局。众多的研究发现, 术前胆道引流虽然不能改善黄疸性HCCA患者术后死亡率及生存情况, 但可以降低其术后的并发症发生率^[8-10]。Belghiti等^[11]研究认为术前胆道引流能改善黄疸患者的肝功能, 从而降低术后死亡率及并发症。Kennedy等^[12]研究认为术前胆道引流能改善预留肝体积不足30%的患者的围手术期结局。

3 门静脉栓塞

选择性门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)是术前增加剩余肝脏体积和肝脏储备功能的重要方法, 他通过选择性栓塞拟切除侧肝叶的门静脉分支, 从而使对侧肝组织代偿性增生, 以达到降低肝切除术后肝功能衰竭的风险。Ebata等^[13]对353例胆管癌患者术前行PVE后行联合肝脏切除术, 术后因并发症死亡率只有38%, 5年生存率达到39%, 远高于未行术前PVE患者。文献^[11,14,15]报道, 如果预留肝体积不足30%-40%, 则应考虑行PVE。并指出一般行PVE术4-6 wk后手术比较合理^[11,14]。虽然目前尚未发现关于HCCA患者行PVE疗效的随机试验文献报道, 但可以适当的选择性行PVE术来促进预留肝肥大, 预防根治性切除术后肝功能衰竭。早期手术及充分的术前准备是取得HCCA根治手术成功最为重要的两个因素。但是这两个因素本身就是相互矛盾的, 不能最大限度的追求某一方面的效果, 只能探索两者的平衡点。

4 根治性手术

4.1 局部切除术 局部切除术主要是针对肝外胆管的局部肿瘤切除, 有时会联合少量的临近肝组织的切除。此种手术方式主要适合于肿瘤局限于胆管壁、肿瘤体积较小及Bismuth I型HCCA患者^[16]。从理论上说, 针对Bismuth I型和II型HCCA行肿瘤局部切除术可以获得R0切除, 因此有部分同行主张行非联合肝切除的单纯胆管切除术适合于Bismuth I型及II型HCCA患者^[17,18]。但有研究^[19]报道, HCCA尾叶胆管和肝实质侵犯率为40%-50%, 仅仅骨骼化处理肝十二指肠韧带是不够的, 必须同时切除包括肝尾叶在内的受侵犯的肝叶或肝段。并且有研究^[20,21]表明, 单纯的局部肿瘤切除术后肿瘤的局部复发率高达52.6%-74.2%。局部切除术的优点是手术创伤小, 最大限度地保留了剩余

肝体积, 且肿瘤切除后可以直接行肝管空肠吻合术, 技术难度不大。但缺点是术后肿瘤复发率高, 术后生存率比扩大根治术低。因此, 我们建议针对确诊的HCCA患者尽可能实施联合部分肝切除的根治手术。若患者一般状况不佳, 不能耐受手术, 且诊断早、肿瘤局限者, 可谨慎选择局部切除术。

4.2 联合部分肝切除术 联合部分肝切除术既能直接切除HCCA侵犯肝实质的病灶, 也能切除HCCA沿着胆管分支跳跃式生长的病灶, 有助于获得横向及纵向的R0切缘, 提高根治性切除率, 减少肿瘤复发率, 延长术后生存时间。HCCA易通过胆管累及肝实质, 为保证根治率及提高生存率, 需考虑联合肝叶切除^[21-29]。完整的尾状叶切除能降低术后肿瘤的局部复发率, 并提高长期生存率^[30-32]。因此, 针对HCCA的根治性治疗应常规行完整的尾状叶切除。

针对Bismuth分型法的各型推荐术式尚存在争议, 主要集中在Bismuth I型和II型HCCA的术式。Ikeyama等^[33]通过对54例Bismuth I、II型HCCA术式研究, 认为应根据HCCA的大体形态来决定具体的手术方式, 对于结节状癌及浸润性癌应联合右半肝切除; 而对于乳头状癌, 联合或非联合局部肝切除的肝外胆管切除即可。越来越多的最新研究^[20,34]表明, 联合肝部分肝切除能改善Bismuth I型和II型HCCA术后生存率。从解剖学结构来看, 由于右肝动脉行走于肝总管的后方, 容易受到癌细胞的浸润, 因此Bismuth I、II型HCCA应联合部分右肝或中肝切除术。Seyama等^[35]研究也证实了联合右半肝及尾状叶切除的此类患者预后更好。Bismuth IIIa型HCCA推荐行右半肝切除; Bismuth IIIb型HCCA推荐左半肝切除; Bismuth IV型HCCA推荐行中肝切除或左右三叶切除^[5]。**4.3 联合门静脉切除** 由于肝门的解剖结构特殊及HCCA的生物学特异性, 造成癌细胞容易侵犯门静脉, 为完整切除肿瘤, 有时需联合门静脉切除。传统观点认为, 肿瘤侵犯门静脉是不可根治性切除的标志。随着肝胆外科技术的不断发展, 联合门静脉切除根治HCCA已逐渐报道^[26]。但是联合门静脉切除的安全性及疗效尚存在争议。最新的一篇Meta分析^[36]报道, 通过纳入13篇文献对1921例HCCA患者进行分析, 与非联合门静脉切除术相比较, 联合门静脉切除术后生存情况更差, 淋巴结转移率更高, 根

■ 相关报道

目前针对HCCA的研究热点是早期诊断和手术治疗方法。相关的文献报道指出该肿瘤具有独特的生物学特性, 早期诊断困难; 尽管外科手术方式较多, 但各种术式也都存在各自的局限性, 不同术式的选择尚存在争议。

■ 创新盘点

HCCA的外科治疗是同道们关注的焦点,但是众多的文献集中于研究某种术式或比较几种方式之间的疗效。本研究通过综述近年来关于HCCA的外科治疗研究进展,系统的阐述各种外科手术及相关问题。

治性切除率更低;术后并发症发生率及死亡率无统计学差异。可见联合门静脉切除术安全性尚可,但根治效果及患者预后不理想。因此该术式在临床实践中的应用务必谨慎,其具体疗效尚有待进一步研究证实。

4.4 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 2007年德国Schlitt教授完成了首例联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS),并于2012年由de Santibañes等^[37]将该技术正式命名为ALPPS,此后即获得国内外学术界广泛关注。文献报道,ALPPS能有效降低大范围肝切除术后肝功能衰竭风险^[38]。目前,ALPPS大多应用于结肠癌肝转移和肿瘤发展相对较缓慢的神经内分泌肿瘤肝转移的病例,这类患者一般无基础肝病,转移瘤发展相对缓慢,残肝再生幅度大,手术易于成功^[39]。也有文献报道^[40]ALPPS对于原发性肝癌、胆管细胞癌等同样适用。虽然ALPPS被认为是近年来最具创新突破性的肝胆外科技术之一^[37],但施行ALPPS的患者围手术期并发症发生率和病死率相对较高,该手术围手术期死亡的主要原因是术后胆汁漏合并感染^[41,42],而且ALPPS需要两次手术,手术周期延长,有可能增加癌细胞扩散的风险^[43]。针对ALPPS应用于HCCA患者的疗效研究报道较少,该技术可能会增加晚期HCCA患者获得手术治疗的机会,但其具体的疗效和手术的安全性有待进一步的临床实践研究证实。

4.5 肝移植 对于无法切除的HCCA,肝移植是可能获得治愈希望的唯一方法。近年来,Schüle等^[44]研究发现针对无法切除的胆管癌行肝移植术,总体5年生存率可达到27%,在无淋巴结转移的患者中,肝移植术后5年生存率可高达50%。Rea等^[45]研究报道对无法切除的无肝外转移的Bismuth I型和II型HCCA,特别是合并原发性硬化性胆管炎的患者,肝移植术后的5年生存率达72%。但也有文献报道早期HCCA的肝移植结果尚不满意,其早期复发率达50%,5年生存率仅为10%-20%^[46,47]。肝移植术的缺点是术后的免疫抑制,容易导致残余肿瘤组织的扩散^[48]。同时也面临着供体缺乏等诸多的现实问题有待解决,其临床应用前景仍然十分严峻。

5 姑息性手术

若肿瘤涉及的范围广或发生远处转移而失去

根治手术治疗机会,为解除HCCA导致的胆道梗阻,预防因胆道内压异常升高所引起的肝功能损害及其他脏器功能的损害,延长患者生命及提高生活质量,有时需要行姑息性引流手术。但姑息手术疗效一直不理想,Vladov等^[49]报道姑息性手术的术后平均生存时间为7 mo,术后1年及3年的生存率仅仅只有60%及14.3%,无患者存活5年^[27]。而且,手术的打击可能会导致肿瘤的扩散或转移,加速患者死亡。有资料显示手术非根治切除组与介入引流组两者平均生存时间无明显差别,但手术引流创伤大,恢复慢,并发症多,因此术前应充分分析影像学检查结果,尤其是对III、IV型患者尤应慎重,估计切除可能性不大者应尽量减少手术探查,而采用介入治疗^[50]。经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或胆道内支架放置能够减轻黄疸,改善肝功能,延长生存期,而且成功率高,并发症少。因此,对于HCCA患者应积极手术根治,若经术前评估失去根治手术机会的患者,应首先介入引流治疗,谨慎选择姑息手术治疗。

6 结论

HCCA仍然存在根治率低、并发症多、预后不良等一系列问题,我们应加强对HCCA易感因素及生物学特性的研究,力争早期诊断。判断肿瘤能否切除尚无统一标准,对无明显手术禁忌证的确诊病例应积极手术,力争通过联合部分肝切除根治HCCA。

7 参考文献

- 1 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785]
- 2 LaFemina J, Jarnagin WR. Surgical management of proximal bile duct cancers. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 869-879 [PMID: 22391776 DOI: 10.1007/s00423-012-0928-6]
- 3 Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-178 [PMID: 1079096]
- 4 Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1363-1371 [PMID: 21480336 DOI: 10.1002/hep.24227]
- 5 Zhimin G, Noor H, Jian-Bo Z, Lin W, Jha RK. Advances in diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma -- a review. *Med Sci Monit* 2013; 19: 648-656 [PMID: 23921971 DOI: 10.12659/MSM.889379]
- 6 Patel SH, Kooby DA, Staley CA, Sarmiento

- JM, Maithel SK. The prognostic importance of lymphovascular invasion in cholangiocarcinoma above the cystic duct: a new selection criterion for adjuvant therapy? *HPB* (Oxford) 2011; 13: 605-611 [PMID: 21843260 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00335.x]
- 7 Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 663-672 [PMID: 20635143 DOI: 10.1007/s10620-010-1338-7]
 - 8 Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, Mabrut JY, Adham M, Pruvot FR, Gigot JF. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 274-283 [PMID: 23124720 DOI: 10.1002/bjs.8950]
 - 9 Tsai HM, Chuang CH, Lin XZ, Chen CY. Factors relating to the short term effectiveness of percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5206-5210 [PMID: 19891021]
 - 10 Young AL, Igami T, Senda Y, Adair R, Farid S, Toogood GJ, Prasad KR, Lodge JP. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB* (Oxford) 2011; 13: 483-493 [PMID: 21689232 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00328.x]
 - 11 Belghiti J, Ogata S. Preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2005; 7: 252-253 [PMID: 18333201 DOI: 10.1080/13651820500372335]
 - 12 Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, Schwartz LH, Allen P, D'Angelica M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2009; 11: 445-451 [PMID: 19768150 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x]
 - 13 Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations. *Dig Surg* 2012; 29: 23-29 [PMID: 22441616 DOI: 10.1159/000335718]
 - 14 Yokoyama Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Recent advances in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: portal vein embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 447-454 [PMID: 17909712]
 - 15 Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-217 [PMID: 12560779]
 - 16 Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Muratore A. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB* (Oxford) 2008; 10: 174-178 [PMID: 18773049 DOI: 10.1080/13651820801992534]
 - 17 Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-38 [PMID: 1309988]
 - 18 Otani K, Chijiwa K, Kai M, Ohuchida J, Nagano M, Kondo K. Role of hilar resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 696-700 [PMID: 22469711 DOI: 10.5754/hge09725]
 - 19 Zervos EE, Pearson H, Durkin AJ, Thometz D, Rosemurgy P, Kelley S, Rosemurgy AS. Incontinuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004; 188: 584-588 [PMID: 15546575]
 - 20 Lim JH, Choi GH, Choi SH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 829-837 [PMID: 23354922 DOI: 10.1007/s00268-013-1909-9]
 - 21 Shi Z, Yang MZ, He QL, Ou RW, Chen YT. Addition of hepatectomy decreases liver recurrence and leads to long survival in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1892-1896 [PMID: 19370789]
 - 22 Unno M, Katayose Y, Rikiyama T, Yoshida H, Yamamoto K, Morikawa T, Hayashi H, Motoi F, Egawa S. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 463-469 [PMID: 19941010 DOI: 10.1007/s00534-009-0206-3]
 - 23 Ercolani G, Zanello M, Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Vetrone G, Cucchetti A, Brandi G, Ramacciato G, Pinna AD. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 329-337 [PMID: 20464563 DOI: 10.1007/s00534-009-0249-5]
 - 24 Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 449-454 [PMID: 19806294 DOI: 10.1007/s00534-009-0209-0]
 - 25 Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, Rikkers LF, Weber SM. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 273-279 [PMID: 18650638 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31817f2bfd]
 - 26 de Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, Majno P, Hatzaras I, Walters DM, Barbas AS, Mega R, Schulick RD, Choti MA, Geller DA, Barroso E, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 2012; 118: 4737-4747 [PMID: 22415526 DOI: 10.1002/cncr.27492]
 - 27 Zheng-Rong L, Hai-Bo Y, Xin C, Chuan-Xin W, Zuo-Jin L, Bing T, Jian-Ping G, Sheng-Wei L. Resection and drainage of hilar cholangiocarcinoma: an 11-year experience of a single center in mainland China. *Am Surg* 2011; 77: 627-633 [PMID: 21679599]
 - 28 Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Min PC. One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 135-141 [PMID: 10982605]
 - 29 Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Safioleas M, Solomou EK, Grigorakos L, Vrachnos P. Changing trends in the management of Klatskin tumor. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 689-696 [PMID: 15143894]

应用要点

本文系统的阐明了针对HCCA的各种外科手术方法及相关问题,为HCCA的临床实践中个体化治疗方案的选择提供依据。

同行评价

本文总结了肝门胆管癌的分型及手术治疗方式, 观点准确, 内容较全面, 具有一定的临床实践指导意义。

- 30 Cheng QB, Yi B, Wang JH, Jiang XQ, Luo XJ, Liu C, Ran RZ, Yan PN, Zhang BH. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 1197-1203 [PMID: 22992326 DOI: 10.1016/j.ejso.2012.08.009]
- 31 Kow AW, Wook CD, Song SC, Kim WS, Kim MJ, Park HJ, Heo JS, Choi SH. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World J Surg* 2012; 36: 1112-1121 [PMID: 22374541 DOI: 10.1007/s00268-012-1497-0]
- 32 Dinant S, Gerhards MF, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ, Van Gulik TM. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 263-267 [PMID: 18333204 DOI: 10.1080/13651820500372376]
- 33 Ikeyama T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Nimura Y. Surgical approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases. *Ann Surg* 2007; 246: 1052-1057 [PMID: 18043110]
- 34 Song SC, Choi DW, Kow AW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg* 2013; 83: 268-274 [PMID: 22943422 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2012.06195.x]
- 35 Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83 [PMID: 12832968]
- 36 Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 489-495 [PMID: 24685155 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.02.231]
- 37 de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012; 255: 415-417 [PMID: 22330039 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318248577d]
- 38 de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012; 36: 125-128 [PMID: 22045448 DOI: 10.1007/s00268-011-1331-0]
- 39 Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg* 2014; 38: 1504-1509 [PMID: 24326456 DOI: 10.1007/s00268-013-2401-2]
- 40 Sotiropoulos GC, Kouraklis G. The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology. *Ann Surg* 2013; 257: e26 [PMID: 23629529 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182942e4a]
- 41 Vennarecci G, Laurenzi A, Levi Sandri GB, Busi Rizzi E, Cristofaro M, Montalbano M, Piselli P, Andreoli A, D'Offizi G, Ettorre GM. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 982-988 [PMID: 24767805 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.04.002]
- 42 Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg* 2012; 256: e5; author reply e16-e19 [PMID: 22842129 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265fbbf]
- 43 Aloia TA, Vauthey JN. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? *Ann Surg* 2012; 256: e9; author reply e16-e19 [PMID: 22868369 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265fd3e]
- 44 Schüle S, Altendorf-Hofmann A, Uteß F, Rauchfuß F, Freesmeyer M, Knösel T, Dittmar Y, Settmacher U. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma—a single-centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 71-77 [PMID: 23053456 DOI: 10.1007/s00423-012-1007-8]
- 45 Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, Heimbach JK, Gores GJ. Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom? *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 325-337, ix [PMID: 19306815 DOI: 10.1016/j.soc.2008.12.008]
- 46 Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, Martin P, Stribling RJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997; 225: 472-481; discussion 481-483 [PMID: 9193175]
- 47 Schwartz JJ, Hutson WR, Gayowski TJ, Sorensen JB. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2009; 88: 295-298 [PMID: 19667927 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ad9e5]
- 48 Robles R, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Brusadin R, Parrilla P. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9209-9215 [PMID: 24409049 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9209]
- 49 Vladov N, Lukanova Ts, Takorov I, Mutaftchiyski V, Vasilevski I, Sergeev S, Odisseeva E. Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108: 299-303 [PMID: 23790776]
- 50 Chahal P, Baron TH. Endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 551-560 [PMID: 16891889]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展

柏建安, 胡有力, 汤琪云

柏建安, 胡有力, 汤琪云, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

柏建安, 主要从事肠道免疫及肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由柏建安完成; 胡有力与汤琪云审核。

通讯作者: 汤琪云, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。tqy831@163.com

电话: 025-68136973

收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-05-14

接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-28

Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qi-Yun Tang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy831@163.com

Received: 2015-03-23 Revised: 2015-05-14

Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a group of relatively rare tumors, which mainly originate from the peptidergic neuron and neuroendocrine cells of the gastroentero-pancreatic system. They are characterized by secretion of peptide hormones and neuroendocrine markers (such as synaptic vesicle proteins and chromaffin granule A). Surgery is the most effective therapy for GEP-NENs at early stages. For

GEP-NENs at progressive stages, biological target therapies have aroused great interest. Current studies about the molecular basis of biological target therapies have focused on the GEP-NEN gene mutations and related signaling pathways. These studies have led to the clinical application with significant progress in GEP-NEN treatment. In this paper, we review the recent advances in the clinical and basic research of GEP-NENs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms; Animal models; Cellular models; Signaling pathways; Biological target therapies

Bai JA, Hu YL, Tang QY. Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2913-2919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2913>

摘要

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是一组相对少见的肿瘤, 主要起源于胃肠道及胰腺的肽能神经元和神经内分泌细胞, 其特征是可以产生多肽激素和神经内分泌标志物(如突触囊泡蛋白、嗜铬粒素A)。早期GEP-NENs的治疗最为有效的途径是手术。对于进展期GEP-NENs来讲, 生物靶向治疗已成为当前热门研究方向, 目前生物靶向治疗药物的研究均与其基因突变及相关信号通路有关, 部分研究成果已应用于临床并取得重大进展, 因此, 本文对GEP-NENs生物

■背景资料

神经内分泌肿瘤诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等, 诊断敏感性较前明显提高, 但对较小的及无功能性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)漏诊误诊率仍较高。治疗方面除早期发现手术切除预后较好, 中晚期患者化疗方案及疗效仍较差。

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

■ 研发前沿

已有报道关于胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测。目前存在的问题一是漏诊误诊率较高;二是治疗效果欠佳;三是基础研究方面进展缓慢,尤其是国内。

靶向治疗药物的临床研究与动物学、细胞学模型研究作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 动物学模型; 细胞学模型; 信号通路; 生物靶向治疗

核心提示: 神经内分泌肿瘤主要起源于消化系统和呼吸道的神经内分泌细胞,在消化系统肿瘤中发病率仅次于结肠癌,居于第2位。受其诊断率低下影响,大家对其认识仍不够,导致基础研究方面进展缓慢,尤其是在国内,目前仍没有完善、规范的研究系统。

柏建安, 胡有力, 汤琪云. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2913-2919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2913>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组临床相对少见甚至罕见的异质性实体肿瘤,弥散分布于神经内分泌系统,主要起源于消化系统和呼吸道的神经内分泌细胞。其发病率已经超过我们平常所认为的那样,例如在消化系统肿瘤中,他的发病率仅次于结肠癌,居于第2位^[1]。其辅助诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等,诊断敏感性及特异性较前明显提高^[2,3],但对较小的及无功能性NENs漏诊误诊率仍较高。治疗方面除早期发现手术切除预后较好,中晚期患者化疗方案及疗效仍较差^[4]。受其诊断率低下的影响,大家对其认识仍不够,导致基础研究方面进展缓慢,尤其是在国内,目前仍没有完善、规范的研究系统。因此,本文就NENs的临床诊治及基础研究现状作一综述。

1 NENs概述

我们对NENs的认识最早可追溯到1867年,著名病理学家Theodor Langhans从组织学角度描述了NENs; 1948年, Rapport等^[5]首先分离出了5-羟色胺,证明了NENs细胞具有内分泌特征,才真正开始认识了这类疾病。NENs好发于消化系统如胃肠和胰腺,称为胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine

neoplasms, GEP-NENs)。一些NENs产生大量的异常激素,引起“类癌”综合征如顽固性腹泻、阵发性皮肤潮红、痉挛性腹痛、发作性哮喘、心瓣膜及皮肤损害^[6]。据报道,有约30%-40%胰腺NENs可以分泌激素等化学物质,却不引起特定的“综合征”,使其诊断困难^[7]。也有一些患者因肝脏转移才被诊断NENs^[8],许多初治NENs患者诊断困难原因有:(1)肿瘤大小:肿瘤常常体积小、有些NENs大小甚至低于1 cm而难以发现;(2)病变部位:NENs定位广泛、几乎在身体的任何部位多可发生;(3)症状:差异很大,一些患者甚至根本没有症状;(4)检测:技术复杂,需特殊生化检测和影像学检查以助确诊^[9]。因此,到目前为止,大多数NENs的确诊时间较晚,其时已经播散到身体的其他部位,已很难治愈。鉴于此,近年来国际医学界NENs临床诊治非常活跃,其涉及面广、涵盖多学科多领域,形成了多学科团队(multidisciplinary team, MDT)的合作。我国现状是NENs在全国散发,国内缺乏大宗病例系统研究,业界甚至专业人士对NENs不够重视、缺乏对NENs的认识,因此我们很有必要形成MDT,提高NENs诊治水平^[10]。

2010年《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》中明确提出:NENs是指所有高、中、低分化的神经内分泌瘤^[11]。其中,高、中分化组又称神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NETs),而低分化组又称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。美国监测、流行病学与最终结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)最新数据显示NENs发病率呈明显上升的趋势,由1973年的1.09/10万上升到2004年的5.25/10万,其中胃肠道和胰腺分别分布着12种和4种神经内分泌细胞,是NENs最常发生的部位,约占所有NENs的65%-75%^[7],同时是胃肠道第二类常见肿瘤,因此开展GEP-NEN临床治疗及基础研究意义重大,有助于其早诊早治,改善预后。

2 GEP-NENs临床治疗研究进展

手术仍是GEP-NENs的主要治疗手段,也是目前唯一可能治愈这类疾病的方法。此外,对于进展期和晚期的患者,可给予生物治疗、化学药物治疗或靶向治疗。生物治疗应用于临床的主要有干扰素和SST类似物。体外试验中发

现: 干扰素- α (interferon α , IFN- α)可以显著抑制嗜铬细胞瘤PC12细胞的生长, 促进其凋亡从而发挥抗癌作用^[12]; 而一项回顾分析显示: IFN- α 可改善部分GEP-NENs患者的症状和生化指标, 中位生存期甚至达到了25 mo, 但其样本量太小, 似乎并没有太大的说服力^[13], 因此目前IFN- α 对NENs的治疗效果仍需大样本临床试验证实. SST类似物仅对有功能的SST受体阳性(占50%-60%)的GEP-NENs有较好疗效^[14]. 化疗药物中有明确疗效并获得批准上市的只有链脲霉素^[15]. 有研究人员^[16]应用替莫唑胺+卡培他滨的化学治疗方案在治疗转移性高中分化的胰腺NENs中取得较明显的疗效, 有效率达70%.

近20年来, 随着肿瘤分子靶向治疗技术逐渐成熟并取得良好疗效, 研究者们针对可能对GEP-NENs分化、增殖起抑制作用的靶标如酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇激酶/哺乳动物雷帕霉素(phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)等进行了深入探讨, 并取得了突破性进展. 作用于多个靶点的酪氨酸激酶受体抑制剂舒尼替尼(sunitinib)及索拉菲尼(sorafenib)已经在晚期胰腺NENs中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期高分化胰腺NENs的无进展生存期(progression free survival, PFS)(11.4 mo vs 5.5 mo)^[17]. 作用于mTOR受体信号通路的靶向药物mTOR抑制剂依维莫司(everolimus)也在晚期胰腺NENs治疗中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期患者的无进展生存期(11.0 mo vs 4.6 mo)^[18]. GEP-NENs属于富血管肿瘤, 其肿瘤组织广泛表达血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2和-3. 因此, 阻断新血管的形成, 从而减少瘤体的血供很有可能为GEP-NENs的治疗提供新的靶点. 研究^[19]表明VEGF能够增加血管的通透性, 使大量血浆蛋白和纤维蛋白原渗出, 外渗的纤维蛋白原形成蛋白凝胶, 改变细胞外基质, 成为新生血管的母液, 促进新生血管从母血管中萌芽, 进而为肿瘤细胞提供营养物质, 促进肿瘤细胞增殖. 贝伐珠单抗(bevacizumab)是VEGF的单克隆抗体, 可抑制VEGF的表达, 减少GEP-NENs瘤体的血供高达44%, 加用依维莫司后可再减少29%血供, PFS

达到了14.6 mo, 两药联合已经在高分化GEP-NENs中完成了II期临床试验^[20]. 另外的一些研究应用贝伐珠单抗联合卡培他滨^[21]、贝伐珠单抗联合链脲霉素^[22]、贝伐珠单抗联合奥曲肽^[23]治疗GEP-NENs均显示了明确的治疗效果并完成了II期临床试验.

另外一些经典信号通路如RAF/MAPK通路^[24]、Wnt/ β -catenin通路^[25]、Ntch1通路^[26]等, 均有报道与GEP-NENs发病及治疗相关, 但目前相关药物仍在研究阶段. 转录因子CUX1(cut homeobox 1)^[27]、热休克蛋白90(heat shock protein, HSP90)^[28]等均是潜在的GEP-NENs生物治疗靶点, 也在探索之中.

非手术治疗手段虽日渐成熟, 但受制于其不良反应较大, 其疗效仍不能完全发挥. 例如SST和干扰素单独应用于短期治疗NENs不良反应仍可接受, 主要表现为腹痛、腹泻、潮红及轻度转氨酶升高, 应用干扰素者粒细胞减少仍极大干扰其维持治疗, 二者联合用药时不良反应极大, 多数患者无法耐受, 因此不做推荐^[29]. 临床试验中发现, 依维莫司较常见不良反应为轻微的口腔溃疡, 而>10%患者仍出现3/4级的毒性反应, 如低磷血症、疲乏无力、腹泻等^[30]. 而舒尼替尼相对不良反应较为少见, 主要是疲乏无力^[31]. 贝伐珠单抗单独应用时出现的不良反应主要为血压增高, 其他也有3/4级乏力、呕吐、肌痛等^[32]. 而链脲霉素的不良反应常见为乏力、恶心, 少见不良反应如血栓栓塞、肾功能损害(表现为蛋白尿、肌酐清除率下降)^[22].

3 GEP-NENs发病机制研究

对NENs的认识是尽管肿瘤生长缓慢, 却可能为恶性及播散至其他器官, 其发病机制未明. 目前报道关于GEP-NENs的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测. 基因突变检测是借助于基因测序的方法, 国内外学者对胰腺和小肠NENs患者进行了基因测序, 发现了Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础^[33]. 而相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据, 除外前面提到的通路, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue

■ 相关报道

临床治疗方面, 随着舒尼替尼、依维莫司及贝伐珠单抗的应用, 中位生存率已有较大提高; 基础研究方面, Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础, 相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据.

应用要点

本文首次把临床与基础研究结合起来, 从基础研究发现潜在治疗靶点到临床应用检验效果, 再从临床应用中发现不足, 进行基础研究寻求突破。

growth factor, CTGF)等相关通路均可以直接或间接影响GEP-NENs肿瘤细胞增殖分化等生物学行为, 许多针对这些通路的抑制剂部分已通过临床验证^[34], 这些研究大都需要借助于GEP-NENs的动物学模型及细胞学模型, 因此, 下文列举了应用于GEP-NENs研究相对较多的动物学及细胞学模型, 以期后续研究的模型选择有所裨益。

3.1 胰腺NENs动物学模型及细胞学模型研究
胰腺NENs动物模型的建立主要使用鼠类进行实验, 分为3种方式: 模拟可引起人胰腺NENs临床症状的基因异常、转基因以及其他方式。我们国家早在1994年, Ye等^[35]用鼠胰岛素基因启动子(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)促进致癌病毒(simian virus 40, SV40)T抗原表达, 完成转基因鼠模型RIP1-Tag2及RIP1-Tag5, 就已经开始用于胰岛细胞瘤等多种肿瘤的研究, 其中RIP1-Tag2模型可稳定刺激胰岛β细胞的增生, 且在约1/3的胰腺NENs中分泌胰多肽^[36]。在RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs模型中, Albrecht等^[37]通过研究发现VEGF的表达缺失会促进肿瘤生长。在另一项研究中, Alam等^[38]发现VEGFR-3特异性抑制剂SAR131675可以明显抑制RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs的淋巴管转移, 这一研究为VEGFR抑制剂的研究奠定了基础, 在很大程度上推动了舒尼替尼(酪氨酸激酶受体抑制剂)及贝伐单抗等药物的临床应用。而一项最新的研究中发现给予RIP1-Tag2模型小鼠喂食适当剂量的依那普利和阿司匹林可以分别通过调节血管紧张素II-血管紧张素I受体轴和环氧合酶2的表达明显抑制VEGF的表达, 而肿瘤生长分析发现喂食依那普利和阿司匹林后瘤体生长明显被抑制。RIP1-Tag5模型中胰岛素瘤可持续长达24 wk, 相对前者更为稳定, 多用于肿瘤形成的免疫机制研究^[39]。

2002年, Pelengaris等^[40]在RIP作用下通过转基因方法将经典凋亡抑制因子Bcl-xL和经典癌基因*c-myc*转入小鼠体内, 构建出了pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL小鼠模型, 该模型以其急性、高侵袭性及可逆性为特点, 用于侵袭性胰岛素瘤的研究。其后, 学者们逐渐联合应用这两种动物模型以实现互补, 如Shchors等^[41]同时采用了RIP1-Tag2和pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL两种动物模型证实

了胰腺NENs发生过程中金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9缺失可引起肿瘤侵袭性增高。2008年, Alliouachene等^[42]发现在RIP作用下通过转基因方法使丝/苏氨酸激酶Akt1(MyrAkt1)持续表达也可以引起肿瘤形成, 而Akt1受胰岛素样生长因子通路及mTOR通路调节, 借助于这个模型, 研究人员发现了多种mTOR抑制剂如依维莫司等应用于胰腺NENs的治疗, 明显延长了患者无进展生存期。

胰腺NENs发生于80%以上的多发性内分泌腺瘤病1(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)中, 二者临床症状上也极其相似, 因此学者们认为多发性内分泌腺瘤致病因子1(Men1)在胰腺NENs发病中可能起重要作用。2001年, Crabtree等^[43]敲除了小鼠1, 2或3-8号*Men1*基因外显子构建出了MEN1模型, 引起了包括胰腺NENs在内的多种内分泌瘤发生。

近来, 也有研究人员用斑马鱼作为新的模型来研究肿瘤, 同样也应用于GEP-NENs的研究^[44]。斑马鱼基因组与人类基因组有高度同源性, 而且幼体是透明的, 因此可以更加直观的观察肿瘤细胞的生物学行为和肿瘤发生进展的过程及其与宿主细胞之间的相互作用。

胰腺NENs细胞学模型研究的大部分细胞系都是从小鼠胰腺NENs组织或人体正常胰腺组织中分离得到, 主要用于研究糖尿病时胰岛素的产生和释放, 而较少用于研究GEP-NENs。小鼠胰岛素瘤细胞系MIN6和大鼠胰岛素瘤INS-1细胞系由于类似胰岛β细胞的生物学行为而被广泛应用^[45,46]。BON-1细胞已经从胰腺类癌淋巴管转移中分离成功并应用于胰岛素瘤等相关肿瘤的机制研究, 最为典型的就是IFN-α和SST类似物用于GEP-NENs治疗的研究, 以及嗜铬素A应用于GEP-NENs的诊断的研究^[47]。对于SST类似物用于GEP-NENs的治疗最为成功的是借助于PTR-3173细胞^[48]。这两株细胞均属于类癌细胞, 其中BON-1细胞可分泌神经降压肽、胰抑制素、嗜铬素A及5-羟色胺, 极类似于GEP-NENs的特征, 因此最常用于GEP-NENs的发病机制研究。Fendrich等^[49]用BON-1细胞模型和RIP1-Tag2小鼠模型研究GEP-NENs的上皮间质转化, 发现锌指转录因子Snail可抑制GEP-NENs中肿瘤细胞黏附及诱导上皮间质转化, 表明他可能成为治疗GEP-NENs的又一靶点。

3.2 胃肠NENs动物学模型及细胞学模型研究
胃肠NENs肿瘤组织的获取较为困难,加之其病程较长,增殖周期亦较长,均限制了其基础研究方面的进展。动物学模型目前尚无成功建立报道,但却有细胞模型建立报道,主要有4种细胞株^[50],分别为BON(亦用于胰腺NENs研究)、COLO320DM、GOT1和CNDT2细胞系,其中COLO320DM来源于未分化乙状结肠腺癌, GOT1和CNDT2是从回肠类癌肝转移患者标本中分离得到,可表达多种GEP-NENs标志物。GOT1细胞高表达SST类似物受体2和2型多巴胺受体^[51],广泛应用于研究GEP-NENs的诊断和治疗; CNDT2在各种细胞模型中表达SST类似物受体的水平最低,因此也常用于SST类似物对GEP-NENs的研究^[52,53]。目前应用最广泛的是BON细胞系,他从胰腺类癌转移的胰周淋巴结中分离得到,具有神经内分泌细胞的特性。由于胃肠NENs和胰腺NENs在起源、分化、病理及临床表现等很多方面表现不一致, BON细胞系用于胃肠NENs的研究是有所限制性的。而且Siddique等^[54]用来源于肠嗜铬细胞瘤(enterochromaffin cell, EC)的KRJ-I细胞系与BON细胞系进行对比,发现二者在基因转录水平、相关受体表达水平、神经内分泌细胞标志物的表达水平以及增殖分泌反应多方面均有较大差异,因此他们认为BON细胞系并不适合用来研究肠嗜铬细胞瘤。但BON细胞系的神经内分泌细胞表型可被Notch通路、TGF- β 及SST通路逆转成为间质细胞表型^[55],这一点更符合恶性肿瘤的典型特征。

4 结论

由于NENs在体内分布及生物学行为的高度异质性,其起病隐匿,病程长,症状模糊而非特异性,肿瘤体积小、定位广泛、检测技术复杂而特殊,因此给临床诊断带来困难。而相当一部分患者,发现病变时已为中晚期,此时需要的药物治疗效果并不确切,且不良反应较大。因此,我们综述了目前NENs临床与基础方面研究进展,以期为深入研究其治疗手段提供依据。

5 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the

- United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, Oturai P, Berthelsen AK, Loft A, Binderup T, Rasmussen P, Elema D, Klausen TL, Holm S, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ⁶⁴Cu-DOTATATE: first-in-humans study. *J Nucl Med* 2012; 53: 1207-1215 [PMID: 22782315 DOI: 10.2967/jnumed.111.101469]
- 3 Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 70-77 [PMID: 23094948 DOI: 10.3109/00365521.2012.733953]
- 4 Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014; 53: 1284-1297 [PMID: 25140861 DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999]
- 5 Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243-1251 [PMID: 18100415]
- 6 Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 363-370 [PMID: 12972355]
- 7 Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 113-132 [PMID: 21388967 DOI: 10.3322/caac.20097]
- 8 Yang K, Cheng YS, Yang JJ, Jiang X, Guo JX. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: A case report with review of the literature. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3132-3138 [PMID: 25780316 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3132]
- 9 李景南, 钱家鸣. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断方法合理选择及评价. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 496-499
- 10 赵玉沛, 丛林. 重视胃肠胰神经内分泌肿瘤规范化诊治. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 473-475
- 11 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识与争议. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 493-496
- 12 Motylewska E, Lawnicka H, Kowalewicz-Kulbat M, Sicinska P, Niedziela A, Melen-Mucha G, Stepień H. Interferon alpha and rapamycin inhibit the growth of pheochromocytoma PC12 line in vitro. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 368-374 [PMID: 24186594 DOI: 10.5603/EP.2013.0020]
- 13 Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvessh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014; 34: 6601-6607 [PMID: 25368264]
- 14 Fazio N, Scarpa A, Falconi M. Molecular targeted therapy in enteropancreatic neuroendocrine tumors: from biology to clinical practice. *Curr Med Chem* 2014; 21: 1017-1025 [PMID: 23992320]
- 15 Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, Takamoto T, Hashimoto T, Okusaka T, Morizane C, Ito T, Imamura M. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-

同行评价

本文旨在综述胃肠胰神经内分泌肿瘤的发病机制及相关动物及细胞学模型及相关的靶向治疗进展,内容具有创新性,展望了神经内分泌肿瘤的治疗进展,并为研究其分子生物学机制提供了模型依据。

- differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol* 201 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25348496]
- 16 Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275 [PMID: 20824724 DOI: 10.1002/cncr.25425]
- 17 Karamelas IN, Syrigos KN, Saif MW. Targeted agents in treatment of neuroendocrine tumors of pancreas. *JOP* 2014; 15: 351-353 [PMID: 25076341 DOI: 10.6092/1590-8577/2694]
- 18 Yao J, Wang JY, Liu Y, Wang B, Li YX, Zhang R, Wang LS, Liu L. A randomized phase II study of everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Chinese patients. *Med Oncol* 2014; 31: 251 [PMID: 25395378 DOI: 10.1007/s12032-014-0251-x]
- 19 Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 251-275 [PMID: 18039100]
- 20 Yao JC, Phan AT, Hess K, Fogelman D, Jacobs C, Dagohoy C, Leary C, Xie K, Ng CS. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2015; 44: 190-197 [PMID: 25426617 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000255]
- 21 Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniwski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115 [PMID: 25454413 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.001]
- 22 Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Seitz JF, Bitoun L, Koné S, Mitry E. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3098-3106 [PMID: 25454412 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.002]
- 23 Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D'Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14: 184 [PMID: 24628963 DOI: 10.1186/1471-2407-14-184]
- 24 Fazio N, Abdel-Rahman O, Spada F, Galdy S, De Dosso S, Capdevila J, Scarpa A. RAF signaling in neuroendocrine neoplasms: from bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 974-979 [PMID: 24998490 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.009]
- 25 Jiang X, Cao Y, Li F, Su Y, Li Y, Peng Y, Cheng Y, Zhang C, Wang W, Ning G. Targeting β -catenin signaling for therapeutic intervention in MEN1-deficient pancreatic neuroendocrine tumours. *Nat Commun* 2014; 5: 5809 [PMID: 25517963 DOI: 10.1038/ncomms6809]
- 26 Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G636-G642 [PMID: 16160079]
- 27 Krug S, Kühnemuth B, Griesmann H, Neesse A, Mühlberg L, Boch M, Kortenhaus J, Fendrich V, Wiese D, Sipos B, Friemel J, Gress TM, Michl P. CUX1: a modulator of tumour aggressiveness in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 879-890 [PMID: 25248790 DOI: 10.1530/ERC-14-0152]
- 28 Fendrich V, Wichmann S, Wiese D, Waldmann J, Lauth M, Rexin P, L-Lopez C, Schlitt HJ, Bartsch DK, Lang SA. Inhibition of heat shock protein 90 with AUY922 represses tumor growth in a transgenic mouse model of islet cell neoplasms. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 300-309 [PMID: 25301256 DOI: 10.1159/000368610]
- 29 Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörfel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696 [PMID: 12860945]
- 30 Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-4318 [PMID: 18779618 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7858]
- 31 Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410 [PMID: 18612155 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9020]
- 32 Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316-1323 [PMID: 18323556 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6374]
- 33 Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, Boora GK, Metge F, Kipp BR, Zhang L, Thorland EC, Minn KT, Tentu R, Eckloff BW, Wieben ED, Wu Y, Cunningham JM, Nagorney DM, Gilbert JA, Ames MM, Beutler AS. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest* 2013; 123: 2502-2508 [PMID: 23676460 DOI: 10.1172/JCI67963]
- 34 Kidd M, Schimmack S, Lawrence B, Alaimo D, Modlin IM. EGFR/TGF α and TGF β /CTGF Signaling in Neuroendocrine Neoplasia: Theoretical Therapeutic Targets. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 35-44 [PMID: 22710195 DOI: 10.1159/000334891]
- 35 Ye X, McCarrick J, Jewett L, Knowles BB. Timely immunization subverts the development of peripheral nonresponsiveness and suppresses tumor development in simian virus 40 tumor

- antigen-transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3916-3920 [PMID: 8171012]
- 36 Power RF, Holm R, Bishop AE, Varndell IM, Alpert S, Hanahan D, Polak JM. Transgenic mouse model: a new approach for the investigation of endocrine pancreatic B-cell growth. *Gut* 1987; 28 Suppl: 121-129 [PMID: 2826309]
- 37 Albrecht I, Kopfstein L, Strittmatter K, Schomber T, Falkevall A, Hagberg CE, Lorentz P, Jeltsch M, Alitalo K, Eriksson U, Christofori G, Pietras K. Suppressive effects of vascular endothelial growth factor-B on tumor growth in a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumorigenesis. *PLoS One* 2010; 5: e14109 [PMID: 21124841 DOI: 10.1371/journal.pone.0014109]
- 38 Alam A, Blanc I, Gueguen-Dorbes G, Duclos O, Bonnain J, Barron P, Laplace MC, Morin G, Gaujarengues F, Dol F, Hérault JP, Schaeffer P, Savi P, Bono F. SAR131675, a potent and selective VEGFR-3-TK inhibitor with antilymphangiogenic, antitumoral, and antimetastatic activities. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1637-1649 [PMID: 22584122 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0866-T]
- 39 Adams TE, Alpert S, Hanahan D. Non-tolerance and autoantibodies to a transgenic self antigen expressed in pancreatic beta cells. *Nature* 1987; 325: 223-228 [PMID: 3543686]
- 40 Pelengaris S, Khan M, Evan GI. Suppression of Myc-induced apoptosis in beta cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers carcinogenic progression. *Cell* 2002; 109: 321-334 [PMID: 12015982]
- 41 Shchors K, Nozawa H, Xu J, Rostker F, Swigart-Brown L, Evan G, Hanahan D. Increased invasiveness of MMP-9-deficient tumors in two mouse models of neuroendocrine tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 502-513 [PMID: 22391572 DOI: 10.1038/onc.2012.60]
- 42 Alliouachene S, Tuttle RL, Boumard S, Lapointe T, Berissi S, Germain S, Jaubert F, Tosh D, Birnbaum MJ, Pende M. Constitutively active Akt1 expression in mouse pancreas requires S6 kinase 1 for insulinoma formation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3629-3638 [PMID: 18846252 DOI: 10.1172/JCI35237]
- 43 Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1118-1123 [PMID: 11158604]
- 44 Vitale G, Gaudenzi G, Dicitore A, Cotelli F, Ferone D, Persani L. Zebrafish as an innovative model for neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R67-R83 [PMID: 24292602 DOI: 10.1530/ERC-13-0388]
- 45 Arsenaault J, Ferrari E, Niranjana D, Cuijpers SA, Gu C, Vallis Y, O'Brien J, Davletov B. Stapling of the botulinum type A protease to growth factors and neuropeptides allows selective targeting of neuroendocrine cells. *J Neurochem* 2013; 126: 223-233 [PMID: 23638840 DOI: 10.1111/jnc.12284]
- 46 Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, Bazzi W, Bonnavion R, Lu J, Calender A, Pouponnot C, Bertolino P, Roche C, Stein R, Scoazec JY, Zhang CX, Cordier-Bussat M. Altered MENIN expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 833-848 [PMID: 24157940 DOI: 10.1530/ERC-13-0164]
- 47 Imam H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wilander E, Oberg K. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997; 36: 607-614 [PMID: 9408151]
- 48 Afargan M, Janson ET, Gelerman G, Rosenfeld R, Ziv O, Karpov O, Wolf A, Bracha M, Shohat D, Liapakis G, Gilon C, Hoffman A, Stephansky D, Oberg K. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology* 2001; 142: 477-486 [PMID: 11145612]
- 49 Fendrich V, Maschuw K, Waldmann J, Buchholz M, Rehm J, Gress TM, Bartsch DK, König A. Epithelial-mesenchymal transition is a critical step in tumorigenesis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)* 2012; 4: 281-294 [PMID: 24213240 DOI: 10.3390/cancers4010281]
- 50 Quinn LA, Moore GE, Morgan RT, Woods LK. Cell lines from human colon carcinoma with unusual cell products, double minutes, and homogeneously staining regions. *Cancer Res* 1979; 39: 4914-4924 [PMID: 498117]
- 51 Zitzmann K, Andersen S, Vlotides G, Spöttl G, Zhang S, Datta R, Culler M, Göke B, Auernhammer CJ. The novel somatostatin receptor 2/dopamine type 2 receptor chimeric compound BIM-23A758 decreases the viability of human GOT1 midgut carcinoid cells. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 128-136 [PMID: 23797089 DOI: 10.1159/000353784]
- 52 Fotouhi O, Adel Fahmideh M, Kjellman M, Sulaiman L, Höög A, Zedenius J, Hashemi J, Larsson C. Global hypomethylation and promoter methylation in small intestinal neuroendocrine tumors: an in vivo and in vitro study. *Epigenetics* 2014; 9: 987-997 [PMID: 24762809 DOI: 10.4161/epi.28936]
- 53 Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghiri A, Luque RM, Demoulin JB, Castaño JP, Öberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One* 2012; 7: e48411 [PMID: 23119007 DOI: 10.1371/journal.pone.0048411]
- 54 Siddique ZL, Drozdov I, Floch J, Gustafsson BI, Stunes K, Pfragner R, Kidd M, Modlin IM. KRJ-I and BON cell lines: defining an appropriate enterochromaffin cell neuroendocrine tumor model. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 458-470 [PMID: 19295186 DOI: 10.1159/000209330]
- 55 Leu FP, Nandi M, Niu C. The effect of transforming growth factor beta on human neuroendocrine tumor BON cell proliferation and differentiation is mediated through somatostatin signaling. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1029-1042 [PMID: 18567806 DOI: 10.1158/1541-7786]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



瘦素与胃肠功能的维护

方辉, 陈强谱

■背景资料

瘦素是一种由肥胖基因(*obese*, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 其主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 随着研究的深入, 发现瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用。本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述。

方辉, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

方辉, 在读硕士, 主要从事肝胆外科肠黏膜屏障功能障碍的防治研究。

山东省科学技术发展计划基金资助项目, No.

2009GG10002047

作者贡献分布: 本文综述由方辉完成; 陈强谱审核。

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室。drcqp@263.net

电话: 0543-3256797

收稿日期: 2015-04-09 修回日期: 2015-05-25

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Leptin and maintenance of gastrointestinal function

Hui Fang, Qiang-Pu Chen

Hui Fang, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: the Science and Technology Development Program of Shandong Province, No. 2009GG10002047

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2015-04-09 Revised: 2015-05-25

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

Leptin is a protein hormone encoded by the *obese* (*Ob*) gene, exerting an important biological role in the life. Initially, leptin is believed

to play a major role in regulating appetite control and energy metabolism, including adjusting the energy metabolism. However, recent data suggest that leptin also plays an important part in regulating the function of the gastrointestinal tract, immune and inflammation response, injury repair, and tumor angiogenesis. This article reviews the protective effects of leptin on the function of the gastrointestinal tract.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Gastrointestinal tract; Movement; Proliferation; Inflammation

Fang H, Chen QP. Leptin and maintenance of gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2920-2927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2920>

摘要

瘦素是一种由肥胖基因(*obese*, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 在生命活动中发挥重要的生物学作用。最初, 他被认为是主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 近期大量研究表明, 瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用。本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瘦素; 胃肠道; 运动; 增殖; 炎症

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京中医药大学

核心提示: 近年来关于瘦素的研究方兴未艾, 研究的领域涉及多个方面, 本文主要综述了瘦素在消化系中的重要作用及涉及的可能机制, 从胃肠道这一点综合了瘦素在运动、相关激素的作用、黏膜增殖和凋亡、免疫、炎症反应及血管新生多个方面的维护作用, 以期以后的临床及实验室研究提供有力的理论依据。

方辉, 陈强谱. 瘦素与胃肠功能的维护. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2920–2927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2920>

0 引言

瘦素(leptin)最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽。1994年Zhang等^[1]首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的肥胖基因(obese, *Ob*)和人类的同源序列, Halaas等^[2]于1995年应用DNA重组技术从大肠杆菌合成*Ob*基因的蛋白表达产物并命名为瘦素leptin。瘦素主要通过靶细胞膜上的受体及相应的信号转导体系发挥广泛的生物学作用, 主要表现在调控机体的摄食行为和维持能量及代谢平衡。近年来, 大量临床和基础研究证实瘦素与消化系的生理和病理状态有密切关联, 人们发现瘦素受体在胃肠道、肝脏、胰腺、心、肺及淋巴结等外周组织也有分布, 并在机体各种正常和病理生理过程中发挥重要作用。本文就瘦素及其受体与胃肠道运动、黏膜增殖、免疫反应及炎症损伤修复方面进行综述。

1 胃肠道瘦素分泌及其受体分布

瘦素主要是由白色脂肪细胞合成和分泌的, 近年发现, 在人和大鼠的胃黏膜上皮细胞也能合成和分泌瘦素, 免疫印迹技术显示主要负责分泌瘦素的细胞是胃底主细胞, 后来发现胃黏膜内分泌P细胞颗粒中也含有瘦素蛋白^[3]。此外, 在人体的肠系膜、大网膜、腹膜及血管壁中也发现有*Ob*基因的表达。瘦素在体内的分泌呈昼夜节律性, 其mRNA的表达以夜间最高, 饮食、体质量、性别、运动及胰岛素分泌等因素都可影响瘦素分泌的节律性。胃是消化系瘦素的主要来源, 其内总含量约10.4 ng。胃内的瘦素水平主要受营养状态和胆囊收缩素

(cholecystokinin, CCK)的管理^[4]。在进食或胃扩张的情况下, 胃黏膜上皮细胞通过内质网-高尔基体途径分泌瘦素至胃腔, 瘦素与主细胞分泌的可溶性受体(soluble receptor, SLR)结合后能稳定存在于胃的酸性环境中, 并且SLR能够阻止瘦素蛋白的降解进而与后续的功能型受体(Ob-Rb)结合, 然后以整蛋白的形式输送到十二指肠发挥相应的生物学作用。

瘦素受体在中枢主要位于下丘脑视丘部。胃黏膜受体主要位于胃窦及胃底部, 应用免疫组织化学技术检测到肠黏膜瘦素受体多存在于小肠上皮细胞的刷状缘、基底外侧膜和胞浆。在人和大鼠的十二指肠、空肠和结肠中的受体表达主要以长型瘦素受体居多。瘦素与小肠缘的功能型长型受体结合主要与营养物质的转运有关, 具体作用机制尚不清楚^[5,6]。迷走神经的传入与传出神经末端也有瘦素受体的存在, 瘦素在调控机体的免疫反应及进食活动中主要通过迷走神经起作用, 瘦素可直接与迷走传入神经末端的受体结合刺激肠道机械感受器来调控胃腔内瘦素的分泌^[7]。近来发现, 胃肠道L细胞和主管分泌CCK的十二指肠内分泌细胞STC-1也有瘦素受体的表达, 经十二指肠给予瘦素可以明显增加CCK的血浆浓度。

2 瘦素相关激素及受体信号传导通路

作为一种内分泌激素, 瘦素与许多神经内分泌器官分泌的激素相互作用影响胃肠道的功能活动。胰岛素、胰高血糖素被认为是血浆瘦素水平的影响因素, 瘦素受体的表达能够改变胰岛素与受体结合的敏感性进而调节消化系摄食和葡萄糖平衡^[8], 有资料显示瘦素也能通过多种途径从基因和蛋白水平抑制胰高血糖素的分泌, 同时瘦素也能通过下丘脑-垂体-靶腺轴发挥对甲状腺素及生长激素的调节作用, 进而调节机体的能量平衡和代谢活动。

经典的酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STATs)途径被认为是瘦素信号传导的主要途径。Ob-Rb由于缺少酪氨酸激酶活性, 首先与胞质内的JAK(JAK-2、JAK-3)激酶偶联, 然后与瘦素结合通过构象变化引起受体分子的二聚化, 相互靠近的JAK激酶通过交互的酪氨酸磷酸化而活化, JAK激活后然后催化受体上其他

■ 研究前沿

目前关于瘦素与胃肠道黏膜屏障相互作用的研究大多还局限于基础和实验室的层面, 关于其具体的相关作用机制及与临床各种疾病的关系还需要更多的研究来诠释。

■ 相关报道

自从1994年Zhang等首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的Ob基因和人类的同源序列后, 关于瘦素在各领域的研究屡见不鲜, 从最初的能量代谢和体质量控制, 至今瘦素已在心血管、脑、肝脏、消化系、性腺等机体的多个系统表现出复杂的生物学作用, 瘦素对胃肠道作用的研究已初步开展。

的酪氨酸残基磷酸化, 继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列招募含有SH2结构域的STAT蛋白。激酶JAK催化结合在受体上的STAT3蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT3蛋白以二聚体的形式进入细胞核内调控靶基因的转录^[9]。最后, 瘦素通过刺激促黑皮质素受体系统和降低神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)的浓度, 起到抑制摄食的作用。最新研究^[10]发现瘦素干预神经系统星形胶质细胞瘤的分化过程主要通过JAK-STAT3信号通路。瘦素与短受体亚型结合激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传导通路。首先激活胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2的磷酸化, 然后通过两种不同的方式激活MAPK信号通路: JAK激酶激活受体酪氨酸的磷酸化或单独的受体磷酸化, 这两种方式在下游信号传递的过程中都需要完整SHP-2结构域的催化。在人胃癌细胞中发现表皮生长因子受体的反式激活参与了瘦素对JAK2和ERK1/2的激活过程。瘦素与瘦素受体结合通过激活JAK激酶使受体胞内区的胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1/2磷酸化, 磷酸化的IRS1/2与p85结合直接激活Akt[又称蛋白激酶B(protein kinase, PKB)]、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)及磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)3B, 这个通路最大的作用就是减少环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平促进下游信号的传递, 对调控外周血单核细胞及免疫炎症反应、促进黏膜上皮增殖有非常重要的作用, 尤其在乳腺癌的转移和侵袭方面, 瘦素能够通过JAK-STATs和PI3K/AKT通路直接上调基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 的表达水平^[11]。瘦素还可以直接作用于肌肉和肝脏激活组织中的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 磷酸化下游的乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)使其失活来发挥作用。

3 瘦素与胃肠道运动

瘦素主要通过中枢和外周调节胃肠道的运动功能。瘦素与下丘脑的Ob-Rb结合, 抑制NPY的

活动, 引起胃体远端平滑肌的收缩, 直接导致胃排空的延迟, 这是一种长期的中枢调节效应。瘦素对胃排空的外周调节主要通过CCK的介导, CCK可以与胃体上的受体结合: 一方面直接引起胃窦平滑肌的收缩; 另一方面CCK刺激迷走神经反射性引起近端胃内压降低和远端胃收缩, 此外, 瘦素还能激活中枢边缘系统的受体减弱胃肠道的活动^[6]。瘦素本身也能激活迷走神经发挥抑制摄食和延迟胃排空的作用。研究证实胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)的患者的Ghrelin水平降低, 而瘦素水平较高, 推测可能是二者的协同作用共同导致了胃排空的延迟, 最终促成了GRED的发病^[12]。

CCK在瘦素调节胃肠道运动的过程中发挥着举足轻重的作用。在正常的机体内瘦素与CCK存在着正反馈的调节机制。瘦素与CCK的协同作用能减少正常大鼠在短期内的进食, 同时CCK-1受体拮抗剂能阻断瘦素对进食的抑制作用并刺激胰腺的外分泌活动。在生理条件下瘦素也能通过提高CCK的灵敏性增强对迷走神经的活动, 起到抑制摄食和调控基因表达的作用^[13]。瘦素还能通过激活1型和抑制2型迷走神经纤维的方式调节机体的摄食行为, 当CCK存在时调节进食和促进食欲; 在CCK缺席的情况下表现为增强的胃肠道活动, 因此瘦素能够抑制胃酸分泌, 也能促使餐后胃泌素水平升高。研究发现瘦素与CCK的协同作用主要通过PI3K和STAT3信号通路, 这种交互作用能够调节机体在短期内的饱腹感, 同时也有可能导导致某些临床疾病食欲不振的症状^[14]。

4 瘦素与胃肠道营养物质吸收

在生理及病理状态下, 瘦素对许多营养物质的吸收具有复杂的生物学效应。首先, 中枢性瘦素通过下丘脑和肝脏迷走神经的作用以抑制肝脏葡萄糖的产生, 同时瘦素也能通过交感神经和AMPK信号传导通路改变葡萄糖和脂质在外周器官的代谢方式^[15]。此外, 瘦素还能通过调节外周组织胰岛素的敏感性和胰腺的内分泌活动等来维持机体的葡萄糖稳态。

瘦素与小肠上皮细胞刷状缘的受体结合对调控糖类的转运有重要作用。钠葡萄糖转运体-1(sodium glucose luminal co-transporters-1, SGLT-1)是表达在肠黏膜负责葡萄糖和半乳

糖吸收的一种协同转运蛋白, 果糖在肠细胞的进出主要依赖于葡萄糖载体2/5(glucose transporters 2/5, GLUT2/5), 同时胃来源的瘦素是小肠迅速转运葡萄糖的主要调节器。体外实验发现瘦素能够减弱葡萄糖的转运活动, 瘦素对肠细胞吸收葡萄糖的活动具有抑制作用, 其机制可能与SGLT-1从胞内池到顶端膜的聚集减少有关, 导致葡萄糖的吸收障碍^[16,17], 与十二指肠不同的是, 空肠瘦素通过神经介导的Ob-Rb→PI3K信号级联放大通路起到抑制糖蛋白(glycoprotein, GP)的作用, 进而增加葡萄糖的灌注速率^[18]。瘦素与受体结合后主要通过激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和AMPK α 来增强GLUT2/5在小肠黏膜刷状缘的活动, 进而增强半乳糖和果糖的转运, 同时葡萄糖的水平也能影响瘦素与受体结合激活的JAK-STATs信号通路, 这是因为糖酵解的过程需要葡萄糖通过AMPK在一定程度上增强瘦素信号^[19,20]。

瘦素能够通过调控小肽转运蛋白(peptide transporter, PepT1)的水平增加短肽蛋白产物的吸收, 其短效机制可能与PepT1分子从胞内池到顶端膜的募集增加有关。研究发现瘦素缺陷的小鼠表现出PepT1在储存和表达水平上的明显减少, 同时瘦素在微观水平能持续的激活*PepT1*基因表达并增强PepT1 mRNA的转录。Ducroc等^[21]发现瘦素可以通过减少肠黏膜上氨基酸溶质载体(solute carrier, SLC)1A5/ASCT2和SLC6A19/B0AT1(载体基因/载体蛋白)的水平来抑制谷氨酰胺在肠黏膜的吸收。瘦素在调节载脂蛋白的合成过程中可以通过减少脂质释放入血来调节全身的能量平衡。在人结肠癌Caco2细胞中, 瘦素能够通过增加顶端膜单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter 1, MCT-1)的表达调节丁酸盐的吸收, 这种调控作用直接导致肠黏膜短链脂肪酸的稳定性发生改变, 从而影响正常结肠黏膜的分化增殖等一系列的胞内事件, 后期研究^[22]证实瘦素对肠上皮细胞致有丝分裂和抗凋亡效应主要包括核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和ERK-1/2两条信号通路。

5 瘦素与胃肠道黏膜增殖

瘦素作为一种胃肠道的营养因子能够刺激肠黏膜上皮细胞增殖, 抑制其凋亡。瘦素对肠黏膜形态、黏膜上皮细胞的分化及肠细胞刷状缘酶的活性等诸多方面都有广泛的刺激作用。

瘦素缺陷的Ob/Ob小鼠在小肠切除后表现出减弱的小肠细胞增生和增强的肠细胞凋亡^[23]。在大量小肠切除的大鼠模型中应用瘦素, 发现肠上皮细胞表现出的增殖和凋亡效应与定时PCR检测的小肠绒毛中瘦素受体的表达情况基本一致, 这也证实了瘦素在维持肠黏膜屏障的稳定方面有着积极的意义。作为一种血管生长促进因子, 瘦素可以通过表达血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子改变血管的通透性, 增强内皮细胞的存活能力, 并在一定程度上通过调节酪氨酸Src家族激酶和整合素来增强循环血管细胞的总体效能, 进而促进胎盘、淋巴结及炎症、肿瘤等组织血管的再生^[24,25]。Aronis等^[26]的最新研究首次发现, 生理或药物剂量的瘦素均不能在人体起到调节血管再生的作用, 这说明瘦素促进血管新生的作用还存在争议。此外, 瘦素还能促进肝星状细胞的增殖, 抑制其凋亡, 促进肝纤维化的细胞因子的形成^[27]。给予丝裂原活化蛋白激酶MAPK和PI3K通路的阻断剂可以减弱瘦素对结直肠癌细胞的促有丝分裂及抗凋亡作用, 提示瘦素的作用机制是通过MAPK和PI3K通路进行的。

瘦素的促凋亡和增殖效应使他本身成为一种潜在的致癌因子, 现已证实瘦素和他的受体在癌组织中都有表达或高表达, 瘦素可能以自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤的发生过程, 主要体现在促进癌细胞的增殖和扩散, 抑制其凋亡及促进新生血管的形成, 增强恶性肿瘤的侵袭和迁移能力。体外实验表明瘦素能够激活MAPK通路并增强胃黏膜细胞系的增殖分化程度。Yoon等^[28]发现外源性瘦素可通过JAK和ERK信号通路增强结肠癌细胞黏附和侵袭, 导致结肠上皮细胞的增殖明显增加, 这说明瘦素的促增殖效应可能和结肠癌的发生有一定的关系, 而Gialamas等^[29]的Meta分析指出瘦素可能只参与了结肠癌形成的早起阶段, 即结肠腺瘤的形成, 而血清瘦素的水平与结肠癌个体的具体生理状态、体质量指数等未发现有显著的相关性。此外, 瘦素还能改善肿瘤生存的微环境, 增加机体活性氧的产生, 有助于肿瘤的生长和延续^[30]。研究^[31]发现, 瘦素拮抗剂在体内和体外的实验模型中都能成功的起到抑制肿瘤生长和食物摄取的作用。此外, 瘦素在胆管癌细胞的高表达也证实了瘦素的促癌作用, 瘦素通过提高增殖基因的表达促进癌细胞的

应用要点

国内外大量基础和临床数据表明, 瘦素对许多严重感染、应激及危重病状态下的胃肠道黏膜屏障有一定的维护作用, 这为临床肠黏膜屏障的防治提供了更多的理论依据。

增殖, 同时降低凋亡执行酶的活性来抑制癌细胞的凋亡^[32]。Beales等^[33]的研究发现外源性瘦素可以明显促进食管癌细胞的增殖及抑制其凋亡。

6 瘦素与胃肠道免疫

瘦素通过调节固有免疫和适应性免疫的方式, 促进多种免疫细胞的增殖、活化及各种细胞因子的合成, 影响机体的免疫应答反应。

6.1 固有免疫 瘦素主要通过激活PI3K和MAPK信号通路抑制单核细胞的凋亡, 同时还能直接刺激单核细胞产生白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等细胞因子来参与机体的免疫应答^[34]。瘦素还可以通过一氧化氮合酶和环丙烷-加氧酶2途径增强巨噬细胞的吞噬功能和抗原呈递的能力^[35,36]。曹红等^[37]通过RT-PCR检测单核细胞THP1瘦素受体的表达发现, 瘦素可能通过促进单核细胞THP1分泌趋化因子, 局部分泌和释放的瘦素可能通过促炎性细胞因子的相互作用来参与机体的免疫应答。瘦素通过蛋白激酶C和一氧化氮依赖途径刺激外周血单核细胞分泌生长激素, 这对于维持机体免疫内环境的稳定也具有重要意义。

瘦素通过抑制凋亡来影响树突状细胞(dendritic cell, DC)的发育和成熟, 维持其细胞存活和调节DC的功能。研究发现瘦素主要通过Akt通路介导对STAT信号的激活, 促进抗原提呈DC细胞的分化来增强Th1细胞反应^[38]。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的表面也表达OB-Rb, 通过与其配体结合进而影响自身的发育、促进增殖分化、增强细胞毒性及抑制细胞凋亡。瘦素受体缺陷的小鼠则表现出减弱的自然杀伤细胞活性^[39]。

6.2 适应性免疫 瘦素通过诱导抗凋亡蛋白抑制Fas介导的T、B淋巴细胞的凋亡。瘦素不但能特异性调节T细胞的增殖, 而且还能通过促进IL-2、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的释放和抑制IL-4的分泌来调节CD4⁺ T细胞的分化, 促进Th1细胞的产生, 抑制Th2细胞因子的产生, 从而逆转饥饿引起的免疫抑制^[40]。而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚CD8⁺ T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的。瘦素抑制B细胞凋亡的方式主要是通过诱导B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)和CyclinD1

的表达, 促使细胞进入有丝分裂的细胞周期。有报道指出瘦素主要通过IL-12诱导B细胞分泌IL-10发挥免疫保护的作用, Agrawal等^[41]证明瘦素可以通过JAK2/STAT3和p38MAPK/ERK1/2信号通路直接激活B细胞分泌TNF- α , IL-6和IL-10等细胞因子。而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚CD8⁺ T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的^[42]。

除了为血细胞和淋巴细胞的生成提供增殖信号, 瘦素还能诱导中性粒细胞的趋化作用, 刺激其释放过氧化氢等活性物质, 增强其对病原微生物的吞噬、杀伤功能。Demas等^[43]在西伯利亚仓鼠的活体实验中发现瘦素在增强淋巴细胞增殖的同时, 还能够明显增加脾脏细胞的分裂增生。

7 瘦素与胃肠道炎症及损伤修复

瘦素在胃肠道炎症反应和损伤修复中起着重要的调节作用。瘦素作用于中枢神经系统, 增加交感神经活性, 刺激促肾上腺皮质激素的分泌。同时慢性外源性瘦素也能抑制促肾上腺激素释放激素和促肾上腺皮质激素的分泌, 减少糖皮质激素的产生。瘦素还能够调节促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)的产生, 同时这些细胞因子也能调节瘦素基因的表达, 这就形成了一种机体慢性的抗炎状态。很多炎症相关基因包括基因编码的急性期反应蛋白, 组织纤溶酶原激活物及载脂蛋白等都是瘦素的诱导下产生的, 因此在急性炎症反应过程中经常出现迅速升高的瘦素水平, 诸如外科胆囊切除术后、急性感染和脓毒症等^[44]。

瘦素在急性结肠炎的实验模型中也有一定的抗炎效应, 瘦素缺陷的小鼠表现为IFN- γ 、嗜中性粒细胞的明显减少以及缺失的STAT3磷酸化和环氧酶(cyclooxygenase, COX2)途径的诱导, 这说明瘦素在调节结肠炎症过程中可能与瘦素对肠道淋巴细胞的免疫调节有关, 研究证实这种调节作用主要依赖于下丘脑-垂体-肾上腺功能轴发挥的嗜中性粒细胞机制。同时瘦素能够保护消化系免受阿米巴感染的原因主要是与肠黏膜上的瘦素受体结合进而激活STAT3和ERK信号通路^[45]。

黏液层是结肠上皮保护系统的重要组成部分, 肠道内瘦素与受体结合定向激活PKC、PI3K和MAPK通路, 增加黏蛋白基因的表达,

激活位于结肠的杯状细胞分泌黏蛋白保护肠黏膜免受生理的、微生物及化学性损伤. 研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染的胃黏膜有高水平的血清瘦素及IL-1B和IL-6水平, 推测瘦素可能通过炎症前细胞因子的相互作用来参与*H pylori*感染的免疫和炎症应答. 瘦素能够通过PI3K依赖的信号通路诱导肝脏产生C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 体内和体外的实验发现外源性瘦素能够提升血浆CRP的聚集, 相比之下, 瘦素和CRP在细胞和动物模型的直接作用显示CRP能够抑制瘦素的活动^[46].

瘦素通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮细胞黏附分子的产生和诱导氧化应激. Behnes等^[47]通过实验观察脓毒症患者中血清瘦素的水平普遍较高, 并且应用脓毒症治疗药Drotrecogin α 能显著提升血瘦素的水平, 推测瘦素可能参与脓毒症的系统炎症反应过程, 并可能扮演着“抗炎蛋白”的角色. 同时Shapiro等^[48]指出瘦素可能通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮的氮氧化物的产生和活性氧的富集, 进而导致内皮细胞的炎症和屏障功能的紊乱, 最终加重脓毒症的发病率和死亡率. 这两种互为矛盾的结果的一致性在于脓毒症患者的血清瘦素及受体水平都是升高的, 具体的作用机制仍有待于进一步实验去阐释.

胃黏膜受到损伤后, 胃组织的瘦素表达增加并发挥一定的保护作用, 主要表现在维持胃黏膜上皮细胞的完整性和对胃脏的营养保护作用. 瘦素对胃黏膜细胞的保护作用主要包括增加血流量和氮氧化物、前列腺素E₂的产生以及依赖迷走神经的调节机制. 研究^[49]发现瘦素能通过增加胃黏膜黏液的分泌抑制吡哆美辛引起的溃疡形成, 胃溃疡面的边缘瘦素表达增加, 推测瘦素介导促进溃疡愈合的机制是通过在溃疡周围上调TGF- α 、COX及NO通路从而加速溃疡的愈合^[50].

8 结论

瘦素对消化系的功能活动有复杂的生物学作用. 瘦素及其受体在调节胃肠道运动和营养物质吸收、促进黏膜增殖和血管新生及调控机体的免疫状态及炎症反应的过程等方面都有着

及其重要的作用. 但瘦素在调节局部血管再生及消化系肿瘤、胃肠道黏膜屏障等方面还不清楚, 未来关于瘦素与消化系生理和病理疾病的具体作用机制还有待于我们进一步去探索.

9 参考文献

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546 [PMID: 7624777 DOI: 10.1126/science.7624777]
- Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol* 2012; 45: 1-16 [PMID: 22536547 DOI: 10.5115/acb.2012.45.1.1]
- Singh UP, Singh NP, Guan H, Busbee B, Price RL, Taub DD, Mishra MK, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 23-33 [PMID: 23841494 DOI: 10.3109/08830185.2013.809071]
- Iqbal J, Li X, Chang BH, Chan L, Schwartz GJ, Chua SC, Hussain MM. An intrinsic gut leptin-melanocortin pathway modulates intestinal microsomal triglyceride transfer protein and lipid absorption. *J Lipid Res* 2010; 51: 1929-1942 [PMID: 20164094 DOI: 10.1194/jlr.m005744]
- Cammisotto PG, Bendayan M, Sané A, Dominguez M, Garofalo C, Levy E. Receptor-Mediated Transcytosis of Leptin through Human Intestinal Cells In Vitro. *Int J Cell Biol* 2010; 2010: 928169 [PMID: 20454702 DOI: 10.1155/2010/928169]
- de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 2012; 7: e32967 [PMID: 22412960 DOI: 10.1371/journal.pone.0032967]
- Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep* 2012; 13: 1079-1086 [PMID: 23146889 DOI: 10.1038/embor.2012.174]
- Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 73 [PMID: 25343030 DOI: 10.12703/p6-73]
- Wang YN, Yang M, Yu LH, Guo J, Chen N, He L. [Leptin play the key role in astroglial differentiation of mouse neural stem cells and regulated the STAT3 signaling through Jak-STAT3 pathway]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 45: 552-556, 562 [PMID: 25286674]
- Wang L, Cao H, Pang X, Li K, Dang W, Tang H, Chen T. [The effect of leptin and its mechanisms on the migration and invasion of human breast cancer MCF-7 cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyi Xue Zazhi* 2013; 29: 1272-1276 [PMID: 24321071]
- Chang P, Friedenber F. Obesity and GERD.

■名词解释

瘦素(leptin): 最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽; 酪氨酸激酶-信号传导及转录激活因子(JAK-STATs): 瘦素信号传导的主要信号通路, JAK激酶主要通过受体结合相互作用招募含有SH2结构域的STAT蛋白, 然后催化STAT蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与Ob基因结合, 调控基因的转录.

■ 同行评价

本研究详细综述了瘦素在胃肠道不同功能中的可能参与作用, 较全面充实的阐述了瘦素的胃肠道功能, 具有一定的临床意义。

- Gastroenterol Clin North Am 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
- 13 de Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol Metab* 2014; 3: 595-607 [PMID: 25161883 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.06.003]
- 14 Heldsinger A, Grabauskas G, Song I, Owyang C. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin in the rat nodose ganglia is mediated by PI3K and STAT3 signaling pathways: implications for leptin as a regulator of short term satiety. *J Biol Chem* 2011; 286: 11707-11715 [PMID: 21270124 DOI: 10.1074/jbc.m110.198945]
- 15 Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 13-23 [PMID: 25305050 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010]
- 16 Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, Devaud H, Buyse M, Bado A. Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1. *Diabetes* 2005; 54: 348-354 [PMID: 15677491 DOI: 10.2337/diabetes.54.2.348]
- 17 El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One* 2013; 8: e83360 [PMID: 24340098 DOI: 10.1371/journal.pone.0083360]
- 18 Rasmussen BA, Breen DM, Duca FA, Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Filippi BM, Lam TK. Jejunal leptin-PI3K signaling lowers glucose production. *Cell Metab* 2014; 19: 155-161 [PMID: 24361011 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.005]
- 19 Le Dréan G, Segain JP. Connecting metabolism to intestinal barrier function: The role of leptin. *Tissue Barriers* 2014; 2: e970940 [PMID: 25610758 DOI: 10.4161/21688362.2014.970940]
- 20 Su H, Jiang L, Carter-Su C, Rui L. Glucose enhances leptin signaling through modulation of AMPK activity. *PLoS One* 2012; 7: e31636 [PMID: 22359610 DOI: 10.1371/journal.pone.0031636]
- 21 Ducroc R, Sakar Y, Fanjul C, Barber A, Bado A, Lostao MP. Luminal leptin inhibits L-glutamine transport in rat small intestine: involvement of ASCT2 and B0AT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G179-G185 [PMID: 20448142 DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2010]
- 22 Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 175-180 [PMID: 22014041 DOI: 10.1017/S0029665111003259]
- 23 郭松, 陈强谱, 林绪涛, 张帆, 张兴元. 梗阻性黄疸患者肠黏膜瘦素及其受体表达变化与肠黏膜细胞增殖、凋亡的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3510-3516
- 24 Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 648239 [PMID: 25650072 DOI: 10.1155/2015/648239]
- 25 Pucino V, De Rosa V, Procaccini C, Matarese G. Regulatory T cells, leptin and angiogenesis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 155-169 [PMID: 24217608 DOI: 10.1159/000353557]
- 26 Aronis KN, Diakopoulos KN, Fiorenza CG, Chamberland JP, Mantzoros CS. Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 2358-2367 [PMID: 21660636 DOI: 10.1007/s00125-011-2201-x]
- 27 薛秀兰, 林菊生. 靶向瘦素基因小干扰RNA抑制肝星状细胞增殖和细胞内钙离子浓度. *华中科技大学学报(医学版)* 2014; 43: 631-635
- 28 Yoon KW, Park SY, Kim JY, Lee SM, Park CH, Cho SB, Lee WS, Joo YE, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines. *Oncol Rep* 2014; 31: 2493-2498 [PMID: 24700392 DOI: 10.3892/or.2014.3128]
- 29 Gialamas SP, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Chrousos GP, Petridou ET. Circulating leptin levels and risk of colorectal cancer and adenoma: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 2129-2141 [PMID: 24085585 DOI: 10.1007/s10552-013-0290-1]
- 30 Chetboun M, Abitbol G, Rozenberg K, Rozenfeld H, Deutsch A, Sampson SR, Rosenzweig T. Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: role of leptin and adiponectin. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1966-1976 [PMID: 22253064 DOI: 10.1002/jcb.24065]
- 31 Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 324-333 [PMID: 20061299 DOI: 10.4158/EP09155.RA]
- 32 戴轲, 杨丽华, 龚作炯. 瘦素对人胆管癌细胞QBC939增殖和凋亡的影响. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 223-226
- 33 Beales IL, Garcia-Morales C, Ogunwobi OO, Mutungi G. Adiponectin inhibits leptin-induced oncogenic signalling in oesophageal cancer cells by activation of PTP1B. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 150-158 [PMID: 23994026 DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.013]
- 34 Gan L, Guo K, Cremona ML, McGraw TE, Leibel RL, Zhang Y. TNF- α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology* 2012; 153: 5821-5833 [PMID: 23070544 DOI: 10.1210/en.2012-1510]
- 35 Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine* 2015; 72: 210-219 [PMID: 25703786 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.008]
- 36 Amariljo G, Iikuni N, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2014; 9: e112826 [PMID: 25401752 DOI: 10.1371/journal.pone.0112826]
- 37 曹红, 王林, 李矿发, 庞雪利, 苏敏, 黄云秀, 魏兰, 陈婷梅. 瘦素对单核细胞THP1分泌趋化因子的影响及其作用机制. *吉林大学学报(医学版)* 2014; 40: 482-487
- 38 吕力为. 瘦素免疫调节剂功能研究进展. *现代免疫学* 2013; 33: 1-5
- 39 Lo CK, Lam QL, Yang M, Ko KH, Sun L, Ma R, Wang S, Xu H, Tam S, Wu CY, Zheng BJ, Lu L. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 353-360 [PMID: 19887048 DOI: 10.1007/s10237-009-9101-1]

- 10.1038/cmi.2009.46]
- 40 Batra A, Okur B, Glauben R, Erben U, Ihbe J, Stroh T, Fedke I, Chang HD, Zeitz M, Siegmund B. Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2010; 151: 56-62 [PMID: 19966187 DOI: 10.1210/en.2009-0565]
 - 41 Agrawal S, Gollapudi S, Su H, Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J Clin Immunol* 2011; 31: 472-478 [PMID: 21243519 DOI: 10.3410/f.718529421.793498556]
 - 42 Chen J, Li J, Lim FC, Wu Q, Douek DC, Scott DK, Ravussin E, Hsu HC, Jazwinski SM, Mountz JD. Maintenance of naïve CD8 T cells in nonagenarians by leptin, IGFBP3 and T3. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 29-37 [PMID: 19941883 DOI: 10.1016/j.mad.2009.11.003]
 - 43 Demas GE. In vivo but not in vitro leptin enhances lymphocyte proliferation in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Gen Comp Endocrinol* 2010; 166: 314-319 [PMID: 19896948 DOI: 10.1016/j.ygcen.2009.10.011]
 - 44 Moraes Ados S, Pisani LP, Corgosinho FC, Carvalho LO, Masquio DC, Jamar G, Sanches RB, Oyama LM, Dâmaso AR, Belote C, Caranti DA. The role of leptinemia state as a mediator of inflammation in obese adults. *Horm Metab Res* 2013; 45: 605-610 [PMID: 23670346 DOI: 10.1055/s-0033-1343450]
 - 45 Vedantam G, Viswanathan VK. Leptin signaling protects the gut from *Entamoeba histolytica* infection. *Gut Microbes* 2012; 3: 2-3 [PMID: 22356851 DOI: 10.4161/gmic.19424]
 - 46 Hribal ML, Fiorentino TV, Sesti G. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 609-615 [PMID: 23688010 DOI: 10.2174/13816128113199990016]
 - 47 Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Putensen C, Saur J, Borggrete M, Hoffmann U. Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 217 [PMID: 22973876 DOI: 10.1186/1471-2334-12-217]
 - 48 Shapiro NI, Khankin EV, Van Meurs M, Shih SC, Lu S, Yano M, Castro PR, Maratos-Flier E, Parikh SM, Karumanchi SA, Yano K. Leptin exacerbates sepsis-mediated morbidity and mortality. *J Immunol* 2010; 185: 517-524 [PMID: 20519646 DOI: 10.4049/jimmunol.0903975]
 - 49 Joffin N, Niang F, Forest C, Jaubert AM. Is there NO help for leptin? *Biochimie* 2012; 94: 2104-2110 [PMID: 22750650 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.06.017]
 - 50 Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, Di Daniele N, Mores N, Veneziani A, Cardillo C. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1235-1241 [PMID: 23372172 DOI: 10.1210/jc.2012-3424]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施

黄亚, 李宾, 梁铁军

■背景资料

随着电子消化内镜在临床上的应用, 新的器械及辅助设备的发明, 内镜治疗技术的发展日新月异。IT刀、HOOK刀等一大批内镜下器械的临床应用, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术的发展迅速, 并广泛应用于临床, 尤其是消化系早癌的治疗。隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)便是经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和ESD技术的附带产物。

黄亚, 李宾, 梁铁军, 山东大学附属省立医院消化科 山东省济南市 250021

黄亚, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统疾病的临床诊断与治疗研究。

山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2012HM070

作者贡献分布: 本文综述由黄亚与李宾完成; 梁铁军审校。

通讯作者: 梁铁军, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 250021, 山东省济南市槐荫区经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院消化科。liangqijuan2000@126.com

电话: 0531-68776129

收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-05-12

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications

Ya Huang, Bin Li, Tie-Jun Liang

Ya Huang, Bin Li, Tie-Jun Liang, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2012HM070

Correspondence to: Tie-Jun Liang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwu Weiqi Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. liangqijuan2000@126.com

Received: 2015-04-17 Revised: 2015-05-12

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

With the development of digestive endoscopy, tunnel endoscopy (TE) comes into being. TE as a product of NOTES surgery and ESD technology, plays an increasingly important role in digestive disease treatment. TE refers to creating an artificial tunnel by using digestive endoscopy treatment technology between the

gastrointestinal mucosa and the muscularis propria, through which appropriate diagnosis and treatment operations can be performed. It provides a new avenue for treatment of many diseases and has good clinical effects. However, TE also has its own defects, such as application limitations, lower complete tumor resection rate and more complications. The purpose of this paper is to introduce the research progress of TE and the measures for prevention of complications associated with TE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tunnel endoscopy; Research progress; Complication preventions

Huang Y, Li B, Liang TJ. Tunnel endoscopy: Research progress and measures for prevention of complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2928-2935
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2928.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2928>

摘要

随着消化内镜技术的发展, 隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)应运而生。TE作为经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的附带产物, 在消化系统疾病中的应用有着越来越突出的地位。TE是指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道, 并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作。他的问世为更多疾病的治疗提供了新的方式, 获得了良好的临床效果。但TE技术也有其自身

■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

的缺陷性, 如应用部位的局限性, 较大肿瘤的完整切除率低, 并发症多等. 本文旨在介绍TE的研究进展及其并发症防治措施, 以供临床参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 隧道内镜技术; 研究进展; 并发症防治

核心提示: 消化内镜技术的发展, 特别是隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)的产生为更多疾病的治疗提供了新的方式, 使得原来需要开腹手术或腹腔镜、胸腔镜手术治疗的疾病如胃肠道间质瘤、贲门失弛缓症等, 可以在内镜下进行操作并获得了良好的临床效果. 本文旨在介绍TE的发展进展、临床应用及并发症防治措施, 以供临床参考.

黄亚, 李宾, 梁铁军. 隧道内镜技术研究进展及并发症防治措施. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2928–2935 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2928.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2928>

0 引言

随着电子消化内镜在临床上的应用, 新的器械及辅助设备的发明, 内镜治疗技术的发展日新月异. 这使得原来需要开腹手术或腹腔镜、胸腔镜手术治疗的某些疾病, 可以在内镜下进行操作治疗. 隧道内镜技术(tunnel endoscopy, TE)便是在原有经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的基础上发展创新而来的. TE技术是指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道, 并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作^[1], 包括消化系黏膜下层、固有肌层, 甚至浆膜层、消化系外的病变的诊断和治疗. 他利用消化系管壁的天然结构, 建立黏膜下隧道, 将隧道进出切口错开, 操作手术时只需要保证黏膜层或固有肌层其中一重屏障的完整, 即能保证治疗部位消化壁的完整性. 不仅减小了创面, 降低了对内镜缝合技术的要求, 同时也极大地减少了治疗部位消化系瘘的发生率^[2].

1 TE的发展

TE技术于2007年问世, 是NOTES手术的附带产物. 为了建立NOTES手术的器械通路, 即安

全的腔内-外通道, 以降低或避免在自然腔道的腔壁上直接穿刺或打洞所带来的风险, 美国学者Sumiyama等^[3]报道了一种建立NOTES手术器械通路的新方法-黏膜安全瓣技术(mucosal flap safety valve technique), 这是最早关于隧道内镜相关技术的报道. 随后Moyer等^[4]在相同的实验中报道了他们所发明的自控式经腔通道技术(self-approximating transluminal access technique, STAT), 并证实了这种黏膜下隧道技术的安全性及可行性. 这两个报道均发表在2007年的美国消化内镜协会会刊上. 这两种技术的差别主要体现在建立黏膜下隧道所采用的方法不同. 前者在黏膜下注射液体垫后灌注高压CO₂, 在黏膜层和固有肌层之间形成一巨大的“气垫”, 再用电刀切开黏膜层, 其后利用球囊扩张器行黏膜下扩张, 钝性分离建立隧道; 而后者是注射液体垫后, 随即用电刀切开, 再利用活检钳及镜身的力量钝性分离建立隧道. 这两种黏膜下隧道建立的方法均与现在临床应用的方法有所不同, 但他们的出现在内镜技术发展史上具有极其重要的意义, 标志着TE技术的诞生.

同年Pasricha等^[5]在动物身上, 采取球囊扩张的方法建立了食管的黏膜下隧道, 进行食管下段肌层切开术(submucosal endoscopic esophageal myotomy)治疗贲门失弛缓症. 这是TE技术脱离NOTES手术后独立治疗临床疾患的最早报道, 为今后经内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)在临床中的应用奠定了基础.

随着IT刀、HOOK刀等一大批内镜下器械的临床应用, ESD技术的发展迅速, 并广泛应用于临床, 尤其是消化系早癌的治疗. 我国学者令狐恩强等^[6-8]于2009年起对于人体食管的环境病变, 使用隧道式剥离技术进行治疗, 效果理想, 并率先提出了隧道技术的新概念. 2010年Lee等^[9]首次在人体上运用ESD建立胃的黏膜下隧道, 进行经胃的NOTES手术; 同年Inoue等^[10]首次在人身上开展了POEM治疗. 这是TE技术的一个里程碑, 标志着该技术逐渐成长起来. 2010年起, 我国学者Xu等^[2]在国际上开展了首例内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER), 用以治疗食管固有肌层来源的黏膜下肿瘤. 这些经黏膜下隧道进行相关治疗的技术

■研究前沿

TE技术包括ESD、ESE、内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection)、经内镜肌切开术(peroral endoscopic myotomy)等技术, 其在临床治疗中的广泛应用为对原本需经手术治疗的疾病可以通过微创技术解决, 减少了患者痛苦, 降低了并发症. 但TE技术也有其自身的缺陷性, 如只能应用在食管、直肠、胃的某些部位, 而在结肠、小肠则难以建立黏膜下隧道; 另外隧道内空间有限, 对于较大的瘤体(直径>4 cm)难以一次性完整切除等. 因此除了重视TE技术的临床应用外, 也很有必要进行前瞻性的临床研究, 探索手术各种并发症的预防方法及治疗策略.

■ 相关报道

2007年美国学者Sumiyama等报道了一种建立NOTES手术器械通路的新方法-黏膜安全瓣技术(mucosal flap safety valve technique), 这是最早关于隧道内镜相关技术的报道。随后Moyer等在相同的实验中报道了自控式经腔通道技术(self-approximating transluminal access technique), 并证实了这种黏膜下隧道技术的安全性及可行性。同年Pasricha等在动物身上, 采取球囊扩张的方法建立了食管黏膜下隧道, 进行食管下段肌层切开术(submucosal endoscopic esophageal myotomy)治疗贲门失弛缓症。

开展, 标志着TE技术的成熟, 可以运用其治疗相关的临床疾患。尤其是随着临床的应用, STER技术由最初的治疗食管固有肌层来源肿瘤, 扩展到治疗胃、直肠固有肌层来源肿瘤^[11-14], 进一步拓展了TE技术的应用范围, 并树立了他在内镜治疗中的地位。

2 TE技术的临床应用

2.1 POEM治疗贲门失弛缓症 贲门失弛缓症临床上表现为进食后的吞咽困难, 以及餐后反食、胸骨后不适或疼痛、体质量下降等^[15]。在国内, 贲门失弛缓症的发病率为1.9%-5.5%^[16,17]。研究^[18]表明该疾病主要由于食管胃结合部肌间抑制性神经元变性, 导致食管蠕动减少或消失, 食管下段括约肌松弛不全及压力增高等的原发性食管功能性疾病, 其具体发病机制尚不明确。既往主要的治疗措施是内镜下贲门扩张治疗(包括球囊扩张术、支架置入术等), 内镜下肉毒素(A型肉毒杆菌毒素)注射, 胸、腹腔镜下Heller肌切开术等^[19-21]。但上述治疗或多或少存在消化系穿孔、复发率高、创伤大等缺陷。POEM是近4年应用于临床上的TE技术, 该技术主要是: (1)通过内镜在食道中下段注射液体垫、切开黏膜层; (2)利用ESD技术分离黏膜下层组织, 建立黏膜下隧道, 并逐渐向贲门推进, 直达贲门下方2 cm以上, 显露食管贲门固有肌层; (3)在隧道内, 切开食管下段-贲门的环形肌, 解除贲门的狭窄; (4)内镜彻底止血后退出隧道, 钛夹封闭食管黏膜下隧道开口^[10]。临床研究^[22-24]表明POEM近期临床效果良好, 该手术创伤小、恢复快、严重并发症的发生率低, 术后国外报道的临床症状缓解率为91%-100%, 我国学者周平红等^[20]、徐美东等^[1]报道的症状缓解率在95%以上。

2.2 STER治疗消化系黏膜下肿瘤 黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)是来源于黏膜下方各层次病变的统称, 这些SMTs因表面覆盖有正常的消化系黏膜, 在白光内镜下表现为隆起性病变, 多数无特殊临床症状^[25], 部分向腔内生长的较大瘤体可能会引起进食后的咽下困难, 一般在内镜检查时发现。部分SMTs来源于消化系固有肌层的间叶组织, 具有恶变潜能^[26], 按恶变的危险性可分成4个级别组(极低危、低危、中危和高危), 并且与肿瘤的直径大小显著相关^[27]。相关研究^[28]认为, 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)瘤体直径

在3 cm以下者为良性。因此早期治疗, 一则能获取完整的病理资料, 指导下一步治疗方案的制定; 二则完整切除肿瘤, 解决疾患, 解除患者的心理压力。目前切除SMTs的方法主要有开放性外科手术、胸腔或腹腔镜手术切除、内镜下切除^[29]。与外科手术相比, STER在消化内镜的直视下切除固有肌层的SMTs, 创伤小, 既可以完整的切除病变, 又能避免周围组织和脏器的损伤, 也规避了风险, 减少了并发症的发生率^[30,31]; STER操作时不破坏瘤体切除部位的黏膜层组织, 钛夹封闭SMTs口侧的隧道入口后可恢复消化系的完整性, 避免了术后瘤体切除部位消化系瘘和感染, 同时也缩短了内镜手术操作的时间。其操作过程如下: (1)通过内镜在SMTs的口侧端3-5 cm处注射液体垫, 切开黏膜层, 显露黏膜下层组织; (2)利用ESD技术分离黏膜下层组织, 建立黏膜下隧道, 至达到肿瘤的部位; (3)充分游离瘤体, 直视下将其完整切除; (4)经隧道取出肿瘤, 隧道彻底止血, 钛夹封闭隧道开口。由于受到内镜操作的限制, 有些消化系解剖部位无法建立黏膜下隧道, 如胃底、胃体大弯等, 故STER不能切除所有部位的SMTs。根据相关报道的资料, STER可以治疗食管、食管胃结合部、胃体小弯侧、胃窦、直肠等部位的SMTs; 对于上述部位的STER治疗, SMTs完整切除率高, 并发症发生率低且并发症发生后治疗相对简便^[2,12-14,29,32,33]。

2.3 TE技术切除大面积食管黏膜病变 为了能够完整的切除食管长段环周黏膜病变, 德国学者von Delius等^[34]报道了他们在实验动物上应用的黏膜下内镜技术, 即先环行切开病灶的上、下缘, 再从上缘切口黏膜下剥离, 建立黏膜下隧道至下缘切口, 最后沿隧道的两侧管状剥离, 直至完整剥离食管病变黏膜。我国学者令狐恩强等^[6-8]于2009起对于人体食管环周病变, 使用隧道式剥离技术进行治疗, 效果满意。使用TE技术剥离大面积的食管病变, 改进了经典的ESD的操作方式。ESD的操作顺序为, 先标记病变, 再进行黏膜下注射, 后环形切开病变边缘, 交替黏膜下注射, 最后完整的黏膜下剥离。经黏膜下隧道的操作顺序则变成了: 先标记病变, 再进行黏膜下注射, 切开病变远端、近端, 后建立黏膜下隧道, 最后行两边切开; 相比经典的ESD治疗, 该方法操作时间短, 容易得到完整的标本^[35]。从严格的意义上讲, 经隧

道的剥离方法属于TE技术的扩展, 他只是借助了TE技术建立隧道的方法, 并没有在隧道内进行相关的操作。

2.4 其他 TE技术的诞生源于NOTES的治疗通路建立, 终将为NOTES的发展做出巨大的贡献。自2010年Lee等^[9]首次在人体上运用ESD技术在胃壁建立黏膜下的隧道, 经胃进行腹腔探查以来, 经胃的NOTES研究越来越多。我国学者Liu等^[36]于2012年报道了在实验动物上开展的经胃胆囊切除的纯NOTES手术; 运用ESD技术, 通过经胃的黏膜下隧道, Liu等^[37]于2014年首次在人体上开展经胃卵巢囊肿切除术。从食管入路进入纵隔、胸腔行NOTES, 这将是胸腔镜的一次回归。相比传统的胸腔镜进入纵隔, 通过食管入路距离靶器官更近; 另外胸腔为骨性结构, 扩张和塌陷幅度小, 有很好的空间优势。然而距离心肺等大器官近, 操作风险较大^[38]。目前经食管入路行NOTES的研究多集中在实验动物身上^[39]。

3 TE技术常见并发症与防治

3.1 气体进入周围组织或腔隙 TE技术最常见并发症是纵隔及皮下气肿、气胸、气腹等^[40], 这是隧道内镜手术操作所特有的。(1)皮下气肿: 多由于食管固有肌层完整性得到破坏引起; 也有少数病例黏膜下隧道开口相对较小, 隧道内气体压力过大所致。气体由隧道穿过固有肌层损伤间隙进入纵隔, 引起纵隔积气, 纵隔内压力过大, 气体沿主气管前间隙进入皮下, 引起颈部、胸部、腹部皮下气肿, 严重者可引起会阴区皮下气肿。出现皮下气肿时, 患者的气道压力往往高于正常值;(2)气胸: 食管肌层破损后, 如损伤累及壁层胸膜, 气体沿破口进入胸腔则可出现气胸, 气体压缩肺脏, 症状明显者可出现血氧饱和度下降;(3)气腹: 食管胃结合部肌层完全切开后, 较多气体经胃浆膜层进入腹腔, 可引发气腹。腹腔内气体多至一定程度后引起腹腔内压力增高, 气体推举膈肌, 使膈肌上抬, 食管胃结合部也随之上移。如发现内镜前端插入深度与门齿的距离较操作前缩短, 加之内镜反复抽吸胃腔内气体后患者腹部仍鼓胀明显, 可能是CO₂通过胃壁破损处进入腹腔出现了气腹的情况;(4)气体栓塞: 在理论上存在气体进入血液引起气体栓塞的可能性, 但未见相关报道。CO₂是机体新陈代谢的正常产物, 经组织吸收快, 容易经呼吸排出。

因此使用CO₂气泵将CO₂替代空气作为内镜的充气来源, 可最大限度地降低以上问题的危险性^[1,10,40,41]。气体进入纵隔主要表现为气道内压力过高, 这点可以从呼吸机的参数上得到, 严重者可出现血氧饱和度的下降^[42]。而皮下气肿最早出现在两侧锁骨上方的颈部皮肤, 如操作时间长可以向周围皮下组织扩散, 严重者可出现腹部乃至腹股沟皮下气肿。如果血氧饱和度(SpO₂)>95%, 暂时不予处理。如果出现气胸(压缩体积超过30%), 可给予胸腔穿刺, 留置静脉穿刺导管行闭式引流, 必要时可先给予胸腔抽气; 经过2-3 d胸腔闭式引流后, 患者肺即可复张完全^[1,11]。钛夹完整封闭隧道开口的黏膜创面后, 无气体继续进入胸腔或纵隔, 皮下气肿也消退的很快(一般72 h内可完全减退)。一旦出现SpO₂进行性下降, 尤其SpO₂≤90%时, 应吸除胃腔内气体后撤出内镜, 暂停内镜操作。气腹出现后, 如气道压力仍较高, 但SpO₂正常, 且不影响隧道内操作视野, 可以暂不处理。如SpO₂低于麻醉开始时的水平, 应给予腹腔穿刺放气, 穿刺点与腹腔穿刺放腹水的穿刺位置一致。一般隧道完全封闭完后, 腹腔内气体便可很快吸收^[1,11,40]。

3.2 术中、术后出血 黏膜下层血供丰富, 故分离隧道时应尽可能贴近固有肌层; 黏膜下隧道建立后, 常有少量出血, 可先用生理盐水冲洗视野, 暴露出血部位, 再用Cograsper钳夹止血。分离黏膜下隧道及行隧道内相关操作过程中必须先预防出血, 预处理可能出血的血管, 保持视野的清晰^[1,40]。使用后的Cograsper及时用生理盐水纱布擦拭, 去除钳头黏附的组织, 以提高使用效率, 减少操作时间。对于反复电凝后仍有搏动性出血, 可能与出血小动脉回缩入肌层组织, 热凝钳难以烧灼到血管残端有关, 此时可考虑局部注射1:10000肾上腺素盐水止血。隧道封闭前应反复检查隧道内黏膜下组织及肌层, 注意有无肌层损伤, 反复生理盐水冲洗, 处理可疑的渗血点, 避免出现迟发性出血。对于术后迟发性出血患者, 可先静脉注射止血药物保守治疗。同时密切观察出血的量和出血的速度, 药物保守治疗效果差时, 立即行胃镜检查, 在内镜下止血处理, 如食管、胃底止血效果欠佳, 应用三腔二囊管压迫也能起到良好的止血效果^[1,40,43]。

3.3 隧道部位穿孔 因消化系管壁结构的性质,

应用要点

TE建立的黏膜下通道, 不但可以切除大面积食管病变, 还可以通过隧道对固有肌层甚至外膜之外的病变实施相关的治疗。随着消化内镜治疗技术的进一步发展, 内镜下新器械的发明, TE技术必将应用于更为广泛的领域, 在消化系疾病的治疗中有良好的发展前景。

■名词解释

隧道内镜技术(TE):指运用消化内镜治疗技术在消化系的黏膜层与固有肌层之间建立一管状的人工隧道,并利用该人工隧道进行相应的诊疗操作,包括消化系黏膜下层、固有肌层,甚至浆膜层、消化系外的病变的诊断和治疗,其利用消化系管壁的天然结构,建立黏膜下隧道,将隧道进、出切口错开,只要保证黏膜层或固有肌层其中一重屏障的完整,即能保证治疗部位消化壁的完整性,不仅减小了创面,降低了对内镜缝合技术的要求,同时也极大地减少了治疗部位消化系瘘的发生率。

术中出现头颈部皮下气肿和纵隔气肿的情况较为常见,隧道部位穿孔相对较少。术中隧道内穿孔多数在食管胃结合部,病变越临近贲门越需采用反转内镜技术^[44],镜身的操作角度难以掌控,且病变位于固有肌层,穿孔的风险极大;一旦发生穿孔,内镜下封闭创面的可能性极小,故该解剖部位固有肌层黏膜下肿瘤的内镜治疗一直被认为是内镜手术的“禁区”^[45]。另外STER操作过程中分离瘤体时也可能出现食管外膜或胃浆膜层的破损;再就是分离隧道过程中损伤固有肌层,导致小的穿孔。一旦出现穿孔,发生皮下气肿、气胸或气腹的可能性极大,应注意控制内镜送气按钮,有意识的减少送气量,并密切观察患者气道压力、SpO₂、患者颈部气肿和腹部的情况,综合体征判断是否需要穿刺排气^[11]。操作过程中注意保持隧道黏膜的完整性,如活检钳止血或切开操作过程中出现黏膜层破口,隧道内操作结束后,应先封闭破损处黏膜,再封闭隧道开口,恢复消化系的完整性。同时留置胃肠减压管24-48 h,避免消化液对破损处黏膜的腐蚀。

3.4 感染 从黏膜下隧道的结构上来讲,隧道穿孔引发周围组织或脏器感染的可能性很低。但消化系管腔不是无菌管道,在创建黏膜下隧道的整个过程中均有可能引起黏膜下组织的感染。在建立隧道前,先吸尽食管及胃内残留的液体,再用无菌生理盐水冲洗隧道建立处的管腔至干净无污染。内镜操作过程中要有无菌观念,传递使用器械时避免人为的污染。因为操作属于清洁-污染手术,根据抗生素应用规范,术前要预防性的应用抗生素,如操作时间>2 h,应在术中追加应用抗生素。一旦术中出现穿孔、皮下气肿或气胸的情况,应延长抗生素应用至术后48 h。操作过程中创面彻底止血,夹闭黏膜裂口前应用无菌生理盐水反复冲洗隧道至清洁无污染,术毕钛夹完整封闭隧道口,可以避免术后隧道感染的发生^[1,40,43]。

3.5 食管管腔狭窄 经内镜黏膜下隧道切除大面积食管黏膜病变后,因食管黏膜层的大面积缺失,术后发生食管狭窄的可能性很大。据国外文献报道^[46,47],食管黏膜病变ESD术后,食管管腔狭窄的发生率在14.0%-16.9%,且发生术后管腔狭窄的几率与创面的大小成正比。一般来讲,创面范围>3/4食管周径,术后食管狭窄发生率明显增高,环周病变切除后食管管腔狭窄率高达

71%-100%。对于ESD术后食管的管腔狭窄,目前尚无规范的治疗方案,目前主要的治疗方法为内镜下球囊扩张、Savary探条扩张、内镜下支架置入等^[48],操作相对简单、安全,但需要多次的治疗。另外,在食管狭窄的局部注射长效激素,可以减轻局部的炎症反应,减少局部创面的胶原形成,国内也有其治疗食管良性狭窄的报道^[49],不过对于ESD术后食管的良性狭窄,其疗效还有待进一步的研究证实。国外学者研究发现对于食管环周病变ESD术后,预防性的给予球囊扩张治疗,可相对减少食管狭窄出现后的治疗次数^[50]。多数学者认为,黏膜下剥离操作不伤及食管的固有肌层,术后即便形成了食管的狭窄,也是局限于黏膜层或黏膜下层;但国内的研究结果显示,多数患者需要多种方法、多次治疗,食管狭窄才能缓解。因此对于接受经TE技术切除大面积食管黏膜病变治疗的患者,应注意定期随访内镜,发现管腔狭窄应及时行内镜下扩张治疗,甚至术后预防性的放置食管全覆膜支架,避免狭窄严重后再进行处理。

3.6 疼痛及其他 因操作过程中行黏膜下分离,术后组织水肿,可能会出现胸骨后疼痛或腹痛不适,多数程度相对较轻,如疼痛剧烈且药物治疗效果差,应注意有无感染或穿孔渗出的可能。因镜身反复摩擦食管上口,加之部分患者治疗后留置胃肠减压管,术后患者可能有咽部疼痛、咽后壁异物感、鼻腔不适等症状。由于隧道开口的黏膜层创面小,且病灶上方的黏膜层完整无损,基本不受消化液的腐蚀和进食后食物摩擦的影响,术后愈合很快。

4 问题与展望

4.1 TE技术在临床应用中的问题 在不到10年的发展过程中,TE技术方兴未艾,并广泛应用于临床治疗中。TE技术有其自身的缺陷性,如只能应用在食管、直肠、胃的某些部位,而在结肠、小肠则难以建立黏膜下隧道;另外隧道内空间有限,对于较大的瘤体(直径>4 cm)难以一次性完整切除^[40,51]。再者大面积食管黏膜病变切除后,往往带来食管狭窄的并发症,其吞咽困难的症状及反复内镜下扩张治疗的痛苦,均给患者生活治疗造成很大影响。很有必要进行前瞻性的临床研究,探索术后食管狭窄的预防方法及治疗策略。对于适合STER治疗的SMTs,内镜切除后远期是否存在复发的情况?

POEM治疗贲门失弛缓症的远期疗效如何? 这些均需要更长的时间, 更大的临床样本进一步证实其安全性和有效性. 最为关键的临床上开展TE技术需要依赖于两大方面, 一方面要有硬件支持, 即有所需要的器械和治疗内镜; 另一方面需要有更多掌握高级内镜技术-ESD技术的临床医师. 如何规范培训TE技术, 使其更广泛开展于地级市一类的医院, 也算是我们所需思考的问题.

4.2 TE技术的展望 TE技术建立的黏膜下通道, 不但可以切除大面积食管病变, 还可以通过隧道对固有肌层甚至外膜之外的病变实施相关的治疗^[12]. 随着消化内镜治疗技术的进一步发展, 内镜下新器械的发明, TE技术必将应用于更为广泛的领域, 如双镜(内镜、胸腔镜)联合可以很好的解决隧道内空间相对较小的问题, 克服其局限性.

5 结论

TE作为NOTES手术和ESD技术的附带产物, 在消化系疾病中的应用有着越来越突出的地位. 新的器械及辅助设备的发明和内镜治疗技术的蓬勃发展使得原来需要开腹手术或腹腔镜, 胸腔镜手术治疗的某些疾病, 可以在内镜下进行更微创的治疗, 减少了患者痛苦, 降低了并发症. TE技术经过前人的不懈研究和临床实践逐渐成长起来, ESD、STER、POEM这些经黏膜下隧道进行相关治疗的技术开展, 标志着TE技术的成熟. 这些技术的发展拓展了TE技术的应用范围, 并树立了他在内镜治疗中的重要地位. 但TE技术也有其自身的缺陷性, 如应用部位的选择性, 隧道内空间局限性, 较大肿瘤的完整切除率低, 并发症多等. 因此除了重视TE技术的临床应用外, 积极探索手术各种并发症的预防方法及治疗策略也是很有必要的.

6 参考文献

- 1 徐美东, 张晨. 隧道内镜技术在消化道疾病中的应用价值. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 9-12
- 2 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 3 Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc*

- 2007; 65: 688-694 [PMID: 17324411 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.030]
- 4 Moyer MT, Pauli EM, Haluck RS, Mathew A. A self-approximating transluminal access technique for potential use in NOTES: an ex vivo porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 974-978 [PMID: 17904136]
- 5 Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Gostout CJ. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy* 2007; 39: 761-764 [PMID: 17703382 DOI: 10.1055/s-2007-966764]
- 6 令狐恩强. 隧道技术的创建与前景. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 326-327
- 7 令狐恩强, 李惠凯, 黄启阳, 王向东, 杜红, 孟江云, 孔金艳. 利用隧道技术剥离食管长环周病变. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 18-20
- 8 令狐恩强, 杨杰, 张永潮, 金大庆, 李卫民, 孙庆跃. 利用经口隧道技术切除2.5 cm以上病变的可行性研究. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 394-396
- 9 Lee CK, Lee SH, Chung IK, Lee TH, Lee SH, Kim HS, Park SH, Kim SJ, Kang GH, Cho HD. Human diagnostic transgastric peritoneoscopy with the submucosal tunnel technique performed with the patient under conscious sedation (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 889-891 [PMID: 20510412 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.035]
- 10 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 11 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 606-610
- 12 彭芊芊, 戴文华, 王伟飞, 岳辉. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术在食管肿瘤治疗中的进展. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 478-480
- 13 徐美东, 陆巍, 李全林, 周平红, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 姚礼庆. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术在胃固有肌层肿瘤中的应用与评价. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 671-674
- 14 胡健卫, 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 张轶群, 钟芸诗, 徐美东. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗直肠固有肌层肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1155-1158
- 15 张琰, 徐红, 王京, 马坦坦, 商振宁. 贲门失弛缓症的诊疗进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2731-2733
- 16 董新伟. 完全胸腔镜下手术治疗贲门失弛缓症的疗效. 中国老年学杂志 2013; 33: 944-945
- 17 Agrawal D, Meekison L, Walker WS. Long-term clinical results of thoracoscopic Heller's myotomy in the treatment of achalasia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 423-426; discussion 426 [PMID: 18490172 DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.04.003]
- 18 Richter JE. Achalasia - an update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 232-242 [PMID: 20680161 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.232]
- 19 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353af8f]
- 20 周平红, 姚礼庆, 蔡明琰, 钟芸诗, 任重, 徐美东, 陈巍峰, 秦文政, 胡健卫, 李亮, 刘靖正, 王萍, 秦新裕. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的初探. 中

■同行评价

本文对TE的应用现状, 尤其对该项技术并发症的发生和防治措施作了较为系统的综述和评价. 文献收集较为全面, 基本能反映目前该项技术的应用情况, 注意到了并发症的问题, 为了解认识该项技术有较好的参考价值.

- 21 李柯蓓, 施瑞华. 贲门失弛缓症的治疗进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2333-2337
- 22 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Hosoya T, Maselli R, Kudo SE. Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 329-342 [PMID: 22888256 DOI: 10.2147/TCRM.S32666]
- 23 Swanström LL, Rieder E, Dunst CM. A stepwise approach and early clinical experience in peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia and esophageal motility disorders. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 751-756 [PMID: 21996484 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.001]
- 24 von Renteln D, Inoue H, Minami H, Werner YB, Pace A, Kersten JF, Much CC, Schachschal G, Mann O, Keller J, Fuchs KH, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 411-417 [PMID: 22068665 DOI: 10.1038/ajg.2011.388]
- 25 American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2215-2216 [PMID: 16762643]
- 26 Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38: 1024-1028 [PMID: 17058168 DOI: 10.1055/s-2006-944814]
- 27 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]
- 28 Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3311-3315 [PMID: 17659669]
- 29 Bialek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Polkowski M, Milkiewicz P, Karpińska K, Ławniczak M, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286 [PMID: 22032850 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.029]
- 30 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 31 Wang L, Ren W, Fan CQ, Li YH, Zhang X, Yu J, Zhao GC, Zhao XY. Full-thickness endoscopic resection of nonintracavitary gastric stromal tumors: a novel approach. *Surg Endosc* 2011; 25: 641-647 [PMID: 20589511 DOI: 10.1007/s00464-010-1189-5]
- 32 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]
- 33 Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- 34 von Delius S, Feussner H, Henke J, Schneider A, Hollweck R, Rösch T, Prinz C, Schmid RM, Frimberger E. Submucosal endoscopy: a novel approach to en bloc endoscopic mucosal resection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 753-756 [PMID: 17531237 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.1095]
- 35 令狐恩强, 王向东, 孟江云, 杜红, 王红斌. 利用经口隧道技术切除食管大面积病变的体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2011; 4: 397-398
- 36 Liu BR, Kong LJ, Song JT, Liu W, Yu H, Dou QF. Feasibility and safety of functional cholecystectomy by pure NOTES: a pilot animal study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 740-745 [PMID: 22970657 DOI: 10.1089/lap.2012.0154]
- 37 Liu BR, Cui GX, Zhang XY, Kaur K, Song JT, Si Y, Kong XC. Pure transgastric NOTES ovarian cystectomy: the first human procedure. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E199-E200 [PMID: 24756294 DOI: 10.1055/s-0034-1365290]
- 38 吴瑕, 刘吉勇. 黏膜下隧道技术. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 405-407
- 39 令狐恩强, 秦治初, 翟亚奇, 李惠凯, 张永潮. 内镜下经口经食管隧道技术进行纵隔活检动物实验的可行性研究. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 12-14
- 40 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 659-661
- 41 郭智慧, 龚伟, 彭阳, 叶秀杰, 周丹, 黄颖, 智发朝, 姜泊. 经口内镜黏膜下隧道肿瘤切除术切除食管固有肌层平滑肌瘤. 南方医科大学学报 2011; 31: 2082-2084
- 42 代小奇, 周华成, 刘金. 全麻下经口内镜下隧道术后并发症早期发现及处理方法. 哈尔滨医科大学学报 2013; 47: 551-556
- 43 Li QL, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Hu JW, Cai MY, Zhang YQ, Zhong YS, Qin WZ, He MJ. Early diagnosis and management of delayed bleeding in the submucosal tunnel after peroral endoscopic myotomy for achalasia (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 370-374 [PMID: 23680177 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.172]
- 44 Bona D, Aiolfi A, Siboni S, Bernardi D, Bonavina L. Giant leiomyoma of the gastroesophageal junction: technique and results of endoscopic full-thickness resection. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 263-267 [PMID: 22235168 DOI: 10.2147/CEG.S26119]
- 45 Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2006; 38: 170-174 [PMID: 16479425 DOI: 10.1055/s-2005-921039]
- 46 Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest*

- Endosc* 2009; 70: 860-866 [PMID: 19577748 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.044]
- 47 Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 626-631 [PMID: 19302207 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x]
- 48 张晓琦, 吕瑛, 钱钺, 吴毓麟, 李运红, 邹晓平. 内镜下黏膜切除术食管狭窄的危险因素分析. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 192-195
- 49 熊观瀛, 王翔, 王敏, 文卫, 范志宁. 黏膜下激素注射联合扩张治疗难治性食管良性狭窄. *中国内镜杂志* 2009; 15: 21-23
- 50 Wong VW, Teoh AY, Fujishiro M, Chiu PW, Ng EK. Preemptive dilatation gives good outcome to early esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: e25-e27 [PMID: 20173605 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181c922a7]
- 51 周平红, 蔡明珠, 姚礼庆. 隧道内镜技术的发展与临床应用. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 601-603

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状

金静怡, 张振玉

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 可诱发多种消化系统疾病, 近年来 *H. pylori* 根除率逐年下降, 研究发现, 在治疗中添加益生菌可以有效提高 *H. pylori* 根除率, 降低患者不良反应。

金静怡, 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
金静怡, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌及胃癌相关危险因素研究。

作者贡献分布: 金静怡负责文献相关数据的收集与分析和论文的撰写; 张振玉负责论文的审核。

通讯作者: 张振玉, 副教授, 研究生导师, 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: 2015-03-30 修回日期: 2015-05-10

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China

Jing-Yi Jin, Zhen-Yu Zhang

Jing-Yi Jin, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com

Received: 2015-03-30 Revised: 2015-05-10

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) causes many diseases, including peptic ulcer, chronic gastritis, gastric cancer and mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma). In recent years, the eradication rate of *H. pylori* using traditional triple therapy has declined year by year. In order to improve the eradication rate of *H. pylori*, some scholars put forward the theory of "fighting bacteria with bacteria". This paper reviews the status of probiotic usage

for improvement of *H. pylori* eradication in China.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Probiotics; *Helicobacter pylori*; Clinical application

Jin JY, Zhang ZY. Probiotic usage for improvement of *Helicobacter pylori* eradication in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2936-2941 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2936.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2936>

摘要

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是引起消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌以及胃黏膜相关淋巴组织 (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤等疾病的重要诱因, 近年来使用传统三联疗法根除 *H. pylori* 的根除率逐年下降, 为了提高 *H. pylori* 的根除率, 提出了“以菌治菌”的治疗理念, 本文主要就国内益生菌制剂提高 *H. pylori* 根除率的相关研究展开相应的讨论。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 益生菌; 幽门螺杆菌; 临床应用

核心提示: 在根除幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 治疗过程中添加益生菌可以提高 *H. pylori* 根除率、降低患者不良反应。

金静怡, 张振玉. 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2936-2941 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2936.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2936>

■同行评议者

周建英, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

0 引言

1982年, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)由澳大利亚学者Warren和Marshall首次从人类胃黏膜中培养出来, 并发现其与胃十二指肠疾病发病相关。*H. pylori*是引起消化性溃疡(peptic ulcer, PU)、慢性胃炎、胃癌以及胃黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病的重要诱因, 全世界超过50%的人被*H. pylori*感染, 并且发展中国家的感染率明显高于发达国家^[1-4]。我国因地域不同感染率约为20.47%-67.4%^[5-10]。随着抗生素的大量应用, 经典三联疗法的根除率低于80%, 这与*H. pylori*对抗生素的耐药尤其是甲硝唑及克拉霉素耐药有关, 人们一直在寻找一种新方法来提高*H. pylori*根除率。近年来多种研究^[11-14]表明, 在三联疗法根除*H. pylori*的同时, 加用益生菌, 能够显著提高*H. pylori*的根除率, 并且可以减少不良反应。

益生菌的种类繁多, 常见的有乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草杆菌、芽孢杆菌(*Bacillus*)属(蜡状芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌)、非常驻菌属(丁酸梭菌、酪酸梭菌)和酵母菌等^[15]。近年来研究^[16-18]发现益生菌具有广谱抗菌活性, 不仅能提高消化系内其他有益菌的数目及活性, 而且可以抑制*H. pylori*在胃黏膜上皮的定植和生长, 抑制*H. pylori*感染后的炎症及免疫反应。

1 乳酸菌

乳酸菌(*Lactic acid bacteria*, LAB)是目前益生菌中研究得比较深入的一类。他是人类胃肠道内的原籍菌, 主要定植于非分泌区, 由于胃黏膜分泌区的pH极低, 除少量酵母菌能够不被杀灭外, 一般细菌难以定植, 因此乳酸菌在非分泌区定植显得更为重要^[19]。LAB易于获得, 普遍存在于发酵食品中。在胃内能通过其代谢产物(乳酸、过氧化氢、细菌素等)来抑制*H. pylori*的生长, 另外乳酸菌还能刺激机体产生免疫球蛋白A, 对*H. pylori*具有免疫清除作用。

1.1 嗜酸乳杆菌 我国临床活菌制剂中含有嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)的产品有培菲康、贝飞达、思连康、普乐拜尔及益君康、乐托儿, 其中益君康和乐托儿为单嗜酸乳杆菌制剂, 其余均为混合制剂。程胜平等^[20]将112例*H. pylori*阳性的PU患者随机分为对照组

和观察组各56例。对照组使用四联疗法根除*H. pylori*, 然后予以奥美拉唑抑酸治疗, 观察组在对照组基础上加用复方嗜酸乳杆菌片进行治疗, *H. pylori*根除率分别为80.4%和92.9%, 不良反应发生率分别为17.9%和3.6%; 朱孔平等^[21]采用标准三联加嗜酸乳杆菌也得到相似结果。

1.2 唾液乳杆菌、干酪乳杆菌及加氏乳杆菌 唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)、加氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)及干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)在多项国外研究中表明具有良好的拮抗*H. pylori*的作用^[22-27], 但在我国并未有相关的益生菌制剂, 在此不具体讨论。

2 双歧杆菌

双歧杆菌(*Bifidobacterium*)制剂在临床中已广泛应用, 如丽珠肠乐、培菲康、贝飞达、金双歧等。

2.1 青春双歧杆菌 丽珠肠乐中含有青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*), 但在临床应用用于根除*H. pylori*的较少, 嶋向东^[28]将116例PU *H. pylori*阳性患者随机分为两组, 对照组予奥美拉唑+果胶铋+阿莫西林+甲硝唑, 实验组在对照组的基础上予双歧杆菌活菌胶囊0.75 g, tid, 疗程均为4 wk, 两组根除率分别为93.10%、96.55%, 实验组高于对照组, 且两组肠道菌群失调发生率分别为18.97%、3.45%, 提示双歧杆菌活菌胶囊能有效防治在根除*H. pylori*治疗中所致肠道菌群失调的发生。

2.2 婴儿双歧杆菌 思连康、普乐拜尔、常乐康中含有婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)。钱韶红等^[29]将210例*H. pylori*阳性患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予改良序贯疗法联合益生菌思连康, 对照组给予标准三联疗法。2组*H. pylori*根除率分别为94.29%和76.19%, 不良反应发生率分别为7.62%和27.62%, 提示改良序贯疗法联合益生菌思连康根除*H. pylori*阳性PU患者, 能够显著提高*H. pylori*根除率, 降低不良反应发生率。周玉洁^[30]将120例*H. pylori*阳性患儿随机分为两组, A组按标准三联疗法根治*H. pylori*, B组在A组的治疗基础上加用思连康。A组根治*H. pylori*成功率为80.0%(48/60), B组成功率为93.3%(56/60); 提示思连康对根治儿童*H. pylori*有协同作用。

2.3 长双歧杆菌 培菲康、贝飞达、金双歧含

■ 研发前沿

益生菌种类繁多, 常见的有乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草杆菌、芽孢杆菌(*Bacillus*)属(蜡状芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌)、非常驻菌属(丁酸梭菌、酪酸梭菌)和酵母菌等, 在根除*H. pylori*的治疗过程中对于益生菌种类的选择、添加时机及应用疗程都亟待研究。

■ 相关报道

Sunanliganon等体外研究发现, *Lactobacillus plantarum* B7可以抑制*H. pylori*的生长, 且在pH 4时的抑菌区直径明显>pH 7时的抑菌区直径, Myllyluoma等在体外实验中发现, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, 丙酸菌属、双歧杆菌可以抑制*H. pylori*对caco-2细胞的黏附, Yonezawa等发现*P. gingivalis*可以产生丁酸, 对于*H. pylori*有直接的杀灭作用, 提示研究者益生菌存在占位效应, 并且可以抑制*H. pylori*活性, 产生某些物质抑制细菌, 从而影响*H. pylori*的黏附, 进而提高*H. pylori*的根除率。

应用要点

本文根据益生菌种类的不同, 分开了在根除 *H. pylori* 的治疗过程中添加益生菌可提高 *H. pylori* 根除率, 降低患者不良反应, 进而提高患者依从性, 对临床用药有一定参考作用。

有长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)。培菲康在临床中较多地被应用于根除 *H. pylori* 的治疗, 何茜萌等^[31]选取84例经胃镜检查证实为 *H. pylori* 阳性十二指肠溃疡病例, 随机分为治疗组与对照组, 两组均前5 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后5 d予雷贝拉唑、替硝唑、克拉霉素治疗。随后两组均进行雷贝拉唑巩固治疗4 wk, 治疗组全程均辅加培菲康, 疗程结束后均行复查 *H. pylori* 根除率, 治疗组97.56%, 明显高于对照组81.40%。单友娟等^[32]比较了三联疗法及三联疗法联合培菲康两种方案对 *H. pylori* 的根除效果, 结果表明添加培菲康能有效提高 *H. pylori* 根除率。王文建等^[33]将54例 *H. pylori* 阳性的腹痛儿童随机分成A组(奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法)和B组(金双歧联合三联疗法), 疗程均为2 wk。A、B两组根除率分别为74.3%和88.8%, 且B组肠道不良反应明显少于A组, 提示微生态制剂可以降低三联疗法的胃肠道不良反应。

3 布拉氏酵母菌

Masstricht共识中指出, 布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可以辅助根除 *H. pylori* 治疗, 可降低药物不良反应, 提高 *H. pylori* 根除率^[34]。何晨曦等^[35]将210例初次接受根除治疗的 *H. pylori* 阳性患者随机分为2组, A组采用口服埃索美拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮疗程10 d的三联疗法, B组在A组的基础上加用布拉氏酵母菌500 mg/次, 2次/d, 用药14 d, 结果表明, B组的根除率(83.8%)明显高于A组(66.7%), 且B组的不良反应发生率低于A组(8.8% vs 28.3%)。林光勇等^[36]将120例 *H. pylori* 顽固性感染患者分成两组, 分别采用奥美拉唑的三联疗法和布拉氏酵母菌联合奥美拉唑三联疗法治疗14 d, 结果表明布拉氏酵母菌联合奥美拉唑三联治疗方案不仅具有良好的 *H. pylori* 清除效果, 而且不良反应少, 是治疗顽固性 *H. pylori* 感染患者比较好的方法。赵红梅等^[37]将240例患儿随机分为三联疗法组及益生菌组, 提示三联疗法联合布拉氏酵母菌能明显降低治疗过程中口腔炎、便秘及腹泻的发生率。

4 芽孢杆菌

4.1 枯草芽孢杆菌 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)存在于土壤及动物胃肠道内, 能在肠道内短暂定植。该菌能抑制多种致病菌的生长,

维持人和动物胃肠道的微生态平衡。临床上常用的含有枯草芽孢杆菌制剂有妈咪爱、美常安、抑菌生。刘志鹏等^[38]将200例 *H. pylori* 阳性的PU及慢性胃炎患者随机分为A组(埃索美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法)和B组(美常安联合三联疗法), 疗程均为2 wk。两组根除 *H. pylori* 效果相近, 根除率分别为92.30%和93.88%, 而B组胃肠道不良反应明显少。

4.2 蜡状芽孢杆菌 蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)在临床中的活菌制剂主要有思连康、普乐拜尔、肠复康、源首胶囊、乐复康。他较多地被应用于腹泻的治疗, 在 *H. pylori* 根除的治疗方面研究仍然较少, 如钱韶红等^[29]比较了标准三联疗法及改良序贯疗法联合益生菌思连康对 *H. pylori* 的根除率, 2组 *H. pylori* 根除率分别为94.29%和76.19%, 不良反应发生率分别为7.62%和27.62%, 提示改良序贯疗法联合益生菌思连康根除 *H. pylori* 阳性患者, 能够显著提高 *H. pylori* 根除率, 降低不良反应发生率。

4.3 地衣芽孢杆菌 整肠生是临床中最常见的地衣芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)的活菌制剂, 王小云等^[39]比较了传统三联疗法及三联疗法加用整肠生方案对 *H. pylori* 的根除率, 传统三联疗法组根除率67.7%, 加用微生态调节剂组根除率84.6%, 提示加用整肠生能提高 *H. pylori* 根除率。蒋永爱等^[40]将糜烂性胃炎或PU并伴有 *H. pylori* 感染的患者120例, 随机分成3组, 对照组1(标准三联组)、对照组2(标准三联+果胶铋组)及治疗组(标准三联+地衣芽孢杆菌组), 结果表明: 地衣芽孢杆菌组对 *H. pylori* 根除率明显高于标准三联组(85.0% vs 70.0%, $P<0.05$); 地衣芽孢杆菌组不良反应发生率低于明显对照组1(2.5% vs 12.5%, $P<0.05$)和对照组2(2.5% vs 25.0%, $P<0.05$)。

4.4 凝结芽孢杆菌活菌 爽舒宝是临床上常见的凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)活菌片, 王青^[41]将90例 *H. pylori* 感染患者随机分为治疗I组、治疗II组和对照组, 每组30例。治疗I组: 常规三方根除治疗1 wk的同时, 口服凝结芽孢杆菌活菌片, 根除治疗结束后, 继续服用爽舒宝1 wk; 治疗II组: 常规根除治疗1 wk的同时, 口服爽舒宝, 根除治疗结束, 继续服用爽舒宝3 wk; 对照组: 常规根除治疗1 wk, 不用任何微生态制剂。治疗I组和II组根除率高于对照组, 治疗II组和治疗I组不良反应发生率低于

对照组, 提示爽舒宝联合三联疗法能够提高 *H. pylori* 根除率, 减少治疗过程中不良反应的发生. 根除治疗结束后再服用3 wk的益生菌, 能彻底恢复肠道菌群平衡, 减少三方根除治疗结束后不良反应的发生.

5 丁酸梭菌

丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)又称酪酸梭菌, 是从健康人和动物肠道中分离出的一种厌氧的革兰氏阳性芽孢杆菌, 较非芽胞益生菌制剂具有耐热、耐酸和耐多种抗生素等生物学特性, 且能对宿主产生各种健康作用. 如调节肠道微生态平衡、稳定胃肠道功能、产生益生物质、提高机体免疫及促进动物生长等. 是近年来发现的一种对 *H. pylori* 有抑制作用的细菌^[42], 有研究^[43]表明, 丁酸梭菌能分泌丁酸, 对 *H. pylori* 存在杀灭作用.

临床上含丁酸梭菌的药品有常乐康、宝乐安、适怡、米雅, 其中宝乐安和米雅是单一菌制剂, 常乐康和适怡是多菌制剂. 酪酸梭菌常用于小儿腹泻、便秘、胃肠菌群失调等等, 近年来也开始应用于根除 *H. pylori*. 高峰玉等^[44]将 *H. pylori* 阳性患者90例随机分为酪酸梭菌2 wk组、酪酸梭菌4 wk组和对照组各30例. 酪酸梭菌2 wk组: 采用常规三联疗法根除治疗(埃索美拉唑镁肠溶片+克拉霉素+奥硝唑)1 wk的同时, 口服酪酸梭菌活菌片1 wk, 根除过程中首次2.10 g顿服, 而后1.05 g/次, 3次/d, 餐后0.5 h服用(口服抗菌药、铋剂后2 h, 再服用酪酸梭菌活菌片). 根除治疗结束后, 继续服用酪酸梭菌活菌片1 wk, 0.70 g/次, 3次/d, 餐后0.5 h服用. 酪酸梭菌4 wk组: 采用三联疗法根除治疗(方案同酪酸梭菌2 wk组)1 wk的同时, 口服酪酸梭菌活菌片, 用法用量同上, 根除治疗结束后, 继续服用酪酸梭菌活菌片3 wk, 用法用量同上. 对照组仅予常规三联疗法根除治疗1 wk. 结果: 酪酸梭菌2 wk组和4 wk组 *H. pylori* 根除率分别为83.3%和93.3%, 明显高于对照组的60.0%.

6 益生菌添加时机及应用疗程

益生菌的添加时机和应用疗程也在不断探讨中, 如Dajani等^[45]选用不同方案根除 *H. pylori*: 传统三联疗法、传统三联疗法同时加用双歧杆菌、治疗前2 wk加用双歧杆菌再行三联疗法治疗、序贯治疗的根除率分别是68.9%、83.0%、90.5%、90.8%; Du等^[46]将患者随机分

为3组, 分别采用三联疗法、三联疗法治疗前2 wk加用嗜乳酸杆菌, 三联疗法治疗后加用2 wk嗜乳酸杆菌, 采用PP分析, *H. pylori* 的根除率分别是61.5%、81.6%、82.4%. 益生菌的应用疗程目前还没有统一标准, Tong等^[47]关于在根除 *H. pylori* 的过程中添加益生菌对根除率及不良反应的影响的Meta分析提示: 在14篇符合条件的文献中发现乳酸杆菌占11/14, 双歧杆菌占4/14, 布拉德酵母菌占2/14, 而益生菌疗程7 d-3 mo, 为其中2周疗程最常见, 占6/14; 另一篇益生菌联合标准三联疗法根除 *H. pylori* 的荟萃分析中可见: 乳酸杆菌占8/11, 双歧杆菌占2/11, 布拉德酵母菌为2/11, 益生菌疗程为7 d-3 mo, 其中14 d疗程占比最大, 为6/11^[48]. 刘鹏鸿等^[49]的益生菌联合三联疗法的Meta分析中提示: 14 d疗程占4/12, 4 wk疗程占4/12. 大部分研究提示添加益生菌有利于 *H. pylori* 的根除, 但是对于何时添加何种益生菌、剂量的大小、应用时长的研究仍然较少, 需要在实践中不断摸索.

7 结论

通过相关文献的阅读我们不难发现, 我国临床上较多的研究是使用乳酸菌, 目前看来其效果较好, 但是缺乏“菌对菌”的研究, Chapman等^[50]提出联合菌株效果优于单种菌株, 可能是多种菌株不易引发对抗生素的耐药. 近年来为提高 *H. pylori* 的根除率, 我国国内益生菌应用于根除 *H. pylori* 的例子越来越多, 且大多取得了良好的效果, 但整体看来, 我国国内益生菌在根除 *H. pylori* 方面的应用例子较少、观察样本低、且缺乏“菌与菌”的对照, 无法明确各种益生菌根除 *H. pylori* 效果的差异, 可信度较差, 而且益生菌最佳应用剂量及应用时长的文献较少, 临床经验较少, 而且益生菌最佳应用剂量及应用时长的文献较少, 临床经验较少, 这些都值得我们进一步的研究.

8 参考文献

- 1 Naja F, Kreiger N, Sullivan T. Helicobacter pylori infection in Ontario: prevalence and risk factors. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 501-506 [PMID: 17703249]
- 2 Lionetti E, Francavilla R, Castellazzi AM, Arrigo T, Labò E, Leonardi S, Ciprandi G, Miraglia Del Giudice M, Salpietro V, Salpietro C, La Rosa M. Probiotics and Helicobacter pylori infection in children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: S69-S76 [PMID: 22691253 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.673]

■名词解释

胃黏膜相关淋巴瘤(MALT)淋巴瘤: 组织病理学定义为发生于黏膜和腺体等组织, 具有边缘区B细胞分化和表型的低度恶性的结外B细胞淋巴瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤的5%-10%, 可发生于胃肠道、肺、胸腺、乳腺、腮腺、泪腺、结膜等多处解剖部位, 大量的流行病学研究已经证实胃MALT淋巴瘤的发生与 *H. pylori* 感染关系密切, 许多胃MALT淋巴瘤的发生都依赖于 *H. pylori* 感染.

同行评价

本文综述了近年来国内益生菌制剂联合传统的三联疗法在*H. pylori*的根除治疗中的现状, 并发现多种益生菌与传统治疗的联合均能提高*H. pylori*的根除率, 并减少药物治疗的不良反应. 为相关疾病的治疗提供了有意义的信息, 具有重要的临床应用价值.

- 3 Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113: S9-14 [PMID: 9394753 DOI: S0016508597005672]
- 4 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6]
- 5 Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJ, Quigley EM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2839-2854 [PMID: 19533805]
- 6 曹杰, 王选举, 刘芳, 辛毅, 施进, 刘志, 王龙, 徐芳, 代海萍, 刘丹丹, 丁平, 郭志国, 李友梅, 秦艳秋, 任恒亚, 吴建敏, 马莉, 刘飞雪, 王凡. 安徽宿州地区人群幽门螺杆菌感染现状分析. *实用医学杂志* 2012; 28: 3082-3084
- 7 万红宇, 刘建生, 田怡, 张文燕. 上海市闵行区体检中年人群幽门螺杆菌感染状况调查. *实用医学杂志* 2012; 28: 1730-1731
- 8 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 9 刘雄, 李兵, 任佳, 李静, 王岚, 易珂. 体检人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *西南国防医药* 2012; 22: 925-926
- 10 暴金伦. 西藏山南地区1078例藏、汉族幽门螺杆菌感染率及其相关性研究. *西藏科技* 2012; (7): 58
- 11 Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8168-8180 [PMID: 24363506 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8168]
- 12 Kuo CH, Wang SS, Lu CY, Hu HM, Kuo FC, Weng BC, Wu CC, Liu CJ, Tsai PY, Lee TC, Chen LW, Cheng KH, Chang LL, Wu DC. Long-Term Use of Probiotic-Containing Yogurts Is a Safe Way to Prevent *Helicobacter pylori*: Based on a Mongolian Gerbil's Model. *Biochem Res Int* 2013; 2013: 594561 [PMID: 24349780 DOI: 10.1155/2013/594561]
- 13 Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, Peng QL, Qin X, Zeng ZY. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 153-161 [PMID: 24323343 DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3]
- 14 Wang YH, Huang Y. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 847-853 [PMID: 24233772 DOI: 10.1007/s11274-013-1490-2]
- 15 杜奕奇. “以菌治菌”——浅谈益生菌在幽门螺杆菌治疗中的作用. *医学与哲学* 2012; 33: 17-19
- 16 陈云华, 汪春莲, 谢云. 幽门螺杆菌致病机制及益生菌防治作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2690-2697
- 17 宋岩, 曹晓沧, 杨永妍, 姜葵. 益生菌修复幽门螺杆菌相关黏膜屏障破坏的机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2981-2986
- 18 Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, Lu CC, Sheu BS. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiol* 2012; 12: 38 [PMID: 22429929 DOI: 10.1186/1471-2180-12-38]
- 19 Ebina T, Sato A, Umez K, Ishida N, Ohyama S, Oizumi A, Aikawa K, Katagiri S, Katsushima N, Imai A. Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihumanrotavirus antibody. *Med Microbiol Immunol* 1985; 174: 177-185 [PMID: 4069083 DOI: 10.1007/BF02123694]
- 20 程胜平, 周世龙. 复方嗜酸乳杆菌片联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性溃疡患者的疗效与安全性. *中国药师* 2014; 17: 993-995
- 21 朱孔平, 徐恒超, 高峰. 嗜酸乳杆菌联合三联方案根除幽门螺杆菌的效果分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 133-134
- 22 Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41: 49-55 [PMID: 9274471 DOI: 10.1136/gut.41.1.49]
- 23 Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 2012; 17: 466-477 [PMID: 23067294 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00992.x]
- 24 Le Moal VL, Fayol-Messaoudi D, Servin AL. Compound(s) secreted by *Lactobacillus casei* strain Shirota YIT9029 irreversibly and reversibly impair the swimming motility of *Helicobacter pylori* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, respectively. *Microbiology* 2013; 159: 1956-1971 [PMID: 23873784 DOI: 10.1099/mic.0.067678-0]
- 25 Zhang L, Su P, Henriksson A, O'Rourke J, Mitchell H. Investigation of the immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium lactis* on *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13: 183-190 [PMID: 18466393 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00595.x]
- 26 Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, Varvarovská J, Stozický F, Pazdiora P, Schwarz J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-698 [PMID: 16082279 DOI: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44]
- 27 Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, Matsushima M, Koike J, Igarashi M, Ozawa H, Fukuda R, Takagi A. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 888-892 [PMID: 22098133 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06985.x]
- 28 嶋向东. 根除幽门螺杆菌致肠道菌群失调的防治. *实用医技杂志* 2008; 15: 2644-2645

- 29 钱韶红, 韦晓静, 王丽, 赵军红, 方素伶, 孙立新, 张静. 改良序贯疗法联合思连康根除幽门螺杆菌临床观察. 河北医药 2012; 34: 3546-3547
- 30 周玉洁. 思连康在儿童幽门螺杆菌根治中的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 458-459
- 31 何茜萌, 李丙生, 李衍军. 培菲康辅助序贯疗法根除幽门螺杆菌的临床观察. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 90-92
- 32 单友娟, 曹春宇, 李松财, 汤武亨, 金海. 三联疗法与培菲康序贯治疗根除幽门螺杆菌的疗效观察. 浙江预防医学 2008; 20: 79-80
- 33 王文建, 罗红英, 魏菊荣, 郑跃杰. 益生菌对腹痛儿童幽门螺杆菌根除的影响. 中国微生态学杂志 2011; 23: 916-917, 920
- 34 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 35 何晨曦, 刘改芳, 朱新影, 吴婧, 孟霞. 布拉酵母菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究. 中国微生态学杂志 2014; 26: 306-309
- 36 林光勇, 李菁, 林晓晓, 林正锋. 布拉酵母菌联合奥美拉唑阿莫西林克拉霉素治疗顽固性幽门螺杆菌感染的临床研究. 中国微生态学杂志 2012; 24: 341-342
- 37 赵红梅, 欧阳红娟, 段柏平, 徐斌, 陈志勇, 唐娟, 游洁玉. 三联疗法联合布拉氏酵母菌治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床研究. 中国当代儿科杂志 2014; 16: 230-233
- 38 刘志鹏, 邹利权, 游斌, 曹亚玲. 微生态制剂对治疗幽门螺杆菌感染的影响. 重庆医学 2009; 38: 542-543, 583
- 39 王小云, 吴学琴, 李睿, 汤纳, 王晋宁. 微生态调节剂根治幽门螺杆菌感染的作用观察. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 72-73
- 40 蒋永爱, 欧希龙, 王建宁. 地衣芽孢杆菌联合PPI三联疗法根除幽门螺杆菌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 840-844
- 41 王青. 凝结芽孢杆菌活菌片联合三联方根除幽门螺杆菌的临床研究. 中国微生态学杂志 2013; 25: 418-421
- 42 张善亭, 史燕, 张淑丽, 王海宽. 丁酸梭菌的研究应用进展. 生物技术通报 2013; (9): 27-33
- 43 Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Kamiya S. Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2000; 49: 635-642 [PMID: 10882089]
- 44 高峰玉, 刘群英, 郑艳, 张玲, 宣世英. 酪酸梭菌活菌片联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究. 中华消化杂志 2014; 34: 186-187
- 45 Dajani AL, Abu Hammour AM, Yang DH, Chung PC, Nounou MA, Yuan KY, Zakaria MA, Schi HS. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 113-120 [PMID: 23680708 DOI: 10.4103/1319-3767.111953]
- 46 Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6302-6307 [PMID: 23180952 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6302]
- 47 Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-168 [PMID: 17229240]
- 48 童锦禄, 冉志华, 沈骏, 肖树东. 益生菌联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌的荟萃分析. 胃肠病学 2007; 12: 662-666
- 49 刘鹏鸿, 霍丽娟. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的meta分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 6: 379-383
- 50 Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011; 50: 1-17 [PMID: 21229254 DOI: 10.1007/s00394-010-0166-z]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响

唐 标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘

■背景资料

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢相关性疾病,是西方国家最常见的慢性肝病,在我国是继病毒性肝炎后第2位常见肝病。目前尚无公认的治疗药物。降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成,为张云鹏教授的临床经验方,治疗NAFLD病疗效确切,但机制不明。利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型,观察降脂理肝方对NAFLD大鼠的脂质代谢、氧化应激和炎症反应的影响,揭示降脂理肝方治疗非酒精性脂肪肝的机制。

■同行评议者

张明辉,教授,主任医师,唐山市人民医院感染性疾病科;庄林,主任医师,昆明市第三人民医院肝病科

唐标,冯梦君,谢佳楠,张怡歆,谭周进,邓冰湘,湖南中医药大学医学院 湖南省长沙市 410208

唐标,讲师,主要从事中医药分子机制的研究。

湖南省科技厅基金资助项目, No. 2014SK3040

湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目, No. 201210541018

作者贡献分布: 此课题由邓冰湘与唐标设计; 研究过程由唐标、冯梦君、谢佳楠及张怡歆完成; 数据分析由唐标、谢佳楠及张怡歆完成; 本论文由冯梦君、谭周进及唐标完成。

通讯作者: 邓冰湘,教授,博士生导师, 410208, 湖南省长沙市学士路300号, 湖南中医药大学医学院。njtangbiao@126.com
 电话: 0731-88458201

收稿日期: 2015-04-26 修回日期: 2015-05-26

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease

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

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

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

Correspondence to: Bing-Xiang Deng, Professor, School of Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. njtangbiao@126.com

Received: 2015-04-26 Revised: 2015-05-26

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To observe the effect of lipid-lowering decoction (LLD) on malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and tumor

necrosis factor- α (TNF- α) in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Fifty-eight male SD rats were fed a high-fat diet (HFD) for 16 wk to induce NAFLD, and 13 male SD rats were fed a normal diet (ND). After successful induction of NAFLD, NAFLD rats were randomly divided into a model group, a Ganle group, and low-, medium-, and high-dose LLD groups. The LLD groups and Ganle group were given the corresponding drug. After 16 wk, the rats were sacrificed to obtain blood and liver tissue samples for analyzing the levels of liver chemical parameters, blood lipids, liver lipids, MDA, SOD, and TNF- α .

RESULTS: Compared with the model group, the levels of low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) were significantly decreased in the LLD groups, the content of MDA was significantly decreased in the LLD groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and the levels of TNF- α and SOD were significantly decreased in the high-dose LLD group ($P < 0.01$). Adipose degeneration was improved in all the three LLD groups, especially prominent in the high-LLD group.

CONCLUSION: LLD can adjust lipid metabolism, improve oxidative stress, and decrease serum TNF- α levels in rats with NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering decoction; Nonalcoholic fatty liver disease; Malondialdehyde; Superoxide

dismutase; Tumor necrosis factor- α

Tang B, Feng MJ, Xie JN, Zhang YX, Tan ZJ, Deng BX. Influence of lipid-lowering decoction on biochemical indexes in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2942-2946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2942.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2942>

摘要

目的: 观察降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血脂、肝脂质、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)等生化指标的影响。

方法: 通过高脂饮食诱导非酒精性大鼠脂肪肝模型, 随机分为正常组、模型组、甘乐组(复方二氯醋酸二异丙胺5.5 mg/kg)、降脂理肝汤高、中、低剂量组(9.2、4.6、2.3 g生药/kg), 16 wk后取材, 检测肝功能、血脂、肝脂质、MDA、SOD、TNF- α 。

结果: 与模型组比较, 降脂理肝汤组均可显著降低血清低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、MDA水平($P<0.01$ 或 $P<0.05$)和丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)活性($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 高剂量组显著降低TNF- α 水平($P<0.01$), 提高SOD活性($P<0.01$); 所有给药组均可改善肝脏脂肪变性程度, 其中高剂量组效果明显。

结论: 降脂理肝汤可通过调节脂代谢, 改善脂质过氧化, 降低血清TNF- α 含量治疗非酒精性脂肪肝。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 降脂理肝汤; 非酒精性脂肪肝; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 肿瘤坏死因子 α

核心提示: 通过在体实验, 从脂质代谢、氧化应激和炎症反应等方面揭示降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用, 明确降脂理肝汤对NAFLD的保护作用, 为降脂理肝汤的临床应用和开发提供实验支持。

唐标, 冯梦君, 谢佳楠, 张怡歆, 谭周进, 邓冰湘. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响. 世界华人

消化杂志 2015; 23(18): 2942-2946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2942.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2942>

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和储存为特征的临床病理综合征^[1], 可由多种病因引起。病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。临床上NAFLD的治疗主要是针对病因和发病机制进行, 目前尚无公认的治疗药物。降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶6味中药组成, 为张云鹏教授的临床经验方, 治疗NAFLD疗效确切, 但其机制不明确, 本实验利用高脂饮食建立NAFLD大鼠模型, 观察降脂理肝汤对NAFLD大鼠血脂、肝脂、肝功能、肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量的影响, 探讨降脂理肝汤治疗NAFLD的机制, 为该复方临床治疗NAFLD提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SD δ 大鼠71只, 体质量 130 ± 10 g, SPF级, 购自长沙市天勤生物技术有限公司。动物合格证号为SCXK(湘)2009-0012。降脂理肝汤由泽泻10 g、决明子30 g、丹参10 g、郁金10 g、海藻30 g、荷叶10 g组成, 中药药材均购自湖南中医药大学第一附属医院药房, 湖南中医药大学陈晓阳教授鉴定分别为泽泻科植物泽泻 *Alisma plantagoaquatica* Linn. 的干燥块茎、豆科植物决明子 *Cassia obtusifolia* 的干燥成熟种子、唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge. 的干燥根及根茎、姜科植物郁金 *Curcuma aromatica* Salisb. 的干燥根及根茎、马尾藻科海藻 *Sargassum* 的干燥藻体、睡莲科植物荷叶 *Lotus Leaf* 的干燥碎叶, 由该药制剂室煎制成含生药分别为1.84 g/mL、0.92 g/mL、0.46 g/mL的浓缩液; 复方二氯醋酸二异丙胺, 商品名为甘乐, 40 mg/片, 购自辽宁丹东制药厂(批号: 20130520)。丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、门冬氨

■ 研究前沿

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

■ 相关报道

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

■ 创新盘点

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成。方中重用泽泻降脂理肝，配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊，丹参、郁金活血通络，疏肝经之瘀，行肝中之结，共奏气行郁解、痰化浊降、活血瘀消之功。本研究从氧化应激和炎症反应等方面揭示降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝的机制。

表 1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血脂、FFA和TNF-α的影响 (mean ± SD)

分组	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	FFA(μmol/L)	TNF-α(ng/L)
正常组	2.64 ± 1.36	0.88 ± 0.18 ^d	0.77 ± 0.29 ^d	547.17 ± 29.73 ^{df}	31.9 ± 13.57 ^d
模型组	4.42 ± 1.42	1.98 ± 0.12 ^{bf}	1.46 ± 0.19 ^b	811.32 ± 73.43 ^{bf}	72.6 ± 5.06 ^{be}
降脂理肝方低组	4.13 ± 3.23	1.41 ± 0.31 ^{bcd}	1.07 ± 0.24 ^c	667.31 ± 32.80 ^{bd}	41.2 ± 10.06
降脂理肝方中组	3.13 ± 1.27	0.99 ± 0.13 ^d	0.98 ± 0.22 ^d	610.06 ± 71.71 ^{de}	38.7 ± 22.62
降脂理肝方高组	3.28 ± 0.89	0.86 ± 0.17 ^d	0.71 ± 0.18 ^{de}	578.61 ± 37.05 ^{df}	33.1 ± 22.77 ^d
甘乐组	4.13 ± 1.42	0.94 ± 0.17 ^d	1.17 ± 0.16 ^c	696.92 ± 37.17 ^{bc}	37.5 ± 26.88 ^c

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs 甘乐组。TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白; FFA: 游离脂肪酸; TNF-α: 肿瘤坏死因子。

酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)生化试剂盒均购自长春汇力生物技术有限公司; 游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、MDA、SOD试剂盒购自南京建成生物工程研究所; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自北京百泰克生物技术有限公司; 大鼠血清TNF-α酶联免疫吸附检测试剂盒购自上海依科赛生物制品有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组、造模与给药: 实验前先适应性饲养5 d, 除正常组外(*n* = 13只), 其余大鼠参考Kucera等^[2]法诱导NAFLD大鼠模型, 均自由饮水, 造模8 wk后, 处死正常组、造模组各8只, 肝组织病理切片进行HE染色, 判定模型复制是否成功。将造模组剩余50只大鼠随机分为模型组、降脂理肝汤组高、中、低剂量组, 甘乐组, 每组10只, 继续以高脂饮食喂养, 降脂理肝汤组分别予以9.2、4.6、2.3 g生药/kg灌胃, 甘乐组予以5.5 mg/kg灌胃, 1次/d, 正常组和模型组予等量生理盐水灌胃, 共用药8 wk。降脂理肝汤高、中、低剂量组, 甘乐组给药剂量分别为临床给药剂量的40、20、10、20倍^[3]。降脂理肝汤低剂量组在实验中因意外因素死亡2只。

1.2.2 标本采集: 治疗8 wk后, 称取动物体质量, 用水合氯醛0.3 mL/100 g麻醉, 下腔静脉采血, 离心后吸取血清, -80 °C低温保存。脱颈椎处死大鼠, 立即摘取肝脏, 4 °C冰浴灭菌生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 称肝脏质量。

1.2.3 血清指标测定: 血清ALT、AST、TG、TC、LDL、FFA按生化试剂盒说明书进行检查; 血清TNF-α: 用酶联免疫吸附法按照说明书进行检查。

1.2.4 肝匀浆指标测定: 肝组织TG、TC、FFA、MDA、SOD检测: 取肝组织1 g, 加10 mL生理盐水制备10%的肝匀浆, 按试剂盒说明检测。

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

2 结果

2.1 降脂理肝汤对NAFLD大鼠血脂、FFA和TNF-α的影响 与正常组比较, 模型组TG、LDL、TNF-α含量显著提高(*P*<0.01); 与模型组比较, 降脂理肝汤各剂量组与甘乐组TG、LDL、FFA含量显著降低(*P*<0.01或*P*<0.05); 中、高剂量组之间差异无统计学意义; 与甘乐组比较, 高剂量组LDL、FFA含量明显降低(*P*<0.01)(表1)。

2.2 降脂理肝汤对NAFLD大鼠肝脂质的影响 与正常组相比, 模型组提高TC、FFA含量(*P*<0.01或*P*<0.05); 与模型组相比, 高剂量组明显降低TC、TG含量(*P*<0.05), 其余各组之间差异无统计学意义, 中、高剂量组及甘乐组显著降低FFA(*P*<0.01)含量; 与甘乐组相比, 高剂量组显著降低FFA(*P*<0.01)含量(表2)。

2.3 降脂理肝汤对NAFLD大鼠ALT、AST的影响 与正常组相比, 模型组显著提高ALT和AST(*P*<0.01)含量, 与模型组比较, 其余组均可显著降低ALT(*P*<0.01)含量; 高剂量组降低AST(*P*<0.05)含量(表3)。

2.4 降脂理肝汤对NAFLD大鼠SOD、MDA的影响 与模型组相比, 其余组均明显减少MDA(*P*<0.01)含量, 中剂量组、高剂量组及甘乐组明显提高SOD(*P*<0.01)活性(表4)。

表 2 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝脂质的影响 (mean ± SD)

分组	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FFA(μmol/L)
正常组	0.85 ± 0.62 ^c	0.39 ± 0.15	538.52 ± 30.98 ^d
模型组	2.07 ± 0.93 ^a	0.68 ± 0.20	802.21 ± 79.10 ^b
降脂理肝方低组	1.50 ± 0.68	0.55 ± 0.18	755.59 ± 79.11 ^b
降脂理肝方中组	1.11 ± 0.32	0.43 ± 0.17	745.62 ± 44.29 ^d
降脂理肝方高组	0.95 ± 0.42 ^c	0.39 ± 0.17 ^c	522.36 ± 44.18 ^{df}
甘乐组	1.40 ± 0.80	0.43 ± 0.19	545.27 ± 81.78 ^{ad}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^f*P*<0.01 vs 甘乐组. TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; FFA: 游离脂肪酸.

表 3 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠ALT、AST的影响 (mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	43.48 ± 13.56 ^d	100.21 ± 16.98 ^{df}
模型组	105.28 ± 9.69 ^{bf}	192.73 ± 28.51 ^b
降脂理肝方低组	62.91 ± 7.22 ^d	188.18 ± 44.57 ^b
降脂理肝方中组	53.17 ± 6.07 ^d	177.82 ± 37.95 ^b
降脂理肝方高组	49.38 ± 10.73 ^d	135.82 ± 19.58 ^c
甘乐组	52.80 ± 11.23 ^d	166.18 ± 26.89 ^b

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^f*P*<0.01 vs 甘乐组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶.

表 4 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠SOD、MDA的影响 (mean ± SD)

分组	SOD(U/mgprot)	MDA(U/mgprot)
正常组	285.17 ± 28.49 ^{df}	5.73 ± 0.51 ^d
模型组	149.05 ± 4.82 ^{bf}	10.31 ± 0.78 ^{bf}
降脂理肝方低组	167.73 ± 6.01 ^{be}	5.75 ± 0.95 ^d
降脂理肝方中组	197.33 ± 8.99 ^{bd}	5.31 ± 0.89 ^d
降脂理肝方高组	201.14 ± 8.54 ^{df}	5.15 ± 0.56 ^d
甘乐组	178.32 ± 10.23 ^{bc}	4.63 ± 2.32 ^d

^b*P*<0.01 vs 正常组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 模型组; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01 vs 甘乐组. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

3 讨论

NAFLD病是遗传-环境-代谢相关性疾病, 是西方国家最常见的慢性肝病, 在我国是继病毒性肝炎后第二位常见肝病.

NAFLD为现代医学名称, 但在中医学中有相关病症的记载, 根据其症状特点和临床表现, 可归属于“痰证”、“痞证”、“胁痛”等范畴. 中医病机分析认为, 脂肪肝的产生与肝、脾、肾三脏关系密切, 是三脏之虚为本, 痰浊瘀血为标的病证, 肝脾肾三脏功能失调所致. 多数学者认为, 本病多由于过食肥甘厚味,

或情志失调, 或久病体虚, 引起肝失疏泄、脾失健运, 肾阳亏虚, 进而导致湿邪、痰浊、淤血等病例产物淤积于肝, 日久肝脏受损. 痰瘀互阻、脂浊积聚、肝络不和是本病的病理表现^[4,5].

降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成. 方中重用泽泻降脂理肝, 配以海藻化痰活血、荷叶升清降浊, 丹参、郁金活血通络, 疏肝经之瘀, 行肝中之结, 共奏气行郁解、痰化浊降、血活瘀消之功^[6,7]. 在临床上多以此方为基础, 根据不同症状加减药物使用, 如胁痛, 加延胡索15 g; 大便干结, 加生大黄

应用要点

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

■ 同行评价

本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国和国际胃肠病学临床和基础研究方面有关中药的验证方面的先进水平。

6 g(后下)或芦荟2 g; ALT、AST升高者, 加垂盆草30 g、龙胆草10 g、人参叶15 g; 神疲乏力, 加生黄芪15 g、太子参15 g; 肾虚, 加仙灵脾30 g。由于个人用药规律及个人症状因素, 在此实验中我们研究对象是基础方。已有临床研究^[8-11]证实, 降脂理肝汤治疗NAFLD能有效改善临床症状和肝功能, 调节血脂代谢, 疗效显著, 但作用机制不清楚, 本实验通过对基础方作用机制的研究为临床应用提供方向。

本实验研究降脂理肝汤对NAFLD大鼠的降脂保肝作用及其机制, 实验结果显示, 降脂理肝汤可显著降低NAFLD大鼠的血脂、肝脂及血中FFA水平, 表明该方可以通过减少FFA含量, 抑制甘油三酯、胆固醇在肝脏的沉积, 有效改善脂质代谢, 从而达到降脂作用。ALT、AST作为衡量肝功能的指标, 实验结果揭示降脂理肝汤可以显著降低ALT活性, 而AST差异无统计学意义, 表明降脂理肝汤可以减轻肝脏脂肪变, 改善肝功能。

目前认为NAFLD发病机制主要是“二次打击学说”, 第一次打击是胰岛素抵抗引起的脂肪在肝细胞的沉积, 第二次打击是在脂肪沉积的基础上的脂质过氧化、氧化应激和异常的细胞因子等参与的炎症反应形成脂肪性肝炎^[12,13]。鉴于氧化应激和炎症反应在NAFLD发展中的重要作用, 我们观察了降脂理肝汤对于NAFLD大鼠MDA、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、TNF- α 影响, MDA作为脂质过氧化的最终产物, 可以阻断呼吸链中电子的转运, 而电子流的阻断使上游的呼吸链多肽减少, 导致ROS产生增多, 进一步脂质过氧化陷入恶性循环。SOD作为保护机体的抗氧化剂, 可清除氧自由基, 脂质过氧化产物, 减轻脂质过氧化进程^[14,15]。实验结果显示降脂理肝方可显著降低MDA含量, 提高SOD活性, 研究结果表明降脂理肝方可以减轻脂质过氧化程度, 保护肝脏。TNF- α 作为多功能的细胞因子, 具有广泛生物活性, 可引起ATP枯竭、DNA和蛋白质结构损伤并诱导细胞凋亡, 进一步加重氧化应激, 产生炎症反应。研究表明降脂理肝汤高剂量组可以显著降低TNF- α 含量, 减轻炎症, 保护肝组织。

总之, 降脂理肝汤能明显降低NAFLD减轻高脂饮食诱导肝脂肪变, 改善氧应激及脂质过氧化, 减轻炎症反应, 对NAFLD有治疗作用。

4 参考文献

- 1 Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777-3785 [PMID: 25852263 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777]
- 2 Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]
- 3 Zhai Q, Bian XL, Yu B. Protective activity of Jiang-Zhi-Li-Gan against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice. *Pharm Biol* 2010; 48: 231-233 [PMID: 20645847 DOI: 10.3109/13880200903264442]
- 4 Xiao J, Fai So K, Liong EC, Tipoe GL. Recent advances in the herbal treatment of non-alcoholic Fatty liver disease. *J Tradit Complement Med* 2013; 3: 88-94 [PMID: 24716162 DOI: 10.4103/2225-4110.110411]
- 5 杨智海, 刘吉善. 刘吉善治疗非酒精性脂肪肝的临床经验. *光明中医* 2008; 23: 1925-1926
- 6 路帅, 韩雪, 张睦清, 段晨阳, 郭建利, 张一昕. 丹参防治大鼠非酒精性脂肪肝的药效机制研究. *甘肃中医学院学报* 2012; 29: 4-6
- 7 田婷, 陈华, 冯亚龙, 殷璐, 陈丹倩, 赵英永, 林瑞超. 泽泻药理与毒理作用的研究进展. *中药材* 2014; 37: 2103-2108
- 8 莫滚, 何焕平. 降脂理肝汤治疗脂肪肝86例临床观察. *云南中医中药杂志* 2007; 12: 22-23
- 9 余恒先, 邵明坤, 郑宜南, 周晴, 徐康宇, 杨悦娅. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝70例. *江苏中医药* 2010; 42: 29-30
- 10 吴娅妮, 周佩娟, 陈铁, 陈钦成, 张云鹏. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床疗效分析. *辽宁中医药大学学报* 2014; 16: 19-21
- 11 徐瑛, 刘晏. 张云鹏降脂理肝汤治疗脂肪肝临床观察. *医药前沿* 2011; 1: 49
- 12 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011; 11: 176-178 [PMID: 21526706 DOI: 10.7861/clinmedicine.11-2-1761]
- 13 巍巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强. 健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4790-4794
- 14 Alam S, Gupta UD, Alam M, Kabir J, Chowdhury ZR, Alam AK. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 452-457 [PMID: 25023045 DOI: 10.1007/s12664-014-0488-5]
- 15 Li L, Li L, Chen L, Lin X, Xu Y, Ren J, Fu J, Qiu Y. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 244-250 [PMID: 25837920 DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.001]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效

叶玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之玺

叶玲, 柯敏辉, 郑鸣霄, 福建中医药大学附属第二人民医院肛肠科 福建省福州市 350003
陈立武, 福建中医药大学附属第二人民医院外一科 福建省福州市 350003
牛素生, 福建中医药大学骨伤学院 福建省福州市 350122
张之玺, 福州大学光弹实验室 福建省福州市 350108
叶玲, 主任医师, 主要从事肛门直肠疾病的临床与基础研究。
国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81173272
福建省自然科学基金资助项目, No. 2015J01402
作者贡献分布: 此课题由叶玲与柯敏辉负责设计; 由叶玲、柯敏辉、陈立武、牛素生、郑鸣霄及张之玺共同实施; 论文写作由叶玲与柯敏辉完成。
通讯作者: 叶玲, 主任医师, 350003, 福建省福州市湖东支路13号, 福建中医药大学附属第二人民医院肛肠科。
yeling0223@163.com
电话: 0591-87878197
收稿日期: 2015-04-20 修回日期: 2015-05-15
接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-28

Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model

Ling Ye, Min-Hui Ke, Li-Wu Chen, Su-Sheng Niu, Ming-Xiao Zheng, Zhi-Xi Zhang

Ling Ye, Min-Hui Ke, Ming-Xiao Zheng, Department of Anorectal Medicine, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China
Li-Wu Chen, Department of Surgery I, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China
Su-Sheng Niu, Fractures College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China
Zhi-Xi Zhang, Photoelastic Laboratory, Fuzhou University, Fuzhou 350108, Fujian Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173272; Natural Science Foundation of Fujian Province, No. 2015J01402

Correspondence to: Ling Ye, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, the Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 13 Hudong Access Road, Fuzhou 350003, Fujian Province, China. yeling0223@163.com
Received: 2015-04-20 Revised: 2015-05-15
Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of Xiaozhiling in the treatment of internal rectal prolapse (IRP) in rabbits based on a finite element model.

METHODS: Fifty-six rabbits were randomly divided into three groups after induction of IRP, including 8 rabbits in group 1, 24 rabbits in group 2 (injected with 1.5:1 Xiaozhiling), and 24 rabbits in group 3 (injected with 1:1 Xiaozhiling). The rabbits in group 1 were executed immediately after grouping. We measured the mechanical indexes of the rectum which contained the Young's modulus of elasticity (E), the Poisson's ratio (μ) and the shear modulus of elasticity (G). On days 3, 7 and 14 after the injection, 8 rabbits each in groups 2 and 3 were randomly selected and executed to measure the same mechanical indexes of the rectum. Finally, the data of the three groups were input into the finite element model of the rabbit's anorectum. We measured the displacement of the node 852 under the condition of the simulated stress in defecation.

RESULTS: By comparing the E, μ , G and the displacement of the node 852, we found that there were significant differences among different periods after the injection in group 2 or 3 ($P < 0.01$), between groups 2 and 3 in the

背景资料

中医治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP)以消痔灵注射居多, 临床疗效显著。有限元法是模拟软组织形变经典、有效的研究方法。本文从生物力学角度运用有限元法研究消痔灵注射疗法对IRP的影响。

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

■ 相关报道

有限元的生物力学仿真结果已被证明是准确和可信的,但他对人体肛门直肠组织的研究尚处于初级阶段。消痔灵注射治疗IRP临床疗效可靠。

same period after the injection ($P < 0.01$), as well as between group 1 and groups 2 and 3 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Xiaozhiling is effective in the treatment of IRP in rabbits.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Internal rectal prolapse; Xiaozhiling; Rabbit; Finite element; Experimental analysis

Ye L, Ke MH, Chen LW, Niu SS, Zheng MX, Zhang ZX. Evaluation of efficacy of Xiaozhiling in treatment of internal rectal prolapse in rabbits based on a finite element model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2947-2952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2947.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2947>

摘要

目的: 运用有限元理论研究消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP).

方法: 将56只兔按IRP造模方案造模,造模后随机分为3组:第1组为IRP组,8只;第2组为1.5:1消痔灵注射组,24只;第3组为1:1消痔灵注射组,24只。第1组分组后即处死解剖取其直肠进行杨氏弹性模量(E,单位:MPa)、泊松比(μ)与剪切弹性模量剪切弹性模量(G,单位:MPa)等力学指标测算;第2、3组于注射后第3、7、14天分别随机选取8只解剖出直肠进行相同的力学指标测算。最后将3组的数据输入兔肛门直肠有限元模型,在模拟排便受力情况下,测算各组852节点的黏膜位移量。

结果: (1)第2组与第3组组内比较,消痔灵注射后不同时期的E、 μ 、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P < 0.01$); (2)第2组与第3组组间比较,消痔灵注射后同一时期的E、 μ 、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P < 0.01$); (3)第2、3组与第1组比较, E、 μ 、G与852节点的黏膜位移量差异均存在统计学意义($P < 0.01$).

结论: 消痔灵注射治疗IRP兔效果肯定。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠黏膜内脱垂; 消痔灵; 兔; 有限元; 实验分析

核心提示: 中医治疗直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse)以消痔灵注射治疗为主, 主要与消痔灵作用后直肠黏膜层与黏膜下层发生变化有关。本实验运用力学有限元理论, 通过观测直肠黏膜层与黏膜下层力学指标的变化, 客观评价消痔灵注射疗法。

叶玲, 柯敏辉, 陈立武, 牛素生, 郑鸣霄, 张之玺. 基于有限元模型评价消痔灵注射治疗直肠黏膜内脱垂的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2947-2952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2947.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2947>

0 引言

直肠黏膜内脱垂(internal rectal prolapse, IRP)是出口型便秘的常见病因之一, 发病率为外脱垂的3-10倍^[1]。临床表现为排便困难、排便不尽感、排便次数增多^[2]和慢性肛门疼痛^[3]等症状。目前消痔灵注射是中医治疗IRP常用的疗法^[4-6]。本实验将从有限元模型理论探讨消痔灵注射对IRP的影响, 为临床消痔灵注射治疗IRP提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 56只健康新西兰兔, 1月龄, 体重0.7-0.8 kg, 雌雄各半, 分别编号。由上海松联实验动物养殖场提供, 许可证号: SCXK(沪)2012-0011。生大黄液、番泻叶液、无水酒精等由福建中医药大学附属第二人民医院提供, 消痔灵由吉林省集安益盛药业股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字Z22026175。实验中1.5:1消痔灵注射液按消痔灵15 mL与0.5%利多卡因10 mL配置; 1:1消痔灵注射液按消痔灵10 mL与0.5%利多卡因10 mL配置。万能材料试验机(型号: AGIC-20KN)、50倍读数显微镜、SUPER-SAP有限元软件: 由福建中医药大学骨重建生物力学实验室(中医药管理局三级实验室)提供。

1.2 方法

1.2.1 动物造模: 按照柯敏辉等^[7]的IRP兔造模方案, 采用中药生大黄液和番泻叶液灌胃、站立与无水酒精肛周注射3种方法联合造模, 时间2 mo。

1.2.2 模型标准: 根据兔的生物学特性, 参考2012年中华中医药学会制定的直肠内脱垂诊断标准^[8]和武忠弼等^[9]在《中华外科病理学》中描述的直肠脱垂病理征象, 确定IRP兔模型



图1 消痔灵注射治疗的IRP兔. IRP: 直肠黏膜内脱垂.



图2 兔直肠黏膜与黏膜下层组织的力学指标测试.

诊断标准如下: (1)肛门镜下见松弛的直肠黏膜遮挡肛门视野范围在3/4以上; (2)排便时兔直肠黏膜未脱出肛外; (3)直肠HE染色镜下见: 黏膜层腺体增生, 黏膜层与肌层血管扩张, 黏膜层与黏膜下层炎细胞浸润聚集, 黏膜下层间质水肿、疏松.

1.2.3 动物分组、治疗并取材: (1)动物分组: 56只兔IRP造模后, 按随机数字表分成3组, 第1组为IRP组, 8只兔, 分组后即处死解剖取其直肠进行杨氏弹性模量、泊松比与剪切弹性模量等力学指标测算; 第2组为1.5:1消痔灵注射组, 24只兔, 于注射后第3天、第7天、第14天分别随机取8只兔, 麻醉后解剖取直肠进行相同的力学指标测算; 第3组为1:1消痔灵注射组, 24只兔, 于注射后第3、7、14天分别随机取8只兔, 麻醉后解剖取直肠进行相同的力学指标测算; (2)消痔灵注射术: 术前常规肛周备皮. 兔水合氯醛耳缘静脉麻醉后, 固定四肢取仰卧位, 常规碘伏消毒肛周及直肠黏膜后铺无菌洞巾, 缓慢纳入周围涂抹凡士林的肛门镜(两叶内窥镜), 暴露兔直肠黏膜, 用2.5 mL注射器抽取1:1或1.5:1消痔灵注射液, 于不同点位的脱垂黏膜处, 沿平行于肛管直肠方向, 以5号长针头于脱垂隆起中点位置进针(黏膜下层

处), 回抽无血液后, 注入消痔灵至黏膜呈苍白充盈为度, 每点注射量约0.2-0.5 mL, 注射总量约0.8-1.5 mL, 注射完毕棉签纳入肛内按摩, 使药液均匀分布充分吸收. 术毕, 消毒肛周及直肠黏膜, 将兔送回兔笼(图1); (3)取材: 在水合氯醛兔耳缘静脉麻醉后, 以组织剪于兔肛门直肠外缘周围分离直肠, 腹侧分离至坐耻骨合缝下缘, 左右两侧分离至坐骨缘, 背侧分离至尾骨与荐骨交会处. 以刀全程切开坐耻骨合缝至耻骨上缘, 钝性分离直肠与髌骨、荐骨之间的组织. 平行耻骨上缘切断分离出直肠, 剥离附于肠壁上的周围组织. 沿直肠纵轴取部分直肠组织, 用特制刀片清除直肠黏膜层与黏膜下层以外的组织后, 制成长10 mm、宽2 mm的试件.

1.2.4 观测指标及测试方法: (1)观测指标: 兔的直肠黏膜与黏膜下层的杨氏弹性模量、泊松比与剪切弹性模量, 在兔肛门直肠有限元模型中测算得的黏膜位移量. (2)测试方法: 将试件沿纵轴方向拉伸(图2). 测试方法如下: 在组织纵轴中段取a、b两点, 在a、b两点间横向上取c、d两点. 先用50倍读数显微镜读取静止状态下a、b两点间的长度(L_1 , 单位: mm)与c、d两点的宽度(L_2 , 单位: mm), 然后用50倍读数显微镜读取组织的厚度, 将上述数据输入试验机的电脑. 将纵轴方向的组织两端固定于万能材料试验机的夹板上, 往两端进行最长拉伸, 记录最长拉伸所用的力(P , 单位: N)、最长拉伸时黏膜的横截面积(A , 单位: mm^2)、拉伸后a、b两点黏膜的长度(L_3 , 单位: mm)与宽度(L_4 , 单位: mm), 计算拉伸前后长度的改变 ΔL_1 ($\Delta L_1 = L_3 - L_1$, 单位: mm)与宽度的改变 ΔL_2 ($\Delta L_2 = L_4 - L_2$, 单位: mm). 力学指标的计算: 杨氏弹性模量(E , 单位: MPa), 计算公式: $E = (P/A) \times (\Delta L_1/L_1)$; 泊松比(μ), 计算公式: $\mu = (\Delta L_2/L_2) / (\Delta L_1/L_1)$; 剪切弹性模量(G , 单位: MPa), 计算公式: $G = E / [2 \times (1 + \mu)]$; (3)黏膜位移量: 将测算所得的 E 、 μ 、 G 输入由SUPER-SAP有限元软件建立的兔肛门直肠有限元模型^[10]中, 设定施加1N方向平行于直肠黏膜表面的力(模拟排便时直肠黏膜表面受的摩擦力, 图3), 选择黏膜脱垂相对显著处852节点(图4)为分析对象, 计算得其黏膜位移量.

统计学处理 结果以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 统计分析用SPSS17.0软件, 比较用 t 检验和单因素方差(One-way ANOVA)分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

应用要点

通过本实验, 有助于有限元理论推广运用于肛肠疾病的动物实验研究.

名词解释

杨氏弹性模量: 表征在弹性限度内物质材料抗拉或抗压的物理量; 泊松比: 材料在单向受拉或受压时, 横向正应变与轴向正应变的绝对值的比值; 剪切弹性模量: 剪切应力与应变的比值.

表 1 两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜层与黏膜下层的力学指标

分组	测试时间	E(MPa)	μ	G(MPa)
IRP组	分组后	4.0888 ± 0.1615	0.4700 ± 0.0050	1.3909 ± 0.0595
1.5 : 1消痔灵注射组	注射后第3天	6.1775 ± 0.1271 ^d	0.4385 ± 0.0053 ^d	2.1474 ± 0.0506 ^d
	注射后第7天	7.4188 ± 0.1411 ^d	0.3690 ± 0.0045 ^d	2.7098 ± 0.0596 ^d
	注射后第14天	9.9350 ± 0.2008 ^d	0.3098 ± 0.0047 ^d	3.7929 ± 0.0901 ^d
1 : 1消痔灵注射组	注射后第3天	5.8388 ± 0.1208 ^{bd}	0.4500 ± 0.0043 ^{bd}	2.0134 ± 0.0473 ^{bd}
	注射后第7天	7.0938 ± 0.1666 ^{bd}	0.3886 ± 0.0041 ^{bd}	2.5544 ± 0.0676 ^{bd}
	注射后第14天	9.4888 ± 0.1578 ^{bd}	0.3191 ± 0.0049 ^{bd}	3.5968 ± 0.0728 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 相同时间1.5 : 1消痔灵注射组; ^d $P < 0.01$ vs IRP组. E: 杨氏弹性模量; μ : 泊松比; G: 剪切弹性模量; IRP: 直肠黏膜内脱垂.

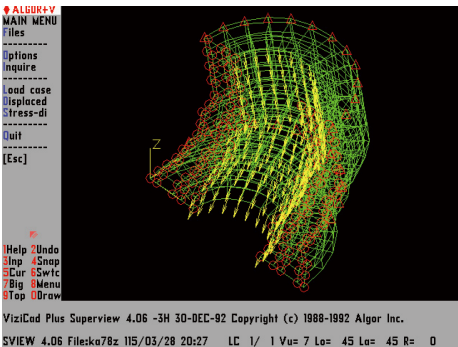


图 3 在兔肛门直肠有限元中施加平行于直肠黏膜表面方向的力.

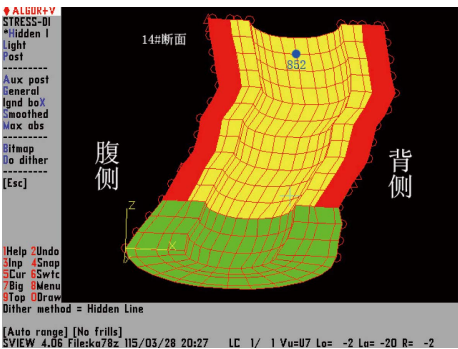


图 4 852节点在兔肛门直肠有限元中的位置.

2 结果

2.1 实验动物数量分析 纳入兔56只, 实验中13只死亡及时补充, 最终56只兔进入结果分析无脱失值.

2.2 两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜层与黏膜下层的力学指标 经 t 检验, (1)将1.5 : 1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的E、 μ 、G差异均存在统计学意义($P < 0.01$); (2)将1 : 1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的E、

μ 、G差异均存在统计学意义($P < 0.01$); (3)两种浓度消痔灵注射后不同时期的E、 μ 、G与IRP组差异均存在统计学意义($P < 0.01$); (4)将两种浓度消痔灵注射组的数据进行组间比较, 两组注射后第3天的E、 μ 、G差异存在统计学意义($P < 0.01$), 两组注射后第7天与第14天的力学指标同样差异存在统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.3 两种浓度消痔灵注射前后不同时期直肠黏膜上节点的位移量 经 t 检验, (1)将1.5 : 1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的黏膜位移量差异存在统计学意义($P < 0.01$); (2)将1 : 1消痔灵注射组的数据进行组内比较, 在注射后第3、7、14天的黏膜位移量差异存在统计学意义($P < 0.01$); (3)两种浓度消痔灵注射后不同时期的黏膜位移量与IRP组差异存在统计学意义($P < 0.01$); (4)将两种浓度消痔灵注射组的数据进行组间比较, 两组注射后第3天的黏膜位移量差异存在统计学意义($P < 0.01$), 两组注射后第7天与第14天的黏膜位移量同样差异存在统计学意义($P < 0.01$)(表2).

3 讨论

生物力学正不断揭示人体的奥秘. 有限元法作为生物力学的一种有效研究手段, 是模拟软组织形变最经典的方法^[11]. 肛门直肠组织属于软组织的范畴, 有限元正逐渐进行深入研究^[12,13]. 他的生物力学仿真结果已被证明是准确和可信的^[14,15]. 他的主要优点有: (1)通过虚拟建模直观反映物体宏观结构的改变, 能进行精确的计算分析; (2)分析研究的重复性好; (3)通过模拟分析的方法研究实验方法所不能研究的情况, 得到客观实体实验法所难以得到的研究结果.

有限元模型的建立需测算建模材料的E、

表 2 两种浓度消痔灵注射前后852节点在直肠纵轴的位移量 (单位: mm)

分组	测试时间	位移量
IRP组	分组后	1.7092 ± 0.2638
1.5 : 1消痔灵注射组	注射后第3天	1.5084 ± 0.1228 ^d
	注射后第7天	1.3895 ± 0.0081 ^d
	注射后第14天	1.2784 ± 0.0070 ^d
1 : 1消痔灵注射组	注射后第3天	1.5106 ± 0.0107 ^{bd}
	注射后第7天	1.4119 ± 0.0102 ^{bd}
	注射后第14天	1.2942 ± 0.0061 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 相同时间1.5 : 1消痔灵注射组; ^d $P < 0.01$ vs IRP组. IRP: 直肠黏膜内脱垂.

μ 与G等力学指标. E是表征在弹性限度内物质材料抗拉或抗压的物理量, 取决于材料本身的物理性质. μ 是材料在单向受拉或受压时, 横向正应变与轴向正应变的绝对值的比值, 同样能反映物体的刚度. G是剪切应力与应变的比值, 他表征材料抵抗切应变的能力. 这些生物力学指标能反映消痔灵注射前后直肠黏膜所发生的力学改变. 黏膜位移量的计算需要通过这三个指标输入兔肛门直肠有限元后得出.

临床上消痔灵注射治疗IRP有效, 与通过无菌性炎症引起组织纤维化, 使脱出的直肠黏膜层与肌层瘢痕黏连愈合^[16]有关. 经解剖及组织学证实新西兰兔肛门直肠结构与人体相似^[17], 故选用新西兰兔为研究对象. 本研究设计在两种浓度的消痔灵注射前后的不同时期, 取兔直肠黏膜层与黏膜下层测算其力学指标, 将测算的值纳入有限元模型中得出黏膜位移量. 最后比较不同时期直肠黏膜力学指标, 同时比较不同时期的黏膜位移量.

从表1可以看出, 两种浓度的消痔灵注射后直肠黏膜层与黏膜下层的E与G与内脱垂状态相比逐渐增大, μ 逐渐减小, 说明组织的刚性逐渐增强. 以具有代表性的有限元节点852作为黏膜位移量的研究对象, 从表2可以看出, 在相同作用力条件下, 两种浓度的消痔灵注射后直肠黏膜在直肠纵轴的位移量逐渐减小, 说明直肠黏膜逐渐恢复正常位置. 这些数据表明: IRP兔消痔灵注射后, 直肠黏膜组织逐渐变硬, 越不容易发生形变; 消痔灵注射治疗IRP效果肯定, 能够使脱垂的黏膜上提, 其力学征象符合病理学上的组织纤维化变硬的病理表现. 从表2还可以看出, 在注射后不同时期, 1.5 : 1消痔灵注射组的直肠黏膜在纵轴的位移量均较1 : 1

消痔灵注射组小, 从力学分析上看1.5 : 1消痔灵注射的疗效更好. 此外, 本研究受实验条件及消痔灵药物的作用, 无法分离直肠黏膜层与黏膜下层组织以进行每层组织的研究, 暂且只能将两层合并研究.

总之, 本研究运用力学有限元理论分析消痔灵注射治疗IRP的效果, 将为消痔灵注射治疗IRP提供科学依据, 将加深人们对肛门直肠疾病在治疗方面的认识.

4 参考文献

- 何永恒, 凌光烈. 中医肛肠科学. 北京: 清化大学出版社, 2011: 181
- Wijffels NA, Jones OM, Cunningham C, Bemelman WA, Lindsey I. What are the symptoms of internal rectal prolapse? *Colorectal Dis* 2013; 15: 368-373 [PMID: 22823279 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03183.x]
- Hompes R, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. What causes chronic idiopathic perineal pain? *Colorectal Dis* 2011; 13: 1035-1039 [PMID: 20860714 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02422.x]
- Tokunaga Y. Clinical utility of sclerotherapy with a new agent for treatment of rectal prolapse in patients with risks. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 356-359 [PMID: 23751842 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318299cab8]
- 韩宝, 聂广军. 消痔灵注射治疗直肠脱垂266例. *人民军医* 2008; 51: 812-813
- 叶玲, 高献明. 消痔灵注射治疗直肠内脱垂型便秘148例临床观察. *中国现代药物应用* 2009; 3: 109-110
- 柯敏辉, 叶玲, 陈立武, 吴华嵩, 魏霖, 郑鸣霄. 兔直肠黏膜内脱垂模型的建立. *世界中医药* 2013; 8: 1458-1460
- 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南. 中国中医药出版社, 2012: 330
- 武忠弼, 杨光华. 中华外科病理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 765
- 柯敏辉, 叶玲, 陈立武, 陈日齐, 郑鸣霄. 兔肛门直肠三维有限元模型的建立. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2585-2589
- 王荣洁, 曾融生, 朱凯. 应用有限元法预测正颌术后三维软组织形变的初步探讨. *中国口腔颌面外科杂志* 2012; 10: 90-95
- Martins JA, Pato MP, Pires EB, Jorge RM, Parente

同符评价

本研究运用有限元模型评价消痔灵注射治疗IRP. 引用有限元模型在国内尚无报道, 具有较好的新颖性, 为临床消痔灵注射治疗IRP提供科学依据.

- M, Mascarenhas T. Finite element studies of the deformation of the pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1101: 316-334 [PMID: 17363435]
- 13 宋红芳, 雷玲玲, 黄跃, 倪成香, 王雪影, 刘志成, 马乐. 基于磁共振图像的女性盆底组织三维几何重建. *中华妇幼临床医学杂志* 2012; 8: 348-349
- 14 吴祖河, 刘光启, 唐劲天. 经颅直流电刺激有限元仿真的研究进展. *科学技术与工程* 2014; 14: 131-136
- 15 刘治华, 徐新伟, 管文浩, 黄玉峰, 王晓东, 苏建勇. 腰椎有限元模型的建立与不同角度牵引条件下的仿真研究. *郑州大学学报(医学版)* 2014; 49: 119-122
- 16 黎民钦. 微创痔疮手术配合消痔灵注射液对直肠黏膜脱垂疗效的观察. *中国中西医结合消化杂志* 2012; 20: 79-80
- 17 王政, 刘贵麟. 实验性家兔肛门括约肌损伤直肠测压研究. *中华小儿外科杂志* 1999; 1: 41-42

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓, 遵义市第一人民医院消化科 贵州省遵义市 563002

吴伟民, 副主任医师, 主要从事胃肠镜下疾病治疗相关研究。
 作者贡献分布: 此课题由吴伟民与聂军设计; 研究过程及数据分析由吴伟民、聂军、张莉、吴旭及吴晓共同实施完成; 本论文写作由吴伟民完成。

通讯作者: 吴伟民, 副主任医师, 563002, 贵州省遵义市凤凰路98号, 遵义市第一人民医院消化科. wuweiminggz@163.com
 电话: 0851-28923925

收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-05-07

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients

Wei-Min Wu, Jun Nie, Li Zhang, Xu Wu, Xiao Wu

Wei-Min Wu, Jun Nie, Li Zhang, Xu Wu, Xiao Wu, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, Zunyi 563002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei-Min Wu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Zunyi City, 98 Fenghuang Road, Zunyi 563002, Guizhou Province, China. wuweiminggz@163.com

Received: 2015-04-24 Revised: 2015-05-07

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor (PPI) in the treatment of elderly patients with acute non-varicose

upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: Two hundred and six elderly patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding treated from January 2009 to December 2014 were divided and equally into either a high- or a conventional-dose PPI group. Patients in the conventional-dose group were given a conventional dose of PPI, while the high-dose group was given a high dose. Both groups of patients received endoscopic hemostasis. The duration of vomiting and melena, average length of hospital stay, volume of blood transfusion, re-bleeding and clinical efficacy were compared for the two groups.

RESULTS: The duration of vomiting and melena, average length of hospital stay and volume of blood transfusion were significantly lower in the high-dose group than in the conventional-dose group (1.12 d \pm 0.38 d *vs* 3.47 d \pm 0.53 d, 3.22 d \pm 0.46 d *vs* 5.35 d \pm 1.11 d, 7.17 d \pm 1.32 d *vs* 10.57 d \pm 1.79 d, 440.30 mL \pm 86.65 mL *vs* 764.50 mL \pm 125.36 mL, *P* < 0.05). The time to hemostasis, rebleeding rate, and rate of conversion to open surgery were significantly lower in the high-dose group than in the conventional-dose group (1.62 h \pm 0.69 h *vs* 3.49 h \pm 1.03 h, 3.88% *vs* 13.59%, 0.97% *vs* 5.83%, *P* < 0.05).

CONCLUSION: Endoscopic hemostat combined with high-dose PPI for acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding is better in shortening the duration of vomiting and melena and reducing hospitalization time and rebleeding.

■背景资料

临床中对于内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血已经有较多的报道, 且认为具有一定的优越性。有学者提出联合质子泵抑制剂治疗, 从而能更好的控制再次出血的情况。但是, 如何更好的选择质子泵抑制剂的剂量是临床医师们关注的重点。

■同行评议者

甘华田, 教授, 四川大学华西医院老年消化内科

■ 相关报道

临床中对于急性非静脉曲张性上消化道出血的治疗已经有较多的报道, 且均认为内镜止血效果明显, 而对于联合质子泵抑制剂治疗止血的报道并不多见。此次研究中重点对其效果进行分析。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic hemostat; Acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding; Pantoprazole; Dose

Wu WM, Nie J, Zhang L, Wu X, Wu X. Endoscopic hemostat combined with different doses of proton pump inhibitor for management of acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2953-2956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2953.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2953>

摘要

目的: 比较研究内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果, 为以后临床治疗提供参考依据。

方法: 选取2009-01/2014-12 206例内镜止血治疗的老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者为研究对象, 治疗中依据不同剂量质子泵抑制剂含量分为观察组与对照组, 均103例。对照组患者治疗中应用常规剂量质子泵抑制剂, 观察组患者治疗中给予大剂量质子泵抑制剂。对比两组患者呕血、黑便持续时间、平均住院时间及输血量与再次出血的基本情况, 观察其临床疗效。

结果: (1)症状持续时间: 观察组呕血、黑便持续时间、平均住院时间及输血量均少于对照组($1.12 \text{ d} \pm 0.38 \text{ d}$ vs $3.47 \text{ d} \pm 0.53 \text{ d}$, $3.22 \text{ d} \pm 0.46 \text{ d}$ vs $5.35 \text{ d} \pm 1.11 \text{ d}$, $7.17 \text{ d} \pm 1.32 \text{ d}$ vs $10.57 \text{ d} \pm 1.79 \text{ d}$, $440.30 \text{ mL} \pm 86.65 \text{ mL}$ vs $764.50 \text{ mL} \pm 125.36 \text{ mL}$)($P < 0.05$); (2)止血情况: 观察组止血时间、止血后再次出血、转开腹手术率低于对照组($1.62 \text{ h} \pm 0.69 \text{ h}$ vs $3.49 \text{ h} \pm 1.03 \text{ h}$, 3.88% vs 13.59% , 0.97% vs 5.83%)($P < 0.05$)。

结论: 临床中对于内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血患者应用大剂量质子泵抑制剂可以更好的缩短患者的呕血、黑便持续时间, 并且减少患者住院的时间。同时, 对降低再出血也有明显的优势, 值得临床中应用与推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜止血; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 泮托拉唑; 剂量

核心提示: 内镜治疗急性非静脉曲张性上消化

道出血患者应用大剂量质子泵抑制剂可以更好的缩短患者的呕血、黑便持续时间, 并且减少患者住院的时间。降低再出血也有明显的优势, 应用价值高。

吴伟民, 聂军, 张莉, 吴旭, 吴晓. 内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血的比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2953-2956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2953.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2953>

0 引言

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding)是指屈氏韧带以上消化道的非静脉曲张性疾患引起的出血, 是临床消化内科常见病和急重症, 如得不到及时有效的止血, 可发展为急性失血性休克, 病死率高达6%-10%, 严重危及患者生命安全。目前临床多采用内镜止血(endoscopic treatment)联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors)治疗急性非静脉曲张性上消化道出血^[1], 但对质子泵抑制剂的剂量研究报道甚少^[2]。本文采取回顾性分析研究方法, 探讨内镜止血联合不同剂量质子泵抑制剂治疗老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者的不同疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-01/2014-12, 急诊入住遵义市第一人民医院的206例内镜止血治疗的老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者为研究对象, 治疗中依据不同剂量质子泵抑制剂含量分为观察组与对照组, 均103例。观察组: 男68例, 女35例; 年龄65-68岁($66.3 \text{ 岁} \pm 1.2 \text{ 岁}$); 原发病: 胃溃疡35例、十二指肠球部溃疡26例、胃黏膜糜烂6例、急性胃炎4例、胃癌2例。对照组: 男70例, 女33例; 年龄65-67岁($66.4 \text{ 岁} \pm 1.1 \text{ 岁}$); 原发病: 胃溃疡24例、十二指肠球部溃疡25例、胃黏膜糜烂7例、急性胃炎3例、胃癌2例。两组患者的性别、年龄、原发病比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入及排除标准: 所有患者均符合陆再英等^[3]主编的《内科学》中关于急性非静脉曲张性上消化道出血诊断标准, 经胃镜检查予以确诊。同时, 患者均实施内镜止血治疗, 且对质子泵抑制剂泮托拉唑无过敏反应。排除食管-胃底静脉曲张破裂所致上消化道出血以及精神

■ 应用要点

本研究能对以后急性非静脉曲张性上消化道出血的治疗提供较好的指导意义, 且为临床医师合理选择质子泵抑制剂也有一定的参考作用。同时, 临床中采取的质子泵抑制剂联合内镜止血在以后的止血治疗中应用价值高。

表 1 两组主要症状持续时间及住院时间比较 ($n = 103$, mean \pm SD)

分组	呕血(d)	黑便(d)	平均输血量(mL)	平均住院时间(d)
观察组	1.12 \pm 0.38	3.22 \pm 0.46	440.30 \pm 86.65	7.17 \pm 1.32
对照组	3.47 \pm 0.53	5.35 \pm 1.11	764.50 \pm 125.36	10.57 \pm 1.79
t 值	7.941	13.564	16.202	11.624
P 值	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 两组患者止血情况比较 ($n = 103$)

分组	止血时间(h)	止血后再出血 n (%)	转开腹手术治疗 n (%)
观察组	1.62 \pm 0.69	4(3.88)	1(0.97)
对照组	3.49 \pm 1.03	14(13.59)	6(5.83)
t/χ^2 值	11.487	6.087	3.697
P 值	<0.01	<0.05	<0.05

■ 名词解释

质子泵抑制剂: 是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物, 他通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌而达到快速治愈溃疡的目的; 预后: 指预测疾病的可能病程和结局, 他既包括判断疾病的特定后果(如康复, 某种症状、体征和并发症等其他异常的出现或消失及死亡)。

障碍性疾病、凝血功能障碍、合并严重心、肝肾疾病和对研究药物过敏者。

本研究选用Olympus型电子胃镜、APC300型内镜专用氩气刀(ERBE公司生产)、日本奥林巴斯(Olympus)公司生产的HX-5LR-I可旋转式金属钛夹释放器及HX-600-090、HX-600-135型金属钛夹。泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司生产, 商品名称: 泮立苏)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)内镜止血的操作如下: 行OLYMPUS电子胃镜检查时, 通过胃镜向出血点喷洒浓度为8 mg%的去甲肾上腺素冰盐水, 使局部血管收缩、出血减少, 视野清晰后观察病灶性质, 根据具体情况采取相应的止血方案。溃疡出血采用局部药物注射止血, 在出血灶周围选取3-4个点注射, 每个点注射1: 10000肾上腺素生理盐水1-2 mL, 注射深度宜 \leq 3 mm; 胃黏膜糜烂出血及胃癌出血采用高频电凝或氩气刀凝固止血治疗; 胃黏膜下恒径动脉破裂出血采用钛夹钳夹止血^[4]。确认无活动性出血后退出内镜; (2)对照组采用常规剂量泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠100 mL, 静脉滴注, 2次/d; (3)观察组患者采用大剂量泮托拉唑治疗, 首先泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠100 mL, 15-30 min静脉滴注, 然后微泵静脉泵入泮托拉唑(泮托拉唑40 mg+0.9%氯化钠50 mL, 8 mg/h持续泵入)。两组均持续用药2-7 d。

1.2.2 观察指标: (1)症状持续时间与住院时间: 观察两组治疗后呕血、黑便停止时间、平均输血量及平均住院时间; (2)再次出血情况: 观

察治疗治疗后止血时间、止血后再出血及转开腹手术治疗例数。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行统计分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 行 t 检验, 计数资料用 n (%)表示, 行 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要症状持续时间及住院时间 观察组呕血、黑便持续时间、平均住院时间、输血量均明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$, 0.01)(表1)。

2.2 止血情况 观察组止血时间、止血后再次出血率、转开腹手术率均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血是指屈氏韧带以上消化道的非静脉曲张性疾患引起的出血, 内镜检查无食管胃底静脉曲张, 出血病灶包括上消化道、胰管、胆管、胃空肠吻合术后吻合口附近疾患引起的出血。急性非静脉曲张性上消化道出血临床表现为呕血、黑便, 早期患者常有头晕, 随着出血增多, 患者可出现心率加快、血压下降, 严重者出现失血性休克, 如不能及时有效处理和止血, 患者可因循环衰竭威胁健康和生命安全^[5]。

目前临床多采用内镜止血联合质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血。疗效确切可靠, 临床应用广泛。但止血、住院时

同行评价

本文论证清楚, 文笔流畅, 对临床有一定的指导意义。

间及再出血发生率因用药剂量不同而有所变化。消化性溃疡、急性糜烂出血性胃炎是上消化道出血最主要病因, 质子泵抑制剂是目前治疗消化性溃疡的首选药物。质子泵抑制剂是细胞中 H^+-K^+-ATP 酶质子泵的特异性抑制剂, 具有高效抑制胃酸分泌作用, 有效清除幽门螺旋杆菌, 促进溃疡治愈, 发挥控制出血的作用^[6]。在其他参数不变前提条件下, 止血效果主要依赖于质子泵抑制剂在血液中维持的浓度。故如何能保持血液中药物浓度恒定高效尤为重要。目前市场上质子泵抑制剂静脉注射主要产品有: 埃索美拉唑、进口奥美拉唑钠、国产奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑钠等。埃索美拉唑、进口奥美拉唑效果虽好, 但价格较贵^[7,8]。文献^[9]报道泮托拉唑成本效果优于奥美拉唑和兰索拉唑。本组选择泮托拉唑钠(杭州中美华东制药有限公司生产), 该药物允许在本品溶解和稀释后4 h内用完(其他产品给药时间一般要求15-60 min内静脉滴完), 在保证患者用药安全的前提下, 本组采用微泵持续泵入(8 mg/h), 不仅符合该药物用药要求, 而且能持续恒定给药, 使药物在血液内的有效浓度得到充分保证, 止血效果更加可靠。本研究中, 观察组呕血、黑便持续时间及平均住院时间短、输血量少, 提示内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗可促进老年急性非静脉曲张性上消化道出血停止, 改善患者的预后。

内镜止血是急性非静脉曲张性上消化道出血的有效治疗方法之一^[10,11]。内镜止血主要是利用热原理、药物和机械原理止血, 操作简单、止血效果好, 创伤小, 患者易于接受。但部分患者的黏膜结痂脱落后造成局部止血后再次出血, 甚至转成开腹手术治疗^[12,13]。分析原因黏膜结痂脱落后创口刺激胃酸大量分泌, 而常规剂量质子泵抑制剂仅能抑制基础性胃酸分泌, 故对再出血止血效果差。观察组采用大剂量泮托拉唑持续静脉泵入, 确保质子泵抑制剂在血液的浓度恒定于有效高水平状态, 持续发挥抑制胃酸分泌和止血作用^[14,15], 有效预防再次出血的发生。本研究中, 观察组止血时间、止血后再次出血率和转开腹手术率均明显低于对照组, 提示内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗可有

效缩短止血时间、预防老年急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血后再次出血。

总之, 内镜止血联合质子泵抑制剂可促进急性非静脉曲张性上消化道出血患者止血, 预防再出血发生, 且大剂量效果更优。

参考文献

- 周巍, 白珩. 内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床研究. 中国医药科学 2014; 4: 177-179
- Zdilla MJ. Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B12 Depletion. *Clin Diabetes* 2015; 33: 90-95 [PMID: 25897192 DOI: 10.2337/diaclin.33.2.90]
- 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 387-395
- 张东伟, 许树长, 王志荣, 杨长青. 内镜下金属钛夹与注射止血治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 931-932
- Mungan Z. An observational European study on clinical outcomes associated with current management strategies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ENERGIB-Turkey). *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 463-477 [PMID: 23161291 DOI: 10.4318/tig.2012.0402]
- 李胜华. 内镜止血联合大剂量质子泵抑制剂治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的研究. 中国处方药 2014; 12: 109-110
- 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 陈齐红, 邵俊, 杨德刚. 国产泮托拉唑与进口奥美拉唑预防应激性溃疡的疗效及成本效果分析. 中国新药与临床杂志 2007; 26: 295-298
- 贾宝辉, 李建国, 杜朝晖, 周青. 国产泮托拉唑钠与进口奥美拉唑钠预防ICU应激性溃疡的疗效对比及成本-效果分析. 中国药房 2005; 16: 515-517
- 池宁娟, 贾艳艳, 赵先, 鹿成韬, 窠芳, 文爱东. 奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑预防重症脑卒中患者应激性溃疡的成本-效果分析. 临床合理用药杂志 2013; 6: 5-6
- 张静, 张佳莹, 丁士刚, 王晔, 周丽雅. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值. 北京大学学报(医学版) 2012; 44: 582-587
- 阮国永, 史薇, 姜英杰, 梁爱霞, 邱桂梅. 急性非静脉曲张性上消化道出血内镜止血成功后再出血的危险因素分析. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 323-326
- 胡先平. 泮托拉唑预防重症颅脑外伤并应激性上消化道出血的Meta分析. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 3526-3529
- Abdelfatah MM, Nayfe R, El Zoghbi M, Gallegos P, Shill M, Kandil H. Proton pump inhibitors impact on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 680-681 [PMID: 25872136 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000302]
- 李爱斌. 大剂量质子泵抑制剂治疗上消化道溃疡出血患者止血后再出血的临床效果分析. 中国医学创新 2014; 11: 138-140, 141
- 辛磊, 李兆申. 大剂量质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血的研究进展. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 478-480

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果

周宁, 王薇, 唐勇

周宁, 王薇, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科
新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

周宁, 主治医师, 主要从事消化肿瘤内科治疗的研究.

新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC201384

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2013211A067

吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目, No. 320.6750.13330

作者贡献分布: 病例观察由周宁完成; 周宁与王薇负责收集数据; 唐勇负责审核数据; 统计分析由周宁与唐勇完成; 论文撰写与修改由周宁、王薇及唐勇完成.

通讯作者: 唐勇, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科. ae717ty@163.com

电话: 0991-7819112

收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-05-11

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Medical University Scientific Research Innovation Fund, No. XJC201384; Natural Science Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2013211A067; Jie-Ping Wu Medical Foundation for Clinical Research, No. 320.6750.13330

Correspondence to: Yong Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ae717ty@163.com

Received: 2015-04-24 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

METHODS: Sixty patients with advanced gastric cancer treated at our hospital from January 2012 to January 2014 were randomly divided into a control group and an observation group. The control group received liposomal paclitaxel and capecitabine chemotherapy. The observation group received bevacizumab treatment on the basis of the control group. Clinical efficacy and adverse effects were compared for the two groups.

RESULTS: Response rate was 68.7% in the observation group, significantly higher than 54.4% in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of bone marrow suppression and gastrointestinal reaction were 12.3% and 2.4%, respectively, which showed no significant difference compared with those in the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Bevacizumab in combination with liposomal paclitaxel chemotherapy for treating advanced gastric cancer can improve clinical outcomes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Bevacizumab; Liposomal paclitaxel; Chemotherapy; Clinical efficacy

Zhou N, Wang W, Tang Y. Clinical effect of

背景资料

目前研究已证明紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少.

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

■ 相关报道

近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究结果表明紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo.

bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2957-2960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2957>

摘要

目的: 探讨贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果及安全性.

方法: 抽取2012-01/2014-01入新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予紫杉醇脂质体联合卡培他滨方案化疗, 观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗, 分别对比观察两组患者的临床疗效和不良反应.

结果: 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组骨髓抑制和胃肠反应的发生率分别为12.3%、2.4%, 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 观察组1年生存率达46.9%; 对照组生存率达44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.02, P > 0.05$).

结论: 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗晚期胃癌可提高临床疗效, 值得进一步推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 晚期胃癌; 贝伐珠单抗; 紫杉醇脂质体; 化疗; 临床疗效

核心提示: 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗较单纯化疗组在并未增加不良反应的基础上, 明显提高了有效率, 尽管总生存率未获益, 但明显改善患者生活质量.

周宁, 王薇, 唐勇. 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2957-2960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2957>

0 引言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 多数胃癌患者确诊时已属于中晚期, 已丧失手术机会, 强烈的化疗成为主要的治疗手段^[1]. 虽然化疗能够延长其生存周期, 但是随着治疗时间的延长, 容易伴发多种不良反应^[2]. 基于此, 探求更加安

全、更加有效的治疗方案成为临床工作的重中之重. 目前研究^[3-6]证明, 紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少, 通过本研究对该治疗方案进行进一步观察, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 抽取2012-01/2014-12在新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 纳入标准: (1)通过病理学或细胞学证实的胃癌; (2)无年龄、性别等限制; (3)入组前血、尿常规, 肝、肾功能等常规检查未发现明显异常. 将患者随机分为两组: 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄38-71岁, 平均59.62岁±2.61岁, 病程1-14年, 平均8.5年±3.0年; 对照组30例, 男16例, 女14例, 年龄39-73岁, 平均60.08岁±2.77岁, 病程1-12年, 平均10.0年±1.5年. 两组患者均了解并自愿加入本组研究. 排除肝、肾功能严重受损、未完成治疗周期、预计生存周期≤3 mo、精神异常、交流障碍者. 通过对比两组的基本资料, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性. 紫杉醇脂质体, 30 mg/支, 南京思科药业有限公司; 希罗达, 500 mg×12/盒, 瑞士罗氏公司; 贝伐珠单抗, 100 mg/支, 瑞士罗氏公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 对照组仅行化疗. 治疗期间根据其疾病发展、一般状况、对药物的耐受性等情况确定用药方案; 本组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合化疗. 观察组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合希罗达行化疗治疗, 在此基础上联合贝伐珠单抗治疗, 7.5 mg/kg, 21 d为1疗程, 加强输液期间观察, 了解其是否出现不良用药反应.

1.2.2 临床观察指标: (1)观察两组临床疗效. 参照实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)^[7]拟定临床疗效评价标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失时间≥1 mo; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤最大径和减少≥30%, 持续时间≥1 mo; 稳定(stable disease, SD)基线病灶长径总和与有缩小但未达PR或有增加但未达进展(progressive disease, PD); PD: 肿瘤最大径和增大≥20%或出现新病灶. 将CR+PR组判为有效; 将SD+PD组判为无效; (2)了解两组患者出

■ 应用要点

对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量.

表 1 两组临床疗效比较 ($n = 30$)

分组	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	总有效率(%)
观察组	5(15.2)	16(53.5)	6(21.0)	3(10.3)	68.7
对照组	3(9.7)	13(44.7)	11(35.5)	3(10.1)	54.4
χ^2 值	6.87	9.30	0.90	11.75	10.30
P 值	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组不良用药反应比较 ($n = 30, n(\%)$)

分组	骨髓抑制	胃肠道反应	肝功能损害	高血压
观察组	4(12.3)	7(2.4)	2(6.3)	5(1.8)
对照组	4(13.5)	1(3.0)	2(5.7)	0(0.0)
χ^2 值	1.45	1.56	1.31	1.09
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

现的不良用药反应; (3)随访1年, 记录两组患者的存活率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组不良用药反应比较 主要表现为肝功能受损、高血压的发生、骨髓抑制和胃肠道反应, 对照组肝功能损害发生率为6.3%, 高血压发生率为1.8%, 均略高于对照组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 随访情况 随访1年患者的生存率: 观察组30例患者中, 其中14例存活, 生存率占46.9%; 对照组30例患者中, 13例存活, 生存率占44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.02, P > 0.05$).

3 讨论

胃癌是全球常见的恶性肿瘤疾病之一, 全球以亚洲发病率最高. 在我国, 70%以上的患者就诊时已属晚期, 每年因胃癌死亡的患者有60余万例, 居癌症死亡率的第2位. 因而提高晚期胃癌的治疗效果迫在眉睫. 胃癌生长和转移需要血管提供丰富的血液和营养, 故血管生成对于胃癌的生长和转移非常重要, 而肿瘤细胞本身

能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来诱导血管生成^[8,9], VEGF在肿瘤的发展过程中全程表达, 在胃部肿瘤组织中呈高度表达^[10,11], 他能与肿瘤血管内皮细胞表面受体结合, 在调节正常和异常的血管生成中起着关键的作用^[12]. VEGF在血浆、组织中的水平可能与胃癌的复发、转移及预后有一定的相关性^[13,14]. 近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗中, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究^[15-17]结果表明, 紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间(time to progress, TTP)为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo, 本研究结果表明, 观察组临床疗效明显优于对照组, 观察组肿瘤有效率达到68.7%, 明显高于单纯化疗组, 具有统计学意义, 1年生存率达到46.9%, 尽管总生存未获益, 但并未增加不良反应发生率, 改善了患者生活质量, 但因样本量小, 统计结果可能存在偏倚.

总之, 对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量, 值得推广应用.

4 参考文献

- Sun Y, Ma SL. Treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2010; 17: 395-398
- Akaza H, Kawai K, Tsuruo T, Tsukagoshi S, Aiba K, Shimada Y, Kakeji Y, Ishikawa H, Ikeda T, Nakamura S, Tamura T, Yamamoto N, Isonishi S,

■名词解释

疾病进展时间: 指随机分组至出现影像学进展之间的时间间隔.

同行评价

本文对贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌进行了初步探讨, 具有一定临床意义。

- 1 Hinotsu S, Hirose M, Katsura J. [Future directions of anticancer drug development in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 351-360 [PMID: 18281781]
- 2 陈素秀, 费正华, 蒋亦燕. 紫杉醇脂质体与希罗达联合治疗老年晚期胃癌31例临床观察. *浙江临床医学* 2009; 11: 1140-1142
- 3 阙劲松. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂和希罗达治疗晚期贲门癌50例. *中国实用医刊* 2012; 39: 71-72
- 4 兰守丽. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期胃癌的对比研究. *中国保健营养* 2013; 12: 6926
- 5 吴芳, 陈述嫦, 卢致辉, 熊建萍. 紫杉醇脂质体或紫杉醇联合5-氟尿嘧啶一线治疗晚期胃癌的临床疗效分析. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 234-236
- 6 崔赛琼. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床研究. 大连: 大连医科大学, 2013
- 7 陈川, 俞德超, 滕理. 以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤药物的研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 291-300
- 8 顾阳春, 马力文. 循环VEGF的临床意义. *癌症进展* 2010; 8: 267-270
- 9 樊晴伶, 尹一童. 血管内皮生长因子与胃癌转移及预后的研究进展. *中国实用医药* 2009; 4: 248-249
- 10 Gretschel S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker M, Schlag PM, Kemmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 642-647 [PMID: 18023552 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.010]
- 11 邓薇, 沈琳. 胃癌靶向药物治疗进展. *中国新药杂志* 2012; 19: 1531-1538
- 12 Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-5206 [PMID: 17114652 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0887]
- 13 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim HY, Langer B, Shah MA. AVAGAST: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl 15S): LBA4007
- 14 顾术东, 茅国新, 刘艳, 刘凡, 张艳, 黄也青, 沈浮. 紫杉醇脂质体与紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌疗效比较. *肿瘤基础与临床* 2013; 26: 478-481
- 15 党琦, 杨红艳, 刘杰, 高卫. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗术后复发或转移性胃癌的疗效观察. *山东医药* 2013; 53: 93-94
- 16 周恒根, 倪敬中, 刘兰芳, 程燕, 李亚莉, 李华年. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗晚期胃癌28例临床观察. *中国现代药物应用* 2011; 5: 3-4

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

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

泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响

沈效军

沈效军, 东台市人民医院感染科 江苏省东台市 224200
 沈效军, 副主任医师, 主要从事慢性乙型病毒性肝炎诊疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由沈效军写作完成。

通讯作者: 沈效军, 副主任医师, 224200, 江苏省东台市康复西路2号, 东台市人民医院感染科. shenxiaojun@163.com

电话: 0515-85253901

收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-05-11

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B

Xiao-Jun Shen

Xiao-Jun Shen, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Shen, Associate Chief Physician, Department of Infection, the People's Hospital of Dongtai City, 2 Kangfu West Road, Dongtai 224200, Jiangsu Province, China. shenxiaojun@163.com

Received: 2015-04-22 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To observe the effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B.

METHODS: One hundred and two chronic severe hepatitis B patients treated at the People's Hospital of Dongtai City were randomly divided into either a study group ($n = 52$) or a

control group ($n = 50$). The control group was given oral famciclovir alone, and the study group was additionally given intravenous oxymatrine on the basis of oral famciclovir. Clinical efficacy, liver function and improvement of T lymphocyte subsets in peripheral blood were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate for the study group was 75%, significantly higher than that (60%) for the control group ($\chi^2 = 0.128$, $P < 0.05$). After treatment, the indexes of liver function were significantly better in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Hepatitis B virus DNA (HBV DNA) level, rate of negative conversion of hepatitis B virus e antigen (HBeAg), and the indexes of hepatic fibrosis were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3, CD4, and CD4⁺/CD8⁺ lymphocyte subsets were significantly increased in the study group compared with the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference before treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Famciclovir combined with oxymatrine can improve clinical efficacy, prevent the development of liver fibrosis, and improve T lymphocyte subsets in peripheral blood in patients with chronic severe viral hepatitis B.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Famciclovir; Oxymatrine; Chronic severe hepatitis B; Clinical effect; T lymphocytes

■背景资料

慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续复制是引起疾病进展的主要因素。由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗。

■同行评议者

阴赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 相关报道

苦参素的主要成分为苦参碱, 该药主要是从中药苦豆子中提取的生物碱, 临床证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用; 此外该药还能显著提高机体免疫力, 提高T淋巴细胞的水平。

Shen XJ. Effect of famciclovir combined with oxymatrine on T lymphocyte subsets in patients with chronic severe viral hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2961-2965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961>

摘要

目的: 观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的临床疗效, 及对T淋巴细胞亚群的影响。

方法: 选择东台市人民医院收治的102例慢性重型乙型病毒性肝炎患者, 将患者随机分为研究组52例和对照组50例; 对照组常规治疗基础上口服泛昔洛韦, 研究组在对照组基础上静脉滴注苦参素, 对比两组患者的临床疗效、肝功能以及外周血T淋巴细胞亚群改善情况。

结果: 研究组总有效率为75.00%, 显著高于对照组(60.00%), 两组相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.128, P < 0.05$); 研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 研究组乙型肝炎病毒DNA(hepatitis B virus DNA, HBV DNA)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转率、各肝纤维化指标均显著低于对照组, 组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前两组患者CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后研究组CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高, 与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而对照组治疗前T淋巴细胞亚群无明显变化($P > 0.05$)。

结论: 泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力, 显著提高患者疗效, 防止肝纤维化的发展, 有助于改善患者预后, 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: 泛昔洛韦; 苦参素; 慢性重型乙型病毒性肝炎; 临床疗效; T淋巴细胞

核心提示: 本文通过对临床慢性重型乙型病毒性肝炎患者采用口服泛昔洛韦和静脉滴注苦参素的联合治疗, 观察泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型病毒性肝炎的情况, 及该联合治疗对T淋巴细胞亚群的影响。

沈效军. 泛昔洛韦联合苦参素对慢性重型乙型病毒性肝炎患者T淋巴细胞亚群的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2961-2965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2961>

0 引言

慢性病毒性乙型肝炎是指感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)半年以上, 病毒没有得到彻底清除, 体内HBV潜伏或引起肝炎所导致的疾病^[1]。该病病情严重, 且并发症较多, 临床死亡率高, 严重威胁人类的健康。慢乙型肝炎的发病机制复杂, 目前尚无特效的治疗药物; 而单一药物治疗临床疗效并不明显。泛昔洛韦(Famciclovir)是核苷类药物, 能够有效抑制慢乙病毒的复制和转染, 是临床常用的乙型肝炎治疗药物。本研究采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型HBV型肝炎, 取得了满意的效果, 现将治疗经验总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-03/2013-09东台市人民医院收治的102例患者作为研究对象, 所有患者均为HBV DNA阳性的慢性重型病毒性肝炎, 男67例, 女35例, 年龄19-73岁, 平均年龄37.3岁±11.8岁; 其中重型肝炎早期31例、中期58例、晚期13例。纳入标准^[2]: (1)所有患者均符合2000年全国病毒性肝炎(西安)会议制定的诊断标准^[3]; (2)临床表现为乏力、食欲不振等; (3)确诊为慢乙型肝炎且病史≥6 mo; (4)凝血酶原活动度(prothrombin activity prothrombin time activity, PTA)低于40%, 血清总胆红素(total bilirubin, TBil)>171.1 μmol/L; (5)6 mo内未使用过抗病毒相关药物。排除标准^[4]: (1)伴有其他肝炎病毒感染的患者; (2)合并有心、肾、脑及糖尿病的疾病; (3)PTA低于15%及TBil>850 μmol/L。将符合研究标准的患者按照随机数指标法分为研究组52例和对照组50例, 两组患者在性别构成、年龄、病史等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。泛昔洛韦(山东罗欣药业股份有限公司, 0.25 g/片), 苦参素(南京圣和药业有限公司, 0.6 g/支), 苦参素片(北京四环科宝制药有限公司, 0.1 g/片)。血液生化分析相关仪器及试剂由日立公司提供, 荧光定量PCR检测相关分析仪和试剂盒均由

表 1 两组患者临床疗效对比

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
研究组	52	21(40.38)	18(34.62)	13(25.00)	75.00 ^a
对照组	50	11(22.00)	19(38.00)	20(40.00)	60.00

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 2 治疗前后两组患者肝功能改善情况对比

分组	<i>n</i>	时段	TbIL(μmol/L)	ALT(U/L)	PTA(%)
研究组	52	治疗前	375.6 ± 104.2	548.3 ± 169.7	32.7 ± 7.9
		治疗后	173.7 ± 96.2	57.3 ± 31.3 ^{ac}	58.3 ± 17.6 ^{ac}
对照组	50	治疗前	368.7 ± 136.7	531.3 ± 146.8	30.9 ± 8.3
		治疗后	257.3 ± 89.4 ^a	97.5 ± 38.5 ^a	41.6 ± 11.4 ^a

^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05 vs 对照组. TbIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; PTA: 凝血酶原活动度.

美国罗氏公司提供.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予维生素K、丹参、门冬氨酸钾镁等保肝治疗, 对照组在此基础上给予泛昔洛韦, 1片/次, 3次/d, 总疗程3 mo. 研究组在对照组基础上加用苦参素, 1支/次, 溶于200 mL葡萄糖溶液, 静脉滴注, 1次/d, 治疗6 wk后改用苦参素片, 每次口服2片, 3次/d, 治疗3 mo为一个疗程.

1.2.2 观察指标: 每位患者均于治疗前后对血液生化、肝功能、肝纤维化指标以及HBV DNA、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴转情况进行检测: (1)血液生化采用全自动生化分析仪进行检测; (2)HBV DNA采用荧光定量PCR法检测; 当HBV DNA定量低于 5×10^2 copy/mL时为阴转; (3)凝血酶原时间采用Coatron1800全自动血凝仪检测; (4)采用放射免疫法患者血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、III型前胶原肽(procollagen-III-peptide, PCIII)等肝纤维化指标进行检测; (5)采用酶偶联免疫吸附法对患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群进行检测.

1.2.3 疗效评价: 显效: 患者临床症状明显改善或消失、PTA及肝功能恢复正常; 有效: 临床症状明显好转, PTA及肝功能未恢复正常, 但较治疗前提高50%以上; 无效: 未达到上述标准或恶化; 其中总有效率 = 显效率 + 有效率^[5].

统计学处理 所有研究数据均采用SPSS17.0

统计学软件包进行统计分析, 计量资料以mean ± SD表示, 独立样本采用*t*检验分析样本间的差异, 率的比较采用 χ^2 检验, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 治疗后研究组总有效率为75.00%, 对照组为60.00%, 研究组显著高于对照组, 组相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.128$, *P* = 0.024)(表1).

2.2 治疗前后两组患者肝功能改善情况对比 治疗后两组患者TbIL、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)均显著降低, PTA明显升高, 与治疗前相比差异具有统计学意义(*P*<0.05); 其中研究组治疗后各肝功能指标显著优于对照组, 组间相比差异亦有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 治疗后研究组HBV DNA、HBeAg阴转率均显著高于对照组, 组间相比差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比 治疗后两组患者HA、LN、PCIII均显著降低, 与治疗前相比差异具有统计学意义(*P*<0.05); 其中研究组各肝纤维化指标又明显低于对照组, 组间相比差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.5 两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对

应用要点

泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙酰酯, 他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生, 从而抑制HBV DNA的复制.

同行评价

本文写作规范，选题较有价值，逻辑性强，研究方法科学，数据真实可靠。

表 3 治疗后两组患者HBV DNA、HBeAg阴转情况对比 [n(%)]

分组	n	HBV DNA阴转率	HBeAg阴转率
研究组	52	19(36.54)	24(46.15)
对照组	50	9(18.00)	5(10.00)
χ ² 值		8.665	32.358
P值		0.003	0.000

HBV DNA: 乙型肝炎病毒DNA; HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原.

表 4 治疗前后两组患者血清肝纤维化指标变化情况对比(mean ± SD)

分组	n	时段	HA(mg/mL)	LN(mg/mL)	PCIII(ng/mL)
研究组	52	治疗前	641.5 ± 158.6	168.4 ± 59.7	317.6 ± 165.8
		治疗后	247.5 ± 107.4 ^{ac}	128.5 ± 37.3 ^{ac}	125.4 ± 33.6 ^{ac}
对照组	50	治疗前	638.6 ± 134.7	165.8 ± 57.3	311.5 ± 163.6
		治疗后	397.8 ± 93.1 ^a	141.5 ± 37.4 ^a	213.7 ± 67.4 ^a

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组. HA: 透明质酸; LN: 层黏蛋白; PCIII: III型前胶原.

表 5 两组患者外周血T淋巴细胞变化情况对比

分组	n	时段	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	52	治疗前	34.7 ± 7.8	19.1 ± 8.5	25.3 ± 9.4	0.71 ± 0.49
		治疗后	67.4 ± 10.5 ^a	42.5 ± 11.6 ^a	25.9 ± 8.7	1.63 ± 0.62 ^a
对照组	50	治疗前	33.8 ± 7.5	19.3 ± 7.7	25.9 ± 7.5	0.73 ± 0.47
		治疗后	34.1 ± 6.8	20.7 ± 8.4	26.2 ± 8.9	0.75 ± 0.41

^aP<0.05 vs 对照组治疗后.

比 治疗前两组患者CD3、CD4、CD8、CD4⁺/CD8⁺相比差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后研究组CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高, 与对照组相比差异具有统计学意义(P<0.05), 而对照组治疗前后T淋巴细胞亚群无明显变化(P>0.05)(表5).

3 讨论

慢性重型乙型病毒性肝炎发病机制较为复杂, 目前研究发现该病是多种因素共同作用导致的, 其中HBV持续复制是引起疾病进展的主要因素. 由于存在大量HBV会引起多个器官发生功能性损害甚至衰竭, 在病理上体现为大面积肝细胞病变和肝脏坏死, 因此临床治疗的主要手段为抗HBV治疗. 泛昔洛韦是喷昔洛韦(Penciclovir)的6-脱氧衍生物的二乙酰酯, 他可以通过直接抑制HBV DNA多聚酶及cccDNA的产生, 从而抑制HBV DNA的复制^[6].

唐建涛等^[7]采用泛昔洛韦治疗重型慢乙型肝炎患者, 结果显示所有患者均对泛昔洛韦有良好的耐受性, 其中HBV DNA阴转率为44.4%, 38.9%的患者临床症状明显改善; 且早期治疗的疗效明显优于晚期治疗者. 崔洪岭等^[8]对肝移植后复发慢乙型肝炎的患者采用泛昔洛韦进行治疗, 75%的患者在治疗后4 wk内血清HBV DNA水平明显降低, 3 mo后HBV DNA水平平均比基线下降78.9%, 半年后下降91.5%. 但是也有报道称单用泛昔洛韦疗效欠佳, 如邵升等^[9]对6例肝移植后复发HBV感染的患者进行为期12 mo的泛昔洛韦治疗, 结果无1例患者痊愈, 4例患者血清ALT接近正常水平, 仅有1例肝脏组织学有所改善, 因此该作者认为单用泛昔洛韦治疗肝移植后HBV感染者疗效不佳. 而大量相关报道多采用泛昔洛韦联合其他药物治疗, 并取得一定效果.

苦参素的主要成分为苦参碱, 该药主要从

中药苦豆子中提取的生物碱,大量基础研究^[10,11]证实苦参素具有抑制HBV、预防肝脏纤维化的作用;此外该药还能显著提高机体免疫力,提高T淋巴细胞的水平。Li等^[12]对苦参素的机制进行研究,发现该药保护肝脏的机制可能与其抑制肿瘤坏死因子释放、稳定肝脏细胞膜及降低免疫反应有关。顾锡炳等^[13]也发现采用苦参素治疗慢乙型肝炎患者,患者HBeAg阴转率明显高于对照组(46.3% vs 7.5%),该作者认为其抗病毒作用可能与抑制柯萨奇病毒有关。在本研究中,我们采用泛昔洛韦联合苦参素治疗慢性重型乙型肝炎,结果发现研究组总有效率为75.00%,显著高于对照组(60.00%),这与向冬梅等^[14]报道相同,说明两组联合能显著提高慢乙型肝炎的临床疗效;且患者HBV DNA、HBeAg阴转率显著升高。由于苦参素能够抑制间质细胞的活性,从而降低肝星状细胞转化为肝纤维母细胞,有效缓解干细胞的损伤,能够有效缓解肝纤维化和肝硬化的发展。

慢乙型肝炎的发生及发展与机体免疫功能异常有关,两次损伤学说认为^[15]慢乙型肝炎主要是CD8⁺细胞介导的肝细胞毒作用导致的肝损伤,因此有学者提出慢乙型肝炎患者CD4⁺/CD8⁺比值失调可能与其发病有着密切关系。在本研究中,研究组治疗后CD3、CD4、CD4⁺/CD8⁺显著升高,且CD4⁺/CD8⁺比值逐渐趋于正常,说明两种药物联合能够纠正慢乙型肝炎患者的异常免疫功能,预防肝组织进一步坏死,有助于改善患者的预后;但是其具体作用机制尚需要进一步研究。

总之,泛昔洛韦联合苦参素能够提高抗HBV DNA的能力,显著提高患者疗效,防止肝纤维化的发展,有助于改善患者预后,值得临床推广应用。

4 参考文献

- Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1022-1029 [PMID: 22370817 DOI: 10.1007/s00535-012-0561-8]
- Harvey SB, Zhang Y, Wilson-Grady J, Monkkonen T, Nelsestuen GL, Kasthuri RS, Verneris MR, Lund TC, Ely EW, Bernard GR, Zeisler H, Homoncik M, Jilma B, Swan T, Kellogg TA. O-glycoside biomarker

- of apolipoprotein C3: responsiveness to obesity, bariatric surgery, and therapy with metformin, to chronic or severe liver disease and to mortality in severe sepsis and graft vs host disease. *J Proteome Res* 2009; 8: 603-612 [PMID: 19055479 DOI: 10.1021/pr800751x]
- 成军. 第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议纪要. 中华传染病杂志 2001; 19: 53-55
- Fan CL, Wu YJ, Duan ZP, Zhang B, Dong PL, Ding HG. Resting energy expenditure and glucose, protein and fat oxidation in severe chronic virus hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4365-4369 [PMID: 18666327 DOI: 10.3748/wjg.14.4365]
- 赵国荣, 艾碧琛. 乙型肝炎疗效评价标准现状及分析. 湖南中医药大学学报 2009; 29: 76-79
- Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol* 2012; 39: 902-908 [PMID: 22670895 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01584.x]
- 唐建涛, 张志刚, 马国静, 马国静, 柴振平. 泛昔洛韦临床研究进展. 临床合理用药杂志 2011; 4: 157-158
- 崔洪岭, 胡文杰, 封飞, 刘景妨. 干扰素 α 、泛昔洛韦和薄芝糖肽注射液联合治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 321-322
- 邵升, 陈大志, 孙文英, 单士光. HBV DNA阳性患者肝移植后HBV再感染的预防和治疗体会. 中国现代医学杂志 2001; 11: 71-72
- 万妮妮, 苏尊玮, 廖宗琳. 苦参素氯化钠注射液联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎58例疗效观察. 重庆医学 2009; 38: 1268-1269
- Liu XX, Sun SQ, Wang YJ, Xu W, Wang YF, Park D, Zhou HM, Han HY. Kinetics and computational docking studies on the inhibition of tyrosinase induced by oxymatrine. *Appl Biochem Biotechnol* 2013; 169: 145-158 [PMID: 23160948 DOI: 10.1007/s12010-012-9960-9]
- Li M, Zhang X, Cui L, Yang R, Wang L, Liu L, Du W. The neuroprotection of oxymatrine in cerebral ischemia/reperfusion is related to nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (nrf2)-mediated antioxidant response: role of nrf2 and hemeoxygenase-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 595-601 [PMID: 21532144 DOI: 10.1248/bpb.34.595]
- 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 朱银芳, 丁虹, 张波, 徐月琴, 吴杭源. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2009; 23: 288-291
- 向冬梅, 郑晓航, 王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化瘀胶囊联用治疗慢乙肝的临床疗效. 中国临床药理学杂志 2010; 26: 810-812
- Bayard F, Godon O, Nalpas B, Costentin C, Zhu R, Soussan P, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S, Michel ML. T-cell responses to hepatitis B splice-generated protein of hepatitis B virus and inflammatory cytokines/chemokines in chronic hepatitis B patients. ANRS study: HB EP 02 HBSP-FIBRO. *J Viral Hepat* 2012; 19: 872-880 [PMID: 23121366 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01611.x]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清

■背景资料

失代偿期肝硬化是慢性肝病的终末期, 肝移植是治愈失代偿期肝硬化唯一有效方法, 但因缺乏肝源、手术并发症多、移植排斥和价格昂贵等阻碍了其临床广泛应用。自体骨髓干细胞移植因其疗效较好、并发症少被认为是治疗肝病的第2条“终极途径”, 为终末期肝病的治疗提供了新思路。

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

刘朝霞, 副主任医师, 主要从事慢性肝病临床诊治的研究。

作者贡献分布: 文献检索、结果分析和论文撰写由刘朝霞与刘浩雷完成; 选题和审校由吴清完成; 临床操作和病例收集由刘朝霞与胡杨完成。

通讯作者: 吴清, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科. nhwuqing@163.com

电话: 0734-8358043

收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-06

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion

Zhao-Xia Liu, Hao-Lei Liu, Yang Hu, Qing Wu

Zhao-Xia Liu, Hao-Lei Liu, Yang Hu, Qing Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Qing Wu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. nhwuqing@163.com

Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-06

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of autologous bone marrow stem cell infusion on biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis.

METHODS: Fifty patients with decompensated liver cirrhosis were included in the study. The bone marrow harvested from the ilium of patients was isolated and purified, and the final bone marrow stem cells were administered *via* the hepatic artery. The levels of biochemical markers of liver fibrosis were examined before transplantation, 4 and 8 wk after transplantation. Clinical manifestations and complications of transplantation were recorded during the follow-up period.

RESULTS: The level of serum albumin and the extent of ascites were improved significantly at 4 and 8 wk after transplantation than before transplantation ($P < 0.05$). The levels of serum alanine aminotransferase, total bilirubin, and prothrombin activity were improved after transplantation, however, the changes were not statistically significant ($P > 0.05$). Biochemical markers of liver fibrosis such as procollagen type III, type IV collagen, laminin, and hyaluronic acid enzyme were decreased after treatment, of which procollagen type III and hyaluronic acid enzyme were improved significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Biochemical markers of liver fibrosis are improved in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autologous bone marrow stem cell infusion; Liver cirrhosis; Biochemical markers of

■同行评议者

赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

liver fibrosis

Liu ZX, Liu HL, Hu Y, Wu Q. Changes in biochemical markers of liver fibrosis in patients with decompensated liver cirrhosis after autologous bone marrow stem cell infusion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2966-2969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2966.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2966>

摘要

目的: 探讨经肝动脉插管自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响。

方法: 收治失代偿期肝硬化患者50例。从患者髂后上棘抽取骨髓, 体外分离纯化骨髓源性干细胞, 通过肝动脉插管注入肝脏, 在移植后4、8 wk复查肝功能和肝纤维化指标(III型前胶原、IV型胶原、层黏连蛋白、透明质酸酶), 观察实验室指标改善、腹水变化及不良反应情况。

结果: 移植前后白蛋白升高有统计学意义($P<0.05$)。丙氨酸氨基转移酶值较术前有下降, 凝血酶原活动度有不同程度升高, 但两项指标差异无统计学意义($P>0.05$)。术后腹水减轻或消失, 与术前比较有统计学意义($P<0.05$)。III型前胶原、IV型胶原、透明质酸酶和层黏连蛋白较术前均有下降, 其中III型前胶原和透明质酸酶下降明显($P<0.05$)。

结论: 自体骨髓干细胞移植可减轻失代偿期肝硬化患者的肝纤维化程度, 但需要进一步证实。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自体骨髓干细胞移植; 肝硬化; 肝纤维化指标

核心提示: 研究发现, 自体骨髓干细胞移植除了提高患者血白蛋白水平和改善腹水症状外, 而且近期肝纤维化指标都较术前有下降趋势, 这些变化可以在一定程度上表明自体骨髓干细胞移植能减轻肝硬化患者的肝纤维化水平。

刘朝霞, 刘浩雷, 胡杨, 吴清. 自体骨髓干细胞移植对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2966-2969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2966.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2966>

0 引言

失代偿期肝硬化是慢性肝病的终末期, 肝移植是治愈失代偿期肝硬化唯一有效方法, 但因缺乏肝源、手术并发症多、移植排斥和价格昂贵等阻碍了其临床广泛应用。自体骨髓干细胞移植(autologous bone marrow stem cell infusion, ABMI)因其疗效较好、并发症少被认为是治疗肝病的第2条“终极途径”^[1], 但对ABMI是否具有抗肝纤维化作用目前存在争议, 我们对ABMI治疗失代偿期肝硬化前后的肝纤维化指标进行了观察, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-07/2012-12收治的失代偿期肝硬化[诊断标准^[2]: 有明显的肝功能损害及门脉高压表现, Child-Pugh分级为B、C级, B超或计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示肝硬化]患者50例, 其中男28例, 女22例, 年龄31.00-60.00岁(平均55.97岁)。37例为乙型肝炎肝硬化, 8例为丙型肝炎肝硬化, 5例为酒精性肝硬化。Child-Pugh分级: B级36例, C级14例。排除原发性肝癌、血肌酐值 $>265 \mu\text{mol/L}$, 对造影剂过敏、有活动性出血、自发性腹膜炎和严重心肺疾病者。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前均行肝功能、凝血功能及肝纤维化指标检查, 包括: 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity percentage, PTA)、III型前胶原(procollagen III, PC III)、IV型胶原(collagen type IV, IV-C)、层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸酶(hyaluronidase, HA)等, 并常规行腹部B超检查。术前皮下注射粒细胞集落刺激因子 $300 \mu\text{g} \times 2 \text{ d}$, 手术当日对患者隔离, 行碘过敏试验, 双侧腹股沟备皮, 备血浆。所有治疗在患者知情同意情况下进行, 签署知情同意书。

1.2.2 骨髓干细胞制备: 在百级层流手术室环境下(根据建设部《医院洁净手术部建筑技术规范(GB50333-2002)》^[3], 层流手术室空气洁净度可分为百级、千级、万级、十万级和三十万级五个级别, 百级为特别洁净手术室), 自患者髂后上棘多点抽取骨髓180-200 mL, 以

■研究前沿

动物实验已经证实骨髓间充质干细胞具有转化为卵圆细胞, 并进一步分化为肝细胞和胆管上皮细胞的潜能, 所以利用特定的微环境诱导骨髓干细胞分化为肝前体细胞和成熟肝细胞可以改善肝功能。临床试验也发现自体骨髓干细胞移植(autologous bone marrow stem cell infusion, ABMI)在提高白蛋白水平和改善腹水症状方面效果明显, 但ABMI是否具有抗纤维化作用目前存在争议。

■相关报道

周伟等通过动物实验发现ABMI可通过上调转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和Smad3的表达有促进肝纤维化的进展; 而焦艳等在四氯化碳诱导大鼠肝纤维化模型上进行骨髓间充质干细胞移植, 采用Scheuer炎症活动度评分法和Schmid M纤维化评分法进行评价, 认为ABMI能减轻肝脏炎症, 改善肝纤维化程度。

应用要点

本文通过临床实践观察证实自体骨髓干细胞移植不仅能改善失代偿期肝硬化患者近期的肝功能, 而且在一定程度上能减轻肝纤维化, 但远期效果有待进一步观察。

表 1 自体骨髓干细胞移植术前实验指标变化 (mean ± SD)

指标	术前	术后4 wk	术后8 wk
ALB(g/L)	30.13 ± 3.58	32.12 ± 3.32 ^a	34.54 ± 3.15 ^{ad}
TBIL(μmol/L)	53.45 ± 18.69	54.12 ± 13.92	52.11 ± 17.43
ALT(U/L)	135.27 ± 54.36	122.43 ± 45.37	98.67 ± 51.30
PTA(%)	38.45 ± 9.59	41.64 ± 8.52	43.12 ± 9.78
PCIII(ng/mL)	320.0 ± 141.0	314.7 ± 108.0	291.6 ± 98.0 ^a
IV-C(ng/mL)	158.3 ± 49.4	144.4 ± 50.6	147.2 ± 42.3
LN(ng/mL)	256 ± 128.3	249 ± 112.3	250 ± 123.5
HA(ng/mL)	726 ± 317	723 ± 221	720 ± 189 ^a

^a*P*<0.05 vs 术前组; ^d*P*<0.01 vs 术后4 wk. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PTA: 凝血酶原活动度; PCIII: III型前胶原; IV-C: IV型胶原; LN: 层粘连蛋白; HA: 透明质酸酶。

表 2 自体骨髓干细胞移植术前腹水变化 *n*(%)

腹水症状	术前	术后4 wk	术后8 wk
轻度或消失	8(16.0)	19(38.0) ^a	34(70.0) ^{bd}
中度	35(70.0)	26(52.0) ^a	13(26.0) ^{bd}
重度	7(14.0)	5(10.0) ^a	3(6.0) ^{bd}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 术前组; ^d*P*<0.01 vs 术后4 wk.

7500 U肝素抗凝, 骨髓、脐带血有核细胞体外分离液(宁夏中联达生物有限公司)分离出骨髓干细胞, 稀释至5 mL生理盐水中, 提取的骨髓干细胞总数为(3-11.3)×10⁹/mL, 4℃保存, 1 h内进行骨髓干细胞移植术。

1.2.3 经肝动脉移植: 在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下经右股动脉穿刺插管, 先选择性肝固有动脉造影, 将含有骨髓干细胞的生理盐水经导管缓慢注入肝固有动脉左右支, 各2.5 mL, 用生理盐水冲管, 术毕拔管, 加压包扎穿刺点, 术后右下肢制动6 h, 禁食4 h后改流质饮食, 3 d内避免剧烈运动。

1.2.4 疗效观察: 术后4、8 wk分别检查血清ALT、TBIL、ALB、PT、PTA、PCIII、IV-C、LN、HA, 并常规复查腹部B超。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析。计量资料用mean±SD表示, 同一患者治疗前后比较采用配对*t*检验。治疗前后腹水程度比较采用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ABMI治疗前后临床症状及实验室指标

比较 患者移植后4、8 wk, ALB在术后第4周即明显上升, 由术前的30.13 g/L±3.58 g/L升至32.12 g/L±3.32 g/L, 第8周升至34.54 g/L±3.15 g/L, 移植前后ALB升高有统计学意义(*P*<0.05); TBIL、ALT及PTA均在术后有不同程度的改变, 但差异不具有统计学意义(*P*>0.05)(表1)。术后患者临床症状明显改善, 其中食欲改善、体力好转46例(92.0%); 根据B超检查结果判断腹水减轻或消失, 与术前比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

2.2 ABMI对肝纤维化指标的影响 PCIII、IV-C、HA和LN较术前均有下降, 其中PCIII、HA下降明显(*P*<0.05), IV-C和LN下降不明显, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1)。

2.3 不良反应 50例患者手术全部成功, 无严重手术相关并发症。

3 讨论

动物实验已经证实骨髓间充质干细胞具有转化为卵圆细胞, 并进一步分化为肝细胞和胆管上皮细胞的潜能, 利用特定的微环境诱导骨髓干细胞分化为肝前体细胞和成熟肝细胞从而改善肝功能^[4]。临床试验也发现ABMI在提高

ALB水平和改善腹水症状方面效果明显^[5,6]。但ABMI是否具有抗纤维化作用目前存在争议,周伟等^[7]通过动物实验发现ABMI可通过上调转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和Smad3的表达有促进肝纤维化的进展;而焦艳等^[8]在四氯化碳诱导大鼠肝纤维化模型上进行骨髓间充质干细胞移植,采用Scheuer炎症活动度评分法和Schmid M纤维化评分法进行评价,认为ABMI能减轻肝脏炎症,改善肝纤维化程度。

血清PCIII、IV-C、HA和LN是反映肝纤维化的指标,与肝组织病理分期呈正相关,与不同的肝纤维化发展阶段具有一致性^[9]。HA为基质成分,是肝纤维化和肝硬化的敏感指标,有人认为HA较肝活检更能反映出肝全貌^[10]。PCIII则是III型胶原的前体,反映了肝内胶原合成情况和炎症的活动性。LN和IV-C均是基底膜成分,是早期肝纤维化指标,另外LN还与门静脉压力呈正相关性^[11]。我们通过ABMI治疗失代偿期肝硬化发现除了提高患者血ALB水平和改善腹水症状外,PCIII、IV-C、HA和LN都较术前有下降趋势,其中PCIII和HA下降明显($P<0.05$)。通过我们的观察,这些肝纤维化指标的变化可以在一定程度上表明ABMI能减轻肝硬化患者的肝纤维化水平,目前对ABMI逆转肝纤维化的机制不是很清楚,可能途径有:(1)骨髓干细胞抑制肝星状细胞的活化,促进肝星状细胞的凋亡^[12]。研究^[13]发现骨髓干细胞移植入肝脏后能分泌HGF等细胞因子,激活JNK途径从而促进肝星状细胞的凋亡;(2)骨髓干细胞分化为肝细胞,修复受损的肝组织^[14,15];(3)骨髓干细胞迁移至肝脏后能产生和分泌一些抗纤维因子如基质金属蛋白酶-9^[16]。基质金属蛋白酶有较强的降解细胞外基质的作用,从而减轻肝纤维化^[17,18]。

总之,从我们的研究发现ABMI不仅能改善失代偿期肝硬化患者近期的肝功能,而且在一定程度上能减轻肝纤维化,但远期效果有待进一步观察。同时我们的研究样本较小,缺乏对照,还需要大样本、随机对照试验进一步证实。

4 参考文献

- 1 邢秀伟, 李建生. 干细胞移植治疗肝脏疾病的研究进展. 中国组织工程研究 2012; 16: 1115-1118
- 2 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中国临床医生 2012; 40: 66-78

- 3 中华人民共和国建设部. 医院洁净手术部建筑技术规范(GB50333-2002). 中国计划出版社, 2002
- 4 Souza BS, Nogueira RC, de Oliveira SA, de Freitas LA, Lyra LG, Ribeiro dos Santos R, Lyra AC, Soares MB. Current status of stem cell therapy for liver diseases. *Cell Transplant* 2009; 18: 1261-1279 [PMID: 19660179 DOI: 10.3727/096368909X470522]
- 5 孙厚坦, 杨峰, 赵威武, 闫保华, 陈朝旻, 徐晓燕. 超声引导经皮门静脉穿刺干细胞移植治疗肝硬化顽固性腹水的疗效观察. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 3185-3189
- 6 傅念, 阳学风, 胡杨, 吴清, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植联合奥曲肽治疗肝硬化顽固性腹水14例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2376-2380
- 7 周伟, 陈鹏飞, 吴小翎, 姜蓉, 徐艳华. 骨髓间充质干细胞对实验性肝纤维化大鼠的作用及其机制. 中国生物制品学杂志 2012; 25: 176-177
- 8 焦艳, 朱月永, 郑琦, 刘景丰, 江家骥. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝纤维化的作用. 肝脏 2008; 13: 23-26
- 9 谢仕斌, 郑树森. 血清肝纤维化指标水平与肝组织纤维化图象分析的关系. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 203-205
- 10 蔡卫民, 郑敏, 翁红雷, 刘荣华. 慢性肝病患者血清纤维化指标的检测及其意义. 中华内科杂志 2001; 40: 448-451
- 11 崔东来, 姚希贤. 肝纤维化的血清学检测. 世界华人消化杂志 2000; 8: 683-684
- 12 Wang X, Zhao W, Wang J, Shi K, Qin X, Kong Q, Wang G, Mu L, Li H, Sun B, Shi L. Bone Marrow Stromal Cells Inhibit the Activation of Liver Cirrhotic Fat-Storing Cells via Adrenomedullin Secretion. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1325-1334 [PMID: 25445161 DOI: 10.1007/s10620-014-3423-9]
- 13 Shi L, Li G, Wang J, Sun B, Yang L, Wang G, Wang D, Mu L, Chen H, Jin L, Kostulas N, Li H. Bone marrow stromal cells control the growth of hepatic stellate cells in vitro. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2969-2974 [PMID: 18351465 DOI: 10.1007/s10620-008-0227-9]
- 14 Ke Z, Mao X, Li S, Wang R, Wang L, Zhao G. Dynamic expression characteristics of Notch signal in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during the process of differentiation into hepatocytes. *Tissue Cell* 2013; 45: 95-100 [PMID: 23116754 DOI: 10.1016/j.tice.2012.09.008]
- 15 Tan Y, Xiao EH, Xiao LZ, Yuan YH, Ma C, Shang QL, Bian DJ, Li YH, Chen Z, Chang Q. VEGF(165) expressing bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into hepatocytes under HGF and EGF induction in vitro. *Cytotechnology* 2012; 64: 635-647 [PMID: 22476563 DOI: 10.1007/s10616-012-9439-0]
- 16 Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1304-1311 [PMID: 15565662 DOI: 10.1002/hep.20452]
- 17 陈瑞明, 田淑霞, 邢练军, 郑培永, 季光. 基质金属蛋白酶纤溶系统在大鼠酒精性肝纤维化形成中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1595-1601
- 18 欧阳阳阳, 郭津生. 活化肝星状细胞的信号传导. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 238-240

同行评价

本文探讨了ABMI对失代偿期肝硬化患者肝纤维化指标的近期影响,有很好的临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例

乔刚, 秦鸣放, 张莉

■背景资料

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及相关技术不断发展。ERCP下可通过内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、内镜球囊扩张术(endoscopic balloon dilation, EPBD)以及内镜下乳头小切开联合球囊扩张术(small endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation, sEST+EPBD)等治疗胆道结石, 对于治疗前后胆道压力情况临床报道较少。

■同行评议者

王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病医院肝胆外科

乔刚, 天津医科大学宝坻临床学院 天津市 301800
秦鸣放, 张莉, 天津市南开医院微创外科中心 天津市 300100

乔刚, 主治医师, 在读硕士, 主要从事肝胆胰外科腹腔镜及内镜的研究。

作者贡献分布: 资料收集、总结、数据分析及论文撰写由乔刚完成; 内镜操作由秦鸣放与张莉完成; 秦鸣放指导。

通讯作者: 乔刚, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院. 13502068883@163.com

电话: 022-82615680

收稿日期: 2015-04-16 修回日期: 2015-05-05

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones

Gang Qiao, Ming-Fang Qin, Li Zhang

Gang Qiao, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Ming-Fang Qin, Li Zhang, Center for Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Gang Qiao, Attending Physician, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. 13502068883@163.com

Received: 2015-04-16 Revised: 2015-05-05

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To determine the biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation (EPBD) treatment for common bile duct stones.

METHODS: Clinical data for 96 patients with common bile duct stones who successfully underwent EPBD and biliary manometry from September 2011 to January 2014 were

retrospectively analyzed.

RESULTS: Biliary tract pressure was significantly higher in patients with common bile duct stones than in healthy controls, which could be relieved by EPBD. Biliary tract pressure in patients who underwent cholecystectomy was higher than in patients with gallbladder stones. After operation, there were 2 cases of hyperamylasemia, 2 cases of acute pancreatitis and 2 cases of mild cholangitis, all of which resolved after non-operative treatment. The incidence of complications was 6.3% (6/96). No serious complications occurred.

CONCLUSION: EPBD treatment can effectively solve biliary obstruction and reduce biliary pressure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sphincter of Oddi manometry; Endoscopic papillary balloon dilation; Common bile duct stones; Sphincter of Oddi pressure; Common bile duct pressure

Qiao G, Qin MF, Zhang L. Biliary tract pressure before and after endoscopic papillary balloon dilation treatment for common bile duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2970-2974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2970>

摘要

目的: 探讨内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)治疗前后对患者胆道压力的影响。

方法: 选择天津市南开医院微创外科中心

2011-09/2014-01成功进行胆道测压和EPBD治疗的96例胆总管结石患者, 对内镜前后胆道压力进行比较。

结果: 96例胆总管结石患者胆道测压结果相对高于正常值, 胆囊切除术后患者较伴胆囊结石患者胆道压力略高, 行EPBD可以有效缓解患者胆道高压。随访1.0-21.0 mo(平均 $11.8 \text{ mo} \pm 6.1 \text{ mo}$), 除3例患者失访, 余患者临床症状均缓解。术后高淀粉酶血症2例, 急性胰腺炎2例, 轻度胆管炎2例, 均经非手术治疗后在24-72 h内恢复正常, 并发症发生率为6.3%(6/96), 无出血、穿孔、重症胰腺炎等内镜相关并发症发生, 无死亡报道。

结论: EPBD治疗可以有效解决患者胆道梗阻, 减低胆道压力。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆道测压; 内镜球囊扩张; 胆总管结石; 奥狄氏括约肌压力; 胆管内压力

核心提示: 胆总管结石可导致胆道压力升高, 内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation)治疗技术可有效解决胆道梗阻, 减低胆道压力。

乔刚, 秦鸣放, 张莉. 内镜球囊扩张治疗前后胆道压力临床分析96例. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2970-2974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2970.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2970>

0 引言

胆总管结石是外科常见疾病之一, 因结石堵塞胆管故可见不同程度的腹痛、发热、恶心呕吐及黄疸等临床表现。随着内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及内镜球囊扩张(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)技术的发展, 使内镜下治疗成为一个重要选择, 但临床对于胆总管结石患者行EPBD及取石治疗前后患者胆道压力变化报道较少。本文回顾性分析2011-09/2014-01于天津市南开医院微创外科中心成功进行EPBD取石及胆道测压的96例胆总管结石患者, 具体分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组患者96例, 男45例, 女51例, 年龄

18-70岁, 平均57岁, 无急性胆管炎症状, 均平诊入院。其中, 伴胆囊结石患者21例, 但无胆囊炎急性发作病史, 既往胆囊切除手术史患者28例, 57例患者以腹痛为主要临床症状入院, 19例因皮肤巩膜不同程度黄染就诊, 36例有恶性呕吐等消化系症状。术前患者常规行B超(type-B ultrasonic)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等相关影像学检查, 均提示有胆总管结石存在。

1.2 方法

1.2.1 内镜及胆道测压操作: 常规内镜操作, 患者取左侧卧位, 十二指肠镜经消化道进镜后观察十二指肠乳头情况。经乳头插入造影导管, 注入少量造影剂确认胆管, 沿导管插入导丝, 退出导管, 沿导丝逐渐插入测压导管, 并在患者胆管位置水平将测压导管清零。插管成功后, 进入胆总管十二指肠上段, 待压力曲线稳定后开始记录胆总管压力, 以水流速度为0.2-0.6 mL/min向胆管内注水测压。按2 mm梯度(导管上有刻度)缓慢向外牵拉测压导管, 每次退出一个刻度, 退出过程中可见奥狄氏括约肌高压区, 当所有通道均进入高压区后, 每一点至少监测30 s, 记录至少3-5 min各括约肌部压力变化; 同时记录Oddi括约肌时相性收缩幅度、频率、持续时间及传播方式。继续向外退出导管, 当压力通道进入十二指肠即可记录到十二指肠内的压力, 结束测压。测压结束后继续行ERCP检查及治疗, 综合乳头及结石等特点, 行内镜下球囊扩张术, 球囊缓慢扩张(每15 s扩张0.5个大气压), 直到球囊中间切记消失, 并保持15 s后进一步取石, 取石结束后沿导丝再次插入测压导管, 同前所述再次测量胆总管和Oddi括约肌的压力变化。测压结束后, 保持导丝位置不变, 沿导丝插入鼻胆引流管(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)引流胆汁, 拍摄X线片, 确认无结石复影存在后结束操作。

1.2.2 术后处理: 术后24 h禁食水, 监测血尿淀粉酶及生命体征变化, 观察有无腹胀、腹痛、恶心、养支持治疗。对患者术前术后胆道测压结果进行分析, 评估患者乳头括约肌功能。

1.2.3 生理正常胆道压力值: Oddi括约肌基础压 $\leq 35 \text{ mmHg}$, 胆总管内压 $\leq 9 \text{ mmHg}$, Oddi括约肌时相性收缩幅度 $\leq 220 \text{ mmHg}$, 收缩间期 $\leq 8 \text{ s}$, Oddi括约肌时相性收缩频率 $\leq 10 \text{ 次/min}$, 逆行

■ 相关报道

Yasuda等提出球囊扩张几乎未破坏乳头平滑肌, 未改变乳头结构, 其功能可在内镜治疗1 wk后恢复, 且长期随访并不影响胆管的运动, 并指出其在凝血功能障碍及易感染患者中存在更大的优势。

■ 创新盘点

应用胆道测压评估EPBD术后Oddi括约肌功能恢复情况。

应用要点

既往EST术可有效缓解患者的胆道梗阻, 但有可能使乳头功能无法恢复, 对此EPBD可以更好地在保留Oddi括约肌功能基础上缓解患者相关临床症状。

表 1 21例伴胆囊结石患者与28例胆囊切除术后患者EPBD术前后胆道测压结果分析

胆总管结石	n	EPBD术前CBDP	EPBD术前SOBP	EPBD术后CBDP	EPBD术后SOBP
伴胆囊结石	21	61.5 ± 24.7	83.1 ± 21.0	13.9 ± 9.7	25.9 ± 9.1
胆囊切除术后	28	68.2 ± 23.1 ^a	87.5 ± 21.7 ^c	15.2 ± 10.1 ^a	26.8 ± 11.3 ^c

^a*P*<0.05, ^c*P*<0.05 vs 伴胆囊结石患者. SOBP: 奥狄氏括约肌基础压; CBDP: 胆总管压力; EPBD: 内镜球囊扩张术。

收缩≤50%^[1,2]。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据比较, 计量资料用mean±SD表示, 先进行方差齐性检验, 方差齐者用方差分析, 方差不齐者用平方根变换数据, 使之成为方差齐性后进行方差分析; 组间比较采用独立*t*检验, 计数资料采用χ²检验. *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 测压前后结果分析 96例患者均行EPBD取石治疗, 术前检测奥狄氏括约肌基础压(sphincter of Oddi basal pressure, SOBP)为87.1 mmHg±20.1 mmHg, 胆总管内压(common bile duct pressure, CBDP)为67.5 mmHg±21.1 mmHg; 术后SOBP为28.9 mmHg±14.3 mmHg, CBDP为11.9 mmHg±12.6 mmHg, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。分析28例胆囊切除术后患者EPBD术前后SOBP均相对高于21例胆囊结石患者(表1), 考虑可能与选择样本有一定关系。

2.2 内镜后并发症 所有患者均在胆道测压结束后随即进行十二指肠镜检查及治疗, 操作时间较单纯进行十二指肠镜检查及治疗患者长约3-5 min, 患者均能耐受相关操作。术后高淀粉酶血症2例, 急性胰腺炎2例, 轻度胆管炎2例, 均经非手术治疗后在24-72 h内恢复正常, 并发症发生率为6.3%(6/96), 无出血、穿孔、重症胰腺炎等内镜相关并发症发生, 无死亡报道。所有患者均在治疗1 wk后, 复查BD管造影, 确认无胆管结石复影且无造影后腹痛、发热等症状存在, 拔出BD管出院, 与既往单纯行十二指肠镜检查及治疗患者在出院时间上并无明显差异(*P*>0.05)。

2.3 内镜治疗3 mo后部分患者再次行胆道测压分析 内镜治疗3 mo后对23例患者再次行胆道测压, 其中胆囊切除术后患者13例(组1), 伴有胆囊结石患者10例(组2), 监测组1 SOBP为36.1

mmHg±16.2 mmHg, 组2为37.6 mmHg±15.1 mmHg, 差异无统计学意义。监测组1 CBDP为18.9 mmHg±11.7 mmHg, 组2为15.2 mmHg±10.3 mmHg, 差异存在统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 随访情况 随访1-21 mo(平均11.8 mo±6.1 mo), 除3例患者失访, 余患者临床症状均有所缓解, 对其中23例腹痛间断发作患者, 包括伴胆囊结石10例及胆囊切除术后13例, 于内镜治疗3 mo后复查胆道压力, 根据上述统计结果分析, 可见胆囊切除术后患者胆道压力略高。

3 讨论

胆总管结石是胆汁淤滞日久形成结石堵塞胆管而引起相关临床表现的一类常见外科疾病, 轻者仅以右上腹慢性疼痛为主, 严重者可出现寒战、高热的急性胆管炎, 甚或出现梗阻化脓性胆管炎等重症危及生命。消化期, 胆囊收缩, 胆管内压力升高, 胆汁顺压力梯度进入十二指肠; 消化间期, 乳头括约肌收缩, 胆管内压力升高, 胆囊管舒张, 胆汁顺压力梯度方向流入胆囊内, 此期仍有少量胆汁排入十二指肠促进消化。胆汁通畅流入十二指肠与Oddi括约肌功能正常密切相关, 临床因乳头功能异常引发胆汁淤滞情况十分常见, 应用胆道测压技术可清晰诊断, 但多惧于诱发并发症风险增高, 应用较少。文献[3,4]指出, 胆胰系统注入液体使负荷增加及测压导管造成壶腹部水肿等都可诱发胰腺炎等相关并发症, 但本文涉及患者行测压后并未出现明显异常。

Oddi括约肌功能不全可分为两类^[5,6]: 狭窄(stenosis)和功能障碍(dyskinesia)。前者多由于胰腺炎或胆管结石损伤、手术操作损伤等原因引起乳头括约肌部分或全部器质性狭窄, 后者因Oddi括约肌痉挛、肥大或去神经支配等原因引起间断性、功能性通过障碍, 可见于胆囊切除术后患者。正常情况下, 胆管内压、SOBP和十二指肠内压三者协同作用, 使胆道

内环境相对稳定。既往文献提及Oddi括约肌功能障碍致胆胰系统功能异常, 而出现相关临床表现及实验室检查异常较为常见, 可应用奥狄氏括约肌测压(sphincter of Oddi manometry, SOM)确诊, 并指出 I 型Oddi括约肌功能障碍(sphincter of Oddi dysfunction, SOD)患者中测压异常占65%-100%, 其中90%-95%可应用EST缓解症状; II型SOD患者测压异常占12%-60%, 85%可进行EST操作; 而III型SOD患者仅55%-60%测压异常者行EST治疗^[7,8]。而本文考虑患者行EST切开后可能进一步伤及Oddi括约肌功能, 遂决定行内镜下球囊扩张技术取石治疗, 解除胆道梗阻。

文章涉及的胆道测压项目主要包括: 十二指肠内压(即十二指肠腔相对于大气的压力), 胆管内压(即胆管相对于十二指肠内的压力), Oddi括约肌基础压(测压孔位于奥狄氏括约肌处所测得的压力), Oddi括约肌时相性收缩幅度和间期^[9]。通常Oddi括约肌基础压高出胆总管内压5-15 mmHg, 高出十二指肠内压15-30 mmHg, 而且1 min内可出现3-8次收缩, 收缩压达50-150 mmHg。本文乳头功能异常主要表现在: Oddi括约肌基础压升高(≥ 40 mmHg, 5.3 kPa), 胆总管内压 ≥ 13 mmHg, Oddi括约肌时相性收缩频率 >10 次/min, 时相性收缩幅度 ≥ 240 mmHg, 收缩间期 >8 s^[1,2], 但国际目前尚无明确统一诊断标准。

正常情况下, 胆道系统起着承纳和传输肝脏所分泌的胆汁的作用, 调控胆汁有规律的从肝脏向十二指肠内排放, 而胆囊和奥狄氏括约肌是维持胆道系统正常运动的重要结构。胆囊间歇性的收缩和舒张使胆囊内的胆汁具有双向流动性。此外, Oddi括约肌发挥正常调节作用与神经-体液因素有关^[10,11], 故胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)等在胆道排空中也有一定作用, CCK正常分泌对SO基础压紧张性收缩有相对抑制作用, 可以使SO基础压相对处于低水平, 进而影响奥狄氏括约肌的“阀门”作用, 控制胆汁、胰液排放, 维持胆管、胰管内压正常^[12,13], 可预防胆道结石的发生。文中所涉及胆囊结石患者均为慢性炎症无急性发作史, 胆囊功能尚正常, 相对而言胆囊切除术后患者缺乏相关神经体液调节作用致SOBP略高。但部分急性胆囊炎患者因胆囊功能异常, 胆道压力要相对较高, 需手术治疗防止各种并发症, 文中

未加赘述。

胆囊功能的正常存在对缓解胆道压力有积极的影响作用, 同时可以“清洁”胆道, 有助于碎小结石的排出, 在防止胆总管结石复发中起着积极的影响因素, 既往文献曾提及临床上胆囊功能正常的患者在胆总管结石复发生率的问题上较胆囊切除术后患者较低^[14]。我们认为胆囊与奥狄氏括约肌在消化道系统中具有重要调节作用, 二者功能受损, 胆道压力升高, 促进胆管结石形成; 另一方面, 胆管结石的存在直接影响胆囊与乳头正常的生理功能, 故在临床治疗中要充分考虑二者的结构与功能的完整性。所有患者行SOM时均呈现胆道高压状态, Oddi括约肌功能不同程度障碍, 影响胆道排空及结石形成。目前随着ERCP及测压技术的深入, 逐渐发现SO异常与先天性胆管扩张症、胆源性胰腺炎、胆管炎、胆总管结石、十二指肠乳头旁憩室, 甚至胆囊切除术后腹痛等均有关系^[15,16], 而结石形成同样是乳头功能受损的危险因素, 既而诱发胆道高压出现。可见, 乳头功能、胆道压力、结石形成三者互为因果, 任何一个出现问题均可致疾病发生。

对于胆道高压患者, 内镜下乳头括约肌切开术为常规操作, 但有文献指出行EST术降低Oddi括约肌基础压可招致十二指肠内容物逆流, 继而引起胆管内上皮的慢性炎症, 影响结石复发。据此, 天津市南开医院微创外科中心采用EPBD术进一步取石, 并对成功进行单纯EPBD联合取石的患者进行临床分析。其优势在于保护乳头功能, 防止十二指肠液反流, 进一步防止出血等风险及胆管上皮恶变、胆总管结石复发等远期并发症。有报道^[17,18]称, 球囊扩张几乎未破坏乳头平滑肌, 未改变乳头结构, 其功能可在内镜治疗1 wk后恢复, 且长期随访并不影响胆囊的运动, 并指出其在凝血功能障碍及易感染患者中存在更大的优势。Liao等^[19]等指出EPBD引发内镜后胰腺炎的风险较EST高, 但Bang等^[20]认为二者无明显统计学差异。结合天津市南开医院微创外科中心成功进行EPBD的96例患者与既往行EST取石患者进行比较分析, 并发症方面未见明显差异, 患者行EPBD后可有效解除胆道梗阻症状。但如何将乳头功能与胆道压力协调好, 有效指导乳头括约肌切开范围及球囊扩张程度, 仍有待进一步的临床大样本总结与研究。

■名词解释

内镜球囊扩张(EPBD): 内镜下球囊扩张技术, 在十二指肠镜插管成功后应用球囊逐渐扩张Oddi括约肌, 保留其基本功能基础上缓解其紧张状态。

■ 同行评价

十二指肠乳头的保护是内外科争论的焦点, 外科同仁认为十二指肠乳头是保护胆总管及十二指肠之间重要的阀门, EST后会破坏十二指肠乳头的功能, 导致大量的反流, EPBD可以有效保留其功能。

4 参考文献

- 1 Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989; 320: 82-87 [PMID: 2643038 DOI: 10.1056/NEJM198901123200203]
- 2 Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498-1509 [PMID: 16678563 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.063]
- 3 Meshkinpour H, Kay L, Mollot M. The role of the flow rate of the pneumohydraulic system on post-sphincter of Oddi manometry pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 236-239 [PMID: 1564299 DOI: 10.1097/00004836-199204000-00009]
- 4 Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Higashizawa T, Gotoh Y, Satoh Y, Miyata T, Tano S, Ido K, Sugano K. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 568-571 [PMID: 11350556 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02483.x]
- 5 Yuasa N, Nimura Y, Yasui A, Akita Y, Odani K. Sphincter of Oddi motility in patients with bile duct stones. A comparative study using percutaneous transhepatic manometry. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 257-267 [PMID: 8313806 DOI: 10.1007/BF02090195]
- 6 Tzovaras G, Rowlands BJ. Diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Br J Surg* 1998; 85: 588-595 [PMID: 9635801 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00766.x]
- 7 Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas* 2003; 27: 118-121 [PMID: 12883258 DOI: 10.1097/00006676-200308000-00002]
- 8 George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 322-327 [PMID: 17761125 DOI: 10.1007/s11938-007-0075-2]
- 9 Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 462-466 [PMID: 1699837 DOI: 10.1016/S0016-5107(90)71115-7]
- 10 Woods CM, Mawe GM, Toouli J, Saccone GT. The sphincter of Oddi: understanding its control and function. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 Suppl 1: 31-40 [PMID: 15836453 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00658.x]
- 11 Simula ME, Brookes SJ, Meedeniya AC, Toouli J, Saccone GT. Distribution of nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the sphincter of Oddi and duodenum of the possum. *Cell Tissue Res* 2001; 304: 31-41 [PMID: 11383884 DOI: 10.1007/s004410100357]
- 12 Pálvolgyi A, Sári R, Németh J, Szabolcs A, Nagy I, Hegyi P, Lonovics J, Szilvássy Z. Interplay between nitric oxide and VIP in CCK-8-induced phasic contractile activity in the rabbit sphincter of Oddi. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3264-3266 [PMID: 15929179 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3264]
- 13 Woods CM, Saccone GT. Neurohormonal regulation of the sphincter of Oddi. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 165-170 [PMID: 17418063 DOI: 10.1007/s11894-007-0012-5]
- 14 Luo X, Li W, Bird N, Chin SB, Hill NA, Johnson AG. On the mechanical behavior of the human biliary system. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1384-1392 [PMID: 17457970 DOI: 10.3748/wjg.v13.i9.1384]
- 15 李虎城. Oddi括约肌功能研究的现状. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 140-142
- 16 吴硕东. Oddi括约肌异常与胆结石的关系. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 353-355
- 17 Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut* 2001; 49: 686-691 [PMID: 11600473 DOI: 10.1136/gut.49.5.686]
- 18 Kozarek RA. Balloon dilation of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 207-210 [PMID: 3168949 DOI: 10.1055/s-2007-1018177]
- 19 Liao WC, Tu YK, Wu MS, Wang HP, Lin JT, Leung JW, Chien KL. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1101-1109 [PMID: 22642953 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.017]
- 20 Bang BW, Lee TH, Song TJ, Han JH, Choi HJ, Moon JH, Kwon CI, Jeong S. Twenty-Second versus Sixty-Second Dilation Duration in Endoscopic Papillary Balloon Dilation for the Treatment of Small Common Bile Duct Stones: A Prospective Randomized Controlled Multicenter Trial. *Clin Endosc* 2015; 48: 59-65 [PMID: 25674528 DOI: 10.5946/ce.2015.48.1.59]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素

张永红, 陈 盈, 刘增乐, 张永平

张永红, 刘增乐, 张永平, 宁夏人民医院儿科 宁夏回族自治区银川市 750001

陈盈, 汕头大学医学院公共卫生学院 广东省汕头市 515000
张永红, 副主任医师, 主要从事儿科消化系统疾病的研究.

宁夏自然科学基金资助项目, No. NZ11155

作者贡献分布: 此课题由张永红设计; 研究过程由张永平、张永红、陈盈及刘增乐操作完成; 数据分析由陈盈完成; 本论文写作由张永红与陈盈完成.

通讯作者: 张永平, 教授, 750001, 宁夏回族自治区银川市进宁北街301号, 宁夏人民医院儿科.

nxyczhangyonghong@126.com

电话: 0951-5920022

收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-03

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-06-28

Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors

Yong-Hong Zhang, Ying Chen, Zeng-Le Liu, Yong-Ping Zhang

Yong-Hong Zhang, Zeng-Le Liu, Yong-Ping Zhang, Department of Pediatrics, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ying Chen, College of Public Health, the Medical College of Shantou University, Shantou 515000, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Ningxia, No. NZ11155

Correspondence to: Yong-Ping Zhang, Professor, Department of Pediatrics, Ningxia People's Hospital, 301 Jinning North Street, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Autonomous Region, China. nxyczhangyonghong@126.com

Received: 2014-12-25 Revised: 2015-02-03

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the etiology and related factors for acute diarrhea in children, in order to provide a reasonable basis for clinical treatment of this disease.

METHODS: Fresh fecal samples were collected from children with acute diarrhea who visited from April 2012 to April 2013. Bacterial culture of these samples were performed, and RT-PCR was used for detection of rotavirus, norovirus, sappovirus, astrovirus and intestinal adenovirus. A questionnaire survey was also performed to analyze the related factors for acute diarrhea in children.

RESULTS: Of 286 stool samples detected, bacteria or viruses were detected in 208 (72.73%). There were 172 (60.14%) virus-positive samples, of which 84 (29.34%) were positive for rotavirus, 62 (21.77%) positive for norovirus, 14 (4.90%) for sappovirus, 27 (9.44%) for astrovirus, and 21 (7.34%) for intestinal adenovirus. Bacterial pathogens were detected in 36 (12.58%) samples, including *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*. Both bacteria and viruses were not detected in 78 (27.28%) cases. Acute diarrheal disease was related to a variety of factors including age, season, feeding pattern, predisposing factors and mother education.

CONCLUSION: Acute diarrhoea in children is mainly caused by viral infections, with rotavirus and norovirus as the main pathogens.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Pathogen detection; Reverse transcription-polymerase chain reaction; Molecular epidemiology

Zhang YH, Chen Y, Liu ZL, Zhang YP. Acute diarrhea in children in Yinchuan: Etiology and related factors.

■背景资料

儿童急性腹泻病是儿童常见、多发性疾病,危害严重.目前国内外均有大量资料对其发病病因及临床特点进行研究,但我国西北五省区相关方面的研究较少,目前宁夏银川地区相关研究领域空白,本研究从腹泻病的发病病原学及发病相关因素方面填报该空白,从而为防止腹泻病提供临床依据.

■同行评议者

崔清波, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院儿外科

■ 研发前沿

腹泻病为多病原致病, 包括病毒、细菌两方面及非感染因素, 以病毒为主, 病毒包括轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒等致病。细菌方面的致病菌主要报道集中为沙门氏菌、志贺菌属。另外部分研究显示致病菌检测阴性。针对病毒性腹泻提倡疫苗接种, 但地区不同, 疫苗型号不同。

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2975-2980
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2975.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2975>

摘要

目的: 研究儿童急性腹泻病病原学分布特点及病因相关因素分析, 为临床合理治疗提供依据。

方法: 采集2012-04/2013-04就诊的腹泻患儿的新鲜粪便进行细菌培养, 同时采用RT-PCR技术进行轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒检测。同期针对患儿发病相关因素进行问卷调查及分析。

结果: 286份粪便样本中共检测细菌和病毒208例, 检出率72.73%; 病毒阳性172例, 阳性率60.14%, 其中轮状病毒84例(29.34%)、诺如病毒62例(21.77%), 扎如病毒14例(4.90%)、星状病毒27例(9.44%), 肠道腺病毒21例(7.34%)。细菌培养致病菌36例, 检出率为12.58%, 分别为沙门氏菌、志贺氏菌、金黄色葡萄球菌、致病性大肠埃希菌及白色念珠菌。未检出细菌和病毒78例(27.28%)。急性腹泻病与多种因素(年龄、季节、喂养方式、发病诱因及母亲文化程度)具有相关性。

结论: 银川地区儿童急性腹泻病以病毒感染为主, 轮状病毒、诺如病毒为主要致病菌, 目前存在不合理使用抗生素情况。各型腹泻病发病与不同因素有相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹泻; 致病菌检测; 逆转录-聚合酶链反应; 分子流行病学

核心提示: 本研究针对银川地区急性腹泻病的发病病因及发病相关因素, 病原学检测采用目前公认的细菌培养及RT-PCR技术完成, 数据可靠。病因相关因素从患者发病年龄、季节、喂养方式、居住面积、母亲文化程度、诱因等多方面出发, 采用统计学方法进行分析, 从而得出儿童急性腹泻病的病因学, 为临床防治提供依据。

张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平. 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2975-2980
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2975.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2975>

0 引言

腹泻病是一组广泛存在并流行于世界各地的

肠道疾病, 其发病率较高, 多病因治病, 是儿童主要死亡原因^[1]。国内较多地区对儿童腹泻的病因及发病相关因素有较多研究, 部分地区根据研究结果指导临床治疗, 目前银川地区缺乏关于相关方面的病因及临床特点等相关内容研究, 存在的不规范治疗, 尤其是过度使用抗生素。本研究是针对银川地区急性腹泻病患儿致病病因及相关因素所做的一项研究, 旨在为临床治疗及预防腹泻病提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-04/2013-04宁夏人民医院门诊及住院就诊的银川地区发病的腹泻病儿童, 年龄<12岁, 符合《儿科学第8版》^[2]急性腹泻病的诊断, 排除症状性腹泻、迁延性腹泻及慢性腹泻病。急性腹泻病诊断标准: (1)大便次数比平时增多; (2)大便性状发生改变: 呈稀便、水样便、黏液便或脓血便; (3)病程在2 wk之内; 对入选研究对象进行问卷调查(性别、年龄、就诊前抗生素使用情况、母亲的文化程度、发病诱因、喂养方式、居住面积)。同时采集新鲜粪便标本两份, 一份立即送检做细菌分离培养实验, 另一份粪便样本加标本处理液(PBS液)按1:10比例稀释静置10 min后8000 r/min离心5 min处理, 留取上清液在-20 °C冷储备用。共收集样本286例。

1.2 方法

1.2.1 细菌分离鉴定试验: 细菌培养按《全国临床检验操作规程》^[3]操作。粪便标本分别接种于木糖赖氨酸去氧胆酸钠、麦康凯、甘露醇高盐琼脂培养基35 °C培养18-24 h后观察, 可疑菌落接种克氏双糖铁琼脂, 35 °C培养过夜后, 进一步做血清分型鉴定。

1.2.2 致病病毒检测: 采用RT-PCR技术检测轮状病毒、诺如病毒、扎如病毒、星状病毒及肠道腺病毒。以Qiagen公司的QIAamp MinElute Virus Kit提取病毒核酸。采用一步法RT-PCR扩增试剂盒(美国ABI公司), 反应体系2×反应缓冲液12.5 μL, 酶混合物1.0 μL, 上、下游引物各1 μL, 模板RNA 5 μL, 补足无RNA酶水至25 μL。反应条件: 50 °C 30 min, 95 °C 10 min; 95 °C 30 s, 50 °C 30 s, 72 °C 60 s, 40个循环; 72 °C延伸10 min。PCR产物用1.5%琼脂糖电泳分析结果。

1.2.3 分组分析: 将所有病例分为3组, 分别为细菌组(便培养阳性)、病毒组(病毒检测阳性), 本

研究混合感染均为病毒之间的混合感染,故包括所有混合感染病例)及阴性组(未检测出致病病毒及细菌的患者),进行多因素分析。

统计学处理 采用EpiData软件录入数据,利用SPSS18.0进行统计学分析,计量资料采用两独立样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件Logistics回归分析。检验统计采用95%可信区间, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况 286例腹泻病患儿,其中男童156例、女童130例,年龄:0-3 mo, 17例, >3 mo及≤1岁86例, >1岁及≤3岁75例, >3岁及≤6岁71例, >6岁及<12岁37例。208例样本检出致病菌,病毒172例(60.14%),细菌36例(12.59%)。病毒阳性样本数占总阳性样本数82.69%,以病毒感染为主。

2.2 细菌分离及培养情况 细菌培养检查5种36株,检出率为12.59%(36/286)。检出的细菌中以沙门氏菌为主。细菌检出率及构成比如表1。

2.3 病毒检测情况 病毒检出阳性样本为172例,检出率为60.14%(172/286),轮状病毒检出率为29.37%(84/172),诺如病毒21.67%(62/172),构成比分别为48.83%、36.05%。轮状病毒、诺如病毒为感染性腹泻主要致病菌(表2)。

2.4 急性腹泻病发病病原学与临床多因素分析 病毒性腹泻发病季节以第二、三季度发病率占全年77.91%,发病最高年龄组为>1岁及≤3岁组和>3岁及≤6岁组为主,占全部人数74%,喂养方式中母乳喂养(77.63%)及混合喂养(54.17%)所占比例较大,从发病诱因上分析与受凉、摄入过量具有相关性。细菌性腹泻病显示细菌组在第二、三季度发病率占全年72.22%, >3 mo及≤1岁年龄组患儿居多(17.72%),有不洁饮食病史占比例最高(29.63%),喂养方式以混合喂养及半流质饮食多见,所占比例分别为15.63%、18.18%。母亲文化程度在初中级以下组分析具有统计学意义。受凉和摄入过多在阴性组有统计学意义,提示阴性组发病多为饮食原因导致的胃肠功能紊乱。另外就诊前使用抗生素与细菌性肠炎检查率下降具有相关性(表3)。

3 讨论

3.1 银川地区急性腹泻病致病微生物分布情况 儿童急性腹泻病的病原菌组成因地区不同

表 1 36株细菌致病菌检出率及构成比

菌种	菌株数(n)	检出率(%)	构成比(%)
沙门氏菌	15	6.15	41.67
志贺氏菌	8	3.28	22.22
金黄色葡萄球菌	7	2.87	19.44
致病性大肠埃希菌	4	1.64	11.12
白色念珠菌	2	0.82	5.55
合计	36	12.58	100.00

表 2 157株病毒致病菌检出率及构成比

病毒菌种	菌株数(n)	检出率(%)	构成比(%)
轮状病毒	84	29.37	48.83
诺如病毒	62	21.67	36.05
扎如病毒	14	4.89	8.14
星状病毒	27	9.44	15.60
肠道腺病毒	21	7.34	12.21
混合感染	35	12.58	20.35
合计	172	60.13	-

■ 相关报道

刘志华等证明了病毒性腹泻病以轮状病毒、诺如病毒、肠道腺病毒及星状病毒感染多见,以轮状病毒为主,发病率与本研究基本一致。Gianvincenzo Zuccotti研究证实疫苗接种对病毒性腹泻病有积极的预防作用。

而有所不同,近年来各地报道不同^[4],以中低收入国家为主^[5]。本研究显示本地区致病菌由病毒和细菌组成,阳性检出率为72.73%,其中病毒检查率达60.14%,细菌为12.58%。病毒致病菌由轮状病毒、杯状病毒(诺如病毒、扎如病毒)、星状病毒及肠道腺病毒组成,检出率分别为29.34%、21.77%、4.90%、9.44%、7.34%。细菌性致病菌有沙门氏菌、志贺氏菌、金黄色葡萄球菌、致病性大肠埃希氏菌及白色念珠菌,检出率分别为5.24%、2.80%、2.45%、1.40%、0.70%。混合感染检出率高达12.58%,与欧洲部分国家报道基本一致^[6]。未检测出致病菌的样本78例(27.28%)。研究显示银川地区急性腹泻病以感染性因素居多,其中病毒性腹泻发病率较高,轮状病毒及诺如病毒为主^[7]。有研究称国内北方地区检出率在RV发病率在39%之间^[5,8,9],NV发病率在8.9%-10.3%^[9,10]。本地区RV检出率符合北方地区发病率,而NV发病率(21.77%)高于报道。另外本研究显示混合感染为另一主要病因,检出率达12.60%,与报道基本一致^[5,11]。

3.2 病毒性腹泻病相关因素分析 发病因素相关性研究显示病毒性腹泻与发病季节、年龄、发病诱因及喂养方式均具有相关性,与性别及居住面积无相关性。发病季节以第二、三季度发病率占全年77.91%,发病最高年龄组为>1岁

■ 同行评价

本研究的内容有实际意义, 提供了充足的有意义的信息, 研究在当地具有新颖性, 研究符合伦理学要求.

表 3 急性腹泻病发病病原的多因素分析 *n*(%)

因素	<i>n</i>	细菌组	病毒组	培养阴性组	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>		36	172	78		
性别					0.333	0.847
男	156	21(13.46)	94(60.26)	41(26.28)		
女	130	15(11.54)	78(60)	37(28.46)		
季节					50.144	0.000
1-3月份	66	6(9.09)	49(60)	11(16.67)		
4-6月份	43	10(23.26)	21(48.84)	12(27.91)		
7-9月份	51	16(31.37)	17(33.33)	18(35.29)		
10-12月份	100	4(4.00)	85(85)	11(11)		
年龄					35.352	0.000
0-3 mo	17	3(17.65)	3(17.65)	11(64.71)		
>3 mo及≤1岁	86	14(17.72)	55(69.62)	10(12.66)		
>1岁及≤3岁	75	13(16.25)	59(73.75)	8(10)		
>3岁及≤6岁	71	6(12.00)	37(74.00)	7(14)		
>6岁及<12岁	37	3(11.11)	18(66.67)	6(22.22)		
抗生素					10.234	0.006
使用	158	12(7.59)	95(60.13)	51(32.28)		
未使用	128	24(18.75)	77(60.16)	27(21.09)		
母亲文化程度					14.148	0.007
初中及以下	94	21(22.58)	51(53.76)	22(23.66)		
高中、职中、中专	102	9(8.82)	63(61.76)	30(29.41)		
大专、本科及以上	90	5(5.56)	59(65.56)	26(28.89)		
发病诱因					35.938	0.000
受凉	115	5(4.35)	76(66.09)	34(29.57)		
摄入过量	71	7(9.86)	34(47.89)	30(42.25)		
油腻食物	46	8(17.39)	29(63.04)	9(19.57)		
不洁饮食	54	16(29.63)	33(61.11)	5(9.26)		
喂养方式					16.287	0.012
母乳喂养	76	5(6.58)	59(77.63)	12(15.79)		
混合喂养	96	15(15.63)	52(54.17)	29(30.21)		
半流质饮食	66	12(18.18)	32(48.48)	22(33.33)		
普食	48	4(8.33)	29(60.42)	15(31.25)		
居住面积(m ²)					1.591	0.953
80以下	74	12(16.44)	41(56.16)	20(27.40)		
>80及≤110	83	10(12.20)	48(58.54)	24(29.27)		
>110及≤130	69	8(11.76)	41(60.29)	19(27.94)		
130以上	60	6(10.34)	37(63.79)	15(25.86)		

及≤3岁组和>3岁及≤6岁组为主, 占全部人数74%, 喂养方式中母乳喂养(77.63%)及混合喂养(54.17%)所占比例较大, 考虑1-3岁多以这两种方式喂养为主, 从发病诱因上分析与受凉、摄入过量具有相关性. 本研究显示轮状病毒及诺如病毒发病以秋冬季为主, 发病年龄<6岁年龄段为主, 我区病毒性肠炎发病率及流行特点基本与报道一致^[5,12-14]. 总体符合温带地区轮状病毒及杯状病毒发病季节特点. 我区地处西北, 温度变化较大, 降温速度及程度均较快. 而

我区高发期持续时间较短, 考虑与我区冬季室内集体供暖、室内外温差较大, 空气较干燥具有相关性. 病毒性肠炎无特效治疗, 抗生素治疗无效, 主要给予对症处理, 注意保暖及合理饮食. 目前有资料显示^[11]接种RV活疫苗是预防和减低发病率有效手段, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对RV疫苗使用指南已经指出可减低发病率^[15]. 发达国家已开始使用. 目前我国有部分地区^[16]已开始使用并取得较好效果.

3.3 细菌性腹泻病的相关因素分析 通过对急性腹泻病发病相关因素研究发现细菌性腹泻病与发病季节、年龄、母亲文化程度及不洁饮食病史具有相关性, 与性别及居住面积无相关性。结果显示细菌组在第二、三季度发病率占全年72.22%, >3 mo及≤1岁年龄组患儿居多(17.72%), 有不洁饮食病史占比例最高(29.63%), 喂养方式以混合喂养及半流质饮食多见, 所占比例分别为15.63%、18.18%。母亲文化程度在初中级以下组分析具有统计学意义。本研究共检出细菌36例, 检出率为12.59%, 以沙门氏菌为主(5.24%)。夏季多发, 婴幼儿多见。分析我区发病特点可以看出, 首先, 夏季多发, 以沙门氏菌为主。细菌总检出率明显低于上海、北京、广州^[17,18], 北京、西安以志贺氏菌为主, 广州以致病性大肠杆菌为主, 上海地区以沙门氏菌为主, 与我区相符。沙门氏发病较高, 近年有报道证实其发病率逐年升高的趋势^[19], 考虑与本地区2012、2013年温度进行性增高致沙门氏菌活性增高, 另外其发病多见于婴幼儿, 与奶制品易变质有关。致病性大肠埃希菌发病率为1.40%明显低于其他致病菌, 可能存在漏诊, 推测原因可能是: (1)致泻性大肠埃希菌和普通大肠埃希菌在培养平板上难以区别; (2)致泻性大肠埃希菌鉴定需要一定的实验室条件, 包括人力和特殊血清, 如果有分子生物学方法还需要一定设备。

3.4 检测阴性组相关因素分析 受凉和摄入过多在阴性组有统计学意义, 提示阴性组发病多为饮食原因导致的胃肠功能紊乱。另外就诊前使用抗生素与细菌性肠炎检查率下降具有相关性。

总之, 我区儿童感染性腹泻病致病菌以病毒感染为主, 考虑与婴幼儿免疫功能低下, 生长发育较迅速, 摄取较多。奶制品易变质相关。从病原学相关因素分析腹泻病与发病年龄、季节、诱因、母亲文化程度有相关性, 与性别及居住面积无关。提示临床及时完善病原学检查项目, 合理使用抗生素, 注意合理喂养及保温护理。建议社区卫生服务部门开展疫苗接种工作的普及。

4 参考文献

- 1 孙梅, 宁伟伟. 儿童腹泻病病原学研究进展. 实用儿科临床杂志 2010; 25: 1453-1455
- 2 王卫平, 毛萌, 李延玉, 申昆玲, 常立文. 儿科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013

- 3 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程. 第2版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 472-475
- 4 Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-1987 [PMID: 20466419]
- 5 Fischer Walker CL, Black RE. Rotavirus vaccine and diarrhea mortality: quantifying regional variation in effect size. *BMC Public Health* 2011; 11 Suppl 3: S16 [PMID: 21501433 DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S16]
- 6 Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, Leveque N, Andreoletti L. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1943-1946 [PMID: 20305010 DOI: 10.1128/JCM.02181-09]
- 7 刘志华, 龚四堂, 钟家禹, 王长兵, 朱冰, 何婉儿. 婴幼儿病毒性腹泻985例粪便标本分析研究. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 618-621
- 8 Xu J, Yang Y, Sun J, Ding Y. Molecular epidemiology of norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Shanghai, China, 2001-2005. *J Med Virol* 2009; 81: 1826-1830 [PMID: 19697410 DOI: 10.1002/jmv.21569]
- 9 Sdiri-Loulizi K, Hassine M, Gharbi-Khelifi H, Aouni Z, Chouchane S, Sakly N, Neji-Guédiche M, Pothier P, Ambert-Balay K, Aouni M. Molecular detection of genogroup I sapovirus in Tunisian children suffering from acute gastroenteritis. *Virus Genes* 2011; 43: 6-12 [PMID: 21461589]
- 10 Guo L, Song J, Xu X, Ren L, Li J, Zhou H, Wang M, Qu J, Wang J, Hung T. Genetic analysis of norovirus in children affected with acute gastroenteritis in Beijing, 2004-2007. *J Clin Virol* 2009; 44: 94-98 [PMID: 19062336]
- 11 Jin Y, Cheng WX, Yang XM, Jin M, Zhang Q, Xu ZQ, Yu JM, Zhu L, Yang SH, Liu N, Cui SX, Fang ZY, Duan ZJ. Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *J Clin Virol* 2009; 44: 238-241 [PMID: 19201258 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.12.010]
- 12 Zeng M, Chen J, Gong ST, Xu XH, Zhu CM, Zhu QR. [Epidemiological surveillance of norovirus and rotavirus diarrhea among outpatient children in five metropolitan cities]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2010; 48: 564-570 [PMID: 21055297]
- 13 Kittigul L, Pombubpa K, Taweekate Y, Yeephoo T, Khamrin P, Ushijima H. Molecular characterization of rotaviruses, noroviruses, sapovirus, and adenoviruses in patients with acute gastroenteritis in Thailand. *J Med Virol* 2009; 81: 345-353 [PMID: 19107961 DOI: 10.1002/jmv.21380]
- 14 Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D, Romanò L, Bottone R, Mantegazza C, Giacchino R, Besana R, Ricciardi G, Sterpa A, Altamura N, Andreotti M, Montrasio G, Macchi L, Pavan A, Paladini S, Zanetti A, Radaelli G. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 218 [PMID: 20649961 DOI: 10.1186/1471-2334-10-218]

- 15 Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH, Cortes JE, Lopman BA, Patel MM, Gentsch JR, Parashar UD. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S56-S60 [PMID: 21183842 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fefdc0]
- 16 包增兰, 黄明春, 梁冰, 谭峰云, 庞智东, 汤华波, 宋春芳. 南宁地区2008-2011年婴幼儿轮状病毒腹泻与流行病学. *中国妇幼保健* 2013; 28: 3641-3643
- 17 于国慧, 董方, 甄景慧, 刘锡清, 许宏, 宋文琪, 徐樾巍. 北京地区儿童感染性腹泻病原学和耐药性分析. *临床儿科杂志* 2010; 28: 535-538
- 18 康春华, 赵伟. 1023例儿童感染病病原学分析. *南方医科大学学报* 2008; 28: 990-991
- 19 Su LH, Chiu CH. Salmonella: clinical importance and evolution of nomenclature. *Chang Gung Med J* 2007; 30: 210-219 [PMID: 17760271]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用

柯海燕, 钱颖

柯海燕, 杭州市临安人民医院儿内科 浙江省杭州市 311300
钱颖, 金华市人民医院儿内科 浙江省金华市 321000
柯海燕, 主治医师, 主要从事儿内科方面研究。

作者贡献分布: 此文主要由柯海燕完成; 研究过程由柯海燕与钱颖完成; 试剂提供和数据分析由柯海燕与钱颖完成; 本论文写作由柯海燕完成。

通讯作者: 柯海燕, 主治医师, 311300, 浙江省杭州市衣锦街548号, 杭州市临安人民医院儿内科. khyanke@126.com
电话: 0571-63732608

收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-05-20

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia

Hai-Yan Ke, Ying Qian

Hai-Yan Ke, Department of Pediatrics, Ling'an People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311300, Zhejiang Province, China

Ying Qian, Department of Pediatrics, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Yan Ke, Attending Physician, Department of Pediatrics, Ling'an People's Hospital of Hangzhou City, 548 Yijin Street, Hangzhou 311300, Zhejiang Province, China. khyanke@126.com

Received: 2015-04-22 Revised: 2015-05-20

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To assess the efficacy of Mamiai in the prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia.

METHODS: One hundred and eight children with pneumonia treated at Ling'an People's Hospital from January 2013 to January 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 54 cases in each

group. The control group was given symptomatic treatment (e.g., antibiotic therapy), and the observation group was additionally given Mamiai on the basis of symptomatic treatment. The total duration of diarrhea, time to diarrhea control, hospitalization time, and the incidences of abdominal pain, diarrhea, tenderness, loss of appetite, dehydration, and abnormal bowel sounds were compared for the two groups.

RESULTS: The total duration of diarrhea, time to diarrhea control, and hospitalization time were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidences of abdominal pain, diarrhea, tenderness, loss of appetite, dehydration, and abnormal bowel sounds were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Mamiai can better prevent childhood diarrhea secondary to pneumonia, reduce hospitalization time and duration, and has high security.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mamiai; Children; Pneumonia; Diarrhea

Ke HY, Qian Y. Efficacy of Mamiai in prevention of childhood diarrhea secondary to pneumonia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2981-2984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2981.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2981>

摘要

目的: 探究妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效。

背景资料

临床中常给予肺炎患儿抗生素治疗, 但是抗生素治疗后常常会造成患儿体内菌群失调, 进而造成患儿发生继发性腹泻。因此如何预防儿童肺炎继发性腹泻的发生是临床研究的重点。

同行评议者

崔清波, 副主任医师, 副教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

■ 相关报道

给予肺炎患儿妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的发生在临床中已经有部分的报道, 通常认为妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 缩短肺炎患儿的住院时间。而本研究中妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防情况进行分析, 并与未使用妈咪爱的肺炎患儿的继发性腹泻情况进行对比。

方法: 选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 采用随机数表法将108例患儿分为观察组和对照组, 各54例。给予对照组患儿抗炎等支持对症治疗, 给予观察组患儿抗炎治疗联合妈咪爱治疗。对比两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间, 并比较两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率。

结果: 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿($P<0.05$)。观察组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照组患儿($P<0.05$)。

结论: 使用妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 能够减少住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 妈咪爱; 儿童; 肺炎; 腹泻

核心提示: 妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防效果显著优于仅进行常规抗炎治疗的患儿, 能够减少患儿的住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用。

柯海燕, 钱颖. 抗生素联合妈咪爱颗粒对儿童肺炎继发性腹泻的预防作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2981-2984
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2981.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2981>

0 引言

肺炎是儿童常见的疾病, 严重影响了儿童的健康, 约52.9%的肺炎儿童在发生肺炎的期间会继发腹泻^[1,2]。妈咪爱是一种能够调整肠道菌群, 补充正常生理性细菌的活性菌冲剂, 是一种常用的治疗与抗生素相关腹泻的药物^[3,4]。因此本文选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 对妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效进行了观察。现分析报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-01杭州市临安人民医院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象。其中男63例, 女45例。年龄为1-24 mo, 平均年龄

为5.2 mo \pm 1.4 mo。病程为1-3 d, 平均病程为1.6 d \pm 0.5 d。采用随机数表法将108例患儿分为观察组和对照组, 各54例。观察组患儿男31例, 女23例。年龄为1-24 mo, 平均年龄为5.4 mo \pm 1.3 mo, 病程为1-3 d, 平均病程为1.1 d \pm 0.4 d。对照组患儿男32例, 女22例。病程为1-3 d, 平均病程为1.4 d \pm 0.6 d。两组患儿的年龄、性别、病程差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。纳入标准: (1)经临床诊断为肺炎患儿^[5]; (2)年龄不超过2岁的患儿; (3)病程不超过3 d的患儿。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并严重的心、肾功能障碍的患儿; (3)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病的患儿。妈咪爱(产品名称: 枯草杆菌二联活菌颗粒, 生产厂家: 北京韩美药品有限公司, 生产批号: 国药准字S20020037)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患儿均根据药敏试验和临床经验给予患儿 β -内酰胺类、敏感的抗生素和大环内酯类抗生素进行支持治疗。观察组患儿在上述治疗的基础上口服妈咪爱进行治疗。若患儿<1岁, 给予患儿半袋妈咪爱, 2次/d; 若患儿1-2岁, 给予患儿1袋妈咪爱, 2次/d。服药需在餐后或餐中用温开水送服, 用药时间需>72 h。

1.2.2 观察指标: 对比两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间, 并比较两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率。腹痛判断: 可见儿童疼痛难忍, 面色发青或发白, 甚至恶心呕吐, 还可听到“咕噜咕噜”的肠鸣音。压痛判断: 如果患儿疼痛持续时间较长, 用手按压时可见患儿有明显的腹痛表现, 甚至惧怕触摸。

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析。两组计数结果比较采用 t 检验, 计量结果比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间比较 研究结果显示, 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率比较 研究结果显示, 观察组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照

■ 应用要点

本研究中从临床实际的角度出发, 探讨妈咪爱对肺炎患儿继发性腹泻的预防情况, 进一步说明妈咪爱预防肺炎患儿继发性腹泻的优越性, 其效果明显。

表 1 两组患儿腹泻总病程、止泻时间和住院时间比较 ($n = 54, d$)

分组	腹泻总病程	止泻时间	住院时间
观察组	3.69 ± 1.64	2.25 ± 0.65	6.57 ± 1.65
对照组	7.65 ± 2.28	5.34 ± 1.37	9.64 ± 1.78
t 值	2.419	2.319	2.263
P 值	0.018	0.025	0.039

表 2 两组患儿腹痛、腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率比较 ($n = 54, n(\%)$)

分组	腹痛	腹泻	肠鸣音异常	脱水	压痛	食欲不振
观察组	3(5.5)	6(11.1)	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	35(64.8)
对照组	21(38.9)	28(51.8)	13(24.1)	10(19.5)	9(16.6)	47(87.0)
χ^2 值	5.385	9.353	8.148	5.492	8.735	7.963
P 值	0.042	0.019	0.029	0.041	0.022	0.035

组患儿, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

肺炎是常见的小儿疾病. 临床中多采用抗生素对儿童肺炎进行治疗, 但是给予肺炎患儿抗生素治疗后常常会造成患儿体内菌群失调, 进而造成继发性腹泻^[6,7]. 随着儿童肺炎发病率的增加, 近年来儿童肺炎继发性腹泻的发病率也显著增加, 导致患儿的住院时间增长, 严重者还会造成肺炎迁延不愈^[8,9]. 临床中多采用微生态制剂对急慢性腹泻进行治疗, 但是微生态制剂是否能够应用到对儿童肺炎继发性腹泻的治疗中尚不明确^[10]. 因此本文选取2013-01/2015-01我院接受治疗的肺炎患儿108例为研究对象, 对妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效进行了观察.

通常1-24 mo儿童的免疫系统尚不完善, 当其机体被外界刺激后很容易诱发儿童肺炎, 同时对于儿童肺炎继发性腹泻患儿来说, 由于儿童的胃肠道也未发育完善, 其内含有较少的酸, 因此胃肠道内部的消化酶数量较少, 当外部环境发生变化后会对儿童的胃肠道造成负担^[11]. 因而在对儿童肺炎患儿给予抗生素治疗后, 会造成其体内的双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌数量显著降低, 进而使肠杆菌在菌群中所占的比例也显著升高, 造成儿童机体内出现菌群失调的现象, 进而发生肺炎继发性腹泻^[12]. 本研究结果显示, 观察组患儿的腹泻总病程、止泻时间和住院时间均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组患儿腹痛、

腹泻、压痛、食欲不振、脱水、肠鸣音异常的发生率均低于对照组患儿, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 这是由于妈咪爱是一种主要成分为肠球菌和枯草杆菌的复方制剂, 其成分中含有微量元素和维生素, 能够有效缓解患儿体内的菌群失调现象, 并且对致病菌的数量进行控制, 促使患儿体内达到微生态的平衡作用^[13]. 患儿在口服妈咪爱后, 其主要成分肠球菌和枯草杆菌会在患儿的肠道内定居并且大量繁殖, 对致病菌的繁殖进行抑制. 同时肠球菌能够促进患儿的胃肠道分泌促肠蠕动素, 增强肠道的蠕动, 对肠道内大量繁殖的有害病菌的繁殖产生抑制作用^[14]. 枯草杆菌能够促进患儿机体分泌出大量的消化酶, 对患儿机体的蛋白质、脂肪和碳水化合物等发挥消化作用. 因此在本文的研究中观察组患儿在服用了妈咪爱后能够改善机体内益生菌的比例, 对有害细菌的生长产生抑制作用, 并且调节机体内的生态平衡, 促进肠黏膜成熟, 有效预防儿童肺炎继发性腹泻的发生^[15].

总之, 使用妈咪爱能够较好的预防儿童肺炎继发性腹泻的发生, 能够减少住院时间, 缩短病程, 且具有较高的安全性, 可以在临床上推广和使用.

4 参考文献

- Oostenbrink R, Thompson M, Lakhanpaul M, Steyerberg EW, Coad N, Moll HA. Children with fever and cough at emergency care: diagnostic accuracy of a clinical model to identify children at low risk of pneumonia. *Eur J Emerg Med* 2013;

■名词解释

微生物制剂: 微生物制剂是一种由促进微生物生长的物质或者正常微生物制成的微生物制剂. 能够补充肠道内的有益菌, 并在肠黏膜上形成一层膜菌群, 对患者体内的屏障功能进行保护. 对肠道内有害细菌的生长进行抑制, 并阻止病菌的繁殖和进入, 对肠道的菌群进行调节. 促进糖类的发酵, 使其产生乳酸和醋酸, 并促进肠道的蠕动, 促进多种生物酶和维生素的合成, 激活机体的平衡作用, 增强免疫力.

■同行评价

本研究出发点新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义。同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强, 内容具有临床价值。

- 20: 273-280 [PMID: 22868746 DOI: 10.1097/MEJ.0b013e32835771fd]
- 2 陈珍英, 强立. 妈咪爱预防儿童肺炎继发性腹泻的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1199-1200
- 3 郑铨, 霍秀玲. 妈咪爱联用复方胃蛋白酶散预防小儿支气管肺炎继发性腹泻的疗效. 海南医学 2013; 24: 247-248
- 4 庞铭兴. 妈咪爱在治疗小儿肺炎继发腹泻中的疗效观察. 临床合理用药杂志 2013; 6: 55-56
- 5 刘明, 程均, 罗勤. 微生态制剂对婴幼儿肺炎继发腹泻的保护作用及其影响因素. 实用中西医结合临床 2011; 11: 10-12
- 6 Young M, Wolfheim C, Marsh DR, Hammamy D. World Health Organization/United Nations Children's Fund joint statement on integrated community case management: an equity-focused strategy to improve access to essential treatment services for children. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 6-10 [PMID: 23136272 DOI: 10.4269/ajtmh.2012.12-0221]
- 7 黎清交, 刘劲松, 曾长剑. 乳酸菌片联合复方胃蛋白酶散治疗小儿肺炎继发性腹泻疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 1595-1596
- 8 丽萍, 范州, 詹丽, 谢燕. 锌制剂联合微生态制剂对婴幼儿肺炎病程及继发腹泻的影响. 中国药业 2011; 20: 68-69
- 9 胡迎春. 妈咪爱预防儿童阿奇霉素胃肠道反应观察. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊 2013; 10: 44-45
- 10 王波. 妈咪爱治疗婴幼儿便秘临床疗效观察. 中国妇幼保健 2014; 29: 480-481
- 11 王莺, 马燕, 陈琳琳. 儿泻停联合妈咪爱治疗轮状病毒性肠炎的疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志 2012; 15: 1552
- 12 罗佳, 陈琪玮, 曲华, 任玲. 葡萄糖酸锌治疗支气管肺炎继发腹泻临床意义. 中国全科医学 2012; 15: 1748-1749
- 13 王艳丽, 王莹, 陆晓霞, 陈鹏, 胡艳, 陈和斌. 布拉氏酵母菌在儿童抗生素相关性腹泻中的应用. 实用儿科临床杂志 2012; 27: 1537-1539
- 14 赵鲜. 妈咪爱改善小儿肺炎恢复期腹泻症状的临床观察. 中国中医药咨讯 2011; 3: 204-205
- 15 谢雅茹, 崔燕, 陈亚梅, 王燕. 妈咪爱对预防新生儿肺炎抗生素相关性腹泻的干预作用. 中国临床研究 2013; 26: 472-473

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响

高建国, 于淼, 姜海军, 杜建青

高建国, 姜海军, 杜建青, 承德医学院附属医院外二科 河北省承德市 067000

于淼, 承德市第五医院消化科 河北省承德市 067000

高建国, 主治医师, 主要从事普通外科, 血管外科方面研究.

作者贡献分布: 此文主要由高建国完成; 研究过程由高建国、于淼、姜海军及杜建青完成; 试剂提供和数据分析由高建国与于淼完成; 本论文写作由高建国完成.

通讯作者: 高建国, 主治医师, 067000, 河北省承德市双桥区南营子大街36号, 承德医学院附属医院外二科.

gigymgyq@sohu.com

电话: 0314-2279596

收稿日期: 2015-04-14 修回日期: 2015-04-29

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction

Jian-Guo Gao, Miao Yu, Hai-Jun Jiang, Jian-Qing Du

Jian-Guo Gao, Hai-Jun Jiang, Jian-Qing Du, Department of Surgery II, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Miao Yu, Department of Gastroenterology, the Fifth Hospital of Chengde City, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Jian-Guo Gao, Attending Physician, Department of Surgery II, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province,

China. gigymgyq@sohu.com

Received: 2015-04-14 Revised: 2015-04-29

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction.

METHODS: From January 2008 to January 2011, 108 patients with acute obstructing colorectal

cancer underwent surgical treatment at Chengde Medical College Hospital. Postoperative complications and perioperative death were recorded.

RESULTS: The postoperative complication rate was 12.93%. The complication rate was 7.39% for one-stage resection, 3.70% for one-stage colostomy surgery, and 0.92% for simple colostomy surgery and bypass surgery, which differed significantly between the groups ($P < 0.05$). A total of five patients died, with a mortality rate of 4.61%. The mortality rate was 1.85% for one-stage resection, 0.92% for one-stage colostomy surgery, and 0.92% for simple colostomy surgery and bypass surgery, which did not differ significantly between the groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Surgical treatment of patients with acute obstructing colorectal cancer has good clinical efficacy. Clinicians should select the appropriate surgical approach and strengthen the perioperative care in order to reduce the incidence of postoperative complications and mortality.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Acute intestinal obstruction; Surgery

Gao JG, Yu M, Jiang HJ, Du JQ. Appropriate surgical treatment of colorectal cancer patients with acute intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2985-2988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2985>

背景资料

结直肠癌合并急性肠梗阻在临床中常常采取手术治疗, 而术后的并发症发生率较高, 且围手术期的生存率也较低. 采取何种方式能够降低术后并发症发生率和提高围手术期的生存率是临床研究的重点.

同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

■ 相关报道

结直肠癌合并急性肠梗阻的外科手术治疗在临床中已经有部分的报道, 这种治疗方法操作简单, 且能够较好的控制肿瘤, 具有较好的临床疗效。而本研究对不同手术方案的术后并发症发生率和围手术期生存率进行了分析。

摘要

目的: 探究外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻的疗效。

方法: 选取2008-01/2011-01承德医学院附属医院收治的结直肠癌合并急性肠梗阻患者108例为研究对象, 给予所有患者外科手术治疗。观察患者术后并发症情况和围手术期死亡情况。

结果: 108例患者经外科手术治疗后并发症发生率为12.93%。其中一期切除手术的并发症发生率为7.39%, 一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%。比较各组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%。其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%。比较各组间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 结直肠癌合并急性肠梗阻患者采用外科手术治疗具有较好的临床疗效, 但是应当选择适当的手术方式, 加强患者围手术期的护理, 尽量降低术后并发症的发生率和围手术期的死亡率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 急性肠梗阻; 外科手术

核心提示: 采用不同的手术方案治疗结直肠癌合并急性肠梗阻患者, 能够降低患者术后并发症发生率, 值得临床中应用。

高建国, 于淼, 姜海军, 杜建青. 适宜外科手术对结直肠癌合并急性肠梗阻的效果影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2985-2988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2985.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2985>

■ 创新盘点

临床中对于结直肠癌合并急性肠梗阻的外科手术治疗的可行性与效果进行分析, 主要是从患者的术后并发症发生率和围手术期生存率方面进行探究, 其观察点准确, 对以后的治疗具有较强的指导作用。

0 引言

结直肠癌是居于恶性肿瘤第5位的常见消化系统肿瘤, 随着经济水平和生活水平的不断提高, 我国结直肠癌的发病率显著增高^[1]。由于结直肠癌患者肠内肿瘤不断变大造成患者肠腔空间不断缩小, 阻碍了肠内容物的通过, 导致患者形成急性肠梗阻^[2]。患者发生结直肠癌合并肠梗阻后造成回盲瓣至肿瘤梗阻部位

形成闭合性肠袢, 同时由于患者肠存在粪块和局部炎性水肿, 患者极易形成闭袢性肠梗阻, 严重影响了患者的生活质量^[3]。随着医学技术的不断发展, 临床上多采用外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻^[4], 因此本文选取2013-01/2014-01承德医学院附属医院接受治疗的108例结直肠癌合并急性肠梗阻患者为研究对象, 对外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻的疗效进行了探究。具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2011-01承德医学院附属医院收治的结直肠癌合并急性肠梗阻患者108例为研究对象, 其中男性患者66例, 女性患者42例, 患者的年龄为32-77岁, 平均年龄为56.65岁±4.45岁。患者结直肠癌的位置和分期如表1。

纳入标准: (1)经临床诊断为结直肠癌合并急性肠梗阻患者^[5]; (2)符合外科手术的适应证; (3)术前未发生远处转移的患者; (4)已经签署知情书并自愿参加本项研究者。

排除标准: (1)不符合临床中急性肠梗阻的诊断标准; (2)有手术禁忌证的患者; (3)不同意此次的临床研究对象。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 108例患者均采用外科手术治疗。
(1)术前准备: 结直肠癌合并不完全性肠梗阻患者需要进行胃肠减压, 并给予患者多次低压洗肠, 直至患者梗阻缓解后给予患者口服抗生素, 然后进行一期切除; (2)一期切除吻合术: 对患者进行全身麻醉后进行常规开腹, 开腹后对腹内病变情况进行检查, 根据患者肿瘤侵犯的情况对原发肿瘤和其周边区域内的系膜淋巴结和大肠进行根治性的切除, 然后重建肠道。将左半结肠的肿瘤切除后在近端结肠部位内的肠内容物排空。切除阑尾后在阑尾残端插入Foley导尿管至盲肠部位, 使用气囊进行充气后进行缝合。使用5000-6000 mL的温生理盐水对全结肠进行灌洗, 当肠内流出清亮液体时注入含有24万U庆大霉素和250 mL甲硝唑的生理盐水进行冲洗。灌洗结束后缝合将导管拔出并缝合阑尾残端。完成肠管吻合后使用温蒸馏水对腹腔进行冲洗, 然后将硅胶多空引流管置于吻合口处。使用碘伏对手术切口、皮下组织和肌层进行消毒后关闭腹部。若一期手术未能将所有肿瘤切除则进行近端结肠造瘘。

表 1 108例患者结直肠癌的位置和分期 $n(\%)$

位置	n	Duke's分期			
		A期	B期	C期	D期
升结肠	21	0(0.00)	7(6.48)	7(6.48)	7(6.48)
结肠肝曲	21	0(0.00)	14(12.96)	0(0.00)	7(6.48)
横结肠	10	10(9.26)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
乙状结肠	42	14(12.96)	28(25.92)	0(0.00)	0(0.00)
结肠	14	0(0.00)	0(0.00)	7(6.48)	7(6.48)

应用要点

本研究从临床实际的角度出发, 探讨结直肠癌合并急性肠梗阻外科治疗的临床疗效, 进一步阐述外科手术治疗的结直肠癌合并急性肠梗阻的优越性, 其操作也简单, 效果明显。

1.2.2 观察指标: 观察患者术后并发症情况和围手术期死亡情况。

统计学处理 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析。两组计量结果比较用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 108例患者术后的并发症情况 108例患者经外科手术治疗后共有14例患者出现并发症, 并发症发生率为12.93%。其中包括10例伤口感染, 2例吻合口漏, 1例腹腔感染, 1例呼吸衰竭。其中一期切除手术的并发症发生率为7.39%, 一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%。比较各组间差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 108例患者围手术期死亡情况 108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%。其中3例患者死于多器官功能障碍综合征、感染中毒性休克, 2例患者死于严重肺部呼吸导致的呼吸衰竭。其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%。比较各组间差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

结直肠癌是一种位于大肠黏膜上皮的恶性肿瘤, 是一种常见的消化系恶性肿瘤, 随着大肠内肿瘤的不断增大, 患者肠腔越来越狭窄, 会导致患者发生机械性肠梗阻^[6]。但是造成患者发生肿瘤性急性肠梗阻的原因并不全是因为肿瘤增堵塞肠腔所致, 其也会受到肠腔局部炎性水肿或者对肠道使用甘露醇等的影响^[7]。结直肠癌合并急性肠梗阻患者的身体状况相对较长, 患病时间长, 通常患者年龄较大^[8]。其临

床症状主要表现为腹痛、腹胀、肛门停止排气排便和呕吐等。临床上常采用外科手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻^[9]。

结直肠癌合并急性肠梗阻患者体内有大量细菌增长, 电解质严重紊乱, 随着时间的推移会导致肠壁变薄造成肠穿孔, 进而引起毒血症和腹膜炎, 逐渐发展为脏器衰竭和中毒性休克, 严重者会导致患者死亡^[10]。且结直肠癌合并急性肠梗阻患者通常年龄较大, 许多患者合并多种疾病^[11]。本文研究结果显示, 108例患者经外科手术治疗后共有14例患者出现并发症, 并发症发生率为12.93%。一期造瘘切除手术的并发症发生率为3.70%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的并发症发生率均为0.92%。比较各组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。108例患者围手术期共死亡5例患者, 死亡率为4.61%。其中一期切除手术的围手术期死亡率为1.85%, 一期造瘘切除手术的围手术期死亡率为0.92%, 单纯结肠造瘘手术和短路手术的围手术期死亡率均为0.92%。比较各组间差异不具有统计学意义($P>0.05$)。这说明患者的并发症发生率和围手术期死亡率与其手术的选择有一定的相关性。因此在对患者进行外科手术治疗前, 一定要准确掌握患者的一般资料和病情, 为患者选择最适合的手术方式^[12]。通常情况下给予患者右半结肠切除、一期回肠横结肠吻合术进行治疗。若患者不符合上述手术方式的适应证, 可以在给予患者胃肠外营养支持和抗生素的条件下, 为患者进行左半结肠和直肠癌并肠梗阻、一期切除吻合手术^[13]。同时在临床实践中我们发现, 降低术后并发症和围手术期死亡率的关键在于预防吻合口漏, 可以采取一些几种措施: (1)术前为患者进行快速有效的准备, 并给以足够的抗菌药物; (2)术中对近端肠管进行彻底减压, 将肠内容物清除干净, 并使用生理盐水边挤压边冲洗。确保手术过程

名词解释

甘露醇: 一种溶解吸热且有甜味的己六醇, 是一种高渗性的组织脱水剂, 广泛应用于对急性肾衰的预防、脑水肿和青光眼的治疗中, 并可以加速药物和毒物由肾脏的排泄速度。

同行评价

本研究论文书写规范, 统计合理, 结果有一定指导意义。

表 2 108例患者术后的并发症情况 *n*(%)

手术方式	<i>n</i>	腹腔感染	伤口感染	肺部感染	心脑血管并发症	深静脉血栓形成	吻合口漏	总计
一期切除吻合	64	1(0.92)	4(3.70)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	2(1.85)	8(7.39)
一期切除造瘘	27	0(0.00)	4(3.70)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(3.70)
单纯结肠造瘘	7	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
短路手术	10	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
总计	108	1(0.92)	10(9.25)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	2(1.85)	14(12.93)

表 3 108例患者围手术期死亡情况 *n*(%)

手术方式	<i>n</i>	心脑血管并发症	感染中毒性休克	多器官功能障碍综合征	呼吸衰竭	总计
一期切除吻合	64	0(0.00)	0(0.00)	2(1.85)	0(0.00)	2(1.85)
一期切除造瘘	27	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)
单纯结肠造瘘	7	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)	1(0.92)
短路手术	10	0(0.00)	0(0.00)	1(0.92)	0(0.00)	1(0.92)

中的无菌环境^[14]; (3)确保有良好的吻合技术, 保证肠吻合无张力, 确保系膜边缘血运正常, 将黏膜完整对合, 符合口正、上空、下通的条件; (4)防止引流无不能压迫吻合口; (5)术后及时对患者进行扩肛和排气, 帮助患者恢复肠蠕动; (6)加强术后的营养支持^[15]。

总之, 给予结直肠癌合并急性肠梗阻患者外科手术治疗具有较好的临床疗效, 但是应当根据患者的自身条件选择适当的手术方式, 并加强对患者围手术期的护理, 尽量降低术后并发症的发生率和围手术期的死亡率。

4 参考文献

1 Kitahara CM, Berndt SI, de González AB, Coleman HG, Schoen RE, Hayes RB, Huang WY. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2450-2459 [PMID: 23715565 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4691]

2 潘清文, 郑广阳, 叶永生, 陈哲, 梁志伟. I 期切除吻合术在左半结肠癌合并急性肠梗阻患者中的应用效果. *实用医学杂志* 2012; 28: 2375-2376

3 苏英锋, 马宝庆, 刘新民. 手术治疗结直肠癌合并急性肠梗阻156例临床分析. *山东医药* 2012; 52: 59-61

4 高洪亮, 俞林. 结直肠癌合并急性肠梗阻的外科治疗. *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 408-410

5 王慧军. 结直肠癌并发急性肠梗阻的外科临床治疗研究. *中国现代药物应用* 2014; 8: 52-53

6 Garre P, Martín L, Bando I, Tosar A, Llovet P, Sanz J, Romero A, de la Hoya M, Díaz-Rubio E, Caldés T. Cancer risk and overall survival in mismatch repair proficient hereditary non-polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome and sporadic colorectal cancer. *Fam Cancer* 2014; 13: 109-119 [PMID: 24061861 DOI: 10.1007/s10689-013-9683-2]

7 金伟勋, 邓卓超, 姜小康. 左半结肠直肠癌合并急性肠梗阻I期切除吻合的临床分析. *河南外科学杂志* 2013; 19: 25-26

8 易伟光, 付晏, 张丽, 赵凯. 老年性结直肠癌并急性肠梗阻的诊断和外科治疗. *中国医学创新* 2012; 9: 142-143

9 吴登东. 结直肠癌并急性肠梗阻发病风险及预后的关联分析. *临床医学* 2014; 34: 60-61

10 陈晋湘, 陈子华. 左半结肠癌并急性肠梗阻的外科治疗及预后分析. *中南大学学报(医学版)* 2009; 34: 335-339

11 许长录, 杨晓龙, 鞠雷, 王尧. 结直肠癌并急性肠梗阻心率变化与手术时机的选择. *中国误诊学杂志* 2012; 12: 4210

12 黄海宁, 陈润华. 老年人结直肠癌合并急性肠梗阻57例外科治疗体会. *当代医学* 2014; 20: 29, 30

13 许哲, 刘宇虎, 王珍, 刘桂莲. 金属支架在结直肠癌合并急性肠梗阻治疗中的应用. *海南医学* 2014; 25: 1812-1813

14 黎堃. 老年结直肠癌合并急性肠梗阻行I期切除吻合21例分析. *江西医药* 2014; 49: 41-42

15 赵端仪, 岳奇俊, 林松. 结直肠癌并发急性肠梗阻一期根治的临床观察. *临床外科杂志* 2013; 21: 267-268

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响

龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张 轶, 张锡鹏, 赵 岳

龚兵艳, 臧小英, 赵岳, 天津医科大学护理学院 天津市 300070

马红梅, 南开大学人民医院护理部 天津市 300191

张轶, 张锡鹏, 南开大学人民医院肛肠科 天津市 300191

龚兵艳, 在读硕士, 主要从事护理的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由龚兵艳、赵岳及臧小英设计; 研究过程由龚兵艳、张轶及张锡鹏操作完成; 数据分析由龚兵艳、赵岳及马红梅完成; 本论文写作由龚兵艳完成。

通讯作者: 赵岳, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理学院. yuezhao35@hotmail.com

电话: 022-83336901 传真: 022-83336900

收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-07

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation

Bing-Yan Gong, Hong-Mei Ma, Xiao-Ying Zang, Yi Zhang, Xi-Peng Zhang, Yue Zhao

Bing-Yan Gong, Xiao-Ying Zang, Yue Zhao, School of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Hong-Mei Ma, Department of Nursing, People's Hospital of Nankai University, Tianjin 300191, China

Yi Zhang, Xi-Peng Zhang, Department of Colorectal Surgery, People's Hospital of Nankai University, Tianjin 300191, China

Correspondence to: Yue Zhao, Professor, School of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. yuezhao35@hotmail.com

Received: 2015-04-15 Revised: 2015-05-07

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore the effect of cranial electrotherapy

stimulation (CES) combined with biofeedback therapy (BFT) on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation (FC).

METHODS: A total of 126 subjects with FC were included and divided into either a control group ($n = 62$) or an experimental group ($n = 64$). The control group was given BFT alone, and the experimental group received CES combined with BFT. The clinical symptom score was recorded, and the 36-Item Short Form-36 Health Survey (SF-36) was used to assess the quality of life.

RESULTS: After treatment, the experimental group revealed a much more significant decrease in overall symptom score and scores of difficult defecation and sensation of incomplete evacuation compared to the control group ($P < 0.05$). In the experimental group, the total effective rate was 43.65%, significantly higher than 36.51% in the control group ($P < 0.05$). The subcategories of SF-36 including general health perceptions, physical functioning, emotional role functioning, bodily pain, vitality and mental health in the experimental group displayed a significant increase compared with the control group after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: CES combined with BFT can improve clinical symptoms and quality of life in FC patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

功能性便秘是最常见的慢性便秘, 其发病率逐年增加, 严重影响患者的生活质量。大量研究表明功能性便秘患者存在焦虑、抑郁等心理问题, 该心理问题不仅会加重便秘症状, 还影响患者的生活质量。而经颅微电流刺激疗法可以有效治疗焦虑、抑郁等心理精神疾病。

■同行评议者

郑建勇, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

■ 研究前沿

目前, 对于功能性便秘的治疗逐渐多元化, 越来越多的研究者采用联合治疗的方式治疗功能性便秘, 且疗效显著。而对其效果的评价也不单单停留在临床症状的改善情况, 还包括对患者心理状态、生活质量、肛门直肠功能等的评价。

Key Words: Cranial electrotherapy stimulation; Biofeedback therapy; Functional constipation; Clinical symptom; Quality of life

Gong BY, Ma HM, Zang XY, Zhang Y, Zhang XP, Zhao Y. Effect of cranial electrotherapy stimulation combined with biofeedback therapy on clinical symptoms and quality of life in patients with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2989-2995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2989>

摘要

目的: 探讨经颅微电流刺激(cranial electrotherapy stimulation, CES)联合生物反馈疗法(biofeedback therapy, BFT)对功能性便秘(functional constipation, FC)患者临床症状和生活质量的影响。

方法: 选取符合纳入标准的FC患者作为研究对象, 共126例完成研究, 其中实验组64例, 对照组62例。实验组在接受BFT治疗的同时, 联合CES疗法; 对照组仅接受BFT治疗。在治疗前和治疗后, 根据临床症状积分和总体有效率比较两组的治疗效果, 采用汉化版简明健康调查问卷(the Short Form-36 Health Survey, SF-36)对两组患者的生活质量进行比较。

结果: 干预后, 实验组的临床症状总积分、排便困难及排便不尽感的得分明显低于对照组($P<0.05$); 实验组总有效率(43.65%)高于对照组(36.51%)($P<0.05$); 干预后实验组在总体健康、生理功能、情感职能、躯体疼痛、活力及精神健康方面的得分明显高于对照组($P<0.05$)。

结论: CES联合BFT可明显改善FC患者的临床症状, 提高其生活质量, 值得临床应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经颅微电流刺激; 生物反馈疗法; 功能性便秘; 临床症状; 生活质量

核心提示: 经颅微电流刺激联合生物反馈疗法治疗功能性便秘, 不仅可以改善患者便秘症状, 还可以进一步改善患者的心理状态, 提高患者生活质量。

龚兵艳, 马红梅, 臧小英, 张轶, 张锡鹏, 赵岳. 经颅微电流刺激联合生物反馈对功能性便秘患者临床症状和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2989-2995 URL:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2989.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2989>

0 引言

因生活节奏的加快, 饮食习惯和生活方式的改变, 社会压力的增加导致慢性便秘的发病率不断升高。据调查, 在全世界范围内受慢性便秘困扰的人群约为0.7%-79%不等^[1], 其中功能性便秘(functional constipation, FC)最为常见, 我国最新报道显示FC的发病率约为6%^[2]。FC是一种肠道的功能性病变, 是由于胃肠菌落紊乱或胃肠动力障碍而导致的习惯性便秘或单纯性便秘^[3]。虽然其不能直接导致死亡, 但长期的便秘不仅使痔疮、肛裂、肠梗阻等的发病率增加, 又可产生吲哚、甲基吲哚等致癌物质^[4], 给患者带来巨大的精神和经济负担, 严重影响患者的生活质量。

目前, 生物反馈疗法(biofeedback therapy, BFT)被认为是一种安全、有效的治疗FC的方法^[5]。BFT通过仪器记录或放大人体通常觉察不到的生理心理活动, 以视觉、听觉或语言的形式反馈给患者^[6], 是一种基于学习过程的技术^[7]。经颅微电流刺激疗法(cranial electrotherapy stimulation, CES)用产生的交替的脉冲微电流($<1000\ \mu\text{A}$)通过放置在耳垂上的电极刺激大脑^[8], 是一种被美国食品及药物管理局认证的, 主要用于治疗焦虑、抑郁、失眠等精神疾病的非侵入性的物理治疗技术^[9]。本研究尝试将CES联合BFT用来治疗FC患者, 探讨其对FC患者临床症状及生活质量的影响, 旨在提高接受BFT的FC患者的治疗效果, 改善其生活质量。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2015-03在南开大学人民医院盆底治疗中心行生物反馈治疗的FC患者。纳入标准: (1)符合FC的罗马III诊断标准^[10]; (2)首次接受生物反馈治疗; (3)年龄 ≥ 18 周岁; (4)能有效沟通, 有基本的读写能力。排除标准: (1)有胃肠道器质性病变者; (2)合并其他严重的慢性躯体疾病者; (3)有精神病史或意识障碍者; (4)不愿或未签署知情同意书者。共133例患者入选, 其中7例(5.3%)未完成疗程, 最终126例患者完成本研究, 实验组64例, 对照组62例。实验组年龄21-77岁(50.98岁 \pm 12.63岁), 身高

1.50-1.84 m(1.67 m±0.08 m), 体质量45-90 kg (62.81 kg±9.97 kg); 对照组年龄25-75岁(49.65岁±11.13岁), 身高1.52-1.79 m(1.66 m±0.07 m), 体质量45-95 kg(62.73 kg±9.49 kg). 两组年龄、身高、体质量比较, 差异无统计学意义($t=0.630、0.829、0.050$, 均 $P>0.05$), 性别、文化程度、婚姻状况等其他一般资料, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 干预: 实验组在进行BFT的同时给予CES, 对照组仅接受单纯的BFT. 两组患者均完成3个疗程治疗, 5次/wk, 每次30 min, 10次为一个疗程. (1)BFT: 两组患者均使用由南京伟思公司生产的MyoTracPro生物反馈治疗仪进行生物反馈治疗. 治疗前, 由经过统一培训的盆底治疗中心的治疗师向患者解释BFT治疗的机制和目的, 进行肛门收缩及放松教育. 治疗时, 嘱患者采取侧卧位, 将润滑后的电极插入患者的肛门内, 连接治疗仪与电脑. 首先进入触发电刺激治疗阶段, 这一过程持续10 min. 再根据上一个步骤中的盆底肌电图, 进行凯格尔(Kegel)模板训练, 此过程持续15 min. 最后选择一种多媒体放松模板进行放松训练, 时间为5 min; (2)CES: 实验组同时加用由美国EPI公司生产的Alpha-Stim SCS, 此治疗仪可产生频率为0.5 Hz, 电流强度10-500 μ A的刺激. 治疗前, 清洁耳垂皮肤, 再将滴加了导电溶液的耳夹电极夹在患者的耳垂上, 随后调整电流直到患者感到轻微的刺痛感和(或)头晕感, 此时将电流调整至所报告感觉阈之下. 每次刺激持续30 min.

1.2.2 评价指标: 临床症状及疗效: 参照FC的罗马III诊断标准^[10], 采用4级评定法, 分别对以下症状进行积分: (1)排便困难: 无排便困难计0分; 稍困难计1分; 较困难计2分; 困难且需手助排便计3分; (2)粪便性状: 按照大便性状图谱Bristol分型: 1型大便为坚果状硬球; 2型为成块但呈腊肠状; 3型为腊肠状, 表面有裂缝; 4型为表面光滑, 柔软似腊肠; 5型为软团状; 6型为糊状便; 7型为水样便. 其中1型计3分; 2型计2分; 3型计1分; 4-7型计0分; (3)排便次数: 对1-2 d/次、3 d/次、4-5 d/次、>5 d/次分别计0分、1分、2分、3分; (4)排便不尽感: 无症状计0分; 偶尔有计1分; 时有计2分; 经常有计3分; (5)腹胀: 无症状计0分; 偶尔有计1分; 时有计2分; 经常有计3分. 得分越高提示症状越重, 评估分别

表 1 两组患者一般情况比较 (n)

项目	实验组	对照组	t/χ^2 值	P 值
n	64	62		
性别			0.614	0.466
男	26	21		
女	38	41		
文化程度			7.802	0.098
小学及以下	5	3		
初中	12	22		
高中/职高/中专	19	22		
大专	19	9		
本科及以上	9	6		
婚姻状况			1.037	0.821
未婚	4	3		
已婚	51	48		
离异	5	8		
丧偶	4	3		
月收入(元)			3.606	0.314
<3000	3	8		
3000-5000	19	21		
5001-10000	25	18		
>10000	17	15		
医疗费用			2.325	0.157
医保	51	42		
自费	13	20		
家庭所在地			2.432	0.304
天津市	30	37		
天津郊县	23	15		
外地	11	10		
饮食状况			1.159	0.901
偏油腻	27	23		
偏甜	12	10		
偏辛辣	14	17		
偏清淡	5	4		
其他	6	8		
便秘病史(年)			4.426	0.371
<1	9	7		
1-4	20	23		
5-10	18	10		
11-20	14	15		
>20	3	7		

■ 相关报道

大量研究表明经颅微电流刺激疗法对于焦虑、抑郁等心理问题疗效显著, 而功能性便秘患者焦虑、抑郁症状明显. 临床研究证明生物反馈能有效治疗功能性便秘, 但患者的心理状态影响其治疗效果. 近年来, 可见中药、针灸等与生物反馈联合治疗功能性便秘的报道, 但对于生物反馈联合经颅微电流刺激疗法鲜有报道.

在治疗前及治疗后完成. 疗效评估标准: 临床治愈: 症状消失, 总分为0; 显效: 症状明显改善, 总分较治疗前降低 $\geq 2/3$; 有效: 症状好转, 总分较治疗前降低 $\geq 1/2$; 无效: 症状无改善, 总分无降低或降低 $<1/2$. 总有效率 = [(治愈例数+显效例数+有效例数)/总体样本量] $\times 100\%$.

生活质量: 简明健康调查问卷(the Short Form-36 Health Survey, SF-36)由美国波士顿

应用要点

本研究采用经颅微电流刺激联合生物反馈疗法治疗功能性便秘患者, 通过改善异常脑电波以减轻患者焦虑、抑郁的水平, 从而改善其临床症状及生活质量。此外, 这两种疗法均具有非侵入性、简单易行的特点, 且安全有效, 因此, 具有一定的临床应用价值。

表 2 两组干预前临床症状的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)	对照组(n = 62)	t值	P值
总分	9.02 ± 1.88	9.18 ± 2.00	-0.468	0.640
排便困难	2.11 ± 0.89	2.11 ± 0.94	-0.022	0.983
粪便性状	1.34 ± 0.82	1.60 ± 0.91	-1.636	0.104
排便次数	1.80 ± 0.88	1.97 ± 0.92	-1.066	0.288
排便不尽感	2.22 ± 0.88	2.06 ± 0.83	1.012	0.313
腹胀	1.55 ± 0.89	1.44 ± 0.88	0.706	0.481

表 3 两组干预后临床症状的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)		对照组(n = 62)		F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
	干预前	干预后	干预前	干预后			
总分	9.02 ± 1.88	3.44 ± 1.90	9.18 ± 2.00	4.56 ± 2.07	1416.474 ^d	12.707 ^b	3.995 ^a
排便困难	2.11 ± 0.89	0.81 ± 0.77	2.11 ± 0.94	1.11 ± 0.79	288.700 ^d	4.823 ^a	1.246
粪便性状	1.34 ± 0.82	0.81 ± 0.75	1.60 ± 0.91	0.79 ± 0.73	117.216 ^d	4.961 ^a	0.791
排便次数	1.80 ± 0.88	0.47 ± 0.62	1.97 ± 0.92	0.98 ± 0.78	311.113 ^d	6.898 ^a	7.197 ^b
排便不尽感	2.22 ± 0.88	0.95 ± 0.79	2.06 ± 0.83	1.15 ± 0.74	269.872 ^d	6.778 ^a	0.022
腹胀	1.55 ± 0.89	0.39 ± 0.58	1.44 ± 0.88	0.53 ± 0.67	165.866 ^d	2.504	0.019

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 实验组; ^dP<0.01 vs 干预前。

健康研究所研制, 是目前全球应用最广的生活质量测评工具。本研究采用李鲁等^[11]研制的中文版, 具有良好的信度、效度和反应度。该量表包含36个条目, 包括生理功能(physical functioning, PF)、生理职能(physical role functioning, RP)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health perceptions, GH)、情感职能(emotional role functioning, RE)、社会功能(social role functioning, SF)、活力(vitality, VT)和精神健康(mental health, MH)8个维度。各维度得分和生理/心理健康总分均在0-100分, 得分越高表示健康状态越好, 生活质量越高。

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件对所得结果统计。计量资料采用mean±SD描述, 计数资料采用频数描述。一般资料中年龄、身高、体质量采用独立样本t检验进行比较; 性别、文化程度等的比较采用χ²检验。干预前后的临床症状及生活质量的得分采用重复测量方差分析进行比较。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前两组临床症状的比较 干预前, 两组患者排便困难、粪便性状、排便次数、排便

不尽感、腹胀方面的积分及总分比较, 差异无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性(表2)。

2.2 两组干预前后临床症状及疗效的比较 重复测量方差分析结果显示, 实验组和对照组的临床症状总积分, 不同的干预方法存在组间差异(P<0.01), 干预前后的差异有统计学意义(P<0.01), 干预前后与干预方法存在交互作用(P<0.05); 两组的排便困难、粪便性状、排便次数、排便不尽感及腹胀的得分, 干预前后的差异均有统计学意义(均P<0.01), 不同的干预方法排便困难、粪便性状、排便次数及排便不尽感的得分差异均具有统计学意义(P<0.05), 排便困难及排便不尽感的得分干预前后与干预方法存在交互作用(P<0.05)(表3)。干预后, 实验组治愈4例, 显效24例, 有效27例, 无效9例; 对照组治愈3例, 显效9例, 有效34例, 无效16例; χ²检验结果显示, 治疗组总有效率(43.65%)高于对照组(36.51%)(P<0.05)。

2.3 干预前两组SF-36得分的比较 干预前, 两组患者在GH、PF、RP、RE、SF、BP、VT及MH方面的得分差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表4)。

2.4 两组干预前后SF-36得分的比较 重复测量方差分析结果显示, 实验组和对照组的GH、

表 4 干预前两组SF-36得分的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)	对照组(n = 62)	t值	P值
GH	51.73 ± 19.22	52.82 ± 17.98	-0.328	0.743
PF	82.58 ± 16.69	79.27 ± 19.41	1.025	0.307
RP	56.25 ± 35.63	57.26 ± 38.25	-0.153	0.879
RE	52.08 ± 37.50	53.23 ± 37.92	-0.170	0.865
SF	72.46 ± 26.09	72.18 ± 24.94	0.062	0.950
BP	73.03 ± 16.26	72.13 ± 17.03	0.304	0.761
VT	59.91 ± 21.86	60.19 ± 23.53	-0.071	0.943
MH	57.56 ± 18.76	57.74 ± 20.75	-0.051	0.959

GH: 总体健康; PF: 生理功能; RP: 生理职能; RE: 情感职能; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; VT: 活力; MH: 精神健康。

表 5 两组干预前后SF-36得分的比较 (mean ± SD, 分)

项目	实验组(n = 64)		对照组(n = 62)		F _{时间}	F _{组间}	F _{交互}
	干预前	干预后	干预前	干预后			
GH	51.73 ± 19.22	70.84 ± 14.28	52.82 ± 17.98	59.40 ± 14.93	78.763 ^d	18.733 ^b	3.942 ^a
PF	82.58 ± 16.69	88.98 ± 10.62	79.27 ± 19.41	80.81 ± 13.43	10.722 ^d	4.042 ^a	5.455 ^a
RP	56.25 ± 35.63	62.50 ± 25.97	57.26 ± 38.25	60.81 ± 25.82	3.108	0.236	0.005
RE	52.08 ± 37.50	78.13 ± 28.00	53.23 ± 37.92	55.91 ± 32.38	20.792 ^d	13.738 ^b	4.086 ^a
SF	72.46 ± 26.09	75.39 ± 18.36	72.18 ± 24.94	75.81 ± 15.50	3.809	0.043	0.000
BP	73.03 ± 16.26	87.88 ± 9.93	72.13 ± 17.03	79.61 ± 11.51	109.466 ^d	11.894 ^b	4.125 ^a
VT	59.91 ± 21.86	80.31 ± 11.23	60.19 ± 23.53	68.06 ± 16.73	80.496 ^d	15.819 ^b	4.019 ^a
MH	57.56 ± 18.76	73.94 ± 10.03	57.74 ± 20.75	63.00 ± 15.67	73.332 ^d	19.366 ^b	3.945 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 实验组; ^cP<0.01 vs 干预前。GH: 总体健康; PF: 生理功能; RP: 生理职能; RE: 情感职能; SF: 社会功能; BP: 躯体疼痛; VT: 活力; MH: 精神健康。

PF、RE、BP、VT及MH方面得分, 不同的干预方法差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 干预前后差异显著(均 $P<0.01$), 干预前后与干预方法存在交互作用(均 $P<0.05$); 两组在RP、SF方面得分差异无统计学意义($P>0.05$)(表5)。

3 讨论

FC是一种常见的慢性功能性疾病, 通常是由于直肠肛门感觉异常或在排便时肛门外括约肌及耻骨直肠肌的反常收缩引起的排便障碍, 主要表现为排便费力、便后不尽感及手助排便等^[12]。BFT作为一种无创的非药物治疗, 具有无不良反应、可重复使用的特点, 被作为临床治疗FC的首选方法^[13]。本研究中, 两组患者在干预后的排便困难、粪便性状、排便次数、排便不尽感及腹胀的症状均得到了改善, 说明BFT能缓解患者的便秘症状, 这与国内外一些研究^[14-16]结果一致。但干预后腹胀症状的减轻

在两组间并无差异, 可能与本研究中患者多为中老年人, 运动量少, 胃肠道蠕动较慢有关。因此, 应建议患者适当增加运动量, 以增加排便刺激, 从而减缓腹胀症状。干预后, 实验组便秘症状的总得分及排便次数的改善明显优于对照组, 且实验组的总体有效率高于对照组, 说明CES联合BFT治疗FC的效果优于单纯BFT治疗, CES联合BFT不仅能增加FC患者的排便次数, 而且能缓解患者的总体便秘症状。这可能是由于便秘是精神心理障碍的一个躯体化症状^[17], 而CES疗法不仅可以通过增加 α 活性、减少 δ 活动以及降低 β 放射性来增加放松感、减少疲劳感^[9], 还能通过调节大脑神经递质, 促进5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的分泌、降低应激激素的分泌^[18], 以缓解患者焦虑、抑郁的心理, 从而改善患者便秘的症状。本研究结果还显示, CES联合BFT对FC患者在排便困

■名词解释

生物反馈疗法: 通过仪器记录或放大人体通常觉察不到的生理心理活动, 以视觉、听觉或语言的形式反馈给患者, 是一种基于学习过程的技术; 经颅微电流刺激疗法: 用产生的交替的脉冲微电流($<1000 \mu A$)通过放置在耳垂上的电极刺激大脑, 是一种主要用于治疗焦虑、抑郁、失眠等精神疾病的非侵入性的物理治疗技术。

■ 同行评价

本文研究经颅微电流刺激联合生物反馈疗法对功能性便秘患者的影响,发现联合治疗可明显改善便秘患者的临床症状,提高其生活质量,具有一定的临床应用价值。

难、粪便性状、排便不尽感及腹胀方面的改善效果不显著。这一结果可能与大便干硬有关, Shim等^[5]对102例便秘患者的研究发现,大便干结是预测BFT治疗后排便症状改善的重要因子。本研究中大多数患者偏爱油腻、辛辣的食物,不良的饮食习惯会引起大便干硬,从而导致排便困难,延长大便在结肠的时间,导致不完全排便,而不完全排便又会引起腹胀。因此,建议在CES联合BFT治疗FC的过程中,应建议患者调整不当的饮食习惯,多进食富含粗纤维的食物,以增加胃肠道的蠕动减缓便秘的症状。

伴随着生物-心理-社会医学模式的发展,患者的生活质量与健康状况作为一项重要的治疗目标和评价指标逐渐受到人们的广泛关注。FC患者的生活质量与临床症状及心理状态密切相关^[19]。生活质量的下降,会导致FC患者焦虑、抑郁等不良情绪,从而加重患者的便秘症状;FC患者的便秘症状,干扰正常的生活规律,可逐渐引起焦虑、抑郁等心理,导致生活质量的下降。因此,对于FC患者的治疗,不仅要关注其临床症状的变化,还应注意其心理及生活质量的状况。

李苗苗等^[20]对70例慢性便秘的研究结果显示,慢性便秘患者的生活质量低于健康人群。这可能是因FC患者普遍存在明显的焦虑、抑郁等心理障碍^[21],导致心理健康水平下降,进而影响到患者的生活质量。本研究结果显示,干预后实验组在GH、PF、RE、BP、VT及MH方面的得分明显高于对照组,说明CES联合BFT治疗FC能改善患者的生活质量,且效果要优于单纯的BFT。Ding等^[22]用SF-36调查了21例接受生物反馈训练的FC患者,结果发现,在生物反馈训练后FC患者GH、PF、RE、BP及VT各领域明显得到了提高,这与本研究的结果基本一致。但本研究中FC患者的MH方面在干预后也得到了提高,可能是因为CES疗法可以诱使情绪平稳的 α 脑电波^[23],改善患者不良的情绪,从而提高MH水平,最终使患者的生活质量得以改善。

总之, BFT作为一种安全、有效的治疗FC的首选方法,与CES联合使用,较单纯BFT优势明显,在改善患者便秘症状的同时,可进一步改善患者的心理状态,提高患者生活质量。另外, CES和BFT均为非侵入性的治疗方法,简单易行、安全有效,具有一定的临床应用价值。

4 参考文献

- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
- Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]
- 王少萍, 刘欢欢, 许晨耘. EMG肌电生物反馈训练系统治疗功能性便秘患者的远期疗效及护理对策. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2804-2808
- 曾莉蓉. 耳穴贴压对功能性便秘患者抑郁焦虑以及生活质量的影响. *中国煤炭工业医学杂志* 2014; 17: 1706-1708
- Shim LS, Jones M, Prott GM, Morris LI, Kellow JE, Malcolm A. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1245-1251 [PMID: 21470257 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04653x]
- Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: how to perform biofeedback for constipation and fecal incontinence. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 532-537 [PMID: 24199015 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.532]
- Rao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 159-166 [PMID: 21382587 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.01.004]
- Qiao J, Weng S, Wang P, Long J, Wang Z. Normalization of Intrinsic Neural Circuits Governing Tourette's Syndrome Using Cranial Electrotherapy Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62: 1272-1280 [PMID: 25546850 DOI: 10.1109/TBME.2014.2385151]
- Kirsch DL, Nichols F. Cranial electrotherapy stimulation for treatment of anxiety, depression, and insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36: 169-176 [PMID: 23538086 DOI: 10.1016/j.psc.2013.01.006]
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
- 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试. *中华预防医学杂志* 2002; 36: 109-113
- 穆云, 王顺和, 姚健, 王玉, 刘纪锋, 牛苏剑. 生物反馈治疗功能性排便障碍型便秘41例临床疗效观察. *结直肠肛门外科* 2014; 20: 10-13
- Yao YB, Cao YQ, Guo XT, Yi J, Liang HT, Wang C, Lu JG. Biofeedback therapy combined with traditional chinese medicine prescription improves the symptoms, surface myoelectricity, and anal canal pressure of the patients with spleen deficiency constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 830714 [PMID: 23983805 DOI: 10.1155/2013/830714]
- Ahadi T, Madjlesi F, Mahjoubi B, Mirzaei R, Forogh B, Daliri SS, Derakhshandeh SM, Behbahani RB, Raissi GR. The effect of biofeedback therapy on dyssynergic constipation in patients with or without Irritable Bowel Syndrome. *J Res*

- 15 马春耕, 吴桂娟, 贾如, 解伟华, 乔莎, 方笑丽, 刘洋. 生物反馈治疗功能性便秘108例. 中医药临床杂志 2014; 26: 269-270
- 16 朱芬芬, 林征, 林琳, 王美峰, 周丽荣. 生物反馈训练对功能性便秘患者临床症状、心理状况和生活质量的影响. 中华内科杂志 2010; 49: 591-594
- 17 赵勋, 谭至柔. 成年人慢性便秘流行病学的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 939-944
- 18 杨桂玲, 段文艳, 王嵩川. 安思定脑部治疗仪联合心理干预治疗产褥期抑郁症的疗效. 中国妇幼保健 2013; 28: 5401-5402
- 19 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍, 柯美云, 方秀才, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查—多中心临床调查. 中国实用内科杂志 2009; 29: 237-239
- 20 李苗苗, 叶必星, 汤玉蓉, 王美峰, 田园, 张红杰, 李学良, 林琳. 慢性便秘患者生物反馈疗法的疗效预测因素分析. 中华内科杂志 2014; 53: 40-43
- 21 宋虎, 彭俊生, 杨祖立, 向军, 吴晓滨, 王华摄, 廖艺. 中国人群功能性便秘患者心理健康状况的Meta分析. 中国全科医学 2011; 14: 2930-2936
- 22 Ding M, Lin Z, Lin L, Zhang H, Wang M. The effect of biofeedback training on patients with functional constipation. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 85-92 [PMID: 22472667 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31824e2d63]
- 23 杨启辉, 吴效明. 经颅微电流刺激仪的设计及其对 α 脑电波作用的研究. 医疗卫生装备 2011; 32: 12-13

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清

■背景资料

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)时即已出现胰岛分泌功能的受损, 糖尿病患者胰岛功能减退者骨密度亦明显降低, 从而易患骨质疏松.

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清, 萍乡市人民医院内分泌科 江西省萍乡市 337055

谢勇丽, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、骨质疏松症研究.
 作者贡献分布: 谢勇丽设计本课题; 谢勇丽、肖冬梅、张雅薇、袁拓萍及苏晓清负责研究过程; 谢勇丽与肖冬梅负责分析数据并撰写论文.

通讯作者: 谢勇丽, 主治医师, 337055, 江西省萍乡市安源区广场路128号, 萍乡市人民医院内分泌科.

xieyonglibmb@126.com

电话: 0799-6881795

收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-30

接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes

Yong-Li Xie, Dong-Mei Xiao, Ya-Wei Zhang, Tuo-Ping Yuan, Xiao-Qing Su

Yong-Li Xie, Dong-Mei Xiao, Ya-Wei Zhang, Tuo-Ping Yuan, Xiao-Qing Su, Department of Endocrinology, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yong-Li Xie, Attending Physician, Department of Endocrinology, Pingxiang People's Hospital, 128 Guangchang Road, Anyuan District, Pingxiang 337055, Jiangxi Province, China. xieyonglibmb@126.com
 Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-30
 Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

METHODS: In first-degree relatives of T2DM patients, 30 cases with normal glucose tolerance

(NGT) [NGT (+) group] and 30 cases with impaired glucose tolerance (IGT) [IGT (+) group] were included in the study. Thirty healthy controls without family history of T2DM [NGT (-) group] were also included. Electrochemical luminescence immunoassay was used to test fasting insulin level and insulin level at 2 h after oral administration of 75 g anhydrous glucose powder. Lumbar spine and left femur bone mineral density was determined by X-ray absorptiometry.

RESULTS: The homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function (HOMA-beta) was significantly lower in the NGT (-) group than in the NGT (+) group and IGT (+) group, but showed no statistical difference between the NGT (+) group and IGT (+) group. Compared with the IGT (+) group and NGT (+) group, bone density of L2 to L4 (L2-L4), the femoral neck and femoral trochanter was significantly different in the NGT (-) group, although there was no statistical difference between NGT (+) group and NGT (-) group.

CONCLUSION: All T2DM first-degree relatives, regardless of whether they have NGT or IGT, have decreased islet function, and T2DM first-degree relatives with IGT have decreased bone mineral density in the lumbar spine and femoral both.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; First-degree relatives; Islet function; Bone mineral density

Xie YL, Xiao DM, Zhang YW, Yuan TP, Su XQ.

■同行评议者

高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

Relationship between islet function and bone mineral density in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2996-3000 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2996>

[com/1009-3079/23/2996.asp](http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2996) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2996>

■ 相关报道

T2DM患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分NGT时即已出现胰岛素分泌功能的受损。

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者一级亲属中糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系。

方法: 选择已确诊的T2DM患者一级亲属中NGT者30例[NGT(+)]、IGT者30例[IGT(+)]、无糖尿病家族史的健康对照组30例[NGT(-)]。采用电化学发光免疫分析法测定3组空腹胰岛素含量和口服75 g无水葡萄糖粉后2 h胰岛素含量, 另采用双能X线骨密度仪测定3组人群的腰椎和左股骨颈、股骨粗隆的骨密度。

结果: (1)胰岛β细胞分泌指数HOMA-β: IGT(+)]组(2.42 ± 0.65)、NGT(+)]组(2.54 ± 0.59)、NGT(-)]组(3.96 ± 0.81), NGT(-)]组分别与IGT(+)]组和NGT(+)]组相比, 在胰岛β细胞分泌功能的测量上差异有统计学意义($P < 0.05$); (2)IGT(+)]组和NGT(+)]组在骨密度测量上分别与NGT(-)]组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其他各组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: T2DM患者的一级亲属不管处于NGT阶段还是IGT阶段均已出现胰岛功能的下降; 其一级亲属中IGT者, 在胰岛分泌功能下降的同时, 骨密度也随之下降。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 2型糖尿病; 一级亲属; 胰岛功能; 骨密度

核心提示: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属不管处于糖耐量正常(normal glucose tolerance)阶段还是糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)阶段均已出现胰岛功能的下降; 其一级亲属中IGT者, 在胰岛分泌功能下降的同时, 骨密度也随之下降。

谢勇丽, 肖冬梅, 张雅薇, 袁拓萍, 苏晓清. 2型糖尿病患者一级亲属胰岛功能与骨密度的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23(18): 2996-3000 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2996.asp>

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的一级亲属是高危糖尿病人群, 大部分糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)时即已出现胰岛素分泌功能的受损^[1-3], 主要与其基因易感性及其家庭生活方式相关^[4-8]. 糖尿病患者胰岛功能减退者骨密度亦明显降低, 从而易患骨质疏松^[9]. T2DM非糖尿病一级亲属胰岛功能出现受损, 若进一步发展为T2DM可导致骨密度下降^[10-13]. 本研究旨在通过测定T2DM患者一级亲属的胰岛功能及其骨密度, 并评估两者之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 我们系统的收集了年龄15-60岁, 既往无糖尿病的受试者, 通过对其家族史的询问及行75 g无水葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)后的结果分为: 无糖尿病家族史的正常对照组[NGT(-)]30例, 其中男17例, 女13例; 已确诊的T2DM患者一级亲属糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)[IGT(+)]30例, 其中男15例, 女15例, NGT(+)]30例(男16例, 女14例). 所有入选对象均排除肝、肾、心血管疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、肾小管酸中毒等其他影响骨代谢的疾病, 未使用过激素、维生素D、钙剂等影响骨密度的药物及任何影响胰岛素分泌的药物。

1.2 方法

1.2.1 指标测量: 对所有入选对象均进行腰围、腹围、身高、体质量、体质量指数、血脂(甘油三酯、低密度脂蛋白)进行测量。

1.2.2 OGTT试验及胰岛素水平测定: 用全自动生化仪氧化酶葡萄糖法测定血糖, 电化学发光免疫分析法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)和口服75 g无水葡萄糖后2 h的胰岛素(2 h fasting insulin, 2 h Ins)(试剂盒购自北京原子高科核技术应用公司). Ins批内变异系数 $< 10\%$, 批间变异系数 $< 15\%$ 。

1.2.3 胰岛功能评价: 胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment-pancreatic beta-cell function, HOMA-beta) = $FIns (Mu/L) \times$

应用要点

本研究主要通过探讨T2DM患者一级亲属中NGT和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系, 为临床有效防治糖尿病及骨质疏松的发生提供新的思路及理论依据。

表 1 3组基线值的比较 (mean ± SD)

分组	性别(n)		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	绝经比例	腰围(cm)	血脂(mmol/L)	
	男	女					TG	LDL-C
IGT(+)组	15	15	35.8 ± 8.6	24.7 ± 1.3	5/15	89.6 ± 6.1	1.89 ± 0.14	1.12 ± 0.13
NGT(+)组	16	14	36.7 ± 5.7	23.5 ± 0.9	4/14	85.4 ± 5.2	1.71 ± 0.21	1.23 ± 0.21
NGT(-)组	17	13	35.6 ± 7.1	22.4 ± 0.8	4/13	84.7 ± 8.1	1.78 ± 0.18	1.26 ± 0.18

IGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量减低一级亲属组; NGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属组; NGT(-)组: 健康对照组。
BMI: 体质质量指数; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

表 2 3组临床资料及数据比较 (mean ± SD)

分组	n (男/女)	年龄(岁)	骨密度(g/cm ²)			FPG(mmol/L)	FIns(μU/mL)	HOMA-β	HOMA-IR
			L2-L4	Neck	Troch				
IGT(+)组	30(15/15)	35.8 ±	0.88 ±	0.73 ±	0.61 ±	5.77 ±	27.58 ±	2.42 ±	0.71 ±
		8.6	0.12	0.13	0.13	0.36	0.31	0.65	0.55
NGT(+)组	30(16/14)	36.7 ±	0.93 ±	0.89 ±	0.69 ±	5.62 ±	26.95 ±	2.54 ±	0.67 ±
		5.7	0.13	0.12	0.14	0.35	0.33	0.59	0.57
NGT(-)组	30(17/13)	35.6 ±	1.02 ±	0.96 ±	0.75 ±	4.65 ±	22.76 ±	3.96 ±	0.47 ±
		7.1	0.12 ^{ac}	0.11 ^{ac}	0.12 ^{ac}	0.37	0.35	0.81 ^{ac}	0.57

^a*P* < 0.05 vs IGT(+)组; ^c*P* < 0.05 vs NGT(+)组。IGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量减低一级亲属组; NGT(+)组: 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属组; NGT(-)组: 健康对照组。L2-L4: 腰2-腰4椎体; Neck: 股骨颈; Troch: 股骨粗隆; FPG: 空腹血糖; FIns: 空腹胰岛素; HOMA-β: 胰岛β细胞功能指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

20/FPG(mmol/L)-3.5], 反映胰岛β细胞的分泌功能; 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数(HOMA-IR) = FIns(Mu/L) × FPG(mmol/L)/22.5^[14]。

1.2.4 骨密度测定: 采用美国Norland双能X线骨密度仪(dual energy X ray absorptiometry, DEXA)测量腰椎及左股骨骨密度。进行L2-L4和近端股骨(包括Ward'S三角、股骨颈和股骨粗隆)骨密度的测定, 以测得部位骨密度低于骨峰值均值2.5个标准差(SD)诊断为骨质疏松; 介于骨峰值均值1.0-2.5个标准差(SD)诊断为骨量减少^[15]。

统计学处理 数据处理采用SPSS13.0软件。所有统计推断均采用双侧检验, 具有统计意义的检验水准定位0.05。当数据满足参数方法条件时, 采用参数方法; 当数据不满足参数方法条件时, 可采用数据转换使其满足条件, 若仍不满足, 可考虑采用基于秩次的非参数方法。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

(1)3组间年龄、性别、绝经后妇女比例、体质

量指数、腰围、腹围、血脂比较, 差异无统计学意义(表1); (2)NGT(-)组分别与NGT(+)组及IGT(+)组相比, HOMA-β差异有统计学意义, 余组间相比差异无统计学意义(表2); (3)IGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义(表2); NGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义(表2); IGT(+)组与NGT(+)组相比, 以上指标差异无统计学意义(表2)。

3 讨论

许多研究^[16-18]证实, 糖尿病患者的骨折以及骨质疏松概率明显高于非糖尿病患者。众所周知, 1型糖尿病患者骨量减少和骨质疏松的患病率高达48%-72%。绝经前1型糖尿病女性患者的骨折发生率也较年龄校正对照组人群明显增高^[19-22]。T2DM和骨质疏松症在全球范围呈增长趋势, 严重危害患者身体健康并增加国家医疗负担。有研究^[2,7,8]表明, 在T2DM患者中, 血糖控制较差者骨折风险较非糖尿病患者及血糖控制良好者增高47%-62%。其股骨颈、脊柱骨

折的风险较正常人群分别增加2.1倍和3.1倍^[23-25]。Meta分析结果提示, 不论1型糖尿病还是T2DM患者其髌部骨折风险较正常人明显升高^[26-29]。随着T2DM的进展及胰岛素分泌不足, 可干扰骨形成和骨吸收的代谢平衡, 引起骨密度水平下降, 因此T2DM患者也较正常人易发生骨质疏松^[30,31]。糖尿病对骨代谢的影响主要表现为骨吸收增加, 骨形成减少与缓慢, 使骨矿物质含量减少, 其主要发病机制是高血糖时葡萄糖从尿液排出, 渗透性利尿作用将大量钙、镁、磷离子排出体外, 低钙低磷刺激甲状旁腺激素的分泌, 使溶骨作用增强^[32-35]。此外, 糖基化产物的增多、胰岛素样生长因子的减少、糖尿病性微血管病变等也易导致骨质疏松^[10]。

T2DM患者是骨质疏松症的高危人群, 而T2DM患者的一级亲属又是糖尿病的高危人群。本研究通过对T2DM患者的非糖尿病一级亲属进行临床研究, 发现此类人群中IGT者胰岛分泌功能下降的同时亦伴随骨密度的下降。然而, 有学者发现糖尿病早期骨密度高于正常, 后期骨密度减低。推测早期与胰岛功能代偿、高胰岛素血症、成骨细胞活性增加有关; 后期因胰岛功能失代偿, 胰岛素水平下降, 成骨细胞活性减弱相关, 故提出高胰岛素血症可能在某种程度上可以对避免骨丢失起保护作用^[11]。尽管T2DM患者早期骨密度可高于正常, 但骨折的风险高于正常人, 因此对该类患者要早期进行骨折风险评估和防治。Cnop等^[12]的研究表明有T2DM家族史的NGT者即已存在IR, 而胰岛β细胞功能的下降则导致了IGT的出现。关于胰岛功能与骨代谢的关系, 有待从更加严谨的临床设计、更大的样本量及细胞、分子水平方面进一步研究。本研究主要通过探讨T2DM患者一级亲属中NGT和IGT人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系, 为临床上预防和治疗糖尿病导致的骨质疏松提供一定的科学依据。

研究结果表明, NGT(-)组分别与NGT(+)组及IGT(+)组相比, HOMA-β差异有统计学意义; IGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义; NGT(+)组与NGT(-)组相比, L2-L4、股骨颈、股骨粗隆的骨密度差异均有统计学意义。研究结果表明, T2DM患者胰岛细胞功能明显减弱, 骨质疏松几率显著增加。

该研究为临床有效防治糖尿病及骨质疏松的发生提供新的思路及理论依据。临床上可对T2DM的非糖尿病一级亲属人群早期进行生活方式或药物的干预, 减少或延缓糖尿病及骨质疏松的发生、发展, 提高个人生活质量, 减轻社会经济负担。

4 参考文献

- 1 邓德耀, 张瑛, 李德璇. 2型糖尿病患者糖耐量正常的一级亲属脂代谢与胰岛β细胞功能的变化. 昆明医学院学报 2009; 30: 139-141
- 2 Sonne MP, Højbjerg L, Alibegovic AA, Vaag A, Stallknecht B, Dela F. Impaired endothelial function and insulin action in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 93-101 [PMID: 19059536 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.08.011]
- 3 韩宝玲, 张扬, 张凤萍. 2型糖尿病患者骨质疏松的临床探讨. 中国实用内科杂志 2001; 21: 214-215
- 4 谢勇丽, 赖晓阳, 沈云峰, 郑国红, 刘泽林. 2型糖尿病患者糖耐量正常一级亲属胰岛素第一时相分泌的变化. 中国糖尿病杂志 2007; 15: 660-662
- 5 韩佳琳, 朱娅梅, 栾健, 郭丽娜, 董砚虎. 青岛城区居民2型糖尿病患者一级亲属不同糖耐量人群的糖和脂肪代谢状况. 中国糖尿病杂志 2008; 16: 735-737
- 6 邓小戈, 廖二元, 周智广, 王平芳, 伍汉文, 赵楚生. 小剂量雌激素替代疗法治疗绝经后骨质疏松症. 湖南医学 2001; 18: 245-247
- 7 Stadler M, Pacini G, Petrie J, Luger A, Anderwald C. Beta cell (dys)function in non-diabetic offspring of diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52: 2435-2444 [PMID: 19756484 DOI: 10.1007/s00125-009-1520-7]
- 8 Emerson P, Van Haeften TW, Pimenta W, Plummer E, Woerle HJ, Mitakou A, Szoke E, Gerich J, Meyer C. Different pathophysiology of impaired glucose tolerance in first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 602-607 [PMID: 19375581 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.12.004]
- 9 冯玉欣, 逢力男. 糖尿病与骨质疏松的研究进展. 国外医学: 内分泌学分册 1999; 19: 37-38
- 10 李晓宇, 冯正平. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展. 中国骨质疏松杂志 2014; 20: 580-583
- 11 李莉, 刘英敏. 2型糖尿病患者骨密度改变的初探. 中华内分泌代谢杂志 1999; 15: 26-29
- 12 Cnop M, Vidal J, Hull RL, Utzschneider KM, Carr DB, Schraw T, Scherer PE, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 677-682 [PMID: 17327340 DOI: 10.2337/dc06-1834]
- 13 Katsuda Y, Ohta T, Miyajima K, Kemmochi Y, Sasase T, Tong B, Shinohara M, Yamada T. Diabetic complications in obese type 2 diabetic rat models. *Exp Anim* 2014; 63: 121-132 [PMID: 24770637 DOI: 10.1538/expanim.63.121]
- 14 Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6569-6591 [PMID: 24747593 DOI: 10.3390/ijms15046569]
- 15 Hamann C, Picke AK, Campbell GM, Balyura M, Rauner M, Bernhardt R, Huber G, Morlock

同行评价

本文探讨了T2DM患者一级亲属中NGT和IGT人群的胰岛β细胞分泌功能与骨密度的关系。T2DM患者一级亲属也是糖尿病高危人群, 在研究中比较容易忽视的人群, 具有一定的创新性和科学意义。

- MM, Günther KP, Bornstein SR, Glüer CC, Ludwig B, Hofbauer LC. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology* 2014; 155: 1197-1206 [PMID: 24467747 DOI: 10.1210/en.2013-1960]
- 16 Ju MK, Jeong JH, Lee JI, Kim YS, Kim MS. Proliferation and functional assessment of pseudo-islets with the use of pancreatic endocrine cells. *Transplant Proc* 2013; 45: 1885-1888 [PMID: 23769063 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.12.029]
- 17 Oh BJ, Oh SH, Jin SM, Suh S, Bae JC, Park CG, Lee MS, Lee MK, Kim JH, Kim KW. Co-transplantation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells improves revascularization and organization in islet grafts. *Am J Transplant* 2013; 13: 1429-1440 [PMID: 23601171 DOI: 10.1111/ajt.12222]
- 18 Kim KS, Oh da H, Kim JY, Lee BG, You JS, Chang KJ, Chung HJ, Yoo MC, Yang HI, Kang JH, Hwang YC, Ahn KJ, Chung HY, Jeong IK. Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes. *Exp Mol Med* 2012; 44: 665-673 [PMID: 23114424 DOI: 10.3858/em.2012.44.11.075]
- 19 Xie H, Chang C, Jiang J, Li Q, Qi H, Deng C, Li F. [Feasibility of bone marrow mesenchymal stem cells differentiation in diabetic pancreatic microenvironment]. *Zhongguo XiuFu Chongjian Waike Zazhi* 2011; 25: 597-601 [PMID: 21675121]
- 20 Petrelli A, Maestroni A, Fadini GP, Belloni D, Venturini M, Albiero M, Kleffel S, Mfarrej BG, Maschio AD, Maffi P, Avogaro A, Ferrero E, Zerbini G, Secchi A, Fiorina P. Improved function of circulating angiogenic cells is evident in type 1 diabetic islet-transplanted patients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2690-2700 [PMID: 21114646 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03309.x]
- 21 Song HJ, Xue WJ, Li Y, Tian XH, Ding XM, Feng XS, Song Y, Tian PX. Prolongation of islet graft survival using concomitant transplantation of islets and vascular endothelial cells in diabetic rats. *Transplant Proc* 2010; 42: 2662-2665 [PMID: 20832565 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.06.003]
- 22 Zhang C, Wang M, Racine JJ, Liu H, Lin CL, Nair I, Lau J, Cao YA, Todorov I, Atkinson M, Zeng D. Induction of chimerism permits low-dose islet grafts in the liver or pancreas to reverse refractory autoimmune diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 2228-2236 [PMID: 20530743 DOI: 10.2337/db10-0450]
- 23 Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 324-342 [PMID: 20129254 DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.12.002]
- 24 Ellegaard M, Thorkildsen C, Petersen S, Petersen JS, Jørgensen NR, Just R, Schwarz P, Ramirez MT, Stahlhut M. Amylin(1-8) is devoid of anabolic activity in bone. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 249-260 [PMID: 20127324 DOI: 10.1007/s00223-010-9338-3]
- 25 Wojcik MH, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Klibanski A, Miller KK. Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Bone* 2010; 46: 796-800 [PMID: 19931436 DOI: 10.1016/j.bone.2009.11.014]
- 26 Park KS, Kim YS, Kim JH, Choi BK, Kim SH, Oh SH, Ahn YR, Lee MS, Lee MK, Park JB, Kwon CH, Joh JW, Kim KW, Kim SJ. Influence of human allogenic bone marrow and cord blood-derived mesenchymal stem cell secreting trophic factors on ATP (adenosine-5'-triphosphate)/ADP (adenosine-5'-diphosphate) ratio and insulin secretory function of isolated human islets from cadaveric donor. *Transplant Proc* 2009; 41: 3813-3818 [PMID: 19917393 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.193]
- 27 Inokuchi C, Ueda H, Hamaguchi T, Miyagawa J, Shinohara M, Okamura H, Namba M. Role of macrophages in the development of pancreatic islet injury in spontaneously diabetic torii rats. *Exp Anim* 2009; 58: 383-394 [PMID: 19654436 DOI: 10.1538/expanim.58.383]
- 28 Guzel S, Gunes N, Yildiz H, Yilmaz B. Effects of amylin on bone development and egg production in hens. *Poult Sci* 2009; 88: 1719-1724 [PMID: 19590088 DOI: 10.3382/ps.2008-00256]
- 29 Figliuzzi M, Cornolti R, Perico N, Rota C, Morigi M, Remuzzi G, Remuzzi A, Benigni A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve islet graft function in diabetic rats. *Transplant Proc* 2009; 41: 1797-1800 [PMID: 19545731 DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.11.015]
- 30 Rossi L, Migliavacca B, Pierigé F, Serafini S, Sanvito F, Olivieri S, Nano R, Antonioli B, Magnani M, Bertuzzi F. Prolonged islet allograft survival in diabetic mice upon macrophage depletion by clodronate-loaded erythrocytes. *Transplantation* 2008; 85: 648-650 [PMID: 18347547 DOI: 10.1097/TP.0b013e31816360f3]
- 31 Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, Gebre-Medhin S, Galson DL, Zajac JD, Karsenty G. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004; 164: 509-514 [PMID: 14970190 DOI: 10.1083/jcb.200312135]
- 32 Tiwari S, Ndisang JF. The heme oxygenase system and type-1 diabetes. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1328-1337 [PMID: 23978102]
- 33 Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 43 [PMID: 23938049 DOI: 10.1186/2251-6581-12-43]
- 34 Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1892-1898 [PMID: 23929927 DOI: 10.2215/CJN.04010413]
- 35 Yang HY, Wu LY, Yeh WJ, Chen JR. Beneficial effects of β -conglycinin on renal function and nephrin expression in early streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats. *Br J Nutr* 2014; 111: 78-85 [PMID: 23803175 DOI: 10.1017/S0007114513001876]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例

刘梅, 吴会超, 李倩

刘梅, 吴会超, 李倩, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563000

刘梅, 主要从事消化内科研究。

作者贡献分布: 本文写作及查阅相关文献由刘梅完成; 诊断思路及指导修改文章由吴会超教授完成; 李倩协助收集、整理资料。

通讯作者: 吴会超, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。

wuhuichao985@163.com

收稿日期: 2015-03-14 修回日期: 2015-04-16

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Qian Li

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Qian Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Hui-Chao Wu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. wuhuichao985@163.com

Received: 2015-03-14 Revised: 2015-04-16

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Regional portal hypertension (RPH) is also known as high pressure in the left side of the portal venous system. The obstruction of the splenic vein increases the venous pressure of the spleen and stomach, resulting in gastric varices, which is the main pathogenesis of RPH. Severe cases can lead to upper gastrointestinal bleeding. Pancreatic disease is the most common cause, however, splenic venous oppression by abdominal tuberculosis (TB) is extremely rare, and is very likely to be misdiagnosed because

of atypical TB symptoms. Here we report such a case, hoping to help clinicians to raise their awareness of this rare cause of RPH.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Regional portal hypertension; Splenic venous obstruction; Abdominal tuberculosis

Liu M, Wu HC, Li Q. A case of abdominal tuberculosis with regional portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 3001-3004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3001.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.3001>

摘要

区域性门脉高压症(regional portal hypertension, RPH)也称为左侧门脉高压症, 主要发病机制为各种原因造成的脾静脉梗阻, 脾胃区域静脉压力增高, 进而导致胃底静脉曲张, 严重者可引发上消化道出血。其病因以胰腺疾病最常见, 而由腹腔结核病灶压迫脾静脉所致者极其罕见, 且腹腔结核症状不典型, 极易误诊。现报道此类病例1例, 望有助提高临床医生对RPH罕见病因之认识。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 区域性门脉高压症; 脾静脉梗阻; 腹腔结核

核心提示: 本文报道腹腔结核合并区域性门脉高压症1例, 通过病史及实验室、影像学、内镜等检查资料结合相关文献进行分析讨论, 以提高对区域性门脉高压罕见病因之认识。

刘梅, 吴会超, 李倩. 腹腔结核合并区域性门静脉高压症1例. 世

背景资料

腹腔结核近年来在老年患者中发病率有增高趋势, 无特异性诊断指标, 临床表现多种多样, 但因腹腔结核病灶导致区域性门脉高压者罕见。区域性门脉高压形成原因主要在于脾静脉的狭窄或闭塞, 最常见的病因为胰腺炎, 临床表现为脾大、脾功能亢进、胃底和/或食管下段静脉曲张, 而肝功能正常。

同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

■ 研究前沿

目前在区域性门脉高压病因分类中尚未纳入腹腔结核这一病因, 有学者将其归为胰源性, 但国内外尚无一致共识. 对于其治疗方案亦尚存争议.

界华人消化杂志 2015; 23(18): 3001-3004 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3001.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.3001>

0 引言

腹腔结核在老年人中发病率相对较低, 临床表现多样, 不易明确诊断, 而由腹腔结核病灶压迫脾静脉导致区域性门脉高压更属罕见, 极易误诊. 且对于本病的治疗目前尚存争议. 现详细报道1例该类疾病的诊断与治疗过程, 望对临床医生有所助益.

1 病例报告

女, 71岁, 因“左侧腹痛伴纳差2 mo, 再发加重3 d”入院. 2 mo前患者无明显诱因出现左侧上腹部持续性隐痛, 伴有纳差, 腹痛与进食无关, 无放射痛, 无恶心、呕吐, 腹胀、腹泻等不适, 入院行腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查提示: 胰腺周围炎症改变、轻度渗出, 诊断为“胰腺炎”, 予抑酶、解痉等治疗后腹痛好转出院, 但仍感纳差. 3 d前上述症状再发并加重, 性质同前, 食欲较前明显下降, 无发热、盗汗、咳嗽及咳痰, 无腹胀、腹泻及便秘, 无阴道流血、流液等, 遂再次就诊, 于门诊行腹部彩超提示: “腹腔淋巴结肿大, 腹腔积液”, 以“腹腔淋巴结肿大、腹腔积液查因”收入消化内科. 病程中大小便正常, 睡眠、精神较差, 体质量下降约5 kg. 否认“结核、肝炎、伤寒”等传染病史及接触史, 否认“高血压、糖尿病、肿瘤”等病史, 既往胃镜检查提示“慢性胃炎”, 月经、生育史及家族史无特殊. 入院查体: 体温36.6℃, 脉搏98次/min, 呼吸20次/min, 血压101/76 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). 贫血貌, 巩膜、皮肤无黄染, 全身淋巴结未扪及肿大, 皮肤无溃烂, 心肺检查未见异常; 专科检查: 腹平坦, 无腹壁静脉曲张, Grey-Turner征及Cullen征(-); 全腹压痛, 以左上腹为甚, 无反跳痛及肌紧张; 肝脏未触及; 脾脏肋下约4 cm, 质中, 无压痛, 边界清; 移动性浊音(-), 肠鸣音可; 双下肢无水肿. 入院2 wk后, 患者诉左腰部疼痛, 体查皮下触及一5 cm×6 cm包块, 质软, 囊性感, 活动度差, 轻压痛.

实验室检查: 血常规示: 白细胞 $5.81 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.71 \times 10^{12}/L$ (下降), 血红蛋白83.5 g/L(下降); 大小便常规均未见异常, 3次

大便细菌培养、大便找虫卵均(-); 血沉: 35 mm/h(升高); C反应蛋白: 20 mg/L(升高); 电解质示: Na 130.88 mmol/L, Cl 94.3 mmol/L, Ca 2.07 mmol/L; 肝功能示: 血清白蛋白(albumin, ALB)29.8 g/L, 余未见异常, 肾功能、血糖、血脂、凝血功能(-); 多次查血、尿淀粉酶均(-); 乙型肝炎五项提示表面抗体(+), 丙型肝炎抗体(-); 女性肿瘤相关抗原CA125: 92.7 U/mL(入院1 wk后复查升至150 U/mL), 而甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9等未见异常; 腹腔积液常规及生化均提示为渗出液, 3次细菌培养(-), 未找到癌细胞; 阴道后穹窿穿刺涂片提示炎症而未见癌细胞; 左腰部包块穿刺液常规检查: 白细胞(满视野)、红细胞(0-3个/HP), 3次找结核杆菌均为(+).

影像学检查: 胸部X线片未见异常; 全腹部CT平扫+增强(图1)提示: 胰腺周围轻度渗出, 疑胰腺炎; 腹腔及后腹壁多发囊性病变, 疑淋巴结核; 脾大, 脾脏小片低密度影, 疑梗死; 双侧附件囊肿; 脾胃区域多发曲张静脉. 胃镜(图2)提示: 胃底静脉曲张(未见食管静脉曲张); 门脉高压性胃病.

诊疗经过: 本例患者为老年女性, 以左侧上腹痛为主要表现, CT提示胰腺周围炎症改变, 故初次诊断为“胰腺炎”, 但针对性治疗无效. 同时, 多次血尿淀粉酶检查未见异常, 上腹部CT检查未见胰腺实质改变, 可排除“胰腺炎”诊断. 结合影像学、内镜结果及腹壁脓肿微生物等检查诊断为“腹腔结核(腹腔淋巴结结核、腹壁下结核性脓肿); 盆腔(卵巢)囊肿型结核; 区域性门脉高压(regional portal hypertension, RPH)症; 中度贫血; 电解质紊乱”, 予以“异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇”四联抗结核治疗, 同时抗感染、护肝、制酸及改善电解质紊乱等, 患者腹痛逐渐好转, 进食渐增加, 经治疗1 mo后无腹痛等不适, 一般情况良好, 监测肝肾功能无异常, 予以出院, 院外一直抗结核治疗, 随访1年无腹痛、腹胀、发热及呕血、黑便等不适, 一般情况可. 因患者经济情况限制, 多次拒绝复查腹部CT或腹腔干造影检查, 故缺乏抗痨治疗后影像学资料, 但门诊随访肝肾功能及血常规均未见异常.

2 讨论

腹腔结核多见于年轻患者, 由于其临床表现多

■ 相关报道

腹腔结核病灶所致的区域性门脉高压症极少见, 目前国内外仅见4例类似文献报道.

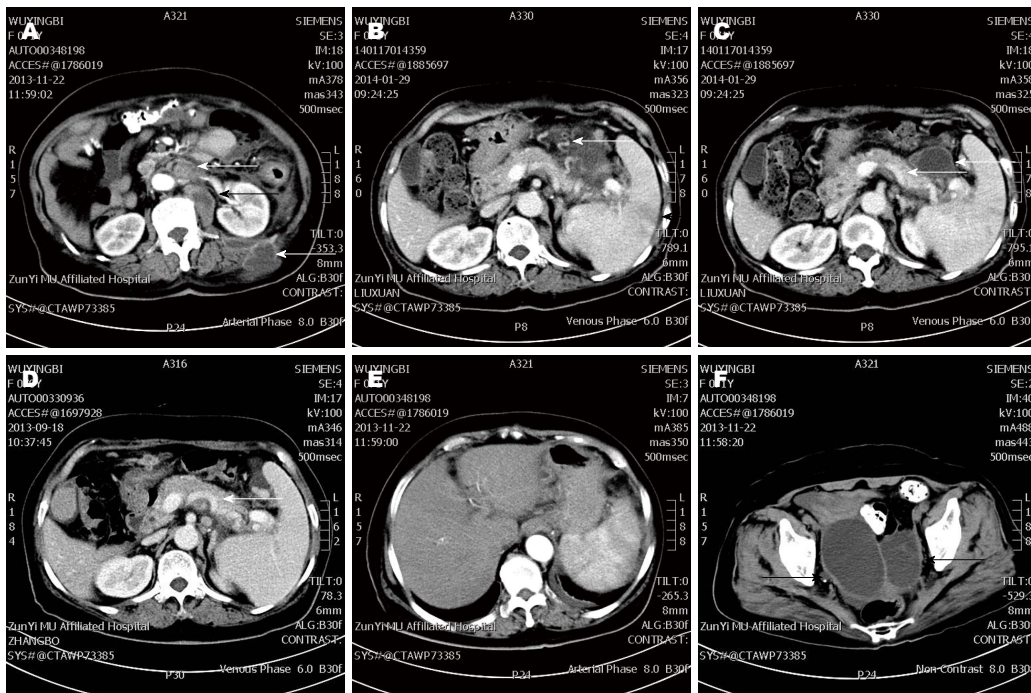


图 1 全腹部CT平扫+增强. A: 中、上腹腔、腹膜后及左侧后腹壁多发囊性病变; B: 脾胃区域可见多支曲张静脉, 脾脏小片低密度影, 脾梗死可能; C, D: 增强扫描静脉期可见脾静脉狭窄、中断, 显影较差, 胰腺周围可见包裹性肿物; E: 肝脏大小、密度未见异常改变, 增强扫描未见明显强化; F: 双侧附件囊肿, 囊壁较薄, 边缘似蛋壳样钙化, 囊内密度均匀. 箭头示囊性病变更或囊肿.



图 2 门脉高压性胃病胃镜. 胃底静脉曲张, 并可见瘤状或结节状曲张, 胃黏膜表面有点状红斑分布.

种多样, 缺乏特异性, 诊断较困难, 尤其近年来老年人中患病率上升, 易误诊为其他疾病, 本例报道亦是如此. 在初次入院时患者仅以腹痛为首表现, 无发热盗汗、腹胀、腹部包块等典型症状, 且胸部X片未见病灶, 上腹部CT提示胰腺周围有渗出改变, 故未引起临床医生警惕而误诊为“胰腺炎”并予相关治疗. 然而, 2 mo后症状再发并加重, 此时仍无结核中毒症状, 全腹部CT提示胰腺周围仍有渗出, 且有类似“假性囊肿”出现, 好似胰腺炎卷土重来; 但同时CT提示盆腔肿物出现, 腹腔淋巴结多处肿大, 且CA125增高, 又似女性生殖系统肿

瘤. 最后, 随着病情的进一步发展, 体查时触及患者腰部肿物, 经微生物检查证实为结核病灶. 此时我们结合患者的临床表现、实验室及影像学资料, 从“一元论”的角度出发, 最终诊断胰周“假性囊肿”、腹腔肿大淋巴结、腹壁下肿物、盆腔囊性肿块均为结核病灶.

RPH占有门脉高压症的5%, 男性发病率为女性2倍. 临床表现为脾大、脾功能亢进, 胃底静脉和/或食管下段静脉曲张, 而肝功能基本正常, 无肝硬化征象. 从门静脉血循环的解剖学基础来说, RPH发生的关键环节在于脾静脉阻塞或狭窄, 也称为脾静脉阻塞综合征(splenic vein occlusion syndrome, SVOS). 而SVOS的发生主要与以下三类疾病相关: 胰源性(胰腺炎症、胰腺肿瘤, 少见如胰岛细胞腺瘤等)、脾源性(脾动脉瘤、脾动静脉瘘、脾结核、脾静脉海绵样变等)、腹膜后源性(腹膜组织炎症、肿瘤、特发性纤维化等), 其中因胰腺炎所致脾静脉压增高者最常见, 其次为胰腺癌、胰腺囊肿, 而腹腔结核病灶所致的SVOS极其少见, 目前国内外仅见4例类似文献报道^[1-4], 且所属病因类别暂未达成共识, 大多数学者将其暂归属于胰源性, 有学者认为其不应归于上述任何一类, 并建议增加一项

创新盘点

对于区域性门脉高压的治疗, 多数学者偏向于积极行脾切除术以缓解门脉压力, 预防上消化道大出血. 而对于该患者, 本报在缓解脾静脉外压性病因后曲张静脉有恢复之可能, 故予抗结核治疗并随访.

应用要点

对于无肝硬化基础的孤立性胃底静脉曲张, 需高度考虑区域性门脉高压之可能, 建议积极行腹部CT明确病因, 对于多系统出现病变的患者, 需从“一元论”的角度出发思考问题.

■名词解释

区域性门脉高压: 又称为“左侧门脉高压”、“局限性门脉高压”, 为各种原因(包括胰源性、脾源性及腹膜后源性)导致的脾静脉回流受阻, 从而引起脾胃区局限性高压所致。

“其他病因”。诊断上主要以临床表现及影像学确诊, 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)为“金标准”, 但考虑到有创性及费用较高, 目前已基本被彩超、螺旋CT等取代, 内镜下发现孤立的胃底静脉曲张有重要的诊断意义^[5]。吴苾等^[6]提出的CT诊断标准较为全面: (1)直接标准: 门静脉各属支显影良好, 而脾静脉出现狭窄、中断或不显影; (2)间接标准: 在脾静脉引流区域, 如脾门-胃底之间、胃大弯侧胃结肠韧带内出现增粗、扭曲的静脉血管影。同时符合者可明确诊断为SVOS。在本病例中, 患者有胃底静脉曲张、脾大, 而无乙、丙型肝炎病毒感染, 肝功能无异常, 影像学亦未提示肝脏异常改变, 首先排除了“肝硬化”所致的门静脉高压, 腹部CT表现符合以上RPH诊断标准; 其次, 胰腺周围虽有渗出, 但其实质未见异常改变, 血尿淀粉酶正常, 且针对“胰腺炎”治疗无效, 故可排除“胰腺炎”所致RPH可能; 最后, 在患者腹壁肿物内找到结核杆菌, 抗结核治疗效果良好, 从“一元论”的角度出发, 诊断患者RPH为腹腔结核病灶所致。

查阅相关文献发现, 对于RPH的治疗方案尚存争议, 多数学者偏向于积极行脾切除术(加或不加贲周血管离断术)以缓解门脉压力, 预防上消化道大出血。而该患者暂未出现上消化道出血, 我们认为预防性脾切除术并非必须, 在缓解脾静脉外压性病因后曲张静脉有恢复之可能, 故暂予抗结核治疗并坚持随访。另外, 该患者腹部CT可见脾梗死, 可能因为大量血液淤积在静脉系统, 从而导致脾脏部分供血障碍。

本病例为一复杂且疑难病例, 无明确的结核病史及典型结核临床表现, 诊断较困难, 且累及多个系统, 容易误诊。在该患者的诊治过程中我们得到以下几点启示: (1)老年患者结核

发病率低, 症状通常不典型, 且在出现腹、盆腔结核时, 原发灶可能已消失, 因此在出现腹痛、多腔积液及全身多处淋巴结肿大时需考虑该病之可能; (2)对于肝功能正常, 无肝硬化征象的孤立胃底静脉曲张患者需警惕RPH, 建议积极行腹部CT平扫+增强确诊; (3)肿瘤相关抗原CA125在卵巢癌(特别是上皮性癌)的诊断中有重要地位, 但其他疾病如盆腔结核、子宫内膜异位症、子宫腺肌病等良性病变以及伴有腹水的肝硬化也可升高^[7], 因此, 老年女性发现盆腔肿物合并胸腹水、CA125升高时不可盲目诊断为妇科肿瘤, 应结合影像学、腹水检查, 必要时行腹腔镜综合考虑; (4)重视常规体格检查, 这在临床工作中为最易实施、最经济但也最易忽视之处, 在本例病例中, 腹壁皮下肿物的发现是最终诊断的关键证据及突破口; (5)需注意建立科学的思维程序, 当患者出现多种看似无关联疾患时, 不可忽视“一元论”这一原则, 在归纳推理过程中要尽量从同一个疾病中找寻结论, 并以相关证据证实。

3 参考文献

- 1 张秀春, 张国兴. 腹腔淋巴结结核所致反复上消化道出血1例. 实用内科杂志 1985; 5: 606-607
- 2 周亚龙, 唐浩, 雷志鹏, 林云志, 赵晓彪. 腹腔广泛淋巴结结核钙化至胰源性门静脉高压症1例. 肝胆外科杂志 2006; 14: 400
- 3 李广阔, 陈俊, 邓开, 钟彦文. 腹腔广泛淋巴结结核钙化致脾静脉阻塞综合征一例. 中华临床医师杂志: 电子版 2012; 6: 7016-7017
- 4 彭昌兵, 庄文. 腹腔结核性肿块致肝前性门静脉高压症上消化道大出血一例报道. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 270
- 5 Weber SM, Rikkers LF. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1271-1274 [PMID: 14502405 DOI: 10.1007/s00268-003-7247-6]
- 6 吴苾, 吴葛, 宋彬, 陈卫霞. 胰源性脾静脉阻塞侧支循环的螺旋CT表现. 中国普外基础与临床杂志 2003; 10: 619-622, 632
- 7 张欣, 吴令英, 李晓江, 李洪君, 张蓉, 刘丽影. 盆腔良性肿块伴血清CA125水平升高的临床意义. 中华妇产科杂志 2005; 40: 178-182

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



■同行评价

腹腔结核导致脾静脉狭窄, 形成区域性门静脉高压症, 作者报道了1例罕见疾病, 值得临床医生提高诊断能力和学习, 非常有价值。

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由507位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊 2012年版)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

■《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》和《Abstracts Journals》收录。

的新药,采用批准的药名;创新性新药,请参照我国药典委员会的“命名原则”,新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称),如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误,外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则:(1)有对等词者,直接采用原有英语词,如中风stroke,发热fever;(2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词,如八法eight principal methods;(3)英语中没有对等词或相应词者,宜用汉语拼音,如阴yin,阳yang,阴阳学说yinyangology,人中renzhong,气功qigong;汉语拼音要以词为单位分写,如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸),guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

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

b(质量摩尔浓度, mol/g),*l*(长度),*b*(宽度),*h*(高度),*d*(厚度),*R*(半径),*D*(直径),*T*_{max},*C*_{max},*Vd*,*T*_{1/2},*CI*等。基因符号通常用小写斜体,如*ras*,*c-myc*;基因产物用大写正体,如P16蛋白。

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准,GB3100-3102-93量和单位。原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量。如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体,*r*小写正体,下角标);“原子量”应改为相对原子质量,即*A_r*(*A*大写斜体,*r*小写正体,下角标);也可采用原子质量,其单位是u(小写正体)。计量单位在+、-及-后列出。在±前后均要列出,如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L。BP用kPa(mmHg),RBC数用1 × 10¹²/L,WBC数用1 × 10⁹/L,WBC构成比用0.00表示,Hb用g/L。*M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示,不明确者用g/L表示。1 M硫酸,改为1 mol/L硫酸,1 N硫酸,改为0.5 mol/L硫酸。长10 cm,宽6 cm,高4 cm,应写成10 cm × 6 cm × 4 cm。生化指标一律采用法定计量单位表示,例如,血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L,免疫球蛋白用mg/L;葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物;胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸;氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L;胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L。年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁。例如,1秒,1 s;2分钟,2 min;3小时,3 h;4天,4 d;5周,5 wk;6月,6 mo;雌性♀,雄性♂,酶活性国际单位IU = 16.67 nkat,对数log,紫外uv,百分比%,升L,尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg,hr改成h,重量γ改成mg,长度m改成mm。国际代号不用于无数值的文句中,例如每天不写每d,但每天8 mg可写8 mg/d。在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线,例如不能写成mg/kg/d,而应写成mg/(kg·d),且在整篇文章内应统一。单位符号没有单、复数的区分,例如,2 min不是2 mins,3 h不是3 hs,4 d不是4 ds,8 mg不是8 mgs。半个月,15 d;15克,15 g;10%福尔马林,40 g/L甲醛;95%酒精,950 mL/L乙醇;5%CO₂,50 mL/L CO₂;1:1 000肾上腺素,1 g/L肾

上腺素;胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg,改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g;10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖;45 ppm = 45×10^{-6} ;离心的旋转频率(原称转速)用r/min,超速者用g;药物剂量若按体质量计算,一律以“/kg”表示。

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P 。在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD,平均数±标准误为mean±SE。统计学显著性用 $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值,则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$;第三套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 等。

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定,作为汉语词素者采用汉字数字,如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字,如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度,例如6347意指6000分之一的精密度。任何一个数字,只允许最后一位有误差,前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差,一般以SD的1/3来定位数,例如3614.5 g ± 420.8 g, SD的1/3达一百多g,平均数波动在百位数,故应写成3.6 kg ± 0.4 kg,过多的位数并无意义。又如8.4 cm ± 0.27 cm,其SD/3 = 0.09 cm,达小数点后第2位,故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的,应该舍。末尾数字,小于5则舍,大于5则进,如恰等于5,则前一位数逢奇则进,逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成,不得多次完成。例如23.48,若不要小数点,则应成23,而不应该23.48 → 23.5 → 24。年月日采用全数字表达法,请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日,可写作1985-04-12;1985年4月,写作1985-04;从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止,写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00;从1985年4月12日起至1985年6月15日止,写作1985-04-12/06-16,上午8时写作08:00,下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定:分母≤100,百分数到个位;101≤分母≤1000,百分数到小数点后1位;余类推。小数点前后的阿拉伯数字,每3位间空1/4阿拉伯数字距离,如1486800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求,本刊论文中的句号都采用黑圆点;数字间的起止号采用“-”字线,并列的汉语词间用顿号分开,而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开,参考文献中作者间一律用逗号分开;表示终了的标点符号,如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,鲜明而有特色,阿拉伯数字不宜开头,不用副题名,一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名,按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行。作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章,并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列,多作者时姓名间用逗号,如是单名,则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码。格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号,排在讨论后及参考文献前,左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015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://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
欧洲癌症研究协会大会(EACR)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 土耳其
联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
活动地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-06-08/21
2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 新加坡
联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
2015中国超声医学学术大会(CCUM)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
会议地点: 法国
联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
会议地点: 德国
联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
第18届欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
会议地点: 澳大利亚
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
亚太消化病周(APDW)
会议地点: 台湾
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

白雪 副主任医师
中国人民解放军解放军北京军区总医院普通外科

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

程树群 教授
上海东方肝胆外科医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

黄志勇 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

荚卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

靳雁 副主任护师
中国人民解放军第四军医大学西京医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

李连红 主任护师
大连医科大学附属第一医院

刘宝林 教授
中国医科大学附属盛京医院

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王明荣 研究员
中国医学科学院肿瘤医院

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科

杨江华 副教授
芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

袁建业 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张凤春 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

《中文核心期刊要目总览》入编通知

尊敬的主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《世界华人消化杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)之临床医学/特种医学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了73个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量浩大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安

《中文核心期刊要目总览》2011年版编委会
代章:

2012年1月





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



ISSN 1009-3079

