

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 11 月 8 日 第 23 卷 第 31 期 (Volume 23 Number 31)



31 / 2015

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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506位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市70位、广东省40位、江苏省31位、辽宁省29位、陕西省26位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省16位、吉林省15位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、四川省11位、河北省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省8位、重庆市6位、海南省4位、河南省4位、甘肃省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

董蕾教授

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

孟庆华教授

缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
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
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈汝福教授
陈钟教授
程树群副教授
仇毓东教授
崔清波副教授
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁义涛教授
杜顺达副教授
傅红副教授
傅晓辉副教授
高毅主任医师
葛海燕教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
胡安斌教授
黄成副主任医师
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
谭晓东教授
汤朝晖副主任医师
唐南洪教授
汪波主任医师
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授

王刚副研究员
王健生教授
王蒙副教授
王晓锋副主任医师
王永兵主任医师
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王忠裕教授
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
肖卫东副教授
谢敏主任医师
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许剑民教授
薛东波教授
杨柏霖副主任医师
杨家和主任医师
殷正丰教授
于则利教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
袁周副主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
赵青川主任医师
郑建勇副教授
智绪亭教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱建伟教授
邹小明教授

消化感染病学

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

张明辉主任医师
张一教授
赵秀英副教授
周陶友副教授
朱传武教授
庄林主任医师

消化中医学

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
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学

曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯凤刚副教授
江建新副主任医师
姜义红教授
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
张侗主任医师
郑丽端副教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
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
王春英主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娟主任护师
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11月8日 第23卷 第31期 (总第507期)

述评

- 4931 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择
贾崇, 张艳琼, 吴江锋
- 4939 原发性肝内胆管癌的诊治现状
高正杰, 王凤山
- 4946 血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值
施嫣红, 翁韵, 刘占举
- 4954 短肽编码基因的研究进展
田原, 杨金娥

基础研究

- 4961 桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所致肝脏损伤的保护机制
尹琬凌, 韩造木, 徐丹

临床研究

- 4968 食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义
李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴
- 4975 高血糖对胰腺癌浸润转移的影响
秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏宁

文献综述

- 4982 胃癌的分子靶向治疗
王巧凤, 李国庆, 王照飞
- 4990 非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰岛素在治疗中的研究进展
郭晓宇, 刘剑, 高宇
- 4997 质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展
但汉容, 金海, 文国容, 度必光
- 5004 胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展
吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才

研究快报

- 5011 蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响
巴图德力根, 张伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达

- 5017 Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊

临床经验

- 5024 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响

温建军, 刘雪, 邱荣锋

- 5029 不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点

陈莉丽, 卜平

- 5035 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用

刘超, 邓智勇, 黄照略

- 5039 慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖

- 5045 极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响

吴天春, 冯留顺, 李捷, 李德旭

- 5050 气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例

高原, 陈安平, 李华林, 胡铤

- 5056 双腔T管的研制及临床应用

管青海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨

- 5064 重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素

沈云志, 郭欣, 白戆

- 5070 超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放

- 5079 64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根

病例报告

- 5085 胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习

倪阵, 谢雪梅, 徐辉

- 5089 直肠子宫内膜异位症1例

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 张炜

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 - II 志谢世界华人消化杂志编委

消 息

- 4938 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4945 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4953 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4981 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
5003 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
5010 《世界华人消化杂志》栏目设置
5038 《世界华人消化杂志》2013-2014年电子版合订本正式发布
5063 《世界华人消化杂志》修回稿须知
5092 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李涛, 副主任医师, 医学博士, 100044, 北京市西直门南大街11号, 北京大学人民医院肝胆外科. 从事外科临床工作近20年, 常年工作于临床一线, 擅长肝胆外科常见疾病的诊治, 如肝癌、门静脉高压症、胆道疾病和胰腺疾病的外科治疗, 以及腹腔镜外科手术治疗, 临床经验丰富, 手术技术精湛. 现担任北京市自然科学基金评审专家、北京市住院医师规范化培训基地评审专家. 作为项目负责人主持国家自然科学基金项目2项, 北京市自然科学基金项目1项. 在国内外核心期刊发表论文近40篇, 并担任《世界华人消化杂志》编委、《中华实验外科杂志》通讯编委、《临床肝胆病杂志》审稿专家. 参与编写了《肝胆外科手术技巧及并发症》、《门静脉高压症》、《肝移植图谱》等学术专著.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 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 2015-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《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 31 November 8, 2015

EDITORIAL

- 4931 Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy

Jia D, Zhang YQ, Wu JF

- 4939 Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma

Gao ZJ, Wang FS

- 4946 Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease

Shi YH, Weng Y, Liu ZJ

- 4954 Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides

Tian Y, Yang JE

BASIC RESEARCH

- 4961 Mechanism underlying protective effect of
- Inonotus obliquus*
- polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury

Yin WL, Han ZM, Xu D

CLINICAL RESEARCH

- 4968 Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis

Li L, Li XT, Zhang ZH, Wang L, Wang QH, Li YQ

- 4975 Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer

Qin W, Chen AH, Gan QQ, Li KF, Xia N

REVIEW

- 4982 Molecular targeted therapy in gastric cancer

Wang QF, Li GQ, Wang ZF

- 4990 Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies

Guo XY, Liu J, Gao Y

- 4997 Relationship between proton pump inhibitors and tumors

Dan HR, Jin H, Wen GR, Tuo BG

- 5004 Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney

Wu MH, Liu J, Gao Y, Hu GC

RAPID COMMUNICATION

- 5011 Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver

Batudeligen, Zhang W, Han ZQ, Narisu, Xu YH, Anda

- 5017 Generation of an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line

Li TY, Wang XN, Li WJ, Gao H, Ding L

CLINICAL PRACTICE

- 5024 Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor

Wen JJ, Liu X, Qiu RF

- 5029 Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types

Chen LL, Bu P

- 5035 Value of multi-slice spiral CT perigastric angiography in minimally invasive treatment of gastric cancer

Liu C, Deng ZY, Huang ZL

- 5039 Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients

Yin XR, Zhong XZ, Liao HH, He JJ, Chen CH

- 5045 Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion

Wu TC, Feng LS, Li J, Li DX

- 5050 Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases

Gao Y, Chen AP, Li HL, Hu T

- 5056 Design and clinical application of a double lumen T tube

Guan QH, Chen QP, Zhang XY, Zhang F, Lu YM, Xia GH, Zhang CX, Cao XF, Ou K

- 5064 Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus

Shen YZ, Guo X, Bai Y

- 5070 Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis

Peng B, Huang Q, Lin XS, Liu CH, Xie F

- 5079 Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography

Zhou B, Cheng YS, Zhao JG, Shen YL, Wu CG

CASE REPORT

- 5085 Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature

Ni Z, Xie XM, Xu H

- 5089 A case of rectal endometriosis

Ye NN, Dou YQ, Huo XL, Zhang W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 31 November 8, 2015

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tao Li, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Peking University People's Hospital, 11 Xizhimen South Street, Beijing 100044, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* 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 November 8, 2015

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

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

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

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择

贾 崇, 张艳琼, 吴江锋

贾崇, 吴江锋, 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室 湖北省宜昌市 443002

张艳琼, 三峡大学医学院生物病原与免疫学系 湖北省宜昌市 443002

吴江锋, 教授, 主要从事肝纤维化分子靶向治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81170412

作者贡献分布: 评述由贾崇完成; 张艳琼与吴江锋审校。

通讯作者: 吴江锋, 教授, 443002, 湖北省宜昌市西陵区大学路8号, 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室。313229177@qq.com
电话: 0717-6397198

收稿日期: 2015-05-22
修回日期: 2015-07-30
接受日期: 2015-08-17
在线出版日期: 2015-11-08

Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy

Dong Jia, Yan-Qiong Zhang, Jiang-Feng Wu

Dong Jia, Jiang-Feng Wu, Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Yan-Qiong Zhang, Department of Pathogen Biology and Immunology, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170412

Correspondence to: Jiang-Feng Wu, Professor, Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, 8 Daxue

Road, Xiling District, Yichang 443002, Hubei Province, China. 313229177@qq.com

Received: 2015-05-22
Revised: 2015-07-30
Accepted: 2015-08-17
Published online: 2015-11-08

Abstract

Fibrosis is a pathological condition caused by a variety of etiologies, which is characterized by an increase in the fibrous connective tissue and a reduction in the parenchymal cells of several organs and can result in structural damage and functional impairment of organs. With the development of molecular biology and cellular biology technology in recent years, gene therapy methods for fibrosis are drawing attention, including antisense oligonucleotides, RNA interference, Decoy oligonucleotide (ODN) technology and so on. Among them, Decoy ODN technology can block the target gene expression by capturing specific transcription factors, having the potential to interfere with the expression of the fibrosis related genes. This paper will review the application of Decoy ODN technology in fibrosis as well as the delivery strategy *in vivo*.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Decoy oligonucleotides technology; Transcription factor; Delivery strategy; Fibrosis

Jia D, Zhang YQ, Wu JF. Decoy oligonucleotide technology in fibrosis: Application and delivery strategy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015;

背景资料

分子生物学技术已经广泛应用于纤维化疾病的基础研究, 其中包括反义寡核苷酸、RNA干扰、诱骗寡聚核苷酸技术等。近年来, 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病的基础研究和临床应用方面得到了快速发展。

同行评议者

段义农, 教授, 南通大学医学院病原生物学系

■ 研发前沿

随着分子生物学技术的快速发展, 目前针对转录因子的诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)的形态结构、体内投递方法及不同的Decoy ODN之间的嵌合等方面的探索是该领域内的研究热点。

23(31): 4931-4938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4931>

摘要

纤维化(fibrosis)是由多种病因所致的纤维结缔组织增多, 实质细胞减少为特征的器官结构破坏和功能减退的病理变化, 可发生于多种器官。近年来, 包括反义寡核苷酸、RNA干扰、诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)技术等多种分子生物学技术应用于纤维化疾病的基础研究和临床防治, 其中, Decoy ODN技术通过诱骗策略, 能够快速靶向性阻断特异性转录因子与其靶基因启动子的结合, 从而干扰其表达, 具有干预纤维化基因表达的潜能, 在纤维化疾病的基础研究和临床应用方面得到了快速发展。本文将对Decoy ODN技术应用于纤维化疾病及其形态结构和在体内的投递策略作一评述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 诱骗寡聚核苷酸技术; 转录因子; 递送策略; 纤维化

核心提示: 本文对诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligodeoxynucleotide, Decoy ODN)技术的作用原理及针对转录因子核因子-κB(nuclear factor-κB)和转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1)的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用, 在肝纤维化疾病的应用展望及Decoy ODN的形态及递送策略的选择进行了详细的描述。

贾崇, 张艳琼, 吴江锋. 诱骗寡聚核苷酸技术在纤维化疾病中的运用及其递送策略的选择. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4931-4938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4931>

0 引言

纤维化(fibrosis)以细胞外基质的过度沉积, 伴随着实质细胞的减少为特征, 涉及皮肤瘢痕、腹膜后纤维化、胰腺和胃肠道纤维化、肾小球硬化、肾间质纤维化、骨髓纤维化、动脉硬化、肺纤维化、肝纤维化等多种疾病。在多种致病因素包括创伤、感染、炎症、血液循环障碍及免疫反应等的作用下, 由炎症因子和细胞因子介导肌成纤维细

胞(myofibroblast, MF)分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 同时, 起降解ECM作用的金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的功能受到抑制, 引起ECM的分泌与降解失衡, 过度沉积于器官组织内导致纤维化^[1,2]。纤维化的发病机制极其复杂, 涉及多条信号转导通路, 如转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)^[3,4]等炎症因子相关的信号转导通路, 但是, 由于这些信号的多效性和各条信号转导通路之间的串话, 使得抗纤维化的分子治疗存在诸多障碍^[5]。针对特异性的细胞核转录因子(transcription factor, TF)结合纤维化相关基因启动子的特定DNA基序(motif), 人工合成这些特定的DNA序列, 反向诱捕转录因子, 即诱骗寡聚核苷酸(Decoy oligonucleotides, Decoy ODN)技术。对这些短片段的DNA进行修饰和加工, 采用不同的投递策略进行体内递送, 从而干扰纤维化的病理进程, 是备受关注的基因疗法^[6]。肝纤维化是脏器纤维化的典型例证, 我们实验室从事肝纤维化的基础和临床研究已经十余年, 因此, 本文就Decoy ODN技术在纤维化疾病中的运用, 特别是在肝纤维化疾病中的应用前景及Decoy ODN在体内的递送策略作一阐述。

1 Decoy ODN技术作用原理

在转录起始阶段, 真核生物的基因表达主要由转录因子负责识别启动子的特异结合序列(transcription factor binding site, TFBS), 然后, 再结合RNA聚合酶, 形成转录起始复合物, 启动转录。随着特异性转录因子对靶基因的调控研究不断深入, 通过干预各种特异性转录因子的活性, 实现对靶基因表达的调控, Decoy ODN技术用于疾病的防治备受关注^[7]。Decoy ODN技术又称转录因子诱骗技术, Decoy ODN是含有TFBS的双链寡聚核苷酸片段, 长度一般在10-30 bp之间。他能与特定基因启动子上的TFBS竞争性的结合转录因子, 其结果是转录因子不能有效的结合内源性靶基因启动子的TFBS, 在转录水平促进或者抑制下游基因的表达, 该技术作为一种特

殊的基因治疗方法, 已经在动物实验中被人们接受^[8,9].

2 Decoy ODN在纤维化疾病模型中的应用

生物体内存在大量的特异性转录因子, 目前, 以他们的TFBS设计Decoy ODN, 用于疾病的干预性实验治疗也屡见报道, 但是, 用于纤维化疾病防治方面的报道不多, 其中, 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) Decoy ODN用于纤维化的实验研究最多, 其次, 转录因子特异性蛋白1 (specificity protein 1, SP1) Decoy ODN, Smad Decoy ODN和AP1 Decoy ODN也有报道.

2.1 NF- κ B的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用

NF- κ B是一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: Rel、p65、RelB、p50和p52. Rel、p65和RelB的N端含有Rel同源区 (Rel homology domain, RHD)及核定位区域 (nuclear-localization sequence, NLS); C端含有反式激活结构域 (transactivation domain, TD). 在生物体内通常是以二聚体的形式存在, 最常见的是p65与p50组成的异二聚体. NF- κ B的抑制单位I κ B通过其C末端的锚定蛋白重复序列覆盖NLS阻止NF- κ B向细胞核内转移. 外界信号刺激细胞后, I κ B磷酸化, 使NF- κ B暴露NLS. 游离的NF- κ B迅速进入细胞核, 诱导相关基因转录^[10,11]. NF- κ B调节细胞的多种生命活动, 如细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应^[12]等.

1990年, Bielinska等^[13]首先报道了含有NF- κ B结合序列的双链DNA片段, 即NF- κ B Decoy ODN, 能竞争性的与内源性DNA结合NF- κ B. 2002年, Griesenbach等^[14]尝试用NF- κ B Decoy ODN治疗纤维化疾病, 他们采用脂质体包裹硫代磷酸化修饰的NF- κ B Decoy ODN, 通过呼吸道吸入的方式治疗博来霉素引起的小鼠肺纤维化, 但是, 其结果没有支持NF- κ B Decoy ODN具有降低白介素-6 (interleukin-6, IL-6)表达的作用. 之后, 有大量报道证明此技术能干扰NF- κ B的活性^[15], 逐渐用于纤维化疾病的研究中, 并在NF- κ B Decoy ODN的投递方式上有新突破. 动脉粥样硬化是一个慢性炎症和纤维化的过程, 通过注射脂多糖引起的小鼠动脉粥样硬化模型中, Kim等^[16]、Lee等^[17]采用尾静

脉注射环状的NF- κ B Decoy ODN, 不仅降低了动脉粥样硬化相关分子的表达, 如血管黏附分子 (vascular adhesion molecule, VCAM) 和细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM), 而且纤维化相关炎症介质TGF- β 也有所下降. Tomita等^[18]用日本血凝素病毒脂质体载体 (hemagglutinating virus of Japan with liposome-based non-viral vectors, HVJ-liposome) 携带NF- κ B Decoy ODN治疗大鼠系膜增生性肾小球肾炎、炎性肾炎及肾纤维化, 治疗组的IL-1及TNF- α 的表达量明显降低. 在肺纤维化研究方面, De Stefano等^[19]利用生物裂解聚酯 (poly D, L-lactide-coglycolide, PLGA) 技术包装NF- κ B Decoy ODN, 用于治疗脂多糖引起的大鼠肺纤维化, 取得了良好的效果. 他们用PLGA技术包装的大型多孔颗粒 (large porous particles, LPPs) 用作NF- κ B Decoy ODN的载体, 采用吸入方式给药, 对脂多糖引起的支气管肺泡嗜中性粒细胞浸润的抑制长达72 h, 而用单纯裸露的NF- κ B Decoy ODN只能持续6 h.

应用NF- κ B Decoy ODN的治疗策略, 针对各种刺激引起的囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 机制及治疗的研究更为深入. CF是以产生和释放细胞因子和趋化因子为特征的炎症过程, 其中, IL-8是最重要的, NF- κ B Decoy ODN能有效的阻断NF- κ B对IL-8基因启动子的调控作用, 引起IL-8表达下调^[20]. 最近, 在分子生物学和基因治疗领域, 肽核酸 (peptide nucleic acids, PNA) 备受关注, 他是一类DNA类似物, 以氨基酸取代糖磷酸主链, 与核酸分子比较, 具有较高的水溶性、稳定性和碱基特异性, 容易被细胞吸收. 在绿脓假单胞菌引起的囊包性纤维化体外模型中, 为了进一步提高NF- κ B Decoy ODN下调IL-8表达的效果, Gambari等^[11]选用PNA作为投递工具. 他们运用PNA-DNA-PNA嵌合物包裹NF- κ B Decoy ODN对CF的进程进行干预, 结果显示: PNA-DNA-PNA嵌合物更易与脂质体融合; 对核酸酶有更强的耐受性及自身的稳定性; 能更好地下调IL-8的表达.

2.2 SP1的Decoy ODN在纤维化疾病中的应用

转录因子特异性蛋白1 (specificity protein 1, SP1) 属于Kruppel样转录因子家族, 其共同结构特征是包含3个锌指结构锚定区域, 可特

■ 相关报道

不同转录因子的Decoy ODN之间的组合在多种纤维化疾病如肺纤维化、肾纤维化等疾病模型研究中已经有所报道, 但其稳定性和靶向性有待进一步提高.

■创新盘点

本文详细总结了转录因子的Decoy ODN的多种形态结构及体内投递策略在纤维化疾病模型中的应用以及各自的优缺点, 为感兴趣的研究者提供一些新的思路。

异性结合含有重复GC序列(GC盒)的DNA片段。因为能结合GC盒, 该转录因子超家族不但可以调节包括管家基因在内的所有基因的表达, 而且还可以调控组织特异性基因的转录^[21]。运用SP1 Decoy ODN同样可以下调CF过程中IL-6和IL-8的表达^[22], 从而减缓纤维化进程。而在人类皮肤的增生性瘢痕中, SP1 Decoy ODN可以显著减少病变部位胶原蛋白的沉积^[23], 而胶原蛋白是各种纤维化疾病的主要病理沉积物。在单侧输尿管结扎引起的大鼠肾纤维化模型中, Chae等^[24]通过脂质体投递SP1 Decoy ODN能通过阻断TGF- β 信号减少各种细胞外基质的产生, 在肺纤维化疾病模型中具有同样的效果^[25,26]。在体外培养的大鼠肝星状细胞系中, SP1 Decoy ODN具有抑制大部分肝纤维化相关基因表达的作用, 包括TGF- β 、PDGF、胶原蛋白^[27]等。

2.3 Decoy ODN组合在纤维化疾病中的应用
纤维化的发病机制极其复杂, 通过单因素的干预, 虽然可以下调部分细胞因子和纤维化相关基因的表达, 但从整体上抑制纤维化的病理进程还有巨大的差距, 因此, 将不同的Decoy ODN进行组合, 通过寻找其协同作用, 可能成为抑制纤维化病理进程的重要策略。NF- κ B Decoy ODN和SP1 Decoy ODN已经被用于肾间质性纤维变性^[28]和动脉粥样硬化^[17]。其中, 在肾间质性纤维变性中, 这种组合能减少间质体积和巨噬细胞浸润, 下调纤维化相关基因的表达和调节上皮间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关基因的表达, 从而抑制肾纤维化^[28]。将SP1 Decoy ODN和Smad Decoy ODN合成在同一个DNA片段上, 用于治疗单侧输尿管结扎引起的肾间质性纤维变性中, 该Decoy ODN较单一的SP1 Decoy ODN或者Smad Decoy ODN的干预效果更好^[29]。Yuan等^[30]筛选出能同时有效结合转录因子Smad和AP1的Decoy ODN片段AFODN4, 并证实同时抑制Smad和AP1是发展新的抗纤维化试剂的有效策略。

3 Decoy ODN技术在肝纤维化疾病中的应用展望

肝纤维化是以TGF- β 等炎症因子参与的损伤-炎症-修复的病理过程^[31], 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)扮演着重要角色。正常情况

下, HSC处于静止状态, 主要功能是储存维生素A(vitamin A, VA)和甘油三酯等脂质成分^[32]。在炎症因子的刺激下, 静止期的HSC活化并分化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MF), 表现为致纤维化基因的表达、白细胞因子的释放、具有收缩性和趋化性等特征^[33], 结果是ECM的分泌与降解失衡。

NF- κ B在肝脏中既能引起细胞凋亡也能促进细胞增殖, 但是, 其作用的细胞类型需要进一步阐明^[34]。当体外培养的大鼠HSC自然活化时, p50和p65的表达是上升的, 同时伴随着 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的增加^[35]。研究^[36]表明, 在非酒精性脂肪肝炎及酒精性脂肪性肝病中, p65的表达量显著增加, 其中, 在脂肪性肝炎引起的肝纤维化中表达更高。因此, NF- κ B Decoy ODN可能具有潜在的治疗肝纤维化疾病的价值。EMT是肝纤维化发展的中间环节, 最终导致ECM的产生及降解失衡, 波形蛋白(vimentin)是EMT的标志蛋白, E-钙联蛋白(E-cadherin)具有抑制EMT的作用。在TGF- β 诱导小鼠肝细胞AML12的EMT模型中和四氯化碳所致的小鼠肝纤维化模型中, Kim等^[37]采用闭合环状NF- κ B Decoy ODN进行干预性治疗, 导致了波形蛋白表达的下调和E-cadherin表达的恢复, 因此, NF- κ B Decoy ODN能通过干预EMT, 进而阻断肝纤维化进程。也有研究^[38]认为, NF- κ B Decoy ODN并不能抑制HSC的增殖和分化, 而是通过抑制巨噬细胞的功能, 减轻炎症反应, 进而减轻肝纤维化。E-cadherin是转录因子Snail直接作用的靶基因, Snail主要以其锌指区域与E-cadherin启动子区E盒主链上的CAGGTG序列结合而发挥下调作用^[39]。Snail可以间接上调MMP-1、MMP-2和MMP-7的表达, 抑制ECM的合成, 加速ECM的降解, 增强细胞的侵袭能力^[40]。但是, 在肝纤维化疾病的治疗中, 针对Snail的Decoy ODN策略未见报导。

SP1是调节炎症-修复过程的转录因子, 其调节范围较广, 如TGF- β 、多种致纤维化细胞因子和ECM基因的表达。研究^[27]显示, 在HSC中, SP1 Decoy ODN能够下调细胞周期蛋白cyclin D1及p27的表达, 也能下调TGF- β 、PDGF-BB、 α -SMA、Collagen I α 1和TIMP-1等纤维化基因的表达, 具有抑制HSC活化的

作用. Park等^[41]采用环状的DNA片段(R-SP1 Decoy ODN)治疗四氯化碳所致的小鼠肝纤维化, 能够抑制肝巨噬细胞的作用, 明显下调炎症因子TNF- α 、IL-1的表达, 炎症因子IL-6、VEGF和MCP-1的表达也有下降; 能够明显抑制纤维化相关基因纤维连接蛋白(fibronectin)、MMP-13和TIMP-1的表达, 也能抑制TGF- β 、 α -SMA和胶原蛋白的表达, 因此, R-SP1 Decoy ODN具有抑制肝纤维化的作用, 其应用前景值得进一步研究.

4 Decoy ODN的结构形态及其递送

Decoy ODN片段在体内的靶向递送是影响其临床应用的重要环节, 通过对Decoy ODN进行改造和修饰以及采用先进的运载工具进行递送, 是提高体内递送效率的两个重要策略.

4.1 不同形态的Decoy ODN在疾病模型中的应用 不加修饰的双链Decoy ODN片段在体内很容易降解, Miyake等^[42]用硫代磷酸化的NF- κ B Decoy ODN用于干预兔的血管重构的研究, 结果显示他能抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 但是, 对血管内皮细胞没有作用. 之后又有将NF- κ B和SP1的特异结合位点通过几个脱氧核苷酸连接起来, 两端在用多聚腺苷酸进行封闭形成闭合环状的DNA序列, 这种闭合环状的双链Decoy ODN形似哑铃, 又称哑铃状Decoy ODN, 具有抗核酸酶的作用^[28]. 在治疗大鼠单侧输尿管结扎引起的肾纤维化实验研究中, 哑铃状Decoy ODN比两端开放Decoy ODN的疗效持久^[43]. 相比之下, PNA-DNA-PNA嵌合物能更加容易穿过细胞膜, 对核酸酶有更强的耐受性及自身的稳定性^[11,20].

4.2 Decoy ODN递送策略的选择 对于外源性的Decoy ODN, 仅仅从形态结构对其进行改造, 生物体内的核酸酶依然会将其分解. 针对这一问题, 国内外学者探索出了几种Decoy ODN的递送方式. 在治疗大鼠的肾纤维化中, Kim等^[28]用Mirus脂质体递送NF- κ B和SP1的嵌合Decoy ODN, 7 d后还能检测到带荧光标签的Decoy ODN. Son等^[44]用日本血凝素病毒载体(HVJ)携带NF- κ B Decoy ODN治疗小鼠肝纤维化, 通过小鼠脾脏注射, 在小鼠肝脏的巨噬细胞和部分纤维化的肝脏组织中, 能观察到荧光标记的Decoy ODN; 在小鼠肾脏纤维化治疗中, 也用这种病毒载体递送过Decoy

ODN^[20]. Bezzerri等^[45]、De Stefano等^[46]用从绿脓杆菌提取的脂多糖刺激人类支气管上皮细胞, 分泌大量IL-6和IL-8, 然后用PLGA技术包装的大型多孔颗粒LPPs用作NF- κ B Decoy ODN的载体进行细胞水平投递, 颗粒直径为30 μ m左右, 这种投递系统能保护其内部携带的药物不易被降解, 结果显示经过包装的实验组相对于裸露的Decoy ODN实验组无论IL-6还是IL-8都有所下降; 将其用于肺纤维化的治疗, 通过吸入方式给药, 抑制支气管肺泡嗜中性粒细胞浸润可达到72 h, 而未包装的只能持续6 h^[47]. 此项投递技术最大的优点是能保证携带的药物如Decoy ODN能缓慢释放出来, 延长作用时间^[48]. 近年来, 纳米技术开始用于药物递送^[49], Wardwell等^[50]用N端三甲壳聚糖(polysialic acid-N-trimethyl chitosan, PSA-TMC)纳米颗粒包裹NF- κ B Decoy ODN用于治疗CF, 与脂质体转染NF- κ B Decoy ODN作比较, 投递24 h后, 纳米颗粒递送组较脂质体转染组明显地下调IL-8的表达; 48 h后, 纳米颗粒组的IL-6表达量明显低于脂质体转染组. 这几种投递方式各自有他们的优缺点, 其中, 病毒和脂质体作为载体相比之下能较好的保护Decoy ODN短时间内不被降解, 但是, 作为治疗存在安全性的隐患; PLGA包装的大型多孔颗粒和纳米材料能使携带的Decoy ODN达到一个缓慢释放的效果; 特别是智能型纳米材料的应用将为Decoy ODN的体内递送提供新思路.

5 结论

纤维化疾病是由多种病因导致的复杂的病理变化, 肝纤维化是脏器纤维化的典型例证. Decoy ODN技术作为一种新兴的基因诊疗方法, 通过竞争性地结合特异性转录因子, 从而干预肝纤维化相关基因的表达, 可能成为防治肝纤维化的新策略. 对Decoy ODN的形态结构和体内递送方式的研究将会为其临床应用提供安全及高效性的保障.

6 参考文献

- 1 Liang T, Alloosh M, Bell LN, Fullenkamp A, Saxena R, Van Alstine W, Bybee P, Werling K, Sturek M, Chalasani N, Masuoka HC. Liver injury and fibrosis induced by dietary challenge in the Ossabaw miniature Swine. *PLoS One* 2015; 10: e0124173 [PMID: 25978364 DOI: 10.1371/journal.

应用要点

由于纤维化疾病的病因及病理过程极其复杂, 目前临床上的防治方法还存在诸多障碍. 诱骗寡聚核苷酸技术的快速有效及其靶向性阻断靶基因的表达, 在临床上具有巨大的防治潜能.

同行评价

纤维化是多种疾病共同的病理过程, 涉及多个炎症因子相关的信号通路, 诱骗寡聚核苷酸技术通过诱骗策略, 靶向阻断特异性转录因子与靶基因启动子的结合, 具有干预纤维化基因表达的潜能. 作者通过对有关文献的综述, 对纤维化的基础和临床研究具有一定的参考价值.

- pone.0046526]
- 2 Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, de Almeida CC, Martins LC, Paschoal IA, Toro AA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory abnormalities in patients with cystic fibrosis undergoing the submaximal treadmill exercise test. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 63 [PMID: 25985982]
- 3 Gao R, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2) induces adhesion of rat activated hepatic stellate cells by binding of its C-terminal domain to integrin $\alpha(v)\beta(3)$ and heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem* 2004; 279: 8848-8855 [PMID: 14684735]
- 4 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074 [PMID: 17397961]
- 5 党双锁, 李亚萍. TGF- β 1在肝纤维化研究中的新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1631-1636
- 6 Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A, Maeda K, Sawa Y, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. In vivo transfection of cis element "decoy" against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* 1997; 3: 894-899 [PMID: 9256281]
- 7 Tomita N, Azuma H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Gene therapy with transcription factor decoy oligonucleotides as a potential treatment for cardiovascular diseases. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 339-346 [PMID: 12699354]
- 8 Ishibashi H, Nakagawa K, Onimaru M, Castellanos EJ, Kaneda Y, Nakashima Y, Shirasuna K, Sueishi K. Sp1 decoy transfected to carcinoma cells suppresses the expression of vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and tissue factor and also cell growth and invasion activities. *Cancer Res* 2000; 60: 6531-6536 [PMID: 11103824]
- 9 Tomita N, Ogihara T, Morishita R. Transcription factors as molecular targets: molecular mechanisms of decoy ODN and their design. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 603-608 [PMID: 14577649]
- 10 Grimm S, Baeuerle PA. The inducible transcription factor NF-kappa B: structure-function relationship of its protein subunits. *Biochem J* 1993; 290 (Pt 2): 297-308 [PMID: 8452515]
- 11 Gambari R, Borgatti M, Bezzerri V, Nicolis E, Lampronti I, Dechecchi MC, Mancini I, Tamanini A, Cabrini G. Decoy oligodeoxynucleotides and peptide nucleic acids-DNA chimeras targeting nuclear factor kappa-B: inhibition of IL-8 gene expression in cystic fibrosis cells infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1887-1894 [PMID: 20615393 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.047]
- 12 Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 725-734 [PMID: 12360211]
- 13 Bielinska A, Shivdasani RA, Zhang LQ, Nabel GJ. Regulation of gene expression with double-stranded phosphorothioate oligonucleotides. *Science* 1990; 250: 997-1000 [PMID: 2237444]
- 14 Griesenbach U, Cassidy RL, Cain RJ, duBois RM, Geddes DM, Alton EW. Cytoplasmic deposition of NFkappaB decoy oligonucleotides is insufficient to inhibit bleomycin-induced pulmonary inflammation. *Gene Ther* 2002; 9: 1109-1115 [PMID: 12140739]
- 15 Isomura I, Morita A. Regulation of NF-kappaB signaling by decoy oligodeoxynucleotides. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 559-563 [PMID: 16924140]
- 16 Kim SJ, Park JH, Kim KH, Lee WR, Lee S, Kwon OC, Kim KS, Park KK. Effect of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide on LPS/high-fat diet-induced atherosclerosis in an animal model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107: 925-930 [PMID: 20649557 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00617.x]
- 17 Lee WR, Kim KH, An HJ, Park YY, Kim KS, Lee CK, Min BK, Park KK. Effects of chimeric decoy oligodeoxynucleotide in the regulation of transcription factors NF- κ B and Sp1 in an animal model of atherosclerosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013; 112: 236-243 [PMID: 23107157 DOI: 10.1111/bcpt.12029]
- 18 Tomita N, Azuma H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Application of decoy oligodeoxynucleotides-based approach to renal diseases. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 717-733 [PMID: 15578952]
- 19 De Stefano D, Coletta C, Bianca Rd, Falcone L, d'Angelo I, Ungaro F, Quaglia F, Carnuccio R, Sorrentino R. A decoy oligonucleotide to NF- κ B delivered through inhalable particles prevents LPS-induced rat airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 288-295 [PMID: 23590300 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0473OC]
- 20 Finotti A, Borgatti M, Bezzerri V, Nicolis E, Lampronti I, Dechecchi M, Mancini I, Cabrini G, Saviano M, Avitabile C, Romanelli A, Gambari R. Effects of decoy molecules targeting NF-kappaB transcription factors in Cystic fibrosis IB3-1 cells: recruitment of NF-kappaB to the IL-8 gene promoter and transcription of the IL-8 gene. *Artif DNA PNA XNA* 2012; 3: 97-296 [PMID: 22772035 DOI: 10.4161/adna.21061]
- 21 Turner J, Crossley M. Mammalian Krüppel-like transcription factors: more than just a pretty finger. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 236-240 [PMID: 10366853]
- 22 Cabrini G, Bezzerri V, Mancini I, Nicolis E, Dechecchi MC, Tamanini A, Lampronti I, Piccagli L, Bianchi N, Borgatti M, Gambari R. Targeting transcription factor activity as a strategy to inhibit pro-inflammatory genes involved in cystic fibrosis: decoy oligonucleotides and low-molecular weight compounds. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4392-4404 [PMID: 20939807]
- 23 Deng C, Zheng J, Wan W, Zhang S, Ding Z, Mao G, Yang S. Suppression of cell proliferation and collagen production in cultured human hypertrophic scar fibroblasts by Sp1 decoy oligodeoxynucleotide. *Mol Med Rep* 2013; 7: 785-790 [PMID: 23338822 DOI: 10.3892/mmr.2013]
- 24 Chae YM, Park KK, Lee IK, Kim JK, Kim CH, Chang YC. Ring-Sp1 decoy oligonucleotide effectively suppresses extracellular matrix gene

- expression and fibrosis of rat kidney induced by unilateral ureteral obstruction. *Gene Ther* 2006; 13: 430-439 [PMID: 16341057]
- 25 Luzina IG, Tsybalyuk N, Choi J, Hasday JD, Atamas SP. CCL18-stimulated upregulation of collagen production in lung fibroblasts requires Sp1 signaling and basal Smad3 activity. *J Cell Physiol* 2006; 206: 221-228 [PMID: 16021625]
- 26 Kum YS, Kim KH, Park TI, Suh IS, Oh HK, Cho CH, Park JB, Chang YC, Park JH, Lee KG, Park KK. Antifibrotic effect via the regulation of transcription factor Sp1 in lung fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 368-374 [PMID: 17869213]
- 27 Chen H, Zhou Y, Chen KQ, An G, Ji SY, Chen QK. Anti-fibrotic effects via regulation of transcription factor Sp1 on hepatic stellate cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 51-60 [PMID: 22415074 DOI: 10.1159/000337586]
- 28 Kim KH, Park JH, Lee WR, Park JS, Kim HC, Park KK. The inhibitory effect of chimeric decoy oligodeoxynucleotide against NF- κ B and Sp1 in renal interstitial fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91: 573-586 [PMID: 23114611]
- 29 Sung WJ, Kim KH, Kim YJ, Chang YC, Lee IH, Park KK. Antifibrotic effect of synthetic Smad/Sp1 chimeric decoy oligodeoxynucleotide through the regulation of epithelial mesenchymal transition in unilateral ureteral obstruction model of mice. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 136-143 [PMID: 23791891 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.06.008]
- 30 Yuan HF, Huang H, Li XY, Guo W, Xing W, Sun ZY, Liang HP, Yu J, Chen DF, Wang ZG, Hao J, Xu X. A dual AP-1 and SMAD decoy ODN suppresses tissue fibrosis and scarring in mice. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1080-1087 [PMID: 23223130 DOI: 10.1038/jid.2012.443]
- 31 Cutroneo KR, White SL, Chiu JF, Ehrlich HP. Tissue fibrosis and carcinogenesis: divergent or successive pathways dictate multiple molecular therapeutic targets for oligo decoy therapies. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1161-1174 [PMID: 16408276]
- 32 D'Ambrosio DN, Walewski JL, Clugston RD, Berk PD, Rippe RA, Blaser WS. Distinct populations of hepatic stellate cells in the mouse liver have different capacities for retinoid and lipid storage. *PLoS One* 2011; 6: e24993 [PMID: 21949825]
- 33 Krizhanovsky V, Yon M, Dickens RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
- 34 Chaisson ML, Brooling JT, Ladiges W, Tsai S, Fausto N. Hepatocyte-specific inhibition of NF- κ B leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 2002; 110: 193-202 [PMID: 12122111]
- 35 Elsharkawy AM, Wright MC, Hay RT, Arthur MJ, Hughes T, Bahr MJ, Degitz K, Mann DA. Persistent activation of nuclear factor- κ B in cultured rat hepatic stellate cells involves the induction of potentially novel Rel-like factors and prolonged changes in the expression of IkappaB family proteins. *Hepatology* 1999; 30: 761-769 [PMID: 10462383]
- 36 Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF- κ B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717 [PMID: 15330907]
- 37 Kim KH, Lee WR, Kang YN, Chang YC, Park KK. Inhibitory effect of nuclear factor- κ B decoy oligodeoxynucleotide on liver fibrosis through regulation of the epithelial-mesenchymal transition. *Hum Gene Ther* 2014; 25: 721-729 [PMID: 24959740 DOI: 10.1089/hum.2013.106]
- 38 De Stefano D, Ungaro F, Giovino C, Polimeno A, Quaglia F, Carnuccio R. Sustained inhibition of IL-6 and IL-8 expression by decoy ODN to NF- κ B delivered through respirable large porous particles in LPS-stimulated cystic fibrosis bronchial cells. *J Gene Med* 2011; 13: 200-208 [PMID: 21322102 DOI: 10.1002/jgm.1546]
- 39 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186]
- 40 Miyoshi A, Kitajima Y, Sumi K, Sato K, Hagiwara A, Koga Y, Miyazaki K. Snail and SIP1 increase cancer invasion by upregulating MMP family in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; 90: 1265-1273 [PMID: 15026811]
- 41 Park JH, Jo JH, Kim KH, Kim SJ, Lee WR, Park KK, Park JB. Antifibrotic effect through the regulation of transcription factor using ring type-Sp1 decoy oligodeoxynucleotide in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Gene Med* 2009; 11: 824-833 [PMID: 19554625 DOI: 10.1002/jgm.1355]
- 42 Miyake T, Aoki M, Morishita R. Inhibition of anastomotic intimal hyperplasia using a chimeric decoy strategy against NF κ B and E2F in a rabbit model. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 706-714 [PMID: 18515844 DOI: 10.1093/cvr/cvn139]
- 43 Kim KH, Lee ES, Cha SH, Park JH, Park JS, Chang YC, Park KK. Transcriptional regulation of NF- κ B by ring type decoy oligodeoxynucleotide in an animal model of nephropathy. *Exp Mol Pathol* 2009; 86: 114-120 [PMID: 19118545 DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.11.011]
- 44 Son G, Iimuro Y, Seki E, Hirano T, Kaneda Y, Fujimoto J. Selective inactivation of NF- κ B in the liver using NF- κ B decoy suppresses CCl₄-induced liver injury and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G631-G639 [PMID: 17640975]
- 45 Bezzerri V, Borgatti M, Nicolis E, Lampronti I, Dehecchi MC, Mancini I, Rizzotti P, Gambari R, Cabrini G. Transcription factor oligodeoxynucleotides to NF- κ B inhibit transcription of IL-8 in bronchial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 86-96 [PMID: 18258920 DOI: 10.1165/rcmb.2007-0176OC]
- 46 De Stefano D, De Rosa G, Maiuri MC, Ungaro F, Quaglia F, Iuvone T, Cinelli MP, La Rotonda MI, Carnuccio R. Oligonucleotide decoy to NF- κ B slowly released from PLGA microspheres

- reduces chronic inflammation in rat. *Pharmacol Res* 2009; 60: 33-40 [PMID: 19427583 DOI: 10.1016/j.phrs.2009.03.012]
- 47 Ungaro F, De Stefano D, Giovino C, Masuccio A, Miro A, Sorrentino R, Carnuccio R, Quaglia F. PEI-engineered respirable particles delivering a decoy oligonucleotide to NF- κ B: inhibiting MUC2 expression in LPS-stimulated airway epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e46457 [PMID: 23056313 DOI: 10.1371/journal.pone.0046457]
- 48 De Rosa G, Maiuri MC, Ungaro F, De Stefano D, Quaglia F, La Rotonda MI, Carnuccio R. Enhanced intracellular uptake and inhibition of NF- κ B activation by decoy oligonucleotide released from PLGA microspheres. *J Gene Med* 2005; 7: 771-781 [PMID: 15702489]
- 49 Zhang N, Wardwell PR, Bader RA. Polysaccharide-based micelles for drug delivery. *Pharmaceutics* 2013; 5: 329-352 [PMID: 24300453 DOI: 10.3390/pharmaceutics5020329]
- 50 Wardwell PR, Bader RA. Immunomodulation of cystic fibrosis epithelial cells via NF- κ B decoy oligonucleotide-coated polysaccharide nanoparticles. *J Biomed Mater Res A* 2015; 103: 1622-1631 [PMID: 25087735 DOI: 10.1002/jbm.a.35296]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

原发性肝内胆管癌的诊治现状

高正杰, 王凤山

高正杰, 新乡医学院第一附属医院普通外科 河南省卫辉市 453003

王凤山, 中国医科大学附属第一医院普通外科 辽宁省沈阳市 110011

王凤山, 教授, 主要从事肝胆外科与器官移植的研究.

作者贡献分布: 论文由高正杰撰写; 王凤山审阅并修改.

通讯作者: 王凤山, 教授, 110011, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院普通外科.
wfs2006@aliyun.com
电话: 024-83283308

收稿日期: 2015-04-27

修回日期: 2015-05-18

接受日期: 2015-06-01

在线出版日期: 2015-11-08

Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma

Zheng-Jie Gao, Feng-Shan Wang

Zheng-Jie Gao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453003, He'nan Province, China

Feng-Shan Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Feng-Shan Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110011, Liaoning Province, China. wfs2006@aliyun.com

Received: 2015-04-27

Revised: 2015-05-18

Accepted: 2015-06-01

Published online: 2015-11-08

Abstract

Primary intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a rare malignancy arising from intrahepatic biliary epithelial cells and is also defined as cholangiohepatoma. It is the second most common primary liver malignancy after hepatocellular carcinoma. Epidemiologic research shows that the incidence rate of ICC has increased in recent years. Till now, surgical resection remains the only effective treatment to cure the disease, but single-center large-sample clinical trials are still limited. Early diagnosis of ICC is difficult due to the lack of specific clinical manifestations. The rate of resection is low, while the mortality is high and the prognosis is poor. With the development of medical imaging and pathological diagnosis technology, the early diagnosis and overall survival rates are increasing. Comprehensive therapy including non-surgical treatment plays a more and more important role in improving the prognosis. The aim of this study is to review the advances in the diagnosis and treatment of ICC in recent years.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Diagnosis; Treatment

Gao ZJ, Wang FS. Current diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4939-4945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4939.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4939>

摘要

原发性肝内胆管癌又称肝胆管细胞癌, 是起

背景资料

肝内胆管癌是一种相对少见的肝脏恶性肿瘤, 与肝细胞癌具有不同的生物学特征, 缺乏特异性临床表现, 早期诊断不易, 预后较差. 手术切除是唯一获得长期生存的治疗方法, 以手术治疗为主的综合治疗是提高本病生存率的重要策略.

同行评议者

薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

■ 研发前沿

肝脏射频消融治疗肝内胆管癌有许多成功报道, 具有创伤小、恢复快的优点, 对直径较小的肿瘤是一种微创的治疗方法。光动力学治疗在改善肝内胆管癌预后方面也发挥着重要的作用, 是肝内胆管癌综合治疗措施中的重要选择方法。

源于肝内胆管上皮细胞的一种相对少见的恶性肿瘤, 在原发性肝脏恶性肿瘤中仅次于肝细胞癌, 流行病学研究显示其发病率有逐渐增高趋势。外科手术治疗是唯一能够获得根治的方法, 目前仍缺乏同一单位的大样本临床研究。由于无特异性临床表现, 本病早期诊断不易, 手术切除率低, 临床死亡率较高, 预后较差。随着医学影像学及病理诊断技术的提高, 早期诊断率增加, 本病的总体生存率有所提高, 包括非手术治疗在内的综合治疗措施在改善预后中的作用越来越重要。本文综述近年来关于肝内胆管癌的治疗进展, 分析其治疗现状, 以更好的指导临床实践。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝内胆管癌; 诊断; 治疗

核心提示: 本文结合最新文献及作者临床经验阐述了原发性肝内胆管癌的诊治现状, 分析了目前的治疗现状和研究热点。其诊断首选肝胆脾超声和肝脏磁共振成像(magnetic resonance imaging), 提出了以手术为主的综合治疗是改善肝内胆管癌预后的重要策略, 指出关于发病机制和分子靶向药物的研究有望在未来获得重要突破。

高正杰, 王凤山. 原发性肝内胆管癌的诊治现状. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4939–4945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4939.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4939>

0 引言

原发性肝内胆管癌是一种肝脏恶性肿瘤, 他起源于肝内胆管上皮细胞, 相对于肝细胞癌而言比较少见。流行病学研究^[1-6]显示近年来其发病率在世界范围内有升高趋势。发病原因仍未完全明确, 多数认为与肝炎病毒感染、肝内胆管结石、肝吸虫感染、原发性硬化性胆管炎等因素有关^[7-11]。早期缺乏临床特异性表现, 大多数病例发现时已处于肿瘤晚期, 手术切除率较低, 预后较差。近年来, 随着医学影像技术的发展, 本病的早期诊断率升高, 总体生存率有所提高^[12,13]。外科手术切除仍然是主要有效的治疗方法, 新辅助化疗、放射治疗、射频消融治疗、术后辅助光动力学治疗近年来在临床中的应用越来越多, 在改善预后中发挥着不同程

度的作用。因此, 近来强调包括手术在内的综合治疗是提高肝内胆管癌总体生存率的重要策略。

1 流行病学及病因学

肝内胆管癌是胆管癌的一种, 约占原发性肝脏恶性肿瘤的5%-10%^[14]。流行病学显示其发病率在世界范围内有升高趋势, 澳大利亚的流行病学调查显示近30年来肝内胆管癌的发病率及死亡率增加了20%-30%^[15], 而亚洲国家发病率最高的国家为泰国, 近90%的肝脏恶性肿瘤为胆管细胞癌, 中国的发病率仅次于泰国居亚洲第2位^[16]。在欧美国家该病的发病率及死亡率在部分国家略有下降, 但总体仍呈上升趋势。该病具有种族和性别差异, 男性多于女性, 而亚洲国家的发病率高于其他国家^[6,17,18]。目前公认的致病因素有慢性病毒性肝炎、肝内胆管结石、先天性胆管扩张症、肝吸虫感染包括华支睾吸虫和麝猫后睾吸虫感染、原发性硬化性胆管炎、肝硬化以及慢性毒物损害^[10,19-24]。国内以慢性乙型肝炎感染居多。其发病的具体病理机制目前尚未明确, 有研究^[8,25-28]认为与相关基因表达的上调和下调有关。

2 临床病理特征

肝内胆管癌早期缺乏临床特异性表现, 与原发性肝癌临床表现相似, 大多数患者为体检发现, 多为肝内肿块产生的压迫症状, 上腹部不适、恶心等非特异性表现。当出现胆道阻塞时可表现为梗阻性黄疸。肿瘤晚期表现为乏力、厌食等全身消耗症状。临床病理分型分为肿块型(59%)、管周浸润型(7%)、胆管内生长型(4%)及混合型(20%), 组织学分型以腺癌为主, 占90%以上, 其他为乳头状腺癌、印戒细胞癌等^[29-31]。肝内胆管癌患者大多发现时已处于肿瘤晚期, 临床以肿块型最为多见(图1), 发生部位上以肝左叶为多见。

3 诊断

3.1 影像学检查

3.1.1 腹部超声检查: 为肝内胆管癌患者的首选检查方法, 简便易行, 无创伤。虽不能明确诊断, 但是可以发现肝内的占位性病变、局部扩张胆管以及有无大血管侵犯, 可清楚



图1 切除之肝内胆管癌标本所见, 本病例属于肿块型。

显示肿块内部及其周围血流分布情况。结合动脉造影检查, 能够发现计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)不能发现的病灶特征^[32]。

3.1.2 CT: CT在肝内胆管癌的诊断中起着重要的作用, 平扫缺乏特征性表现, 表现为肝内片状低密度影, 可见到树枝样低密度影以及扩张胆管和萎缩肝脏。增强扫描表现为延时强化, 即“慢进慢出”。由于肿瘤缺乏血供, 增强早期, 病灶强化不明显(图2)。有助于判断肿瘤是否侵犯门脉及肝动脉、有无肝内转移以及解剖异常, 为手术治疗提供了依据和参考^[33-35]。

3.1.3 MRI: MRI具有多个序列成像、组织分辨率高等优点。表现为渐进性的向心性强化(图3), 可伴有局部回缩的肝包膜、周围扩张胆管及结石。因其组织对比性较好, 可显示小的肝内转移灶、淋巴结转移及血管侵犯^[36,37]。结合磁共振胆胰管成像检查可明确胆管异常狭窄及扩张处, 有助于定位诊断。

3.1.4 PET-CT: 正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)价格昂贵, 临床应用经验较少, 主要用于术前其他检查不能明确者以及转移性肿瘤的排除诊断, 评估淋巴结的转移, 然而其发现淋巴结转移的阳性率仍不高, 临床应用有限^[38-40]。

3.2 实验室检查 糖类抗原-199(carbohydrate antigen-199, CA-199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)以及CA-125的检测在发现以及评价肝内胆管癌的预后方面具有较高的敏感性和特异性, 联合应用能够增加肝内胆管癌的诊断特异性^[41]。新的肿瘤标志物如可

溶性细胞角蛋白碎片21-1(cytokeratin fragment 21-1, CYFRA21-1)、肿瘤标志物2丙氨酸激酶(tumor type M2 pyruvate kinase, TuM2-PK)以及金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)能够在一定程度上帮助诊断^[42]。临床以CA-199的特异性(54%-98%)和敏感性(50%-90%)最高, 多联合其他肿瘤标志物检测, 提高诊断准确率。

4 治疗

目前仍然缺乏肝内胆管癌的大宗治疗经验, 缺乏单个医院的大样本临床研究。其治疗的主要方法是外科手术切除, 尽管临床切除率不高, 仍应争取手术切除。手术方式以规则性肝叶、肝段切除达到切缘无肿瘤残留的R0切除为首选。R0切除患者总体生存率较高, 3年生存率可达35.6%, 5年生存率可达20.1%^[43,44]。而肝移植治疗由于供体缺乏, 临床应用有限。对于有区域淋巴结转移的患者应同时行淋巴结廓清, 或行扩大切除术, 淋巴结转移被认为是影响预后的重要因素, 但是目前关于淋巴结廓清的疗效尚有争议, 有待于进一步的临床研究^[45,46]。对于不能根治性切除患者可行化疗和放疗, 但多数学者认为本病对化疗及放疗不敏感, 但也有学者认为术后联合化疗能够改善预后^[12,47,48]。近年来非手术治疗的进展给肝内胆管癌的治疗带来了重要方法。对于直径较小(3-5 cm)的肿瘤和不能手术根治性切除的患者也可采用射频消融治疗, 能够达到较好的效果, 并改善预后^[49]。光动力学治疗受到了越来越多的学者重视, 利用光动力效应直接杀死癌变细胞, 并可造成肿瘤血管栓塞, 引起缺血性坏死, 是一种可提高生存率的有效方法^[50,51]。对于肿瘤晚期出现胆道梗阻症状者可行姑息减黄治疗, 介入栓塞治疗, 以提高生活质量。

5 预后和展望

肝内胆管癌恶性程度高, 大多数患者就诊时已处于肿瘤晚期, 手术切除率低, 预后比肝细胞癌差。手术切除治疗是获得长期生存的最重要因素, 本病一旦确诊, 均应行以肝切除为主的综合治疗, 预后与患者年龄、肿瘤分期、根治性切除情况、有无转移及病理类型等因素密切相关。尽管近年来非手术治疗方法的研究取

■ 相关报道

黄元哲等对原发性肝内胆管癌进行了相关报道, 认为其发病率近年有所升高, 早期诊断率低, 手术切除率低, 预后差, 根治性切除是改善患者预后的唯一有效途径。

■ 创新盘点

本文较详细的介绍了肝内胆管癌的流行病学、诊断与治疗进展, 也介绍了肝内胆管癌的非手术治疗方法和研究热点。

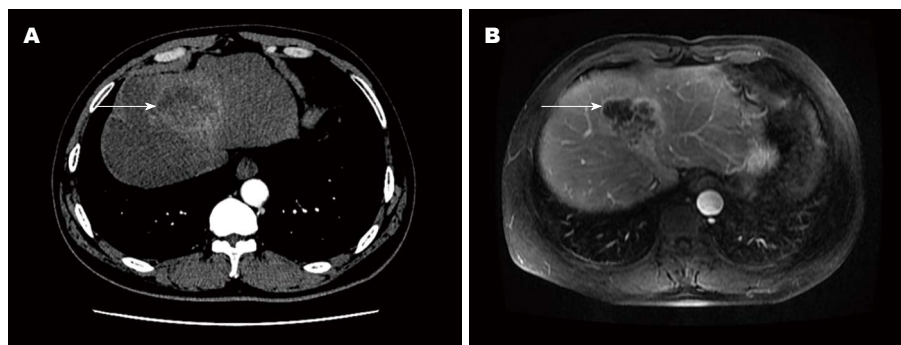


图 2 肝内胆管癌, CT及MRI增强早期, 病灶强化不明显。A: 肝内胆管癌增强早期的CT图像; B: 肝内胆管癌增强早期的MRI图像。图中箭头所示为肿瘤病灶。CT: 计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像。

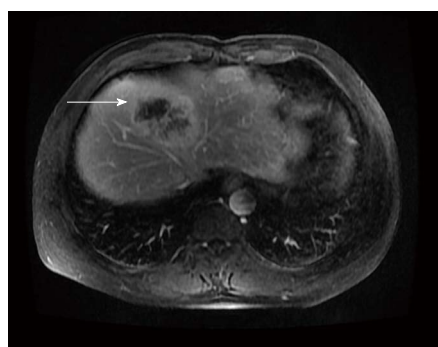


图 3 肝内胆管癌, MRI病灶可见延迟强化。图中箭头所示为肿瘤病灶。MRI: 磁共振成像。

得了不少进展, 但总体预后仍不乐观。国外报道的手术切除率为50.5%, 总体平均中位生存时间为16.1 mo, 根治性切除者可达27.6 mo, 姑息性放化疗为12.9 mo^[1]。总体手术切除率及生存率较过去有所提高, 5年生存率最高已可达31.1%^[12]。但由于本病相对少见, 各个研究涉及的病例数较少, 样本选择差异性较大, 所得结论不一。改善预后的关键是早期诊断及治疗, 仍需要流行病学的分析, 进一步确定病因和危险因素。同时需要进一步地关于发病机制的基础研究, 研制特异性的靶向药物, 进一步提高疗效。

6 结论

肝内胆管癌是一种恶性程度较高的肝脏肿瘤, 缺乏特异性临床表现, 早期诊断不易, 远期预后较差。早期诊断和治疗能够显著提高生存率, 临床医生应提高对该病的认识和警惕性, 对早期的非特异性消化系统症状及时行相关检查, 提高早期诊断率。肝胆脾彩超及肝脏MRI检查为首选检查方法, 外科手术切除是唯一改善预后获得长期生存的治疗方法, 同

时需结合患者的年龄、全身状况、肿瘤分期决定具体的治疗方式。尽管近年非手术治疗方法研究有所进展, 改善预后的关键仍然是早期诊断和治疗。相信随着医学影像技术和实验诊断技术的提高以及对本病发病机制基础研究的进步, 肝内胆管癌患者的预后会越来越越好。

7 参考文献

- 1 Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, George T, Nelson DR, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Morelli G, Clark V, Cabrera R. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1259-1267 [PMID: 23426976 DOI: 10.3892/or.2013.2290]
- 2 Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1 [PMID: 25788866 DOI: 10.4103/1477-3163.151940]
- 3 Baheti AD, Tirumani SH, Rosenthal MH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comprehensive update for the radiologist. *Clin Radiol* 2014; 69: e463-e470 [PMID: 25240565 DOI: 10.1016/j.crad.2014.08.003]
- 4 Tyson GL, Ilyas JA, Duan Z, Green LK, Younes M, El-Serag HB, Davila JA. Secular trends in the incidence of cholangiocarcinoma in the USA and the impact of misclassification. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 3103-3110 [PMID: 25204668 DOI: 10.1007/s10620-014-3276-2]
- 5 Njei B. Changing pattern of epidemiology in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1107-1108 [PMID: 24327308 DOI: 10.1002/hep.26958]
- 6 Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-1674 [PMID: 23378539 DOI: 10.1093/annonc/mds652]
- 7 Peng NF, Li LQ, Qin X, Guo Y, Peng T, Xiao KY, Chen XG, Yang YF, Su ZX, Chen B, Su M, Qi LN. Evaluation of risk factors and

- clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1258-1266 [PMID: 21207172 DOI: 10.1245/s10434-010-1458-5]
- 8 Subrungruanga I, Thawornkunob C, Chawalitchewinkoon-Petmitrc P, Pairojkul C, Wongkham S, Petmitrb S. Gene expression profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 557-563 [PMID: 23534794 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.1.557]
 - 9 Ariizumi S, Yamamoto M. Intrahepatic cholangiocarcinoma and cholangiolocellular carcinoma in cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Surg Today* 2015; 45: 682-687 [PMID: 25253466]
 - 10 Fu XH, Tang ZH, Zong M, Yang GS, Yao XP, Wu MC. Clinicopathologic features, diagnosis and surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in 104 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 279-283 [PMID: 15138126]
 - 11 Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-635 [PMID: 18203300 DOI: 10.3748/wjg.14.632]
 - 12 Morise Z, Sugioka A, Tokoro T, Tanahashi Y, Okabe Y, Kagawa T, Takeura C. Surgery and chemotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2010; 2: 58-64 [PMID: 21160974 DOI: 10.4254/wjh.v2.i2.58]
 - 13 Lubezky N, Facciuto M, Harimoto N, Schwartz ME, Florman SS. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 124-130 [PMID: 25187408 DOI: 10.1002/jhbp.157]
 - 14 Chang KY, Chang JY, Yen Y. Increasing incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and its relationship to chronic viral hepatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 423-427 [PMID: 19406042]
 - 15 Luke C, Price T, Roder D. Epidemiology of cancer of the liver and intrahepatic bile ducts in an Australian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1479-1485 [PMID: 21338184]
 - 16 Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma--focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1159-1166 [PMID: 21198257]
 - 17 McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006; 26: 1047-1053 [PMID: 17032404 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01350.x]
 - 18 Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2362-2368 [PMID: 21921256 DOI: 10.1158/1055-9965]
 - 19 Sriputtha S, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-Ard S. Survival rate of intrahepatic cholangiocarcinoma patients after surgical treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 1107-1110 [PMID: 23621195 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1107]
 - 20 Kim HG, Han J, Kim MH, Cho KH, Shin IH, Kim GH, Kim JS, Kim JB, Kim TN, Kim TH, Kim TH, Kim JW, Ryu JK, Moon YS, Moon JH, Park SJ, Park CG, Bang SJ, Yang CH, Yoo KS, Yoo BM, Lee KT, Lee DK, Lee BS, Lee SS, Lee SO, Lee WJ, Cho CM, Joo YE, Cheon GJ, Choi YW, Chung JB, Yoon YB. Prevalence of clonorchiasis in patients with gastrointestinal disease: a Korean nationwide multicenter survey. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 86-94 [PMID: 19115472 DOI: 10.3748/wjg.15.86]
 - 21 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Huang J, Wu L, Xu D, Yang J, He J. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 289 [PMID: 22799744 DOI: 10.1186/1471-2407-12-289]
 - 22 Uenishi T, Nagano H, Marubashi S, Hayashi M, Hirokawa F, Kaibori M, Matsui K, Kubo S. The long-term outcomes after curative resection for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatitis C viral infection: a multicenter analysis by Osaka Hepatic Surgery Study Group. *J Surg Oncol* 2014; 110: 176-181 [PMID: 24760391 DOI: 10.1002/jso.23611]
 - 23 Matsumoto K, Onoyama T, Kawata S, Takeda Y, Harada K, Ikebuchi Y, Ueki M, Miura N, Yashima K, Koda M, Sakamoto T, Endo M, Horie Y, Murawaki Y. Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma. *Intern Med* 2014; 53: 651-654 [PMID: 24694471 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1410]
 - 24 Trilianos P, Selaru F, Li Z, Gurakar A. Trends in pre-liver transplant screening for cholangiocarcinoma among patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestion* 2014; 89: 165-173 [PMID: 24577150 DOI: 10.1159/000357445]
 - 25 Grassian AR, Pagliarini R, Chiang DY. Mutations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 295-302 [PMID: 24569570 DOI: 10.1097/MOG.000000000000050]
 - 26 Wu WR, Zhang R, Shi XD, Zhu MS, Xu LB, Zeng H, Liu C. Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil in vitro. *Oncol Rep* 2014; 31: 2515-2524 [PMID: 24700253 DOI: 10.3892/or.2014.3123]
 - 27 Yu Y, Liao M, Liu R, Chen J, Feng H, Fu Z. Overexpression of lactate dehydrogenase-A in human intrahepatic cholangiocarcinoma: its implication for treatment. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 78 [PMID: 24679073 DOI: 10.1186/1477-7819-12-78]
 - 28 Sueoka H, Hirano T, Uda Y, Iimuro Y, Yamanaka J, Fujimoto J. Blockage of CXCR2 suppresses tumor growth of intrahepatic cholangiolocellular carcinoma. *Surgery* 2014; 155:

应用要点

本文总结了肝内胆管癌的诊治进展及当前的研究热点, 分析了目前的治疗现状, 提出了进一步研究的关键问题。

■名词解释

光动力学治疗: 利用光能转化过程中产生的单态氧杀死病变细胞, 同时引发毛细血管内皮损伤, 导致血管栓塞, 造成病变组织缺血性坏死, 是目前肿瘤治疗中的一种有效方法。

- 29 Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM4. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014 Apr 9. [Epub ahead of print] [PMID: 24718873 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137]
- 30 Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 288-291 [PMID: 14598147 DOI: 10.1007/s00534-002-0732-8]
- 31 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 2016-2022 [PMID: 17687597 DOI: 10.1007/s00268-007-9194-0]
- 32 Galassi M, Iavarone M, Rossi S, Bota S, Vavassori S, Rosa L, Leoni S, Venerandi L, Marinelli S, Sangiovanni A, Veronese L, Fraquelli M, Granito A, Golfieri R, Colombo M, Bolondi L, Piscaglia F. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 2013; 33: 771-779 [PMID: 23445369 DOI: 10.1111/liv.12124]
- 33 Hua X, Fu X, Hao Z, Fu Q, Shang H, Chi D. [Computed tomographic diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 449-451 [PMID: 24754991]
- 34 Baheti AD, Tirumani SH, Shinagare AB, Rosenthal MH, Hornick JL, Ramaiya NH, Wolpin BM. Correlation of CT patterns of primary intrahepatic cholangiocarcinoma at the time of presentation with the metastatic spread and clinical outcomes: retrospective study of 92 patients. *Abdom Imaging* 2014; 39: 1193-1201 [PMID: 24869789 DOI: 10.1007/s00261-014-0167-0]
- 35 Iavarone M, Piscaglia F, Vavassori S, Galassi M, Sangiovanni A, Venerandi L, Forzenigo LV, Golfieri R, Bolondi L, Colombo M. Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 1188-1193 [PMID: 23485522 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.013]
- 36 Sheng RF, Zeng MS, Rao SX, Ji Y, Chen LL. MRI of small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and atypical small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) with cirrhosis and chronic viral hepatitis: a comparative study. *Clin Imaging* 2014; 38: 265-272 [PMID: 24559750 DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.12.022]
- 37 Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2014 Dec 1. [Epub ahead of print] [PMID: 25447417 DOI: 10.1002/jmri.24810]
- 38 Park MS, Lee SM. Preoperative 18F-FDG PET-CT maximum standardized uptake value predicts recurrence of biliary tract cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 2551-2554 [PMID: 24778075]
- 39 Notaristefano A, Niccoli Asabella A, Stabile Ianora AA, Merenda N, Moschetta M, Antonica F, Altini C, Ferrari C, Cesarano E, Rubini G. [18F-FDG PET/CT in staging and restaging cholangiocarcinoma]. *Recent Prog Med* 2013; 104: 328-335 [PMID: 24042402 DOI: 10.1701/1315.14570]
- 40 Albazaz R, Patel CN, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT on management decisions for patients with primary biliary tumours. *Insights Imaging* 2013; 4: 691-700 [PMID: 23884572 DOI: 10.1007/s13244-013-0268-2]
- 41 Jo JH, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Kim KS, Lee WJ, Song SY, Chung JB. High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study. *Surg Endosc* 2013; 27: 4210-4216 [PMID: 23760942 DOI: 10.1007/s00464-013-3025-1]
- 42 Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 2013; 34: 219-228 [PMID: 23396291 DOI: 10.1155/2013/196412]
- 43 Li SQ, Liang LJ, Hua YP, Peng BG, He Q, Lu MD, Chen D. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2286-2291 [PMID: 20079127]
- 44 Petekkaya I, Gezgen G, Roach EC, Solak M, Gullu I. Long-term advanced cholangiocarcinoma survivor with single-agent capecitabine. *J BUON* 2012; 17: 796 [PMID: 23335544]
- 45 Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, Ariizumi S, Aoki T, Kokudo N, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M, Tanaka E, Kondo S, Uenishi T, Kubo S, Yoshida H, Unno M, Imura S, Shimada M, Ueno M, Takada T. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 443-452 [PMID: 21132443 DOI: 10.1007/s00534-010-0349-2]
- 46 Kim Y, Spolverato G, Amini N, Margonis GA, Gupta R, Ejaz A, Pawlik TM. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Defining an Optimal Prognostic Lymph Node Stratification Schema. *Ann Surg Oncol* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25663595]
- 47 Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 171-176 [PMID: 23919111 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.171]
- 48 Hyder O, Marsh JW, Salem R, Petre EN, Kalva S, Liapi E, Cosgrove D, Neal D, Kamel I, Zhu AX, Sofocleous CT, Geschwind JF, Pawlik TM. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3779-3786

[PMID: 23846786 DOI: 10.1245/s10434-013-3127-y]

49 Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W205-W209 [PMID: 21257864 DOI: 10.2214/AJR.10.4937]

50 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Sawai T, Tsuji T, Hidaka S, Sumida Y, Nakagoe

T, Nagayasu T. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1095-1101 [PMID: 15580404 DOI: 10.1007/s00535-004-1449-z]

51 Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 177-187 [PMID: 15192790 DOI: 10.1055/s-2004-828894]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

■同行评价

本文围绕肝内胆管癌比较详细地介绍了肝内胆管癌的流行病学病因学、临床病例特征、各种相关检查、常用治疗方法, 并且提出改善此病预后的方法, 对临床治疗及研究具有一定借鉴意义。



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

●消息●

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值

施嫣红, 翁韵, 刘占举

■背景资料

近年来国内炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者逐年增多, 随着对IBD发病机制的深入认识, 生物制剂英夫利昔单抗(infliximab, IFX)的应用也越来越多, 虽IFX治疗IBD具有确切的疗效, 但仍有部分IBD患者在IFX维持治疗中失去应答, IFX血清药物浓度的检测可预测临床应答, 在IFX的临床应用中起着尤其重要的指导作用。

施嫣红, 翁韵, 刘占举, 同济大学附属第十人民医院消化内科上海市200072

刘占举, 教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的免疫病理学和临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270470, 81470822

作者贡献分布: 本文综述由施嫣红与翁韵完成; 刘占举审校。

通讯作者: 刘占举, 教授, 主任医师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院消化内科。

zhanjuli@yahoo.com

电话: 021-66301164

传真: 021-66303983

收稿日期: 2015-04-29

修回日期: 2015-07-03

接受日期: 2015-07-24

在线出版日期: 2015-11-08

Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease

Yan-Hong Shi, Yun Weng, Zhan-Ju Liu

Yan-Hong Shi, Yun Weng, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270470 and 81470822

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. zhanjuli@yahoo.com

Received: 2015-04-29

Revised: 2015-07-03

Accepted: 2015-07-24

Published online: 2015-11-08

Abstract

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) is increasingly rising. This paper mainly introduces the immunological pathogenesis of IBD, and clarifies the theoretical basis, clinical efficacy and applications of infliximab (IFX), which is one of the new biological agents. We also discuss the relationship between serum IFX level and clinical response as well as endoscopic improvement, the difference between ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in serum IFX concentration, and the effect of preoperative serum IFX concentration on postoperative prognosis, highlighting the value of serum IFX concentration detection in the treatment of patients with recurrence, anti-IFX antibodies (ATI) or loss of response.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Serum infliximab concentration; Efficacy; Anti-IFX antibodies

Shi YH, Weng Y, Liu ZJ. Detection of serum infliximab concentration for evaluation of treatment efficacy in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4946-4953
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4946.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4946>

■同行评议者

宋军, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科; 毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

摘要

我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率逐年上升, 本文主要介绍IBD发病的免疫学机制, 并且对目前新出现的生物制剂之一-英夫利昔单抗(infliximab, IFX)在这类疾病中应用的理论学基础及疗效进行介绍, 讨论IFX血清浓度与临床持续应答和内镜下缓解的相关性, IFX血清浓度在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)中的差异, 术前IFX血清浓度对手术预后的影响, 重点讨论对于复发患者、有IFX抗体(anti-IFX antibodies, ATI)产生或对药物失去应答(lose a response, LOR)患者在用药选择上, IFX血清浓度检测有重要的指导价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 血清英夫利昔单抗浓度; 疗效; 英夫利昔抗体

核心提示: 本文在生物制剂英夫利昔单抗(infliximab, IFX)应用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的机制及疗效基础上, 讨论IFX血清浓度与临床持续应答、内镜下缓解的相关性, 在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)中的差异, 术前IFX血清浓度对手术预后的影响以及对复发患者、有IFX抗体(anti-IFX antibodies)产生或对药物失去应答的患者在用药选择上, IFX血清浓度检测具有重要的指导价值。

施嫣红, 翁韵, 刘占举. 血清英夫利昔单抗浓度检测对炎症性肠病患者疗效的评估价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4946-4953 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4946.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4946>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种累及肠道的慢性、复发性炎症疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 其病因及发病机制目前尚不完全明确^[1], 目前大多学者认为肠道持续感染、肠黏膜屏障缺损、肠黏膜免疫调节异常、遗传和环境等因素共同参与了疾病发生过程^[2-5]. 其中, 免疫因素在IBD的发病机制中极为重要^[6].

1 IBD免疫学机制

肠道内细菌及微生物抗原增高及肠道菌群失衡诱导IBD的发生, 伴随着肠上皮细胞间紧密连接蛋白表达下降, 肠黏膜屏障功能受损, 通透性增加, 导致大量微生物和食物抗原吸收增加, 诱导黏膜组织内中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞和树突状细胞激活, 产生大量促炎症细胞因子^[7], 同时这些免疫细胞可激活细胞内一系列信号, 诱导细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活, 促使细胞因子、黏附分子和趋化因子释放, 引起免疫应答^[8,9].

研究^[10-12]发现CD的炎症肠黏膜组织内CD4⁺ T细胞产生大量Th1/Th17效应相关的促炎症细胞因子如干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、IL-12、IL-18、IL-21、IL-23; 而UC的炎症肠黏膜组织内CD4⁺ T和自然杀伤细胞(natural killer T cells, NKT)可分泌大量Th2效应相关的细胞因子(如IL-4、IL-13), 这些促炎因子加重肠黏膜炎症损伤。

TNF是一种能够诱导细胞繁殖和分化的促炎症细胞因子, Liu等^[13]在三硝基苯磺酸诱导的IBD模型中发现, TNF- α 是由巨噬细胞在炎症第一阶段释放, 是最重要的促炎症细胞因子之一. 过多的TNF- α 诱导肠上皮间紧密连接分解及上皮细胞凋亡, 导致肠上皮屏障的破坏; 增加肠黏膜在固有免疫和获得性免疫中暴露于促炎因子的机会; 同时引发结肠上皮细胞趋化因子的分泌, 刺激细胞间黏附分子的表达, 增加白细胞在炎症部位的聚集和活化; 刺激促炎细胞因子生成, 放大炎症级联反应; 刺激成纤维细胞和巨噬细胞释放组织降解酶, 导致肠黏膜的损害^[14,15].

2 TNF单抗治疗IBD的理论学基础

目前临床上已经开展的生物靶向免疫治疗, 主要是通过阻断上述促炎症细胞因子(如TNF、IL-12/IL-23p40、IL-23p19)以有效抑制肠道炎症发生, 诱导活动期IBD患者病情缓解。

TNF与IBD发病关系密切, 且IBD患者病情与炎症肠黏膜中TNF的表达水平相关, 而抑制TNF的表达能明显缓解IBD病情^[16]. 目

■ 研究前沿

IFX治疗IBD是临床研究热点, IFX可诱导、维持中重度活动性克罗恩病(Crohn's disease, CD)的缓解及瘘管的闭合, 对难治性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)或中重度UC有较明显的疗效, 且早期使用能有效促进黏膜愈合, 但对IFX失去应答及后续的治疗国内研究较少, 本文对IBD临床的治疗提供一定的参考。

■ 相关报道

近年来, 随着生物制剂广泛的应用于治疗IBD, 欧美一些国家对IFX治疗IBD发表了相关的共识意见和指南, 对中国医生有一定的参考价值。

前用于治疗IBD的抗TNF- α 制剂主要包括英夫利昔单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗(adalimumab)和赛妥珠单抗(certolizumab pegol), 这些制剂通过与患者体内可溶性或跨膜性TNF- α 特异性结合后, 抑制表达TNF的细胞功能, 并通过Fc段介导T细胞的补体结合作用诱导细胞凋亡, 产生抗体依赖的细胞毒作用, 从而达到抗炎效果^[17,18]。

研究^[19]发现, IFX可有效修复活动期IBD患者破坏的肠黏膜屏障, 改善肠黏膜的损伤; 体外研究发现IFX可激活补体依赖的细胞溶解和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用; IFX能调节肠黏膜组织内T细胞促凋亡蛋白基因转录, 改变细胞内促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白比例, 诱导黏膜内T细胞和单核-巨噬细胞凋亡; IFX能显著降低黏附分子和趋化因子生物活性, 阻止白细胞在肠黏膜组织内的浸润, 降低白细胞 β 7和CCR7表达^[20]; 抑制炎症细胞肠黏膜组织内辅助信号分子表达, 降低白细胞激活; IFX可增强Treg效应, 有效上调其免疫抑制活性, 恢复Th的平衡, 起到免疫保护作用^[21]; IFX不仅能抑制经典激活的巨噬细胞(classical activated macrophage, CAM)功能, 诱导肠黏膜炎症缓解, 参与组织修复, 还能诱导替代激活的巨噬细胞(alternative activated macrophage, AAM)增殖分化^[22]; IFX能降低炎症肠黏膜组织内血管生成及血管内皮细胞增殖分化, 降低VEGF表达; 阻止肠黏膜组织内促炎症因子如IFN- γ 、IL-1、IL-6等表达, 上调抑制炎症因子表达; 诱导肠黏膜组织内miRNA10a表达, 降低IL-12/IL-23p40、NOD2表达以及Th17细胞浸润^[23]。

3 IFX治疗IBD的疗效

IFX是首个被批准应用于临床治疗IBD的抗TNF- α 生物制剂, 是一种由基因工程生产的人-鼠嵌合体IgG1单克隆抗体, 其分子系列中75%是人源性, 25%鼠源性。IFX主要适用于中度、重度活动性CD患者; 激素及免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者; 不能耐受激素及免疫抑制剂治疗者; 与CD相关的瘘管形成者^[24]。目前认为, 具有年轻、狭窄型病变、病变范围广、伴有肛周病变等预后较差的危险因素的患者, 接受IFX治疗会明显受益^[25]。多项临床研究^[26-28]证实IFX对活动性CD有效, 能促进内镜下黏膜修

复、愈合瘘道、改善患者生活质量, 降低住院率及外科手术率。目前IFX也被批准用于中度至重度的UC, 根据ACT1、ACT2试验拓展研究, 发现UC患者在使用IFX3年后仍有应答^[29], 且对于重症难治性UC而言, IFX较环孢素效果更佳^[30]。

IFX治疗IBD具有确切的疗效, 可有效诱导并维持中、重度活动性CD的缓解; 诱导并维持CD瘘管的闭合; 对于难治性UC或中重度UC有较明显的疗效; 早期使用能有效促进黏膜愈合; 减少激素的使用; 降低住院率和结肠切除率^[31-33]。

4 IFX浓度监测对疗效的评估

研究^[34]发现, 25%-40%IBD患者在IFX维持治疗中出现对药物失去应答(lose a response, LOR), 每年因LOR而终止用药的患者接近10%, 其发病机制目前并不清楚, 可能与IFX药物浓度不足及抗体的出现有关。低的IFX谷浓度与低的临床应答有更直接的关系, 超过了抗IFX抗体(anti-IFX antibodies, ATI)的出现^[35]。尽管抗体在较短的应答时间内起了一定作用, 但研究^[36,37]提示, 相比ATI的存在而言, 可检测的IFX谷浓度可预测患者的临床应答和内镜下黏膜的愈合。谷血清浓度是指在下次用药之前血清IFX药物浓度的最低点。研究^[38]发现, IFX治疗的IBD患者血清中, 可测得谷血清浓度的患者与无法测得谷血清浓度的患者临床缓解率分别为69%、15%, 内镜缓解率分别为76%、28%, 结肠切除风险分别为55%、7%。

谷血清浓度与临床持续应答、低的CRP水平和内镜下缓解正相关^[38]。SONIC试验中发现, 无论在治疗的30 wk或46 wk, 高IFX血清浓度CD患者病情缓解更常见^[39]。ACCENT试验中, 在谷血清浓度高(>10 μ g/mL)的CD中64%的患者瘘管完全愈合, 而无法测得谷血清浓度的CD中仅有25%患者瘘管获得愈合^[40]。来自于ACT1和ACT2的UC研究发现, 治疗第1年中, IFX血清浓度的升高提高了UC患者的临床应答、缓解及黏膜愈合的可能性^[41]。无法测得IFX血清浓度的患者的结肠切除率明显提高^[36]。

Kunitake等^[42]发现术前使用IFX并不增加CD及UC患者的术后的感染、死亡、肠梗阻、

吻合口瘘、血栓形成等并发症。但Lau等^[43]在2013-05的佛罗里达州消化疾病周上报道, 可测得IFX血清浓度的患者与无法测得血清浓度的患者术后复发率分别为32%、18%, 感染发生率为22%、10%, 术后住院率16%、7%, 这个结果虽未达统计学意义, 但在IFX血清浓度低、中、高的亚群分析中IFX血清浓度 $>8 \mu\text{g/mL}$ 的患者术后感染的并发症(26% *vs* 10%, $P=0.03$)及术后住院率(20% *vs* 7%, $P=0.05$)较低浓度的患者均增高, 故认为CD患者术前IFX血清浓度升高, 可能面临着更大的术后并发症的风险。但在UC患者中, 术前IFX血清浓度对手术的预后无任何影响^[44]。

对IBD缓解后复发或停用IFX的患者, 再次使用IFX治疗, 结果还是令人满意的, 药物浓度的监测也能预测长期停用后再次运用IFX患者的临床应答。Baert等^[44]发现, 在第1次重新使用IFX前检测药物浓度和抗体对临床无任何意义, 但在药物使用后常规检查浓度及抗体, 如果发现患者有ATI阳性, 且无法检测到IFX药物浓度, 那么IFX治疗应停止。

IFX血清浓度在UC和CD两个疾病中无区别, IFX谷血清浓度的个体差异主要与个体药物清除率不同有关, 涉及肌酐清除率、肝脏代谢、药物相互作用及血清白蛋白基数。另外, IFX药物浓度与血清白蛋白相关^[45], 高的血清白蛋白可延长IFX的半衰期, 提高疗效。

IFX药物浓度过低无法足够抑制TNF- α 活性, 在SONIC试验中, 计算出30 wk时缓解的CD患者IFX血清浓度阈值为 $3 \mu\text{g/mL}$, 维持缓解时谷IFX血清浓度达 $3 \mu\text{g/mL}$ 或更高是决定临床应答及26 wk时黏膜愈合的关键因素^[46]; 而在大多数获得临床缓解的UC患者中30 wk时IFX浓度在 $2.4-6.8 \mu\text{g/mL}$ ^[41]。另有报道^[47]表明, UC患者中, IFX诱导缓解8 wk时血清浓度达 $41 \mu\text{g/mL}$, 维持治疗时IFX血清浓度达 $3.7 \mu\text{g/mL}$ 或以上被认为是UC患者取得最佳预后的血清浓度。

IFX使用中可产生抗体, 2010年的一项回顾性分析^[48]显示, 测定155例患者的IFX血清浓度及IFX抗体, 在35例(23%)患者中检测到IFX抗体, 51例(33%)检测到治疗浓度的IFX。Master等^[49]发现, 在可检测到IFX浓度的持续应答的患者中, 有ATI和无ATI对疗效无任何

区别。ATI阳性与低的谷浓度有显著关系, 大多数出现在检测不到或极低的谷浓度时。一项研究^[41]发现, 77%的患者中IFX浓度在 $0.00-2.31 \mu\text{g/mL}$ 能检测到ATI阳性, 相反谷浓度在 $14.98-39.59 \mu\text{g/mL}$ 是检测不到ATI, 故一般认为ATI的阳性与IFX浓度低于 $3 \mu\text{g/mL}$ 有关。另外, ATI往往出现在25%的丢失应答、有药物不良反应及过敏的IBD患者中^[50]。

调整IFX用药可作为缓解LOR发生的方法之一, 提高IFX剂量至 10 mg/kg , 或缩短给药间隔(4或6 wk)是一种有效方法。研究^[47]发现, 在静脉滴注IFX剂量低于 12 mg/mL 时, 剂量增加能使29例CD患者中25例产生临床应答, 比更换另一种药物更有效。据研究^[41,51]显示, 缩短IFX给药间隔或提高药物剂量这两种方式对恢复药物应答无明显差异, 然而, 能达到治疗的血清浓度不是很清楚, 来自于不同试验的532例CD患者提示: $>3 \mu\text{g/mL}$ 的谷血清浓度能对抗炎症活动, 可降低治疗失败的风险。Steenholdt等^[52]表明, 防止失去应答的谷血清浓度为 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$, Hibi等^[53]发现取得强的临床应答的谷血清浓度为 $1 \mu\text{g/mL}$, 但黏膜愈合需要 $4 \mu\text{g/mL}$ 的谷血清浓度^[54]。

用药剂量的调整在低IFX血清浓度的患者中是一种可行的办法, 而如果是抗体的出现是引起应答失败的原因, 那么只有调换其他药物^[55]。

临床上影响IFX的疗效除ATI的出现外, 还与是否同时使用免疫抑制剂有关。免疫抑制剂、高剂量的激素, 可能减少IFX免疫原性的产生。有报道^[46]称, 单一使用IFX组30 wk时谷IFX浓度为 $1.6 \mu\text{g/mL}$, 而在IFX联合硫唑嘌呤组可达 $3.5 \mu\text{g/mL}$, 联合治疗可以提高IFX浓度, 而单一治疗需要更高剂量IFX的输入才能达到相同的IFX浓度和临床缓解。有研究^[43]显示, IFX联合硫唑嘌呤治疗CD患者, 在中断硫唑嘌呤后与继续联合使用硫唑嘌呤进行比较, 发现中断硫唑嘌呤后IFX的谷血清浓度逐渐下降, 可能是免疫抑制剂影响了IFX的细胞膜受体Fc段的表达, 干扰IFX与受体Fc段的结合, 影响了临床疗效。同时使用免疫抑制剂治疗对低IFX浓度的患者有长期影响临床应答的作用, 但对高浓度IFX的患者无任何影响。

创新盘点

本文在IFX治疗IBD的理论基础上, 详细分析了IFX治疗IBD过程中失去应答的可能原因, 提出了IBD失去应答患者的治疗方案, 对IBD的临床治疗有重要的指导意义。

■应用要点

本文提出了IFX的血清浓度监测在临床上发挥了重要的作用, 指导临床医师进行药物及剂量的调整, 能更有效的为患者制定个体化用药。

5 结论

IFX的血清浓度监测在临床上发挥了重要的作用, 血清浓度监测比经验性增加药物剂量或换用二线或三线抗TNF- α 治疗药物更合理, 能更有效的制定个体化用药。如果IBD患者ATI阳性, 同时具有有效的IFX血清药物浓度, 而且临床应答良好, 那么继续使用IFX治疗的同时还应密切监测药物浓度; 如果ATI阳性, IFX血药浓度低或检测不到, 那么须选择不同的药物。

6 参考文献

- Ye MB, Lim BO. Dietary pectin regulates the levels of inflammatory cytokines and immunoglobulins in interleukin-10 knockout mice. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 11281-11286 [PMID: 20945935 DOI: 10.1021/jf103262s]
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
- Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsten TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelman J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]
- Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
- Henderson P, van Limbergen JE, Schwarze J, Wilson DC. Function of the intestinal epithelium and its dysregulation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 382-395 [PMID: 20645321 DOI: 10.1002/ibd.21379]
- Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; 271: 421-428 [PMID: 22324936 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02515.x]
- Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298-306 [PMID: 21677746 DOI: 10.1038/nature10208]
- Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, Kan Q, Liu Z, Liu Y. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1133-1144 [PMID: 19322899 DOI: 10.1002/ibd.20923]
- Liu Z, Feng BS, Yang SB, Chen X, Su J, Yang PC. Interleukin (IL)-23 suppresses IL-10 in inflammatory bowel disease. *J Biol Chem* 2012; 287: 3591-3597 [PMID: 22158873 DOI: 10.1074/jbc.M111.304949]
- Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 849-859 [PMID: 21107346 DOI: 10.1038/nri2889]
- Liu X, Wang J. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of *Folium syringae* leaves on TNBS-induced colitis in rats. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 780-787 [PMID: 21070844 DOI: 10.1016/j.jep.2010.11.010]
- Cho EJ, Shin JS, Noh YS, Cho YW, Hong SJ, Park JH, Lee JY, Lee JY, Lee KT. Anti-inflammatory effects of methanol extract of *Patrinia scabiosaefolia* in mice with ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol* 2011; 136: 428-435 [PMID: 20573566 DOI: 10.1016/j.jep.2010.04.047]
- Watson AJ, Hughes KR. TNF- α -induced intestinal epithelial cell shedding: implications for intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 1-8 [PMID: 22731709 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06523.x]
- 王雳, 白爱平. 炎症性肠病的生物治疗. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 107-112
- Liang S, Dai J, Hou S, Su L, Zhang D, Guo H, Hu S, Wang H, Rao Z, Guo Y, Lou Z. Structural basis for treating tumor necrosis factor α (TNF α)-associated diseases with the therapeutic antibody infliximab. *J Biol Chem* 2013; 288: 13799-13807 [PMID: 23504311 DOI: 10.1074/jbc.M112.433961]
- Scallion BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha

- monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251-259 [PMID: 7640345 DOI: 10.1006/cyto.1995.0029]
- 19 ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-211 [PMID: 11788561 DOI: 10.1136/gut.50.2.206]
 - 20 Peake ST, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Infliximab induces a dysregulated tissue-homing profile on human T-lymphocytes in-vitro: a novel mechanism for paradoxical inflammation? *J Crohns Colitis* 2013; 7: 765-767 [PMID: 23352576 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.001]
 - 21 Boschetti G, Nancey S, Sardi F, Roblin X, Flourié B, Kaiserlian D. Therapy with anti-TNF α antibody enhances number and function of Foxp3(+) regulatory T cells in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 160-170 [PMID: 20848510 DOI: 10.1002/ibd.21308]
 - 22 Vos AC, Wildenberg ME, Arijis I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, Vermeire S, Rutgeerts P, van den Brink GR, Hommes DW. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 401-408 [PMID: 21936028 DOI: 10.1002/ibd.21818]
 - 23 刘嫦钦, 邬瑞金, 陈腾飞, 汤茂春, 吴维, 邱骅婧, 刘占举. 微小核糖核糖-10a在炎症性肠病中的表达及其临床意义. *中华消化杂志* 2013; 33: 321-325
 - 24 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年). *中华消化杂志* 2011; 31: 822-824
 - 25 D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213 [PMID: 21045814 DOI: 10.1038/ajg.2010.392]
 - 26 Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johans J, Lang Y, Sandborn WJ. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 210-226 [PMID: 19392858 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04027.x]
 - 27 Lee YS, Baek SH, Kim MJ, Lee YM, Lee Y, Choe YH. Efficacy of early infliximab treatment for pediatric Crohn's disease: A three-year follow-up. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15: 243-249 [PMID: 24010094 DOI: 10.5223/pghn.2012.15.4.243]
 - 28 Hukkinen M, Pakarinen MP, Piekkala M, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Treatment of complex perianal fistulas with seton and infliximab in adolescents with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 756-762 [PMID: 24447625 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.01.001]
 - 29 Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johans J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 201-211 [PMID: 21484965 DOI: 10.1002/ibd.21697]
 - 30 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915 [PMID: 23063316 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8]
 - 31 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413 [PMID: 14762776 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.014]
 - 32 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869 [PMID: 15825070 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.048]
 - 33 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811 [PMID: 15940615 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.003]
 - 34 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500 [PMID: 18832518 DOI: 10.1136/gut.2008.155812]
 - 35 Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1264-1275 [PMID: 19235918 DOI: 10.1002/ibd.20899]
 - 36 Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum

名词汇释

谷血清浓度: 指在下次用药之前血清IFX药物浓度的最低点。

同行评价

文章思路清晰、科学规范, 可读性较强, 反映了血清英夫利昔单抗浓度检测在IBD临床治疗中的指导意义, 具有重要的临床实用性和应用价值。

- infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 49-54 [PMID: 19651627 DOI: 10.1136/gut.2009.183095]
- 37 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885 [PMID: 14985485 DOI: 10.1056/NEJMoa030815]
- 38 Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijis I, De Hertogh G, Hoffman I, Geboes JK, Rutgeerts P. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-128 [PMID: 17206703 DOI: 10.1002/ibd.20054]
- 39 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904]
- 40 Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9675-9690 [PMID: 25110407 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9675]
- 41 Eser A, Primas C, Reinisch W. Drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 391-396 [PMID: 23703367 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328361f7f6]
- 42 Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, Sands BE, Korzenik J, Bordeianou L. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1730-1736; discussion 1736-1737 [PMID: 18709514 DOI: 10.1007/s11605-008-0630-8]
- 43 Lau CC, Dubinsky M, Melmed GY, Vasiliauskas EA, McGovern DP, Berel D, Ippoliti A, Murrell ZA, Shih DQ, Kaur M, Targan SR, Fleshner P. Higher preoperative serum biologic levels are associated with postoperative complications in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2013; 144 Suppl 1: S-190 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60669-1]
- 44 Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts P, Vermeire S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1474-1481. e2; quiz e91 [PMID: 24486408 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.033]
- 45 Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 297-308 [PMID: 20420786 DOI: 10.5414/CPP48297]
- 46 Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, Miller M, Tang KL, Rutgeerts P, Cornillie F. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 539-547. e2 [PMID: 25245629 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.031]
- 47 Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johanns J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1296-1307. e5 [PMID: 25173754 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.035]
- 48 Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133-1139 [PMID: 20145610 DOI: 10.1038/ajg.2010.9]
- 49 Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-1254 [PMID: 16931170 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.06.025]
- 50 Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608 [PMID: 12584368 DOI: 10.1056/NEJMoa020888]
- 51 Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 736-743 [PMID: 23200919 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.019]
- 52 Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 310-318 [PMID: 21087119 DOI: 10.3109/00365521.2010.536254]
- 53 Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T. Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1480-1487 [PMID: 21987418 DOI: 10.1002/ibd.21886]
- 54 Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic

activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol* 2014; 49: 674-682 [PMID: 23666424 DOI: 10.1007/s00535-013-0829-7]

55 Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P,

Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 971-986 [PMID: 22443153 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05057.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周霞霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)》.(郭鹏)

短肽编码基因的研究进展

田原, 杨金娥

■背景资料

随着转录组的深入研究及高分辨率质谱技术的发展, 在模式动物以及人类中已发现了一批由mRNA或非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)上的小开放阅读框(small open reading frame, sORF)翻译生成的短肽(short peptides, SEPs). SEPs具有生物学功能, 并且在种间保守。

田原, 杨金娥, 中山大学生命科学学院 基因工程教育部重点实验室 广东省广州市 510275

作者贡献分布: 本文由田原与杨金娥完成; 杨金娥审校。

通讯作者: 杨金娥, 副教授, 510275, 广东省广州市海珠区新港西路135号, 中山大学生命科学学院, 基因工程教育部重点实验室. lssyje@mail.sysu.edu.cn
电话: 021-84115532

收稿日期: 2015-04-28
修回日期: 2015-06-15
接受日期: 2015-06-19
在线出版日期: 2015-11-08

Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides

Yuan Tian, Jin-E Yang

Yuan Tian, Jin-E Yang, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-E Yang, Associate Professor, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, 135 Xingang West Road, Haizhu District, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China. lssyje@mail.sysu.edu.cn

Received: 2015-04-28
Revised: 2015-06-15
Accepted: 2015-06-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

Short open reading frames (sORFs) are a common feature of genomes of human and other species, but their coding potential remains unknown. Innovations in proteomics and high-

throughput analyses of translation start sites have resulted in the identification of hundreds of putative coding sORFs, and some of them have been verified to be able to translated into short peptides (<100 amino acids). Moreover, recent findings reveal their diverse functions in various biological processes including development and differentiation. This review discusses the translation, identification and biological function of short peptides.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short peptides; Short open reading frames; Non-coding RNA

Tian Y, Yang JE. Emerging landscape of short open reading frame-encoded peptides. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4954-4960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4954>

摘要

人类和其他生物的基因组中存在小开放阅读框(small open reading frame, sORF), 但过去对于这些sORFs是否具有编码能力还无从得知。随着蛋白质组学和高通量翻译起始位点分析方法的发展, 现已鉴定了上百种sORFs, 其中一部分被证实具有翻译能力, 可产生长度在100个氨基酸残基的短肽(short peptides, SEPs)。近年来的研究表明短肽在发育、分化等生物学过程中具有重要功能。本文系统阐述SEPs的翻译过程、鉴定方法和功能。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

关键词: 短肽; 小开放阅读框; 非编码RNA

核心提示: 短肽(short peptides)是由短的小开放阅读框(small open reading frame)翻译生成的肽链, 长度多在100个氨基酸以下. 从模式动物到人类, 均检测到具有生物学功能的短肽, 提示他们可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色.

田原, 杨金娥. 短肽编码基因的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4954-4960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4954>

0 引言

人类基因组计划揭示人的基因组共有30亿碱基, 但其中蛋白编码基因只有2.1万个左右, 仅占整个基因组的1.5%^[1], 提示基因组存在大量非蛋白编码区. 随后由美国发起的DNA元件百科全书(encyclopedia of DNA elements, ENCODE)计划旨在找到人类基因组中的所有功能性元件, 结果发现整个人类基因组中大约有76%的DNA片段可以被转录^[2], 在对这些转录产物进行分析发现部分转录产物其中含短的开放阅读框(short open reading frames, sORFs), 提示他们可能编码短的肽链^[3]. 近年来的研究结果显示, 从细菌、酵母等低等的模式动物到人类均检测到sORF可表达短肽(short peptides, SEPs)^[4-6], 并具有生物学功能^[7-9].

1 SEPs简介

SEPs是指由mRNA或非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)上的sORF翻译生成的短肽, 长度多在100个氨基酸以下^[10]. 目前发现最短的SEP仅有6个氨基酸残基^[11], 位于S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶(AdoMetDC)mRNA的5'端, 通过滞留mRNA上的核糖体进而抑制下游ORF的翻译, 降低AdoMetDC的表达水平, 从而调控动植物的多胺合成^[12].

1.1 SEPs的产生 sORF在基因组上的位置多种多样, 可以位于蛋白编码基因mRNA的5'端非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR)^[13-15]、3'UTR区^[16], 或与已知ORF重叠或部分重叠^[17], 或位于非蛋白编码的RNA上^[11]. 位于mRNA 5'UTR区的sORFs也被称为上游ORF(upstream ORF, uORF)^[17]. 目前有两种模

型解释uORFs翻译产生SEPs的过程^[11]: 一种称为重启模型(re-initiation), 核糖体40S小亚基从mRNA的5'甲基鸟苷帽子结构开始扫描, 如果5'UTR区存在uORF, 40S小亚基结合到uORF的起始密码子上, 并进一步与60S大亚基结合, 启动uORF的翻译, 生成SEPs. 当uORF翻译结束后, 大亚基与小亚基解离, 小亚基仍与mRNA结合并继续向3'端扫描, 当遇到下一个起始密码子, 再次启动翻译. 另一种称为渗漏扫描模型(leaky scanning), 当核糖体40S小亚基从5'甲基鸟苷帽子结构开始扫描时, 一部分可以在uORF的起始密码子上与60S大亚基结合启动uORF的翻译, 一部分则忽略uORF的起始密码子, 继续扫描到下游ORF的起始密码子处, 与60S大亚基结合启动ORF的翻译.

虽然以上两种模型可以解释uORFs翻译SEPs的过程, 但无法解释位于mRNA的3'UTR区或与已知ORF重叠或部分重叠的sORFs是如何翻译出SEPs的. 有一种假设认为他们来自其他缩短形式的转录本^[17]. 研究人员通过质谱在白血病细胞系K562中鉴定出两个SEPs, DEDD2-SEP和H2AFX-SEP, 但当他们将全长的mRNA克隆到表达载体后, 却发现并不能正常表达SEPs, 而当克隆5'端缺失部分序列的转录本时, 可以正常表达. 提示DEDD2-SEP和H2AFX-SEP是由其他剪接形式的mRNA翻译生成的, 这些转录本由于在5'端缺失一部分序列, 位于编码序列(coding sequence, CDS)区的sORF就变成了靠近5'端的第一个ORF, 核糖体从5'端开始扫描这种缩短形式的mRNA就能翻译出SEP.

1.2 SEPs使用非经典起始密码子 通过核糖体图谱分析(ribosome profiling)发现, 小鼠胚胎干细胞中的sORFs中约45%的使用经典起始密码子AUG, 其余60%则使用非经典起始密码子, 主要为与AUG相似的起始密码子, 如CUG、GUG等, 占有sORFs的40%, 其余sORFs则使用非AUG起始密码子^[18]. 这些非经典起始密码子与经典起始密码子ATG同源, 常位于Kozak序列附近. 如在K562细胞中鉴定的FRAT2-SEP的起始密码子为非经典的ACG. 而当将ACG突变成ATG后, FRAT2-SEP的表达水平提高近3倍; 提示携带ACG起始密码子的sORFs的翻译效率低于含经典密码子的sORFs^[17]. 也有另

■ 研究前沿

有关SEPs的报道逐年增多, 人们对SEPs的关注度也不断升高. 进一步鉴定新的SEPs, 特别是低丰度的SEPs, 并对已发现的SEPs进行功能解析是未来SEPs研究的重点.

■ 相关报道

本文从产生、保守性、翻译特点、筛选方法、作用机制及生物学功能等多个方面介绍了sORF及其编码短肽的研究进展。国外Slavoff等创建了短肽组学与RNA-seq相结合的方法,首次系统鉴定了人类细胞中的sORF编码短肽。

一种理论认为, sORFs的非经典起始密码子来自于转录后mRNA的RNA编辑^[19], 即在RNA编辑酶的作用下, 将转录产物的起始密码子AUG中的尿嘧啶(U)转换成胞嘧啶(C), 使经典起始密码子转变为同源的非经典密码子, 从而调控sORFs的翻译效率。但目前尚无直接的实验证据揭示sORFs的起始密码子可发生RNA编辑。未来的研究可以通过基因敲除参与RNA编辑的酶后, 来分析其对sORFs的调控。

值得一提的是, 当sORFs与其邻近的ORFs共转录时, 二者形成了多顺反子, 可同时表达两种蛋白。研究人员在蛋白编码基因FRAT2的ORF及其上游的uORF(表达短肽FRAT2-SEP)的C端分别加上c-myc及Flag标签, 将含两种标签的FRAT2 cDNA克隆到表达载体, 可以同时检测到含两种标签的融合蛋白表达, 提示FRAT2 mRNA为双顺反子^[17]。

1.3 SEPs保守性 SEPs在不同物种中具有一定的保守性。Slavoff等^[17]在K562细胞株中鉴定了90个SEPs, 并在29种哺乳动物中分析他们的保守性, 发现SEPs的保守性高于内含子, 低于已知的蛋白编码基因, 且有功能的SEPs保守性更强。如最早在果蝇中发现的SEPs-Tal peptides是调控果蝇胚胎发育重要分子, 现已在其他昆虫中陆续发现了其同源物^[20]。此外, SEPs的保守性与其长度有关, Aspden等^[21]根据SEPs的大小将他们分为两类, 一类是较长的SEPs, 占SEPs的83%, 约为80个氨基酸残基, 与已知蛋白具有相似的翻译过程和保守性, 并倾向于含有跨膜结构域。另一类是较短的SEPs, 在SEPs中所占比例小, 约为20个氨基酸残基, 大多数由mRNA的5'UTR区产生, 保守性较差, 翻译效率也较低。

不难想象含有跨膜结构域的SEPs在细胞内有特定的亚细胞定位。如在HEK293T、MEF和COS7等3种细胞中均发现, DEDD2-SEP定位于线粒体膜上^[7]; 而由ncRNA-pncr003:2L翻译出的两种SEPs-sarcolamban A和sarcolamban B, 定位于肌细胞的肌浆网上, 调节Ca²⁺运输和肌肉收缩, 并且在脊椎动物和非脊椎动物中都具有较高的保守性^[22]。

2 筛选鉴定SEPs的方法

目前生物信息学方法预测sORFs的研究还处在初级阶段, 多局限于在已知基因的ORF

附近寻找潜在的sORFs。常用的预测软件有sORFfinder^[23]、HALTORF^[24]、uPEPPERoni^[25]等。此外, 通过分析基因序列特征, 如经典起始密码子、翻译终止位点、剪切位点、启动子序列、多聚腺苷酸信号、密码子偏好性、核苷酸组成等也可用于区分有无翻译能力的sORFs^[17]。由于保守性强的sORFs常意味着其有更重要的生物学功能, 因此检测sORFs的保守性也可以作为sORFs是否具有翻译产生功能性SEP的参考。

核糖体图谱分析(ribosome profiling)是一种以高通量DNA测序为基础的技术, 可以在全转录组范围内发现sORFs。其主要原理是用嘌呤霉素(puromycin)处理细胞, 使核糖体从mRNA上解离, 导致肽链延伸终止, 并结合放线菌酮处理, 使翻译起始核糖体停留于翻译起始位点, 再用RNA酶将未与核糖体结合的RNA酶解, 分离得到未被酶解的RNA后进行深度测序, 得到具有翻译潜能的mRNA^[26]。这种技术的优势在于无需根据基因组设计探针, 可以发现新的sORFs。并且嘌呤霉素不会干扰靠近翻译起始位点处延伸复合物的组装, 能较好检测到非经典起始密码子^[18]。但由于起始翻译除了需要核糖体外, 还需要其他起始因子参与, 而且许多核糖体结合到mRNA后并不起始翻译, 因此存在假阳性, 需结合生物信息学等方法进一步甄别^[17]。

另一种较为简单的SEPs鉴定方法是蛋白标签免疫印迹(epitope-tagged detection)^[27]。该方法将表达蛋白标签的序列重组到目的基因的终止密码子上游, 当目的基因表达蛋白时, 在羧基端就会带有蛋白标签, 之后运用免疫印记(Western blot)即可鉴定目的基因是否编码蛋白^[28]。该方法还可以研究uORF与下游ORF的共表达。虽然这种方法可直观地看到SEPs表达情况, 但难以高通量筛选和鉴定表达SEPs的sORFs, 适用于研究少量的sORFs及其表达水平和功能调控。

蛋白质谱也可用于鉴定sORFs翻译的SEPs^[29]。理论上只要细胞或组织内的蛋白丰度达到一定的临界值, 就可以通过电泳分离结合质谱鉴定, 在蛋白质数据库中与已知或预测的寡肽比对, 并进一步推算出对应的核苷酸序列。常用的质谱鉴定方法主要是液质联用串联质谱。串联质谱技术可减少或消除样品

基质中无关物的干扰, 提供丰富的结构信息. Skarszewski等^[25]通过该方法在K562细胞中分别鉴定了多个新的SEPs. 但由于细胞内SEPs的分子量小, 且丰度较低, 在分离和富集步骤中容易损失, 很难得到有效的质谱数据, 质谱鉴定SEPs的技术还需进一步优化和改进.

3 SEPs的作用机制

根据SEPs的定位可以将其分为两类. 第一类是由带有内质网信号肽的初级翻译产物加工而来的短肽. 信号肽引导多肽链定位到粗面内质网和高尔基体, 经加工、修饰后分泌到细胞外, 通过与细胞表面的分子受体相互作用, 介导信号的传导. 第二类SEPs由sORFs翻译而来, 不带有信号肽, 翻译完成后直接在胞质内发挥功能. 已有的研究表明, SEPs可以通过顺式作用的方式调控邻近ORF的翻译效率, 从而影响蛋白的合成^[30,31]、折叠^[32,33]和定位^[34,35]. 如前所述的FRAT2-SEP, 他通过还未阐明的机制抑制下游ORF的翻译^[17]. 类似的SEPs还包括人类SAMDC基因中的uORF, 他表达的SEPs长6个氨基酸残基, 可与多胺结合, 调控下游ORF的翻译. 也有文章报道SEPs通过反式作用的方式抑制其他基因的转录或翻译表达, 如在人类中发现的ASS1-SEP, 长44个氨基酸残基, 能反式调控ASS1基因的表达; 还有与人的EPHX1相关的两个SEPs, 分别长17和26个氨基酸残基, 他们可通过与翻译因子相互作用来抑制EPHX1的翻译.

由于已鉴定的人类SEPs中, 有相当一部分是由位于5'UTR的sORFs翻译而来^[36], 因此目前对uORF生成的SEPs研究得较为深入^[13]. 如哺乳动物 β 2肾上腺素受体mRNA上存在一个uORF, 能翻译出长19个氨基酸残基的短肽, 名为BUP. 将BUP的起始密码子AUG突变为CTT后, 发现 β 2肾上腺素受体在COS-7细胞中的表达水平比野生型提高1.9倍. 同时, 在体外用人工合成的BUP处理细胞后也能达到抑制效果^[37]. 研究人员还在编码谷氨酰胺酶亚基蛋白的mRNA上发现一个含有25个密码子的uORF, 该uORF能通过精氨酸途径抑制下游ORF的翻译^[38].

4 SEPs的生物学功能

目前人们对SEPs功能的了解多来自酵母、果

蝇等模式动物中研究的结果. 已有的研究表明, SEPs可以调控昆虫形态发育^[22]、植物的形态发生^[12]、脊椎动物的骨骼肌收缩等^[12]. 模式生物中对短肽簇tarsal-less (tal) peptides的研究较为深入^[39,40]. 他最早由Inagaki等^[41]在果蝇基因组中发现. Tal peptides的编码基因最初被认为是ncRNA, 随后Galindo等^[39]发现该基因上含有10个sORFs, 除sORF5不翻译, 其他9个sORFs可以翻译产生含11-32个氨基酸残基的短肽, 并且sORF1-4具有较高保守性, 可以独立翻译, 而sORF6-10可以被翻译但不具有生物活性. 研究人员发现Tal peptides能够促进Ovo/Svb蛋白的羧基端转录抑制域的水解, 使Ovo/Svb从转录抑制因子变为转录激活因子, 从而激活下游靶基因如*miniature*和*shavenoid*的表达, 促进果蝇形成表皮毛^[9]. 也有证据^[42]表明Tal peptides可以通过细胞间隙或穿过磷脂双层膜等非细胞自分泌途径影响相邻的细胞形态. 另一个例子是sarcolamban A和sarcolamban B, 由Magny等^[22]首次在果蝇心肌细胞内发现, 长度为28和29个氨基酸残基, 他们通过调节肌浆网内的Ca²⁺释放影响心肌细胞的收缩.

在植物中表达的小肽在植物形态发生过程中扮演重要角色^[7], 如在拟南芥幼苗根部高水平表达的POLARIS(PLS)基因的mRNA上有一个sORF, 可翻译出一个含36个氨基酸残基的短肽, 在PLS突变株中过表达这种短肽可以回复拟南芥的短根表型, 但机制尚未阐明. 其他调控植物形态发育的小肽还有Rotundifolia(ROT4)、Brick1(Brk1)、Enod40^[16]等.

目前在人和鼠中对小肽的研究也已起步, 并已鉴定了一些具有生物学功能的小肽. 如Anderson等^[43]发现了一个长46个氨基酸的小肽MLN, 他可与内质网上的钙泵SERCA特异性结合, 抑制SERCA将Ca²⁺摄入内质网中, 从而调节骨骼肌收缩. 最近, Lee等^[8]研究发现, 线粒体12S rRNA编码的长16个氨基酸的短肽MOTS-c(mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c)可通过Folate-AICAR-AMPK通路调节胰岛素敏感性, 维持代谢稳态. 此外, 关于SEPs与疾病的研究也有报道^[44-46], 如在1例患有阿尔茨海默病患者的cDNA文库中筛选到一个含有24个氨基酸残基的SEP, 命名

应用要点

SEPs的发现无疑是蛋白水平上的新突破, 他使人们认识到, 细胞内存在的小分子寡肽并不仅仅是“冗余蛋白”, 他是具有生物学意义的功能性分子, 可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色.

同行评价

本文介绍了sORF及其编码SEPs的研究进展, 从其产生, 保守性, 翻译特点, 筛选方法, 作用机制及生物学功能等多个方面进行探讨, 基本反映了目前SEPs国内外的研究现状, 有一定的参考价值。

为Humanin。研究^[47]表明, Humanin能够逆转由多种家族性阿尔茨海默病相关基因突变所导致的神经细胞凋亡, 提示他具有治疗阿尔茨海默病的潜力。

5 结论

随着分子生物学和遗传学研究的进展, 生物高新技术的不断开发与应用, 科学家们发现越来越多的新型小分子也参与了细胞生命活动的调控, 如microRNA, lncRNA等。SEPs的发现无疑是蛋白水平上的新突破, 他使人们认识到, 细胞内存在的小分子寡肽并不仅仅是“冗余蛋白”, 而具有生物学意义的功能性分子, 他们可能在人类生命活动及疾病的发生发展中扮演重要角色。

目前关于SEPs的报道在逐年增多, 人们对SEPs的关注度也不断升高。但对SEPs的研究主要还停留在筛选和鉴定方面。随着质谱技术和RNA-seq的逐步改进, 使发现细胞内低丰度的SEPs成为可能。采用生物信息学^[6]和Ribosome profiling^[18]相结合的方法, 已在细菌^[48]、病毒^[49]、植物^[50,51]、酵母^[5]、昆虫^[39]及人类^[47,52]中已陆续发现了一些新的SEPs, 然而这些新SEPs的生物学功能还远未阐明。因此未来SEPs的研究一方面需要建立和优化发现SEPs的策略和技术, 另一方面需大力开展深入的功能研究, 探究其在SEPs生命活动作用。

6 参考文献

- Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, Tanzer A, Lagarde J, Lin W, Schlesinger F, Xue C, Marinov GK, Khatun J, Williams BA, Zaleski C, Rozowsky J, Röder M, Kokocinski F, Abdelhamid RF, Alioto T, Antoshechkin I, Baer MT, Bar NS, Batut P, Bell K, Bell I, Chakraborty S, Chen X, Chrast J, Curado J, Derrien T, Drenkow J, Dumais E, Dumais J, Dutttagupta R, Falconnet E, Fastuca M, Fejes-Toth K, Ferreira P, Foissac S, Fullwood MJ, Gao H, Gonzalez D, Gordon A, Gunawardena H, Howald C, Jha S, Johnson R, Kapranov P, King B, Kingswood C, Luo OJ, Park E, Persaud K, Preall JB, Ribeca P, Risk B, Robyr D, Sammeth M, Schaffer L, See LH, Shahab A, Skancke J, Suzuki AM, Takahashi H, Tilgner H, Trout D, Walters N, Wang H, Wrobel J, Yu Y, Ruan X, Hayashizaki Y, Harrow J, Gerstein M, Hubbard T, Reymond A, Antonarakis SE, Hannon G, Giddings MC, Ruan Y, Wold B, Carninci P, Guigó R, Gingeras TR. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012; 489: 101-108 [PMID: 22955620 DOI: 10.1038/nature11233]
- Pennisi E. Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science* 2012; 337: 1159, 1161 [PMID: 22955811 DOI: 10.1126/science.337.6099.1159]
- Chu Q, Ma J, Saghatelian A. Identification and characterization of sORF-encoded polypeptides. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015; 50: 134-141 [PMID: 25857697 DOI: 10.3109/10409238.2015.1016215]
- Hanada K, Zhang X, Borevitz JO, Li WH, Shiu SH. A large number of novel coding small open reading frames in the intergenic regions of the Arabidopsis thaliana genome are transcribed and/or under purifying selection. *Genome Res* 2007; 17: 632-640 [PMID: 17395691]
- Kastenmayer JP, Ni L, Chu A, Kitchen LE, Au WC, Yang H, Carter CD, Wheeler D, Davis RW, Boeke JD, Snyder MA, Basrai MA. Functional genomics of genes with small open reading frames (sORFs) in *S. cerevisiae*. *Genome Res* 2006; 16: 365-373 [PMID: 16510898]
- Frith MC, Forrest AR, Nourbakhsh E, Pang KC, Kai C, Kawai J, Carninci P, Hayashizaki Y, Bailey TL, Grimmond SM. The abundance of short proteins in the mammalian proteome. *PLoS Genet* 2006; 2: e52 [PMID: 16683031]
- Hashimoto Y, Kondo T, Kageyama Y. Lilliputians get into the limelight: novel class of small peptide genes in morphogenesis. *Dev Growth Differ* 2008; 50 Suppl 1: S269-S276 [PMID: 18459982 DOI: 10.1111/j.1440-169X.2008.00994.x]
- Lee C, Zeng J, Drew BG, Sallam T, Martin-Montalvo A, Wan J, Kim SJ, Mehta H, Hevener AL, de Cabo R, Cohen P. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2015; 21: 443-454 [PMID: 25738459 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.009]
- Kondo T, Plaza S, Zanet J, Benrabah E, Valenti P, Hashimoto Y, Kobayashi S, Payre F, Kageyama Y. Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during Drosophila embryogenesis. *Science* 2010; 329: 336-339 [PMID: 20647469 DOI: 10.1126/science.1188158]
- Ingolia NT. Ribosome profiling: new views of translation, from single codons to genome scale. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 205-213 [PMID: 24468696 DOI: 10.1038/nrg3645]
- Andrews SJ, Rothnagel JA. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 193-204 [PMID: 24514441 DOI: 10.1038/nrg3520]
- Law GL, Raney A, Heusner C, Morris DR. Polyamine regulation of ribosome pausing at the upstream open reading frame of S-adenosylmethionine decarboxylase. *J Biol Chem* 2001; 276: 38036-38043 [PMID: 11489903]
- Calvo SE, Pagliarini DJ, Mootha VK. Upstream open reading frames cause widespread reduction of protein expression and are polymorphic among humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 7507-7512 [PMID: 19372376 DOI: 10.1073/pnas.0810916106]
- Abastado JP, Miller PF, Hinnebusch AG. A quantitative model for translational control of the GCN4 gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *New Biol*

- 1991; 3: 511-524 [PMID: 1883814]
- 15 Kozak M. Bifunctional messenger RNAs in eukaryotes. *Cell* 1986; 47: 481-483 [PMID: 3779834]
- 16 Sousa C, Johansson C, Charon C, Manyani H, Sautter C, Kondoroski A, Crespi M. Translational and structural requirements of the early nodulin gene enod40, a short-open reading frame-containing RNA, for elicitation of a cell-specific growth response in the alfalfa root cortex. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 354-366 [PMID: 11113209]
- 17 Slavoff SA, Mitchell AJ, Schwaib AG, Cabili MN, Ma J, Levin JZ, Karger AD, Budnik BA, Rinn JL, Saghatelian A. Peptidomic discovery of short open reading frame-encoded peptides in human cells. *Nat Chem Biol* 2013; 9: 59-64 [PMID: 23160002 DOI: 10.1038/nchembio.1120]
- 18 Ingolia NT, Lareau LF, Weissman JS. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes. *Cell* 2011; 147: 789-802 [PMID: 22056041 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.002]
- 19 Wedekind JE, Dance GS, Sowden MP, Smith HC. Messenger RNA editing in mammals: new members of the APOBEC family seeking roles in the family business. *Trends Genet* 2003; 19: 207-216 [PMID: 12683974]
- 20 Savard J, Marques-Souza H, Aranda M, Tautz D. A segmentation gene in *tribolium* produces a polycistronic mRNA that codes for multiple conserved peptides. *Cell* 2006; 126: 559-569 [PMID: 16901788]
- 21 Aspden JL, Eyre-Walker YC, Phillips RJ, Amin U, Mumtaz MA, Brocard M, Couso JP. Extensive translation of small Open Reading Frames revealed by Poly-Ribo-Seq. *Elife* 2014; 3: e03528 [PMID: 25144939 DOI: 10.7554/eLife.03528]
- 22 Magny EG, Pueyo JI, Pearl FM, Cespedes MA, Niven JE, Bishop SA, Couso JP. Conserved regulation of cardiac calcium uptake by peptides encoded in small open reading frames. *Science* 2013; 341: 1116-1120 [PMID: 23970561 DOI: 10.1126/science.1238802]
- 23 Hanada K, Akiyama K, Sakurai T, Toyoda T, Shinozaki K, Shiu SH. sORF finder: a program package to identify small open reading frames with high coding potential. *Bioinformatics* 2010; 26: 399-400 [PMID: 20008477 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp688]
- 24 Vanderperre B, Lucier JF, Roucou X. HAltORF: a database of predicted out-of-frame alternative open reading frames in human. *Database (Oxford)* 2012; 2012: bas025 [PMID: 22613085 DOI: 10.1093/database/bas025]
- 25 Skarszewski A, Stanton-Cook M, Huber T, Al Mansoori S, Smith R, Beatson SA, Rothnagel JA. uPEPPERoni: an online tool for upstream open reading frame location and analysis of transcript conservation. *BMC Bioinformatics* 2014; 15: 36 [PMID: 24484385 DOI: 10.1186/1471-2105-15-36]
- 26 Fritsch C, Herrmann A, Nothnagel M, Szafranski K, Huse K, Schumann F, Schreiber S, Platzer M, Krawczak M, Hampe J, Brosch M. Genome-wide search for novel human uORFs and N-terminal protein extensions using ribosomal footprinting. *Genome Res* 2012; 22: 2208-2218 [PMID: 22879431 DOI: 10.1101/gr.139568.112]
- 27 Hemm MR, Paul BJ, Schneider TD, Storz G, Rudd KE. Small membrane proteins found by comparative genomics and ribosome binding site models. *Mol Microbiol* 2008; 70: 1487-1501 [PMID: 19121005 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06495.x]
- 28 Babu M, Butland G, Pogoutse O, Li J, Greenblatt JF, Emili A. Sequential peptide affinity purification system for the systematic isolation and identification of protein complexes from *Escherichia coli*. *Methods Mol Biol* 2009; 564: 373-400 [PMID: 19544035 DOI: 10.1007/978-1-60761-157-8_22]
- 29 Oyama M, Kozuka-Hata H, Suzuki Y, Semba K, Yamamoto T, Sugano S. Diversity of translation start sites may define increased complexity of the human short ORFeome. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6: 1000-1006 [PMID: 17317662]
- 30 Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KY, Mele A, Fraser CE, Stone EF, Chen C, Fak JJ, Chi SW, Licatalosi DD, Richter JD, Darnell RB. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146: 247-261 [PMID: 21784246 DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.013]
- 31 Morris DR, Geballe AP. Upstream open reading frames as regulators of mRNA translation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 8635-8642 [PMID: 11073965]
- 32 Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525-528 [PMID: 17185560]
- 33 Zhang G, Hubalewska M, Ignatova Z. Transient ribosomal attenuation coordinates protein synthesis and co-translational folding. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 274-280 [PMID: 19198590 DOI: 10.1038/nsmb.1554]
- 34 Mariappan M, Li X, Stefanovic S, Sharma A, Mateja A, Keenan RJ, Hegde RS. A ribosome-associating factor chaperones tail-anchored membrane proteins. *Nature* 2010; 466: 1120-1124 [PMID: 20676083 DOI: 10.1038/nature09296]
- 35 Yanagitani K, Kimata Y, Kadokura H, Kohno K. Translational pausing ensures membrane targeting and cytoplasmic splicing of XBPlu mRNA. *Science* 2011; 331: 586-589 [PMID: 21233347 DOI: 10.1126/science.1197142]
- 36 Ma J, Ward CC, Jungreis I, Slavoff SA, Schwaib AG, Neveu J, Budnik BA, Kellis M, Saghatelian A. Discovery of human sORF-encoded polypeptides (SEPs) in cell lines and tissue. *J Proteome Res* 2014; 13: 1757-1765 [PMID: 24490786 DOI: 10.1021/pr401280w]
- 37 Parola AL, Kobilka BK. The peptide product of a 5' leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis. *J Biol Chem* 1994; 269: 4497-4505 [PMID: 8308019]
- 38 Werner M, Feller A, Messenguy F, Piérard A. The leader peptide of yeast gene CPA1 is essential for the translational repression of its expression. *Cell* 1987; 49: 805-813 [PMID: 3555844]
- 39 Galindo MI, Pueyo JI, Fouix S, Bishop SA, Couso JP. Peptides encoded by short ORFs control development and define a new eukaryotic gene

- family. *PLoS Biol* 2007; 5: e106 [PMID: 17439302]
- 40 Kondo T, Hashimoto Y, Kato K, Inagaki S, Hayashi S, Kageyama Y. Small peptide regulators of actin-based cell morphogenesis encoded by a polycistronic mRNA. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 660-665 [PMID: 17486114]
- 41 Inagaki S, Numata K, Kondo T, Tomita M, Yasuda K, Kanai A, Kageyama Y. Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in *Drosophila*. *Genes Cells* 2005; 10: 1163-1173 [PMID: 16324153]
- 42 Joliet A, Prochiantz A. Transduction peptides: from technology to physiology. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 189-196 [PMID: 15039791 DOI: 10.1038/ncb0304-189]
- 43 Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, Makarewich CA, Nelson BR, McAnally JR, Kasaragod P, Shelton JM, Liou J, Bassel-Duby R, Olson EN. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell* 2015; 160: 595-606 [PMID: 25640239 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.009]
- 44 Wiestner A, Schlemper RJ, van der Maas AP, Skoda RC. An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythaemia. *Nat Genet* 1998; 18: 49-52 [PMID: 9425899]
- 45 Liu L, Dilworth D, Gao L, Monzon J, Summers A, Lassam N, Hogg D. Mutation of the CDKN2A 5' UTR creates an aberrant initiation codon and predisposes to melanoma. *Nat Genet* 1999; 21: 128-132 [PMID: 9916806]
- 46 Wen Y, Liu Y, Xu Y, Zhao Y, Hua R, Wang K, Sun M, Li Y, Yang S, Zhang XJ, Kruse R, Cichon S, Betz RC, Nöthen MM, van Steensel MA, van Geel M, Steijlen PM, Hohl D, Huber M, Dunnill GS, Kennedy C, Messenger A, Munro CS, Terrinoni A, Hovnanian A, Bodemer C, de Prost Y, Paller AS, Irvine AD, Sinclair R, Green J, Shang D, Liu Q, Luo Y, Jiang L, Chen HD, Lo WH, McLean WH, He CD, Zhang X. Loss-of-function mutations of an inhibitory upstream ORF in the human hairless transcript cause Marie Unna hereditary hypotrichosis. *Nat Genet* 2009; 41: 228-233 [PMID: 19122663 DOI: 10.1038/ng.276]
- 47 Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Abeta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6336-6341 [PMID: 11371646]
- 48 Wadler CS, Vanderpool CK. A dual function for a bacterial small RNA: SgrS performs base pairing-dependent regulation and encodes a functional polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20454-20459 [PMID: 18042713]
- 49 Jay G, Nomura S, Anderson CW, Khoury G. Identification of the SV40 agnogene product: a DNA binding protein. *Nature* 1981; 291: 346-349 [PMID: 6262654]
- 50 Casson SA, Chilley PM, Topping JF, Evans IM, Souter MA, Lindsey K. The POLARIS gene of *Arabidopsis* encodes a predicted peptide required for correct root growth and leaf vascular patterning. *Plant Cell* 2002; 14: 1705-1721 [PMID: 12172017]
- 51 Rohrig H, Schmidt J, Miklashevichs E, Schell J, John M. Soybean ENOD40 encodes two peptides that bind to sucrose synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1915-1920 [PMID: 11842184]
- 52 Gleason CA, Liu QL, Williamson VM. Silencing a candidate nematode effector gene corresponding to the tomato resistance gene Mi-1 leads to acquisition of virulence. *Mol Plant Microbe Interact* 2008; 21: 576-585 [PMID: 18393617 DOI: 10.1094/MPMI-21-5-0576]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所致肝脏损伤的保护机制

尹琬凌, 韩造木, 徐丹

尹琬凌, 韩造木, 武汉市中心医院后湖院区综合二科 湖北省武汉市 430000

徐丹, 武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430000

尹琬凌, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病的病理、病因及发病机制研究。

作者贡献分布: 尹琬凌负责论文研究的设计和论文写作; 尹琬凌负责资料收集; 尹琬凌与徐丹负责实验研究; 韩造木负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 韩造木, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市江汉区姑嫂树14号, 武汉市中心医院后湖院区综合二科.
yinwanling0876@126.com
电话: 027-82811080

收稿日期: 2015-08-19
修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Mechanism underlying protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury

Wan-Ling Yin, Zao-Mu Han, Dan Xu

Wan-Ling Yin, Zao-Mu Han, Department of General Medicine II, Houhu Branch, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Dan Xu, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zao-Mu Han, Chief Physician, Department of General Medicine II, Houhu Branch, the Central Hospital of Wuhan, 14 Gusaoshu Road, Jiangnan District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. yinwanling0876@126.com

Received: 2015-08-19

Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the mechanism underlying the protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide (IOP) on liver injury induced by isoniazid and rifampicin.

METHODS: One hundred mice were randomly divided into a normal control group, a model group, and high-, medium- and low-dose IOP groups, with 20 mice in each group. Except the control group, the other groups were intragastrically administered with isoniazid and rifampicin. Two hours later, the mice of the IOP groups were given different doses of IOP, and the mice in the control group were given normal saline. The intervention lasted 4 wk. After that, the mice were killed. Serum levels of transaminase and bilirubin, hepatic contents of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPX), expression levels of multidrug resistance associated protein 2 (MRP2), bile salt export pump (BSEP), P-glycoprotein (P-GP), sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), nuclear factor related factor 2 (NRF-2), glutathione-S-transferase A1 (GSTA1), as well as reactive oxygen species (ROS) and 8-hydroxy-2deoxyguanosine (8-OHDG) levels were detected. Hepatic pathological changes were evaluated by HE staining.

RESULTS: Serum levels of transaminase and

背景资料

目前, 随着抗结核药物的应用增多, 出现越来越多的抗结核化疗导致的肝损伤患者。桦褐孔菌多糖是一种具有降低血糖, 调节免疫, 抗氧化和抑制肿瘤细胞生长等多种作用的物质。桦褐孔菌多糖可以通过保护肝细胞表面转运体蛋白, 提高肝细胞抗氧化能力, 保护肝脏细胞。

同行评议者

李瀚曼, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院

■ 研发前沿

桦褐孔菌多糖不仅仅可以起到保护肝脏的作用, 而且已经有研究发现他还对小鼠S180肉瘤具有强大的抑制生长作用, 可以通过影响肿瘤内一氧化氮合成酶和一氧化氮的含量发生作用。

bilirubin as well as hepatic levels of MDA, MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2 and GSTA1 were significantly higher, and the levels of NTCP, SOD, and GPX were significantly lower in the normal control group than in the model group ($P < 0.05$). Serum levels of transaminase and bilirubin, hepatic levels of MDA, MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2 and GSTA1, as well as ROS and 8-OHdG were significantly lower, and the levels of NTCP, SOD, and GPX were significantly higher in mice treated with IOP than in model mice ($P < 0.05$). The above parameters were significantly different among mice treated with different doses of IOP ($P < 0.05$). Hepatic pathological changes were obviously more serious in the model group than in the normal control group and IOP treated groups.

CONCLUSION: IOP can reduce the levels of MRP2, BSEP, P-GP, NRF-2, GSTA1, ROS, and 8-OHdG, and increase NTCP, SOD and GPX to protect against liver injury caused by antituberculosis drugs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Inonotus obliquus* polysaccharides; Tuberculosis; Liver injury; Protective effect

Yin WL, Han ZM, Xu D. Mechanism underlying protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on anti-tuberculosis drug induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4961-4967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4961>

摘要

目的: 探究桦褐孔菌多糖对利福平和异烟肼导致的肝损伤的保护机制。

方法: 将100只小鼠随机分为对照组; 研究组, 研究组分为高剂量组, 中剂量组和低剂量组; 空白组, 每组小鼠20只。除空白组小鼠外, 每组小鼠每天灌服异烟肼及利福平, 灌服2 h后, 研究组小鼠分别被灌服不同剂量的桦褐孔菌多糖, 对照组小鼠灌服生理盐水, 持续4 wk。4 wk后处死各组小鼠, 分别测量各组小鼠血清转氨酶、胆红素、肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide

dismutase, SOD)含量, 谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase, GPx)、肝细胞膜转运体多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、Na⁺-牛磺酸钠共转运体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、核因子相关因子2(nuclear factor related factor 2, NRF-2)、谷胱甘肽-S-转移酶A1(glutathione-S-transfer enzyme A1, GSTA1)mRNA含量, 肝细胞线粒体8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)含量和细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)。对小鼠肝脏进行HE染色后, 观察肝脏病理变化。

结果: 对照组小鼠血清转氨酶、胆红素、肝组织MDA、MRP2、BSEP、P-GP、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHdG显著高于空白组小鼠($P < 0.05$), NTCP、SOD、GPx显著低于空白组小鼠($P < 0.05$)。研究组小鼠血清转氨酶、胆红素、肝组织MDA、MRP2、BSEP、P-GP、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHdG显著低于对照组小鼠($P < 0.05$), NTCP、SOD、GPx显著高于对照组小鼠($P < 0.05$), 且各剂量组间存在显著差异($P < 0.05$)。病理切片提示对照组小鼠肝脏病理改变情况明显严重于空白组和各实验组小鼠。

结论: 桦褐孔菌多糖可以通过降低MRP2、BSEP、P-GP、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha)、NRF-2、GSTA1 mRNA、ROS、8-OHdG, 升高NTCP、SOD、GPx活性来保护由于抗结核化疗导致的肝损伤。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 桦褐孔菌多糖; 结核; 肝损伤; 保护作用

核心提示: 桦褐孔菌多糖通过提高肝细胞内核因子相关因子2(nuclear factor related factor 2)和谷胱甘肽-S-转移酶A1(glutathione-S-transfer enzyme A1)转录活性, 保护线粒体DNA, 降低肝细胞膜上转运蛋白含量, 从而起到了保护肝细胞内抗氧化系统活性, 保护肝细胞, 减少抗结核药物对肝细胞损伤。

尹琬凌, 韩造木, 徐丹. 桦褐孔菌多糖对抗结核化疗所

致肝脏损伤的保护机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4961-4967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4961.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4961>

0 引言

由于结核杆菌耐药情况的加重以及糖尿病、艾滋病等疾病的患者增多, 越来越多的结核患者出现在我们的社会中. 同时, 由于结核患者数量的增多, 使用抗结核药物而导致肝损伤的患者也越来越多^[1,2]. 所以找到一种有效的缓解抗结核化疗导致的肝脏损伤的药物显得意义重大. 桦褐孔菌多糖是源自于桦褐孔菌的一种多糖类物质. 桦褐孔菌属于真菌, 是一种具有药用价值的真菌. 桦褐孔菌多糖具有抗脂质过氧化作用, 已经被证实具有对于药物性肝损伤具有一定的保护作用^[3], 因此我们做了该研究希望证实其对于由于抗结核化疗导致的肝损伤具有保护作用. 桦褐孔菌所含化学成分主要有木质素, 黑色素, 三萜类化合物和鞘氨磷脂等. 而桦褐孔菌多糖含有多种生物活性. 主要包括抗肿瘤、抗感染、抗炎以及治疗糖尿病等作用^[4,5]. 近来还有研究^[6]证明桦褐孔菌多糖还具有抑制艾滋病病毒活性、抗有丝分裂^[7]、抑制蛋白生物合成^[8]的作用, 并且还具有清除自由基的独特功效^[9].

1 材料和方法

1.1 材料 实验小鼠为100只♀清洁级昆明小鼠, 体质量20-22 g, 实验动物合格证号码为SCXK(鄂)2013-2015, No.00000465, 饲养于武汉市中心医院动物实验中心. 异烟肼购自山西太原药业有限公司; 利福平购自沈阳红旗制药有限公司; 桦褐孔菌多糖由河南大学药学院提供. 全自动生化分析仪购自OLYMPUS光学株式会社; 丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase, GPx)试剂盒购自南京建成生物工程研究所. 肝细胞膜转运体多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-GP)、Na⁺-牛磺酸钠共转运体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)抗体购自Abcam公司.

1.2 方法

1.2.1 动物处理及分组: 将100只♀清洁级昆明小鼠按照随机分组的方法分为空白组、对照组、研究组(低剂量组、中剂量组及高剂量组). 每组小鼠20只. 首先对所有小鼠进行适应性饲养, 为期1 wk. 1 wk后进行实验处理. 除空白组小鼠外, 其余小鼠每天用利福平和异烟肼灌胃, 剂量为75 mg/(kg·d), 体积为20 mL/kg^[10]. 空白组小鼠使用同等体积的生理盐水灌胃. 在灌胃3 h后, 对低剂量组、中剂量组及高剂量组小鼠分别用100、200、400 mg/kg桦褐孔菌多糖灌胃, 体积为20 mL/kg, 对照组及空白组小鼠分别用同等体积生理盐水灌胃, 连续处理4 wk. 在末次处理结束后, 所有小鼠禁食水24 h, 摘除眼球, 取小鼠血液约2 mL. 脱颈处死小鼠, 取小鼠肝脏. 50%肝脏用-80 °C冻存, 剩下肝脏用40 g/L甲醛固定^[11].

1.2.2 血清检验: 将小鼠血液在3000 r/min下离心5 min, 取上层血清, 然后利用全自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和总胆红素.

1.2.3 肝组织病理检验: 将利用甲醛固定后的肝脏组织使用石蜡包埋, 切片, 然后利用HE染色, 然后光镜下观察肝脏病理变化情况.

1.2.4 免疫印迹检验: 将一部分冻存的肝脏组织放入匀浆器中, 按每40 mg肝组织300 μL加入预冷裂解液及PMSF(使用前数分钟调整浓度为1 mmol/L), 然后将肝组织磨为匀浆, 12000 r/min离心10 min, 取上清. 然后于SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转膜, 抗体孵育, 保管显影. 分析各蛋白条带, 使用β-actin作为内参. 检测MRP2、BSEP、P-GP、NTCP蛋白含量.

1.2.5 肝组织GSH、MDA及GPx含量检测: 我们将制得的肝组织匀浆按照GSH、MDA、GPx、ROS检测试剂盒的操作说明进行操作, 检测其含量及活性.

1.2.6 肝组织NRF-2及GSTA1 mRNA表达情况检测: 利用TRIzol抽取肝组织总RNA, 然后利用qRT-cPCR进行逆转录合成cDNA, 根据查阅基因库中NRF-2及GSTA1基因序列, 利用Primer premier5.0设计引物, 进行实时荧光定量PCR扩增, 条件为50 °C, 5 min, 进行40循环, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 再95 °C 15 s, 60 °C 1 min. 利用GAPDH作为内标物, 检测NRF-2及

■ 相关报道

桦褐孔菌所含化学成分主要有木质素, 黑色素, 三萜类化合物和鞘氨磷脂等. 而桦褐孔菌多糖含有多种生物活性. 具有抗肿瘤、抗感染、抗炎以及治疗糖尿病等作用. 近来还有研究证明桦褐孔菌多糖还具有抑制艾滋病病毒活性, 抗有丝分裂, 抑制蛋白生物合成的作用, 并且还具有清除自由基的独特功效.

■ 创新盘点

桦褐孔菌多糖是从菌核菌丝中提取出来的一类多糖类物质, 这种物质存在多种功能, 如降低血糖, 调节免疫, 抗氧化和抑制肿瘤细胞生长等。本文不仅研究了桦褐孔菌多糖对于血清转氨酶和胆红素的影响, 还研究了该种药物对于肝细胞细胞膜上多种转运体、核因子相关因子2和谷胱甘肽-S-转移酶A1 mRNA的影响。

表 1 GAPDH、NRF-2及GSTA1引物序列及扩增长度

名称	引物序列	扩增长度(bp)
NRF-2	正向引物5'-CACATTCCCAACAAGATGC-3'	374
	反向引物5'-TCTTTTCCAGCGAGGAGAT-3'	
GSTA1	正向引物5'-GACTGCTTTCTTCAGGGTTCAAG-3'	111
	反向引物5'-TCTGTGAATTCATGGCTGATTCC-3'	
GAPDH	正向引物5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	452
	反向引物5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'	

NRF-2: 核因子相关因子2; GSTA1: 谷胱甘肽-S-转移酶A1。

GSTA1含量。各引物序列及扩增片段如表1^[12]。

1.2.7 肝细胞线粒体DNA的6-羟基脱氧鸟苷检测: 将浓度为 5×10^4 个的肝细胞均匀接种于无菌状态的盖玻片上, 干燥后用冷丙酮固定。取出盖玻片浸洗, DNA变性液4℃作用5 min, PBS浸洗, 胎牛血清室温封闭, PBS浸洗, 滴加50 μL释过的抗8-OHdG单克隆体, 置于湿盒中4℃过夜。取出室温放置, PBS浸洗2次, 滴加生物素标记的第二抗体, PBS浸洗2次, 滴加标记有辣根过氧化物酶的S-P试剂。各步骤浸洗后吸干液体。滴加DAB显色液, 显微镜下观察, 显色后自来水冲洗, 乙醇脱水后固定载玻片上, 将盖玻细胞生长面向下。最后显微镜下阅片, 应用Imgae-ProPlus4.5.1图像分析系统进行图像定量分析, 观察50个随机选择的细胞, 用测得的光密度表示8-OHdG阳性表达的相对强弱。

统计学处理 本研究所有研究数据均采用SPSS13.0统计学软件包进行分析。所有数据采用mean±SD表示, 对计数资料采用t检验, $P<0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肝脏HE染色病例切片情况 从图1中我们可以看出对照组小鼠肝细胞出现了细胞水肿及嗜酸性变和点状坏死, 而空白组小鼠肝细胞结构正常, 未见炎症细胞浸润, 未见肝细胞损失。而各个实验组小鼠的肝细胞出现的病理损伤情况显著轻于对照组, 而剂量较低组的细胞水肿情况重于剂量较高的组。

2.2 小鼠血清转氨酶及血清胆红素情况 从表2中我们可以发现, 对照组AST和ALT以及总胆红素显著高于空白组($P<0.01$), 各剂量研究组上述指标低于对照组($P<0.05$), 且各个剂量组小鼠血清AST和ALT以及总胆红素情况均存在显著差异

($P<0.05$). 并且随着剂量的增高, AST、ALT和胆红素均在降低。

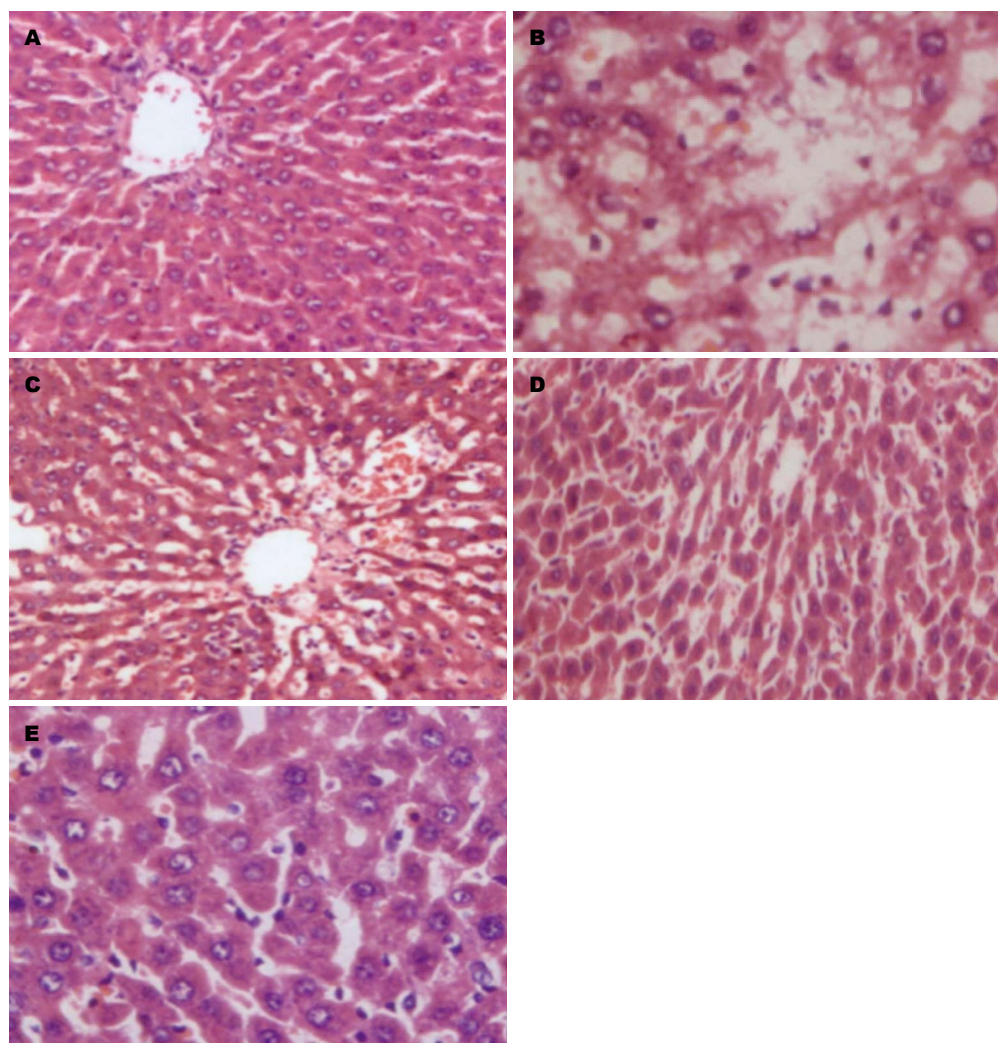
2.3 小鼠肝组织MDA、GPx、SOD含量情况 从表3中我们可以看出, 对照组小鼠的肝脏MDA、ROS显著高于空白组小鼠, 而GPx和SOD含量均显著低于空白组小鼠($P<0.01$). 而各剂量研究组小鼠的肝脏MDA、ROS、8-OHDG含量均低于对照组小鼠, 而GPx和SOD含量均显著高于空白组小鼠($P<0.05$). 且各剂量组之间MDA、SOD、GPx、ROS含量也存在着显著差异($P<0.05$). 随着剂量的增高, MDA、ROS含量降低而SOD及GPx含量则增加。

2.4 小鼠肝组织各转运体表达情况 从表4中我们可以看出对照组小鼠肝脏MRP2、BSEP、P-GP显著高于空白组小鼠NTCP显著低于空白组小鼠($P<0.01$). 而各剂量研究组小鼠的肝脏MRP2、BSEP、P-GP显著低于对照组小鼠, 而NTCP显著高于对照组小鼠($P<0.05$). 且各剂量组之间MRP2、BSEP、P-GP和NTCP也存在着显著差异($P<0.05$). 随着剂量的增高MRP2、BSEP、P-GP也随之升高, NTCP随之降低(图2)。

2.5 小鼠肝脏NRF-2及GSTA1 mRNA和8-OHDG表达情况 从表5中我们可以发现对照组小鼠肝细胞内NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG显著高于空白组小鼠($P<0.01$). 而各剂量研究组小鼠肝细胞内NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG显著低于对照组小鼠($P<0.05$). 且各剂量组之间NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG含量存在着显著差异($P<0.05$). 随着桦褐孔菌多糖剂量的增高NRF-2和GSTA1的mRNA和8-OHDG含量呈现下降趋势。

3 讨论

异烟肼和利福平是目前一线的抗结核化疗药



应用要点
桦褐孔菌多糖可以保护由于抗结核导致的肝损伤。可以降低肝组织中血清转氨酶、胆红素，提高肝组织内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性，降低丙二醛，同时可以升高肝细胞摄入转运体，降低外排转运体。

图 1 各组小鼠肝脏HE染色结果($\times 200$)。A: 空白组; B: 对照组; C: 低剂量组; D: 中剂量组; E: 高剂量组。

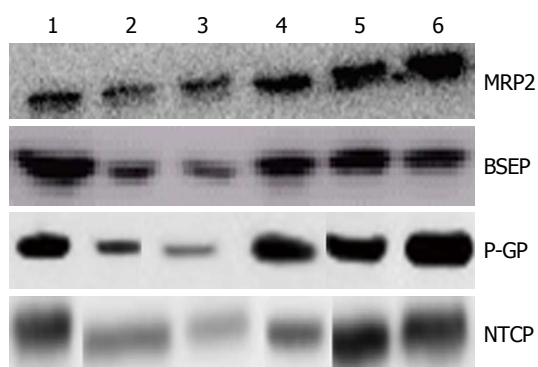


图 2 各组小鼠免疫印迹检测情况。1: β -actin; 2: 空白组; 3: 高剂量组; 4: 中剂量组; 5: 低剂量组; 6: 对照组。MRP2: 多药耐药相关蛋白2; BSEP: 胆盐输出泵; P-GP: P-糖蛋白; NTCP: Na^+ -牛磺酸钠共转运体。

物,但是这两种药物都存在一个显著的不良反应,就是对肝脏的损伤作用^[13]。这两种药物都有可能引起肝细胞出现坏死,炎症细胞浸润,脂肪变性,导致肝脏功能受损。从而使得血清

的ALT、AST及胆红素升高。

我们在研究中发现抗结核化疗药物会导致小鼠血清ALT、AST和胆红素升高,肝脏组织内MDA和ROS升高, SOD和GPx降低,肝细胞MRP2、BSEP、P-GP升高, NTCP降低,同时导致小鼠肝细胞内NRF-2和GSTA1 mRNA和8-OHDG升高。

我们知道ALT和AST以及血清胆红素是临床上常用的检测肝功能及肝细胞状态的检测指标,其升高提示肝功能受到了损坏。而MDA和ROS是提示肝细胞内氧自由基显著升高的指标,而氧自由基会对肝细胞造成较大的损伤,引起后续的肝功能受损,甚至可能引起肝细胞DNA受损导致肝细胞内癌基因激活导致肝癌的发生^[14]。而SOD和GPx时清除氧自由基的重要物质,我们发现由于使用抗结核药物,小鼠体内的这两种物质含量显著降低,因此我们可

■名词解释

抗结核化疗导致的肝损伤: 是由于使用抗结核化疗药物例如利福平、异烟肼、乙胺丁醇等药物导致的肝损伤。导致这种损伤的机制由于药物的种类不同而各不相同, 例如利福平主要是干扰胆红素和葡萄糖醛酸结合, 异烟肼则主要是由于诱导肝脏脂质过氧化引起自由基增多。

表 2 各组小鼠血清转氨酶及血清胆红素情况 (mean ± SD)

分组	血清谷丙转氨酶(U/L)	血清谷草转氨(U/L)	血清胆红素(μmol/L)
空白组	18.33 ± 0.99	64.32 ± 2.36	0.71 ± 0.09
对照组	29.23 ± 6.23 ^d	81.32 ± 6.96 ^d	1.92 ± 0.62 ^d
低剂量组	25.12 ± 1.23 ^a	75.23 ± 9.12 ^a	1.05 ± 0.20 ^a
中剂量组	21.32 ± 1.26 ^{be}	71.02 ± 6.12 ^{be}	0.95 ± 0.12 ^{be}
高剂量组	18.66 ± 0.92 ^{bth}	65.03 ± 3.23 ^{bth}	0.72 ± 0.06 ^{bth}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组; ^d*P*<0.01 vs 空白组; ^a*P*<0.05, ⁱ*P*<0.01 vs 低剂量组; ^b*P*<0.01 vs 中剂量组。

表 3 各组小鼠肝组织MDA、GPx、SOD、ROS含量情况 (mean ± SD)

分组	MDA (nmol/mg)	GPx(μmol/L)	SOD (U/mg)	ROS (μmol/L)
空白组	0.90 ± 0.12	4.05 ± 0.95	125.36 ± 10.64	10.02 ± 1.23
对照组	1.35 ± 0.16 ^d	2.00 ± 0.51 ^d	90.12 ± 6.12 ^d	22.59 ± 3.69 ^d
低剂量组	1.15 ± 0.10 ^a	3.09 ± 0.76 ^a	98.96 ± 7.02 ^a	18.79 ± 2.11 ^a
中剂量组	1.01 ± 0.09 ^{be}	3.59 ± 0.98 ^{be}	109.26 ± 9.63 ^{be}	14.36 ± 2.01 ^{be}
高剂量组	0.91 ± 0.10 ^{bth}	4.12 ± 0.56 ^{bth}	127.69 ± 10.12 ^{bth}	10.03 ± 1.36 ^{bth}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组; ^d*P*<0.01 vs 空白组; ^a*P*<0.05, ⁱ*P*<0.01 vs 低剂量组; ^b*P*<0.01 vs 中剂量组。MDA: 丙二醛; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; SOD: 超氧化物歧化酶; ROS: 细胞内活性氧。

表 4 各组小鼠肝组织各转运体表达情况 (mean ± SD)

分组	MRP2	BSEP	P-GP	NTCP
空白组	1.01 ± 0.10	1.05 ± 0.20	0.85 ± 0.12	1.95 ± 0.39
对照组	1.98 ± 0.36 ^d	1.97 ± 0.42 ^d	1.59 ± 0.36 ^d	0.86 ± 0.10 ^d
低剂量组	1.62 ± 0.25 ^a	1.57 ± 0.32 ^a	1.25 ± 0.38 ^a	1.18 ± 0.31 ^a
中剂量组	1.30 ± 0.15 ^{be}	1.26 ± 0.12 ^{be}	1.01 ± 0.14 ^{be}	1.56 ± 0.35 ^{be}
高剂量组	1.00 ± 0.09 ^{bth}	1.04 ± 0.11 ^{bth}	0.84 ± 0.12 ^{bth}	1.94 ± 0.41 ^{bth}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组; ^d*P*<0.01 vs 空白组; ^a*P*<0.05, ⁱ*P*<0.01 vs 低剂量组; ^b*P*<0.01 vs 中剂量组。MRP2: 多药耐药相关蛋白2; BSEP: 胆盐输出泵; P-GP: P-糖蛋白; NTCP: Na⁺-牛磺酸钠共转运体。

表 5 各组小鼠肝脏NRF-2 mRNA及GSTA1 mRNA表达及线粒体DNA损伤情况

分组	NRF-2	GSTA1	8-OHdG(μm)
空白组	1.00	1.00	0.031 ± 0.028
对照组	8.23 ± 0.98 ^d	5.23 ± 0.78 ^d	0.159 ± 0.060 ^d
低剂量组	5.29 ± 0.76 ^a	3.25 ± 0.57 ^a	0.105 ± 0.030 ^a
中剂量组	3.25 ± 0.59 ^{be}	1.98 ± 0.10 ^{be}	0.73 ± 0.015b ^a
高剂量组	1.01 ± 0.12 ^{bth}	0.98 ± 0.10 ^{bth}	0.032 ± 0.032 ^{bth}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组; ^d*P*<0.01 vs 空白组; ^a*P*<0.05, ⁱ*P*<0.01 vs 低剂量组; ^b*P*<0.01 vs 中剂量组。NRF-2: 核因子相关因子2; GSTA1: 谷胱甘肽-S-转移酶A1; 8-OHdG: 8-羟基脱氧鸟苷。

以认为引起肝细胞内氧自由基升高的原理主要是由于GPx和SOD含量下降引起。为了进一步检测其是否导致肝细胞的DNA损伤, 我们检测了肝细胞线粒体内DNA受损情况, 我们通过8-OHdG检测其线粒体DNA受损情况, 我们检测后发现使用抗结核化疗后的小鼠肝细胞内8-OHdG含量显著增高。提示其线粒体DNA受损情况显著增高。同时我们还检测了NRF-2及GSTA1 mRNA。GSTA1是一种肝脏表达较多的一种生物酶^[15-17], 可以诱导许多卤代化合物和环氧化合物结合, 并且可以生产还原性谷胱甘肽^[18], 起到抗氧化应激的作用, 而NRF-2也是一种抗氧化应激的重要调节因子, 其表达升高可以有效地启动下游多种抗氧化应激的基因表达增加^[19], 从而帮助机体有效地抵抗氧化应激反应。

我们的研究发现桦褐孔菌多糖通过提高小鼠肝细胞内NRF-2及GSTA1 mRNA表达, 降低线粒体DNA损伤情况, 并且调节肝细胞多种转运蛋白的表达从而有效地提高肝细胞的抗氧化应激能力, 降低细胞内氧自由基数量保护肝脏功能, 从而减轻由于抗结核化疗导致的肝损伤。不仅如此我们还发现, 桦褐孔菌多糖的这种保护作用有剂量依赖, 随着桦褐孔菌多糖剂量的升高, 其保护作用也相应地加强。

虽然我们的研究对于桦褐孔菌多糖保护由于结核化疗药物导致的肝脏损伤的机制研究较多, 但是对于其是否能够对其他原因导致的肝损伤起到保护作用未做探究, 这是我们下一步研究的方向。

4 参考文献

- 徐强, 李庆云, 吕凤娟. 牡蛎汤对免疫性肝损伤小鼠血清ALT、AST和肝组织TNF- α 的影响. 中国中医基础杂志 2008; 14: 104-106
- 陈永亮, 张美, 廉征宇, 吕国枫, 刘丽红, 殷盛明. 补充丙酮酸钙对抵抗小鼠急性运动肝损伤的保护机制. 中国康复 2010; 25: 173-175
- 朱平生, 王宇亮, 彭成, 刘琦, 彭勃. 橄榄解酒饮对急性酒精性肝损伤大鼠细胞凋亡及Bcl-2蛋白表达的影响. 上海中医药杂志 2006; 40: 21
- 熊正英, 刘军. Ebselen对大强度耐力训练大鼠肝细胞凋亡及自由基代谢的影响. 体育科学 2008; 28: 62-67
- 颜士岩, 范建高. 抗肿瘤药物对肝脏的影响及其在肝

- 病患者中的应用. 医药专论 2011; 32: 513-517
- 茅益民, 陆伦根, 蔡雄, 巫善明, 陈成伟, 傅青春, 曹爱平, 陈红专, 曾民德. 异甘草酸镁治疗ALT升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究. 中华肝病杂志 2009; 17: 847-851
- 刘旭东, 王炳元. 我国药物性肝损害2003-2008年文献调查分析. 临床误诊误治 2010; 23: 487-488
- 明自强, 俞林明. 还原型谷胱甘肽对重症脓毒症患者多脏器功能的保护作用. 实用医学杂志 2007; 23: 407-409
- 杨淑艳, 钟秀宏, 张以忠, 赵丽微. 灯盏花素对抗结核药致小鼠肝损伤的保护作用及机制研究. 中国药理学杂志 2011; 46: 1242-1244
- 刘建新, 汪秀荣, 张文平, 周俐, 杨庆春. 黄芩苷元对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用. 时珍国医国药 2007; 18: 798-799
- Ko SK, Jin M, Pyo MY. Inonotus obliquus extracts suppress antigen-specific IgE production through the modulation of Th1/Th2 cytokines in ovalbumin-sensitized mice. J Ethnopharmacol 2011; 137: 1077-1082 [PMID: 21820502]
- Giridharan VV, Thandavarayan RA, Konishi T. Amelioration of scopolamine induced cognitive dysfunction and oxidative stress by Inonotus obliquus - a medicinal mushroom. Food Funct 2011; 2: 320-327 [PMID: 21779570 DOI: 10.1039/c1fo10037h]
- 陈艳秋, 李玉. 桦褐孔菌的研究进展. 微生物学通报 2005; 32: 124-127
- Tolosa L, Pinto S, Donato MT, Lahoz A, Castell JV, O'Connor JE, Gómez-Lechón MJ. Development of a multiparametric cell-based protocol to screen and classify the hepatotoxicity potential of drugs. Toxicol Sci 2012; 127: 187-198 [PMID: 22331495 DOI: 10.1093/toxsci/kfs083]
- Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug rechallenge after drug-induced liver injury: a systematic review. Hepatology 2010; 52: 2216-2222 [PMID: 21105110 DOI: 10.1002/hep.24022]
- Tayal V, Kalra BS, Agarwal S, Khurana N, Gupta U. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits. Indian J Exp Biol 2007; 45: 1031-1036 [PMID: 18254208]
- Srivastava RK, Sharma S, Verma S, Arora B, Lal H. Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on silymarin hepatoprotection in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008; 30: 731-737 [PMID: 19271021 DOI: 10.1358/mf.2008.30.10.1316824]
- Zhong XH, Ren K, Lu SJ, Yang SY, Sun DZ. Progress of research on Inonotus obliquus. Chin J Integr Med 2009; 15: 156-160 [PMID: 19407959]
- Zhao FQ, Yan L, Cui XH, Lin S, Wang C, Zhang H, Kang XY, Ji BS. [Triterpenoids from Inonotus obliquus protect mice against oxidative damage induced by CCl₄]. Yaoxue Xuebao 2012; 47: 680-684 [PMID: 22812017]

同行评价

本研究实验结果可信, 为相关领域研究提供了较大支持。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义

李 丽, 李雪婷, 张振华, 王 琳, 王全红, 李雅琴

■背景资料

食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和阶段发展的过程。细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一。山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区。本文通过研究食管鳞癌癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53和Rb的蛋白表达, 为食管鳞癌的早诊早治提供依据。

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴, 山西大医院病理科 山西省太原市 030032

李丽, 副主任医师, 博士, 主要从事消化系统肿瘤病理的研究。

山西省卫生厅科研课题资助项目, No. 201201044

作者贡献分布: 此课题由李丽与李雅琴设计; 研究过程由李丽、李雪婷、张振华、王琳及李雅琴完成; 数据分析由李丽、李雪婷及李雅琴完成; 文章由李丽撰写; 王全红提供实验材料, 并审阅论文、指导论文修改。

通讯作者: 李雅琴, 主治医师, 030032, 山西省太原市小店区龙城大街99号, 山西大医院病理科. liyaqin515@163.com
电话: 0351-8368433

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-08

Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China

Supported by: Scientific Research Fund of Shanxi Provincial Health Department, No. 201201044

Correspondence to: Ya-Qin Li, Attending Physician, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, 99 Longcheng Street, Xiaodian District, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China. liyaqin515@163.com

Received: 2015-09-01

Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To detect the expression of CyclinB1, cyclin-dependent kinases 1 (CDK1), p53, and Rb in esophageal oncogenesis and to analyze their clinical significance.

METHODS: Thirty-five cases of esophageal squamous cell carcinoma (each case simultaneously had carcinoma, intraepithelial neoplasia and normal mucosa) were selected and used to prepare tissue chips. The changes of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression in the evolution of esophageal squamous cell carcinoma were observed immunohistochemically and their correlations were analyzed.

RESULTS: The positive expression rates of CyclinB1, CDK1 and p53 were significantly higher in esophageal squamous cell carcinoma than in normal esophageal mucosa, low- and high-grade intraepithelial neoplasia ($P < 0.05$). The positive expression rate of Rb was similar between esophageal squamous cell carcinoma and high grade intraepithelial neoplasia ($P > 0.05$), but differed significantly in other pairwise comparisons ($P < 0.01$). CyclinB1, CDK1, p53 and Rb expression had a significantly positive correlation in esophageal squamous cell carcinoma ($P < 0.01$).

CONCLUSION: In esophageal oncogenesis,

■同行评议者

刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科

CyclinB1, CDK1, p53 and Rb are overexpressed and have synergistic action. As esophageal intraepithelial neoplasia progresses, Rb protein is overexpressed, which is the early event in gastric oncogenesis of esophageal epithelia. The combined detection of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression will contribute to the early diagnosis and evaluation of esophageal carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagus; Squamous cell carcinoma; CyclinB1; Cyclin-dependent kinases 1; p53; Rb

Li L, Li XT, Zhang ZH, Wang L, Wang QH, Li YQ. Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4968-4974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968>

摘要

目的: 探讨食管癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达及相互关系。

方法: 选取35例食管鳞癌组织(同一个病例同时存在鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜), 采用组织芯片及免疫组织化学EnVision二步法, 分别观察食管鳞状上皮癌变各阶段CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化并分析其相互关系。

结果: (1)CyclinB1、CDK1与p53在食管鳞癌组中均呈高表达, 且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学差异($P<0.05$); (2)Rb除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外($P>0.05$), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异($P<0.01$); (3)CyclinB1、CDK1、p53及Rb在食管鳞癌组中的表达均呈显著正相关($P<0.01$)。

结论: (1)在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并协同作用; (2)Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; (3)联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管; 鳞状细胞癌; 细胞周期蛋白B1; 细胞周期蛋白依赖性激酶1; p53; Rb

核心提示: 细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件。联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴. 食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 4968-4974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968>

■ 研究前沿

在食管鳞癌癌变过程中, 细胞周期调控基因的表达是近年来国内外研究的热点及重点问题, 但对细胞周期调控因子CyclinB1、CDK1形成的复合物(MPF)近年来鲜有学者研究, 本文通过对MPF及其相关的p53、Rb的研究和分析, 为寻找食管上皮癌变各阶段的分子标志物, 为食管癌早期诊断和预防提供新的线索。

0 引言

食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和多阶段发展的过程。细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一^[1]。山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区。本研究应用组织芯片技术及免疫组织化学方法, 研究食管鳞状上皮癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达, 探讨CyclinB1/CDK1复合物(又称有丝分裂促进因子, MPF)在食管鳞癌发生发展各阶段的作用机制, 为食管鳞癌早诊早治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取山西大医院2012-2014年食管鳞癌35例。标本均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋。所有患者术前均未接受过放化疗, 且均有完整的临床病理资料。兔抗人CyclinB1多克隆抗体及小鼠抗人p53(BP53.12)、Rb(1F8)单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 兔抗人CDK1多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制作: (1)光镜下观察HE切片, 选取符合条件的切片(同一个病例同时存在食管鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜),

■ 相关报道

前期学者的研究已经发现, CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病)中检测到过表达; CDK1作为细胞周期G₂/M转换阶段的重要激酶,在许多肿瘤中也普遍存在着高表达。本文作者已经进行了G₁/S期细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶在食管上皮癌变过程中的调控机制的研究,并得出了一些有意义的结论。该研究为前期课题的延续,进一步观察食管上皮癌变过程中G₂/M期细胞周期因子的调控机制及意义,试图探索MPF在食管鳞癌发生发展中的作用。

分别圈选3个目标区域并在玻片上标记; (2)制备蜡模: 选择大小合适的不锈钢包埋模具, 注入适量的石蜡, 注入量以自然冷却后蜡层厚3-4 mm为佳, 然后在其中中央根据实验标本需求, 制作6×6微阵列模孔, 选其中1个孔作为阳性对照备用; (3)将样本蜡块与玻片上的标记进行核对并标注目标穿刺区域, 采集组织芯; (4)逐个将组织芯按序插入到蜡模的目标孔中, 并加热使其与蜡模相融。行4 μm连续切片5张, 贴附于经正电荷处理的载玻片上, 60 °C烤片2 h, 室温保存备用。

1.2.2 免疫组织化学(EnVision二步法): (1)石蜡切片常规脱蜡和水化, 乙二胺四乙酸(枸橼酸)修复液进行高压煮沸抗原修复; (2)3% H₂O₂阻断内源性过氧化物酶活性; (3)滴加一抗, 4 °C过夜; (4)次日滴加酶标二抗; (5)DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。

1.2.3 结果判读标准: 阳性表达产物呈棕黄色颗粒, CyclinB1和CDK1定位于细胞浆^[2], p53定位于细胞核^[3], Rb定位于细胞核或核旁^[4]。阳性表达细胞数>5%时判读为该例阳性。用已知阳性组织作为阳性对照, 以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行 χ^2 检验和Spearman等级相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织学分类及例数 食管鳞癌组选取35例, 即肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多^[5]; 高级别上皮内瘤变组选取15例, 即组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌^[6]; 低级别上皮内瘤变组选取20例, 即组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2^[7]; 正常食管上皮组选取35例, 即细胞排列整齐, 极向存在, 无异型性。其中组织结构异型性是指细胞排列紊乱及极向消失; 细胞学异型性是指细胞核增大、深染, 细胞核与细胞浆比例增大, 核分裂象增多。

2.2 CyclinB1、CDK1在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 CyclinB1与CDK1在食管鳞癌组中均呈高表达, 阳性表达率分别为71.4%及80.0%。且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学

差异($P<0.05$)。CyclinB1在高级别上皮内瘤变组的表达率高于正常上皮组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 但在高级别与低级别上皮内瘤变组、低级别上皮内瘤变组与正常上皮组之间, CyclinB1与CDK1的阳性表达率接近, 均无统计学差异(表1, 图1A-G)。

2.3 p53、Rb在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 在35例食管正常上皮组织及上皮内瘤变(包括高级别与低级别)组织中, 无1例p53表达; 食管鳞癌组中, p53的阳性表达率为68.6%, 与高级别、低级别上皮内瘤变及正常上皮组间比较, 均有显著统计学差异($P<0.01$)。在食管上皮癌变过程中, Rb的表达呈逐渐升高的趋势, 除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外($P>0.05$), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异($P<0.01$)(表2, 图1H-K)。

2.4 食管鳞癌中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达之间的相互关系 经Spearman等级相关性分析显示, 在食管鳞癌组中, CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达两两比较均呈显著正相关($P<0.01$)(表3)。

3 讨论

恶性肿瘤是一类渐进性细胞周期调控机制破坏所致的疾病。细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 参与细胞周期调控的因子主要有: 细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子。细胞周期运行的核心机制是在一系列细胞周期蛋白的调控下, 相应的CDKs依次被激活, 从而驱动细胞通过G₁、S、G₂期, 达到有丝分裂期M期, 实现忠于亲代的细胞复制。在哺乳动物中, 存在着不同的细胞周期蛋白和不同的CDKs, 他们对不同的细胞周期阶段进行调控^[8,9], CyclinB1和CDK1是细胞周期G₂/M转换阶段最重要的分子^[10,11], 二者结合形成MPF, MPF是G₂/M期检验点调节的关键因子, 是决定带有DNA损伤的细胞是否进入有丝分裂期的最后一道关卡, 其活性受多种因素的调控。近年的研究^[12]发现CyclinB1与CDK1在多种实体肿瘤中有过表达现象, 而且与恶性肿瘤的增殖、分化、转移和复发等密切相关, 但这一机制在食管鳞癌发生发展中的作用鲜有报道。

表 1 CyclinB1和CDK1蛋白的表达

分组	n	CyclinB1				CDK1			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组	35	25	71.4	4.402 ^a	0.036	28	80.0	19.444 ^a	<0.001
				8.882 ^d	0.003			32.595 ^d	<0.001
				23.333 ^f	<0.001			36.187 ^f	<0.001
高级别上皮内瘤变组	15	6	40.0	4.046 ^e	0.044	2	13.3	0.265	0.607
				0.380	0.537			2.828	0.093
低级别上皮内瘤变组	20	6	30.0	1.964	0.161	0	0.0	1.813	0.178
食管正常上皮组	35	5	14.3			3	8.6		

^aP<0.05 vs 高级别上皮内瘤变组; ^dP<0.01 vs 低级别上皮内瘤变组; ^eP<0.05, ^fP<0.01 vs 食管正常上皮组. CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

表 2 p53和Rb蛋白的表达

分组	n	p53				Rb			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组	35	24	68.6	19.780 ^b	<0.001	24	68.6	0.680	0.409
				24.332 ^d	<0.001			7.637 ^d	0.006
				36.522 ^f	<0.001			32.916 ^f	<0.001
高级别上皮内瘤变组	15	0	0.0			12	80.0	8.578 ^d	0.003
								32.477 ^f	<0.001
低级别上皮内瘤变组	20	0	0.0	0.566	0.452	6	30.0	8.442 ^f	0.004
食管正常上皮组	35	0	0.0			1	2.9		

^bP<0.01 vs 高级别上皮内瘤变组; ^dP<0.01 vs 低级别上皮内瘤变组; ^fP<0.01 vs 食管正常上皮组.

表 3 食管鳞癌组中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达的相关性

分组	CDK1		合计	r值	p53		合计	r值	Rb		合计	r值
	+	-			+	-			+	-		
CyclinB1				0.632				0.662				0.662
+	25	0	25		24	10	34		24	10	34	
-	3	7	10		1	0	1		1	0	1	
合计	28	7	35		25	10	35		25	10	35	
CDK1								0.739				0.739
+					24	4	28		24	4	28	
-					0	7	7		0	7	7	
合计					24	11	35		24	4	35	
p53												1.000
+									24	0	24	
-									0	11	11	
合计									24	11	35	

CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、瘤、白血病)中检测到过表达^[12-16], 呈现出癌结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴基因的特性, 其与肿瘤的发生、发展、预后、

创新点

本文应用组织芯片技术, 选取在同一个病例中既有鳞癌, 又有上皮内瘤变组织及正常食管黏膜, 可将因不同实验批次及人为操作引起的实验误差减少到最低程度, 使结果更为科学、客观、准确. 本研究不仅观察MPF的作用, 同时探讨影响MPF的促进及抑制因子的调控机制, 这种联合检测模式在食管上皮癌变的研究中较少见.

应用要点

阐明MPF及其相关细胞周期调控因子p53、Rb在食管上皮癌变过程中的作用机制. 探讨MPF的表达状况对食管鳞癌临床预后、侵袭性的提示意义. 寻找食管上皮癌变各阶段有意义的肿瘤标志物, 为食管癌的早诊早治提供思路.

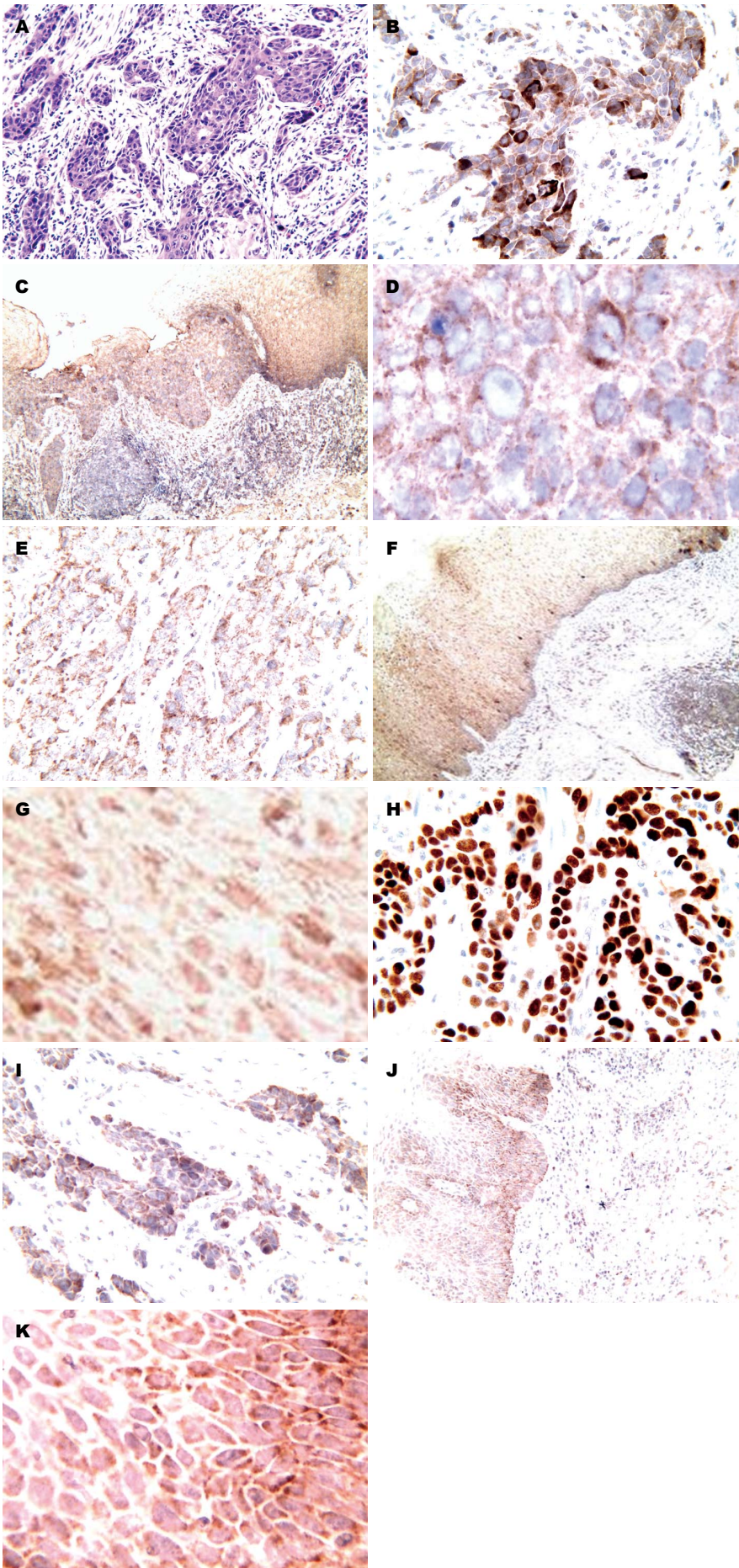


图 1 食管鳞癌免疫组织化学染色及CyclinB1、CDK1、p53、Rb的表达. A: 食管鳞癌(HE×200); B-D: CyclinB1的表达; E-G: CDK1的表达; H: 食管鳞癌中p53的表达(×400); I-K: Rb的表达; B、E、I: 食管鳞癌(×400); C、F、J: 食管高级别上皮内瘤变(×100); D、G、K: 食管高级别上皮内瘤变(×400).

及治疗的关系受到广泛关注^[17]。Yoshida等^[18]在对非小细胞肺癌的研究中发现, CyclinB1的过表达与非小细胞肺癌分化级别和血管侵袭有关, CyclinB1的过表达是非小细胞肺癌患者有意义的预后指标。CDK1作为细胞周期G2/M转换阶段的重要激酶, 在许多肿瘤中也普遍存在着高表达, 他与多种肿瘤的恶性表型有相关性^[19,20]。Hansel等^[21]的研究表明, CDK1能够作为食管腺癌和癌前病变的诊断标志物, 并能预测肿瘤进展情况。本研究发现, 在食管鳞癌的发生、发展过程中(正常上皮-低级别上皮内瘤变-高级别上皮内瘤变-食管鳞癌), CyclinB1和CDK1的阳性表达率逐渐升高, 且食管鳞癌组明显高于其他各组($P<0.05$), 而且二者在食管鳞癌组中呈显著正相关($r = 0.632, P<0.01$), 说明CyclinB1、CDK1过表达在食管上皮内瘤变发展为食管鳞癌的过程中起着显著作用, 二者的联合高表达协同促进食管鳞癌的发生发展。这一结果也进一步验证了MPF启动有丝分裂、越过细胞周期检查点、导致失控性的细胞增殖这一癌变机制。

p53基因位于人染色体17p13上, 分为野生型(wild-type p53, *wt p53*)和突变型(mutant-type p53, *mtp53*)两种^[22], *wt p53*为抑癌基因, 参与DNA损伤修复, 作为“分子警察”监视着细胞基因组DNA的完整性和复制的准确性, 在细胞增生、分化、细胞凋亡的诱导及维护细胞基因组完整性的过程中发挥着重要作用^[23]; *mtp53*能起到癌基因的作用, 不仅失去了抑制肿瘤的功能^[24], 反而促进恶性肿瘤细胞的生长, 最终使细胞全部表型出现恶性化^[25]。大量研究提示, p53突变与消化系恶性肿瘤的发生关系密切。王启鸣等^[26]的研究结果显示, 从正常食管上皮、癌旁组织到食管鳞癌组织, P53蛋白阳性表达率逐渐升高, 苗成利^[27]等研究发现P53蛋白在癌远旁组织、癌近旁组织及食管癌灶中阳性率逐步提高, 提示P53参与食管癌变过程的可能性大。本研究发现, 在食管鳞癌的进展过程中, p53的阳性率显著升高, 这与王启鸣的研究相一致, 并且在食管鳞癌组中的表达阳性率明显高于高级别及低级别上皮内瘤变组($P<0.01$)。由此推断, p53突变促进了食管鳞癌的发生发展, 可将p53作为检测食管癌变的重要指标之一。

视网膜母细胞瘤基因*Rb*位于人类染色体

13q14, 是第一个被克隆的抑癌基因^[28], 主要通过去磷酸化作用抑制细胞周期。肿瘤组织中*Rb*基因的异常主要表现为等位基因缺失和基因突变, 不仅在视网膜母细胞瘤中存在, 也存在于乳腺癌、肝癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤等肿瘤中^[29]。*Rb*蛋白通过磷酸化失活的机制, 释放与其结合的核转录因子-1(transcription factors-1, E2F-1), 从而促进细胞增殖^[30]。本研究发现, 在食管鳞癌的发生发展过程中, *Rb*蛋白的阳性表达率逐渐升高, 在食管正常上皮组织发展为食管低级别及高级别上皮内瘤变的过程中, 阳性表达率升高尤其明显($P<0.01$)。但鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近, 无统计学差异。推测在食管癌变过程的早期阶段, *Rb*蛋白出现表达异常的机制可能存在2种情况: (1)*Rb*蛋白磷酸化失活, 释放E2F-1, 促进食管上皮内瘤变; (2)为了抑制肿瘤细胞过度增殖, *Rb*蛋白出现负反馈性过表达。因此, *Rb*可作为检测食管癌变早期阶段的指标之一。

总之, 在食管鳞癌发生发展过程中, CyclinB1、CDK1、p53和*Rb*蛋白均呈过表达。而且四者在食管鳞癌组织中的表达亦呈显著正相关, 说明这4个基因协同作用促进食管鳞癌的发生发展, 并分别在癌变的不同阶段发挥作用。*Rb*蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件; 而CyclinB1、CDK1、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生。因此, 联合检测CyclinB1、CDK1、p53和*Rb*的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

■名词解释

食管鳞癌: 肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多; 高级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌; 低级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2。

4 参考文献

- Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-3695 [PMID: 10919634]
- 赵春玲, 陈丽梅, 高志芹, 杜长青, 潘智芳, 于文静. CyclinB1、CDK1在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2374-2378
- 杨宣琴, 李丽, 徐恩伟, 孙瑞芳, 王全红. 食管鳞状细胞癌中p16和p53蛋白的表达及临床意义. *中国药物与临床* 2009; 9: 1040-1042
- 艾尔肯·阿布都热合曼, 阿迪娜·阿. 哈萨克族食管癌中HPV16、*Rb*及CyclinD1的表达及临床病理意义研究. *世界最新医学信息文摘* 2013; 13: 7-9
- 崔全才, 孟宇宏, 王鲁平. 消化系统肿瘤WHO分类(第四版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 17-19
- 回允中. 胃肠病理学(第3版). 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 90
- 刘彤华. 诊断病理学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 45
- 王晓菊, 李丽, 杨宣琴, 孙瑞芳, 王全红, 姚苏霞. 食

■ 同行评价

本文通过免疫组化化学方法检测了在食管鳞癌, 上皮内瘤变组织及正常食管黏膜中CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化及其相互关系。研究结果显示在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并具有协同作用; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; 提出联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。文章运用的检测及分析方法较恰当, 结论具有一定的临床意义。

- 管上皮癌变过程中CDK4、p18、p19的表达及意义. 肿瘤研究与临床 2011; 23: 243-246
- 9 李丽, 杨宣琴, 徐恩伟, 王丽霞, 王全红. 食管上皮癌变过程中细胞周期蛋白E细胞周期蛋白依赖性激酶2表达及DNA含量的研究. 中国药物与临床 2010; 10: 62-64
- 10 Ohi R, Gould KL. Regulating the onset of mitosis. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 267-273 [PMID: 10209160]
- 11 Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 441-470 [PMID: 1497317 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301]
- 12 Chen H, Huang Q, Dong J, Zhai DZ, Wang AD, Lan Q. Overexpression of CDC2/CyclinB1 in gliomas, and CDC2 depletion inhibits proliferation of human glioma cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2008; 8: 29 [PMID: 18230152 DOI: 10.1186/1471-2407-8-29]
- 13 Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Uchida Y, Yokoyama S, Müller W. Prognostic value of cyclin B1 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2874-2881 [PMID: 12115375 DOI: 10.1002/cncr.10542]
- 14 Nozoe T, Takahashi I, Baba H, Maehara Y. Relationship between intracellular localization of p34cdc2 protein and differentiation of esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 179-183 [PMID: 15662526 DOI: 10.1007/s00432-004-0607-2]
- 15 Hao XP, Pretlow TG, Rao JS, Pretlow TP. Beta-catenin expression is altered in human colonic aberrant crypt foci. *Cancer Res* 2001; 61: 8085-8088 [PMID: 11719432]
- 16 Hassan KA, El-Naggar AK, Soria JC, Liu D, Hong WK, Mao L. Clinical significance of cyclin B1 protein expression in squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2458-2462 [PMID: 11489826]
- 17 Soria JC, Jang SJ, Khuri FR, Hassan K, Liu D, Hong WK, Mao L. Overexpression of cyclin B1 in early-stage non-small cell lung cancer and its clinical implication. *Cancer Res* 2000; 60: 4000-4004 [PMID: 10945597]
- 18 Yoshida T, Tanaka S, Mogi A, Shitara Y, Kuwano H. The clinical significance of Cyclin B1 and Wee1 expression in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 252-256 [PMID: 14760118 DOI: 10.1093/annonc/mdh073]
- 19 Kaczmarek P, Tosik D, Majewska E, Baj Z. Quantitative analysis of cyclin E and protein p34 cdc2 expression in superficial bladder cancer. *Pol J Pathol* 2006; 57: 41-44 [PMID: 16739882]
- 20 Ito Y, Takeda T, Sakon M, Monden M, Tsujimoto M, Matsuura N. Expression and prognostic role of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000; 59: 68-74 [PMID: 10895070 DOI: 10.1159/000012140]
- 21 Hansel DE, Dhara S, Huang RC, Ashfaq R, Deasel M, Shimada Y, Bernstein HS, Harmon J, Brock M, Forastiere A, Washington MK, Maitra A, Montgomery E. CDC2/CDK1 expression in esophageal adenocarcinoma and precursor lesions serves as a diagnostic and cancer progression marker and potential novel drug target. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 390-399 [PMID: 15725809 DOI: 10.1097/00000478-200503000-00014]
- 22 Jaskiewicz K, De Groot KM. p53 gene mutants expression, cellular proliferation and differentiation in oesophageal carcinoma and non-cancerous epithelium. *Anticancer Res* 1994; 14: 137-140 [PMID: 8166440]
- 23 马艳会, 路志涛, 周永宁, 林香春, 吴静. 大肠腺癌组织PTTG和VEGF-A及P53表达生物学意义的探讨. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1162-1165
- 24 姜孝芳. 食管癌相关基因突变的研究进展. 新疆医科大学学报 2010; 33: 752-754
- 25 袁嘉敏, 凌志强, 毛伟敏. p53在食管癌中的研究进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 90-92
- 26 王启鸣, 贺春语, 马智勇, 朱辉, 刘涛, 王慧娟, 王立东. 人食管鳞状细胞癌组织中iNOS、VEGF及P53蛋白的表达. 郑州大学学报 2008; 43: 199-202
- 27 苗成利, 杨金良. 食管癌及癌旁组织P53蛋白、VEGF及MVD联合检测的临床意义. 中国现代医药杂志 2009; 11: 57-60
- 28 Levine AJ. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 623-651 [PMID: 8394683 DOI: 10.1146/annurev.bi.62.070193.003203]
- 29 Hinds PW, Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 135-141 [PMID: 8193533 DOI: 10.1016/0959-437X(94)90102-3]
- 30 Hinds PW, Mitnacht S, Dulic V, Arnold A, Reed SI, Weinberg RA. Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins. *Cell* 1992; 70: 993-1006 [PMID: 1388095 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90249-C]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



高血糖对胰腺癌浸润转移的影响

秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏宁

秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 广西医科大学第一附属医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021

夏宁, 广西医科大学第一附属医院内分泌代谢病科 广西壮族自治区南宁市 530021

秦雯, 主治医师, 博士, 主要从事内分泌病理的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81060070
广西壮族自治区卫生厅自筹经费项目, No. Z2014056
广西医科大学“未来学术之星”大学生课外创新计划基金资助项目, No. WLXSZX1564

作者贡献分布: 此课题由秦雯与夏宁设计; 研究过程由陈傲寒、甘青青及李坤芳操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由秦雯提供; 数据分析由秦雯完成; 本论文写作由秦雯完成。

通讯作者: 夏宁, 教授, 博士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院内分泌代谢病科。
xianing12@sina.com
电话: 0771-5352194

收稿日期: 2015-08-16
修回日期: 2015-09-13
接受日期: 2015-09-28
在线出版日期: 2015-11-08

Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer

Wen Qin, Ao-Han Chen, Qing-Qing Gan, Kun-Fang Li, Ning Xia

Wen Qin, Ao-Han Chen, Qing-Qing Gan, Kun-Fang Li, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ning Xia, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060070; the Health Department Self-

raised Fund of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2014056; the College Student Academic Star Project of Guangxi Medical University, No. WLXSZX1564

Correspondence to: Ning Xia, Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xianing12@sina.com

Received: 2015-08-16
Revised: 2015-09-13
Accepted: 2015-09-28
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of hyperglycemia on pancreatic cancer infiltration and metastasis.

METHODS: One hundred and eleven patients with pancreatic cancer were selected as participants. Among them, 31 patients with hyperglycemia were included in a research group, and 80 patients with normal glycemia were included in a control group. Serological indicators related to tumor [including α -fetoprotein (AFP), carcino-embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), CA19-9, CA724, CA15-3, CA242 and serum ferritin], Ki67 proliferation index and clinicopathological features (including tumor volume, tumor differentiation degree, chronic inflammation of the pancreas tissue adjacent to carcinoma, nerves surrounding lymphocytes, neural invasion of cancer tissue, lymph node metastasis, venous cancer embolism and distant organ metastasis) were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the research group showed a significant

■背景资料

胰腺癌是预后最差的消化系统恶性肿瘤之一。其疗效差是因为其癌细胞具有较强的局部侵袭和远处转移能力, 就诊时80%-85%的患者由于肿瘤已存在广泛局部浸润和远处转移而失去手术机会。目前国内外研究表明, 肿瘤的进展不仅与肿瘤细胞本身的生物学特征有关, 还与微环境密切相关; 微环境能与肿瘤细胞相互作用, 从而促进肿瘤细胞的生存、增殖和侵袭。在这些微环境中血糖的作用不容忽视。从临床研究的角度探讨高血糖与胰腺癌浸润转移的关系, 将为胰腺癌的临床治疗提供新的思路。

■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

■ 研究前沿

流行病学调查显示糖尿病患者中某些肿瘤的发病率显著增高, 而糖尿病对这些肿瘤的浸润、转移也有一定影响。有学者推测高血糖可以给饥饿的肿瘤细胞供能, 从而使其免于凋亡、抵抗化疗、形成更具侵袭性的表型。

difference in CA724, serum ferritin, Ki67 proliferation index, tumor differentiation degree, chronic inflammation of the pancreas tissue adjacent to carcinoma, nerves surrounding lymphocytes, neural invasion of cancer tissue, lymph node metastasis, venous cancer embolism and distant organ metastasis ($P < 0.05$). However, the differences in AFP, CEA, CA125, CA19-9, CA15-3, CA242 and tumor volume between the two groups were not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Hyperglycemia may contribute to the malignant progression of pancreatic cancer through enhancing tumor infiltration and metastasis. Thus, blood glucose should be well monitored for pancreatic cancer patients with hyperglycemia in order to improve their life of quality and prognosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hyperglycemia; Pancreatic cancer; Infiltration; Metastasis

Qin W, Chen AH, Gan QQ, Li KF, Xia N. Effect of hyperglycemia on infiltration and metastasis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4975-4981 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4975.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4975>

摘要

目的: 探讨高血糖对胰腺癌浸润转移的影响。

方法: 选取胰腺癌患者111例, 其中合并高血糖者31例为研究组, 血糖正常者80例为对照组。分别比较两组患者的肿瘤相关血清学指标[甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA19-9、CA724、CA15-3、CA242、血清铁蛋白]、免疫组织化学Ki67指数和各项临床病理特征(肿瘤体积、肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移)。

结果: 胰腺癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, CA724、血清铁蛋白浓度、Ki67指数、肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋

巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移等指标差异有统计学意义($P < 0.05$), 而AFP、CEA、CA125、CA19-9、CA15-3、CA242、肿瘤的体积等指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 提示高血糖可能通过增强肿瘤的侵袭性和转移能力而参与胰腺癌的恶性进展; 因此对血糖增高的胰腺癌患者有必要做好血糖的监控, 以提高其生活质量和改善预后。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 高血糖; 胰腺癌; 浸润; 转移

核心提示: 通过对临床标本的血清学检测、免疫组织化学检查和对临床病理资料的整理分析, 从临床角度说明高血糖可能促进胰腺癌的浸润和转移, 因此在对胰腺癌患者进行治疗时不能忽视血糖的监控。

秦雯, 陈傲寒, 甘青青, 李坤芳, 夏宁. 高血糖对胰腺癌浸润转移的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 4975-4981 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4975.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4975>

0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高、病情进展快、预后极差的消化系肿瘤。其预后主要与局部复发、腹膜后浸润、周围神经浸润、淋巴结转移和肝转移有关。近年来, 越来越多的研究^[1,2]表明, 糖尿病与胰腺癌的发生发展密切相关: 有将近50%-80%的胰腺癌患者在确诊时, 同时符合糖尿病的诊断标准或是有糖耐量受损。然而, 高血糖与胰腺癌浸润、转移的关系报道较少。本研究通过临床标本的血清学检测、免疫组织化学检查和对临床病理资料的整理分析, 探讨高血糖对胰腺癌浸润转移的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2012-06/2015-06于广西医科大学第一附属医院诊断为胰腺癌的患者111例, 其中合并高血糖的胰腺癌患者31例为研究组, 血糖正常的胰腺癌患者80例为对照组。研究组31例中: 男16例、女15例, 年龄42-81岁, 平均年龄62.81岁 \pm 10.92岁。对照组80例中: 男41例、女39例, 年龄42-79岁, 平均年龄62.43岁 \pm 9.88岁。本研究中胰腺癌患者入组前均未经

过放、化疗及手术治疗, 且均有术后病理证实. 研究组与对照组胰腺癌患者的基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 瑞士罗氏Elecsys2010型电化学发光免疫分析仪及其提供的试剂盒进行血清学检测. Ki67免疫组织化学检测试剂购自福建迈新生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 肿瘤相关血清学指标的检测: 所有入组患者均实施空腹静脉采血. 所有血液样本在4℃冰箱保存的条件下于24 h内进行处理和检测. 采用瑞士罗氏Elecsys2010型电化学发光免疫分析仪, 由专人按试剂盒操作标准检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA19-9、CA724、CA15-3、CA242、血清铁蛋白等8种肿瘤相关血清学指标.

1.2.2 Ki67免疫组织化学检测: 将入组患者手术标本制成的蜡块制成4 μm厚的连续切片, 染色前常规脱蜡、水化, 经PBS液3次冲洗后进行抗原修复. 抗原修复条件为: pH 6.0枸橼酸缓冲液高压蒸汽修复. 之后用3% H_2O_2 灭活内源性过氧化酶的活性, 经PBS液3次冲洗后用一抗4℃孵育过夜、二抗常温孵育、DAB显色、苏木精复染、盐酸乙醇分化, 最后脱水、透明、封片、镜检. Ki67阳性染色的判读^[3]: 任意选取5个高倍视野中阳性细胞所占的百分比, 取其平均值来作为结果的判定依据.

1.2.3 临床病理资料的整理分析: 复查入组患者存档的HE切片, 记录肿瘤体积、分化程度、神经浸润、癌旁胰腺慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、淋巴结转移、静脉癌栓形成和远处脏器转移情况. 其中肿瘤体积(V) = $a \times b^2/2$, a 为肿瘤长径(cm), b 为肿瘤短径(cm).

统计学处理 应用SPSS16.0统计学软件包对实验数据进行统计分析. 首先进行数据正态性检验, 符合正态分布者使用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 不符合正态分布者使用四分位间距表示. 两组间率的比较使用 χ^2 检验, 肿瘤大小和Ki67指数使用非参数检验法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肿瘤相关血清学指标的检测结果 胰腺

癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, 血清AFP、CEA、CA125、CA15-3、CA19-9、CA242浓度差异均无统计学意义($P>0.05$), 而血清CA724、铁蛋白浓度差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 Ki67免疫组织化学检测结果 Ki67指数在胰腺癌高血糖组的癌组织中的中位数值是20%, 而在胰腺癌血糖正常组的癌组织中的中位数值是10%, 即Ki67指数在高血糖组的胰腺癌组织中高于血糖正常组的胰腺癌组织($P<0.05$)(图1).

2.3 胰腺癌血糖正常组和胰腺癌高血糖组各项临床病理特征的比较 两组胰腺癌患者在肿瘤体积的比较上差异无统计学意义($P>0.05$), 而在肿瘤分化程度、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移这7项临床病理学特征的比较上差异有统计学意义($P<0.05$). 在胰腺癌高血糖组中, 低分化或未分化癌、癌旁胰腺组织的慢性炎症、淋巴细胞包绕神经、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移发生的概率远远高于胰腺癌血糖正常组(表2).

3 讨论

目前, 高血糖对眼、肾、神经和心脏等器官的影响受到广泛重视, 而其对肿瘤的影响则常常被忽视. 流行病学调查发现糖尿病在实质器官恶性肿瘤的发生中起到重要作用, 这些恶性肿瘤包括肝癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌和膀胱癌^[1,2,4-7]. 其中肝癌和胰腺癌与高血糖的关系最为密切. 还有研究^[8-12]发现, 高血糖与肿瘤的进展和演化密切相关, 例如导致恶性度更高的表型出现、促进肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡、增加神经浸润的机会、对化疗产生耐药性等. 这是因为高血糖不仅能通过增加循环中的炎症细胞因子间接影响肿瘤细胞, 还能通过激活调控多种信号通路^[8]的酶而直接影响肿瘤细胞^[13,14].

葡萄糖是肿瘤细胞唯一的能量来源. 瓦尔堡效应指出, 肿瘤细胞的葡萄糖代谢是增加的, 特别是通过无氧糖酵解的方式增加. 因此, 长期的高血糖状态可作为营养基而促进肿瘤细胞的生长, 使肿瘤细胞有更充足的能量来完成快速增殖. 肿瘤细胞株的体外实验

■ 相关报道

Liu等研究发现, 在高血糖的条件下, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和MIA PaCa-2中酪氨酸激酶受体基因、转染重排基因水平是增加的, 因此导致了肿瘤细胞的增殖. Li等研究发现, 人类胰腺癌细胞株BxPC-3和Panc-1的转移和侵袭能力与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)有关, 而SOD能在高血糖的条件下催化更多的超氧阴离子转化为过氧化氢.

■ 创新盘点

目前关于糖尿病与胰腺癌关系的研究主要集中于糖尿病与胰腺癌发生的关系或胰腺癌与糖尿病发生的关系上,而糖尿病与胰腺癌浸润转移的关系则少见报道。本研究通过一系列深入的临床病理分析发现,高血糖可能增加胰腺癌浸润转移的能力,为临床治疗提供依据。

表 1 胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组肿瘤相关血清学指标的比较

血清学指标	胰腺癌高血糖组(<i>n</i> = 31)[<i>P</i> ₅₀ (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	胰腺癌血糖正常组(<i>n</i> = 80)[<i>P</i> ₅₀ (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
AFP	2.89(1.92, 3.70)	2.61(1.93, 3.91)	-0.026	0.979
CEA	5.26(2.07, 13.43)	4.04(1.65, 11.13)	-1.328	0.184
CA125	34.30(19.10, 176.20)	27.87(12.18, 86.66)	-1.660	0.097
CA15-3	12.34(9.09, 33.70)	14.00(7.75, 20.35)	-0.335	0.737
CA19-9	350.70(11.75, 1049.0)	73.47(11.46, 898.50)	-0.917	0.359
CA242	62.20(7.60, 157.50)	29.50(2.35, 157.20)	-0.764	0.445
CA724	1.30(0.80, 2.10)	6.30(1.80, 17.08)	-4.632	0.000
血清铁蛋白	952.40(219.49, 1856.4)	341.80(205.10, 536.37)	-3.254	0.001

AFP: 甲胎蛋白; CEA: 血清癌胚抗原; CA: 糖蛋白抗原。

表 2 胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组各项临床病理特征的比较

临床病理特征	胰腺癌高血糖组(<i>n</i> = 31)	胰腺癌血糖正常组(<i>n</i> = 80)	χ^2 (<i>Z</i>)值	<i>P</i> 值
肿瘤体积(<i>cm</i> ³)[<i>P</i> ₅₀ (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	31.27(3.76, 55.23)	14.04(3.69, 39.75)	-0.950	0.342
低分化癌或未分化癌 <i>n</i> (%)	7(22.58)	7(8.75)	3.878	0.049
癌旁胰腺慢性炎症 <i>n</i> (%)	29(93.55)	41(51.25)	17.161	0.000
淋巴细胞包绕神经现象 <i>n</i> (%)	28(90.32)	47(58.75)	10.163	0.001
癌组织的神经浸润 <i>n</i> (%)	27(87.10)	45(56.25)	9.328	0.002
淋巴结转移 <i>n</i> (%)	16(51.61)	24(30.00)	4.528	0.033
静脉癌栓 <i>n</i> (%)	14(45.16)	17(21.25)	6.346	0.012
远处脏器转移 <i>n</i> (%)	10(32.26)	11(13.75)	4.989	0.026

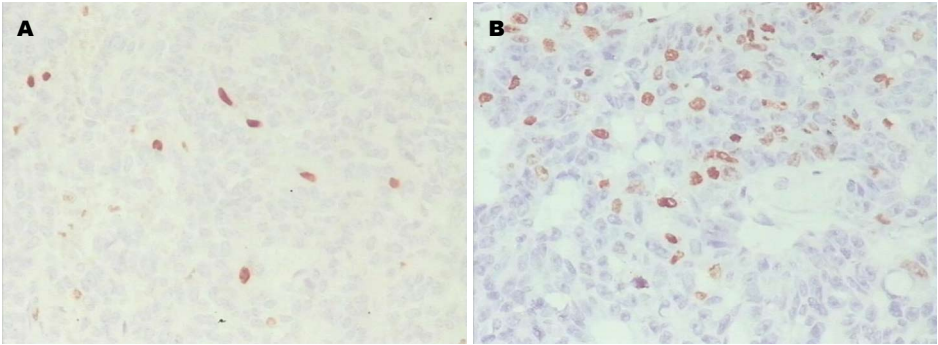


图 1 免疫组织化学检测胰腺癌高血糖组和胰腺癌血糖正常组肿瘤组织中Ki-67表达的比较(× 200)。A: 血糖正常组; B: 高血糖组。

已经证实高血糖能使促进肿瘤细胞增殖、浸润、转移的肿瘤基因的表达增加^[15],从而引起相关蛋白的增加,如细胞周期蛋白依赖性激酶2、转录因子E2F、细胞周期素A、细胞周期素E等。此外,高血糖还降低钙黏蛋白E的水平,并增加蛋白激酶C-α亚基(protein kinase C-α, PKC-α)通路,导致更具侵袭性表型的产生^[15]。就胰腺癌而言,在高血糖的条件下,人类胰腺癌细胞株BxPC-3和MIA PaCa-2

中酪氨酸激酶受体基因、转染重排基因水平是增加的^[16],因此导致了肿瘤细胞的增殖。还有研究表明,人类胰腺癌细胞株BxPC-3和Panc-1的转移和侵袭能力与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)有关,而SOD能在高血糖的条件下催化更多的超氧阴离子转化为过氧化氢^[17]。

甚至在肿瘤的神经过润(perineural invasion, PNI)中高血糖也起到了不容忽视的

作用. 肿瘤的神经营润可发生在没有淋巴结转移和血管浸润的情况下, 他是一种与侵袭性有关的肿瘤生物学行为, 能导致更差的临床预后. 近年来有研究^[18]表明, 高血糖能促进几种肿瘤的神经营润, 特别是胰腺癌. 高血糖可以使神经元的血糖水平增高4倍; 如果这种高血糖状态持续存在, 细胞内的葡萄糖代谢将导致神经元的损害, 如脱髓鞘作用和神经元轴突的退化. 同时, 在高血糖条件下, 氧化应激和促炎因子水平的升高将导致神经损害和炎症反应. 这些都为肿瘤细胞的神经营润创造了条件^[19].

本研究通过选择与高血糖关系比较密切的胰腺癌作为研究对象, 初步证实了上述观点. 首先将胰腺癌高血糖组与胰腺癌血糖正常组的肿瘤相关血清学指标作了比较. 在这些指标中, CA19-9为黏液糖蛋白抗原, 在胰腺癌中研究和应用最为广泛. 其阳性率最高(70%-85%), 被认为是诊断胰腺癌的“黄金标志物”. 有报道称血清CA19-9水平与胰腺肿瘤的大小、位置和TNM分期之间存在一定的关系; CA19-9升高可以作为肿瘤复发转移亚临床诊断的重要辅助诊断指标. 当CA19-9血清浓度>300 U/mL时, 常提示肿瘤已达晚期, >1000 U/mL的胰腺癌90%已不能手术切除. 此外, 另一种糖蛋白抗原CA242也是胰腺癌较好的肿瘤标志物, 其特异性高, 常被用于胰腺癌的诊断. 而肝癌相关抗原AFP、胃癌相关抗原CA724、乳腺癌相关抗原CA15-3、卵巢癌相关抗原CA125、广谱性肿瘤标志物CEA、肿瘤与宿主相互作用后产生的血清铁蛋白在胰腺癌患者血清中也常有升高. 有报道表明上述血清学指标不仅可用于胰腺癌的早期诊断, 还能在一定程度上反映肿瘤的进展和预后. 本研究结果显示: 胰腺癌血糖正常组与胰腺癌高血糖组比较, 血清AFP、CEA、CA125、CA15-3、CA19-9、CA242浓度差异均无统计学意义($P>0.05$), 而血清CA724、铁蛋白浓度差异有统计学意义($P<0.05$). 这一结果间接反映了高血糖与胰腺癌进展的关系.

本研究还分别对高血糖组的胰腺癌组织和血糖正常组的胰腺癌组织做了Ki67指数的免疫组织化学检查. Ki67是一种核蛋白, 由Pillai等^[3]首先发现. 他定位在10号染色体, 在

细胞增殖的各期(G_1 , S, G_2 和M)中均有表达, 但在细胞静止期 G_0 期不表达, 因此能特异性地反映细胞增殖活性. 有文献报道Ki67指数高低与许多肿瘤分化程度、浸润、转移及预后密切相关. 本研究结果发现在高血糖组的胰腺癌组织中Ki67指数更高($P<0.05$), 这也间接说明高血糖与胰腺癌的浸润转移有关.

此外, 本研究还对两组患者的各项临床病理特征进行了比较. 其中包括癌旁胰腺慢性炎症和淋巴细胞包绕神经现象, 因为有研究表明癌旁胰腺慢性炎症中的淋巴细胞以及包绕神经的淋巴细胞所产生的细胞因子与肿瘤的侵袭相关^[20-22]. 本研究结果显示: 两组患者在肿瘤体积上的差异无统计学意义($P>0.05$), 但在低分化癌或未分化癌、癌旁胰腺慢性炎症、淋巴细胞包绕神经现象、癌组织的神经浸润、淋巴结转移、静脉癌栓、远处脏器转移发生的比率上, 胰腺癌高血糖组均高于胰腺癌血糖正常组($P<0.05$). 这就直接说明高血糖与胰腺癌的浸润转移有关.

然而血糖增高和胰腺癌间的因果关系一直以来都是争论的焦点. 一些学者认为糖尿病是胰腺癌的高危因素^[23-25], 另一些学者认为胰腺癌患者更容易罹患糖尿病^[26]. 还有学者则认为二者可能互为因果, 糖尿病是胰腺癌的高危因素, 且胰腺癌也可以促使糖尿病的发生^[27-30].

本研究结果提示, 高血糖可能通过增强肿瘤的侵袭性和转移能力而参与胰腺癌的恶性进展; 因此对血糖增高的胰腺癌患者有必要做好血糖的监控, 以提高其生活质量和改善预后. 但是, 本研究也存在一些不足: 首先, 由于常规病理学检查常常难以做到完全取材和连续切片, 因而易遗漏一些较微小的神经侵犯病灶和微小的癌栓, 所以研究的结果会有少量的偏差. 另外, 后续需要继续补充细胞学以及一些相关的体内外实验研究, 尽可能多角度地证实此结论.

志谢: 感谢赵同领在本试验中给予的大力帮助.

4 参考文献

- 1 Nath SD, Habib SL, Abboud HE. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 2210-2211; author reply 2211 [PMID: 15886373 DOI: 10.1001/

应用要点

对恶性肿瘤的患者, 治疗措施常集中在对肿瘤本身的处理方面. 本研究从临床病理指标变化的角度探索了高血糖与胰腺癌浸润转移的关系, 提示在胰腺癌的治疗中不仅要针对肿瘤本身, 还应注意调控“血糖”等肿瘤所处的微环境, 从而使肿瘤得到更好的控制.

■同行评价

通过寻找内分泌学和肿瘤学两个不同学科的交叉点进行临床和微观病理组织学的研究, 有一定的深度和创新。目前糖尿病与胰腺癌的因果关系仍然存在争议, 本文对此进行了一定的探索和尝试, 从临床研究的角度为糖尿病对胰腺癌浸润转移的影响提供了依据。

- 2 jama.293.18.2210-b]
- 2 Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-1167 [PMID: 15191933 DOI: 10.1093/aje/kwh161]
- 3 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 388-394 [PMID: 26214083 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e867]
- 4 Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, Schmidt K, Willson JK, Markowitz S, Zhou S, Diaz LA, Velculescu VE, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325: 1555-1559 [PMID: 19661383 DOI: 10.1126/science.1174229]
- 5 Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 349-356 [PMID: 16541321 DOI: 10.1007/s10549-006-9172-5]
- 6 Mkrtchian S. Targeting unfolded protein response in cancer and diabetes. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: C1-C4 [PMID: 25792543 DOI: 10.1530/ERC-15-0106]
- 7 Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922 [PMID: 21447663 DOI: 10.2337/dc10-1068]
- 8 Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, Wu E, Ma Q. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 461917 [PMID: 24864247 DOI: 10.1155/2014/461917]
- 9 Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1082-1086 [PMID: 19139429 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1098]
- 10 Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 2015; 95: 727-748 [PMID: 26084689 DOI: 10.1152/physrev.00030.2014]
- 11 Adham SA, Al Rawahi H, Habib S, Al Moundhri MS, Vilorio-Petit A, Coomber BL. Modeling of hypo/hyperglycemia and their impact on breast cancer progression related molecules. *PLoS One* 2014; 9: e113103 [PMID: 25401697 DOI: 10.1371/journal.pone.0113103]
- 12 Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 330-336 [PMID: 25349819 DOI: 10.4093/dmj.2014.38.5.330]
- 13 Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011; 35: 193-198 [PMID: 21785737 DOI: 10.4093/dmj.2011.35.3.193]
- 14 Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012; 55: 1607-1618 [PMID: 22476947 DOI: 10.1007/s00125-012-2525-1]
- 15 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011; 104: 345-352 [PMID: 21179032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606050]
- 16 Liu H, Ma Q, Li J. High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2011; 347: 95-101 [PMID: 20960036 DOI: 10.1007/s11010-010-0617-0]
- 17 Li W, Ma Q, Li J, Guo K, Liu H, Han L, Ma G. Hyperglycemia enhances the invasive and migratory activity of pancreatic cancer cells via hydrogen peroxide. *Oncol Rep* 2011; 25: 1279-1287 [PMID: 21249318 DOI: 10.3892/or.2011.1150]
- 18 Li J, Ma Q, Liu H, Guo K, Li F, Li W, Han L, Wang F, Wu E. Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia. *PLoS One* 2011; 6: e17385 [PMID: 21386984 DOI: 10.1371/journal.pone.0017385]
- 19 Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-583 [PMID: 21912405 DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137]
- 20 Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A, Dughera L, Robecchi A, Pirisi M, Emanuelli G. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 684-698 [PMID: 16094523 DOI: 10.1007/s00262-005-0047-0]
- 21 Komura T, Sakai Y, Harada K, Kawaguchi K, Takabatake H, Kitagawa H, Wada T, Honda M, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Inflammatory features of pancreatic cancer highlighted by monocytes/macrophages and CD4+ T cells with clinical impact. *Cancer Sci* 2015; 106: 672-686 [PMID: 25827621 DOI: 10.1111/cas.12663]
- 22 Deng S, Zhu S, Wang B, Li X, Liu Y, Qin Q, Gong Q, Niu Y, Xiang C, Chen J, Yan J, Deng S, Yin T, Yang M, Wu H, Wang C, Zhao G. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett* 2014; 355: 184-191 [PMID: 25172416 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.007]
- 23 Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, Sun S. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0134321 [PMID: 26222906 DOI: 10.1371/journal.pone.0134321]
- 24 Mao Y, Tao M, Jia X, Li D. Diabetes associated with short survival in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2120-2121 [PMID: 25940720 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2896]

- 25 Zechner D, Radecke T, Amme J, Bürtin F, Albert AC, Partecke LI, Vollmar B. Impact of diabetes type II and chronic inflammation on pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 51 [PMID: 25885700 DOI: 10.1186/s12885-015-1047-x]
- 26 Li Y, Pan M, Qiu S, Wang P, Shao X, Zhang L. [Analysis of the changes of blood glucose after radiotherapy in pancreatic cancer patients associated with diabetes mellitus and their related factors]. *Zhonghua Zhongliu Xue* 2015; 37: 33-36 [PMID: 25877316]
- 27 Zhang C, Yang G, Ling Y, Chen G, Zhou T. The early diagnosis of pancreatic cancer and diabetes: what's the relationship? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 481-488 [PMID: 25436129 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.055]
- 28 Salvatore T, Marfella R, Rizzo MR, Sasso FC. Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist. *Int J Surg* 2015; 21 Suppl 1: S72-S77 [PMID: 26123386 DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.06.063]
- 29 Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an "exosomopathy". *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1508-1510 [PMID: 25645860 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2990]
- 30 Smahelová A. [Diabetes mellitus and pancreatic cancer - cause or result?]. *Vnitr Lek* 2014; 60: 791-796 [PMID: 25294771]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》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)

胃癌的分子靶向治疗

王巧凤, 李国庆, 王照飞

背景资料

胃癌是常见的恶性肿瘤, 进展期胃癌手术及化疗治疗效果均欠佳, 且化疗不良反应大, 故而分子靶向治疗应运而生, 本文阐述了近年来胃癌分子靶向治疗进展, 对临床治疗具有一定的指导意义。

王巧凤, 李国庆, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421000

王照飞, 湖南师范大学医学院 湖南省人民医院心内科 湖南省长沙市 410000

王巧凤, 在读硕士, 主要研究方向为胃肠道炎症和肿瘤。

作者贡献分布: 本文综述由王巧凤与王照飞完成; 李国庆负责审核。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421000, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科。
ligq1970@163.com

收稿日期: 2015-08-22

修回日期: 2015-09-22

接受日期: 2015-10-12

在线出版日期: 2015-11-08

Molecular targeted therapy in gastric cancer

Qiao-Feng Wang, Guo-Qing Li, Zhao-Fei Wang

Qiao-Feng Wang, Guo-Qing Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421000, Hu'nan Province, China

Zhao-Fei Wang, Medical College of Hu'nan Normal University; Department of Cardiology, Hu'nan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Road, Hengyang 421000, Hu'nan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2015-08-22

Revised: 2015-09-22

Accepted: 2015-10-12

Published online: 2015-11-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. Traditional treatments such as surgery, radiotherapy and chemotherapy not only have side effects, but the treatment efficiency is also poor. Molecular targeted therapy, due to its high efficiency, low toxicity, and high orientation, has been widely used in the treatment of gastric cancer. Targets applied in molecular targeted therapy of gastric cancer are mainly related to the cytokine and receptors that contribute to gastric cancer cell growth, including epidermal growth factor and its receptors, vascular endothelial growth factor and its receptors, epithelial cell adhesion molecules, insulin-like growth factor and its receptors, and molecules related to the cell cycle. This review focuses on molecular targeted treatment in gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Molecular targeted therapy; Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial growth factor receptor; Insulin-like growth factor receptor; Tyrosine kinase inhibitor; Fibroblast growth factor receptor

Wang QF, Li GQ, Wang ZF. Molecular targeted therapy in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4982-4989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4982.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4982>

摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。传统的

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

治疗方法如手术切除、放疗、化疗等不仅治疗效果较差且对机体不良反应较大. 随着分子生物学在胃癌及胃癌相关信号通路上的研究进展, 胃癌的治疗与诊断也得到了很大进步, 其中分子靶向治疗因其高效、低毒、高定向性已广泛应用于胃癌的治疗. 目前应用于胃癌的分子靶向治疗的靶点主要是与胃癌细胞生长相关的细胞因子及受体, 主要包括表皮生长因子及受体、血管内皮生长因子及受体、上皮细胞黏附分子和胰岛素样生长因子及受体等靶点以及与细胞周期有关的靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 分子靶向治疗; 表皮生长因子受体; 血管内皮生长因子家族; 胰岛素样生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 成纤维生长因子受体

核心提示: 本文将近年来胃癌的分子靶向治疗进展做一综述, 主要从表皮生长因子受体、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子受体、酪氨酸激酶抑制剂、成纤维生长因子受体5方面来阐述.

王巧凤, 李国庆, 王照飞. 胃癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4982-4989 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4982.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4982>

0 引言

在我国胃癌的发病率越来越高, 因胃癌难以早期诊断, 胃癌的病死率居恶性肿瘤的第1位. 传统的治疗方法如手术切除、化疗等不仅治疗效果差且对机体不良反应较大. 早期胃癌以手术治疗为主, 化疗是胃癌转移的主要治疗方式, 化疗与手术结合可以提高胃癌转移患者的5年生存率, 但总体效果不佳.

随着分子生物学在肿瘤及肿瘤相关信号通路上的研究进展, 肿瘤的治疗得到了很大的进步, 其中分子靶向治疗因其高效、不良反应较小及高选择性已成为继Halsted及Fish之后的恶性肿瘤治疗的又一次飞跃. 分子靶向治疗是指使用靶向药物, 使之与相应的、明确的致癌位点相结合, 从而促使肿瘤细胞特异性死亡. 研究发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、ErbB2(v-Erb-B2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2)、纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth

factor receptor 1, FGFR1)、成纤维生长因子受体2α(fibroblast growth factor receptor 2α, FGFR2α)在胃癌组织处于激活状态, 且与正常组织相比, 其表达水平明显增加. 这些受体都属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)^[1,2]. 另外血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)也参与其中, 且胃癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)均高表达^[3,4]. 此外, 研究^[5]发现, 胰岛素样生长因子受体1(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R)在胃癌组织中的表达与胃癌患者淋巴结转移及其预后密切相关. 因此, 目前胃癌的分子靶向治疗主要针对以上靶点.

1 靶向表皮生长因子受体家族(ErbB家族)

表皮生长因子受体家族是一类跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶, 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结合后激活酪氨酸激酶及下游信号通路参与细胞周期的调节. 正常情况下ErbB处于抑制状态, 当其形成激活的二聚体时, 才能完成细胞信号的转导. 瘤变时, ErbB则长期处于激活状态, 促使细胞过度生长. 研究发现这种长期的持续状态可能与突变导致ErbB分子内部结构的不稳定、加速二聚体的形成有关^[6]. 目前, 阻断EGF与EGFR、HER2结合以及抑制下游酪氨酸激酶的活化成为靶向抑制ErbB信号通路活化的主要策略.

1.1 EGFR单克隆抗体 西妥昔单抗、帕尼单抗及尼妥珠单抗是EGFR单克隆抗体, 能抑制EGF与EGFR的结合及下游通路的激活, 并促进肿瘤细胞凋亡. 研究发现西妥昔单抗能增加TRAIL及NK细胞介导的胃癌细胞凋亡^[7], 西妥昔单抗与伊立替康联合治疗胃癌时能够通过下调EGFR来促进伊立替康的抗肿瘤活性^[8]. 然而有研究发现西妥昔单抗与化疗药物结合并没有表现出比单纯使用化疗药物更好的获益^[9]. 我们发现不同的研究中西妥昔单抗表现出不同的效果, 这可能与EGFR的表达、配体水平以及突变表型有关^[10]. 研究发现尼妥珠单抗联合顺铂(cisplatin)及复方替加氟奥替拉西胶囊(S-1)作为一线治疗方案与顺铂联合复方替加氟奥替拉西胶囊相比, 治疗转移性胃癌及

■ 研究前沿

耐药、联合用药为目前研究热点、重点. 靶向治疗具有高效性、高选择性、低毒性等优势, 但不少患者出现获得性耐药, 故攻克靶向药物耐药成为目前亟需解决的问题. 靶向纤维细胞生长因子受体治疗及RNAi靶向治疗效果需进一步在体内试验及临床试验中证实.

■ 相关报道

有研究报道, 利用RNAi同时沉默血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A及VEGF-C可显著抑制胃癌SGC-7901细胞生长, 比单独沉默VEGF-A或VEGF-C效果更明显. 最近一项将雷莫芦单抗作为一线治疗方案治疗胃癌、食管癌及胃食管交界处肿瘤的II期随机临床试验正在进行中.

无法切除的未经治疗的胃癌无明显获益^[11]. 虽然尼妥珠单抗联合伊立替康(irinotecan)作为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)治疗失败后的二线治疗方案与单用伊立替康相比, 治疗进展期胃癌无明显获益, 且不良反应较大, 但联合组基于可提高EGFR2+/3+患者反应率(response rate, RR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总体生存率(overall survival, OS)而在EGFR2+/3+患者中具有潜在改善病情作用^[12]. 帕尼单抗目前尚无应用于胃癌治疗的报道.

1.2 HER2单克隆抗体 HER2单克隆抗体主要是与胞外区结构域结合抑制配体与HER2结合, 从而抑制整个信号通路. HER2包含有3个区域: 与配体结合的胞外区结构域、跨膜区(transmembrane domain, TM)以及细胞内的酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain, TK). 其中胞外结构域包括4个亚结构域, 其中II和IV亚结构域可以形成二聚体. 包括曲妥单抗(作用于IV亚结构域)和帕妥珠单抗(作用于II亚结构域). 近年来研究报道^[13]了对HER-2阳性胃癌患者应用化疗联合曲妥单抗治疗的方法取得了明显疗效. 如曲妥单抗联合卡倍他滨及奥沙利铂治疗HER-2阳性的进展期胃癌患者具有良好的耐受性及高效性^[14]. 2010年起曲妥单抗被批准用于转移性胃癌的治疗. 但研究^[15]发现HER2-IHC(HER2免疫组织化学)状态、HER2/CEP17比率、HER2基因拷贝数与曲妥单抗联合化疗治疗胃癌的临床疗效相关, HER2-IHC $\leq 2+$ 的患者临床疗效更依赖于HER2/CEP比率及HER2基因拷贝数. 帕妥珠单抗被称为“HER二聚化抑制剂”, 研究^[16]发现与单用曲妥单抗相比, 联合应用能明显抑制胃癌肿瘤细胞的生长及促进肿瘤细胞的凋亡, 但是帕妥珠单抗尚未批准用于胃癌治疗. HER2单克隆抗体应用于临床以来尚未见单独应用于胃癌治疗的报道, 这可能与肿瘤基因表达的不确定性及其易变性有关. 考虑到这一因素, 目前有研究^[17,18]正在尝试将两种单抗连接或者将一种单抗与其他功能性蛋白或免疫毒素融合增强抗肿瘤活性.

2 靶向VEGF家族

大多数实体肿瘤的血管生成及转移与血管新生存在密切的联系, VEGF具有强而有力的促血管通透性及促血管生成作用^[19]. VEGF与相应的

VEGFR结合后, 促进新生血管的形成^[20]. 研究^[21]发现与肿瘤血管发生关系最密切的VEGFR是VEGFR-2.

2.1 贝伐单抗 贝伐单抗为重组人源化抗VEGF单克隆抗体, 是首个被批准应用于抗肿瘤血管生成的药物. 一项III期临床试验证实, 贝伐单抗联合化疗作为一线治疗方案治疗进展期胃癌与安慰剂联合化疗相比, 贝伐单抗组能明显增加患者的PFS及总体反应率(overall response rate, ORR)^[22]. 有病例报告^[23]显示84岁老年男性残胃癌肝转移及腹膜后淋巴结转移患者受益于贝伐单抗联合小剂量复方替加氟奥替拉西胶囊治疗. 该患者在奥沙利铂联合卡倍他滨及多烯紫杉醇联合顺铂、5-氟尿嘧啶化疗失败后, 接受贝伐单抗联合小剂量复方替加氟奥替拉西胶囊治疗后病情稳定, PFS为25 mo, 患者血清肿瘤抗原199(cancer antigen 199, CA199)由508.7 ng/mL降至188.1 ng/mL, 且未见明显不良反应. 另有研究^[24]发现贝伐单抗联合卡倍他滨、顺铂治疗胃癌及胃食管交界处癌与安慰剂联合卡倍他滨、顺铂相比, 2组OS及PFS无明显差异, 但贝伐单抗组耐受性好、不良反应小.

2.2 雷莫芦单抗 雷莫芦单抗为抗VEGFR-2单克隆抗体. 2014年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准雷莫芦单抗用于胃癌或胃食管交界处腺癌化疗失败后的患者^[25]. 在REGARDIII随机临床试验中, 355例胃癌患者随机接受最佳支持治疗联合雷莫芦单抗治疗或最佳支持治疗联合安慰剂治疗, 试验^[26]证实, 雷莫芦单抗组患者总生存率中位数及PFS较安慰剂组患者高, 并且雷莫芦单抗的安全性较好. 在RAINBOWIII随机临床试验^[27]中, 雷莫芦单抗用于二线治疗, 试验证实, 雷莫芦单抗联合紫杉醇组的总生存率中位数及PFS比紫杉醇组高.

3 靶向IGF家族

IGF家族包括3个配体、3个细胞膜受体、7个高亲和力结合蛋白(IGFBP1-7)和数个相关蛋白(IRS和shc)^[28]. 胰岛素样生长因子家族表达失调跟许多肿瘤的发展相关(如胃癌), 其中关系最密切的为IGF-1R并且癌组织中IGF-1R的表达水平与胃癌的预后密切相关^[29,30]. 因此, IGF-1R为胃癌治疗的主要靶点.

3.1 IGF-1R单克隆抗体 目前靶向IGF-1R

的单克隆抗体有: Ganitumab(AMG-479)、Figitumumab(CP-751, 871)、Sanofi-Aventis(AVE-1642)、Dalotuzumab(MK-0646)、Cixutumumab(IMC-A12)、BIB-022、Robatumumab(R-1507)等. Ganitumab(AMG-479)为抗IgG1单克隆抗体, 通过特异性地阻止IGF-1、IGF-2与IGF-1R结合, 阻止IGF-1R磷酸化. IGF-1R抑制剂的抗肿瘤效果在多种肿瘤的体内外研究中均得到证实, 特别是在肉瘤及胰腺肿瘤的研究中^[31]. 最近一项I期临床试验证实Ganitumab具有良好的耐受性, 其中7名效果最佳的患者病情均已稳定. 这项临床试验纳入19名患者为试验对象, 其中有3名胃癌患者^[32]. 一项I期临床试验证实Figitumumab联合多烯紫杉醇治疗胃癌及胃食管交界处肿瘤具有令人鼓舞的前景^[33].

3.2 RNA干扰技术 RNA干扰(RNA interference, RNAi)是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)诱发的、同源mRNA高效特异性降解的现象, 可以特异性剔除或关闭特定基因的表达. RNAi可显著调节胃癌致癌基因的表达, 因而渐渐成为一种非常有潜力的胃癌治疗手段^[34]. 体内试验证实利用RNA干扰技术沉默IGF-1R表达可抑制胃癌BGC-823细胞的增殖、侵袭及转移, 促进胃癌BGC-823细胞的凋亡, 并将其阻滞在G₁期^[35].

4 酪氨酸激酶抑制剂

蛋白酪氨酸激酶可分为受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶. 受体酪氨酸激酶有多种, 其中VEGFR家族、EGFR家族、IGFR家族、FGFR与肿瘤发生、发展有密切联系^[1]. 蛋白酪氨酸激酶激活可以导致下游多种酶类物质的活化, 其中的许多酶与肿瘤的发生、发展相关. 因此蛋白酪氨酸激酶是分子靶向治疗的重要靶点.

4.1 EGFR酪氨酸激酶抑制剂 EGFR酪氨酸激酶抑制剂是指能特异性地与EGFR激酶区结合的酪氨酸激酶抑制剂. 吉非替尼可选择性抑制EGFR酪氨酸激酶活性, 从而抑制EGFR诱导的肿瘤细胞生长, 并促进肿瘤细胞凋亡. 体外试验^[36,37]发现, HER2过表达的胃癌细胞对吉非替尼高度敏感, 可能机制为吉非替尼有效抑制PI3K/Akt通路磷酸化, 而且在非EGFR激活突

变的胃癌细胞中加用乙酰水杨酸类药物能明显提高吉非替尼对胃癌细胞的抑制作用, 但是也有研究^[38]显示单一应用这2种药治疗胃癌存在不确定性, 而且应用于胃食管交界癌的疗效明显高于胃癌.

4.2 VEGFR酪氨酸激酶抑制剂 替拉替尼为口服选择性VEGFR酪氨酸激酶抑制剂, I期临床试验证实, 替拉替尼具有良好的抗实体肿瘤活性效果, 且具有良好的耐受性(1500 mg, 2次/d). 53位试验对象中, 23位患者病情稳定, 3位患者病情在6-12 mo期间、2位患者病情在12-18 mo期间得到控制, 病情控制超过18 mo的有4位患者, 16位患者肿瘤在一定程度上缩小. 最常见的不良反应为恶心(26.4%)及高血压(20.8%), 但恶心程度轻微, 且高血压较易控制^[39]. 另外1例I期临床试验证实, 替拉替尼联合伊立替康、卡倍他滨治疗实体瘤具有较好的安全性及耐受性. 经过3种药物联合治疗后, 23位试验对象中5位病情得到部分缓解, 9位患者病情稳定, 且得出替拉替尼在100 mg、2次/d条件下与伊立替康及卡倍他滨联合治疗是安全的^[40].

4.3 FGFR酪氨酸激酶抑制剂 PD173074为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可以抑制FGF2介导的血管新生及肿瘤细胞的有丝分裂^[41]. 研究^[42]发现PD173074可选择性的、有效的抑制胃癌细胞(KATOIII、SNU-16、OCUM-2M)的生长, 将胃癌细胞强有力地阻滞在S期. 另有研究^[43]发现, PD173074联合5-氟尿嘧啶与单用PD173074或5-氟尿嘧啶相比, 联合组能更有效的抑制胃癌MKN45细胞增殖、促进其凋亡.

4.4 多靶点酪氨酸激酶抑制剂 多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)是指能与多种受体酪氨酸激酶结合并抑制酪氨酸激酶活化的靶向治疗药物. 多个单向靶向治疗药物联用能增加药物对肿瘤的抑制作用, 但对机体的不良反应较大, 而多靶点TKIs既可多靶点、更有效地抑制肿瘤细胞, 又可降低药物的不良反应. 目前研究较多的TKIs有: 拉帕替尼、索拉菲尼、舒尼替尼等. 拉帕替尼作用于EGFR和HER2, 近年来II期临床研究显示拉帕替尼作用于进展期胃癌的ORR达7%, 而且20%的患者疾病不再进展^[44]. 索拉菲尼、舒尼替尼是能作用于VEGFR、PDGFR以及其他参与血

■ 创新盘点

在此之前, 亦有不少相关靶向药物的报道, 但成纤维生长因子受体靶向治疗尚未见报道, 且本文引用了较多新近临床试验结果, 使文章更具说服力.

应用要点

本文通过引用新近临床试验结果, 阐述胃癌的分子靶向治疗进展, 对临床胃癌的靶向治疗具有一定的指导意义, 为后续的靶向药物研究提供理论依据。

管生成的信号通路的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 近期的一项关于索拉菲尼与顺氯氨铂及氟尿嘧啶联合应用治疗进展期胃癌的 I 期临床试验^[45]表明, 30 位试验对象中有 5 位表现出部分反应、8 位表现出较好的反应, 且无明显不良反应。II 期临床研究^[46-48]发现舒尼替尼单独使用时并不能起到明显抑制进展期胃癌的作用, 但是多个 I 期临床研究发现在与化疗药物联用并使用最大耐受剂量的情况下, 表现出明显优于单药使用的效果。

5 靶向FGFR家族

FGFR 为酪氨酸激酶, 共有 4 个成员(FGFR 1-4), 在多种内皮细胞及肿瘤细胞中表达, 并且在肿瘤细胞的生长、存活、转移及维持肿瘤血管生成中扮演重要角色。FGFR 的过表达及其活性调节异常与人类多种恶性肿瘤相关。因此, 靶向 FGFR 可同时抑制肿瘤细胞生长、存活、转移及肿瘤血管生成, 成为肿瘤治疗的又一具有吸引力的治疗方案^[49]。

LY2874455 为小分子 FGFR 抑制剂, 具有选择性, 针对 4 种 FGFR。研究^[49]发现, LY2874455 可快速地、有效地、剂量依赖性地抑制异种移植的人胃癌细胞的生长。重要的是, LY2874455 可致肿瘤生长衰退, 尤其是在剂量为 3 mg/kg、2 次/d 的情况下。GAL-FR21、GAL-FR22 为抗 FGFR2 单克隆抗体, 体外试验证实, 其可抑制胃癌 SNU-16 细胞中 FGFR2 磷酸化, 从而下调 FGFR2 的表达, 与对照组相比可下调约 50%, 并且其总体表达水平也大幅度降低。体内试验证实, GAL-FR21、GAL-FR22 均可抑制胃癌 SNU-16 细胞(1.0 mg/kg)和胃癌 OCUM-2M 细胞(2.5 mg/kg)的异种移植瘤生长, 并且药物不良反应较轻^[50]。因此, 靶向 FGFR 治疗有望成为胃癌靶向治疗的新方案。

6 结论

胃癌的靶向治疗是目前胃癌治疗的新切入点, 联合化疗药物能明显提高患者的 5 年生存率。但是由于胃癌发生机制的复杂性, 多个靶点参与了胃癌的发生、发展, 单靶点靶向药物难以达到较好的效果, 而且容易产生耐药。理论上多个靶向药物的联合应用能多靶点抑制肿瘤的生长, 但是实际上可能存在药物之间的相互作用以及加重药物毒性的风险。因此

近年来多靶点靶向药物脱颖而出, 而且大量的临床前期研究也表现出了较好的效果。但是这些药物并非特异性针对胃癌, 而且如何在分子水平上做到早期预防、早期诊断、早治疗尚无有效手段, 所以对于胃癌的治疗仍任重道远。

7 参考文献

- Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000; 19: 5548-5557 [PMID: 11114734 DOI: 10.1038/sj.onc.1203957]
- Gong J, Morishita A, Kurokohchi K, Tani J, Kato K, Miyoshi H, Inoue H, Kobayashi M, Liu S, Murota M, Muramatsu A, Izuishi K, Suzuki Y, Yoshida H, Uchida N, Deguchi K, Iwama H, Ishimaru I, Masaki T. Use of protein array to investigate receptor tyrosine kinases activated in gastric cancer. *Int J Oncol* 2010; 36: 101-106 [PMID: 19956838]
- Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79 [PMID: 17896140 DOI: 10.1245/s10434-007-9596-0]
- Peng Y, Guo JJ, Liu YM, Wu XL. MicroRNA-34A inhibits the growth, invasion and metastasis of gastric cancer by targeting PDGFR and MET expression. *Biosci Rep* 2014; 34(3): e00112 [PMID: 24837198 DOI: 10.1042/BSR20140020]
- Gryko M, Kiśluk J, Cepowicz D, Zińczuk J, Kamocki Z, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Czyżewska J, Kemona A, Kędra B. Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol* 2014; 65: 135-140 [PMID: 25119174]
- Thiel A, Ristimäki A. Targeted therapy in gastric cancer. *APMIS* 2015; 123: 365-372 [PMID: 25706252 DOI: 10.1111/apm.12359]
- Xu L, Hu X, Qu X, Hou K, Zheng H, Liu Y. Cetuximab enhances TRAIL-induced gastric cancer cell apoptosis by promoting DISC formation in lipid rafts. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 285-290 [PMID: 23973713 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.040]
- Liu X, Guo WJ, Zhang XW, Cai X, Tian S, Li J. Cetuximab enhances the activities of irinotecan on gastric cancer cell lines through downregulating the EGFR pathway upregulated by irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 871-878 [PMID: 21286718 DOI: 10.1007/s00280-011-1559-2]
- Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezínková H, Moehler M. Capecitabine and cisplatin with or

- without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-499 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
- 10 Hotz B, Keilholz U, Fusi A, Buhr HJ, Hotz HG. In vitro and in vivo antitumor activity of cetuximab in human gastric cancer cell lines in relation to epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and mutational phenotype. *Gastric Cancer* 2012; 15: 252-264 [PMID: 22011788 DOI: 10.1007/s10120-011-0102-9]
 - 11 Du F, Zheng Z, Shi S, Jiang Z, Qu T, Yuan X, Sun Y, Song Y, Yang L, Zhao J, Wang J, Chi Y. S-1 and Cisplatin With or Without Nimotuzumab for Patients With Untreated Unresectable or Metastatic Gastric Cancer: A Randomized, Open-Label Phase 2 Trial. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e958 [PMID: 26061330 DOI: 10.1097/MD.0000000000000958]
 - 12 Satoh T, Lee KH, Rha SY, Sasaki Y, Park SH, Komatsu Y, Yasui H, Kim TY, Yamaguchi K, Fuse N, Yamada Y, Ura T, Kim SY, Munakata M, Saitoh S, Nishio K, Morita S, Yamamoto E, Zhang Q, Kim JM, Kim YH, Sakata Y. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 824-832 [PMID: 25185971 DOI: 10.1007/s10120-014-0420-9]
 - 13 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]
 - 14 Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 482-488 [PMID: 25661103 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.015]
 - 15 Ock CY, Lee KW, Kim JW, Kim JS, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, Kim WH, Bang YJ, Oh DY. Optimal Patient Selection for Trastuzumab Treatment in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2520-2529 [PMID: 25712681 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2659]
 - 16 Yamashita-Kashima Y, Shu S, Harada N, Fujimoto-Ouchi K. Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model. *Oncol Rep* 2013; 30: 1087-1093 [PMID: 23783223 DOI: 10.3892/or.2013.2547]
 - 17 Shin SU, Cho HM, Merchan J, Zhang J, Kovacs K, Jing Y, Ramakrishnan S, Rosenblatt JD. Targeted delivery of an antibody-mutant human endostatin fusion protein results in enhanced antitumor efficacy. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 603-614 [PMID: 21393427 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0804]
 - 18 Jäger M, Schoberth A, Ruf P, Hess J, Lindhofer H. The trifunctional antibody ertumaxomab destroys tumor cells that express low levels of human epidermal growth factor receptor 2. *Cancer Res* 2009; 69: 4270-4276 [PMID: 19435924 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2861]
 - 19 Dvorak HF. Tumor Stroma, Tumor Blood Vessels, and Antiangiogenesis Therapy. *Cancer J* 2015; 21: 237-243 [PMID: 26222073 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000124]
 - 20 Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2011; 2: 1097-1105 [PMID: 22866201 DOI: 10.1177/1947601911423031]
 - 21 Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 597-605 [PMID: 19513949]
 - 22 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
 - 23 Fang J, Wang H, Xu Q. Bevacizumab combined with low-dose S-1 as maintenance therapy with a long progression-free survival in an elderly patient with heavily pre-treated advanced gastric cancer: A case report. *Biomed Rep* 2013; 1: 239-242 [PMID: 24648927 DOI: 10.3892/br.2012.37]
 - 24 Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Shu Y, Xu R, Chen L, Liu Y, Yu S, Bu L, Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176 [PMID: 24557418 DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5]
 - 25 Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5875-5881 [PMID: 25281695 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1071]
 - 26 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre,

■名词解释

无进展生存期: 是指从开始对肿瘤进行针对性治疗直至肿瘤出现继发进展生长的时间跨度;
总体生存率: 指患有同种疾病的患者总体生存的平均时间, 也叫平均疾病生存率。

同行评价

本文对胃癌的靶向治疗进展做了比较全面的阐述, 对临床工作具有一定的指导意义。

- placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
- 27 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]
- 28 King ER, Wong KK. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012; 7: 14-30 [PMID: 21875414]
- 29 Aprile G, Giampieri R, Bonotto M, Bittoni A, Ongaro E, Cardellino GG, Graziano F, Giuliani F, Fasola G, Cascinu S, Scartozzi M. The challenge of targeted therapies for gastric cancer patients: the beginning of a long journey. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 925-942 [PMID: 24806575 DOI: 10.1517/13543784.2014.912631]
- 30 Xu C, Xie D, Yu SC, Yang XJ, He LR, Yang J, Ping YF, Wang B, Yang L, Xu SL, Cui W, Wang QL, Fu WJ, Liu Q, Qian C, Cui YH, Rich JN, Kung HF, Zhang X, Bian XW. β -Catenin/POU5F1/SOX2 transcription factor complex mediates IGF-I receptor signaling and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 3181-3189 [PMID: 23539445 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4403]
- 31 Beltran PJ, Mitchell P, Chung YA, Cajulis E, Lu J, Belmontes B, Ho J, Tsai MM, Zhu M, Vonderfecht S, Baserga R, Kendall R, Radinsky R, Calzone FJ. AMG 479, a fully human anti-insulin-like growth factor receptor type I monoclonal antibody, inhibits the growth and survival of pancreatic carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1095-1105 [PMID: 19366899 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-1171]
- 32 Murakami H, Doi T, Yamamoto N, Watanabe J, Boku N, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Otani S, Shibayama K, Takubo T, Loh E. Phase 1 study of ganitumab (AMG 479), a fully human monoclonal antibody against the insulin-like growth factor receptor type I (IGF1R), in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 407-414 [PMID: 22810805 DOI: 10.1007/s00280-012-1924-9]
- 33 Molife LR, Fong PC, Paccagnella L, Reid AH, Shaw HM, Vidal L, Arkenau HT, Karavasilis V, Yap TA, Olmos D, Spicer J, Postel-Vinay S, Yin D, Lipton A, Demers L, Leitzel K, Gualberto A, de Bono JS. The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours: results of a phase Ib dose-escalation, open-label study. *Br J Cancer* 2010; 103: 332-339 [PMID: 20628389 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605767]
- 34 Felipe AV, Oliveira J, Chang PY, Moraes AA, da Silva TD, Tucci-Viegas VM, Forones NM. RNA interference: a promising therapy for gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5509-5515 [PMID: 25081656 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5509]
- 35 Ge J, Chen Z, Huang J, Yuan W, Den Z, Chen Z. Silencing insulin-like growth factor-1 receptor expression inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion. *Mol Med Rep* 2015; 11: 633-638 [PMID: 25339573 DOI: 10.3892/mmr.2014.2746]
- 36 Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatamatsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
- 37 Becker JC, Müller-Tidow C, Stolte M, Fujimori T, Tidow N, Ilea AM, Brandts C, Tickenbrock L, Serve H, Berdel WE, Domschke W, Pohle T. Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor gefitinib in the absence of activating mutations in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006; 29: 615-623 [PMID: 16865277]
- 38 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1316]
- 39 Eskens FA, Steeghs N, Verweij J, Bloem JL, Christensen O, van Doorn L, Ouwkerk J, de Jonge MJ, Nortier JW, Kraetzschmar J, Rajagopalan P, Gelderblom H. Phase I dose escalation study of telatinib, a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2 and 3, platelet-derived growth factor receptor beta, and c-Kit, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4169-4176 [PMID: 19636022 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.8193]
- 40 Langenberg MH, Witteveen PO, Roodhart JM, Verheul HM, Mergui-Roelvink M, van der Sar J, Brendel E, Laferriere N, Schellens JH, Voest EE. Phase I evaluation of telatinib, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with irinotecan and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2187-2197 [PMID: 20233884 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2436]
- 41 Inokuchi M, Fujimori Y, Otsuki S, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Therapeutic targeting of fibroblast growth factor receptors in gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 796380 [PMID: 26000013 DOI: 10.1155/2015/796380]
- 42 Kunii K, Davis L, Gorenstein J, Hatch H, Yashiro M, Di Bacco A, Elbi C, Lutterbach B. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines

- require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res* 2008; 68: 2340-2348 [PMID: 18381441 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5229]
- 43 Ye YW, Hu S, Shi YQ, Zhang XF, Zhou Y, Zhao CL, Wang GJ, Wen JG, Zong H. Combination of the FGFR4 inhibitor PD173074 and 5-fluorouracil reduces proliferation and promotes apoptosis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2777-2784 [PMID: 24126887 DOI: 10.3892/or.2013.2796]
 - 44 Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, Shibata SI, Blanke CD. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2610-2615 [PMID: 21415234 DOI: 10.1093/annonc/mdr021]
 - 45 Yamada Y, Kiyota N, Fuse N, Kato K, Minami H, Hashizume K, Kuroki Y, Ito Y, Ohtsu A. A phase I study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 161-172 [PMID: 23532594 DOI: 10.1007/s10120-013-0247-9]
 - 46 Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1449-1458 [PMID: 20461441 DOI: 10.1007/s10637-010-9438-y]
 - 47 Gómez-Martín C, Salazar R, Montagut C, Gil-Martín M, Núñez JA, Puig M, Lin X, Khosravan R, Tursi JM, Lechuga MJ, Bellmunt J. A phase I, dose-finding study of sunitinib combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 390-398 [PMID: 22615059 DOI: 10.1007/s10637-012-9830-x]
 - 48 Lee KW, Park SR, Oh DY, Park YI, Khosravan R, Lin X, Lee SY, Roh EJ, Valota O, Lechuga MJ, Bang YJ. Phase I study of sunitinib plus capecitabine/cisplatin or capecitabine/oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1547-1558 [PMID: 24091982 DOI: 10.1007/s10637-013-0032-y]
 - 49 Zhao G, Li WY, Chen D, Henry JR, Li HY, Chen Z, Zia-Ebrahimi M, Bloem L, Zhai Y, Huss K, Peng SB, McCann DJ. A novel, selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors that shows a potent broad spectrum of antitumor activity in several tumor xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2200-2210 [PMID: 21900693 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0306]
 - 50 Zhao WM, Wang L, Park H, Chhim S, Tanphanich M, Yashiro M, Kim KJ. Monoclonal antibodies to fibroblast growth factor receptor 2 effectively inhibit growth of gastric tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5750-5758 [PMID: 20670946 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0531]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰素在治疗中的研究进展

郭晓宇, 刘剑, 高宇

■背景资料

肠促胰素以葡萄糖依赖模式促胰岛素分泌, 已成为治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的新型药物。随着研究的不断深入, 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂及二肽基肽酶-4抑制剂不仅局限于降糖的作用, 还可以显著改善肝内脂质代谢。本文对GLP-1类似物治疗非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)进行深入的研究。

郭晓宇, 刘剑, 承德医学院 河北省承德市 067000

高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

作者贡献分布: 本文由郭晓宇与刘剑共同完成; 高宇负责审校。

通讯作者: 高宇, 主任医师, 研究生导师, 067000, 河北省承德市双桥路南营子大街36号, 承德医学院附属医院内分泌科。
yugao815@163.com
电话: 0314-2279662

收稿日期: 2015-09-08
修回日期: 2015-10-11
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies

Xiao-Yu Guo, Jian Liu, Yu Gao

Xiao-Yu Guo, Jian Liu, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Chengde Medical College Hospital, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China

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

Received: 2015-09-08
Revised: 2015-10-11
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease is considered

a hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS). The current treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) principally involves amelioration of MS components by lifestyle modification. Effective pharmacological agents for fatty liver treatment are lacking. Incretins are gut derived hormones secreted into the circulation in response to nutrient ingestion that can enhance glucose-stimulated insulin secretion, and represent a new class of drugs for treatment of type 2 diabetes, including glucagon-like peptide 1 analogues and dipeptidyl aminopeptidase 4 inhibitors. There are several experimental and clinical trials exploring the efficacy of incretin based therapies in NAFLD treatment, however, further studies are needed to assess the long-term effect of incretin based therapies on NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Glucagon-like peptide-1; Dipeptidyl peptidase-4; Metabolic syndrome

Guo XY, Liu J, Gao Y. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and incretin based therapies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4990-4996 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4990>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是代谢综合征重要组成部

■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; 陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

分, 目前治疗方法主要以改善生活方式和调整饮食结构为主, 尚缺乏针对性药物。肠促胰岛素是肠道内分泌细胞分泌的胃肠激素, 主要通过葡萄糖浓度依赖模式刺激胰岛素的分泌, 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类降糖药物是用于治疗2型糖尿病的新型药物, 其中包括GLP-1类似物和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4)抑制剂。基础及临床研究表明, 肠促胰岛素可通过多种机制发挥对NAFLD的改善作用, 但肠促胰岛素对NAFLD治疗的长期安全性仍需进一步研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 胰高血糖素样肽-1; 二肽基肽酶-4; 代谢综合征

核心提示: 胰岛素抵抗、糖耐量异常是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的病理生理基础。肠促胰岛素包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物和二肽基肽酶-4抑制剂, 目前实验和临床数据表明, GLP-1类似物可以改善肝脏功能, 脂肪含量及分布, 脂质代谢以及相关的信号转导途径。因此, GLP-1类似物有望成为NAFLD潜在的治疗方法。

郭晓宇, 刘剑, 高宇. 非酒精性脂肪肝的发病机制及肠促胰岛素在治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4990-4996 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.4990>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是最常见的肝脏疾病, 其发病率逐渐增高^[1]。除酗酒、病毒性或自身免疫性肝病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏、药物干预(如糖皮质激素、雌激素)等致病因素外, 肝组织内脂肪蓄积亦是导致肝脏慢性疾病的重要原因^[2]。随着疾病进展, NAFLD可发展为更为严重的肝脏疾病, 如非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 甚至约有10%-15%NASH患者发展为肝硬化, 最后导致肝癌^[3]。NAFLD与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)关系密切, 特别是肥胖, 血脂升高, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和随之而

来的糖耐量异常及2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[4]。目前治疗NAFLD主要以改变生活方式、调整饮食结构、增强运动、减轻体质量和增强外周组织对胰岛素的敏感性为主^[5,6]。药物治疗NAFLD的临床和基础研究尚在探索中。

1 NAFLD的发病机制

NAFLD的发病机制主要与遗传易感性、糖脂毒性和胰岛素抵抗有关。机体将过剩的能量以甘油三酯(triglyceride, TG)的形式贮存于白色脂肪组织中, 当白色脂肪过度蓄积时, 可导致脂肪细胞体积的增大以及数量的增多, 有研究表明脂肪细胞体积的增大与IR正相关^[7]。脂肪细胞体积增大后, 胰岛素对白色脂肪组织脂解作用减弱, 导致外周组织的IR与肝脏脂肪堆积。由于脂解作用被抑制, 血浆中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)浓度增高, 破坏了肝脏内FFA平衡, 成为NAFLD TG的主要来源^[8]。除白色脂肪组织和骨骼肌外, 肝脏是胰岛素作用的主要部位。在空腹状态下, 胰岛素可以抑制肝糖原的分解以维持机体血糖浓度的平衡。IR是MS、T2DM和NAFLD联系的中心环节^[9], 当机体处于IR状态时, 胰岛素抑制肝糖原分解的能力受损, 导致了机体高血糖状态和高胰岛素血症。胰岛素还可抑制肝脏极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成, 在IR状态下, 脂肪组织中脂肪动员增强, 大量FFA释放入血, VLDL合成的原料增多, 同时分解VLDL的脂蛋白酶活性下降, 导致VLDL释放及合成增多^[10]。内质网是机体细胞代谢活动中重要的细胞器, 参与机体蛋白的加工与修饰。高血糖状态、脂质蓄积及某些化学损伤均可导致内质网稳态的破坏, 内质网腔内蛋白质折叠出现错误或不折叠, 导致其失去正常的生理功能, 当未折叠或折叠错误的蛋白质在腔内积聚时则会引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[11]。若胰岛素作用的主要靶组织(肝脏、脂肪、肌肉等)发生持续、严重的ERS即可引起IR^[12]。

固醇调节原件结合蛋白1c(SREBP-1c)是肝内乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylases, ACCs)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的转录的关键激活因子, 直接参与调控有关TG、脂肪酸合成基因的表

■ 研究前沿

肠促胰岛素不仅可以维持体内血糖稳态, 还可以通过抑制食欲、减轻体质量, 减轻内质网应激, 增加组织对胰岛素的敏感性, 从而改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 减少肝细胞内脂质沉积, 有望成为脂肪肝有效安全的治疗药物。

■ 相关报道

众多学者研究表明GLP-1类似物可以改善T2DM患者血脂谱, 甘油三酯、总胆固醇、极低密度脂蛋白水平降低, 高密度脂蛋白水平升高。在减轻5%-10%的体重时, 可减少肝内约40%-80%的脂肪蓄积。

达。过多的饱和脂肪酸在肝细胞内集聚可触发肝细胞ERS, 激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)和固醇调节级联反应, SREBP-1c及脂质从头合成相关酶基因如HMG CoA还原酶、乙酰CoA羧化酶mRNA表达水平均有不同程度的升高, 进而促进三酰甘油、胆固醇的合成与异常堆积, 最终导致肝细胞脂肪变^[13]。有研究^[14]表明, SREBP-1c过表达的大鼠均表现出IR、脂肪代谢障碍及肝脏脂肪变等病理变化。长期严重的ERS可导致肝细胞IRE1/JNK途径、Caspase激活途径、CHOP/TRB3途径的激活, 导致肝细胞的凋亡及纤维化^[15,16]。有研究^[17,18]指出, 肝脏内脂肪蓄积可能导致ERS, 进而造成肝脏的IR, 尤其是甘油二酯的蓄积对肝细胞有毒性作用, 导致肝脏IR和肝脂肪变性。此外, 高糖或饱和脂肪酸棕榈酸诱导HepG2细胞发生ERS, PERK-eIF2 α 通路中SREBP-1c转录因子被激活, 增加了细胞内脂肪的蓄积^[19]。李小山等^[20]高脂喂养大鼠12 wk后, 肝脏组织FAS、ACCs基因在mRNA和蛋白质水平上表达显著增高。ERS对肝脏中载脂蛋白B受体100的合成与分泌具有调节作用, 可以通过减少VLDL形成来减少肝脂肪输出促进肝细胞中脂肪堆积加重^[21]。

2 肠促胰岛素的生理作用

肠促胰岛素由肠道细胞分泌, 目前发现的肠促胰岛素有肠道K细胞分泌的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和L细胞分泌的胰高血糖素糖肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)。研究^[22]发现在胰岛细胞、肺、脑、肾、肝以及动物脂肪组织均存在GLP-1受体(GLP-1R)。随着对肠促胰岛素研究的不断深入, 研究发现GLP-1受体激动剂和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂不仅局限于降糖的作用, 而且还可显著改善肝内脂质代谢。GLP-1不仅具有葡萄糖依赖的促胰岛素分泌作用, 增加胰岛 β 细胞数量及保护其功能外, 还可以在胰腺外发挥诸多效应^[23]。GLP-1受体激动剂可以通过抑制食欲、减轻体重, 减轻ERS, 增加组织对胰岛素的敏感性, 从而改善IR^[24]; 还可通过延缓胃排空, 抑制进食信号, 增强饱腹感, 抑制肠内对TG的吸收, 减少乳糜微粒形成, 从而间接减少脂类物质的吸收, 减少肝细胞内脂质沉积。因此研究者认为, 作为

新型降糖药物的肠促胰岛素有望成为有效、安全治疗脂肪肝的药物。

3 肠促胰岛素对NAFLD作用机制的临床与基础研究

GLP-1受体激动剂(如艾塞那肽、利拉鲁肽)是治疗T2DM的新型药物。艾塞那肽是临床应用中批准的第一个GLP-1受体激动剂, 一项为期52 wk的研究^[25]表明, 艾塞那肽1次/wk治疗可以降低收缩压6 mmHg, 同时还可以改善T2DM患者高血脂水平。研究^[26]表明, T2DM患者经艾塞那肽治疗3年, 血脂成分的有所改善: TG水平下降12%($P = 0.0003$), 总胆固醇(total cholesterol, TC)水平降低5%($P = 0.0007$), VLDL水平降低6%($P < 0.0001$), 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平升高24%($P < 0.0001$)。在一项对肥胖T2DM患者应用艾塞那肽单药治疗长达24 wk试验, 无论是T2DM组还是非糖尿病对照组, 当减轻5%-10%的体重时, 可减少肝内约40%-80%的脂肪蓄积^[27]。一项包含12个临床试验的荟萃分析表明, T2DM患者经20 wk利拉鲁肽治疗后, 肝脏谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平下降^[28]; 艾塞那肽治疗52 wk后, 肝脏ALT水平显著下降($P < 0.0001$)^[29]。Sathyanarayana等^[30]在研究吡格列酮与艾塞那肽配伍对T2DM患者肝脏脂肪的影响时发现, 虽然吡格列酮不能显著的减轻体重, 但是当配伍艾塞那肽治疗后可显著减少肝脏脂肪的堆积, 降低血浆TG水平。DPP-4抑制剂维格列汀和西格列汀可以有效降低餐后TG、血清载脂蛋白B-48和FFA水平^[31], 还可增加神经肽Y在人体腹部脂肪细胞的抗脂解作用, 从而减少肝脏对FFA的摄取。

GLP-1类似物艾塞那肽可明显改善ob/ob糖尿病小鼠IR状态, 显著减少肝脏内脂肪堆积, 降低ALT水平^[32]。Svegliati-Baroni等^[33]发现艾塞那肽治疗NASH大鼠, 可以增加PPAR α 及其下游靶基因酰基辅酶A氧化酶(ACOX)、肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1A)的表达(ACOX是 β 过氧化作用中的限速酶, CPT1A是脂肪酸进入线粒体开始氧化作用的关键酶)。Gupta等^[34]证实GLP-1在人体肝细胞内表达; Lee等^[35]发现在人肝癌细胞系中, GLP-1受体数量随着艾塞那肽应用剂量的增加而增加。也有证据表明, GLP-1受体激动剂可以通过调节成纤维

细胞生长因子-21(fibroblast growth factor 21, FGF-21)信号通路改善肝细胞脂肪变性. 在啮齿类动物中, FGF21主要在肝脏内表达, 在机体的新陈代谢中起到重要作用, 可增强肝细胞内脂肪氧化, 减少TG含量及肝脏脂肪变性, 增加脂肪组织对胰岛素敏感性, 调节白色脂肪组织的脂解作用, 改善糖耐量异常^[36], 肝细胞ERS时, FGF21可通过IRE-1 α /XBP1和PERK/ATF4途径增加其表达量, 缓解ERS, 进而改善肝脏IR^[37-39]. 这些改变可能与FGF-21提高了AMP激活的蛋白激酶的活性, 增强肝细胞脂肪氧化作用有关. Nongaki等^[40]发现在易感肥胖及T2DM小鼠模型中, GLP-1类似物可通过上调肝脏PPAR γ 表达, 激活成FGF-21信号通路, 减轻肝脏脂质沉积, 提高外周组织对胰岛素的敏感性. DPP-4抑制剂可通过减少T2DM小鼠模型关键酶SREBP-1c、FAS及固醇酰辅酶A脱氢酶1的表达, 从而减少肝脏的脂质的从头合成, 促进肝脏脂肪酸代谢, 减少肝细胞内的脂质沉积^[41].

Gupta等^[42]研究发现GLP-1可显著减少细胞坏死, 可能是由于GLP-1可以抑制脂肪沉积, 减少细胞凋亡, 减轻肝脏ERS^[43], 从而保护性肝细胞. 利拉鲁肽可以减少高脂喂养小鼠肝内脂肪变性, 改善ERS, 增加脂肪细胞的自噬^[44]. Exendin-4可以增加沉默调节蛋白1抑制ERS, 减少肝细胞内脂质沉积^[45]. 有研究^[46]表明, 利拉鲁肽可以抑制高脂喂养大鼠内质网跨膜蛋白IRE1、ATF6和PERK的激活, 减少CHOP表达后一系列级联反应, 改善了肝脏的ERS, 延缓脂肪肝进程.

4 肠促胰岛素临床应用的安全性

虽然目前GLP-1受体激动剂已作为T2DM的常规治疗, 然而患有轻度慢性胰腺炎大鼠应用艾塞那肽治疗后增加了其患胰腺癌的风险, 仍有专家担心GLP-1类药物有导致胰腺炎、胰腺癌和甲状腺癌的风险. 然而, 最新一项长达2年的实验研究中发现, 当应用利拉鲁肽剂量为FDA批准的最大应用剂量血药浓度60倍时, 小鼠、大鼠及猴子模型并不能确定利拉鲁肽与罹患胰腺炎风险之间存在因果关系^[47]. 在一项动物实验中, GLP-1治疗可以导致甲状腺C细胞增生, 然而其对人体甲状腺是否有不良影响尚未研究清楚^[48].

虽然调节天然GLP-1生物活性的DPP-4酶抑制剂有很多, 但仅有一小部分(如西他列汀、维格列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)可供临床使用^[49]. 有数据表明维格列汀与噻唑烷二酮配联合应用不仅对TG和HDL有改善作用, 还可以降低收缩压和舒张压^[50]. 西格列汀经肾脏代谢, 不适用于中至重度肾脏损害或终末期肾病的患者^[51]; 严重肝功能不全时严禁应用, 但轻中度肝功能不全时可以调整用药剂量^[52]. 西格列汀批准上市后, 一系列的过敏反应报告随之而来, 如血管性水肿、剥脱性皮肤病和肝脏酶学指标升高, 因此其用药安全新还需要进一步持续监测^[49].

5 结论

NAFLD的发病率不断上升, 带来了一系列健康问题, 包括糖尿病、肥胖、高血压、血脂异常^[53]. GLP-1是一类治疗T2DM的新型药物, 可以依赖葡萄糖浓度刺激的胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素的分泌, 延缓胃排空, 减少食欲和食物摄入量, 减轻体质量^[54]. 此外, 众多的研究表明GLP-1可改善脂质代谢, 促进脂肪的重新分布, 减轻胰岛素抵抗, 减少肝内脂肪沉积. 然而, 到目前为止仅有对T2DM合并NAFLD/NASH患者应用GLP-1类似物或DPP-4抑制剂的研究, 因此, 还需要进行更多的基础和临床试验来验证基于肠促胰岛素治疗NAFLD的长期疗效和安全性.

6 参考文献

- 1 Federico A, Dallio M, Godos J. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Transl Res* 2015 Aug 12. [Epub ahead of print] [PMID: 26318867 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.002]
- 2 Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies: a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7356-7365 [PMID: 24966606 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7356]
- 3 Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-330 [PMID: 20207596 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.016]
- 4 Onyekwere CA, Ogbera AO, Samaila AA, Balogun BO, Abdulkareem FB. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. *Niger J Clin Pract* 2015; 18: 703-712 [PMID: 26289505 DOI: 10.4103/1119-3077.163288]
- 5 Copaci I, Lupescu I, Caceaune E, Chiriac G, Ismail G. Noninvasive Markers of Improvement

■ 创新盘点

本文通过对基于肠促胰岛素治疗NAFLD大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对NAFLD的发病机制和应用肠促胰岛素治疗的研究进展做了深入全面总结和分析.

■应用要点

本文对NAFLD发病机制和基于肠促胰岛素治疗方案进行研究, 为改善T2DM和NAFLD患者血糖和血脂提供一个理论依据。

- 6 Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e758 [PMID: 25997043 DOI: 10.1097/MD.0000000000000758]
- 7 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783 [PMID: 16998510]
- 8 Westerbacka J, Kotronen A, Fielding BA, Wahren J, Hodson L, Perttilä J, Seppänen-Laakso T, Suortti T, Arola J, Hultcrantz R, Castillo S, Olkkonen VM, Frayn KN, Orešić M, Yki-Järvinen H. Splanchnic balance of free fatty acids, endocannabinoids, and lipids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 1961-1971.e1 [PMID: 20600015 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.064]
- 9 Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181-183 [PMID: 20109902 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3]
- 10 Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 424-431 [PMID: 18242210 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.038]
- 11 Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol* 2012; 197: 857-867 [PMID: 22733998 DOI: 10.1083/jcb.201110131]
- 12 Flamment M, Hajduch E, Ferré P, Foulle F. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 381-390 [PMID: 22770719 DOI: 10.1016/j.tem.2012.06.003]
- 13 Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez-Ridruero J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 409-420 [PMID: 24206551]
- 14 Shimano H. SREBP-1c and Elovl6 as Targets for Obesity-related Disorders. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135: 1003-1009 [PMID: 26329544 DOI: 10.1248/yakushi.15-00175-1]
- 15 Pinton P, Giorgi C, Pandolfi PP. The role of PML in the control of apoptotic cell fate: a new key player at ER-mitochondria sites. *Cell Death Differ* 2011; 18: 1450-1456 [PMID: 21475307 DOI: 10.1038/cdd.2011.31]
- 16 杜锡潮, 韩冰, 谢汝佳, 邹河, 杨勤. 肝纤维化大鼠肝脏中内质网应激相关分子CHOP和TRB3的表达变化. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 906-912
- 17 Chan SM, Sun RQ, Zeng XY, Choong ZH, Wang H, Watt MJ, Ye JM. Activation of PPAR α ameliorates hepatic insulin resistance and steatosis in high fructose-fed mice despite increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2013; 62: 2095-2105 [PMID: 23349482 DOI: 10.2337/db12-1397]
- 18 Finck BN, Hall AM. Does Diacylglycerol Accumulation in Fatty Liver Disease Cause Hepatic Insulin Resistance? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 104132 [PMID: 26273583 DOI: 10.1155/2015/104132]
- 19 Li H, Min Q, Ouyang C, Lee J, He C, Zou MH, Xie Z. AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1844-1854 [PMID: 25016145 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.07.002]
- 20 李小山, 何松. ChREBP及靶基因在高脂大鼠非酒精性脂肪肝中的表达. *重庆医学* 2011; 40: 25-27
- 21 Flamment M, Kammoun HL, Hainault I, Ferré P, Foulle F. Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 239-246 [PMID: 20463471 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283395e5c]
- 22 Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Emerging GLP-1 receptor agonists. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 607-618 [PMID: 21905764 DOI: 10.1517/14728214.2011.616493]
- 23 Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 Suppl 1: S47-S56 [PMID: 22701844 DOI: 10.4103/2230-8210.94259]
- 24 Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes and impact on dietary needs: a review. *Can J Diabetes* 2013; 37: 115-120 [PMID: 24070802 DOI: 10.1016/j.cjcd.2013.01.007]
- 25 Richard M Bergenstal, Terri Kim, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Ted Okerson, Kristin Taylor. Exenatide once weekly elicited improvements in blood pressure and lipid profile over 52 wk in patients with type 2 diabetes. In: Program and Abstracts of the American Heart association Scientific Sessions; November 9, 2008. New Orleans; Louisiana, Abstract 1239
- 26 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-286 [PMID: 18053320 DOI: 10.1185/030079908x253870]
- 27 Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2401-2411 [PMID: 19650754 DOI: 10.1185/03007990903178735]
- 28 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771 [PMID: 22236411 DOI: 10.1136/bmj.d7771]
- 29 Bergenstal RM, Li Y, Porter TK, Weaver C, Han J. Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a

- composite index of an HbA1c < 7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 264-271 [PMID: 23078638 DOI: 10.1111/dom.12026]
- 30 Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity* (Silver Spring) 2011; 19: 2310-2315 [PMID: 21660077 DOI: 10.1038/oby.2011.152]
 - 31 Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 366-373 [PMID: 21226820 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01362.x]
 - 32 Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-181 [PMID: 16374859]
 - 33 Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1285-1297 [PMID: 21745271 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x]
 - 34 Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592 [PMID: 20225248 DOI: 10.1002/hep.23569]
 - 35 Lee J, Hong SW, Chae SW, Kim DH, Choi JH, Bae JC, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Lee WY. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *PLoS One* 2012; 7: e31394 [PMID: 22363635 DOI: 10.1371/journal.pone.0031394]
 - 36 Kharitonov A, Shanafelt AB. FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 359-364 [PMID: 19337957]
 - 37 Jiang S, Yan C, Fang QC, Shao ML, Zhang YL, Liu Y, Deng YP, Shan B, Liu JQ, Li HT, Yang L, Zhou J, Dai Z, Liu Y, Jia WP. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1 α -XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2014; 289: 29751-29765 [PMID: 25170079 DOI: 10.1074/jbc.M114.565960]
 - 38 Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim do H, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013; 19: 83-92 [PMID: 23202295 DOI: 10.1038/nm.3014]
 - 39 Otsu T, Takamura T, Misu H, Ota T, Murata S, Hayashi H, Takayama H, Kikuchi A, Kanamori T, Shima KR, Lan F, Takeda T, Kurita S, Ishikura K, Kita Y, Iwayama K, Kato K, Uno M, Takeshita Y, Yamamoto M, Tokuyama K, Iseki S, Tanaka K, Kaneko S. Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *Diabetes* 2013; 62: 811-824 [PMID: 23209186 DOI: 10.2337/db11-1652]
 - 40 Nonogaki K, Hazama M, Satoh N. Liraglutide suppresses obesity and hyperglycemia associated with increases in hepatic fibroblast growth factor 21 production in KKAY mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 751930 [PMID: 24804243 DOI: 10.1155/2014/751930]
 - 41 Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, Sakamoto E, Koganei M, Sasaki H, Nagashima Y, Amo K, Aoki K, Morimoto C, Takeda E, Terauchi Y. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 1246-1257 [PMID: 21330637 DOI: 10.2337/db10-1338]
 - 42 Gupta NA, Kolachala VL, Jiang R, Abramowsky C, Romero R, Fidadara N, Anania F, Knechtle S, Kirk A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exendin 4 has a protective role in ischemic injury of lean and steatotic liver by inhibiting cell death and stimulating lipolysis. *Am J Pathol* 2012; 181: 1693-1701 [PMID: 22960075 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.07.015]
 - 43 Cnop M, Ladrière L, Igoillo-Estève M, Moura RF, Cunha DA. Causes and cures for endoplasmic reticulum stress in lipotoxic β -cell dysfunction. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 Suppl 2: 76-82 [PMID: 21029303 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01279.x]
 - 44 Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One* 2011; 6: e25269 [PMID: 21957486 DOI: 10.1371/journal.pone.0025269]
 - 45 Lee J, Hong SW, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Exendin-4 attenuates endoplasmic reticulum stress through a SIRT1-dependent mechanism. *Cell Stress Chaperones* 2014; 19: 649-656 [PMID: 24446069 DOI: 10.1007/s12192-013-0490-3]
 - 46 Yang J, Ao N, Du J, Wang X, He Y. Protective effect of liraglutide against ER stress in the liver of high-fat diet-induced insulin-resistant rats. *Endocrine* 2015; 49: 106-118 [PMID: 25471281 DOI: 10.1007/s12020-014-0480-y]
 - 47 Nyborg NC, Mølck AM, Madsen LW, Knudsen LB. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species. *Diabetes* 2012; 61: 1243-1249 [PMID: 22338093 DOI: 10.2337/db11-0936]

■名词解释

肠促胰岛素：是由肠上皮L细胞分泌的一类激素，主要包括GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素两种激素，可通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素降低血糖，还可以在胰腺外发挥诸多效应，研发促进肠促胰岛素释放药物有望成为NAFLD治疗的新策略。

■ 同行评价

胰岛素抵抗, 糖耐量异常是非酒精性脂肪肝的病理生理改变。本文从肠促胰岛素角度探讨了其在非酒精性脂肪肝发病与治疗中的作用, 对深化发病机制的认识, 探索新的临床治疗手段具有一定意义。

- 48 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156 [PMID: 21334333 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018]
- 49 Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, Cinca R, Woerle HJ. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 75-85 [PMID: 22242621 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x]
- 50 Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 175-185 [PMID: 17300593]
- 51 Whitehouse, Station, NJ. Januvia (sitagliptin). Merck & Co.Inc. 2007
- 52 He YL. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of vildagliptin. Program and Abstracts of the American Diabetes Association (ADA) 66th Sessions; June 9-13, 2006; Washington DC: ADA, Abstract 2024-PO
- 53 Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1578-1582 [PMID: 15598693 DOI: 10.1210/jc.2004-1024]
- 54 Hansen KB, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Treatment of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1154-1160 [PMID: 19624785 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02086.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003

但汉容, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81360311

作者贡献分布: 本文综述由但汉容完成; 金海和文国容参与资料整理; 虞必光修改审阅。

通讯作者: 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所. tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205

收稿日期: 2015-08-05

修回日期: 2015-10-01

接受日期: 2015-10-19

在线出版日期: 2015-11-08

Relationship between proton pump inhibitors and tumors

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360311

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com

Received: 2015-08-05

Revised: 2015-10-01

Accepted: 2015-10-19

Published online: 2015-11-08

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) as benzene and

imidazole derivatives are in essence H^+-K^+ -ATPases inhibitors, and they are commonly used in the treatment of acid related diseases such as gastric ulcer. In recent years, exploring the relationship between PPIs and tumors has become a hot research topic. This paper summarizes the relationship of PPIs with tumor microenvironment, the improvement of drug resistance mechanisms, and related signaling pathways, with an aim to provide clues for the treatment of tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Tumor; Microenvironment; Drug-resistant

Dan HR, Jin H, Wen GR, Tuo BG. Relationship between proton pump inhibitors and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4997-5003 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为苯并咪唑类衍生物,其实质是 H^+-K^+ -ATP酶抑制剂,常用于胃溃疡等酸相关性疾病的治疗.近年来,探索PPI与肿瘤进程的相关研究成为热点.本文综述了PPI与肿瘤微环境、改善耐药机制以及相关的信号通路的关系,以期对肿瘤的治疗提供线索。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 质子泵抑制剂; 肿瘤; 微环境; 耐药

核心提示: 寻找有效的抗癌药物和有效改善抗

背景资料

肿瘤酸性微环境作为肿瘤化学微环境的重要组成部分,对其认识早期主要停留在实体肿瘤糖酵解代谢,近来越来越多的证据显示肿瘤酸性微环境参与肿瘤的生长、微血管形成、侵袭和转移等过程调控。而质子泵抑制剂对肿瘤酸性微环境的影响具有举足轻重的地位。

同行评议者

崔杰峰, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

■ 研发前沿

质子泵抑制剂近年来作为有效的抑制肿瘤进展的药物已经进行了大量的研究, 并取得了很多突破性的成果, 但在很多肿瘤中的研究还在功能现象层面, 其具体的抑癌机制还有待进一步的深入研究。

癌药物耐药是目前癌相关性研究的核心和关键, 质子泵抑制改变肿瘤对抗癌药物的敏感性, 其机制与肿瘤的酸性微环境密切相关, 具有成为治疗肿瘤新策略的潜力。

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光. 质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4997-5003
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997>

0 引言

目前, 肿瘤已经严重威胁着人类的健康, 据世界癌症报告估计, 2012年中国癌症发病人数为306.5万, 约占全球发病的1/5; 癌症死亡人数为220.5万, 约占全球癌症死亡人数的1/4. 我国癌症发病率接近世界水平, 但死亡率高于世界水平, 5年生存率低于美国等其他发达国家, 主要是因为我国癌症发现较多处于中晚期, 且治疗效果差; 另外, 恶性肿瘤对化疗药物耐药也是造成肿瘤患者治疗失败的主要原因. 所以, 探求肿瘤的早期诊断及其有效的治疗方法已经迫在眉睫. 自第一个质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)奥美拉唑1987年在瑞典上市以来, 兰索拉唑、泮托拉唑等PPI陆续被研发出来. PPIs通过阻碍胃壁细胞 H^+-K^+-ATP 酶发挥抑制胃酸分泌的作用, 具有起效快、抑酸作用强、作用时间长、服用方便等特点, 并且能抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌, 所以被临床广泛用于胃溃疡、十二指肠溃疡等酸相关性疾病的治疗. 近些年来, PPI在临床的应用中有了新的探索, 很多研究表明, PPI在肿瘤进展中发挥很重要的作用。

1 PPI对肿瘤酸性微环境的影响

大量研究证实, 肿瘤酸性微环境在肿瘤的发生、发展进程和转移中的作用至关重要. 肿瘤组织酸性大于正常组织, 且肿瘤细胞具有胞内偏碱(pH约7.2)胞外偏酸(pH约6.8)、低氧浓度、高葡萄糖吸收率等特点^[1]. 肿瘤微环境的细胞外低pH状态主要依赖肿瘤细胞的特殊生物学组分和质子泵活性^[2]. 缺氧环境下, 低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)被激活, 糖酵解代谢增加, 并且肿瘤细

胞具有War-burg效应^[3], 即在有氧环境下肿瘤细胞仍然进行糖酵解, 这是肿瘤酸性微环境形成的原因之一. 肿瘤细胞代谢旺盛, 高葡萄糖吸收率仍不能满足其代谢所需, 导致糖酵解增加, 肿瘤血管属于异常增生的功能不全的血管, 无法及时清除大量堆积的乳酸, 此为肿瘤酸性微环境形成的另一原因^[4]. 有研究^[5]认为组织缺氧和酸性环境会使良性肿瘤转变为恶性, 而肿瘤的酸性微环境使这个恶化过程形成一个恶性循环. 还有研究证实肿瘤的生长^[6]、微血管形成^[1]、侵袭和转移^[7]也受肿瘤酸性微环境的影响, 其机制可能是因为蛋白水解酶在酸性环境中可能被激活, 促进细胞外基质的降解和重构, 从而促进肿瘤的侵袭和转移^[8]. 另外肿瘤微环境对放化疗的敏感性^[9]也有一定的影响。

特殊的质子泵V-ATPases, 他的一个重要作用是维持相对中性的细胞内pH值、酸性腔的pH值以及细胞外的pH值, 他在许多类型的转移性肿瘤中过表达并与肿瘤的侵袭性和转移潜能呈正相关^[10-14], 因此, 阻断V-ATPases的表达可以抑制肿瘤的生长和转移. 有研究^[15,16]发现PPIs能抑制V-ATPases的表达, 并能逆转细胞内外的pH梯度, 还能抑制V-ATPases活性且改变其亚细胞定位^[17,18], 从而改变肿瘤微环境. 有研究^[19]发现泮托拉唑(pantoprazole, PPZ)抑制增殖、诱导凋亡, 削弱细胞转移, 这也许是PPIs抑制V-ATPases的结果. 用兰索拉唑作用于乳腺癌细胞后能剂量依赖性的诱导细胞凋亡, 动物模型试验也证实兰索拉唑能显著抑制肿瘤发生并引发大规模的肿瘤细胞凋亡^[20]. 还有研究^[21]发现PPZ抑制小鼠肿瘤细胞V-ATPase的表达并抑制了另一个pH调节剂单羧酸转运(monocarboxylate transporter-1, MCT-1)表达, 与此同时, 腹水中乳酸的水平也降低. 所以, 近年来V-ATPases被提出作为抗癌治疗的靶点^[22,23], 并有研究^[18,24,25]表明, PPIs如奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑具抗癌活性。

2 PPI改善肿瘤耐药

肿瘤细胞对化疗药物不敏感和耐药是肿瘤治疗失败的主要原因, 而药物分布局限也许是药物抵抗的重要机制^[26-32]. 对于化疗的肿瘤而言, 药物必须从血管有效的分布在整个肿瘤

组织甚至每个癌细胞达到一定的浓度才能引起细胞毒性^[33,34]。肿瘤细胞特殊的外酸内碱pH梯度和胞内的溶酶体、核内体等酸性细胞器影响了药物的摄取及活性, 因为很多化疗药物如蒽环类、长春新碱等呈弱碱性且亲脂性弱, 部分细胞外的药物在酸性环境中易发生质子化而不能透过胞膜, 从而不能进入肿瘤细胞内; 部分药物虽然能进入细胞内, 但他们容易积聚在质子化和游离的酸性细胞器中^[35], 从而阻碍药物吸收入核作用于靶DNA。药物在细胞内的作用是pH值依赖的, 细胞内轻微的pH改变都会对药物作用产生影响^[36], 但药物敏感株V-ATPases活性较低, 调节pH能力差, 而耐药株对细胞pH稳定有较强的调节力^[37], 这也许就是抗癌药物效果不佳的原因。有研究表明, V-ATPases高表达^[22]和活化增强^[38]为肿瘤细胞耐药的机制之一。另外, 通过增加酸性囊泡循环, 将药物排出细胞外可能是耐药产生的又一因素^[37,39]。归结起来, 肿瘤耐药的根本原因是其特殊的酸性环境, 碱化其细胞外环境也许会改善耐药现状。Taylor等^[40]研究指出, 改变酸性肿瘤微环境是一种有效的, 耐受性良好, 成本较低的, 能克服抗癌药物耐药的新策略。也有研究^[41,42]发现, 碳酸氢盐碱化肿瘤细胞移植瘤小鼠能改善化疗药物敏感性, 碱化肿瘤细胞外环境可逆转溶酶体的化疗药物积聚^[43]。有研究^[18]证实, PPI预处理的细胞株对铂类化合物、5-氟尿嘧啶、长春新碱等药物的化疗更敏感, 能显著增加胞质和核内细胞毒性药物; 同时进行动物体内实验, 口服PPI预处理可诱导顺铂对人实体肿瘤的敏感性。陈敏等^[44]研究发现, PPZ预处理能剂量依赖性的降低胃癌细胞株SGC7901和SGC7901耐药株的生存能力, 使化疗药物达到最大的细胞毒性, 并提高耐药株移植瘤裸鼠的抗肿瘤效果, 增加肿瘤组织中的凋亡指数。Patel等^[45]的研究也发现, PPZ(>200 $\mu\text{mol/L}$)增加胞内pH值和阿霉素核摄取, PPZ预处理增加阿霉素的组织渗透力、实体肿瘤的血液分布和细胞毒性, 并且能增加人乳腺癌细胞MCF-7移植瘤小鼠生长延迟。You等^[46]发现, 将人乳腺癌细胞耐药株MCF-7/ADR的V-ATPase敲除后, 能增加化学治疗药物敏感性。最近又发现, 无论在体内还是体外, 质子泵抑制剂兰索拉唑与紫杉醇联合运用对

转移性黑色素瘤的疗效较单纯运用紫杉醇有效^[47]; 而且兰索拉唑与其他PPI相比具有更高的抗肿瘤效果, 并且在低剂量最有效^[48]。PPI增敏原理是通过调控V-ATPases的表达和活性, 从而改变肿瘤细胞内外以及细胞内各区室间的pH梯度, 进而促进化疗药物进入细胞和核内发挥功能^[18]。

3 PPI影响肿瘤发展的相关机制

有研究^[49]发现PPIs可浓度依赖性地抑制耐药胃癌细胞内的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、Akt及其下游分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、HIF-1 α 表达, 同时抑制Akt底物的磷酸化, 表明PPIs可抑制耐药胃癌细胞内的PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 信号通路。Chen等^[50]也研究证实泮托拉唑能明显抑制V-ATPase、mTOR、HIF-1 α 、P-糖蛋白(P-glyco-protein, P-gp)和多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)在耐药株的表达, 可能是通过下调V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp和MRP1信号通路。

受翻译调控的肿瘤蛋白(translationally controlled tumor protein, TCTP)在许多肿瘤细胞中高度表达, 在肿瘤的进展中发挥重要的作用。Ma等^[51]发现, TCTP水平下降抑制结肠癌细胞增殖和迁移。有研究^[52]认为TCTP通过其N端和Bcl-xL的BH3结构域相互作用, 阻止Bcl-xL磷酸化而起到抗凋亡作用; 也有研究者^[53]认为, TCTP通过嵌入线粒体膜抑制Bax的二聚体化, 降低线粒体损伤, 抑制细胞凋亡, 这两者间的关系和具体的作用靶点还需进一步的深入研究。质子泵抑制剂奥美拉唑和泮托拉唑浓度依耐性地减少HEK293和U937细胞中TCTP分泌^[54], 这可能是PPI作用于其他非消化系肿瘤的新突破点。

PPZ诱导细胞凋亡, 减少胃癌细胞分泌IL-6, 抑制STAT3的激活, 且下调其下游靶点c-Myc、cyclinD1和Bcl-2, 其作用机制部分是通过抑制IL-6/STAT3信号通路^[55]。还有研究^[20]发现PPZ治疗引起磷酸化的肺耐药蛋白(lung resistance protein-6, LRP6)减少, 而不是LRP6. β -catenin及其Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因c-Myc和cyclinD1都随着V-ATPases的抑制而减

■ 相关报道

特殊的质子泵V-ATPases是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)作用的重要靶点, 通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制其在肿瘤中的表达, 改变肿瘤微环境, 与PPI改善肿瘤耐药密切相关。

■ 创新盘点

本文从控制细胞内外PH的质子泵入手,总结了质子泵抑制剂对肿瘤微环境以及肿瘤耐药机制的影响,为质子泵抑制剂作为肿瘤治疗新策略提供理论依据。

少。因此, PPZ可作为V-ATPases的特异性抑制剂,通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路中LRP6的磷酸化治疗胃癌。PPZ治疗后,肿瘤细胞凋亡并伴随细胞外信号调节激酶失活,相比之下,正常胃黏膜细胞通过过表达抗凋亡调节分子热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)和HSP27阻止泮托拉唑诱导凋亡,在裸鼠移植瘤模型中,泮托拉唑显著抑制肿瘤发生并引起大范围的细胞凋亡,可见PPI有选择性的抗肿瘤效应^[24]。

HIF-1已被证明是调节肿瘤细胞生存中具有重要作用的一个转录因子,在低氧条件下和细胞外pH值低时被激活并维持稳定^[56]。HIF-1 α 基因在给予PPZ的肿瘤中表达下降^[21]。HIF-1 α 可以调节葡萄糖转运蛋白(glucose transporter-1, GLUT-1)的表达^[56,57], GLUT-1表达减少会减少肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,最终诱导细胞死亡增强。HIF-1是HSP70和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的调节分子,这些分子又可以稳定HIF-1蛋白^[16,56,58]。HSP70和TGF- β 被证实肿瘤细胞中抗凋亡和利于细胞存活,给予PPZ体外处理细胞导致HSP70和TGF- β 的表达减少可能是HIF-1 α 表达减少的直接后果。IL-10、IL-4和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)下调与增强肿瘤细胞凋亡相关^[59-61],而且IL-10可以调节细胞凋亡蛋白Bcl-2。Sulkowska等^[56]研究发现, Bcl-2蛋白在PPZ作用的肿瘤小鼠中表达减少可能是增强凋亡的原因之一;另外,在予以PPZ作用的肿瘤小鼠中CAD、p53和PUMA的表达增加,可以得出PPZ诱导肿瘤细胞凋亡是通过依赖Caspase和p53通路的激活。总之,肿瘤细胞的增殖、迁移和凋亡等生物学行为受复杂的信号通路网络调节,而在不同的肿瘤中也可能存在不同的机制,质子泵抑制剂在其中的作用靶点和机制等,这些都有待进一步的研究。

4 结论

肿瘤在医学领域一直是需要攻克的难题,也一直是科学研究的热点,虽然在这方面的研究近年来取得了很大进展,但肿瘤的发病率和死亡率仍居高不下。PPI作为一类最常用最有效的抑酸药,近来发现与肿瘤的进程关系密切。总之, PPI在肿瘤微环境和改善肿瘤耐药方面具

有很重要的地位,其相关的机制虽已有一些探索,但其确切的机制、靶向治疗的证据还有待进一步深入的研究。另外,目前这方面的研究大多还在体外和动物实验阶段,还需要更多大量的临床实验来证实相关的药物配伍、疗效以及不良反应。

5 参考文献

- 1 Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S11-S22 [PMID: 15456710]
- 2 Cairns R, Papandreou I, Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 61-70 [PMID: 16513837]
- 3 López-Lázaro M. The warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 305-312 [PMID: 18393789]
- 4 Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize. *J Cell Biochem* 2007; 101: 937-949 [PMID: 17171643]
- 5 De Milito A, Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future Oncol* 2005; 1: 779-786 [PMID: 16556057]
- 6 Morita T, Nagaki T, Fukuda I, Okumura K. Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1992; 268: 297-305 [PMID: 1379335]
- 7 Martínez-Zaguián R, Seftor EA, Seftor RE, Chu YW, Gillies RJ, Hendrix MJ. Acidic pH enhances the invasive behavior of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 176-186 [PMID: 8605731]
- 8 Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-6707 [PMID: 16818644]
- 9 Raghunand N, Mahoney B, van Sluis R, Baggett B, Gillies RJ. Acute metabolic alkalosis enhances response of C3H mouse mammary tumors to the weak base mitoxantrone. *Neoplasia* 2001; 3: 227-235 [PMID: 11494116]
- 10 Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 771-794 [PMID: 20015196 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00994.x]
- 11 Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1441-1454 [PMID: 17895480]
- 12 Subarsky P, Hill RP. The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 237-250 [PMID: 12741682]
- 13 Nishi T, Forgac M. The vacuolar (H⁺)-ATPases--nature's most versatile proton pumps. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 94-103 [PMID: 11818644]

- 11836511]
- 14 Sennoune SR, Bakunts K, Martínez GM, Chua-Tuan JL, Kebir Y, Attaya MN, Martínez-Zaguilán R. Vacuolar H⁺-ATPase in human breast cancer cells with distinct metastatic potential: distribution and functional activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1443-C1452 [PMID: 14761893]
- 15 Chen M, Zou X, Luo H, Cao J, Zhang X, Zhang B, Liu W. Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells. *Cell Biol Int* 2009; 33: 1008-1019 [PMID: 19501661]
- 16 Chiche J, Ilc K, Laferrière J, Trottier E, Dayan F, Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH. *Cancer Res* 2009; 69: 358-368 [PMID: 19118021 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2470]
- 17 De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1049-1054 [PMID: 15957961]
- 18 Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1702-1713 [PMID: 15547183]
- 19 Shen W, Zou X, Chen M, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L, Liu P. Effect of pantoprazole on human gastric adenocarcinoma SGC7901 cells through regulation of phospho LRP6 expression in Wnt/ β -catenin signaling. *Oncol Rep* 2013; 30: 851-855 [PMID: 23754096 DOI: 10.3892/or.2013.2524]
- 20 Zhang S, Wang Y, Li SJ. Lansoprazole induces apoptosis of breast cancer cells through inhibition of intracellular proton extrusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 424-429 [PMID: 24802401]
- 21 Vishvakarma NK, Singh SM. Mechanisms of tumor growth retardation by modulation of pH regulation in the tumor-microenvironment of a murine T cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 27-39 [PMID: 20685069 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.06.012]
- 22 Sennoune SR, Luo D, Martínez-Zaguilán R. Plasmalemmal vacuolar-type H⁺-ATPase in cancer biology. *Cell Biochem Biophys* 2004; 40: 185-206 [PMID: 15054222]
- 23 De Milito A, Canese R, Marino ML, Borghi M, Iero M, Villa A, Venturi G, Lozupone F, Iessi E, Logozzi M, Della Mina P, Santinami M, Rodolfo M, Podo F, Rivoltini L, Fais S. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *Int J Cancer* 2010; 127: 207-219 [PMID: 19876915 DOI: 10.1002/ijc.25009]
- 24 Yeo M, Kim DK, Kim YB, Oh TY, Lee JE, Cho SW, Kim HC, Hahm KB. Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8687-8696 [PMID: 15623654]
- 25 De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino ML, Federici C, Perdicchio M, Matarrese P, Lugini L, Nilsson A, Fais S. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67: 5408-5417 [PMID: 17545622]
- 26 Eikenberry S. A tumor cord model for doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors. *Theor Biol Med Model* 2009; 6: 16 [PMID: 19664243 DOI: 10.1186/1742-4682-6-16]
- 27 Kyle AH, Huxham LA, Yeoman DM, Minchinton AI. Limited tissue penetration of taxanes: a mechanism for resistance in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2804-2810 [PMID: 17473214]
- 28 Primeau AJ, Rendon A, Hedley D, Lilge L, Tannock IF. The distribution of the anticancer drug Doxorubicin in relation to blood vessels in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8782-8788 [PMID: 16361566]
- 29 Lankelma J, Dekker H, Luque FR, Luykx S, Hoekman K, van der Valk P, van Diest PJ, Pinedo HM. Doxorubicin gradients in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1703-1707 [PMID: 10430072]
- 30 Tunggal JK, Cowan DS, Shaikh H, Tannock IF. Penetration of anticancer drugs through solid tissue: a factor that limits the effectiveness of chemotherapy for solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1583-1586 [PMID: 10389947]
- 31 Jain RK. Delivery of molecular medicine to solid tumors: lessons from in vivo imaging of gene expression and function. *J Control Release* 2001; 74: 7-25 [PMID: 11489479]
- 32 Sriraman SK, Aryasomayajula B, Torchilin VP. Barriers to drug delivery in solid tumors. *Tissue Barriers* 2014; 2: e29528 [PMID: 25068098 DOI: 10.4161/tisb.29528]
- 33 Di Paolo A, Bocci G. Drug distribution in tumors: mechanisms, role in drug resistance, and methods for modification. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 109-114 [PMID: 17288875]
- 34 Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 583-592 [PMID: 16862189]
- 35 Ouair Z, Lacave R, Bens M, Vandewalle A. Mechanisms of altered sequestration and efflux of chemotherapeutic drugs by multidrug-resistant cells. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 91-100 [PMID: 10408356]
- 36 Harguindeguy S, Orive G, Luis Pedraz J, Paradiso A, Reshkin SJ. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—one single nature. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 1-24 [PMID: 16099110]
- 37 Bour-Dill C, Gramain MP, Merlin JL, Marchal S, Guillemin F. Determination of intracellular organelles implicated in daunorubicin

应用要点

综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤微环境的关系,为肿瘤的治疗提供了新的理论依据和线索。

■名词解释

受翻译调控的肿瘤蛋白: 是一种普遍存在并大量表达的蛋白, 其合成受钙、真核翻译起始因子和双链RNA依赖的蛋白激酶调节, 具有与钙和微管蛋白结合、抗细胞凋亡、抑制翻译、促进组胺释放等生物学活性。

- cytoplasmic sequestration in multidrug-resistant MCF-7 cells using fluorescence microscopy image analysis. *Cytometry* 2000; 39: 16-25 [PMID: 10655559]
- 38 Ouar Z, Bens M, Vignes C, Paulais M, Pringel C, Fleury J, Cluzeaud F, Lacave R, Vandewalle A. Inhibitors of vacuolar H⁺-ATPase impair the preferential accumulation of daunomycin in lysosomes and reverse the resistance to anthracyclines in drug-resistant renal epithelial cells. *Biochem J* 2003; 370: 185-193 [PMID: 12435274]
- 39 Larsen AK, Escargueil AE, Skladanowski A. Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 217-229 [PMID: 10739876]
- 40 Taylor S, Spugnini EP, Assaraf YG, Azzarito T, Rauch C, Fais S. Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. *Drug Resist Updat* 2015 Aug 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26341193 DOI: 10.1016/j.drug.2015.08.004]
- 41 Mahoney BP, Raghunand N, Baggett B, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1207-1218 [PMID: 14505800]
- 42 Raghunand N, Mahoney BP, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1219-1229 [PMID: 14505801]
- 43 Simon S, Roy D, Schindler M. Intracellular pH and the control of multidrug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1128-1132 [PMID: 8302842]
- 44 陈敏, 邹晓平, 曹俊, 张斌, 刘文佳, 吴育美, 林海. 质子泵抑制剂提高人胃腺癌细胞化疗敏感性研究. *中华消化杂志* 2009; 29: 463-467
- 45 Patel KJ, Lee C, Tan Q, Tannock IF. Use of the proton pump inhibitor pantoprazole to modify the distribution and activity of doxorubicin: a potential strategy to improve the therapy of solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6766-6776 [PMID: 24141627 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0128]
- 46 You H, Jin J, Shu H, Yu B, De Milito A, Lozupone F, Deng Y, Tang N, Yao G, Fais S, Gu J, Qin W. Small interfering RNA targeting the subunit ATP6L of proton pump V-ATPase overcomes chemoresistance of breast cancer cells. *Cancer Lett* 2009; 280: 110-119 [PMID: 19299075]
- 47 Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer Lett* 2015; 356: 697-703 [PMID: 25449440]
- 48 Lugini L, Federici C, Borghi M, Azzarito T, Marino ML, Cesolini A, Spugnini EP, Fais S. Proton pump inhibitors while belonging to the same family of generic drugs show different anti-tumor effect. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2015 May 28. [Epub ahead of print] [PMID: 26018420 DOI: 10.3109/14756366.2015.1046062]
- 49 李建琦, 陈敏, 张松, 王军, 许春红, 邹晓平. PPIs抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路逆转胃癌细胞的化疗多药耐药. *胃肠病学* 2012; 17: 579-586
- 50 Chen M, Huang SL, Zhang XQ, Zhang B, Zhu H, Yang VW, Zou XP. Reversal effects of pantoprazole on multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma cells by down-regulating the V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp and MRP1 signaling pathway in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2474-2487 [PMID: 22396185 DOI: 10.1002/jcb.24122]
- 51 Ma Q, Geng Y, Xu W, Wu Y, He F, Shu W, Huang M, Du H, Li M. The role of translationally controlled tumor protein in tumor growth and metastasis of colon adenocarcinoma cells. *J Proteome Res* 2010; 9: 40-49 [PMID: 19621893 DOI: 10.1021/pr9001367]
- 52 Yang Y, Yang F, Xiong Z, Yan Y, Wang X, Nishino M, Mirkovic D, Nguyen J, Wang H, Yang XF. An N-terminal region of translationally controlled tumor protein is required for its antiapoptotic activity. *Oncogene* 2005; 24: 4778-4788 [PMID: 15870695]
- 53 Susini L, Besse S, Duflaut D, Lespagnol A, Beekman C, Fiucci G, Atkinson AR, Busso D, Poussin P, Marine JC, Martinou JC, Cavarelli J, Moras D, Amson R, Telerman A. TCTP protects from apoptotic cell death by antagonizing bax function. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1211-1220 [PMID: 18274553 DOI: 10.1038/cdd.2008.18]
- 54 Choi S, Min HJ, Kim M, Hwang ES, Lee K. Proton pump inhibitors exert anti-allergic effects by reducing TCTP secretion. *PLoS One* 2009; 4: e5732 [PMID: 19484128 DOI: 10.1371/journal.pone.0005732]
- 55 Huang S, Chen M, Ding X, Zhang X, Zou X. Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 585-592 [PMID: 23973653 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.021]
- 56 Sulkowska M, Wincewicz A, Sulkowski S, Koda M, Kanczuga-Koda L. Relations of TGF-beta1 with HIF-1 alpha, GLUT-1 and longer survival of colorectal cancer patients. *Pathology* 2009; 41: 254-260 [PMID: 19142800 DOI: 10.1080/00313020802579318]
- 57 Nishi H, Nakada T, Hokamura M, Osakabe Y, Itokazu O, Huang LE, Isaka K. Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor-beta3 in trophoblast. *Endocrinology* 2004; 145: 4113-4118 [PMID: 15155569]
- 58 López-Lázaro M. HIF-1: hypoxia-inducible factor or dysoxia-inducible factor? *FASEB J* 2006; 20: 828-832 [PMID: 16675839]
- 59 Cortes JR, Rivas MD, Molina-Infante J, Gonzalez-Núñez MA, Perez-G M, Masa JF, Sanchez JF, Zamorano J. Omeprazole inhibits IL-4 and IL-13 signaling signal transducer and activator of transcription 6 activation and reduces lung inflammation in murine asthma. *J Allergy Clin*

Immunol 2009; 124: 607-610, 610.e1 [PMID: 19665777 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.023]
60 Park YH, Sohn SK, Kim JG, Lee MH, Song HS, Kim MK, Jung JS, Lee JJ, Kim HJ, Kim DH. Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2107-2115

[PMID: 19276283 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1588]
61 Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbí A, Attisano L, Bernabéu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276: 38527-38535 [PMID: 11486006]

同行评价

本文较好地综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤凋亡、增殖等机制的影响, 为认识肿瘤酸性微环境的生物学作用提供了参考。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展

吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才

背景资料

胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类药物是一种新型降糖药物, 目前研究发现此类药物对肾脏的保护作用, 若能明确其作用机制, 将对于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 以及糖尿病合并慢性肾脏病的临床治疗带来新的期望。

吴明昊, 刘剑, 承德医学院研究生学院 河北省承德市 067000

高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

胡桂才, 承德医学院附属医院肾脏内科 河北省承德市 067000

吴明昊, 在读硕士, 主要从事肾脏病学研究。

作者贡献分布: 本文综述由吴明昊与刘剑完成; 由高宇与胡桂才审核。

通讯作者: 胡桂才, 主任医师, 研究生导师, 067000, 河北省承德市双桥南营子大街36号, 承德医学院附属医院肾脏内科。
cdguicaihu@126.com
电话: 0314-2270061

收稿日期: 2015-07-03
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Yu Gao, Gui-Cai Hu

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Gui-Cai Hu, Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Gui-Cai Hu, Chief Physician, Department of Nephrology, Chengde Medical College Affiliated Hospital, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao

District, Chengde 067000, Hebei Province, China. cdguicaihu@126.com

Received: 2015-07-03
Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

The drugs based on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) not only lower urinary protein, but also increase urine sodium excretion and improve the pathological changes of kidney disease. However, the mechanism is not very clear and may be associated with atrial natriuretic peptide, renin angiotensin axis, and oxidative stress. This review focuses on the progress in understanding the relationship between GLP-1 and the kidney.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Incretin; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Kidney

Wu MH, Liu J, Gao Y, Hu GC. Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5004-5010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5004>

摘要

胰高血糖素样肽1类降糖药物可降低尿蛋白、增加尿钠排出以及改善肾脏疾病的组织病理改变, 但其机制尚不明确, 可能与心房钠利尿肽、肾素-血管紧张素轴、氧化应激

同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

有关。本文就胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系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: 肠促胰岛素; 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 二肽基肽酶IV抑制剂; 肾脏

核心提示: 胰高血糖素样肽1类药物对肾脏具有保护作用, 但机制并不明确。本文就此类药物对肾脏影响以及可能的作用机制的最新研究成果做一总结, 旨在为该类药物应用提供理论基础。

吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才. 胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5004-5010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5004>

0 引言

早期研究^[1]发现, 口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显强于静脉注射, 并称此现象为“肠促胰岛素效应”, 而肠促胰岛素在此发挥重要作用。肠促胰岛素是由肠上皮内分泌细胞分泌的一类肠源性激素, 其能调节摄食后机体的代谢反应, 在调控食欲、减轻体质量、稳定血糖等方面发挥着重要作用。胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)属于肠促胰岛素的一种, 提高体内GLP-1浓度已成为治疗2型糖尿病、肥胖症等代谢性疾病的新途径。GLP-1降糖药物是一类新型降糖药物。该类药物与传统降糖药物相比具有较低的低血糖风险和减轻体质量的作用, 故在糖尿病及肥胖症治疗中越来越受到关注^[2]。目前在我国临床的此类药物有GLP-1受体激动剂: 艾塞那肽(商品名百泌达)、利拉鲁肽(商品名诺和力)和二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)抑制剂: 西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、维格列汀。此类药物机制均通过提高体内GLP-1浓度进而发挥其效应。大量基础及临床研究证实, GLP-1同时具有对胰腺及胰腺外的作用, 其中包括对肾脏功能的影响^[3-6], 但具体作用机制仍不明确。本文就GLP-1降糖药物与肾脏关系的研究进展作一综述。

1 GLP-1的特点

GLP-1由人的2号常染色体长臂的胰高血糖素

原基因编码, 经修饰后形成的一种含有30个氨基酸序列的胃肠激素^[7,8]。进食刺激后, 由肠道内分泌细胞L细胞分泌, 进入循环后, 与胰岛β细胞上的GLP-1受体结合, 激活了cAMP依赖的PKA信号, 而后呈葡萄糖浓度依赖方式促进胰岛素分泌^[9-11]。此外, GLP-1可以刺激胰岛素合成, 增加β细胞数量, 抑制胰高血糖素的分泌。然而天然的GLP-1在体内会迅速被DPP-4降解, 半衰期不足2 min。其作为治疗药物的临床应用价值十分有限。解决这一问题有两种方法: 一是利用DPP-4抑制剂增加内源性GLP-1的半衰期; 二是利用GLP-1受体激动剂抵抗DPP-4的降解作用。目前临床应用的GLP-1降糖药物通过上述药理机制提高体内GLP-1的浓度, 进而发挥其效应。

GLP-1受体广泛分布于各个组织中(如胰腺、肝脏、心血管、脑等)^[12-14], 在肾脏的分布, 研究^[15,16]发现GLP-1受体表达于肾脏系膜细胞、肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞等。GLP-1与GLP-1受体结合, 发挥其生物学效应如增加尿钠排出、改善心肌缺血、降低收缩压^[17]、降低肝酶、抑制食欲、增加饱腹感^[18]等, 进而对肾脏^[19]、心脏^[18]、肝脏及神经系统^[20]均有保护作用。

2 GLP-1类降糖药物对肾脏的影响

近年研究发现: GLP-1能够影响肾脏的电解质排泄、肾血流量、肾小球滤过率、血压等, 与此同时在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)研究中发现GLP-1类降糖药物对肾脏的保护作用。

2.1 对电解质的影响 既往动物实验证实, 天然GLP-1、GLP-1受体激动剂以及DPP-4抑制剂均有促进尿钠排出、并产生利尿效应, 且这些作用均呈剂量依赖性。其机制可能GLP-1降低了大鼠近端小管钠的重吸收^[21,22]。近端小管钠的重吸收多数通过Na⁺-H⁺离子交换体3(Na⁺/H⁺ ex-changer isoform 3, NHE3)途径介导, 小部分由Na-葡萄糖转运体2(sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)介导。SGLT-2主要集中于肾近曲小管中, 尿液中的葡萄糖通过SGLT-2介导可逆浓度转运至肾小管上皮细胞, 再经肾小管上皮细胞基底膜处的葡萄糖转运体2介导, 进入血循环中, 临床应用的SGLT-2

■ 研究前沿

研究发现GLP-1类药物除了降糖作用外, 还可明显降低尿白蛋白水平、增加尿钠排泄并改善DN组织病理学改变, 但药理作用机制尚待进一步阐明。

■ 相关报道

Thomson等发表多篇论文阐述GLP-1对肾脏肾小球滤过率、肾血流量、尿蛋白水平的影响。Lim等发表数篇论文就GLP-1类药物对肾脏保护作用机制进行阐述。

抑制剂达格列净就是通过阻断此过程、增加尿糖排泄进而降低血糖^[23-25]。有学者提出GLP-1在近端小管上皮细胞刷状缘与GLP-1受体结合,并通过激活蛋白激酶A途径降低NHE3的活性,进而导致尿钠重吸收减少、尿钠排泄增加^[26]。此外研究发现GLP-1可减少肾脏去神经支配大鼠的尿钠的重吸收^[27],有学者解释可能是GLP-1影响中枢神经,进而调控肾脏的传出神经,发挥此效应^[28]。与此同时,尿钠排泄增加及利尿效应会伴随着少量钾、钙、磷、氯排出。

2.2 对肾血流量、肾小球滤过率的影响 GLP-1能显著增加正常大鼠以及肥胖大鼠的肾血流量和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。Thomson等^[26]发现在禁水状态下,艾塞那肽可以使正常大鼠双肾GFR增加25%,使单一肾单位的GFR增加33%-50%。而在高脂饮食诱导的肥胖大鼠,艾塞那肽能使大鼠双肾GFR增加30%-40%。临床研究亦发现GLP-1能使肥胖合并胰岛素抵抗患者GFR上升6%,但此效应未在健康人群中体现。总结上述实验结果发现, GLP-1能够明显增加健康啮齿动物和机体代谢受损人群及动物的GFR,但对健康人群作用较小,造成这一现象的原因还不清楚。有学者认为, GLP-1受体激活对GFR的影响取决于受试对象、代谢状态、药物干预时间^[28]。

2.3 对血压的影响 应用艾塞那肽对肥胖db/db小鼠和盐敏感性Dahl大鼠干预12 wk,结果表明两种动物模型均可通过减少钠盐潴留明显降低血压。研究发现西格列汀亦可降低青年高血压大鼠的血压^[29,30]。GLP-1降压机制尚不明确,可能与GLP-1的排钠、舒张血管作用有关。然而近期一项临床荟萃分析示GLP-1受体激动剂应用与高血压无显著关联,仍需进一步研究探索^[31]。

2.4 与DN的关系 GLP-1降糖药物可改善DN^[32]。DN是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的最常见原因。DN的发病机制非常复杂,其中包括肾小球内压的增高和高滤过状态。此外,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和炎症因子在疾病进展所起到的作用越来越得到公认和重视。近几年大量STZ诱导1型糖尿病动物模型实验证实,艾塞那肽、利拉鲁肽、维格列汀、利格列汀、维格列汀,均能

改善尿白蛋白清除率,氧化应激、炎症因子以及肾组织病理学变化^[33,34]。Mega等^[35]应用西格列汀干预ZDF糖尿病大鼠6 wk,肾小球萎缩、系膜扩张、基底膜增厚病理改变均有所缓解,小动脉透明变性和动脉硬化得到改善。另一项研究^[36]发现维格列汀可降低糖尿病大鼠尿白蛋白/肌酐比,肌酐清除率上升,肾脏系膜扩张得到缓解且呈维格列汀剂量依赖性改变,小球硬化和基底膜增厚得以改善。一项临床研究^[37]对23例2型糖尿病合并DN的患者在常规治疗基础上增加利拉鲁肽为期1年的治疗,在干预前后反复监测GFR,结果显示利拉鲁肽明显降低GFR下降率和尿白蛋白排泄率。2012年中国学者Zhang等^[38]临床研究同样发现上述结果:对2型糖尿病伴微量白蛋白尿患者进行为期16 wk的艾塞那肽治疗后,患者24 h尿白蛋白总量从107 mg降至65 mg($P<0.05$)。上述实验均证实了GLP-1类降糖药物对DN的保护作用。

2.5 与急性肾损伤的关系 有研究称GLP-1降糖药物能改善大鼠的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。Katagiri等^[39]利用化疗药顺铂诱导大鼠AKI模型,并分别应用阿格列汀和艾塞那肽进行干预,结果显示阿格列汀和艾塞那肽均可降低Bax/Bcl-2, Bim/Bcl-2凋亡因子的表达,减少顺铂诱导的肾损伤和细胞凋亡,并大胆预测肠肾轴可能是将来治疗AKI的新靶点。目前GLP-1降糖药物与AKI关系的研究较少,需我们做进一步探索。

3 GLP-1类降糖药物对肾脏影响的作用机制

目前实验已证实GLP-1降糖药物对肾脏有保护作用,但具体机制仍不明确,可能与心房钠尿肽、肾素-血管紧张素系统、肾脏的氧化应激有关。

3.1 肠-心-ANP轴 Kim等^[22]认为, GLP-1调节降压作用是通过心肌细胞-心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)实现,并且提出肠-心-ANP轴概念, GLP-1对肾脏的生理效应继发于心肌细胞ANP的释放,但此观点遭到质疑。为探索肠-心-ANP轴在人类中是否存在, Skov等^[40]检测了输注GLP-1的健康男性的血浆ANP。结果示输注GLP-1后尿钠排泄增加,但血浆ANP无明显改变。人类机体是否存在肠-心-ANP轴有待进一步验证。

3.2 肾素-血管紧张素系统 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)对机体调节血压和水钠平衡起重要作用^[41]。血管紧张素II(angiotensin II, ANG2)是RAS发挥效应的主要激素,其能增加NHE3活性和氧化应激水平。动物研究^[42]表明, GLP-1能够有效改善ANG2诱导的高血压。在体外, GLP-1通过PKA途径完全阻断ANG2诱导的氧化应激,从而防止系膜细胞损伤。在肾小球内皮细胞中, GLP-1受体通过PKA途径抑制ANG2信号cRaf(Ser259)传导,进而抑制ANG2的生物学作用^[43]。在健康人群中输注GLP-1, 血浆ANG2浓度迅速降低,表明血循环中ANG2的含量受GLP-1的影响。同时实验研究^[44,45]表明: GLP-1受体对机体的调节作用与ANG2信号下降所产生的机体反应相一致。如对胰岛素分泌, β 细胞存活, 胃蠕动, 肥胖, 高血压, 心脏的影响。以上的研究结果均提示, GLP-1可能是通过抑制RAS进而影响肾脏生理活动。

3.3 氧化应激 Fujimura等^[46]利用胃促生长素Ghrelin, 对ANG2诱导的氧化应激状态小鼠进行干预, 结果显示小鼠肾功能以及肾脏纤维化程度明显改善, 其具体机制可能是Ghrelin通过上调线粒体解耦联蛋白2(uncoupling protein2, UCP2)进而抑制线粒体介导的氧化应激水平, 而线粒体氧化应激下降会下调转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、纤溶酶原激活物抑制物PAI-1的表达, 减轻大鼠肾脏纤维化。此外该实验提示大鼠氧化应激的程度与肾脏损害存在显著关系。目前有报道^[47]称, 在糖尿病大鼠肾脏中热休克蛋白70(heat shock response, HSP70)的基因及蛋白水平与正常组相比表达明显增加(HSP是一种保护性蛋白, 热损伤及氧化应激状态可诱导其生成)。早期DN以及晚期肾病患者机体的氧化应激水平增加。Ojima等^[33]发现艾塞那肽可减少糖尿病大鼠肾脏晚期糖基化产物以及活性氧簇ROS。Shiraki等^[4]实验证实利拉鲁肽可明显抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)诱导的NADPH氧化酶亚基gp91(phox)和P22(phox)的表达, 并能显著增加锰超氧化物歧化酶-2的mRNA和蛋白水平以及过氧化氢酶水平。Hendarto等^[5]实验发现, 利拉鲁肽可以抑制肾系膜细胞NADPH过氧化物酶的生成, 进而抑制活性氧簇

ROS的产生, 同时系膜细胞病理学变化有所改善。上述实验提示GLP-1类似物极有可能通过抑制机体氧化应激水平, 发挥对肾脏的保护作用。

4 肠促胰素类药物的安全性

GLP-1半衰期短主要是因为酶的迅速降解, 但GLP-1类降糖药物也有通过自由滤过方式被肾脏清除。艾塞那肽能被肾脏清除, 其清除率明显与肾损伤严重程度有关。临床研究发现ESRD患者艾塞那肽的清除率较正常组减少84%。此外有个案报道艾塞那肽可诱发肾功能改变, 因此, 2014年中华医学会糖尿病分会在GLP-1药物临床应用共识中指出, 艾塞那肽可用于轻、中度肾损伤的治疗, 但如果肌酐清除率<30 mL/min或肌酐清除率<50 mL/min且持续降低, 不推荐使用艾塞那肽。利拉鲁肽不是经过肾脏清除, 在体内可完全降解, 但因目前缺少足够临床证据, 故当肌酐清除率<60 mL/min, 亦不推荐使用利拉鲁肽。西格列汀、维格列汀、沙格列汀和阿格列汀主要通过肾脏排泄而利格列汀主要是经肝脏清除。利格列汀可以应用于肾损害的所有阶段, 不需要调整剂量, 而西格列汀、维格列汀和沙格列汀治疗糖尿病合并肾损害时需要根据指南调整剂量^[48]。

5 结论

随着病程的进展, 临床发现糖尿病患者可伴有不同程度的肾损伤。同时亦发现慢性肾脏病患者可伴有不同程度的胰岛素抵抗, 甚至合并糖尿病。在近年临床及基础研究发现肠促胰素除了降糖作用外, 还能明显降低尿白蛋白水平, 并改善肾脏病组织的病理改变。GLP-1的肠促胰素效应、增加尿钠排泄、抗氧化以及包括对肾脏在内的多器官的保护作用让人感到欣喜。AKI是全球关注的主要健康问题, 目前仍缺乏行之有效的预防和治疗措施^[49]。探索GLP-1类药物对AKI的影响可以借鉴GLP-1对心肌再灌注损伤的预防作用^[50]。GLP-1类药物对肾脏的保护作用已得到证实, 但其具体作用机制仍未阐明, 仍需我们进行深入研究。一旦有所新的突破, 将会为GLP-1类药物在治疗糖尿病以及肾脏病等其他系统疾病带来新的期望。

■创新盘点

本文通过对目前GLP-1类降糖药物与肾脏关系的大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对GLP-1类药物对肾脏保护的作用机制做了深入全面总结和分析。

应用要点

本文通过GLP-1类降糖药物与肾脏关系的探讨, 为该类药物在临床应用提供理论基础。

参考文献

- Elrick H, Stummler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082 [PMID: 14228531]
- 刘剑, 吴明昊, 高宇. 肠促胰素分泌分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2582-2587
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439 [PMID: 17928588]
- Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, Kodama K, Sakamoto Y, Kotooka N, Hirase T, Node K. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-382 [PMID: 22284365 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039]
- Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-1434 [PMID: 22554832]
- Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1098-1108 [PMID: 21340625 DOI: 10.1007/s00125-011-2069-9]
- Drucker DJ, Mojsov S, Habener JF. Cell-specific post-translational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene. *J Biol Chem* 1986; 261: 9637-9643 [PMID: 3525530]
- Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467-1475 [PMID: 3530719]
- van Delft J, Uttenthal LO, Hermida OG, Fontela T, Ghiglione M. Identification of amidated forms of GLP-1 in rat tissues using a highly sensitive radioimmunoassay. *Regul Pept* 1997; 70: 191-198 [PMID: 9272633]
- Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535-539 [PMID: 8138058]
- Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, Kofod H, Hartmann B, Orskov C. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem* 1994; 269: 18827-18833 [PMID: 8034635]
- Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E664-E671 [PMID: 23463656 DOI: 10.1210/jc.2012-3855]
- Gaspari T, Brdar M, Lee HW, Spizzo I, Hu Y, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. Molecular and cellular mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonist-mediated attenuation of cardiac fibrosis. *Diab Vasc Dis Res* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print] [PMID: 26408644]
- von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, Persson F, Rossing P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 670-674 [PMID: 25935863]
- Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-978 [PMID: 21253697 DOI: 10.1007/s00125-010-2028-x]
- Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. *Metabolism* 2011; 60: 1271-1277 [PMID: 21388644 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.01.010]
- Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 737-749 [PMID: 23433305 DOI: 10.1111/dom.12085]
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187-215 [PMID: 22323472 DOI: 10.1210/er.2011-1052]
- Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808 [PMID: 10561134]
- Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 547-558 [PMID: 21222567 DOI: 10.1185/03007995.2010.549466]
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BP, Lessa LM, Malnic G, Girardi AC. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355-F363 [PMID: 21593184 DOI: 10.1152/ajprenal.00729.2010]
- Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
- Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354 [PMID: 21593184 DOI: 10.1152/ajprenal.00729.2010]

- 22262072 DOI: 10.1900/RDS.2011.8.348]
- 24 Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467 [PMID: 24348059 DOI: 10.2147/DMSO.S34416]
- 25 Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38-45 [PMID: 21680987 DOI: 10.3810/pgm.2011.07.2302]
- 26 Thomson SC, Kashkouli A, Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F137-F144 [PMID: 23019232 DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2012]
- 27 Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 434: 163-167 [PMID: 11779579]
- 28 Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 197-207 [PMID: 24791975 DOI: 10.1007/s11154-014-9287-7]
- 29 Simó R, Guerci B, Scherthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzmán J, Dotta F, Festa A, Zhou M, Kiljański J. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 116 [PMID: 26338040 DOI: 10.1186/s12933-015-0279-z]
- 30 Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, Girardi AC. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2011; 29: 520-528 [PMID: 21150640 DOI: 10.1097/HJH.0b013e328341939d]
- 31 Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 26-37 [PMID: 26358202 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015]
- 32 Makino Y, Fujita Y, Haneda M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 67-73 [PMID: 25415611 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000080]
- 33 Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Nishino Y, Takeuchi M, Fukami K, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol* 2013; 182: 132-141 [PMID: 23159951 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016]
- 34 Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 828-833 [PMID: 24342619]
- 35 Mega C, de Lemos ET, Vala H, Fernandes R, Oliveira J, Mascarenhas-Melo F, Teixeira F, Reis F. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 162092 [PMID: 22203828 DOI: 10.1155/2011/162092]
- 36 Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 248-255 [PMID: 22025647 DOI: 10.1124/jpet.111.186866]
- 37 Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61 [PMID: 24064677]
- 38 Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 483-488 [PMID: 22687869 DOI: 10.1159/000337929]
- 39 Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Okamoto K, Negishi K, Nangaku M, Noiri E. Protection of glucagon-like peptide-1 in cisplatin-induced renal injury elucidates gut-kidney connection. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2034-2043 [PMID: 24092928 DOI: 10.1681/ASN.2013020134]
- 40 Skov J, Holst JJ, Götze JP, Frøkiær J, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1: effect on pro-atrial natriuretic peptide in healthy males. *Endocr Connect* 2014; 3: 11-16 [PMID: 24327600 DOI: 10.1530/EC-13-0087]
- 41 Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015; 99: 107-129 [PMID: 25456646 DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.013]
- 42 Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, Nishino Y, Nakashima S, Maeda S, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvasc Res* 2012; 84: 395-398 [PMID: 22750392 DOI: 10.1016/j.mvr.2012.06.008]
- 43 Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, Kitada M, Li C, Geraldine P, Matsumoto M, Mizutani K, Park K, Cahill C, Nishikawa S, Rask-Madsen C, King GL. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2967-2979 [PMID: 22826029 DOI: 10.2337/db11-1824]
- 44 Wang HW, Mizuta M, Saitoh Y, Noma K, Ueno H, Nakazato M. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells. *Metabolism* 2011; 60: 1081-1089 [PMID: 21255808 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.11.004]
- 45 Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, Ito S, Ozawa K, Bolstad FA, Yoshizumi M. Exendin-4 Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Angiotensin II via the Inhibition

同行评价

本综述选题新颖, 通过对近年 GLP-1 类降糖药物与肾脏关系作了一个较为详细全面的总结, 对于临床治疗方面的意义, 具有启示性和重要价值。

- of ERK1/2 and JNK Signaling Pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0137960 [PMID: 26379274 DOI: 10.1371/journal.pone.0137960]
- 46 Fujimura K, Wakino S, Minakuchi H, Hasegawa K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Ghrelin protects against renal damages induced by angiotensin-II via an antioxidative stress mechanism in mice. *PLoS One* 2014; 9: e94373 [PMID: 24747517]
- 47 Arrigo AP. Editorial: heat shock proteins in cancer. *Curr Mol Med* 2012; 12: 1099-1101 [PMID: 22804233]
- 48 Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71: 1441-1467 [PMID: 21812507 DOI: 10.2165/11591400-000000000-00000]
- 49 Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maesseneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-179 [PMID: 23727171 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9]
- 50 Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Køber L, Treiman M, Holst JJ, Engstrøm T. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 1491-1499 [PMID: 21920963 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs309]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响

巴图德力根, 张伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达

巴图德力根, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达, 内蒙古民族大学附属医院蒙药临床药理研究所 内蒙古自治区通辽市 028007

张伟, 内蒙古民族大学临床医学院 内蒙古自治区通辽市 医院肿瘤科 内蒙古自治区通辽市 028007

巴图德力根, 教授, 主要从事蒙药药理研究。

内蒙古自治区科技计划项目, No. 20130413

作者贡献分布: 此课题由巴图德力根与韩志强设计; 动物模型制作和血脂四项、SOD、MDA的分析由张伟与娜日苏操作完成; 病理分析由徐艳华完成; 论文写作由韩志强、张伟及安达完成。

通讯作者: 巴图德力根, 教授, 030001, 内蒙古通辽市霍林河大街1742号, 内蒙古民族大学附属医院蒙药临床药理研究所。
bt8151290@163.com
电话: 0475-8214525
传真: 0475-8214525

收稿日期: 2015-09-15
修回日期: 2015-10-06
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver

Batudeligen, Wei Zhang, Zhi-Qiang Han, Narisu, Yan-Hua Xu, Anda

Batudeligen, Zhi-Qiang Han, Narisu, Yan-Hua Xu, Anda, Institute of Clinical Pharmacology of Traditional Mongolian Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolian University for the Nationalities, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Wei Zhang, Medical College of Inner Mongolian University for the Nationalities; Department of Oncology, Tongliao Hospital, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technological Support Program of Inner Mongolia, No. 20130413

Correspondence to: Batudeligen, Professor, Institute of Clinical Pharmacology of Traditional Mongolian Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolian University for the Nationalities, 1742 Huolinhe Street, Tongliao 028007, Inner Mongolia Autonomous Region, China. bt8151290@163.com

Received: 2015-09-15
Revised: 2015-10-06
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effect of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on non-alcoholic fatty liver disease and to explore the underlying mechanism.

METHODS: Male Wistar rats were randomly divided into a normal control group, a blank medication group, a model group, and low- and high-dose Deduhonghua-7 powder groups, with 10 rats in each group. Except for the normal control group and blank medication group, the other groups were administered intragastrically with lipid emulsion at 2 mL/100 g once a day for 4 weeks. The blank medication group and low- and high-dose Deduhonghua-7 powder groups were intragastrically given 0.6, 0.6 and 3.0 g/(kg·d) Deduhonghua-7

背景资料

近几年我国脂肪肝发病率一跃成为病毒性肝炎之后的第二大肝病, 如果治疗不及时, 引起慢性进展性肝病, 以至于导致肝纤维化甚至肝硬化, 严重危害人们的身体健康, 蒙药德都红花-7味散具有明显的保肝降酶、抗纤维化、防治酒精性脂肪肝以及清除自由基和胆汁分泌增加的作用。本研究观察德都红花-7味散对高脂饮食致脂肪肝变大鼠治疗作用及机制, 为临床用药提供理论依据, 具有重要意义。

同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室; 彭宗根, 副研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室; 王来友, 副教授, 广东药学院代谢病中西医结合研究中心

■ 研发前沿

脂肪肝成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。在职业人群中脂肪肝的平均发病率为25%；肥胖人群与II型糖尿病患者中脂肪肝的发病率为50%；嗜酒和酗酒者脂肪肝的发病率为58%；在经常失眠、疲劳、不思茶饭、胃肠功能失调的亚健康人群中脂肪肝的发病率约为60%。脂肪肝严重时必须给予药物治疗，否则会发展成肝纤维化、肝硬化。到目前为止，西药尚无防治脂肪肝的有效药物。并且，长期用药对肝脏会产生负面影响，可能会引起更严重的肝脏疾病。用民族医药防治非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及其机制的研究是研究热点。

powder (1 mL/100 g) once daily for 5 weeks, respectively, and the other two groups were treated with distilled water for the same duration. Blood lipids, liver function indexes, as well as cholesterol (CHO), triglyceride (TG), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) contents in liver tissue homogenates were measured, and fatty degeneration of liver cells was observed by HE staining.

RESULTS: Compared with the blank control group, serum TG, CHO, and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), as well as TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the model group and MDA in the blank medication group were increased, and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and hepatic SOD were decreased; CHO and LDL-C were significantly increased in the Deduhonghua-7 powder groups ($P < 0.05$). Compared with the model group, serum TG in the low-dose group, and CHO and LDL-C in the high-dose group were significantly decreased, and HDL-C was significantly increased; TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the blank medication group were significantly decreased, and SOD was significantly increased; TG, CHO, and MDA in liver tissue homogenates in the low-dose group, and TG and MDA in the high-dose group were significantly decreased, and SOD was significantly increased ($P < 0.05$ for all). Compared with the model group, the fatty degeneration of liver cells was alleviated in the medication groups.

CONCLUSION: Deduhonghua-7 powder can regulate the lipid metabolism to improve lipid peroxide and show a therapeutic effect on nonalcoholic fatty liver.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Deduhonghua-7 powder; High fat diet; Fatty liver

Batudeligen, Zhang W, Han ZQ, Narisu, Xu YH, Anda. Influence of traditional Mongolian medicine Deduhonghua-7 powder on blood lipids, superoxide dismutase, and malondialdehyde in rats with experimental fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5011-5016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5011>

摘要

目的: 观察蒙药德都红花-7味散对非酒精性脂肪肝的治疗作用及其机制, 为临床用药提供理论依据。

方法: 取Wister ♂大鼠, 随机分为空白组8只、空白给药(德都红花-7味散)、模型组、德都红花-7味散低、高剂量组, 各组10只。除空白组和空白给药组, 按2 mL/100 g脂肪乳剂灌胃, 1次/d, 共计给脂肪乳剂灌胃4 wk。空白给药组、德都红花-7味散低、高剂量组分别给予蒙药德都红花-7味散0.6、0.6、3.0 g/(kg·d)。各给药组均提前7 d给药, 给药体积为1 mL/100 g, 1次/d, 灌胃给药; 其他两组灌胃等体积蒸馏水, 共计给药5 wk。观察各组大鼠血脂四项, 肝功, 肝组织匀浆中总胆固醇(cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量; HE染色观察肝脏细胞脂肪变程度。

结果: 与空白组比较, 模型组大鼠血清TG、CHO、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肝匀浆TG、CHO、MDA、空白给药组MDA升高, 血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肝匀浆SOD明显降低; 德都红花-7味散低、高剂量组大鼠血清CHO、LDL-C升高, 有显著性差异($P < 0.05$)。与模型组比较, 低剂量组血清TG降低, 高剂量组血清CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 空白给药组肝匀浆TG、CHO、MDA降低, SOD升高; 低剂量组肝匀浆TG、CHO、MDA降低, 高剂量组肝匀浆TG、MDA降低, SOD升高有显著性差异($P < 0.05$)。给药组肝组织脂肪变程度较模型组明显减轻。

结论: 蒙药德都红花-7味散治疗高质饮食脂肪肝疗效确切, 抗脂质过氧化可能是其治疗机制的一部分。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 蒙药德都红花-7味散; 高质饮食; 脂肪肝

核心提示: 通过体实验, 从脂质代谢、氧化应激方面揭示蒙药德都红花-7味散对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠的治疗作用, 明确蒙药德都红花-7味散对NAFLD的保护作用, 为蒙药德都红花-7味散的临床应用提供了依据。

巴图德力根, 张伟, 韩志强, 娜日苏, 徐艳华, 安达. 蒙药德都红花-7味散对高脂饮食诱导实验性脂肪肝大鼠血脂四项和SOD、MDA的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5011-5016
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5011.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5011>

0 引言

近年来, 随着人们膳食结构的改变, 再加上缺乏运动等原因, 脂肪肝的发病率逐渐增高, 西方发达国家中, 脂肪肝的发病率为10%-24%, 近几年我国脂肪肝发病率一跃成为病毒性肝炎之后的第二大肝病, 数据显示, 仅就上海和广州两地, 脂肪肝的发病率就高达20%以上. 如果治疗不及时, 引起的不良后果是慢性进展性肝病, 以至于导致肝纤维化甚至肝硬化, 严重危害人们的身体健康, 给家庭和社会带来很大的负担. 从非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)自然病程来看, 理想的治疗NAFLD的药物应是能够控制原发疾病, 降低脂肪在肝脏的堆积, 还能够防治脂肪性肝炎, 延缓脂肪性肝纤维化和肝硬化的进程, 然而, 目前尚未发现这种理想的药物. 蒙药德都红花-7味散具有明显的保肝降酶、抗纤维化、防治酒精性脂肪肝以及清除自由基和胆汁分泌增加的作用^[1-9]. 本研究观察德都红花-7味散对高脂饮食致肝脂肪变大鼠治疗作用及机制, 为临床用药提供理论依据, 具有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物: Wistar δ 大鼠, 体质量180-200 g, SPF级, 购自长春亿斯实验动物有限公司[合格证号: SXXK(吉)2011-0004]. 蒙药德都红花-7味散, 内蒙民族大学附属医院蒙药制剂部(批号: 20130715), 由藏红花25 g, 天竹黄、麻黄、地丁、诃子各15 g, 蓝盆花、川木通各10 g组成. 丙赛优, 上海朝晖药业有限公司(批号: 030505); 胆固醇、脱氧胆酸钠、吐温80、1-2丙二醇, 西格玛奥德里奇上海贸易有限公司(批号: F20030410、F20030410、F20030410、F20030410). 试剂总胆固醇(cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定试

剂盒(北京中生北控生物科技股份有限公司). 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)酶联免疫检测试剂盒(南京建成生物工程研究所). BS-200迈瑞全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); 冷冻切片机(浙江省金华市益迪医疗设备厂, 型号: YD-202AIII); 组织石蜡包埋机(莱卡, 型号: SYD-B, 分体型); 755B紫外可见分光光度计JH-0-06-06(上海菁华科技仪器有限公司), DM-2500莱卡显微镜(德国莱卡).

1.2 方法

1.2.1 造模及给药方法: 取健康Wister δ 大鼠, 随机分为空白组、空白给药(德都红花-7味散)、模型组、蒙药德都红花-7味散低、高剂量组, 空白组8只, 其他组各10只. 除空白组和空白给药组, 按2 mL/100 g灌胃脂肪乳剂, 1次/d, 共4 wk. 空白给药组、蒙药德都红花-7味散低、高剂量组分别给予蒙药德都红花-7味散0.6、0.6、3.0 g/(kg \cdot d). 均提前7 d给药, 给药体积为1 mL/100 g, 1次/d灌胃给药; 其他两组灌胃等体积蒸馏水, 共计5 wk.

1.2.2 观察指标及方法: 实验期间观察动物的食欲, 行为, 毛色, 状态及死亡情况. 造模4 wk后, 动物禁食12 h, 用10%的水合氯醛以0.30 mL/100 g经腹腔内注射麻醉后开腹, 腹下腔静脉采血, 取3 mL全血室温静置15 min, 3000 g离心30 min分离血清, 各测血脂四项. 各组大鼠于肝右叶相同部位取0.1 g肝组织制成10%肝组织匀浆, 检测CHO、TG、SOD、MDA含量; 另取肝右叶相同部位1.0 cm \times 1.0 cm \times 0.5 cm组织块, 置于40 g/L甲醛固定3 h后, 梯度乙醇逐级脱水, 石蜡包埋, 冷冻, 切片厚5 μ m, HE染色观察肝脏细胞脂肪变程度和范围.

统计学处理 所有数据使用SPSS20.0软件包进行统计学分析, 多组间比较用方差分析, 计算资料数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 在本实验的整个过程中, 空白组和空白给药组实验大鼠的饮食正常, 精力充沛, 灵活度好, 皮毛光亮整洁, 体质量呈生理性增加; 模型组大鼠在造模第1周与空白组实验动物相比无明显差异, 第2周开始, 模型组大鼠体质量

■ 相关报道

冯梦君等报道降脂理肝汤能够减轻NAFLD大鼠肝组织的病理损伤, 对NAFLD有一定的保护作用. 唐标等报道降脂理肝汤可通过调节脂代谢, 改善脂质过氧化, 降低血清肿瘤坏死因子 α 含量治疗NAFLD.

■ 创新盘点

蒙药德都红花-7味散由藏红花、天竹黄、麻黄、地丁、诃子各、蓝盆花、川木通组成。方中以清肝热，活血的藏红花为主，以麻黄清肝，止血；天竹黄以清热祛黄痘，为辅。配以川木通、蓝盆花、地丁以清肝热；诃子以解毒，调节体素，为佐使。功能清肝热，主治肝损伤、肝血增盛及皮肤发黄等热病。本研究首次利用动物实验从肝组织病理、脂质调节揭示蒙药德都红花-7味散对非酒精性脂肪肝的治疗，同时从抗脂质过氧化方面研究了其作用机制。

表 1 各组脂肪肝大鼠血脂四项比较表 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n	TG	CHO	HDL-C	LDL-C
空白组	8	0.53 ± 0.27	2.38 ± 0.46	1.67 ± 0.44	0.40 ± 0.12
空白给药组	10	0.49 ± 0.17 ^c	2.28 ± 0.53 ^c	1.78 ± 0.55 ^c	0.37 ± 0.11 ^c
模型组	10	1.18 ± 0.18 ^a	5.60 ± 1.40 ^a	1.33 ± 0.31 ^a	1.38 ± 0.51 ^a
德都红花-7味散低剂量组	10	0.61 ± 0.20 ^c	4.63 ± 1.22 ^a	1.56 ± 0.25	1.23 ± 0.56 ^a
德都红花-7味散高剂量组	10	0.69 ± 0.26	3.60 ± 1.04 ^{ac}	1.60 ± 0.09 ^c	0.84 ± 0.28 ^{ac}

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^c*P*<0.05 vs 模型组。CHO: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白。

表 2 各组大鼠肝匀浆TG、CHO、SOD、MAD结果比较表 (mean ± SD)

分组	n	TG(mmol/L)	CHO(mmol/L)	SOD(ng/mL)	MAD(nmol/mg)
空白组	8	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.07	4.90 ± 1.46	277.6 ± 129.6
空白给药组	10	0.16 ± 0.11 ^c	0.14 ± 0.05 ^c	4.92 ± 1.06 ^c	378.8 ± 122.8 ^{ac}
模型组	10	0.26 ± 0.06 ^a	0.34 ± 0.10 ^a	3.31 ± 0.79 ^a	527.1 ± 234.6 ^a
德都红花-7味散低剂量组	10	0.16 ± 0.10 ^c	0.22 ± 0.05 ^{ac}	3.87 ± 0.76	364.0 ± 117.7 ^c
德都红花-7味散高剂量组	10	0.16 ± 0.05 ^c	0.22 ± 0.11	5.83 ± 1.15 ^c	216.4 ± 55.9 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^c*P*<0.05 vs 模型组。CHO: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛。

逐渐降低, 并出现行动迟缓, 活动量减少, 嗜睡, 毛色发黄, 对外界刺激的反应速度变慢等情况; 各药物干预组大鼠的饮食、活动、反应及体质量增加等情况较模型组均有不同程度改善。

2.2 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠血脂影响 与空白组比较: 模型组大鼠TG、CHO、LDL-C明显增高, HDL-C降低; 德都红花-7味散低、高剂量组大鼠CHO、LDL-C升高, 有显著性差异(*P*<0.05)。与模型组比较: 空白给药组TG、CHO、LDL-C明显降低, HDL-C明显升高, 低剂量组TG降低, 高剂量组CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 有显著性差异(*P*<0.05)(表1)。

2.3 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠肝匀浆TG、CHO、SOD、MDA的影响结果 与空白组比较: 模型组大鼠肝匀浆TG、CHO、MDA明显增高, SOD明显降低, 空白给药组大鼠肝匀浆MDA、低剂量组CHO升高, 有显著性差异(*P*<0.05)。与模型组比较: 空白给药组TG、CHO、MDA降低, SOD升高; 低剂量组TG、CHO、MDA降低, 高剂量组TG、MDA降低, SOD升高, 有显著性差异(*P*<0.05)(表2)。

2.4 蒙药德都红花-7味散给药5 wk后对各组大鼠肝脏组织病理的影响 肝脏组织病理学改变: 空白组和空白给药组: 肝小叶结构完整; 中央

静脉分布均匀; 肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列, 大小一致, 胞核居中; 肝细胞索排列整齐; 肝细胞无脂肪变性、炎症浸润及坏死。模型组: 肝小叶结构破坏; 肝细胞索不可见; 肝细胞肿胀, 大小不均, 细胞核居边, 胞浆内挤满了大量大小不等的脂滴; 肝组织呈弥漫性重度脂肪变性, 可见散在多个肝细胞内脂滴彼此融合形成较大的脂滴, 以中央静脉附近最明显; 肝小叶内大量炎性细胞浸润, 可见肝细胞点状及灶状坏死。低剂量组: 部分肝小叶结构被破坏; 肝细胞及细胞核大小不一致, 肝细胞索紊乱; 肝细胞部分肿胀并出现脂肪空泡, 胞质内有较多微小脂滴, 肝组织脂肪变性程度较重, 呈轻中度脂肪变性; 肝小叶内细胞再生较明显, 有炎性细胞浸润; 病理改变程度与模型组比较较轻微。高剂量组: 肝小叶结构比较完整; 肝细胞索排列较整齐, 放射状排列存在; 肝小叶周边可见肝细胞小泡性脂肪变性, 细胞内胞浆丰富、脂滴减少或消失, 细胞核大小正常, 位置居中; 肝细胞脂肪变性程度与低剂量组、优化方组比较有较大改善, 脂变的肝细胞数目也明显减少(图1)。

3 讨论

NAFLD是指包括单纯性脂肪肝、非酒精

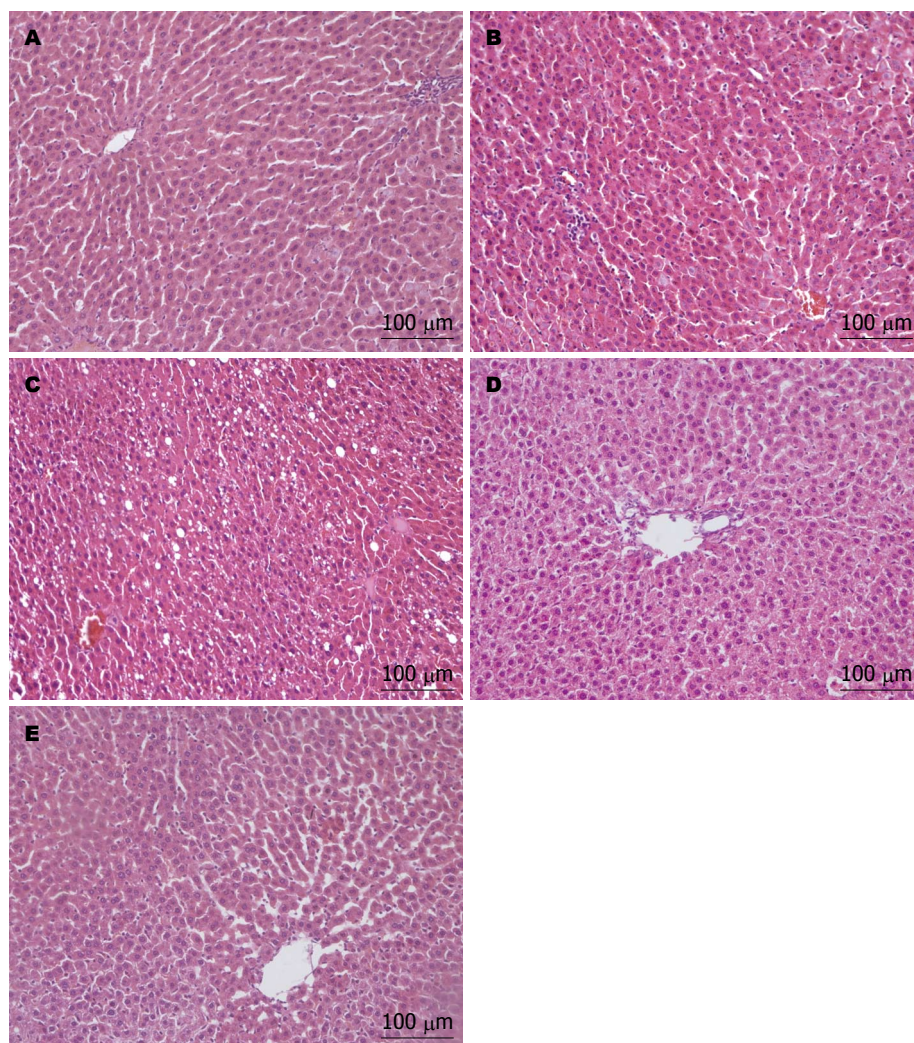


图 1 各组肝组织HE染色图($\times 100$). A: 空白组; B: 空白给药组; C: 模型组; D: 低剂量组; E: 高剂量组.

应用要点
蒙药德都红花-7味散对NAFLD病疗效确切, 本研究为临床应用提供了实验基础, 可广泛应用于临床治疗NAFLD患者.

性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和肝硬化的一组临床病理综合症. 单纯性脂肪肝属良性病变, 是NAFLD相对静止的状态, NASH是NAFLD病情进展的关键环节, 20%以上的NASH可发展为肝硬化, 是隐源性肝硬化的主要病因之一^[10-12]. NASH发病机制极其复杂, 至今尚不明确. 目前较为大家所接受的NASH发病机制是所谓胰岛素抵抗和氧应激的“二次打击学说”^[11], 即脂肪酸和甘油三酯在肝脏沉积, 引起单纯性脂肪肝, 形成第一次打击, 在此基础上引起慢性氧应激, 造成肝细胞线粒体和肝细胞本身的持续损伤和炎症, 导致NASH的发生. 蒙医学理论认为脂肪肝的发生与人体内三根(赫依-希拉-巴达干)平衡失调, “巴达干”偏盛有关, 进而引起“通拉嘎未消化-脂肪未消化症”而肝脏中的变色希拉功能下降. 不能把食物精华正常吸收和分解而引起了“巴达干”增多, 在肝脏中蓄积发生脂肪肝^[13]. 临床表现有食欲减退、

恶心、呕吐、腹胀、乏力、肝区隐痛以及右上腹压迫感或饱满感. 治疗以调理三根, 防止“巴达干”偏盛, 清肝血热、解毒为原则. 蒙药德都红花-7味散, 由藏红花25 g, 天竹黄、麻黄、地丁、诃子各15 g, 蓝盆花、川木通各10 g组成. 功能清肝热, 主治肝损伤、肝血增盛及皮肤发黄等热病. 本方性凉, 方中以清肝热, 活血的藏红花为主, 以麻黄清肝, 止血; 天竹黄以清热祛黄疸, 为辅. 配以川木通、蓝盆花、地丁以清肝热; 诃子以解毒, 调节体素, 为佐使^[14].

本实验通过用高脂饲料改良方^[15]诱导的脂肪肝动物模型, 因其病理特征与人类相似, 4 wk成为稳定脂肪肝模型. 与空白组比较, 模型组大鼠血清TG、CHO、LDL-C明显增高, HDL-C降低, 肝匀浆TG、CHO升高. 肝组织病理有明显的脂肪变性, 表明造模成功, 与蒙医学理论认的脂肪肝的发生与人体内三根(赫依-希拉-巴达干)平衡失调, “巴达干”偏盛有关, 进而引起“通拉嘎未消化-脂肪未消化症”相

同行评价

本文观察了蒙药德都红花-7味散对NAFLD的治疗作用并通过血脂四项、肝功等指标初步探讨了其作用机制。实验设计基本合理, 讨论恰当, 研究结果为临床应用蒙药德都红花-7味散提供了有意义的参考。

符。与空白组比较, 空白给药组SOD明显升高, 其他指标无显著性差异, 表明蒙药德都红花-7味散无明显不良反应。与模型组比较, 德都红花-7味散低剂量组血清TG降低, 高剂量组血清CHO、LDL-C降低、HDL-C升高, 肝匀浆TG、CHO降低, 表明蒙药德都红花-7味散对高质饮食脂肪肝具有明显的治疗作用, 但是德都红花-7味散低剂量与高剂量组比较并无显著性差异, 这可能与蒙药复方制剂多味药物组成, 药效与多味药物协同作用有关。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, 氧化应激和炎症反应在NAFLD发生发展中的重要作用^[11]。MDA是脂质过氧化的最终产物, 其含量高低反映了脂质过氧化的程度; SOD是高效的清道夫, 可抑制氧自由基启动的脂质过氧化。鉴于此本研究测定了肝组织匀浆中SOD和MDA含量。本实验模型组大鼠肝匀浆中SOD水平明显低于空白组, MDA含量明显高于空白组。通过药物干预后, 与模型组比较, 蒙药德都红花-7味散各组肝匀浆中SOD水平均明显升高, MDA含量显著降低, 表明蒙药德都红花-7味散治疗NAFLD疗效确切, 抗脂质过氧化可能是其治疗机制的一部分。

4 参考文献

- 1 巴图德力根, 徐艳华, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7味散对猪血清诱导慢性肝纤维化大鼠IL-1、IL-6、TNF- α 及对小鼠脾淋巴细胞、巨噬细胞的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 116-119
- 2 韩志强, 巴图德力根, 高玉峰, 娜日苏, 额尔登毕力格. 蒙药德都红花-7味散对慢性肝损伤大鼠肝线粒体能量代谢的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19:

- 270-273
- 3 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7味散对CCl₄诱导实验性肝纤维化疗效和IL-1、IL-6、TNF- α 的影响. 中国免疫学杂志 2012; 28: 316-322
- 4 娜日苏, 巴图德力根, 韩志强, 徐艳华. 德都红花-7味散对实验性肝纤维化大鼠肝功能和纤维化的影响. 中医杂志 2012; 53: 2122-2126
- 5 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏, 青玉, 牧奇. 德都红花-7味散对CCl₄诱导实验性肝纤维化治疗作用. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 267-272
- 6 巴图德力根, 赵忠孝, 张国文. 蒙药德都红花-7味散对急性肝损害的保护作用及其急毒性药理试验. 辽宁中医杂志 2006; 33: 494-495
- 7 洪金凤, 巴图德力根, 韩志强, 娜日苏. 德都红花-7味散对酒精性脂肪肝的预防和治疗作用. 内蒙古民族大学学报(自然科学版) 2015; 30: 259-263
- 8 韩志强, 巴图德力根, 高玉峰, 青玉, 娜日苏, 牧奇. 蒙成药德都红花-7味散长期毒性试验研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2761-2764, 2847
- 9 韩志强, 巴图德力根, 娜日苏, 额尔登毕力格. 蒙药德都红花-7味散对慢性肝损伤大鼠肝组织SOD、MDA及肝线粒体钠钾ATP酶活性的影响. 中华中医药学刊 2013; 31: 1076-1078
- 10 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
- 11 Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-739 [PMID: 10907390 DOI: 10.4065/75.7.733]
- 12 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]
- 13 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: 2942-2945
- 14 白清云. 中国医学百科全书(蒙医学). 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 57
- 15 倪鸿昌, 李俊, 金涌, 臧红梅, 彭磊. 大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究. 中国药理学通报 2004; 20: 703-706

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心 北京市 100038

李腾雁, 在读硕士, 主要从事大肠癌发生、发展、转移机制的研究。

国家自然科学基金面上资助项目, No. 81372585
北京市教育委员会科技计划基金面上资助项目,
No. KM201410025026
2014年北京市留学人员科技活动择优资助优秀类项目

作者贡献分布: 论文写作由李腾雁完成; 研究过程由王晓楠完成; 试剂由李文晶提供; 数据分析由高宏完成; 课题设计、论文修改与整理由丁磊完成。

通讯作者: 丁磊, 主任医师, 博士, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤中心。
dinglei1005@126.com
电话: 010-63926296

收稿日期: 2015-09-03
修回日期: 2015-09-26
接受日期: 2015-10-15
在线出版日期: 2015-11-08

Generation of an inducible Claudin-7 conditional knockout mouse line

Teng-Yan Li, Xiao-Nan Wang, Wen-Jing Li, Hong Gao, Lei Ding

Teng-Yan Li, Xiao-Nan Wang, Wen-Jing Li, Hong Gao, Lei Ding, the Cancer Center of Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372585; Beijing Municipal Education Commission Science and Technology Program, No. KM201410025026; 2014 Beijing International Students Scientific and Technological Activities Merit Based Projects

Correspondence to: Lei Ding, Chief Physician, the Cancer Center of Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Yangfangdian, Haidian District, Beijing 100038, China. dinglei1005@126.com

Received: 2015-09-03
Revised: 2015-09-26
Accepted: 2015-10-15
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To create an inducible Claudin-7 conditional knockout (ICKO) mouse line using the Cre/LoxP system and analyze the phenotype after inducing knockout in the intestine.

METHODS: Claudin-7 conditional knockout targeted vector was constructed and then transfected into embryonic stem (ES) cells by electroporation. The targeted ES cells were screened by positive-negative selection, and identified by PCR and Southern blot. The screened targeted ES cells were microinjected into the blastula of C57BL/6N mice. Chimerical mice were generated after transplanting the blastula into the host mice, and then the Claudin-7-floxed mice were generated by crossing between the chimerical mice and C57BL/6N mice. Claudin-7 ICKO mice could be obtained by crossing between Pvillein-CreERT2 transgenic mice and Claudin-7-floxed mice. A further phenotype analysis was made by HE staining.

RESULTS: We obtained Claudin-7-floxed mice and Cldn7fl/flVillin-CreERT2 homozygous

背景资料

相关研究表明 Claudin-7与多种恶性肿瘤发生发展呈负相关,但目前仍缺乏强有力的体内实验依据。为模拟炎症-大肠癌模型,本研究利用Cre/Loxp重组系统实现条件性基因敲除,建立了肠道 Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型。

同行评议者

陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

■ 研发前沿

目前人们认为上皮细胞的细胞旁屏障功能的缺陷启动了肠道炎症, 然而哪种类型的分子机制参与炎症反应仍然是未知的。Claudin-7是主要在肠道表达的Claudin蛋白家族之一, 肠道特定基因敲除小鼠模拟结肠炎症-肿瘤发展的机制是目前研究的热点领域, 但目前小鼠模型的存活时间仍远未达到实验要求。

mice successfully. The deletion of *Claudin-7* gene expression in mouse intestinal epithelial cells was successfully induced by tamoxifen. After tamoxifen induction, the mice developed dehydration, the degree of living activity decreased, and death occurred.

CONCLUSION: We have successfully created an inducible *Claudin-7* conditional knockout mouse line and induced the gene deletion in the intestine using tamoxifen, which may be used as a model of intestinal inflammation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tight junction protein; *Claudin-7*; Inducible conditional gene knockout; Cre/LoxP; Tumor

Li TY, Wang XN, Li WJ, Gao H, Ding L. Generation of an inducible *Claudin-7* conditional knockout mouse line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5017-5023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5017>

摘要

目的: 应用Cre-Loxp系统构建*Claudin-7*蛋白在肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 并进行表型分析。

方法: 构建*Claudin-7*打靶载体, 通过电击法转染入小鼠胚胎干细胞(ES细胞), 用正负筛选法筛选阳性ES细胞并进行PCR鉴定和Southern鉴定, 利用显微注射把发生正确同源重组的ES细胞注射进C57BL/6N小鼠囊胚, 移入受体小鼠子宫以获得嵌合体小鼠。将得到的嵌合体小鼠与C57BL/6N小鼠交配获得*Claudin-7*-flox小鼠, 该小鼠与Pvillin-CreERT2转基因小鼠杂交, 通过子代自交获得*Claudin-7*在肠道可诱导性条件性基因敲除(*Clndn7fl/flVillin-CreERT2*)的小鼠, 他莫昔芬(tamoxifen)药物诱导肠道*Claudin-7*基因敲除, 对小鼠进行表型分析。

结果: 获得*Claudin-7*-flox小鼠及*Claudin-7*肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠数只, *Claudin-7*肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠出生时表型正常, 发育良好, 他莫昔芬(tamoxifen)药物应用后, 诱导了小鼠肠道上皮细胞*Claudin-7*基因表达的缺失。小鼠出现脱水表现, 活泼度降低, 并出现死亡。

结论: 成功构建了*Claudin-7*肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 利用他莫昔芬诱导肠道*Claudin-7*基因敲除, 初步构建了肠道炎症模型, 为进一步研究*Claudin-7*在肠道肿瘤中的作用奠定了基础。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 紧密连接蛋白; *Claudin-7*; 诱导性条件性基因敲除; Cre/Loxp; 肿瘤

核心提示: 为研究*Claudin-7*基因在肠道肿瘤发生和发展中的分子生物学作用, 本研究设计基于同源重组理论, 利用ES细胞打靶以及显微注射技术, 构建了*Claudin-7*基因在肠道中可诱导条件性敲除的小鼠模型, 为体内研究*Claudin-7*的抑瘤功能奠定了坚实基础。

李腾雁, 王晓楠, 李文晶, 高宏, 丁磊. *Claudin-7*可诱导性条件性基因敲除小鼠模型的构建和鉴定. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5017-5023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5017>

0 引言

紧密连接蛋白(tight junction, TJ)存在于机体的上皮细胞和内皮细胞间, 具有封闭细胞间隙、维持细胞黏附性、极性和通透性及辅助信号转导的作用。Claudin蛋白是一类跨膜TJ蛋白, Claudin-7作为Claudin家族的重要组成成员之一, 与肿瘤的发生、发展及转归密切相关^[1]。但目前仍缺乏强有力的体内实验依据。因此, 我们考虑从建立动物模型的基础上, 对*Claudin-7*进行深入研究。我们前期实验构建了*Claudin-7*基因全身性敲除小鼠, 研究^[2]发现, *Claudin-7*基因全身性敲除小鼠诱导了肠道炎症微环境和肠上皮细胞的不典型增生, 模拟了人类溃疡性结肠炎疾病模型, 且在人体大肠癌组织中发现*Claudin-7*表达明显降低。遗憾的是*Claudin-7*基因全身性敲除小鼠出生后7 d左右即死亡。为进一步研究*Claudin-7*基因在肠道肿瘤发生和发展中的分子生物学作用, 该研究设计基于同源重组理论, 利用ES细胞打靶以及显微注射技术, 拟构建*Claudin-7*基因在肠道中可诱导条件性敲除的小鼠, 为体内研究*Claudin-7*的抑瘤功能、初步探索*Claudin-7*基因在大肠癌发生、发展中的功能

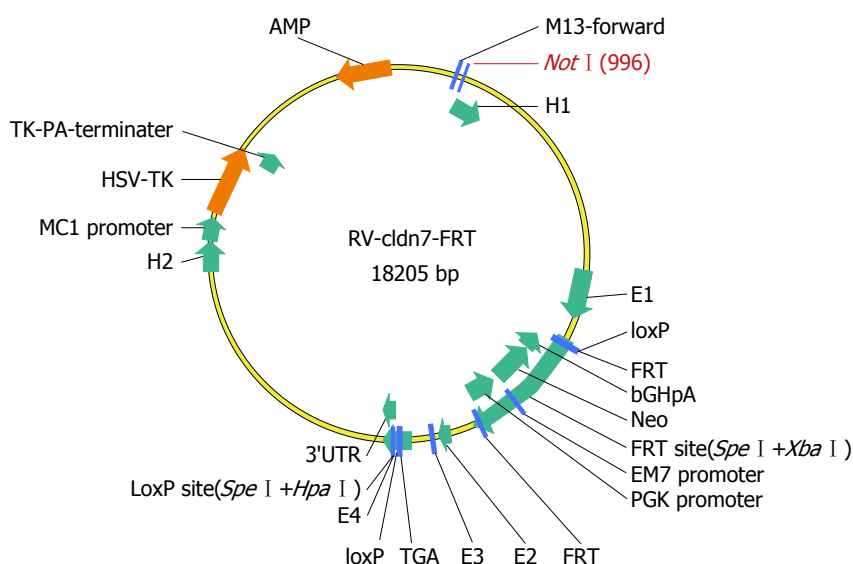


图 1 参照文献[3,4]Claudin-7 CKO打靶载体结构。

■ 相关报道

日本学者Hiroo Tanaka提及了Claudin-7肠道特定条件基因敲除小鼠模型的构建。该研究认为穿过细胞紧密连接的特定的细胞旁路小有机溶质流量的增加,启动了肠道炎症的发生。

和分子机制奠定坚实基础。

1 材料和方法

1.1 材料 C57BL/6N小鼠、Pvillin-CreERT2小鼠由法国Pierre Chambon教授赠,野生型、杂合子及基因敲除小鼠均按照无特定病原(specific pathogen free, SPF)级动物饲养标准饲养。限制性内切酶(TAKARA, CN), T4 DNA连接酶(NEB, CN), Taq酶(博彩, CN), Rnase A(Amresco, USA)Gel extraction kit(BioFlux, CN), PCR purification kit(BioFlux, CN), Prime Script 1st Strand cDNA Synthesis kit(TAKARA, CN), Takara MutanBest kit(TAKARA, CN), QIAGEN Plasmid Midi kit(100)(QIAGEN, DEU), DL2000 DNA marker(TAKARA, CN)。

1.2 方法

1.2.1 Claudin-7条件性基因敲除(CKO)打靶载体的构建: Claudin-7 CKO打靶载体结构如(图1)所示,参照相关文献[3,4]进行载体构建。在Claudin-7基因的4号外显子(69, 967, 555-69, 967, 885)下游的内含子序列中插入LoxP位点,在2号外显子(69, 966, 943-69, 967, 107)上游内含子序列中插入FRT-Neo-FRT-LoxP元件。利用Cre重组酶特异识别34 bp的部分回文的Loxp位点之间的序列,发生特异性的重组或删除。

1.2.2 电击转染ES细胞及筛选: 转染前将打靶载体用Not I酶线性化,ES细胞用胰酶消化后重悬于PBS中,取25 μg线性化的打靶载体质粒DNA与1 mL细胞混匀;加入电穿孔槽中电

击,电击参数为240 V、500 μF,电击时间为6-8 ms;将电击后的细胞分入4个已铺好滋养层细胞的培养皿中,置于CO₂孵箱培养,24 h后换成ES细胞筛选培养液(每盘加入10 mL新鲜的ES-DMEM和200 μg/mL G418)。每天更换ES细胞筛选培养液,第8-10天挑取ES细胞克隆。将挑取的单个未分化ES克隆置于96孔板中,充分消化后将每个克隆一分为二,一份冻存,另一份培养后转移至24孔培养板上扩增并提取基因组DNA,用EcoRV酶消化过夜,缓慢电泳36 h,通过Long Range PCR及Southern blot筛选出中靶克隆。

1.2.3 囊胚注射制备嵌合体小鼠: (1)小鼠囊胚的准备:选取4 wk龄左右的♀ C57BL/6N小鼠,48 h间隔注射孕马血清促性腺激素和人绒毛膜促性腺激素促进排卵。与♂ C57BL/6N小鼠合笼后次晨检查阴栓,记为0.5 d。第2.5天取其胚胎,培养过夜后用于显微注射; (2)囊胚显微注射:将以上制备的ES细胞备用,挑选小而圆、表面光亮的ES细胞进行注射,每个囊胚注射12-15个ES细胞^[5,6]。注射后的囊胚继续孵箱内培养3 h,挑选形态正常,透明带完整的囊胚进行移植; (3)囊胚移植:选8-10 wk性成熟♀ C57BL/6N小鼠与输精管结扎♂鼠合笼,次晨检查阴栓(记为0.5 d),2 d后可用于囊胚的子宫移植。移植成功后,仔鼠在17-21 d后出生,数天后由毛色初步判断是否为嵌合体小鼠^[1]。

1.2.4 ♂嵌合体小鼠繁育得到Claudin-7-flox小鼠: 嵌合小鼠出生后,根据毛色筛选嵌合率在

■ 创新盘点

本研究首次成功的构建了肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 对模拟炎症-肿瘤发生发展奠定了实验基础。

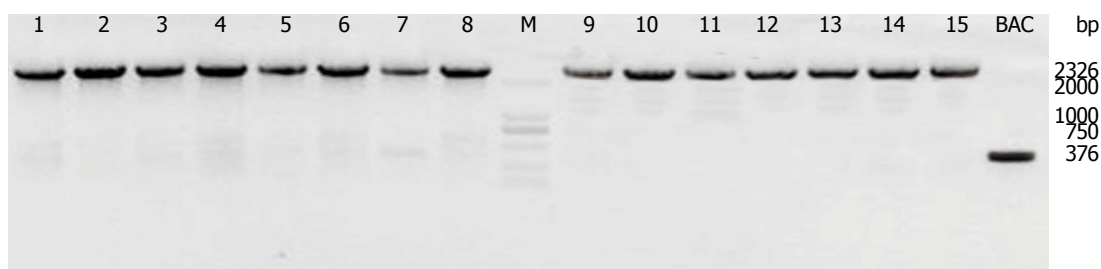


图2 PCR鉴定结果. 1-15: 为样品; BAC: 为阴性对照; M: Marker. 阳性条带大小为2326 bp, 野生型BAC的条带大小为376 bp.

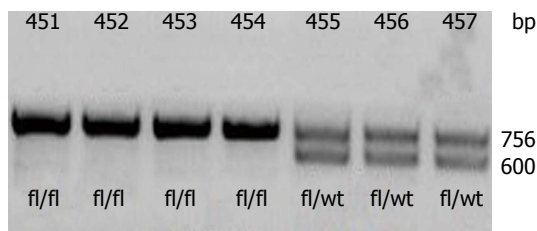


图3 小鼠剪尾PCR测序. Cldn7-FRTtF2引物 CCTGGGATCTGATCTGGGTG, Cldn7-FRTtR2引物 GGCAGGTAGCCTTAGGATGG, 结果: fl/wt = 600 bp/756 bp, fl/fl = 756 bp, 对出生小鼠(451-457)进行基因型鉴定, 451-454为纯合子小鼠, 455-457为杂合子小鼠.

50%及以上的♂鼠. 将其与Flper小鼠配繁一代, 去除*Neo*抗性基因, 排除*Neo*基因对小鼠表型分析的干扰, 以获得Claudin-7-flox小鼠.

1.2.5 Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除小鼠的获得: 筛选Claudin-7-flox杂合小鼠与Pvillin-CreERT2小鼠杂交, 并通过子代自交获得Claudin-7在肠道可诱导性条件性基因敲除的纯合子小鼠(Cldn7fl/flVillin-CreERT2).

1.2.6 肠道Claudin-7基因诱导敲除: Cldn7fl/flVillin-CreERT2纯合子小鼠进行腹腔注射他莫昔芬(Tamoxifen), 剂量为3 mg/只, 连续给药5 d, 对照组给同等剂量的溶剂.

1.2.7 肠道病理切片、HE染色、免疫印迹(Western blot): 解剖1.2.6中得到的Claudin-7在肠道可诱导性条件性基因敲除的纯合子小鼠, 取小鼠肠道制作病理切片进行HE染色及Western blot分析.

2 结果

2.1 Claudin-7条件性基因敲除(CKO)打靶载体所有质粒均经PCR鉴定, 终载体中FRT位点至第二个LoxP位点之间片段均存在. 利用loxptF: GTACGAGTTTGGACCTGCCA引物单向测序(约2000 bp), 检测结果显示34 bp的LoxP位点正确. 电转后得到药物抗性ES细胞克隆96个, 分

别经Long Range PCR及Southern blot鉴定, 最终筛选出6个阳性克隆. 载体构建鉴定如图2.

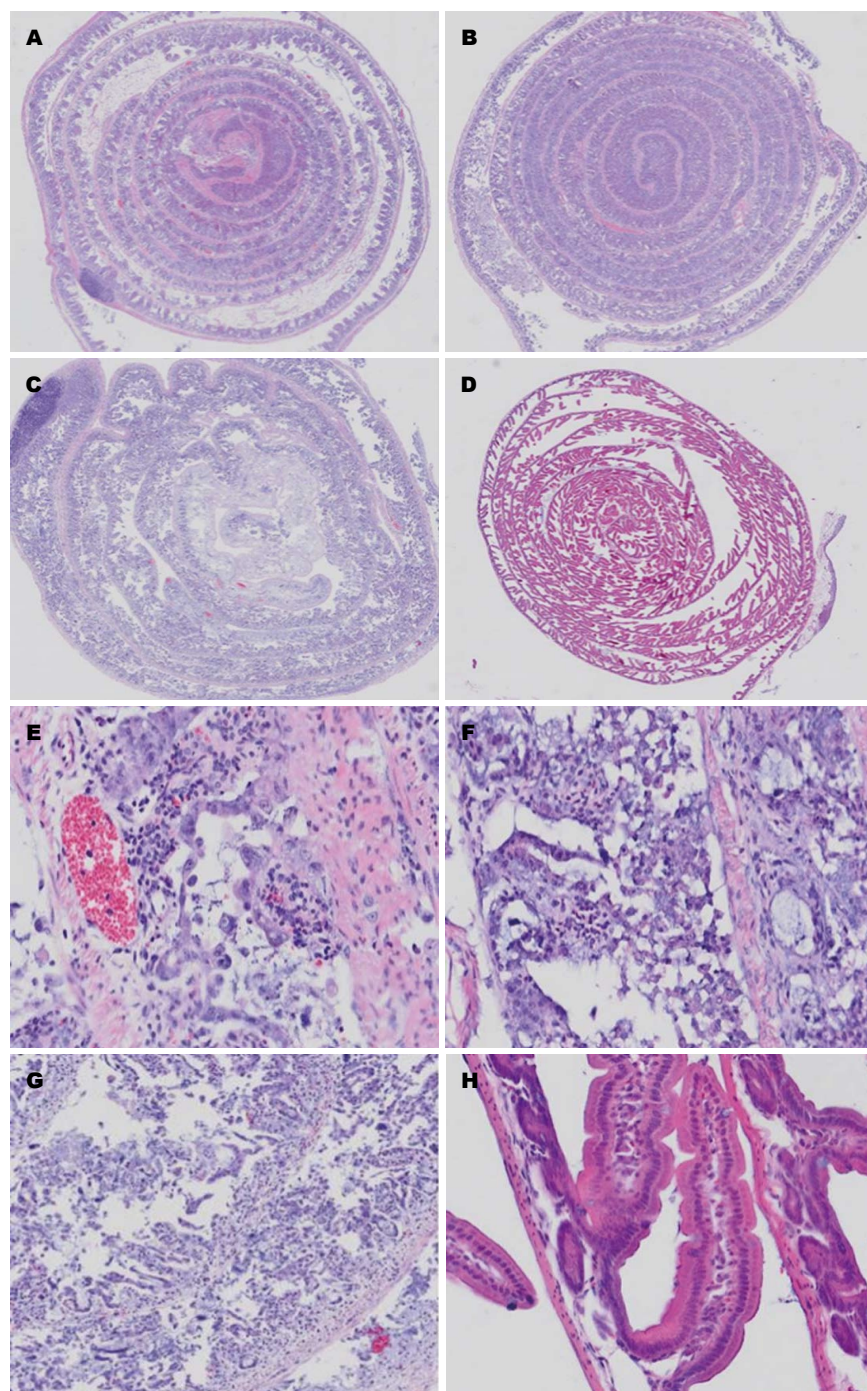
2.2 嵌合体小鼠及Claudin-7-flox小鼠 显微注射后得到由基因敲除ES细胞和供体胚胎细胞共同发育而来的嵌合小鼠. 挑选嵌合率在50%及以上的成熟♂嵌合体小鼠与Flper小鼠配繁一代后再与野生型B6小鼠进行交配, 得到的F1代小鼠, 经PCR鉴定基因型后获得Claudin-7-flox杂合体(基因型表示为: fl/wt)小鼠.

2.3 Claudin-7肠道可诱导性条件性基因敲除(基因型表示为: fl/fl: creT)纯合子小鼠 Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-CreERT2小鼠杂交, 后代小鼠自交后进行剪尾鉴定, 成功获得肠道诱导性条件性基因敲除(Cldn7fl/flVillin-CreERT2)的小鼠模型, 经基因型鉴定均为Cldn7fl/flVillin-CreERT2(图3).

2.4 肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠肠道病理切片HE染色及Western blot 实验组连续给药后第5天晚陆续死亡, 溶剂对照组给药结束后第3天仍存活. 处死小鼠并进行肠道切片HE染色(图4), 显示实验组小鼠肠上皮细胞明显脱落、极性丧失、并伴有显著的黏膜增厚和大量炎性细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)的浸润. 溶剂对照组小鼠肠上皮结构完整. 对肠道上皮进行蛋白免疫印迹检测(图5), 显示溶剂对照组Claudin-7表达存在, 他莫昔芬药物组Claudin-7表达缺失.

3 讨论

Claudin-7是Claudin家族的主要成员之一, 主要分布在肠道、胃、肺、膀胱、皮肤和肾脏等部位, 其异常表达导致了细胞旁紧密连接的功能异常, 进一步导致细胞旁通透性增加, 并允许营养物质和其他肿瘤相关因子扩散, 导致了肿瘤的侵袭和转移^[7-11]. 但目前的研究结果多局限于细胞系及组织水平, 缺乏整体动物水平



应用要点

本实验构建的肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型, 延长了小鼠生存时间, 具有肠道肿瘤诱导的可行性, 为体内研究Claudin-7的分子机制奠定了实验基础。

图4 他莫昔芬药物诱导后小鼠肠道切片HE染色. A-D: $\times 20$ 镜下观察; E-H: $\times 100$ 镜下观察. A, B, C, E, F, G: 可见明显的肠道结构紊乱, 正常绒毛结构消失, D, H: 正常肠道结构存在。

的研究, 因此, 我们考虑从建立动物模型的基础上, 对Claudin-7进行深入研究. 通过基因敲除, 可以从整体和细胞水平上反应基因敲除后一系列表型的改变. 而小鼠基因与人类非常相似, 且小鼠生命力强、操作方便、易于得到, 使得小鼠已成为肿瘤学、生理学、免疫学和遗传学研究中重要的手段^[2,12,13].

基因敲除技术是近年来生命科学基础研

究领域的重大突破, 是研究基因功能的重要工具^[12], 他是指运用特定的方法及手段, 在体外构建相应的打靶载体, 通过同源重组的方式, 敲除一个序列已知但功能未知的基因, 令特定的基因功能丧失作用, 进而推测出该基因的生物学功能. 他的策略通常是先构建一个两端与目的基因同源的外源序列, 外源序列通常包含新霉素基因(*Neo*). 当该段序列与目的基因在

■名词解释

Cre-Loxp系统: Cre重组酶属于位点特异性重组酶, 他能识别34 bp的部分回文的Loxp位点之间的序列, 当两个Loxp序列方向相同并且位于同一条染色体上时, Cre重组酶将相同方向的Loxp位点之间的核苷酸序列切除成为游离态; 当两个Loxp的序列相反时, Cre重组酶使两个Loxp序列颠倒。

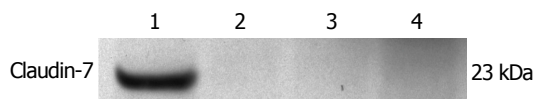


图5 Western blot检测。他莫昔芬药物诱导后1条带显示杂合子小鼠Claudin-7蛋白表达存在, 2-4条带显示纯合子小鼠Claudin-7蛋白表达缺失。

ES细胞内发生同源重组时, 则可在选择性标记G418上生长, 因此G418可作为阳性筛选^[14]。此外, 通常也引入一个与同源序列平行的具有毒性的外源基因(如白喉基因)^[15], 当发生同源重组时, 这个基因被剪切, 宿主细胞得以存活, 而随机插入的基因片段则因为自身毒性作用而不能存活。这样, 内源性目的基因的转录子发生中断, ES细胞不再表达这种基因, 相当于这种基因被敲除。

我们前期建立了Claudin-7基因全身性敲除小鼠^[16]。遗憾的是小鼠7 d左右死亡, 难以进一步研究Claudin-7在肠道中的功能; 并且, 这种全身性基因敲除技术影响了机体的所有细胞, 不利于明确基因敲除动物出现的表型是该基因直接还是间接造成的原因。为了更精确的探明目的基因在特定细胞中的特异性作用, 在原有全身性基因敲除的基础上, 我们利用Cre/LoxP系统建立了肠道Claudin-7可诱导性条件性基因敲除小鼠模型。

Cre/LoxP技术是近年来普遍应用的一种条件性基因敲除的方法^[17,18], 这项技术得益于从噬菌体P1中发现的Cre重组酶。将Cre重组酶基因插入一段启动子序列中, 通过转基因小鼠技术培育表达Cre重组酶的小鼠, 当其与基因组序列中两端锚定Loxp序列的转基因小鼠杂交后, 可实现靶基因的特异性敲除。

运用这一系统建立的基因敲除模型需要两种转基因动物。一种是在靶基因序列中插入Loxp的杂合子小鼠: Claudin-7-flox小鼠, 删除两个Loxp位点之间的序列也就获得了Claudin-7的基因敲除小鼠。另一种是表达Cre重组酶的转基因小鼠: Pvillin-Cre转基因小鼠(Cre重组酶特异性表达于肠道组织中)。当Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-Cre转基因小鼠杂交后, 其切除Claudin-7编码区两个同向Loxp位点之间的序列, 并可遗传到子代细胞中。而其他组织由于Cre不表达, Claudin-7的表达水平不会变化。通过Cre/LoxP体系对基因进行组织

特异性的调控, 为研究基因在特定组织中的作用提供可能。

为研究细胞旁屏障功能变化是否启动炎症, Tanaka等^[19]成功培育出肠Claudin-7条件性基因敲除小鼠(CKO小鼠), 该实验中CKO小鼠出生时即表现出致命性的表型改变, 在出生后4 wk后死亡, 对死亡小鼠肠道进行病理组织切片染色, 发现小鼠肠道上皮出现明显的炎症反应, 丧失了基本的肠道基本结构。

肠道Claudin-7条件性基因敲除的小鼠存活时间过短, 不利于进行进一步的大肠癌肿瘤发生发展研究, 为此我们将Claudin-7-flox小鼠与Pvillin-CreERT2转基因小鼠^[20,21]杂交, 从而得到了基因型为Cldn7fl/flVillin-CreERT2的小鼠。Pvillin-CreERT2转基因小鼠其Cre重组酶已经融合到一个人雌激素受体突变的配体结合域, 产生了一个他莫昔芬依赖的Cre重组酶, 该重组酶由他莫昔芬激活, 而不是雌二醇。转基因小鼠在巨细胞病毒启动子的控制下表达Cre重组酶, 对小鼠使用他莫昔芬后会导致两Loxp位点间的染色体基因整体切除, 而未接受过他莫昔芬药物的小鼠不会产生此现象^[20]。利用他莫昔芬诱导从而实现肠道Claudin-7的可诱导性敲除。然而目前尚无明确的药物剂量梯度, 因此进一步探索可靠的药物梯度从而进一步延长小鼠存活时间达到体内成瘤将是未来的重要研究方向。

4 参考文献

- 1 Koller BH, Hagemann LJ, Doetschman T, Hagemann JR, Huang S, Williams PJ, First NL, Maeda N, Smithies O. Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 8927-8931 [PMID: 2573070]
- 2 桑景茏, 刘欣. 基因敲除小鼠在疾病研究中的应用. *生物学通报* 2009; 44: 3-6
- 3 Liu P, Jenkins NA, Copeland NG. A highly efficient recombineering-based method for generating conditional knockout mutations. *Genome Res* 2003; 13: 476-484 [PMID: 12618378 DOI: 10.1101/gr.749203]
- 4 Chan W, Costantino N, Li R, Lee SC, Su Q, Melvin D, Court DL, Liu P. A recombineering based approach for high-throughput conditional knockout targeting vector construction. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e64 [PMID: 17426124 DOI: 10.1093/nar/gkm163]
- 5 曾文滔, 张爱华, 吕萌, 刘燕. ES细胞囊胚注射后脱透明带移植对小鼠产仔率和嵌合率的影响. *安徽农*

- 业科学 2013; 41: 11053-11055
- 6 吴兴龙. ES小鼠的制备及SP-B mRNA的表达分析. 保定: 河北农业大学, 2011
 - 7 Van Itallie CM, Anderson JM. Claudin interactions in and out of the tight junction. *Tissue Barriers* 2013; 1: e25247 [PMID: 24665401 DOI: 10.4161/tisb.25247]
 - 8 徐胤, 房殿春. claudin蛋白与消化系统肿瘤. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 365-369
 - 9 Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, Tamura A, Igarashi M, Endo T, Takeuchi K, Tsukita S. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett* 2011; 585: 606-612 [PMID: 21276448 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.028]
 - 10 Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1213-C1228 [PMID: 15151915 DOI: 10.1152/ajpcell.00558.2003]
 - 11 Runkle EA, Mu D. Tight junction proteins: from barrier to tumorigenesis. *Cancer Lett* 2013; 337: 41-48 [PMID: 23743355 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.038]
 - 12 张丽娜, 刘国安, 杨红. 基因打靶技术的研究进展. 生物技术通报 2010; (9): 51-55
 - 13 石玉衡. 基因敲除模型小鼠在疾病研究中的应用. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 6239-6242
 - 14 吕有勇, 路桂荣, 李华, 邓国仁, 鄂征. 抗新霉素基因作为选择标记的共转染方法在细胞转化实验中的应用. 北京医科大学学报 1986; 18: 40
 - 15 方悦群, 王春晖, 王涛, 何星, 崔萱林, 谢贵林, 王秉瑞. 白喉毒素基因序列染色体整合质粒的构建. 中华微生物学和免疫学杂志 2001; 21: 76-79
 - 16 Ding L, Lu Z, Foreman O, Tatum R, Lu Q, Renegar R, Cao J, Chen YH. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 305-315 [PMID: 22044670 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.025]
 - 17 Nishihama R, Ishida S, Urawa H, Kamei Y, Kohchi T. Conditional Gene Expression/Deletion Systems for *Marchantia polymorpha* Using its Own Heat-Shock Promoter and Cre/loxP-Mediated Site-Specific Recombination. *Plant Cell Physiol* 2015 Jul 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26148498 DOI: 10.1093/pcp/pcv102]
 - 18 Okuyama T, Isoe Y, Hoki M, Suehiro Y, Yamagishi G, Naruse K, Kinoshita M, Kamei Y, Shimizu A, Kubo T, Takeuchi H. Controlled Cre/loxP site-specific recombination in the developing brain in medaka fish, *Oryzias latipes*. *PLoS One* 2013; 8: e66597 [PMID: 23825546 DOI: 10.1371/journal.pone.0066597]
 - 19 Tanaka H, Takechi M, Kiyonari H, Shioi G, Tamura A, Tsukita S. Intestinal deletion of Claudin-7 enhances paracellular organic solute flux and initiates colonic inflammation in mice. *Gut* 2015; 64: 1529-1538 [PMID: 25691495 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308419]
 - 20 Metzger D, Chambon P. Site- and time-specific gene targeting in the mouse. *Methods* 2001; 24: 71-80 [PMID: 11327805 DOI: 10.1006/meth.2001.1159]
 - 21 Trinh KR, Morrison SL. Site-specific and directional gene replacement mediated by Cre recombinase. *J Immunol Methods* 2000; 244: 185-193 [PMID: 11033031 DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00250-7]

同行评价

通过Cre-Loxp系统构建了肠道内Claudin-7基因可诱导条件性敲除小鼠模型, 利用他莫昔芬可成功诱导小鼠肠道上皮细胞Claudin-7基因表达的缺失, 有望为Claudin-7基因与肠道肿瘤的相关性研究提供动物模型。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响

温建军, 刘雪, 邱荣锋

■背景资料

食管癌病情发展隐匿, 并且恶性程度高, 部分患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机。目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中广泛应用并且疗效较好, 值得在临床上进一步研究。

温建军, 刘雪, 邱荣锋, 赣州市人民医院消化科 江西省赣州市 341000

温建军, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的的临床治疗研究。

作者贡献分布: 课题由温建军设计; 研究过程由温建军、刘雪及邱荣锋共同完成; 数据测定和分析由刘雪完成; 论文写作由温建军完成。

通讯作者: 温建军, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区红旗大道17号, 赣州市人民医院消化科。
wangggq1909@163.com
电话: 0797-8356156

收稿日期: 2015-07-24
修回日期: 2015-08-20
接受日期: 2015-08-31
在线出版日期: 2015-11-08

Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian-Jun Wen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, 17 Hongqi Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. wangggq1909@163.com

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Received: 2015-07-24

Revised: 2015-08-20

Accepted: 2015-08-31

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for the treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor (VEGF).

METHODS: One hundred and four patients with middle and advanced-stage esophageal cancer who met the inclusion criteria were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given 5-fluorouracil, cisplatin, irinotecan and concurrent radiotherapy, while the observation group was given thalidomide on the basis of the therapy for the control group. The short-term curative efficacy, incidence of toxic side effects, level of serum VEGF and survival rates at 3, 6 and 12 mo were compared for the two groups.

RESULTS: The observation group had a short-term curative rate of 78.8%, which was statistically similar to 71.2% in the control group ($P > 0.05$). During the treatment, the incidence rates of grades I - II mucositis, myelosuppression and gastrointestinal reaction in the observation group were statistically lower than those in the control group ($P < 0.05$ for all), while the incidence rates of grades

III-IV mucositis, myelosuppression, and gastrointestinal reaction as well as neutropenia was statistically same in the two groups ($P > 0.05$ for all). In comparison with the control group after treatment, the level of serum VEGF in the observation group was statistically lower ($P < 0.05$). The survival rate at 12 mo was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for patients with medium and advanced-stage esophageal cancer is effective and can significantly reduce the incidence of toxic side effects and decrease the level of serum VEGF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Thalidomide; Irinotecan; Radiotherapy; Middle and advanced-stage esophageal cancer; Vascular endothelial growth factor

Wen JJ, Liu X, Qiu RF. Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5024-5028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5024>

摘要

目的: 探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响。

方法: 将104例符合入选标准的中晚期食管癌患者采用随机数字表法分为对照组($n = 52$)和观察组($n = 52$)。所有患者均给予放疗, 对照组给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康治疗, 而观察组在对照组基础上同步给予沙利度胺化疗。观察比较两组患者近期疗效、不良反应、血清VEGF水平、3、6及12 mo生存状况。

结果: 观察组的近期总有效率为78.8%, 与对照组71.2%的近期总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中, 与对照组相比, 观察组 I - II 度黏膜炎、I - II 度骨髓抑制及 I - II 度胃肠道反应例数显著减少(均

$P < 0.05$), 而 III-IV 度黏膜炎、III-IV 度骨髓抑制、III-IV 度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 观察组 VEGF 水平较对照组显著降低($P < 0.05$)。观察组 12 mo 生存率显著高于对照组患者($P < 0.05$)。

结论: 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 可能与降低血清的 VEGF 水平有关, 尚待进一步临床研究证实。

© 2015 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 沙利度胺; 伊立替康; 放疗; 中晚期食管癌; 血管内皮生长因子

核心提示: 中晚期食管癌恶性程度高, 患者临床治疗效果和预后较差。本研究发现, 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 降低血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的水平, 患者生存率显著提高, 临床上值得进一步研究。

温建军, 刘雪, 邱荣峰. 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5024-5028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5024>

0 引言

食管癌是一种常见的消化系统肿瘤, 具有高度侵袭性, 恶性程度高, 预后不佳。超过 50% 的患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机^[1,2]。目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中得到广泛应用, 但化疗方案较多, 其疗效及不良反应差异大。目前, 5-氟尿嘧啶+顺铂化疗方案是临床上常用的化疗方案, 但是其不良反应较大。因此, 探讨既能提高疗效, 又能减少不良反应的化疗方案一直是临床上的研究热点。近年来, 伊立替康与沙利度胺均在多种肿瘤治疗中取得较好疗效, 然而关于其作为联合化疗方案的报道较少。本研究旨在探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响, 以期进一步提供相关临床证据。

■ 研究前沿

尽管同步化放疗在中晚期食管癌治疗中取得较好疗效, 然而临床上却没有较为一致的治疗方案, 如何选择更为有效而不良反应较少的同步化放疗措施一直是中晚期食管癌治疗的热点问题。

■ 相关报道

中晚期食管癌病情进展快, 还具有高度侵袭性, 易发生转移。血管内皮生长因子在肿瘤血管生成中扮演重要角色, 对肿瘤生长与转移具有一定促进作用。同步化放疗是通过化疗药物与放疗相结合而抑制肿瘤发展的治疗方法, 然而在化疗药物方案选择上却无统一标准。

■ 创新盘点

沙利度胺与伊立替康均是较好的抗肿瘤化疗药物, 在肿瘤治疗中取得较好疗效。然而, 目前关于沙利度胺联合伊立替康同步放疗的治疗方案却尚无报道, 其对于中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子的影响尚不清楚, 本研究以此为突破口展开相关研究。

1 材料和方法

1.1 材料 收集赣州市人民医院2012-05/2014-06收治的104例中晚期食管癌患者, 采用随机数字法分为对照组($n = 52$)和观察组($n = 52$)。纳入标准: (1)经病理学与细胞学检查确诊为中晚期食管癌; (2)初治患者, 病灶可测量; (3)KPS评分 ≥ 70 分, 预计生存期 > 3 mo; (4)排除放疗禁忌症、严重心肺、肝肾功能不全、恶病质、血液系统疾病等患者; (5)所有患者对治疗方案知情同意, 自愿参与本研究。对照组男32例, 女20例, 年龄41-75岁, 平均年龄 59.1 ± 10.4 岁; 部位: 胸上段12例、胸中段25例、胸下段15例; 髓质型46例、蕈伞型2例、溃疡型4例。观察组男34例, 女18例, 年龄40-74岁, 平均年龄 59.8 ± 11.3 岁; 胸上段11例、胸中段27例、胸下段14例; 髓质型48例、蕈伞型2例、溃疡型2例。两组患者在性别、年龄、部位及疾病类型等一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。药物: 5-氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司, 国药准字H20050511); 顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20073653); 伊立替康(江苏恒瑞医药有限公司, 国药准字H20040177); 沙利度胺(常州制药厂有限公司, 国药准字H32026130)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均接受放射治疗, 具体方案: 模拟机下进行定位设野, 然后采用直线加速器6MV-X线照射, 5次/wk, 1次/d, 2 Gy/次, 疗程为7 wk。其中设定的前后野包括整个食管病变, 照射野上下界为肿瘤上下边缘超出3-5 cm, 宽度根据计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查显示的侵犯范围确定。对照组同步给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康: 5-氟尿嘧啶 $500 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$, 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ 静滴, 连续静滴5 d为1个疗程, 总共2个疗程, 于放疗的第1周及第4周应用; 伊立替康 $65 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ 于第1、8天静滴, 21 d为1个周期, 共2个周期。观察组在对照组基础上给予沙利度胺联合化疗: 沙利度胺 $100 \text{ mg}/\text{d}$ 于第1周睡前服用, 第2周时逐渐增量至 $200 \text{ mg}/\text{d}$, 睡前服用至放疗结束。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 6 wk结束后, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)对近期疗效进行评价^[3]。完全缓解(complete remission, CR): 治疗后肿

瘤病变完全消失, 维持时间 ≥ 4 wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $\geq 50\%$, 维持时间 ≥ 4 wk, 且无新发病灶出现; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $< 50\%$, 无新病灶出现; 疾病恶化(progression disease, PD): 肿瘤目标病灶最大直径总和增大 $\geq 25\%$ 或者出现新病灶。CR和PR均为治疗有效。观察治疗过程中不良反应发生情况, 并于治疗前后检测比较两组患者血清VEGF水平, 其中VEGF检测采用双抗体夹心ELISA法, 试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司。电话随访2组患者3、6和12 mo生存状况并比较。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 观察组的治疗总有效率为78.8%, 对照组的总有效率为71.2%, 两组间比较无统计学差异($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组不良反应比较 与对照组相比, 观察组I-II度黏膜炎、I-II度骨髓抑制及I-II度胃肠道反应例数显著减少($P < 0.05$), 而III-IV度黏膜炎、III-IV度骨髓抑制、III-IV度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组治疗前后VEGF水平比较 治疗前, 对照组与观察组患者VEGF水平比较差异无统计学意义($541.2 \text{ ng/L} \pm 64.3 \text{ ng/L}$ vs $538.7 \text{ ng/L} \pm 66.8 \text{ ng/L}$)($P > 0.05$)。治疗后, 对照组与观察组患者VEGF水平差异有统计学意义($461.5 \text{ ng/L} \pm 72.9 \text{ ng/L}$ vs $405.3 \text{ ng/L} \pm 76.2 \text{ ng/L}$)($P < 0.05$)。两组较治疗前均有不同程度降低(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组随访情况比较 对照组随访49例, 观察组随访51例, 两组患者3和6 mo生存率无显著统计学差异($P > 0.05$)。观察组12 mo生存率显著高于对照组患者($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

目前, 同步放化疗是中晚期食管癌的一种效果较好的综合治疗手段^[4]。然而, 在多样的化疗方案中, 疗效不一, 且多数会产生不良反应, 影响患者的治疗依从性及生活质量^[5]。因此, 探讨理

表 1 两组患者近期疗效比较 [n = 52, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	17(32.7)	20(38.5)	9(17.3)	6(11.5)	37(71.2)
观察组	22(42.3)	19(36.5)	7(13.5)	4(7.7)	41(78.8)
χ^2 值					0.82
P值					0.36

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病恶化.

表 2 两组患者不良反应比较 [n = 52, n(%)]

不良反应	对照组		观察组	
	I - II度	III-IV度	I - II度	III-IV度
黏膜炎	21(40.4)	9(17.3)	10(19.2) ^a	5(9.6)
骨髓抑制	23(44.2)	8(15.4)	12(23.1) ^a	6(11.5)
胃肠道反应	25(48.1)	5(9.6)	6(11.5) ^a	2(3.8)
白细胞减少	8(15.4)	3(5.8)	6(11.5)	2(3.8)

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 两组生存率比较 n(%)

分组	n	3 mo	6 mo	12 mo
对照组	49	47(95.9)	42(85.7)	32(65.3)
观察组	51	50(98.0)	48(94.1)	44(86.3)
χ^2 值		0.00	1.14	4.93
P值		0.97	0.29	0.03

想的辅助放疗的化疗方案是当前困扰食管癌治疗的一个难题.

5-氟尿嘧啶联合顺铂是临床上食管癌应用最广泛的化疗方案, 取得了公认的疗效. Markar等^[6]研究显示, 放疗时联合5-氟尿嘧啶、顺铂可以提高晚期食管癌的近期疗效及局部控制率, 可能会提高患者生存率. 然而, 该化疗方案剂量强度较大, 胃肠道反应、黏膜炎及骨髓抑制等不良反应显著, 本身就存在进食困难、体能状态差的食管癌患者难以耐受, 影响治疗效果. 伊立替康是一种喜树碱衍生物, 可以抑制拓扑异构酶 I 诱导单链DNA损伤, 从而抑制DNA复制, 发挥抗肿瘤作用, 且抗癌谱广, 耐受性良好^[7]. 另外, 伊立替康还是一种放疗增敏剂, 能够在一定程度上增加放疗效果^[8]. Arimoto等^[9]总结伊立替康在进展期食管癌的多项试验过程中表明, 伊立替康单药治疗或联合其他药物化疗或联合放疗对中晚期食管癌

■应用要点

沙利度胺联合伊立替康辅助同步放疗, 疗效可靠, 可以显著降低患者血管内皮生长因子水平, 在一定程度上抑制了肿瘤发展, 延长患者生存, 并且不良反应较轻, 值得临床上进一步研究.

患者均有益, 且耐受性好, 是中晚期胃癌治疗的新选择. 沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 可以通过抑制血管新生、减少肿瘤坏死因子- α 合成、DNA氧化损伤等多种途径发挥抗肿瘤作用^[10]. 而且, 沙利度胺能够早期改变肿瘤微环境, 达到放疗增敏效果^[11]. 然而, 目前关于伊立替康联合沙利度胺辅助放疗治疗中晚期食管癌的研究甚少. 本研究中, 伊立替康联合沙利度胺辅助放疗组能够取得与对照组一样高的近期有效率, 且黏膜炎、骨髓抑制及胃肠道反应等不良反应发生率显著降低, 结果表明该化疗方案可以通过不同机制共同发挥抗肿瘤、放疗增敏作用, 从而在中晚期食管癌中取得良好疗效. 此外, 本研究中还发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者 I - II度黏膜炎和 I - II度胃肠道反应等不良反应显著减少, 患者耐受性好. 这可能是因为沙利度胺对机体免疫具有重要调节作用与镇静止吐作用, 在一定程度上发挥抗炎与减少胃肠道反应.

研究^[12]表明, 食管癌的生长、转移依赖于血管生成途径. 相关数据显示^[13], 30%-60%的食管癌患者高度表达VEGF, 且与总体生存预后不良有关. 而且, 肿瘤组织内VEGF表达与放射敏感性呈负相关^[14]. 因此, 降低食管癌患者VEGF水平对治疗具有重要意义. 有研究^[15]表明伊立替康具有降低晚期结肠癌患者VEGF水

同行评价

本文观察发现在5-氟尿嘧啶+顺铂化疗基础上,沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠,可降低血清的血管内皮生长因子水平,能够显著减少不良反应,对进一步临床应用和研究有很好的借鉴作用。

平的作用。另外,于静萍等^[16]研究显示沙利度胺可以降低食管癌患者VEGF水平,利用疾病预后。目前,关于二者联合辅助放疗治疗中晚期食管癌对VEGF影响的研究甚少。本研究中,与对照组相比,伊立替康联合沙利度胺放疗辅助放疗治疗组VEGF下降更显著,这主要与二者通过抗肿瘤作用减少肿瘤负荷及显著的抗肿瘤血管生成作用有关。通过电话随访,我们发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者12 mo生存率显著提高,表明该方案可以在一定程度上延长食管癌患者生存时间。

总之,沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠,能够显著减少不良反应,降低血清VEGF的水平,患者生存率显著提高,临床上值得进一步研究。

参考文献

- 1 Veuille V, Rougier P, Seitz JF. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 947-963 [PMID: 18070697 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.005]
- 2 王纪煌, 肖纪南, 陈万泉. 中晚期食管癌同时放、化疗疗效观察. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 961-964
- 3 邓柑雀, 黄广优, 蒙以良, 黄升武. 同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效观察. *广西医学* 2012; 34: 1208-1209, 1212
- 4 王岚. 调强放疗同步化疗治疗老年中晚期食管癌的近期疗效. *中国老年学杂志* 2012; 32: 5285-5286
- 5 刘建伟. 147例食管癌手术后放疗与化疗的疗效观察. *中国肿瘤临床* 2009; 36: 859-861
- 6 Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, Lefevre JH, Turner K, Luc G, Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of

- Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol* 2015 Jul 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26195702]
- 7 汪晓洁, 寿涛, 李丽华, 缪堃, 陈庆, 陈雪丹. 洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究. *重庆医学* 2014; 43: 2294-2296
- 8 毛丽丽, 张晓东. 伊立替康在晚期食管癌治疗中的应用. *肿瘤研究与临床* 2010; 22: 290-292
- 9 Arimoto J, Hatada A, Kawago M, Nishimura O, Maebeya S, Okamura Y. Closure of esophagotracheal fistula after esophagectomy for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015 Jul 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26189183]
- 10 顾爱琴, 韩宝惠, 张雪艳, 沈洁, 戚大江, 熊丽纹, 忻宇, 宋懿懿. 沙利度胺联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机研究. *中华肿瘤杂志* 2009; 31: 298-301
- 11 Ansiaux R, Baudalet C, Jordan BF, Beghein N, Sonveaux P, De Wever J, Martinive P, Grégoire V, Feron O, Gallez B. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 743-750 [PMID: 15701864]
- 12 陆文斌, 于静萍, 倪新初, 王坚, 金建华, 邓玲慧, 邓建忠, 孙志强, 孙苏平. 食管癌患者放化疗中病理反应与血清VEGF变化的关系及其对疗效和预后的影响. *中华放射医学与防护杂志* 2013; 33: 299-302
- 13 Kimura H, Kato H, Tanaka N, Inose T, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Manda R, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 165-169 [PMID: 18383841]
- 14 Karar J, Maity A. Modulating the tumor microenvironment to increase radiation responsiveness. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1994-2001 [PMID: 19823031 DOI: 10.4161/cbt.8.21.9988]
- 15 颜芳, 孟荣荣, 陈琳, 傅强. 替吉奥胶囊联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床观察. *实用临床医药杂志* 2013; 17: 70-72, 75
- 16 于静萍, 孙志强, 倪新初, 王坚, 李毅, 胡莉钧, 李栋庆, 孙苏平. 沙利度胺联合放疗治疗食管癌的临床观察. *中华放射医学与防护杂志* 2012; 32: 369-373

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点

陈莉丽, 卜平

陈莉丽, 江苏省扬州市中医院脾胃病科 江苏省扬州市 225001

卜平, 扬州大学临床医学院 扬州大学医学院附属医院(苏北人民医院)消化内科 江苏省扬州市 225001

陈莉丽, 医师, 主要从事胃肠病学研究。

作者贡献分布: 卜平设计课题、提供实验试剂、实验场所; 陈莉丽进行临床实验、数据分析、论文写作。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学临床医学院, 扬州大学医学院附属医院(苏北人民医院)消化内科. sbbyy_ccw@163.com
电话: 0514-87373375

收稿日期: 2015-09-09

修回日期: 2015-09-24

接受日期: 2015-10-13

在线出版日期: 2015-11-08

Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types

Li-Li Chen, Ping Bu

Li-Li Chen, Department of Spleen-stomach Diseases, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Ping Bu, Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bu, Professor, Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. sbbyy_ccw@163.com

Received: 2015-09-09

Revised: 2015-09-24

Accepted: 2015-10-13

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and the changes of brain gut peptides and the relationship between the changes of brain gut peptides and TCM syndrome types.

METHODS: One hundred and seventy-eight GERD patients were included, and they were divided into five groups based on syndrome types: stagnation of the liver and stomach, Qi stagnation and phlegm blockade, phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis. Plasma levels of brain gut peptides including 5-hydroxytryptamine (5-HT), somatostatin (SS), vasoactive intestinal peptide (VIP), endothelin (ET), and motilin (MTL) were determined.

RESULTS: Of 178 patients with GERD, the incidence of stagnation of the liver and stomach was significantly higher in patients with reflux esophagitis (RE) than in those with nonerosive reflux disease (NERD) ($P < 0.05$), and the incidences of phlegm stagnation and blood stasis and Qi deficiency were significantly higher in the NERD group than in the RE group ($P < 0.05$). GERD patients had abnormal levels of multiple brain gut peptides. Plasma levels of VIP in both patients with RE and those with NERD were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Plasma VIP levels in patients were related with MTL levels and TCM syndrome types; plasma

■背景资料

随着生活条件的改善、饮食结构等的改变, 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的患病率逐渐升高。针对其发病机制的报道较多, 包括食管胃交界屏障减弱、食管壁酸清除降低及胃十二指肠功能失常等, 但更重要的是一过性食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛, 多种脑肠肽均可通过对LES产生影响而发挥其调节作用。

■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学; 吴云飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

■ 研发前沿

针对GERD流行病学调查的研究一直为热点之一, 但中医体质、中医证与GERD之间关系未能深入研究。

VIP levels were significantly higher in patients with stagnation of the liver and stomach than in those with Qi deficiency ($P < 0.05$), and in patients with Qi stagnation and blood stasis than in those with phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Plasma VIP and MTL may be involved in the occurrence and development of GERD. Stagnation of the liver and stomach is more common in GERD. Plasma VIP and MTL levels are different from traditional Chinese medicine syndrome.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Brain gut peptide; TCM syndrome; Reflux esophagitis; Nonerosive gastroesophageal reflux disease

Chen LL, Bu P. Brain gut peptide levels in gastroesophageal reflux disease patients with different TCM syndrome types. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5029-5034 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5029>

摘要

目的: 探讨胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)与脑肠肽变化的关系, 并探讨脑肠肽变化水平与中医证型之间的关系。

方法: 本研究以178例GERD患者为研究对象, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证, 同时应用酶联免疫吸附法(ELISA)随机对部分入组患者进行血浆生长抑素(somatostatin, SS)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、内皮素(endothelin, ET)、促胃动素(motilin, MTL)水平检测。

结果: 不同中医证型与内镜下表现有关: 178例GERD患者中, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高($P < 0.05$), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高($P < 0.05$)。GERD患者存在多组脑肠肽水平异常。RE组患者血浆VIP水平显著高于对

照组($P < 0.05$), NERD组VIP水平较对照组明显升高($P < 0.05$); GERD患者血浆VIP水平、MTL水平与中医分型有关: 肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆组($P < 0.05$), 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰瘀互结证患者($P < 0.05$)。

结论: 血浆VIP、MTL可能参与了GERD的发生、发展, 肝胃郁热证在GERD中医分型中发生率最高, 也更容易导致食管黏膜损伤。血浆VIP、MTL水平差异与中医证的不同有关。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 脑肠肽; 中医证; 反流性食管炎; 非糜烂性食管炎

核心提示: 本文重在探讨胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者脑肠肽变化水平与中医证型之间的关系, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 脑肠肽的水平在不同证型GERD患者之间有一定程度的差异, 也可能和GERD患者病情的反复有关。在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药, 这对于缓解本病症状及预防复发可能会取得更好的效果。

陈莉丽, 卜平. 不同证型胃食管反流患者脑肠肽特点. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5029-5034 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5029>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种消化系动力障碍性疾病, 典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗝气、咽部不适、咳嗽、哮喘等。随着生活水平、饮食结构、诊断标准、诊断方法等的变化, GERD的发病率逐年增加, 并严重影响人们的日常生活质量, 近年来逐渐成为临床医务人员关注的热点问题之一。也有研究^[1]表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生。目前GERD与脑肠肽关系研究较多, 但关于GERD的中医证型与脑肠肽关系尚未见相关报道。

■ 相关报道

有研究表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-11/2014-01在苏北人民医院就诊的178例GERD患者为研究组, 采用GERD影响量表进行问诊采集, 并根据症状、舌象及脉象进行逐一辨证并予以中医分型. 本研究参照国家技术监督局发布的《中药新药临床研究指导原则》有关证型的定义, 对病例进行逐一辨证分型, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证. (1)肝胃郁热证, 主症: 胃脘灼痛, 疼痛较剧, 泛酸, 嘈杂; 次症: 嗳气, 善长叹息, 口干、口苦, 急躁易怒, 两胁窜痛, 大便不爽, 常因情志因素而加重, 舌红苔黄、厚, 脉弦滑或数; (2)痰气交阻证, 主症: 胃脘、胸胁闷, 进食梗阻, 情志舒畅则减轻, 精神抑郁则加重, 次症: 咽痛不适, 口干咽燥, 嗳气, 呃逆, 大便干结, 舌淡, 苔薄腻, 脉弦滑; (3)痰瘀互结证, 主症: 胸闷、胸痛, 以前胸痛为主, 进食困难; 次症: 咽痛不适, 咳痰, 痰少, 嗳气, 反酸, 喜太息, 舌紫暗或有瘀点, 脉弦涩或结; (4)中虚气逆证, 主症: 呃逆、恶心; 次症: 胃脘胀满, 进食后加重, 呕吐, 大便溏薄, 神疲, 肢体倦怠, 口苦、口干, 嗳气反酸, 舌淡胖, 有齿痕, 脉濡滑; (5)气滞血瘀证, 主症: 胸痛, 以刺痛为主, 固定不移, 呕吐, 可见血丝; 次症: 嗳气, 呃逆, 吞酸, 面色黧黑, 皮肤毛糙, 红丝赤缕, 瘦削, 舌干红或有瘀点, 苔少, 脉弦涩或结代. 入组的GERD患者皆行胃镜检查, 根据内镜下表现, 分为NERD组、RE组.

1.2 方法 采用随机数字表法抽取接受问卷调查的GERD患者72例, 其中反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者38例、非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者34例、健康体检者24例, 应用酶联免疫吸附法(ELISA)进行血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、促胃动素(motilin, MTL)、内皮素(endothelin, ET)检测. 外周血标本均经知情同意后取得.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件对资料进行统计分析, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料则采用 χ^2 检验, 3组之间采用单因素方差分析,

计量资料之间的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GERD证型分布 178例GERD患者中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 痰气交阻证45例, 占25.28%, 气滞血瘀证29例, 占16.29%, 中虚气逆证13例, 占7.30%, 痰瘀互结证4例, 占2.25%, RE及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高($P < 0.05$), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高($P < 0.05$) (表1).

2.2 GERD相关症状分析 GERD相关症状主要有: 烧心124例(69.66%), 反酸117例(65.73%), 反食25例(14.04%), 胸骨后疼痛48例(26.96%), 症状积分最低为12分, 最高为40分. 在症状积分上, 反酸+烧心症状得分明显高于反食+胸痛的得分(13.5分 \pm 3.6分 vs 7.5分 \pm 2.9分, $P < 0.05$). 而严重程度评分显著低于频率评分(6.5分 \pm 1.8分 vs 10.7分 \pm 2.5分)($P < 0.05$).

2.3 血浆脑-肠肽水平变化及与不同中医证型相关性 RE组、NERD组患者血浆VIP水平显著高于对照组($P < 0.05$)(表2). 72例GERD患者中, 肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆证组($P < 0.05$), 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰瘀互结证, 各比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

GERD是指由于胃十二指肠内容物反流入食管, 而引起的临床症状, 严重者可波及咽部和食管邻近组织, 主要临床表现有反酸、烧心、胸骨后疼痛、反食等^[2], 本研究中胃食管反流症状评分, 以烧心、反酸更为常见, 反酸+烧心症状得分明显高于反食+胸痛的得分($P < 0.05$), 近年来随着生活水平的提高, GERD发病率日益增多, 针对其发病机制的报道较多, 包括食管胃交界屏障减弱、食管壁酸清除降低及胃十二指肠功能失常等, 但更重要的是一过性食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)松弛.

GERD的不同的中医证型在胃镜下表现不同, 可用中医学的病因病机诠释: 热为阳邪, 其性炎上, 可致食管黏膜充血、糜烂; 湿性黏

创新亮点

本文通过对GERD患者进行中医证型分型, 并进行脑肠肽的测定, 探讨脑肠肽在GERD不同中医证型、西医分组中的水平及意义.

应用要点

临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药会取得更好的效果。

表 1 GERD患者证型分布 n(%)

分组	n	肝胃郁热证	痰气交阻证	气滞血瘀证	中虚气逆证	痰瘀互结证
RE组	85(47.75)	50(58.82) ^a	20(23.53)	11(12.94)	3(3.53) ^a	1(1.18) ^a
NERD组	93(52.25)	37(39.78)	25(26.88)	18(19.35)	10(10.75)	3(3.23)
总计	178(100.00)	87(48.88)	45(25.28)	29(16.29)	13(7.30)	4(2.25)

^aP<0.05 vs NERD组. GERD: 胃食管反流病.

表 2 GERD患者血浆脑肠肽含量比较 (mean ± SD)

分组	n	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
RE组	38	1243.00 ± 915.38	204.19 ± 166.49	33.15 ± 25.82	871.59 ± 304.89 ^a	212.69 ± 157.23	212.69 ± 157.23
		1399.40 ± 152.86	199.72 ± 198.93	27.50 ± 35.14	693.71 ± 261.38 ^a	311.19 ± 417.41	311.19 ± 417.41
NERD组	34	1572.60 ± 153.51	265.83 ± 214.51	27.14 ± 20.30	575.63 ± 208.75	396.76 ± 430.31	396.76 ± 430.31

^aP<0.05 vs 对照组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 促胃动素; ET: 内皮素.

表 3 GERD患者不同中医证型血浆脑肠肽含量比较 (mean ± SD)

分组	n	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
肝胃郁热	32	1254.33 ± 1023.03	275.81 ± 243.97	31.48 ± 29.81	1013.2 ± 518.16 ^a	1112.5 ± 842.18	214.99 ± 163.02
		1552.44 ± 1019.20	181.62 ± 129.14	33.80 ± 24.23	679.47 ± 283.02	520.10 ± 143.31 ^c	359.87 ± 269.21
痰气郁阻	20	1529.81 ± 722.20	161.29 ± 122.50	25.73 ± 15.62	630.73 ± 231.24	1521.3 ± 933.00	346.61 ± 267.49
		839.94 ± 190.44	155.99 ± 69.49	21.76 ± 6.38	381.54 ± 149.65	511.00 ± 110.54 ^c	144.61 ± 32.60
中虚气逆	6	980.13 ± 129.12	145.57 ± 77.67	25.21 ± 6.32	506.29 ± 137.17	498.76 ± 110.60 ^c	161.53 ± 18.17

^aP<0.05 vs 中虚气逆组; ^cP<0.05 vs 气滞血瘀组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 促胃动素; ET: 内皮素.

滞, 与热邪交结, 缠绵难愈, 故充血糜烂甚重; 寒为阴邪, 易伤阳气, 阳气不舒, 郁而化热, 故也可致食管黏膜充血、糜烂, 但程度常不及湿热之邪. 肝主疏泄, 胆主盛泄精汁, 肝胆疏泄相关, 肝主升, 胆主降, 肝疏泄失常而致胆汁上逆, 故肝胃郁热证常见胆汁逆流. 脾胃虚弱, 气虚不摄, 致贲门松弛, 甚则形成裂孔疝. 痰瘀阻滞脉络, 气血不调, 致食管黏膜受损难于修复, 充血、糜烂程度严重, 甚则形成溃疡^[3,4]. 在本研究中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 明显多于

其他证型, 提示本病与肝密切相关. 中医理论认为, 肝主疏泄, 喜条达, 恶抑郁, 调畅气机; 情志不遂, 肝失疏泄, 肝气郁结, 气郁气滞, 郁久化热, 导致肝胃不和, 气滞化火. RE及NERD组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高. 肝胃郁热, 肝火上炎, 可导致食管黏膜灼伤, 从而容易导致RE的发生. 而NERD组患者容易病情迁延, 久病必虚, 容易衍生有中虚气逆、痰瘀互结等症.

胃肠道受中枢神经(central nervous system, CNS)、肠神经(enteric nervous system, ENS)、自主神经三层神经系统支配, 联系三层神经系统的神经-内分泌网络被称为脑-肠轴^[5], 机体通过脑肠轴能够进行胃肠功能的双向调节: 目前已发现20多种神经递质存在于CNS中, 而脑肠肽是其中最主要的神经递质。大量研究表明VIP、5-HT、SS、ET、MTL、CCK等多种脑肠肽均可通过对胃肠生理、内分泌和免疫功能的影响而发挥其调节作用。根据脑肠肽对LES的作用, 分为提高LESP压力的脑肠肽, 如MTL、P物质、胃泌素等; 降低LESP的脑肠肽如VIP、胰高血糖素、CCK、SS等。当提高LESP的作用小于降低LESP的作用时, 食管下段括约肌松弛, 易导致反流症状的出现, 从而导致GERD的产生。

VIP主要存在于中枢神经和肠神经系统中, 是从小肠黏膜中提取的一种多肽, 由28个氨基酸残基组成^[6,7], 在本研究中RE患者血浆VIP水平显著高于对照组, NERD组VIP水平也明显高于对照组, 考虑随着VIP在血浆中的浓度升高, LEPS降低, 从而导致了RE的发生。在本研究中肝胃郁热证患者血浆VIP水平显著高于中虚气逆组, 考虑血浆VIP可能一定程度上参与了GERD肝胃郁热证的发生和发展。

CCK作为一种胃肠道多肽激素, 能够起到收缩胆囊的作用^[8], 其广泛存在于神经系统及胃肠道系统, 能够松弛Oddi括约肌及食管下段括约肌, 减缓胃排空。其CCK通过与CCK-A受体结合, 促进胃酸分泌、抑制胃排空、增加一过性食管下段括约肌松弛频率和降低餐后食管下段括约肌压力, 从而导致反流性食管炎的发生, 但和不同的CCK受体结合, 对胃酸分泌及食管下段括约肌压力的改变亦不同^[9]。在本研究中, RE组、NERD组血浆CCK水平低于对照组, 也证明了CCK参与了GERD的发生, 但在不同的中医证型中无明显差别, 提示血浆CCK水平与中医辨证结果无明显相关性, 尚需进一步扩大样本量进一步研究。

SS是一种多肽类激素, 主要分布于中枢神经系统及胃肠道, 由D细胞分泌, 具有抑制多种胃肠激素的释放, 抑制胃酸、胆汁、胰液和肠液的分泌, 并抑制胃肠道蠕动、胆囊收缩等运动功能^[10]。在本研究中, RE组、NERD组血浆SS水平较对照组升高, 和国内外

学者研究基本相似, 但在中医证型中无明显差异。

MTL是由22个氨基酸组成的直链多肽, 是启动胃肠收缩活动的脑肠肽, 能够兴奋胃肠道自主运动和平滑肌肌电活动, 进一步提高胃肠道收缩力和张力, 促进胃肠运动和胃排空^[11-13]。有实验^[14]表明, MTL可引起动物食管下段, 括约肌的紧张性收缩, 从而提高食管下段括约肌压力, 在本研究中RE组血浆MTL水平均较对照组明显下降, 也提示血浆MTL水平能够提高LESP, 而在不同的中医分型中, 气滞血瘀证患者血浆MTL水平显著高于痰气郁阻证、中虚气逆证、痰淤互结证, 可能说明气滞血瘀证患者相对其他中医证型的患者症状更容易恢复。

5-HT是CNS中重要的神经递质之一, 能够作为脑肠肽参与调节胃肠道活动, 与胃肠道动力密切相关, 在GERD的发病机制中发挥重要作用, 食管平滑肌的反应主要通过受体通路和非受体通路介导, 其中受体通路包括碳酸酐碱和5-HT受体通路^[15], 5-HT受体通路异常可以导致食管的松弛反应下降。本研究中, RE组、NERD组血浆5-HT水平均较对照组明显下降, 考虑外周5-HT水平下降与GERD可能密切相关; 不同中医证型患者血浆5-HT水平之间差异无统计学意义, 表明患者血浆5-HT水平高低与中医证型之间无显著相关性。

ET是一种生物活性短肽, 作为潜在的神经递质, 有强烈的收缩血管作用, 其广泛的分布在消化系黏膜组织中, 通过与受体的结合, 而调节平滑肌的舒缩^[16], 有研究表明在食管炎症组织中, ET的表达明显升高。本研究显示, RE组、NERD组血浆ET水平低于对照组, 提示ET可能参与了食管炎症的发生, 但在不同的中医证型中ET并无明显差别, 提示ET可能并未参与GERD中医证型的发生。

总之, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 脑肠肽的水平在不同证型GERD患者之间有一定程度的差异, 也可能和GERD患者病情的反复有关。临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 注重区分中医证型, 用药有所侧重, 在运用西药缓解症状的同时, 根据中医证型进行针对性的用药, 这对于缓解本病症状及预防复发可能会取得更好的效果。

■名词解释

GERD: 是指胃内容物(包括十二指肠液)反流入食管产生症状或并发症。典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗳气、咽部不适、咳嗽、哮喘等。

■ 同行评价

本文有较好的学术价值, 值得进一步深入研究.

4 参考文献

- 姜若兰. 胃肠激素与胃肠运动. 中华消化杂志 1996; 16: 353
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- 张赞中. 反流性食管炎的中医研究进展. 中医药信息 2014; 21: 16-17
- 高洋华, 李春婷. 反流性食管炎的中医病机及辨治探讨. 吉林中医药 2004; 24: 15-16
- Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149]
- Bodanszky M, Klausner YS, Lin CY, Mutt V, Said SI. Synthesis of the vasoactive intestinal peptide (VIP). *J Am Chem Soc* 1974; 96: 4973-4978 [PMID: 4854585]
- Dick JM, Van Molle W, Brouckaert P, Lefebvre RA. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide synthase-deficient mice. *J Physiol* 2002; 538: 133-143 [PMID: 11773322]
- IVY AC, JANECEK HM. Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta Physiol Scand* 1959; 45: 220-230 [PMID: 14406160]
- Hirsch DP, Mathus-Vliegen EM, Holloway RH, Fakhry N, D'Amato M, Boeckxstaens GE. Role of CCK(A) receptors in postprandial lower esophageal sphincter function in morbidly obese subjects. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2531-2537 [PMID: 12452391]
- Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 578-582 [PMID: 25211241 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000125]
- 许树长, 陈锡美, 胡运彪, 戈之铮. 反流性食管炎患者血GAS、MTL、VIP、SS含量变化及其意义. 上海铁道大学学报: 医学辑 1999; 20: 12-14
- Barrioz T, Borderie C, Strock P, Ingrand P, Fort E, Silvain C, Beauchant M. Effects of octreotide on lower esophageal sphincter in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1566-1571 [PMID: 9690396]
- Xu L, Gao S, Guo F, Sun X. Effect of motilin on gastric distension sensitive neurons in arcuate nucleus and gastric motility in rat. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 265-270, e120-1 [PMID: 21303429]
- 冯爱华, 王沁, 郭艳梅, 陈锐. 精神心理因素对非糜烂性反流病的作用探讨. 临床内科杂志 2007; 24: 186-188
- Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL, Distad M, Ou Y, Strege PR, Szurszewski JH, Farrugia G. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT2B receptors. *Gastroenterology* 2007; 133: 897-906 [PMID: 17854596]
- Kuwahara K, Kitsukawa Y, Suzuki Y, Saito Y. Effects of several endothelin receptor antagonists on gastrointestinal transit of guinea pigs. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 960-966 [PMID: 10795761]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用

刘超, 邓智勇, 黄照略

刘超, 邓智勇, 云南省肿瘤医院核医学科 云南省昆明市 650118

黄照略, 中国人民解放军成都军区昆明解放军总院急诊科 云南省昆明市 650118

刘超, 主要从事医学影像与核医学的研究。

作者贡献分布: 本文主要由刘超、邓智勇及黄照略共同写作完成。

通讯作者: 刘超, 住院医师, 650118, 云南省昆明市西山区昆州路519号, 云南省肿瘤医院核医学科. lcchaochaoliu@163.com
电话: 0871-68185656

收稿日期: 2015-03-05

修回日期: 2015-03-29

接受日期: 2015-04-08

在线出版日期: 2015-11-08

Value of multi-slice spiral CT perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Zhao-Lve Huang

Chao Liu, Zhi-Yong Deng, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Zhao-Lve Huang, Department of Emergency Medicine, Kunming General Hospital of Chengdu Military Region of PLA, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Correspondence to: Chao Liu, Resident Physician, Department of Nuclear Medicine, Yunnan Cancer Hospital, 519 Kunzhou Road, Xishan District, Kunming 650118, Yunnan Province, China. lcchaochaoliu@163.com

Received: 2015-03-05

Revised: 2015-03-29

Accepted: 2015-04-08

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the value of multi-slice spiral computed tomography (MSCT) perigastric angioraphy in minimally invasive treatment of gastric cancer.

METHODS: Eighty patients with gastric cancer who underwent MSCT perigastric angioraphy were included. The display of arteries directly providing blood supply to the stomach was assessed. The display and confluence of the left gastric vein (LGV) as well as tumor blood supply were assessed by maximum intensity projection (MIP)-Thin reconstruction.

RESULTS: MSCT perigastric angioraphy could clearly display the source and variation of main blood supply arteries. Of the 80 patients, LGV was displayed in 78 (97.50%) cases, LGV infused into the portal vein in 36 (45.00%), into the splenic vein in 26 (32.50%), and into the junction of portal vein trunk and splenic vein in 16 (20.00%). MIP-Thin reconstruction could clearly display tumor blood supply.

CONCLUSION: MSCT perigastric angioraphy has high value in minimally invasive treatment of gastric cancer, because it can clearly display the source and variation of main blood supply arteries as well as the confluence of LGV.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Multi-slice spiral computed tomography; Perigastric angioraphy; Gastric cancer; Minimally invasive therapy

Liu C, Deng ZY, Huang ZL. Value of multi-slice spiral

背景资料

造成胃癌的原因有多种, 包括患者的年龄、性别、吸烟、遗传等。早期诊断对于提高治疗效果具有重要意义。临床治疗胃癌可采取手术治疗、放化疗治疗以及生物治疗等, 其中, 手术治疗时主要治疗方式。根据患者所处的胃癌不同时期需要选择适当的治疗方法。

同行评议者

徐建明, 主任医师, 军事医学科学院附属医院(解放军307医院)

■ 研发前沿

临床对于早期胃癌未出现淋巴结转移的患者, 可以进行内镜治疗或手术治疗, 但均有一定的弊端。

CT perigastric angiography in minimally invasive treatment of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5035-5038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5035.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5035>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5035>

摘要

目的: 探讨多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用价值。

方法: 选取2012-02/2015-02云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院收治的胃癌患者80例作为研究对象。做好扫描前准备工作, 进行多层螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)胃周血管成像。观察患者胃直接供血动脉显示情况、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况。

结果: MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况。80例患者中, LGV显示78例(97.50%), 汇入门静脉36例(45.00%), 汇入脾静脉26例(32.50%), 汇入门脾角16例(20.00%)。MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况。

结论: 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用较高, 能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 多层螺旋计算机断层扫描; 胃周血管成像; 胃癌; 微创治疗

核心提示: 本文研究结果显示, 多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography)胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况。最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况。

刘超, 邓智勇, 黄照略. 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5035-5038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5035.asp>

0 引言

胃癌对人类的健康有着严重威胁, 采取有效的措施改善患者生存质量、提高生存率具有重要意义^[1]。我国是胃癌死亡大国, 是恶性肿瘤死亡的主要原因。造成胃癌的原因有多种, 包括患者的年龄、性别、吸烟、遗传等^[2-4]。早期诊断对于提高治疗效果具有重要意义。临床治疗胃癌可采取手术治疗、放化疗治疗以及生物治疗等, 其中, 手术治疗时主要治疗方式。根据患者所处的胃癌不同时期需要选择适当的治疗方法。研究多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)胃血管成像在胃癌胃肠治疗中的作用对于提高治疗效果具有重要意义。现将云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院在该方面的研究报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2015-02云南省肿瘤医院和中国人民解放军成都军区昆明解放军总院收治的胃癌患者80例作为研究对象。其中, 男性60例, 女性20例, 患者年龄为41-74岁, 平均年龄为59.33岁±7.89岁。胃贲门部36例、胃窦部32例、胃小弯8例、胃大弯4例。

1.2 方法

1.2.1 MSCT扫描: 扫描前准备: 进行对比剂过敏试验, 确定患者对比剂是否过敏; 扫描前1 wk禁止上消化道造影检查; 检查前1 d禁食10 h; 对患者进行吸气屏气锻炼, 以利于检查。扫描仪器及模式: 扫描仪器为SIEMENS Somatom Definition双源计算机断层扫描(computed tomography, CT), 扫描模式为连续容积扫描。MSCT胃周血管成像: 设置参数, 对患者胃直接供血动脉显示情况、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况进行观察。

1.2.2 观察指标: 观察患者胃直接供血动脉显示情况、MIP Thin重建观察LGV显示及汇入情况、MIP Thin重建观察肿瘤血供情况。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 治疗前后及组间比较用t检验, 计数资料以构成比

■ 相关报道

术前血管成像对于手术治疗指导作用较大。找到新生血管的起源, 是介入治疗成功的关键。多层螺旋计算机断层扫描(multi-slice spiral computed tomography, MSCT)能够了解胃癌患者的肿瘤血供情况, 快速进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查。

表 1 患者胃直接供血动脉显示情况 (*n*)

项目	LGA	RGA	LGEA	RGEA	SGA	PGA
VR	80	44	22	80	6	8
MIP	80	58	46	80	14	20
MIP Thin	80	74	62	80	20	32

LGA: 胃左动脉; RGA: 胃右动脉; LGEA: 胃网膜左动脉; RGEA: 胃网膜右动脉; SGA: 胃短动脉; PGA: 胃后动脉。

表 2 MIP Thin重建观察肿瘤血供情况

肿瘤部位	<i>n</i>	百分率(%)	主要供血动脉
胃贲门部	36	45.00	LGA
胃窦部	32	40.00	RGA/RGEA
胃小弯	8	10.00	LGA
胃大弯	4	5.00	LGEA

LGA: 胃左动脉; LGEA: 胃网膜左动脉; RGEA: 胃网膜右动脉。

表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃直接供血动脉显示情况 MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, 其中LGA和RGEA为主要供血动脉, 其次为RGA和LGEA, VR、MIP、MIP Thin能够直观显示胃直接供血动脉情况(表1)。

2.2 MIP Thin重建观察LGV显示及汇入情况 80例患者中, LGV显示78例(97.50%), 汇入门静脉36例(45.00%), 汇入脾静脉26例(32.50%), 汇入门脾角16例(20.00%)。MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。

2.3 MIP Thin重建观察肿瘤血供情况 MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况, 本组胃贲门部肿瘤主要由LGA供血, 胃窦部肿瘤主要由RGA和RGEA供血, 胃小弯主要由LGA供血, 胃大弯主要由LGEA供血(表2)。

3 讨论

胃癌在治疗时, 可根据其胃癌病理学和胃癌分期情况, 结合患者的个体情况, 选择适当的治疗方法。采取合理的治疗措施, 能够控制肿瘤情况, 甚至根治肿瘤, 提高患者的生存质量^[5-7]。临床对于早期胃癌未出现淋巴结转移的患者, 可以进行内镜治疗或手术治疗。但均有一定的弊端。腹腔镜下胃癌根治术作为一种胃肠治疗方

式, 在治疗胃癌方面有效较好的应用效果^[8-10]。该方法治疗创口小, 术后并发症较少, 但手术难度较高, 对操作医师的要求较高。随着医学技术的发展, 多层螺旋CT血管成像, 使得手术治疗时更加安全。对于进展期胃癌患者, 多选择手术治疗。

随着介入治疗技术的发展, 胃癌治疗有了新的治疗方法。胃周血管在胃癌微创治疗中, 有着重要的意义^[11-13]。CT血管成像是一种无创的快速的检查方法, 三维重建技术的发展, 胃周血管解剖结构有了更好的展示。影响胃周血管成像的因素有多种, 其中, 对比剂类型、浓度等是主要的因素。准直宽度也是一种重要的因素。腹部血管大多沿身体长轴走行, 准直越小, 空间分辨力越高。提高图像质量可以通过减少准直宽度来实现。

MSCT在腹腔镜胃癌根治术中的应用主要是早期胃癌的治疗方面, 术前进行胃周血管CT成像, 可以对患者胃癌主要血管汇入、走向等有所了解, 利于手术的顺利实施^[14-16]。术前血管成像对于手术治疗指导作用较大。找到新生血管的起源, 是介入治疗成功的关键。MSCT能够了解胃癌患者的肿瘤血供情况, 快速进行CT检查。本研究结果显示, MSCT胃周血管成像能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况。MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况。

总之, 多层螺旋CT胃周血管成像在胃癌微创治疗中的应用较高, 能够清晰显示胃主要供血动脉来源、变异等情况, MIP Thin重建能够清晰显示胃左静脉汇入点。MIP Thin重建能够清晰显示肿瘤供血情况。

4 参考文献

- 马来阳, 孙鹏飞. 双能量CT在胃癌影像评价中的临床研究进展. 国际医学放射学杂志 2015; 38: 43-45, 49
- 王治民, 徐香玖, 铁萍, 龙晓宙, 谢宗源, 张庆, 张恒. 128层螺旋CT对胃癌血供和血流动力学的评价及意义. 临床放射学杂志 2014; 33: 395-398
- 王勇, 成瑶, 张晓勇. 螺旋CT血管成像和灌注成像技术对胃癌血供和血流动力学评价. 标记免疫分析与临床 2014; 21: 589-592
- 原宁, 王淑清. MSCT胃癌供血血管成像技术的研究进展. 长治医学院学报 2012; 26: 390-393
- 田士峰, 刘爱连. 多层螺旋CT血管成像在结肠癌腹腔镜手术的应用价值. 医学综述 2013; 19: 3779-3781
- 梅晓燕, 龚波, 陆成栋, 郑建刚, 武洪林, 周慧, 严凯, 刘卓. 多层螺旋CT血管成像在脾动脉瘤诊断中的应用. 医学影像学杂志 2013; 23: 1967-1969

应用要点

研究MSCT胃血管成像在胃癌胃肠治疗中的作用对于提高治疗效果具有重要意义。

■同行评价

本文对多层螺旋CT用于胃癌胃周血管成像的可行性进行了分析, 有一定的意义。

- 7 梁萍, 方华盛, 陈更瑞. 多层螺旋CT门静脉成像对门静脉高压症的诊断及分类价值. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 47-49, 57
- 8 刘乔. 16层螺旋CT血管成像在脑动脉瘤夹闭术前诊断及术后动脉瘤残留和载瘤动脉通畅评价中的应用价值. 中国实用神经疾病杂志 2014; 17: 41-42
- 9 明韦迪, 李晓光, 薛华丹, 金征宇. 多层螺旋CT血管成像对内脏动脉瘤的诊断价值. 中国医学科学院学报 2014; 36: 296-299
- 10 唐勇, 曹林德, 林薇. 多层螺旋CT血管成像对右膈下动脉的研究. 医学影像学杂志 2014; 24: 1253-1255
- 11 尹学青, 胡红杰. 多层螺旋CT血管成像在主动脉夹层诊断中的应用及研究进展. 国际医学放射学杂志 2014; 37: 332-336
- 12 林家威, 黄顺荣, 吴东波, 徐胜, 钟晓刚, 周小燕. 64排螺旋CT三期增强扫描在胃癌淋巴结清扫术前评估中的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 596-600
- 13 郭旺明, 刘继峰. 多层螺旋CT血管成像在腹主动脉瘤诊断中的应用价值. 医学综述 2015; 21: 176-178
- 14 官彬, 游兴攀. 多层螺旋CT胰周血管成像对胰腺癌可切除性评估的应用. 中国医药导报 2015; 12: 94-97
- 15 孔凡磊, 郭一清. 多层螺旋CT血管成像在腹部肿瘤临床诊断中的应用. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 59-60, 69
- 16 仲海, 严超, 燕敏, 朱正纲. 胃癌术前分期的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 48-56

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

●消息●

《世界华人消化杂志》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)

慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖, 南方医科大学珠江医院感染疾病科 广东省广州市 510282

尹雪如, 在读硕士, 主要从事乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗的研究。

广东省科技计划基金资助项目, No. 2013B021800155

作者贡献分布: 此课题由钟晓祝与尹雪如设计; 研究过程由钟晓祝、尹雪如、廖慧华、何建军及陈春晖操作完成; 数据分析由钟晓祝与尹雪如完成; 本论文写作由钟晓祝、尹雪如及廖慧华完成。

通讯作者: 钟晓祝, 副教授, 510282, 广东省广州市工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院感染疾病科。
569418126@qq.com
电话: 020-61643599

收稿日期: 2015-09-02
修回日期: 2015-10-15
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen

Xue-Ru Yin, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Jian-Jun He, Chun-Hui Chen, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Science & Technology Foundation of Guangdong Province, No. 2013B021800155

Correspondence to: Xiao-Zhu Zhong, Associate

Professor, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Gongye Middle Avenue, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. 569418126@qq.com

Received: 2015-09-02
Revised: 2015-10-15
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To investigate the factors influencing virological response to nucleoside analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients.

METHODS: Two hundred and twelve previously untreated patients with chronic hepatitis B who received nucleos(t)ide analogue monotherapy were enrolled in this study. According to HBV DNA load after 24 wk of treatment, the patients were divided into three groups: patients with complete virological response, those with partial virologic response, and those with primary treatment failure. Logistic regression method was used to analyze the relationship between baseline indicators and virological response.

RESULTS: The choice of nucleos(t)ide analogue ($P = 0.008$) and sex ($P = 0.023$) were factors affecting primary treatment failure; ADV was associated a higher rate of primary treatment failure than other three antiviral drugs, and male gender was also associated a higher rate of primary treatment failure. HBeAg status ($P = 0.028$)

■背景资料

核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点已广泛应用于治疗慢性乙型病毒性肝炎, 但在应用过程中可能出现应答不佳及耐药等情况, 因而疗效各异。

■同行评议者

阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学科

■ 研究前沿

早期病毒学应答是优化治疗方案的核心, 为使患者取得更好疗效及早调整治疗方案, 研究新预测指标是当前热点。

and AST/ALT ratio ($P = 0.018$) were factors affecting partial virological response. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio were associated with a higher rate of partial virological response.

CONCLUSION: The choice of ADV and male gender are associated with a higher rate of primary treatment failure. HBeAg positivity and higher AST/ALT ratio are associated with a higher rate of partial virological response.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nucleos(t)ide analog; Chronic hepatitis B; Virological response; Logistic regression analysis

Yin XR, Zhong XZ, Liao HH, He JJ, Chen CH. Logistic regression analysis of factors influencing virological response to nucleos(t)ide analog therapy in previously untreated chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5039-5044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039>

摘要

目的: 分析影响慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答的相关因素。

方法: 南方医科大学珠江医院单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例, 根据治疗24 wk时乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量下降情况, 分为完全病毒学应答组、不完全病毒学应答组和原发性治疗失败组。应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系。

结果: 核苷(酸)类似物品种的选择($P = 0.008$)和性别($P = 0.023$)分别是治疗24 wk时抗病毒原发治疗失败的相关因素; 发生原发性治疗失败的比率, 阿德福韦酯较其他三种抗病毒药物高, 男性较女性高。乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性/阳性($P = 0.028$)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)/谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)值($P = 0.018$)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素; 发生不完全病毒学应答的比率, HBeAg阳性较阴性高, 高AST/ALT值较低AST/ALT值的患者高。

结论: 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率较高。HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率较高。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 核苷(酸)类似物; 慢性乙型病毒性肝炎; 病毒学应答; Logistic回归分析

核心提示: 本文应用二分类Logistic回归法分析发现核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发治疗失败的相关因素, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)阴性/阳性和谷草转氨酶(aspartate transaminase)/谷丙转氨酶(alanine transaminase)值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据。

尹雪如, 钟晓祝, 廖慧华, 何建军, 陈春晖. 慢性乙型病毒性肝炎初治患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗应答相关因素Logistic回归分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5039-5044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5039.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5039>

0 引言

核苷(酸)类似物因其抑制病毒复制活性强, 能快速改善病情且具有应用方便, 不良反应以及禁忌症少等优点, 是目前临床上治疗慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)应用最广泛的抗病毒药物^[1]。国内上市的有拉米夫定, 阿德福韦酯, 替比夫定, 恩替卡韦和替诺福韦。但在应用核苷(酸)类似物治疗过程中可能出现应答不佳及耐药等情况^[2,3]。《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》给出了抗病毒治疗的一般适应证, 但在临床应用过程中依然面临着疗效的差异^[4,5]。本文旨在探究影响抗病毒治疗效果的相关因素, 为早期预测疗效优化治疗方案提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析南方医科大学珠江医院2013-01/2014-12单用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的CHB初治患者, 共212例。诊断及用药指征均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》要求^[4]。纳入观察的患者需满足以下条件: 初治且无联合应用抗病毒药及依从性好无间断停药情况; 排除合并其他病毒性肝

炎、药物性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性, 原发性肝癌, 合并失代偿性心肺疾病、原发性肾脏疾病、糖尿病等系统性疾病以及抗病毒经治患者; 有24 wk以上的门诊随访并记录完整的相关实验室检测资料. 治疗措施和随访在患者签署知情同意后.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 在医生指导下, 根据病情及经济情况, 患者选择采用单种核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗, 即恩替卡韦(Entecavir, ETV)0.5 mg/d, 替比夫定(Telbivudine, LdT)600 mg/d, 阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)10 mg/d, 拉米夫定(Lamivudine, LAM)100 mg/d任一种(因替诺福韦上市较晚病例数少故未纳入研究).

1.2.2 观察项目: 观察患者各项基线指标, 包括: 年龄、性别、抗病毒药物品种的选择、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA载量、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、AST/ALT值、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变等以及在治疗过程中上述相关检测指标的动态变化.

1.2.3 分组: 根据治疗24 wk时患者HBV DNA载量较基线时的变化情况, 分为发生病毒学应答组(HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL)和原发性治疗失败组(HBV DNA下降 $< 2 \log_{10}$ IU/mL). 病毒学应答组又分为完全病毒学应答组(HBV DNA检测不到)和不完全病毒学应答组(HBV DNA下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL但仍可检测出).

统计学处理 调查资料经核对后使用Excel软件录入数据, 采用SPSS19.0软件进行统计分析. 对HBV DNA载量进行对数换算后纳入分析. 符合正态分布资料的平均值以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 年龄、HBV DNA载量、ALT、AST、TBil、AST/ALT值为连续变量, 性别、抗病毒药物品种的选择、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否发生改变为分类变量. 应用二分类Logistic回归分析上述观察项目与病毒学应答的关系. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 共纳入212例患者, 其中83例患

者采用ETV治疗, 30例患者采用ADV治疗, 56例患者采用LAM治疗, 43例患者采用LdT治疗. 其中男性173例, 女性39例. HBeAg阳性患者151例, 发生肝脾影像学改变的患者29例. 基线情况详如表1.

2.2 病毒学应答组和原发性治疗失败组Logistic回归分析结果 以是否发生病毒学应答为因变量(0 = 病毒学应答, 1 = 原发性治疗失败), 核苷(酸)类似物品种的选择(0 = ETV, 1 = LdT, 2 = LAM, 3 = ADV)($P = 0.008$)和性别(0 = 男性, 1 = 女性)($P = 0.023$)分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素; 其中, ADV发生抗病毒原发性治疗失败的危险性均高于ETV($B = 1.785$, $OR = 5.960$), LdT($B = 1.785$, $OR = 5.960$), LAM($B = 1.785$, $OR = 5.960$); 男性发生抗病毒原发性治疗失败的危险性高于女性($B = -1.405$, $OR = 0.245$). 年龄、ALT、AST、TBil、AST/ALT值、HBV DNA载量、HBeAg阴性/阳性、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型, 但其对是否发生病毒学应答的影响不显著($P > 0.05$)(表2).

2.3 完全病毒学应答组和不完全病毒学应答组Logistic回归分析结果 以是否发生完全病毒学应答为因变量(0 = 不完全病毒学应答, 1 = 完全病毒学应答), HBeAg阴性/阳性(0 = 阴性, 1 = 阳性)($P = 0.028$)和AST/ALT值($P = 0.018$)是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素; 其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于HBeAg阴性的患者($B = 1.258$, $OR = 3.519$). AST/ALT值高的患者发生不完全病毒学应答的危险性高于AST/ALT值低的患者($B = 1.372$, $OR = 3.943$). 年龄、性别、ALT、AST、TBil、HBV DNA载量、抗病毒药物品种的选择、肝脾影像学检查是否有改变虽然进入模型, 但其对病毒学应答的程度影响不显著($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

在临床治疗中, 根据治疗24 wk时HBV DNA下降幅度, CHB初治患者的抗病毒治疗可以出现完全病毒学应答、部分病毒学应答以及原发性治疗失败3种结局^[4,6-8], 不同的结局会影响下一步抗病毒治疗方案的决策. 抗病毒治疗结局受多种因素影响, 主要包括: 病毒因素、宿主因素以及药物因素^[9,10].

■ 相关报道

雌激素可增强体液免疫, 孕激素则促进细胞免疫向体液免疫转化, 因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应; 谷草转氨酶/谷丙转氨酶值被认为是辅助判断慢性乙型病毒性肝炎的严重程度以及病程的指标之一.

同行评价

本文临床资料齐全, 应用二分类Logistic回归法分析基线指标与病毒学应答的关系, 对乙型肝炎病毒感染者选择药物治疗具有参考价值.

表 1 3组患者一般资料情况

项目	完全病毒学应答组(n = 25)	不完全病毒学应答组(n = 140)	原发性治疗失败组(n = 47)
抗病毒药物			
ETV	14	55	14
ADV	2	15	13
LAM	3	39	14
LdT	6	31	7
性别(男/女)	20/5	110/30	43/4
HBeAg(+/-)	12/13	102/38	37/10
肝脾影像学改变	3	18	8
年龄(岁)	37.60 ± 12.91	35.64 ± 10.77	36.21 ± 12.21
ALT(IU/L)	118.08 ± 125.96	136.23 ± 150.91	117.87 ± 117.98
AST(IU/L)	113.40 ± 109.78	115.81 ± 156.92	77.06 ± 74.40
TBiL(IU/L)	33.24 ± 68.18	22.57 ± 30.52	15.85 ± 5.92
AST/ALT	1.15 ± 0.57	0.94 ± 0.51	0.75 ± 0.35
HBV DNA(log10 IU/mL)	5.52 ± 1.229	5.96 ± 1.112	5.87 ± 1.035

ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

表 2 以24 wk是否发生病毒学应答为因变量进行Logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	P值 ¹
性别	-1.405	0.617	5.177	0.245	0.073-0.823	0.023
年龄	-0.014	0.018	0.603	0.986	0.952-1.021	0.437
ALT	-0.001	0.005	0.022	0.999	0.990-1.009	0.883
AST	0.002	0.007	0.042	1.002	0.987-1.016	0.837
TBiL	0.041	0.026	2.402	1.042	0.989-1.097	0.121
AST/ALT	1.139	0.824	1.913	3.125	0.622-15.703	0.167
HBV DNA	-0.071	0.185	0.148	0.931	0.648-1.339	0.701
HBeAg阴性/阳性	0.561	0.465	1.457	1.753	0.705-4.361	0.227
肝脾影像学检查	0.912	0.584	2.441	2.490	0.793-7.823	0.118
药物(ADV)			11.934			0.008
药物(ETV)	1.785	0.546	10.687	5.960	2.044-17.381	0.001
药物(LAM)	1.190	0.555	4.592	3.286	1.107-9.756	0.032
药物(LdT)	1.678	0.634	7.008	5.353	1.546-18.536	0.008
常量	-0.533	1.628	0.107	0.587		0.743

¹P<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子. ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒.

本研究结果表明, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别是影响CHB患者抗病毒原发性治疗失败的相关因素. 提示药物品种的选择将直接影响抗病毒治疗效果, 因而临床医生对CHB初治患者选择合适的核苷(酸)类似物至关重要. 亚变量分析结果可以看出, 阿德福韦酯在抑制病毒复制的活性方面表现较弱, 较其他3种抗病毒药物治疗第24周时其发生原发性治疗失败的比率高, 临床单用阿德福韦酯抗病毒治疗应慎重. 除此之外, 男性较女性发生原发性治疗失败的比率更高, 有研究提示可能与机体的免疫反应存在性别差异相关, 雄激素对细胞和体液免疫均产生抑制作用, 而雌激素抑制细胞免疫但增强体液免疫, 孕激素则促进细胞

表 3 以24 wk发生完全或不完全病毒学应答为因变量进行logistic回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald值	OR	95%置信区间	P值 ¹
性别	0.228	0.625	0.133	1.256	0.369–4.279	0.716
年龄	0.003	0.026	0.014	1.003	0.954–1.055	0.907
ALT	0.002	0.003	0.229	1.002	0.995–1.008	0.633
AST	−0.004	0.003	1.457	0.996	0.989–1.003	0.227
TBiL	0.010	0.006	2.882	1.010	0.998–1.022	0.090
AST/ALT	1.372	0.580	5.589	3.943	1.264–12.298	0.018
HBV DNA	−0.396	0.233	2.879	0.673	0.426–1.063	0.090
HBeAg阴性/阳性	1.258	0.572	4.839	3.519	1.147–10.797	0.028
肝脾影像学检查	0.971	0.790	0.219	2.642	0.561–12.435	0.219
药物(ADV)			4.994			0.172
药物(ETV)	1.297	0.905	2.054	3.657	0.621–21.549	0.152
药物(LAM)	−0.173	1.040	0.028	0.841	0.110–6.454	0.868
药物(LdT)	0.916	0.981	0.873	2.500	0.366–17.092	0.350
常量	−0.873	1.817	0.231	0.418		0.631

¹P<0.05的情况下, B<0, OR<1, 说明该因素是保护因子; B>0, OR>1, 说明该因素是危险因子。ETV: 恩替卡韦; ADV: 阿德福韦酯; LAM: 拉米夫定; LdT: 替比夫定; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBiL: 总胆红素; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBV: 乙型肝炎病毒。

免疫向体液免疫转化, 因而女性比男性具有更强细胞和体液免疫反应^[11]。同时男性患者中发生吸烟、饮酒、熬夜等不良生活习惯的概率较高, 依从性相对女性也较差等因素可能影响治疗效果。目前已有多项研究^[11-13]结果提示性别是影响核苷(酸)类似物抗病毒治疗效果的独立危险因素, 其中一项针对恩替卡韦治疗HBeAg阳性的CHB患者发生完全病毒学应答影响因素的研究^[11]结果表明, 女性患者完全病毒学应答发生率更高。

对治疗24 wk发生病毒学应答的患者, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是影响其是否发生不完全病毒学应答的相关因素。其中HBeAg阳性的患者发生不完全病毒学应答的比率较高, 提示HBeAg阳性患者不容易获得良好的抑制病毒治疗效果。ALT存在于肝细胞质中, 细胞膜轻微损伤即有明显升高, 可以灵敏反应炎症活性。而AST有4/5存在于肝细胞线粒体中, 1/5于肝细胞质中, 线粒体损伤时AST才会明显升高, 反应肝细胞病变的严重程度。有研究表明^[14,15], 在肝细胞炎症早期, 细胞膜肿胀导致膜渗透性增高, 游离于肝细胞胞浆中的ALT大量渗出, 但此时肝细胞损伤程度还较轻, AST/ALT值一般<1.0, 但随着病情演变加重, 细胞内线粒体受到破坏, AST大量游离出来,

出现AST/ALT值逐渐增大的趋势, 当AST/ALT值>1.2时, 提示患者可能已处于慢性肝病晚期, 预后较差。因此AST/ALT值被认为是辅助判断慢性CHB的严重程度以及病程的指标之一。AST/ALT值高的患者相较于AST/ALT值低的患者, 肝细胞损伤程度重, 其发生不完全病毒学应答的比率也高。

总之, 核苷(酸)类似物品种的选择和性别分别是治疗24 wk时抗病毒原发性治疗失败的相关因素, HBeAg阴性/阳性和AST/ALT值是治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的相关因素。其中, 男性以及选择阿德福韦酯抗病毒治疗24 wk时发生原发性治疗失败的比率更高。HBeAg阳性和AST/ALT值高的患者治疗24 wk时发生不完全病毒学应答的比率高。

4 参考文献

- 1 Chen EQ, Tang H. Optimization therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5730-5736 [PMID: 24914334 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5730]
- 2 Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients under Long-Term Antiviral Therapy. *Gut Liver* 2015; 9: 395-404 [PMID: 25473072 DOI: 10.5009/gnl14170]
- 3 Sun YT, Zhang YX, Tang H, Mao Q, Wang XZ, Zhang LY, Chen H, Zhong YN, Lin SM, Zhang DZ. Clinical characteristics and current

- management of hepatitis B and C in China. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13582-13590 [PMID: 25309089 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13582]
- 4 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 5 樊蓉, 孙剑, 侯金林. 慢性乙型肝炎的疗效预测和优化治疗策略. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1239-1243
- 6 Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 Apr 1. [Epub ahead of print] [PMID: 25833942 DOI: 10.1101/cshperspect.a021501]
- 7 俞萍, 周颖, 潘秀芳, 董伟毅. 核苷类似物治疗慢性乙型肝炎快速应答和早期病毒学应答的研究. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 3364-3365
- 8 Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, McMahon BJ, Liang TJ. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable. *Ann Intern Med* 2012; 156: 743-745 [PMID: 22586011 DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013]
- 9 隋洪华, 徐永红, 刘涵云, 边城. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中应答不佳相关因素分析. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 323-328
- 10 Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012; 57: 508-514 [PMID: 22659518 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.037]
- 11 刘友德, 刘薇, 刘锦屏, 王春娟, 华正中, 刘玉翠, 郭砚梅. 性别是恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者完全病毒学应答的影响因素. 中华临床感染病学杂志 2015; 8: 9-13
- 12 温焕连, 杨海红, 曾文铤. 恩替卡韦对不同性别慢性乙型肝炎患者的疗效比较. 广东医学 2015; 36: 457-459
- 13 Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1738-1748 [PMID: 25684938 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1738]
- 14 刘海霞, 金萍, 胡想安. 肝病患者血清中AST与ALT比值的临床意义. 中国保健营养 2013; 11: 6252-6253
- 15 易敏付, 元元. 血清TBA、AST/ALT比值的测定在肝病诊断中的临床意义. 实用预防医学 2011; 18: 1337-1338

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响

吴天春, 冯留顺, 李捷, 李德旭

吴天春, 冯留顺, 李捷, 郑州大学第一附属医院肝移植科
河南省郑州市 450052

李德旭, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市
450052

吴天春, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文课题由冯留顺与李德旭共同设计; 研究过程由吴天春操作完成; 研究所有试剂及分析工具由冯留顺与李德旭提供; 临床意义的阐述由冯留顺、李德旭及李捷共同完成; 吴天春完成论文写作; 冯留顺完成修改。

通讯作者: 冯留顺, 教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号郑州大学第一附属医院肝移植科. 412131554@qq.com

收稿日期: 2015-09-11

修回日期: 2015-10-09

接受日期: 2015-10-19

在线出版日期: 2015-11-08

Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion

Tian-Chun Wu, Liu-Shun Feng, Jie Li, De-Xu Li

Tian-Chun Wu, Liu-Shun Feng, Jie Li, Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

De-Xu Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Liu-Shun Feng, Professor, Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. 412131554@qq.com

Received: 2015-09-11

Revised: 2015-10-09

Accepted: 2015-10-19

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To detect the expression of polarity protein AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma (HCC), tumor-adjacent hepatic tissue and cell lines with different invasive abilities, and analyze the clinical significance of AF-6 mRNA expression in different tissues and cell lines.

METHODS: Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of AF-6 mRNA in 30 pairs of tumor tissue and adjacent tissues and four cell lines.

RESULTS: The expression of AF-6 mRNA was low in 93.3% (28/30) of HCC specimens. AF-6 mRNA expression was significantly higher in the normal liver cell line L02 than in hepatoma cell lines ($P < 0.05$). The expression of AF-6 mRNA was significantly lower in MHCC97-H and HCCLM3 cell lines with high invasion and metastasis ability than in HepG2 cell line low invasion and metastasis ability ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The low expression of AF-6 mRNA in HCC may associate with high invasiveness. AF-6 mRNA may become a potential target for the treatment of invasive HCC in the future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者术后的复发转移率极高是导致患者预后差的主要原因, 但是到目前为止仍没有有效的治疗方法遏制肝细胞癌术后的复发转移; 因此, 研究肝细胞癌复发转移中潜在的分子机制在改善肝细胞癌患者预后中可能具有重要的意义。

■同行评议者

虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

■ 研发前沿

对肝细胞癌术后潜在的复发转移分子机制进行研究, 从而寻找AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性肝细胞癌的潜在靶点, 但是由于时间和资金等原因, 分子水平尚未探讨, 亟待进一步解决。

Key Words: Polarity protein; AF-6 mRNA; Hepatocellular carcinoma; Invasion; Metastasis

Wu TC, Feng LS, Li J, Li DX. Expression of AF-6 mRNA in hepatocellular carcinoma: Effect on invasion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5045-5049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5045>

摘要

目的: 检测肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)癌组织、癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)及不同侵袭能力细胞系中极性蛋白AF-6 mRNA的表达情况, 分析其不同组织及不同细胞系中的表达差异及意义。

方法: 利用实时定量PCR检测(real-time quantitative, qRT-PCR)检测AF-6 mRNA在30对癌组织、ANLT和4种细胞系(L02、HepG2、MHCC97-H和HCCLM3)中的表达情况。

结果: AF-6 mRNA在93.3%(28/30)的HCC中呈低表达; 正常肝细胞株L02中AF-6 mRNA含量明显高于肝癌细胞株($P < 0.05$); 高侵袭转移能力的细胞系MHCC97-H及HCCLM3只有极低的AF-6 mRNA表达, 且明显低于低侵袭转移能力的细胞系HepG2($P < 0.05$)。

结论: AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关, 提示AF-6 mRNA在将来可能会成为治疗侵袭性HCC的潜在靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 极性蛋白; AF-6 mRNA; 肝细胞肝癌; 侵袭; 转移

核心提示: 通过研究AF-6 mRNA在肝细胞癌及癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)的表达, 发现AF-6 mRNA在肝细胞癌组织的表达明显低于ANLT, 另外在高侵袭细胞的表达明显低于低侵袭细胞和正常肝细胞, 推测AF-6在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关。

吴天春, 冯留顺, 李捷, 李德旭. 极性蛋白AF-6 mRNA在肝细胞肝癌中的表达及其对侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5045-5049 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5045>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是5大常见恶性肿瘤之一, 全球每年有超过50万HCC新发病例, 其中一半以上发生在我国^[1]. HCC患者术后的复发转移率极高是导致患者预后差的主要原因^[2], 但是到目前为止仍没有有效的治疗方法遏制HCC术后的复发转移. 因此, 研究HCC复发转移中潜在的分子机制在改善HCC患者预后中可能具有重要的意义. AF-6被认为是细胞紧密连接的成分, 是一种极性蛋白, 在维持细胞发育、维持顶-底性、损伤修复及组织完整性等过程中所必需的^[3]. 研究^[4]显示, 极性蛋白的异常表达及错误定位均与肿瘤紧密相关. 近期有文献报道, AF-6 mRNA与胰腺癌的侵袭转移能力密切相关, 但其在HCC中的表达及其在HCC侵袭转移中的作用, 至今尚不清楚, 有待于进一步的探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选取郑州大学第一附属医院肝胆外科2014-01-01/2014-12-31收集的30例HCC组织及相应癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)标本进行相关实验; 正常肝细胞株L02、肝癌HepG2、MHCC97-H及HCCLM3细胞系源于本实验室保存, 购自上海生命技术科学院. 主要试剂和工具酶: 采用罗氏公司Faststart Universal SYBRGreen Master(ROX)瑞士试剂盒, Taq DNA聚合酶购自Gibco公司; AF-6基因PCR引物由上海生物工程公司合成; 本研究经相关患者知情同意并报医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞系的培养: 为保证实验所需各个细胞株的生长质量和数量, 将保存的人肝L02细胞及肝癌HepG2、MHCC97-H及HCCLM3细胞系分别予以复苏、培养、传代及冻存。

1.2.2 肝癌组织标本和细胞株总RNA的提取: 将研磨好的新鲜肝癌及ANLT标本, 或收获的细胞株, 加入1.0 mL的裂解液, 用移液器吹打几次; 加入0.2 mL的氯仿, 剧烈振荡15 s, 室温放置3 min; 4 °C下10000 g离心15 min, 将上层水相转移到新管中, 加0.5 mL异丙醇沉淀RNA, 室温放置10 min; 4 °C 10000 g离心10 min, 移去上清; 加1.0 mL 75%乙醇洗涤RNA沉淀, 4 °C下7500 g离心5 min, 弃去上清;

■ 相关报道

上海生命科学院詹丽杏教授团队的研究发现AF-6通过抑制Dvl2-FOXO1复合物对Snail转录调控, 揭示了其在抑制胰腺癌转移的重要作用及机制, 我们假设AF-6在肝细胞癌患者具有相同的分子生物学特性, 从而参与到肝细胞癌的侵袭转移中。

室温放置干燥RNA沉淀10 min; 加入100 μ L无RNA酶水使RNA充分溶解后置于-80 $^{\circ}$ C冰箱中保存.

1.2.3 cDNA合成: 分别加入1 μ L对应编号的总RNA, 65 $^{\circ}$ C孵育5 min后, 将4 μ L 5 \times RT缓冲剂+2 μ L dNTP混合物+1 μ L RNA酶抑制剂+1 μ L Rever Tra Ace加入前面12 μ L反应体系中, 再次将排管置入PCR仪中进行逆转录扩增; 条件设置为42 $^{\circ}$ C、20 min, 99 $^{\circ}$ C、5 min, 4 $^{\circ}$ C、5 min. 逆转录扩增结束后立即置于4 $^{\circ}$ C保存.

1.2.4 实时定量PCR检测: 按照实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)引物设计原则, 根据GeneBank数据库中人AF-6基因的序列, 以人GAPDH为内参, 交由上海生工生物技术公司合成. AF-6的引物为: 上游: F1-GCCAAGTGACAAAGGGAT, 下游: R1-TAACTGAAGGCGGTAAAG; GAPDH的引物为: 上游: F66-AGGTCGGAGTCAACGGATTG, 下游: R597-GTGATGGCATGGACTGTGGT; 按照试剂盒说明书操作加样, 于各孔内加入2 μ L编号的cDNA; 将加好样并密封完全的96孔板平整放入仪器内, 设置好反应条件后启动PCR反应; 具体条件为: 95 $^{\circ}$ C预变性10 min, 95 $^{\circ}$ C变性15 s, 60 $^{\circ}$ C退火60 s, 72 $^{\circ}$ C延伸30 s, 共40个循环, 72 $^{\circ}$ C 10 min; 每个样本做3个复孔; 检测结果采用目的基因与内参照的比值表示分析AF-6 mRNA的相对表达量.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件; 计数资料以构成以百分比表示, 采用独立样本 t 检验; 当数据满足正态且方差齐性时, 采用独立样本 t 检验; 当数据满足正态但方差不齐时, 采用校正 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 AF-6在肝癌组织及ANLT中mRNA表达水平 利用qRT-PCR检测HCC组织标本中AF-6 mRNA表达水平; 将30例HCC组织及相应的ANLT进行配对对比研究; 将AF-6在ANLT中的mRNA表达水平设为1, 计算AF-6 mRNA在各例HCC组织中的相对表达量; 当HCC组织中AF-6 mRNA的相对表达量 >1.0 时, 提示高表达; 当 <1.0 时, 提示低表达. 结果显示: 30对组织标本中, AF-6在肝癌组织中的mRNA相对低表达者28例, 占93.3%; 其中相对表达量为0.339, 即

ANLT中AF-6 mRNA的表达水平是HCC的2.95倍; AF-6在HCC中的mRNA表达水平显著低于ANLT($P<0.05$, 图1).

2.2 AF-6在不同细胞株中mRNA表达水平 分别提取正常肝细胞系L02和3种不同侵袭能力肝癌细胞系HepG2、MHCC97-H和HCCLM3, 采用qRT-PCR技术检测4种细胞系中AF-6 mRNA表达水平(所有细胞实验重复3次); 以L02为对照, 设其相对表达量为1, 计算各细胞系AF-6 mRNA的相对表达量, 结果显示: AF-6在HCC细胞系中的mRNA表达含量明显低于正常肝细胞系, 低侵袭潜能的HCC细胞系HepG2的mRNA的相对表达值为0.60; 高侵袭潜能HCC细胞系MHCC97-H和HCCLM3中mRNA的相对表达值分别为0.22、0.18($P<0.05$, 图2, 3).

3 讨论

新近的资料表明, 肝癌在全球范围所有恶性肿瘤中的死亡率高居第3位^[5], 虽然少数患者得到早期确诊并及时手术且获得较长的生存机会, 但是总体上HCC患者死亡率仍居高不下, HCC患者术后复发转移率极高是首要原因. 有研究^[6]表明, HCC患者术后5年内复发转移可能性达80%; 由此可见, HCC术后的复发转移是导致其手术疗效欠佳、术后5年生存率持续较低的主要原因, 因此对HCC术后潜在的复发转移分子机制进行研究, 寻找能够遏制HCC复发转移的潜在靶点迫在眉睫^[7,8].

目前, 已知可能参与肝细胞肝癌侵袭转移的分子生物学机制有肝癌细胞基因型的改变; 肝细胞表面结合黏附能力增强, 促进局部新生血管形成; 细胞代谢功能及癌细胞与宿主、癌细胞与细胞间质之间相互作用等^[9-11]. AF-6基因在多种癌症中异常表达, 包括白血病、卵巢和乳腺癌^[11-16]. 研究^[4]表明, AF-6在胰腺癌中呈低表达, 通过激活Snail通路促进胰腺癌的复发转移; 因此, 我们假设AF-6在HCC患者具有相同的分子生物学特性, 从而参与到HCC的侵袭转移中.

为了证实我们的假设, 我们采用qRT-PCR技术检测HCC及ANLT标本中AF-6 mRNA的表达水平, 将HCC及ANLT配对进行对比研究, 结果显示30对HCC组织标本中, AF-6 mRNA在93.3%的HCC组织中相对低表达, 和之前在卵巢癌及乳腺癌等同类型的研究表现出一致

创新点

关于AF-6在肝细胞癌的研究尚未见报道; 作者研究了AF-6 mRNA在肝细胞癌及癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)的表达, 推测AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关.

应用要点

研究肝细胞癌复发转移的分子机制, 使AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性肝细胞癌的潜在靶点.

名词解释

极性蛋白AF-6: 细胞极性是细胞发育、维持顶-底极性、损伤修复及组织完整性等生理过程所必需的, 主要是由一系列的极性蛋白调控。AF-6是细胞紧密连接的成分, 是一种极性蛋白, 研究显示, 极性蛋白的异常表达及错误定位均与肿瘤紧密相关。

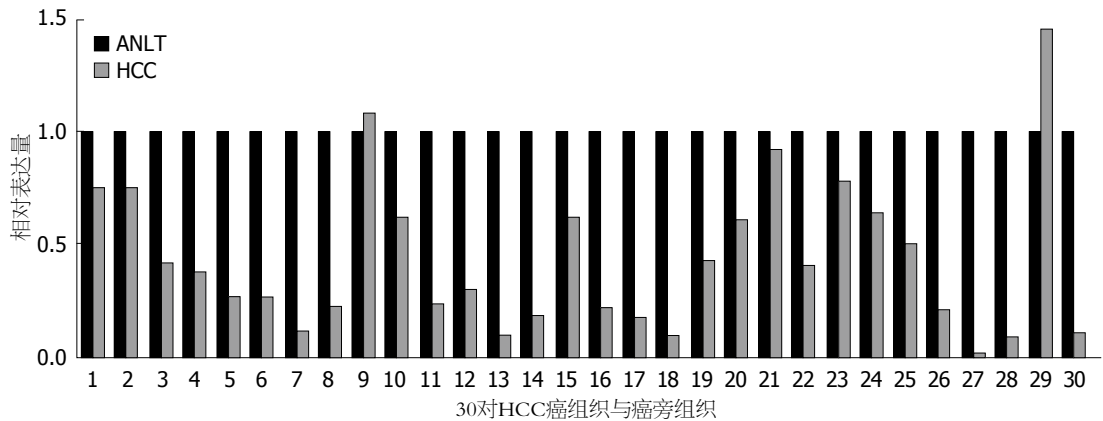


图1 AF-6在肝癌组织标本中mRNA相对的低表达。HCC: 肝细胞癌; ANLT: 肝细胞癌旁组织。

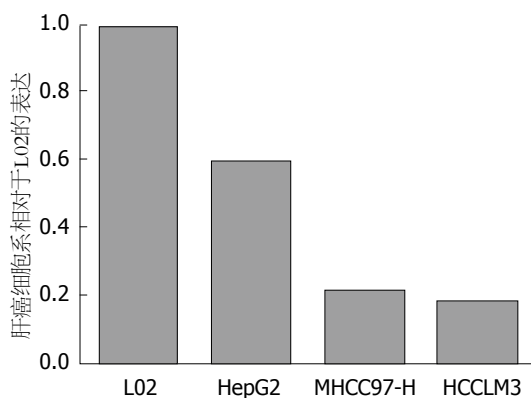


图2 AF-6 mRNA在肝癌细胞系中表达明显低于L02细胞系。

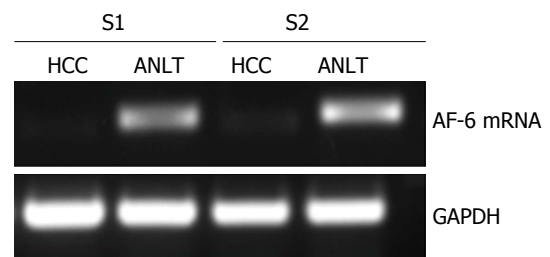


图3 qRT-PCR显示肝癌细胞中AF-6 mRNA水平显著低于ANLT。qRT-PCR: 实时定量PCR检测; HCC: 肝细胞癌; ANLT: 肝细胞癌旁组织。

性, 提示AF-6 mRNA可能与肝癌的发生相关; qRT-PCR技术检测正常肝细胞系L02和HCC细胞系(HepG2、MHCC97-H及HCCLM3)的AF-6 mRNA表达水平, 显示AF-6 mRNA在HCC细胞系中的mRNA表达含量明显低于正常肝细胞系, 这在同类研究中同样表现出一致性, 提示AF-6可能与肝癌的侵袭转移相关; 据此, 我们推测, AF-6可能与HCC的复发转移相关; AF-6 mRNA在HCC组织与细胞中均呈显著低表达, AF-6 mRNA的表达水平与肝癌细胞的侵袭转移潜能存在负相关; AF-6 mRNA表达水平在侵袭转移潜能依次降低的HCCLM3、MHCC97-H及HepG2细胞系中的表达水平却是依次升高; AF-6 mRNA表达水平与肝癌侵袭转移潜能负相关, 提示AF-6可能对HCC侵袭转移有抑制作用; 但是, 我们的研究也存在一些不足, 如样本量小, 蛋白水平的表达未予探讨, 这些问题仍然需要进一步的研究。

总之, AF-6 mRNA在肝癌中的低表达可能

与高侵袭能力相关, AF-6 mRNA及其转录产物在将来可能会成为基因、分子水平治疗侵袭性HCC的潜在靶点。

参考文献

- 1 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127
- 2 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207 [PMID: 12547409 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00360-4]
- 3 Zhadanov AB, Provance DW, Speer CA, Coffin JD, Goss D, Blixt JA, Reichert CM, Mercer JA. Absence of the tight junctional protein AF-6 disrupts epithelial cell-cell junctions and cell polarity during mouse development. *Curr Biol* 1999; 9: 880-888 [PMID: 10469590 DOI: 10.1016/S0960-9822(99)80392-3]
- 4 Xu Y, Chang R, Peng Z, Wang Y, Ji W, Guo J, Song L, Dai C, Wei W, Wu Y, Wan X, Shao C, Zhan L. Loss of polarity protein AF6 promotes pancreatic cancer metastasis by inducing Snail expression. *Nat Commun* 2015; 6: 7184 [PMID: 26013125 DOI: 10.1038/ncomms8184]
- 5 Lindsey A, Torre Freddie B, Rebecca L, Siegel, Jacques F, Joannie LT, Ahmedin J. Global cancer

- 6 statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108
- 7 Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 10-24 [PMID: 10862190 DOI: 10.1097/00000658-200007000-00003]
- 8 翁永强, 邱继刚, 张益军, 袁祖荣, 邱双健, 汤钊猷. 肝癌中Transgelin表达与其预后相关. *中华肝胆外科杂志* 2009; 15: 828-831
- 9 王少平, 亢黎莉, 陈孝平, 周鹤俊, 隋玉军, 司文章. KLF6在肝细胞癌中的表达缺失及其对肝癌细胞增殖的影响. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 132-137
- 10 章诺贝, 张吉翔. 肝癌微环境的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4774-4784
- 11 Park JW, Lee YS, Kim JS, Lee SK, Kim BH, Lee JA, Lee NO, Kim SH, Hong EK. Downregulation of discoidin domain receptor 2 decreases tumor growth of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1973-1983 [PMID: 25842034 DOI: 10.1007/s00432-015-1967-5]
- 12 鲁明, 钦伦秀. 肝癌转移复发机制的分子生物学研究进展. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 314-317
- 13 Saha V, Lillington DM, Shelling AN, Chaplin T, Yaspo ML, Ganesan TS, Young BD. AF6 gene on chromosome band 6q27 maps distal to the minimal region of deletion in epithelial ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 220-222 [PMID: 8589040 DOI: 10.1002/gcc.2870140311]
- 14 Prasad R, Gu Y, Alder H, Nakamura T, Canaani O, Saito H, Huebner K, Gale RP, Nowell PC, Kuriyama K. Cloning of the ALL-1 fusion partner, the AF-6 gene, involved in acute myeloid leukemias with the t(6; 11) chromosome translocation. *Cancer Res* 1993; 53: 5624-5628 [PMID: 8242616]
- 15 Letessier A, Garrido-Urbani S, Ginestier C, Fournier G, Esterni B, Monville F, Adélaïde J, Geneix J, Xerri L, Dubreuil P, Viens P, Charafe-Jauffret E, Jacquemier J, Birnbaum D, Lopez M, Chaffanet M. Correlated break at PARK2/FRA6E and loss of AF-6/Afadin protein expression are associated with poor outcome in breast cancer. *Oncogene* 2007; 26: 298-307 [PMID: 16819513 DOI: 10.1038/sj.onc.1209772]
- 16 Liedtke M, Ayton PM, Somervaille TC, Smith KS, Cleary ML. Self-association mediated by the Ras association 1 domain of AF6 activates the oncogenic potential of MLL-AF6. *Blood* 2010; 116: 63-70 [PMID: 20395419 DOI: 10.1182/blood-2009-09-243386]
- 17 Fournier G, Cabaud O, Josselin E, Chaix A, Adélaïde J, Isnardon D, Restouin A, Castellano R, Dubreuil P, Chaffanet M, Birnbaum D, Lopez M. Loss of AF6/afadin, a marker of poor outcome in breast cancer, induces cell migration, invasiveness and tumor growth. *Oncogene* 2011; 30: 3862-3874 [PMID: 21478912 DOI: 10.1038/onc.2011.106]

同行评价

作者发现AF-6 mRNA在肝细胞癌及ANLT的表达,发现AF-6 mRNA在肝细胞癌组织的表达明显低于ANLT,另外在高侵袭细胞的表达明显低于低侵袭细胞和正常肝细胞,推测AF-6在肝癌中的低表达可能与高侵袭能力相关,该研究有一定新颖性及临床意义。但为了明确AF-6的作用还需进一步做: (1) AF-6蛋白质的表达,看是否和mRNA的结果一致; (2) 进一步通过AF-6的siRNA或过表达,看AF-6是否与肝细胞癌细胞的侵袭有关。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例

高原, 陈安平, 李华林, 胡钺

■背景资料

胆囊结石合并胆总管结石是外科的常见病、多发病, 目前我国最主要的治疗方法已由开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T管引流术转变为腹腔镜及内镜下治疗, 目前国内应用气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少, 本研究应用气囊鼻胆管治疗细径胆总管结石, 希望为临床治疗提供一种新方法.

高原, 李华林, 胡钺, 遵义医学院研究生院 贵州省遵义市 563003

高原, 陈安平, 李华林, 胡钺, 成都市第二人民医院肝胆胰外科 四川省成都市 610017

高原, 在读硕士, 肝胆胰外科疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 本课题由高原与陈安平设计; 研究过程由高原与陈安平操作完成; 数据录入与分析由高原、李华林及胡钺完成; 本论文写作由高原完成.

通讯作者: 陈安平, 主任医师, 610017, 四川省成都市庆云南街10号, 成都市第二人民医院肝胆胰外科.
chenanping1954@163.com
电话: 028-65108317

收稿日期: 2015-08-08
修回日期: 2015-08-25
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases

Yuan Gao, An-Ping Chen, Hua-Lin Li, Ting Hu

Yuan Gao, Hua-Lin Li, Ting Hu, Graduate School, Zunyi Medical College, Zhunyi 563003, Guizhou Province, China

Yuan Gao, An-Ping Chen, Hua-Lin Li, Ting Hu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second People's Hospital of Chengdu City, Chengdu 610017, Sichuan Province, China

Correspondence to: An-Ping Chen, Chief Physician,

Department of Hepatobiliary Surgery, the Second People's Hospital of Chengdu City, 10 Qingyun South Street, Chendu 610017, Sichuan Province, China. chenanping1954@163.com

Received: 2015-08-08

Revised: 2015-08-25

Accepted: 2015-10-13

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To present our experience with the management of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct by using duodenoscopic balloon nasobiliary exploration (LDBNE) during the course of therapeutic laparoscopy.

METHODS: The clinical data for 59 cholecystolithiasis patients with stones in the small-diameter common bile duct (0.2-0.8 cm) who underwent laparoscopic duodenoscopic papillotomy, balloon nasobiliary exploration and cholelithotomy (LDBNE) from April 2010 to July 2015 at the Second People's Hospital of Chengdu City were analyzed retrospectively.

RESULTS: LDBNE was performed in 59 cases, and the gallbladder was successfully removed in all the 59 cases. The common bile duct stones were removed by duodenoscopic papillotomy in 42 (71.2%) cases and by balloon nasobiliary in 11 (18.6%) cases. Five (8.5%) cases were converted to laparoscopic common bile duct exploration. Residual stone after duodenoscopic papillotomy was noted in 1 (1.7%) case. Bile leakage developed in 1 (1.7%) case and was cured by patent drainage and

■同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所

nasobiliary drainage postoperatively. Three (5.1%) cases developed mild pancreatitis and were conservatively cured. The rate of overall postoperative complications was 8.5% (5/59). No perforation of the intestine or bile duct, bleeding, severe pancreatitis or death occurred.

CONCLUSION: Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct is safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Duodenoscopy; Sphincterotomy; Cholelithiasis

Gao Y, Chen AP, Li HL, Hu T. Application of duodenoscopic balloon nasobiliary exploration to therapeutic laparoscopy for treatment of cholecystolithiasis with stones in the small-diameter common bile duct: Analysis of 59 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5050-5055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5050>

摘要

目的: 探讨腹腔镜、十二指肠镜、气囊鼻胆管探查术(laparoscopic duodenoscopic balloon nasobiliary exploration, LDBNE)同期治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的应用体会。

方法: 回顾性分析2010-04/2015-07成都市第二人民医院运用LDBNE的手术方式, 对59例胆囊结石合并细径胆总管(胆总管内径约2-8 mm)结石的患者进行治疗的临床材料。

结果: LDBNE治疗59例, 成功切除胆囊59例; 乳头切开取净结石42例(成功率71.2%), 联合气囊鼻胆管下取净结石11例(成功率18.6%), 中转为经胆囊管汇合部切口和胆总管前壁切口胆管镜下取净结石5例(中转率8.5%); 术后胆管残留结石1例(1.7%), 排石治愈。术后胆漏1例(1.7%), 经术中放置的鼻胆管引流和腹腔引流自愈。术后轻症胰腺炎3例(5.1%), 经保守治愈。术后总并发症发生率为8.5%(5/59)。术后其他并发症均经非手术综合疗法治愈。无肠穿孔、胆管穿孔、大出血、重症胰腺炎等并发症, 无死亡。

结论: 只要病例选择合适, LDBNE治疗胆囊

结石合并细径胆总管结石是可行、有效和安全的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜检查; 十二指肠镜; 括约肌切开术; 胆结石

核心提示: 本文探讨气囊鼻胆管对胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗, 表明采用气囊鼻胆管治疗能够明显缩短留置胆道引流管的时间, 提高手术成功率, 术后胆管减压明显且胆漏较少, 使一期缝合术更加安全。

高原, 陈安平, 李华林, 胡铤. 气囊鼻胆管在治疗细径胆总管结石中的临床应用59例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5050-5055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5050.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5050>

0 引言

胆总管结石是外科的常见病、多发病, 而胆总管的最主要病因是胆囊结石, 所以绝大多数胆总管结石合并有胆囊结石, 胆囊结石发生率为7%-10%, 其中10%-15%合并胆总管结石, 目前我国最主要的治疗方法已由开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T管引流术转变为腹腔镜及内镜下治疗, 目前微创治疗方法主要有两种: 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)联合腹腔镜胆总管探查取石术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)与内镜逆行胆管造影、括约肌切开(endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy, ERCP/EST)取石术联合LC。目前国内对于胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少。成都市第二人民医院于2010-04/2015-07有选择地采用腹腔镜、十二指肠镜、气囊鼻胆管同期探查术(laparoscopic duodenoscopic balloon nasobiliary exploration, LDBNE)治疗胆囊结石合并细径胆总管(胆总管最宽处的内径约2-8 mm)结石59例, 效果较满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 术前病例选择标准: 胆总管内径约0.2-0.8 cm者, 胆总管末端狭窄长度约≤1.5 cm

■ 研究前沿

胆囊结石合并胆总管结石是外科的常见病、多发病, 目前传统的治疗创伤大, 术后恢复较慢, 主要的术后并发症为胆漏及术后结石残留, 迄今为止仍不能很好的避免。

■ 相关报道

国内有学者报道: 胆囊结石合并胆总管结石传统的手术方式较多, 但术后都涉及较长时间的留置胆道引流管长, 术后胆漏等并发症多, 但是气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究较少。

者, 胆囊结石继发胆总管结石或合并乳头部梗阻性结石或嵌顿性结石者。本组患者59例, 男27例, 女32例; 年龄21-83岁, 平均年龄52岁。入院检查9例有不同程度的黄疸。胆囊结石继发胆总管结石59例, 其中合并胆源性急性胰腺炎3例。术前磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)显示及从联网电脑图像上测定胆总管内径(指其中最宽处的横径)约0.2-0.8 cm, 胆总管结石数量约1-7枚, 胆总管结石直径(指其中最大结石的横径)约0.1-0.8 cm。择期手术51例, 急诊手术8例。术前诊断: 依据彩超、MRCP、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等。主要器械: 采用Storz电视腹腔镜系列, Olympus胆管镜、十二指肠镜和内镜圈套器系列, Acmi液电碎石仪或国产冲击波碎石仪, Boston鼻胆引流管和斑马导丝等。小号超薄超滑避孕套。

1.2 方法 手术步骤: (1)完成LC^[1]; (2)经胆囊管汇合部切开或经胆囊管汇合处的胆总管右侧壁小切口途径插入输尿管导管或斑马导丝进入胆总管及十二指肠; (3)施行腹腔镜下内镜乳头切开术(laparoscopic endoscopic sphincterotomy, LEST)或取石术(laparoscopic endoscopic choledolithotomy, LECT)^[2]; (4)行腹腔镜下气囊鼻胆管取石术(laparoscopic balloon nasobiliary choledolithotomy, LBNC)、气囊鼻胆管乳头扩张术(laparoscopic balloon nasobiliary papillary dilatation, LBND)、鼻胆管引流术(laparoscopic endoscopic nasobiliary drainage, LENBD); (5)施行胆囊管汇合部切口或胆总管右侧壁小切口的一期缝合术^[3,4]。如图1。

1.2.1 放置气囊鼻胆管: (1)乳头留有输尿管导管者^[5]: 台上助手双手持腹腔镜钳直视下缓慢后退输尿管导管头端直至突出十二指肠乳头约1.0-2.0 cm左右^[5]; 术者张开圈套器套紧输尿管导管; 台上助手将1-3个小号超薄超滑避孕套套入Boston鼻胆管(长度250.0 cm, 直径2.5 mm)尾端, 避孕套前端用尖刀刺一小孔。距鼻胆管尾端约80.0、100.0、120.0 cm处, 分别用1号(或4号)丝线做3个长度约3.0 cm, 容量约0.5-1.0 mL, 直径(与胆总管内径相匹配)约0.5-1.0 cm的条状气囊。距气囊的鼻胆管尾侧边缘和头侧边缘约0.1 cm和0.5

cm处牢固地结扎(每个气囊结扎4次, 使其不滑动为准), 剪除结扎线外侧的避孕套多余部分, 使边缘整齐光滑; 台上助手将鼻胆管尾端沿输尿管导管尾端套入约10.0 cm, 用4号(或7号)丝线在两管套入段中间部位牢固地结扎两次(或两管套入段的连接处牢固地结扎鼻胆管尾端后用此线再牢固地结扎输尿管导管尾端, 使其不滑脱为准); 术者缓慢退出十二指肠镜及套住输尿管导管的圈套器至胃腔, 助手向腹腔和胆总管内推送鼻胆管。十二指肠镜吸除胃腔内气体和液体直至胃塌陷, 将输尿管导管及鼻胆管拉出口腔外约30.0 cm以上^[6,7]; (2)乳头留有斑马导丝者^[8]: 经十二指肠镜钳道内插入圈套器并收紧Boston斑马导丝(长度450.0 cm, 直径0.89 mm)头端约10.0 cm处; 将鼻胆管尾端沿斑马导丝尾端插入, 鼻胆管尾端继续沿斑马导丝并经转换器孔插入腹腔、胆总管腔和十二指肠腔内; 术者缓慢退出十二指肠镜及套住斑马导丝的圈套器至胃腔, 术者可见鼻胆管沿斑马导丝进入胃腔。其余操作同上述^[9,10]。

1.2.2 气囊鼻胆管取石术或乳头扩张术: 术者将口腔外的输尿管导管及鼻胆管继续缓慢向外加力牵引, 在台上助手配合下, 将3个条状气囊从腹壁外、经转换器、经腹腔、经胆囊管汇合部切口或胆总管切口、经胆总管腔、经十二指肠乳头、经十二指肠腔, 全部拉至口腔外。这样, 就完成了气囊鼻胆管取石术或乳头扩张术^[11]。

1.2.3 鼻胆管引流术: (1)请麻醉师将鼻胆管经鼻孔拉出; (2)术者在腹腔镜监视下, 继续向腹腔和胆总管腔内推送鼻胆管, 请麻醉师继续经鼻腔向外牵拉鼻胆管, 直至鼻胆管头端距胆囊管与胆总管汇合部切口约15.0 cm或距胆总管前壁切口约25.0 cm停止, 嘱麻醉师固定鼻胆管^[12,13]; (3)术者继续向胆总管和十二指肠腔内推送鼻胆管; 将鼻胆管头端放入胆囊管与胆总管汇合部切口下方约0.5-1.0 cm处, 或胆总管前壁切口上方肝内胆管约10.0 cm^[14]。

1.2.4 一期缝合术: 常用4-0微乔线连续扣锁一期缝合胆囊管汇合部切口或胆总管前壁切口^[15]。Winslow孔附近常规放置1枚腹腔引流管+1枚16 F的脑室引流管^[16]。胆囊管与胆总管联合切开的区域, 常规放置1-3片可吸收性止血线覆盖^[17]。

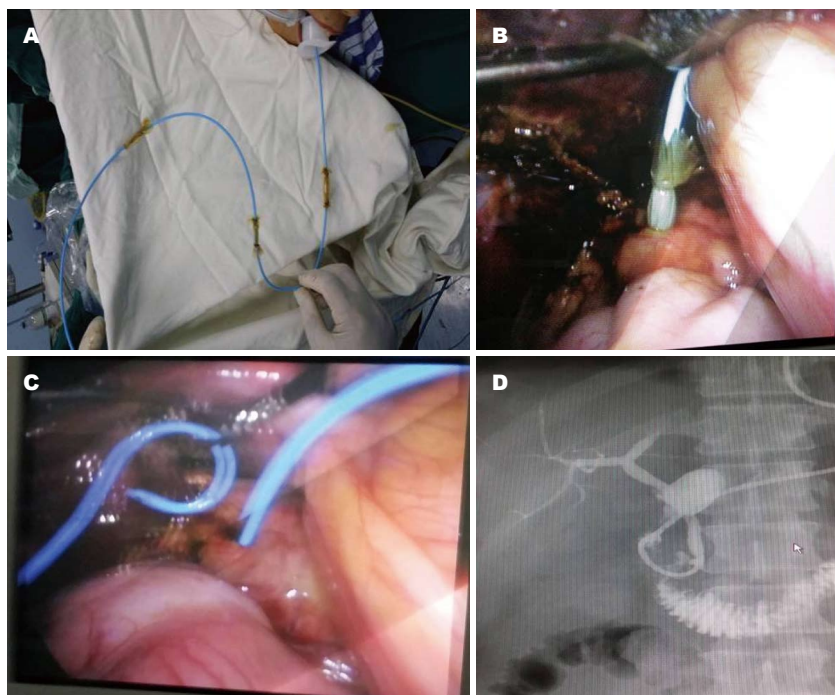


图1 运用自制气囊鼻胆管治疗细径胆总管结石手术步骤. A: 自制气囊鼻胆管已拔出口腔的部分; B: 气囊即将进入胆总管; C: 气囊刚刚完全进入胆总管; D: 拔出鼻胆管前胆总管造影结果.

应用要点

当今治疗胆囊结石合并细径胆总管结石的方式很多,关键在于哪种术式能够减轻患者痛苦,提高手术成功率及减少术后并发症,本文探讨气囊鼻胆管治疗能够明显缩短留置胆道引流管的时间,提高手术成功率,术后胆管减压明显且胆漏较少,使一期缝合术更加安全的优势,为胆囊结石合并细径胆总管结石的治疗研究提供思路.

1.2.5 随访: 术后主要通过经鼻胆管逆行胆道造影, 或MRCP、超声、专家门诊、电话复查等形式定期进行随访. 随访时间3 mo-3年.

2 结果

2.1 治疗结果及并发症 LDBNE治疗59例, 成功切除胆囊59例; 乳头切开取净结石42例(成功率71.2%), 联合气囊鼻胆管下取净结石11例(成功率18.6%), 中转经胆囊管汇合部切口和胆总管前壁切口胆管镜下取净结石5例(中转率8.5%); 术后胆管残留结石1例(1.7%), 排石治愈. 术后胆漏1例(1.7%), 经术中放置的鼻胆管引流和腹腔引流自愈. 术后轻症胰腺炎3例(5.1%), 经保守治愈. 术后总并发症发生率为8.5%(5/59). 术后其他并发症均经非手术综合疗法治愈. 无肠穿孔、胆管穿孔、大出血、重症胰腺炎等并发症, 无死亡. 术后均从腹腔引流管引流出渗液约10-300 mL/d, 于1-5 d停止; 术后第3-7天拔除腹腔引流管. 手术时间约60-180 min, 平均手术时间105 min(腹腔镜和十二指肠镜手术均结束).

2.2 胆总管内径情况 本组59例. 胆总管内径约0.2 cm者1例, 约0.3 cm者2例, 约0.4 cm者15例, 约0.5 cm者21例, 约0.6 cm者10例, 约0.7 cm者7例, 约0.8 cm者3例.

2.3 术中十二指肠镜治疗 (1)十二指肠乳头切开长度约0.5-1.5 cm, 小切开(约0.5-1.0 cm, 或隆起段的3/5及以下)49例, 中切开(约1.1-1.5 cm, 或隆起段的4/5及以下)10例. 均采用针刀切开; (2)乳头切开和取石失败5例, 中转为腹腔镜胆总管探查取石术. 乳头切开失败原因为憩室边缘乳头1例, 取石失败原因为乳头切开后取石网不能够插入胆总管4例; (3)经胆囊管汇合部切口放置导管和鼻胆管成功51例(86.4%). 8例(13.6%)因胆囊管低位汇合(4例)、后位汇合(1例)、胆囊管汇合处过细(3例)等情况, 于胆囊管与胆总管交汇处右前方的胆总管处直接用微型剪刀剪开该处的胆总管前壁约0.5 cm长度并进入胆总管内.

2.4 鼻胆管引流情况 59例全部施行鼻胆管引流术(置管率100.0%), 鼻胆管引流成功51例(成功率86.4%); 鼻胆管打折导致无任何液体流出7例(11.9%); 鼻胆管早期滑脱1例(1.7%), 未见并发症. 鼻胆管引流成功者, 术后每天均从鼻胆管引流出胆汁约20-600 mL, 多数于术后3-7 d拔除鼻胆管, 少数于术后8-14 d引流满意后拔除鼻胆管. 本组术后随访率86.4%(51/59).

3 讨论

3.1 LDBNE治疗细径胆总管结石的优点 与术

■名词解释

逆行胰胆管造影: 是将内镜插至十二指肠降段, 找到十二指肠乳头以后, 由内镜活检孔插入造影管至乳头开口部, 注入造影剂, 作胆胰管X线造影、胆汁细菌学和细胞学、胆道压力及乳头括约肌功能测定等检查, 此外, 可作乳头括约肌切开术、胆胰管碎石取石术、胆胰管内支架安置引流术、鼻胆管引流术及胆道蛔虫取出术等治疗。

前EST+LC两次性分期手术方案相比较, LDBNE可以在全麻下一次性手术治愈胆囊和细径胆总管两处胆石病变^[18]。LDBNE约86.4%(51/59例)的病例可以成功的经胆囊管汇合处切口放置引导管和鼻胆管, 而不需要做胆总管前壁切口, 从而尽量保护了胆总管的解剖完整性^[19]。经胆囊管汇合部插入的输尿管导管、斑马导丝或鼻胆管, 可以正确指示十二指肠乳头的位置及乳头狭窄段胆管的走向, 针刀沿输尿管导管走向的正前方切开十二指肠乳头的操作较容易、手术成功率更高且手术并发症更少(与术前在影像科或内镜中心行EST相比较)^[20]。与腹腔镜、胆管镜一次性手术方案相比较, LDBNE可以治疗更加纤细的细径胆总管(2-5 mm)内的结石; 也更加适合治疗乳头部梗阻性结石或嵌顿性结石^[21]。

3.2 LDBNE治疗细径胆总管结石的适应证 胆总管内径约2-8 mm者。胆囊结石继发胆总管结石者。合并有胆总管末端狭窄或梗阻并且估计能够于术中十二指肠镜下解除者^[22]。

3.3 气囊鼻胆管取石术的优点 (1)在细径胆总管结石的腹腔镜、十二指肠镜的同期治疗过程中, 术中十二指肠镜乳头切开取石术是采用取石网经十二指肠乳头进入胆总管盲套取石, 未能直视探查胆总管腔内情况, 亦未能行术中胆管造影, 容易残留结石; (2)即便中转为术中胆管镜下取石网取石术, 多种原因可能导致胆管镜不能够进入胆总管探查其全貌, 甚至部分病例仅能够采用胆管镜下取石网盲套取石, 也容易残留结石; (3)采用在鼻胆管上携带1-3个球囊, 施行气囊鼻胆管取石术, 则可以将可能残留的小结石或碎石片拉入十二指肠腔, 以补充胆管镜取石网或十二指肠镜取石网盲套取石的不足, 提高结石取净率^[23]。

3.4 气囊鼻胆管乳头扩张术的优点 (1)在细径胆总管结石的术中十二指肠镜乳头切开治疗过程中, 部分病例仅切开细小的乳头并不能解除胆总管末端狭窄; 气囊鼻胆管乳头扩张术可以安全地扩张十二指肠乳头, 提高胆总管末端通畅率, 也可能降低一期缝合术后胆漏的发生率, 发生的并发症较少且较轻^[24]; (2)采用气囊鼻胆管乳头扩张术治疗乳头狭窄, 可以减少术中内镜乳头切开术的应用, 或使十二指肠镜下乳头切开的长度更短, 从而避免了乳头功能受损的并发症, 亦尽量保护了十二指肠乳头的

解剖完整性和生理功能。

3.5 气囊鼻胆管乳头扩张术的注意事项 (1)如果气囊明显受阻于胆囊管汇合部切口或胆总管切口, 用腹腔镜剪刀剪开受阻气囊一小口或者用细径电钩扩大胆囊管汇合部切口, 然后, 继续牵引气囊鼻胆管进入胆总管腔; (2)如果气囊明显受阻于十二指肠乳头, 助手将气囊经胆总管腔内回退至腹腔, 用腹腔镜剪刀剪开受阻气囊一小口即可; 如果不行, 直接拉出腹腔外, 剪除全部气囊; (3)如果鼻胆管尾端或剪开后的气囊明显受阻于十二指肠乳头, 术者再次将十二指肠镜经口插至十二指肠乳头, 针刀沿鼻胆管或受阻气囊的12点钟位切开乳头适度, 将鼻胆管或剪开后的气囊拉过乳头进入十二指肠腔。十二指肠镜继续观察后续气囊取石或扩张情况, 直至取石或乳头扩张满意; (4)如果气囊取石或扩张不满意, 台上助手回退气囊鼻胆管经乳头、胆总管腔、胆囊管汇合部切口或胆总管切口、腹腔、转换器、至腹壁外, 重新做合适直径的气囊, 重复上述操作即可。

3.6 术中鼻胆管引流术的优点 (1)鼻胆管多数于术后3-7 d拔除, 明显缩短留置胆道引流管的时间(与输尿管导管引流约1个月相比较)^[25]; (2)因为鼻胆管多采用经腹和经口两个途径配合联合施行逆向插管的方法, 其插管的手术成功率更高; (3)鼻胆管引流术后胆管减压明显且胆漏较少(与直接行胆囊管汇合部切口或胆总管小切口一期缝合术相比较), 使一期缝合术更加安全^[26]。

4 参考文献

- 1 吴孟超, 吴在德主编. 黄家骊外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1797
- 2 黄志强. 胆道外科基础与临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 3-7
- 3 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查即时缝合术983例报告. 中华腔镜外科杂志 2010; 3: 26-30
- 4 Topal B, Aerts R, Penninckx F. Laparoscopic common bile duct stone clearance with flexible choledochoscopy. Surg Endosc 2007; 21: 2317-2321 [PMID: 17943379]
- 5 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术中十二指肠镜下乳头狭窄切开术91例报告. 中华腔镜外科杂志 2010; 3: 49-53
- 6 ElGeidie AA, ElEbady GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common

- bile duct stones. *Surg Endosc* 2011; 25: 1230-1237 [PMID: 20844893 DOI: 10.1007/s00464-010-1348-8]
- 7 郭鑫, 陈安平, 李波, 山长星, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏. 腹腔镜、胆道镜同期治疗胆囊结石合并正常直径胆总管结石. *中华普外科手术学杂志* 2012; 6: 38-41
 - 8 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆囊切除术中联合十二指肠镜治疗正常直径胆总管结石158例. *中华腔镜外科杂志* 2011; 4: 33-37
 - 9 王佳牧, 陈安平, 山长星, 郭鑫, 索运生, 刘安, 易斌, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术2161例报告. *外科研究与新技术* 2013; 2: 152-166
 - 10 Leida Z, Ping B, Shuguang W, Yu H. A randomized comparison of primary closure and T-tube drainage of the common bile duct after laparoscopic choledochotomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1595-1600 [PMID: 18202889 DOI: 10.1007/s00464-007-9731-9]
 - 11 索运生, 陈安平, 肖宏, 易斌, 陈先林. 腹腔镜下再次胆道手术83例报告. *中华普外科手术学杂志* 2012; 6: 10-12
 - 12 Zhu QD, Tao CL, Zhou MT, Yu ZP, Shi HQ, Zhang QY. Primary closure versus T-tube drainage after common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 53-62 [PMID: 20582601 DOI: 10.1007/s00423-010-0660-z]
 - 13 陈心焕, 许兆祥. 胆道探查一期缝合与T管引流的疗效对比. *肝胆胰外科杂志* 2010; 22: 327-329
 - 14 张雷达, 别平, 陈平, 王曙光, 马宽生, 董家鸿. 腹腔镜胆道探查术后胆管一期缝合与T管引流疗效比较. *中华外科杂志* 2004; 42: 520-523
 - 15 陈安平, 胡挺, 李华林, 王佳牧, 索运生, 刘安, 易斌, 张胜龙. 同期腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜多入路治疗胆囊结石合并细胆总管结石71例. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 946-950
 - 16 倪志平, 刘隽, 汤可立, 程建华, 罗丹. 胆总管探查术后一期缝合的临床经验及适应症探讨. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 320-323
 - 17 索运生, 张明哲, 尹思能, 肖宏, 陈先林, 易斌, 李涛. 腹腔镜胆总管探查、一期缝合和T管引流术后胆道压力变化比较. *中国微创外科杂志* 2006; 6: 21-23
 - 18 张启瑜. 钱礼腹部外科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 879
 - 19 杨孙虎, 侯军丽, 阿不都斯木, 阿合提别克, 马博, 郑建忠, 姜亮. 腹腔镜治疗胆囊结石合并肝外胆管结石临床研究. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 872-874
 - 20 所广军, 徐安, 胡海. ERCP临床应用指征探讨. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 533-536
 - 21 王健, 杜波, 胡兵. EST后近期严重并发症及其危险因素分析. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 486-489
 - 22 田大广, 黄洁, 张捷, 冉江华, 魏晓平, 董国海. LC与EST联合应用治疗胆囊结石继发性胆总管结石. *中国普通外科杂志* 2006; 15: 579-581
 - 23 胡三元. 肝内、外胆管结石的腹腔镜处理. *中国普外基础与临床杂志* 2008; 15: 711-713
 - 24 王佳牧, 陈安平, 山长星, 郭鑫, 索运生, 刘安, 易斌, 孙科. 腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜(三镜)同期手术扩大一期缝合术应用199例报告. *外科研究与新技术* 2013; 2: 170-172
 - 25 郭鑫, 陈安平, 李波, 山长星, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏. 腹腔镜联合十二指肠镜早期治疗轻型急性胆源性胰腺炎57例报告. *中华普外科手术学杂志* 2012; 6: 47-49
 - 26 李波, 陈安平, 索运生, 刘安, 易斌, 王征夏, 肖宏, 陈先林, 龙飞伍, 孙科. 腹腔镜胆总管探查术1712例报告. *中华腔镜外科杂志* 2010; 3: 40-43

同行评价

本文主要探讨气囊鼻胆管治疗胆囊结石合并细胆总管结石的应用体会, 并得出了一些好的结论. 目前国内外对气囊鼻胆管探查术的研究很少, 并且自制的气囊鼻胆管具有一定创意, 研究目标明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



双腔T管的研制及临床应用

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨

背景资料

由于普通T管仅能起胆道支撑引流作用, 功能单一, 治疗效果有限, 难以满足胆道手术后更多的治疗需求, 为了满足临床的实际需要, 本文研制了双腔T管, 并且根据实际经验总结了该管道的流体力学研究和临床应用.

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科 山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心 山东省滨州市 256603

管清海, 副教授, 副主任医师, 主要从事于肝胆胰外科疾病的临床研究.

作者贡献分布: 临床资料收集与总结由管清海、张兴元、张帆、张长习及曹学峰完成; 统计分析由夏国华协助完成; 文章图表绘制由卢艳敏完成; 文章撰写与修改由管清海与陈强谱完成; 临床应用由陈强谱、管清海、张兴元、张帆、张长习及欧琨完成; 流体力学观察由管清海与曹学峰完成.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 山东省滨州医学院附属医院肝胆外科, 山东省滨州医学院附属医院临床营养支持中心. drcqp@hotmail.com 电话: 0543-3258597

收稿日期: 2015-08-06
修回日期: 2015-09-16
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Design and clinical application of a double lumen T tube

Qing-Hai Guan, Qiang-Pu Chen, Xing-Yuan Zhang, Fan Zhang, Yan-Min Lu, Guo-Hua Xia, Chang-Xi Zhang, Xue-Feng Cao, Kun Ou

Qing-Hai Guan, Qiang-Pu Chen, Xing-Yuan Zhang, Fan Zhang, Yan-Min Lu, Guo-Hua Xia, Chang-Xi Zhang, Xue-Feng Cao, Kun Ou, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital; Clinical Nutrition Center, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Hospital; Clinical Nutrition Center, Binzhou Medical University Hospital, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drcqp@hotmail.com

同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科)

Received: 2015-08-06

Revised: 2015-09-16

Accepted: 2015-10-13

Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To design a double lumen T tube, investigate its hydrodynamic characteristics, and assess its clinical application.

METHODS: A retrospective study was carried out to analyze the data of patients who underwent biliary tract operations with placement of a double lumen T tube from March 1989 to March 2015 at the Department of Hepatobiliary Surgery of Binzhou Medical University Hospital. This study introduced the design, placement and operational method of the double lumen T tube, investigated its hydrodynamic characteristics, analyzed the complications, and assessed its clinical application in biliary tract irrigation, bile culture, cholangiography and enteral nutrition.

RESULTS: Based on the function of double lumen T tube, it was divided into two types: I (for biliary irrigation) and type II (for enteral nutrition). For type I double lumen T tube, the short arm was placed in the extrahepatic bile duct, and the long arm was brought out through the abdominal wall; the inner tube was placed in left or right secondary or tertiary intrahepatic bile duct, with the end outside the body connected to saline for flushing. For type II double lumen T tube, the short arm was placed in the extrahepatic bile duct, and

the long arm was brought out through the abdominal wall; the inner tube was placed into the duodenum or jejunum through the duodenal papilla or anastomotic stoma, with the end outside the body connected to nutrition solution for enteral nutrition. A total of 1020 patients underwent placement of the double lumen T tube, including 660 who used type I and 360 who used type II tube. T tube placement time was 5-92 d, with an average value of 23.5 d. Complications included T tube dislocation (2 cases, 0.20%), lumen blockage (12 cases, 1.18%), infection around T tube (23 cases, 2.26%), hemobilia (2 cases, 0.2%), difficulty in removing (1 case, 0.10%), biliary fistula (11 cases, 1.08%), and peritonitis after T tube removal (2 cases, 0.20%). Moreover, 665 cases underwent biliary tract irrigation, and bile culture was performed in 343 cases; the positive rate of bacteria culture was lower than that observed in patients using conventional T tube. In 657 cases who underwent cholangiography, the rate of satisfaction was 98.2%. 358 cases accepted enteral nutrition with type II double lumen T tube, and 314 cases underwent simultaneous bile external drainage and pancreatic juice reinfusion.

CONCLUSION: The double lumen T tube is easily made and convenient to use with lower complications. It can be safely used for biliary flushing, bile culture, cholangiography and enteral nutrition after biliary tract operations.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T tube; Flushing and drainage; Enteral nutrition; Cholangiography; Bacterial culture

Guan QH, Chen QP, Zhang XY, Zhang F, Lu YM, Xia GH, Zhang CX, Cao XF, Ou K. Design and clinical application of a double lumen T tube. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5056-5063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5056>

摘要

目的: 探讨双腔T管制作方法和研究其流体力学特性, 评价临床应用技术和使用效果。

方法: 对滨州医学院附属医院肝胆外科1989-03/2015-03行胆道手术中放置双腔T管的患者临床资料进行回顾性分析, 介绍双腔T管的制作、放置、使用方法, 对双腔T管的流体力学特性进行研究探讨, 统计分析其使用过程中的并发症发生率, 评价在胆道冲洗、胆汁培养、胆道造影及肠内营养方面的临床应用效果。

结果: 依据制作的双腔T管的功能, 我们将其分为两种类型: I型(胆道冲洗用双腔T管)和II型(肠内营养用双腔T管)。I型双腔T管放置时, 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外; 内管放置于肝内二级或三级胆管, 据情况放置于左侧或右侧肝管内, 内管体外端接生理盐水行胆道冲洗。II型双腔T管短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外; 内管经十二指肠乳头或胆肠吻合口, 放入十二指肠或空肠内, 管端一般应放置在乳头或吻合口以下20-30 cm, 内管体外端接营养液行肠内营养。1020例患者应用双腔T管, 其中应用I型双腔T管660例、II型双腔T管360例。带管时间5-92 d, 平均23.5 d。T管脱出2例(0.20%)、堵塞12例(1.18%), T管周围感染23例(2.26%), 胆道出血2例(0.2%), 拔出困难1例(0.1%), 胆瘘11例(1.08%), 拔管后腹膜炎2例(0.2%)。655例患者用于胆道冲洗, 343例进行了胆汁细菌培养, 胆道冲洗后胆汁细菌培养阳性率较普通T管患者下降; 657例患者行胆道造影, 胆道显影满意率98.2%; 358例患者应用II型双腔T行肠内营养, 314例患者同时进行外引流胆汁及胰液的回输。

结论: 双腔T管较普通T管增加了冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等作用, 其设计合理、制作简便、并发症少、安全可靠, 可适用于多种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全有积极作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: T管; 冲洗引流; 肠内营养; 胆道造影; 细菌培养

核心提示: 为满足胆道手术更多的治疗要求, 提高治疗效果, 我们设计了双腔T管, 其较普通T管增加了胆道冲洗、造影、胆汁采集及肠内营养

■ 研发前沿

目前也有对普通T管改进的文献报道, 其中有的设计成双腔结构可进行T管窦道造影, 功能仍较单一。针对胆道术后需行胆道冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等的实际需求, 本文研制了I型及II型双腔T管, 同时在体外进行了流体力学研究, 亟待动物实验行体内流体力学研究, 以期更接近人体实际情况。

■ 相关报道

针对胆道术后的引流管道, 文献报道有U管、气囊T管、Y形管、C管、气囊U管等多种引流管, 其功能仍较为单一, 主要是胆道支撑引流, 治疗作用有限。其中也有设计成双腔结构的T管报道, 只是增加了T管窦道造影功能, 没有治疗作用。

等作用。通过1020例的临床应用, 证实其使用简便、并发症少、安全可靠, 可适用于多种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全有积极作用。

管清海, 陈强谱, 张兴元, 张帆, 卢艳敏, 夏国华, 张长习, 曹学峰, 欧琨. 双腔T管的研制及临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5056-5063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5056>

0 引言

普通T管是由Kehr在1897年创用的胆道引流管, 广泛应用于胆管切开取石、胆道成形、胆道肿瘤切除、胆肠吻合术等多种胆道手术中, 其主要作用是引流胆汁、胆道减压, 预防胆瘘的发生^[1,2]。另外, 还是观察胆道疾病和了解病理生理变化的窗口, 通过他可以行胆道造影、采集胆汁行细菌学检查^[3-7]。但是, 由于胆道解剖的特殊性和胆道手术的复杂性, 外科医生对胆道手术后引流物的放置也提出了更高的要求。为此, 人们设计了U管、气囊T管、Y形管、C管、气囊U管等多种引流管^[8-14], 但这些引流管一般仅用在特定手术中。1989年我们对普通T管进行了改进, 创用了双腔T管, 并分为I型和II型。I型双腔T管适用于胆道引流、冲洗、胆汁细菌培养以及胆道造影; II型双腔T管适用于胆道引流及肠内营养。现已应用25年, 取得了良好的效果, 总结报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例资料均来自滨州医学院附属医院1989-03/2015-03的住院患者, 根据病情需要分为两组, 分别应用I型和II型双腔T管, 共应用1020例, 男499例, 女521例, 年龄18-85岁, 平均年龄56.6岁±6.9岁。病种: 肝内胆管结石151例、肝外胆管结石380例、急性重症胆管炎95例、胆管癌82例、胰腺癌92例、十二指肠乳头肿瘤34例、壶腹部癌104例、急性胰腺炎39例、慢性胰腺炎5例、异位胰腺1例、胆管腺肌病2例、先天性胆管扩张症35例。手术方式: 胰十二指肠切除术104例、胆总管切开取石引流术489例、肝叶切除+胆总管切开取石引流术69例、肝叶切除术+胆总管切

开取石+胆管空肠Roux-Y吻合术93例、胆管癌切除+胆管空肠Roux-Y吻合术53例、胆管囊肿切除+胆管空肠Roux-Y吻合术32例、胆管空肠Roux-Y吻合术87例、胆管十二指肠吻合术59例、十二指肠乳头肿瘤局部切除术34例。

1.2 方法

1.2.1 双腔T管的制作: 依据双腔T管的功能, 我们将其分为两种类型: I型(胆道冲洗用双腔T管, 图1A)和II型(肠内营养用双腔T管, 图1B)。制作方法如下: 选取20-24 Fr的普通乳胶T管1根, 修剪短臂, 距离长臂末端5.0-10.0 cm处剪一小侧孔, 另取直径0.2-0.3 cm硅胶管或硅塑管一根。将细硅胶管经T管长臂的侧孔插入T管内, 自T管一侧的短臂穿出。制作I型双腔T管时, 使细硅胶管穿出短臂外露15.0-20.0 cm(可根据需要调整长度); 制作II型导管时, 应使细硅胶管外露30.0-50.0 cm(可根据需要调整长度), 细硅胶管末端剪2-3个侧孔, 以粘合剂封闭T管长臂上的侧孔。

1.2.2 双腔T管的流体力学研究: 选用22 Fr T管和外径0.2 cm的硅胶管制成双腔T管, 另外选用22 Fr的T管一根, 修剪长臂及短臂, 使其与双腔T管的长臂及短臂完全等长; 分别通过双腔T管和普通T管引流50 mL胆汁, 计算所需时间, 进行对比研究。双腔T管为实验组(A组), 普通T管作为对照组(B组)。因为管道内液体流速和压力对于引流等量的液体都有影响, 我们设定压力为20 cmH₂O, 不超过肝脏分泌胆汁的分泌压; 胆汁分泌量为每日800-1200 mL左右, 我们通过输液器控制滴速, 设定0.5、1.0、2.0、4.0 mL/min 4个速度进行研究, 其中前两个速度相当于24 h引流720、1440 mL胆汁, 接近于胆汁的正常生理分泌量。将2个分别盛有38℃、300 mL胆汁的玻璃瓶(容量均为500 mL)悬挂于20 cm的高处, A、B两组T管短臂的一侧分别通过同型号的输液器连接于盛有胆汁的玻璃瓶, 此短臂一侧模拟肝脏分泌胆汁; 短臂的另一侧连接直径0.3 cm的细硅胶管, 模拟胆总管下端, 长臂连接引流袋引流, 将此短臂和长臂引流的胆汁均收集于带刻度的量筒中。两组均先开放胆汁引流使管道内预冲胆汁, 并调整两组的滴速相同后予以夹闭输液器管道。A、B两组

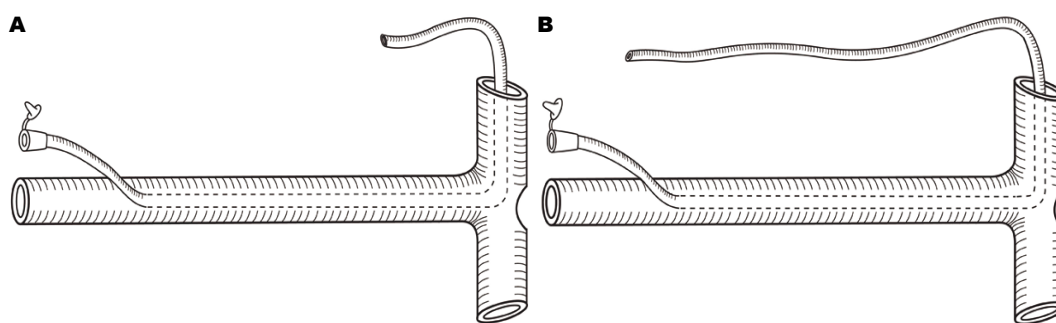


图1 双腔T管结构图. A: 胆道冲洗用双腔T管; B: 肠内营养用双腔T管.

■创新盘点

将普通T管进行改进, 研制成双腔T管, 使胆道造影及胆汁细菌培养效果更好, 还使其具备了普通T管没有的胆道冲洗、肠内营养功能. 尤其是II型双腔T管的肠内营养功能, 避免了额外放置空肠造瘘管的损伤, 使用安全、方便、效果可靠.

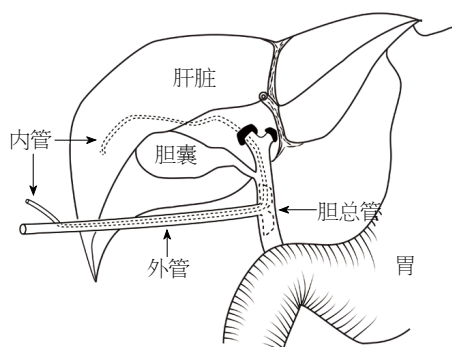


图2 I型双腔T管放置示意图.

同时开放胆汁引流, 直至量筒中胆汁满50 mL后再次夹闭输液器管道, 并分别记录所需时间; 再次引流50 mL胆汁, 并分别记录所需时间, 同一滴速下, 两组分别重复10次并记录时间. 重新收集引流的胆汁至玻璃瓶中, 加温至38℃, 改变滴速后重复上述步骤. 比较A、B两组相同条件下, 分别在0.5、1.0、2.0、4.0 mL/min 4个不同滴速下引流等量(50 mL)胆汁所消耗的时间.

1.2.3 双腔T管的临床应用: I型双腔T管的放置: 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外. 内管放置于肝内二级或三级胆管, 据情况放置于左侧或右侧肝管内(图2). I型双腔T管使用方法: 外管长臂接引流袋以引流胆汁, 内管关闭. 行胆道冲洗时开放内管, 连接冲洗液行胆道冲洗. 采用重力滴注法持续冲洗胆道, 冲洗速度一般为15-20滴/min, 每日冲洗1000-2000 mL, 冲洗速度应快慢交替, 利于胆道沉积物的排出, 提高冲洗的效果, 压力不宜超过30-40 cmH₂O. 冲洗液一般用生理盐水, 需要时可加抗生素或止血剂等. 抽取胆汁进行细菌学检查时, 先停止冲洗并夹闭外管, 然后消毒内管管口, 用无菌注射器连接内

管, 缓慢抽取适量胆汁送检. 胆道造影时, 先夹闭外管, 然后消毒内管管口, 用无菌注射器抽取造影剂经内管缓慢注入, 压力不宜超过30 cmH₂O, 直至肝内外胆管显影. 造影结束后, 立即开放外管长臂引流胆汁, 必要时自内管行胆道冲洗, 以利于造影剂的排出, 减少造影的并发症.

II型双腔T管的放置: 短臂置于肝外胆管内, 长臂经腹腔自腹壁引出体外. 内管经十二指肠乳头或胆肠吻合口, 放入十二指肠或空肠内. 管端一般应放置在乳头或吻合口以下20.0-30.0 cm, 不同术式放置方法略有差异(胆总管探查术如图3A、胆总管十二指肠吻合术如图3B、胆管空肠Roux-en-Y吻合术如图3C、胰十二指肠切除术如图3D). II型双腔T管使用方法: 外管长臂接引流袋以引流胆汁, 内管关闭. 行肠内营养时将内管连接肠内营养液及输注装置开始使用, 输注方法及原则同普通空肠造口. 同时行输胆汁及胰液回输时, 先将胆汁及胰液经无菌纱布过滤, 封装于无菌输液瓶内连接输液器, 经三通管连接内管后输入. 双腔T管的固定、维护及拔管指证基本同普通T管.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析, 应用t检验进行统计学处理, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 I型双腔T管应用660例; II型双腔T管应用360例. 术后30 d内死亡3例、自动出院2例, 其余患者均完成治疗计划. 带管时间5-92 d, 平均23.5 d. T管脱出2例(0.20%)、堵塞12例(1.18%), T管周围感染23例(2.26%), 胆道出血2例(0.2%), 拔出困难1例(0.1%), 胆瘘11例

应用要点

制作时内外管的口径选择要合适, 同时根据治疗需求选择 I 型或 II 型双腔T管. 管道放置时, 尤其是内管的位置要按照需求放置到位. 因内管较细, 使用时要注意冲管, 保持内管通畅.

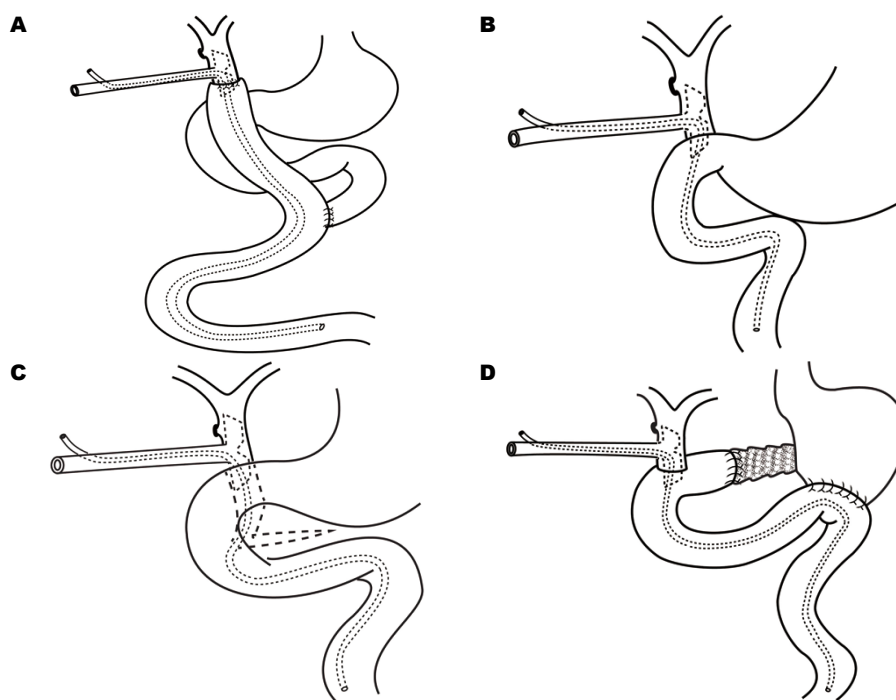


图 3 II型双腔T管放置示意图. A: 胆总管探查术; B: 胆总管十二指肠吻合术; C: 胆管空肠Roux-en-Y吻合术; D: 十二指肠切除术后.

(1.08%), 拔管后腹膜炎2例(0.2%).

2.2 流体力学研究 结果如表1. 模拟体内胆道环境, 在4个不同滴速下, 普通T管耗时虽然略少于双腔T管, 但 t 检验 P 值均 >0.05 , 无统计学意义. 结果说明, 利用双腔T管进行胆汁引流的效果与普通T管没有差别; 在模拟的体内胆道环境条件下, 双腔T管并不因其双腔结构而影响了胆汁的引流.

2.3 胆道冲洗 本组共655例完成冲洗, 冲洗时间为3-16 d, 平均7.2 d. 26例冲洗时出现轻微腹痛、腹泻, 减慢冲洗速度后症状消失; 12例发生双腔T管的外管暂时堵塞, 主要为细小结石和较大的絮状物, 挤捏导管或用导丝疏通后堵塞解除, 继续完成冲洗. 2例发生胆道出血, 改用副肾素盐水冲洗后, 出血停止. 胆瘘6例. 冲洗液用量1000-2000 mL, 平均1455.5 mL, 单纯应用生理盐水406例, 加用抗生素249例. 无胆道逆行感染发生.

2.4 胆汁培养 343例进行了胆汁细菌培养, 术中胆汁培养阳性率为87.2%(299/343), 术后冲洗第3天胆汁培养阳性率5.8%(20/343); 168例普通T管引流术中胆汁培养阳性率86.3%(145/168), 术后第3天胆汁培养阳性率22%(37/168).

2.5 胆道造影 共657例次行胆道造影, 胆

道显影满意率98.2%, 造影后并发症: 发热3.9%(26/657), 腹痛8.5%(43/657), 急性胰腺炎0.15%(1/657).

2.6 肠内营养 共358例患者应用 II 型双腔T行肠内营养, 应用肠内营养时间3-21 d, 平均13.2 d. 同时行胆汁回输228例, 胰液回输86例. 内管堵塞5例, 营养液反流10例, 内管移位或脱出7例.

3 讨论

我们设计的双腔T管的基本结构是在普通T管基础上增加了一条内管, 使其功能得到拓展, 在保留普通T管引流、减压、支撑功能的同时, 又增加了冲洗、造影、采集胆汁及肠内营养等作用. 通过20多年1020例的临床应用, 证明其设计合理、制作简便、并发症少、安全可靠, 可适用于各种胆道手术, 对提高胆道疾病的治疗效果、保证胆道手术后的安全起到了积极作用.

引流胆道是放置胆道引流物的最基本目的. 通过引流可促进异常胆汁排除, 有利于胆道炎症等的控制, 并降低胆道压力, 减少胆瘘的发生. 双腔T管由于有一内管存在, 使管腔在一定程度上变窄, 可能会影响T管的引流效果. 为了解双腔T的引流情况, 我们进行了模拟T管

表 1 双腔T管与普通T管在不同滴速下引流等量胆汁所消耗的时间 (s)

分组	滴速(mL/min)			
	0.5	1.0	2.0	4.0
双腔T管(A组)	101.24±0.14	50.80±0.23	25.64±0.30	12.71±0.29
普通T管(B组)	101.06±0.32	50.70±0.13	25.48±0.18	12.61±0.25
P值	0.130	0.244	0.161	0.419

同行评价

本文探讨了双腔T管在胆道手术中的应用,具有一定的创新性,且具有较强的临床意义和应用价值。

引流胆汁的流体力学研究,结果表明双腔T管胆汁引流速度稍慢于普通T管,但无统计学差异。考虑到双腔T管放置后可行胆道冲洗,胆汁得以稀释,有利于引流,因此我们认为双腔T整体引流胆汁效果不受影响。

胆道冲洗是双腔T管的一项重要功能。普通T管一般不主张行胆道冲洗,因其冲洗为逆行性冲洗,可增加胆道内压,易诱发胆瘘及增加胆道感染机会^[15]。但是放置双腔T管后,胆道冲洗即可方便、安全地进行。因为内管放于肝内胆管,冲洗液自内管注入后,经肝内胆管至肝外科胆管,再经T管的外管长臂流出体外,形成有进有出的结构,不会增加胆道压力。我们认为胆道冲洗对胆道手术后,尤其是肝内外胆管结石合并急性胆管炎患者十分重要。其作用可体现在以下几方面: (1)冲洗可使被动引流变为主动引流,可将胆道内炎性渗出物、泥沙样结石、残留血凝块等及时冲刷排除体外,从而保持胆道清洁,促进胆道炎症消退; (2)胆道内正压冲洗引流,减少了肠内容物向胆道反流机会; (3)抗生素盐水冲洗可充分发挥抗菌作用,有利于胆道感染的控制; (4)冲洗可稀释胆汁,降低胆汁黏稠度,有利于引流; (5)冲洗可促进胆道内残余结石的排出。本组有655例患者行胆道冲洗,无严重并发症发生,取得了良好的效果。我们之前对肝内外胆管结石和急性重症胆管炎患者的研究发现,胆道冲洗可促急性重症胆管炎患者胆道炎症的消退,改善预后,降低胆石症患者术后的残余结石率^[16,17]。经双腔T管行胆道冲洗时应注意以下事项: 为了通畅引流,作为外管的T管不能太细,以24-26 Fr的普通乳胶T管为宜,作为内管的硅胶管直径以0.2-0.3 cm为宜; 外管堵塞时,应立即中止冲洗,待外管疏通后再行冲洗; 冲洗液悬挂高度以高出床面50.0-60.0 cm为宜,过高可致胆道内压明显增高,过低则冲洗不畅通; 冲洗速度应快慢交

替,可提高冲洗效果,更利于胆道内沉淀物的排出。

胆道术后胆汁培养是了解胆道细菌学状况的重要手段。放置普通T管时,胆汁标本采集一般通过穿刺T管的长臂抽取少量胆汁获取,此种方法的问题是,抽取的胆汁并不是胆管内的胆汁,而是T长臂内的滞留了一定时间胆汁,理论上讲,二者的细菌学状况存在差异。放置双腔T管后,自内管抽取胆汁作为标本行胆汁培养通更为可靠,因为内管放于肝内胆管,可以采集到肝内胆管的胆汁。我们术后3 d的资料显示,经双腔T管胆汁培养阳性率5.8%,普通T管22.1%,二者有显著性差异。我们认为,内管末端置于肝内二级胆管或三级胆管内,经内管抽取的胆汁培养更能反映肝内胆管的细菌学情况; 经普通T管长臂抽取的胆汁,可能由于胆肠反流和/或外界细菌沿T管的逆行污染而不能真实地反映胆道的细菌学情况。

胆道造影是胆道术后放置T管的另一项重要功能,可了解术后有无胆瘘、胆管下端是否通畅、有无残余结石、胆管狭窄等情况^[18]。普通T管造影存在的重要问题是肝内胆管显影不满意和容易出现发热等并发症,为此不少学者进行了一些改进,如滴注法造影、节段性造影等,取得了一定的效果,但是由于操作过程复杂,临床推广困难^[19-22]。我们通过经双腔T管的内管推注造影剂进行胆道造影,明显提高了胆管造影的满意率,降低了造影的并发症,尤其是胆道感染的发生率。本组患者中T管造影满意率为98.2%,发热、腹痛并发症分别为3.9%和8.5%,效果明显。我们分析原因可能是经双腔T管的内管造影时,接近于顺行造影,因内管末端位于肝内胆管,故肝内、外胆管容易依次性显影; 因为内管管径较细,也可降低推注造影剂时胆管内的压力,胆血反流机会降低,故造影后胆管炎发生率

也低。

复杂胆道手术后患者营养支持越来越重要, 一般多选择肠内营养^[23-25]。肠内营养的置管途径最常用的有鼻肠管和空肠造瘘两种。前者不适合长时间插管, 可引起鼻窦炎, 患者不易耐受; 后者增加了手术时间, 对空肠有损伤, 有引起肠梗阻和肠瘘的可能^[26,27]。对于牵涉到胆道的腹部手术, 我们应用Ⅱ型双腔T管, 外管行胆道引流, 内管置于空肠上段行肠内营养, 一举两得, 既不增加创伤, 还缩短了手术时间。本组有共358例患者应用该技术, 肠内营养时间3-21 d, 平均13.2 d。同时行胆汁回输228例, 胰液回输86例。内管堵塞率1.4%, 营养液反流率2.8%, 内管移位或脱出率1.9%, 无置管相关并发症发生, 无消化道瘘的出现。从临床应用的结果来看, 与空肠造瘘的应用效果并无差异, 是一种胆胰手术后安全有效的肠内营养置管途径, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 Daldoul S, Moussi A, Zauouche A. T-tube drainage of the common bile duct choleperitoneum: etiology and management. *J Visc Surg* 2012; 149: e172-e178 [PMID: 22537812 DOI: 10.1016/j.jvisurg.2012.03.008]
- 2 Spirou Y, Petrou A, Christoforides C, Felekouras E. History of biliary surgery. *World J Surg* 2013; 37: 1006-1012 [PMID: 23430002 DOI: 10.1007/s00268-013-1960-6]
- 3 Ahmed I, Pradhan C, Beckingham IJ, Brooks AJ, Rowlands BJ, Lobo DN. Is a T-tube necessary after common bile duct exploration? *World J Surg* 2008; 32: 1485-1488 [PMID: 18270647 DOI: 10.1007/s00268-010-0397-4]
- 4 Vagholkar K. Role of T tube placement in open common bile duct explorations. *Indian J Surg* 2012; 74: 323-324 [PMID: 23904723 DOI: 10.1007/s00268-008-9475-2]
- 5 Tabatabaee S, Hashemi S, Fazel M, Dadkhah S, Jazi AD. Pancreaticobiliary Drainage by T-tube, A promising Technique for Prevention of Pancreatic Leakage following Pancreaticoduodenectomy (Whipple Surgery). *Int J Prev Med* 2012; 3: 373-374 [PMID: 22708035]
- 6 Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Maeda T, Tanimura H. Biliary drainage tube evaluation after common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 315-321 [PMID: 12749211]
- 7 Norrby S, Heuman R, Anderberg B, Sjö Dahl R. Duration of T-tube drainage after exploration of the common bile duct. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 113-115 [PMID: 3281401]
- 8 Laursen HB, Kannerup AS, Oxlund H, Yasuda Y, Funch-Jensen P, Rokkjaer M, Mortensen

- FV. T-tube drainage stimulates the healing of choledoch-choledochostomies. An experimental study in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 622-626 [PMID: 18987933 DOI: 10.1007/s00534-007-1322-6]
- 9 黄锦煌. 内引流在胆总管切开术中的应用观察. *实用医技杂志* 2007; 14: 4727-4728
- 10 Fujimura M, Hirano M, Sato I, Kinoshita T, Yamamoto I, Nishimura K, Takahara H, Yamamoto A. [The C tube in biliary surgery—its development and clinical application]. *Nihon Geka Hokan* 2000; 68: 85-122 [PMID: 11246991]
- 11 范钦忠. 双腔T管窦道造影预防拔管后胆漏的临床研究. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 269-270
- 12 Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA. Use of a Y-tube splint in the repair of biliary strictures. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 785-790 [PMID: 5934189]
- 13 苏茂生, 周宁新. 胆道外引流的历史及其在现代微创外科时代的变迁. *肝胆外科杂志* 2006; 14: 471-473
- 14 胡超华, 胡若男, 余勇军, 彭英, 沈雄山, 李卫民, 樊立. 双腔球囊T管的设计和临床应用. *腹部外科* 2010; 23: 305-306
- 15 赵登秋, 周龙翔, 郭叶锋, 姜宝飞. 胆道探查T管引流术后严重并发症41例临床分析. *中华普通外科学术杂志* 2010; 4: 307-311
- 16 陈强谱, 欧琨, 边凤国, 周旭, 裴象昌. 重症急性胆管炎术后经双腔T管行胆道冲洗的临床观察. *肝胆外科杂志* 1999; 7: 39-40
- 17 陈强谱, 欧琨, 邢雪, 周旭, 裴象昌. 胆道术后经双腔T管胆道冲洗的应用价值. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1435-1436
- 18 潘月敏, 吴琴珍. 改良T管造影法对胆道感染发生率的影响. *中华医院感染学杂志* 2012; 22: 291-292
- 19 彭亮, 霍壁林, 谭明华. 改良T管造影术的临床应用. *当代医学* 2009; 15: 74-75
- 20 刘鄂长, 林秀云, 苏连珠, 王俊潇. 经T管分段式胆道造影与常规胆道造影的对比研究. *现代医药卫生* 2014; 30: 3434-3435
- 21 Zhang JF, Du ZQ, Lu Q, Liu XM, Lv Y, Zhang XF. Risk Factors Associated With Residual Stones in Common Bile Duct Via T Tube Cholangiography After Common Bile Duct Exploration. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1043 [PMID: 26131813 DOI: 10.1097/MD.0000000000001043]
- 22 厉学民, 许龙堂, 张家敏, 毛根军, 单小云, 吴荣进, 吴晓康, 俞世安, 沈蔚, 郑樟栋. 胆总管探查后T型管引流对胆道菌群影响的研究. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 578-579
- 23 Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 59-71 [PMID: 25713805 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.07]
- 24 张长习, 林绪涛, 管清海, 张帆, 张兴元, 黄槩, 欧琨, 陈强谱. 回输外引流胆汁和胰液对胰十二指肠切除术后疗效的影响. *中华消化外科杂志* 2011; 10: 351-355
- 25 Langer G, Großmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, Behrens J, Fink A. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007605 [PMID: 22895962 DOI: 10.1002/14651858.

- CD007605.pub2]
- 26 Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Comparative analysis of the efficacy and complications of nasojejunal and jejunostomy on patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 996-1002 [PMID: 23963691 DOI: 10.1177/0148607113500694]
- 27 郑春辉, 周希环, 陈强谱. 肠内营养置管途径及选择. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 13-16

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素

沈云志, 郭欣, 白 戡

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情凶险、发展迅速、并发症严重的临床急腹症,且发病率逐年升高。而SAP合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)可能出现更高的感染风险,若临床重视不足、治疗不及时常发生早期感染,导致后续治疗困难,且预后不佳,严重者可致死亡。

沈云志, 郭欣, 白戡, 天津市第三中心医院肝胆外科 天津市 300170

沈云志, 主治医师, 主要从事重症胰腺炎及肝脏良恶性肿瘤的治疗研究。

作者贡献分布: 沈云志负责课题的设计与文章的撰写; 郭欣与白戡负责课题数据的收集、整理与统计分析。

通讯作者: 沈云志, 主治医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院肝胆外科. shenyunzh@163.com
电话: 022-84112223

收稿日期: 2015-09-09
修回日期: 2015-09-28
接受日期: 2015-10-13
在线出版日期: 2015-11-08

Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus

Yun-Zhi Shen, Xin Guo, Yu Bai

Yun-Zhi Shen, Xin Guo, Yu Bai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Yun-Zhi Shen, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. shenyunzh@163.com

Received: 2015-09-09
Revised: 2015-09-28
Accepted: 2015-10-13
Published online: 2015-11-08

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for early

complications in patients with severe acute pancreatitis (SAP) complicated with diabetes mellitus (DM).

METHODS: Eighty-six patients with SAP complicated with DM treated at our hospital from June 2009 to January 2014 were retrospectively analyzed. According to the presence of infection episodes or not during early symptomatic treatment, the patients were divided into either an infection group (38 cases) or a non-infection group (48 cases). The risk factors for early infection were identified by Logistic regression analysis.

RESULTS: Univariate analysis showed that acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, biliary pathogenic factors, fasting time, hyoxemia, high serum creatinine, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), mechanical ventilation and the use of antibiotics were statistically associated with early infection. Logistic multivariate regression analysis showed that APACHE II score > 11 (OR = 9.793), hyoxemia (OR = 5.202), fasting time > 7 d (OR = 1.476), increased PCT (OR = 6.861) and the use of antibiotics (OR = 4.125) were independent risk factors for early infection in patients with SAP combined with DM.

CONCLUSION: The development of early infection in SAP combined with DM is closely related with many risk factors, which should be aimed by doctors at early stage to reduce the risk of infection and mortality.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Diabetes mellitus; Infection; Risk factors

Shen YZ, Guo X, Bai Y. Risk factors for early infection in patients with severe acute pancreatitis complicated with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5064-5069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5064>

摘要

目的: 探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者早期并发感染的危险因素, 以降低感染率及死亡率。

方法: 回顾性分析2009-06/2014-01于天津市第三中心医院收治的86例SAP合并DM患者资料, 按早期对症支持治疗过程中是否并发感染分为感染组(38例)及非感染组(48例)。采用多因素Logistic回归的方法对感染的危险因素进行分析。

结果: 单因素分析显示急性生理与慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分评分、胆源性致病因素、禁食时间、低氧血症、血肌酐升高、降钙素原、C-反应蛋白、机械通气、及抗生素的使用与SAP合并DM早期并发感染有统计学关联。Logistic多因素回归分析结果显示, APACHE II 评分 ≥ 11 分(OR = 9.793)、低氧血症(OR = 5.202)、禁食时间 >7 d(OR = 1.476)、降钙素原升高(OR = 6.861)和抗生素的使用(OR = 4.125)是SAP合并DM患者早期合并感染的独立危险因素。

结论: SAP合并DM患者早期并发感染与多种因素紧密相关, 临床上应针对易感因素进行干预, 减少感染风险, 降低死亡率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 糖尿病; 感染; 危险因素

核心提示: 本文探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者早期并发感染的危险因素, 研究显示: 急性生理与慢性健康状况 II 评分 ≥ 11

分、低氧血症、禁食时间 >7 d、降钙素原升高和抗生素的使用是SAP合并DM患者早期合并感染的独立危险因素。

沈云志, 郭欣, 白戎. 重症急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的相关危险因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5064-5069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5064>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种病情凶险、发展迅速、并发症严重的临床急腹症, 主要由胆道梗阻、酗酒、暴饮暴食及创伤等因素导致, 但具体发病机制尚不明确^[1]。有研究报道SAP发生率为20%, 病死率为8%-39%^[2], 且呈逐年上升趋势^[3]。约80%的SAP死亡病例与感染有关^[4]。糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者体内代谢紊乱, 机体防御功能的显著下降, 因此当SAP患者合并DM时, 可能出现更高的感染风险, 导致治疗更加困难。本研究回顾性分析天津市第三中心医院86例SAP合并DM患者的临床资料, 旨在探讨SAP合并DM患者早期并发感染的相关危险因素, 提出临床预防性治疗对策, 以降低感染的发生率。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2009-06/2014-01于天津市第三中心医院肝胆外科就诊, 经计算机断层扫描(computed tomography, CT)确诊为SAP, 且确诊有糖尿病史的患者。SAP和DM均符合临床诊断标准。并排除入院时已合并胰腺感染或有慢性脏器功能衰竭的患者。研究共纳入86例患者, 男41例, 女45例, 年龄35-84岁, 平均56.42岁 ± 7.36 岁。按相关发病因素分类, 胆道疾病21例, 酗酒、暴饮暴食36例, 无明显诱因29例。将所有研究对象按早期对症支持治疗过程中是否并发感染分为感染组(38例)及非感染组(48例)。

1.2 方法

1.2.1 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)诊断标准: 依据2005年《中国急性胰腺炎诊治指南》^[5], 临床上表现为急性、持续性腹痛(偶无腹痛), 血清淀粉酶活性增高大于或等于正常值上限3倍, 排除其他疾病者。SAP具备AP的临床表现

■ 研究前沿

SAP病死率高且与感染关系密切, 合并糖尿病加剧了早期感染的风险。明确本病并发感染的危险因素, 有针对性的进行临床干预治疗, 为SAP治疗的研究热点与难点。

■ 相关报道

目前临床上对于SAP患者早期感染的危险因素已有相关报道, 国外学者不倾向于预防性应用抗生素治疗, 而国内目前根据胰腺坏死范围, 仍不同程度的预防性应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌的抗生素, 且使用时间较长。

■ 创新盘点

目前临床上对于SAP患者早期感染的危险因素报道较多, 而对SAP合并糖尿病患者发生感染的独立危险因素研究目前鲜见报道, 本研究属于首例。

和生化改变, 且具有以下之一者: (1)局部并发症: 胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿; (2)器官衰竭; (3)Ranson评分 >3 分; (4)急性生理与慢性健康状况II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 >8 分; (5)CT分级为D、E。

1.2.2 糖尿病诊断标准: 依据美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 制定的标准^[6], 糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.2.3 胰腺感染诊断标准: (1)腹部症状: 腹痛或压痛、反跳痛、肌紧张或肠鸣音消失; (2)CT诊断: 腹腔内或胰周病灶区域出现气泡; (3)全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS): 心率 >90 次/min; 体温 >38 °C或 <36 °C; 外周血白细胞 $>1.2 \times 10^9$ 个/L或成熟粒细胞 $>10\%$; $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg或呼吸频率 >20 次/min, 符合4项中的2项或2项以上; (4)胰腺坏死组织、腹腔脓液等病原菌培养阳性^[7]。

1.2.4 资料搜集: 所有患者入院后均进行常规治疗, 收集患者年龄、性别、致病因素、入院时APACHE II评分、禁食时间、低氧血症、血清淀粉酶、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐、总胆红素、血钙、机械通气及抗生素的使用治疗方式等相关资料。

统计学处理 采用SPSS17.0 (SPSS公司, 美国)统计软件包进行数据的统计分析。计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 采用 t 检验; 计数资料(率或比)采用 χ^2 检验; 多因素分析采用逐步前进法非条件Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAP合并DM患者感染的发生率 86例SAP合并DM的患者中, 发生感染38例, 总感染率为44.2% (38/86), 其中胰腺感染32例, 腹腔感染6例。

2.2 SAP合并DM患者感染危险因素的单因素分析 单因素分析结果显示, SAP合并DM患者感染组的APACHE II评分、胆源性致病因素、禁食时间、低氧血症、血肌酐水平、CT表现、机械通气、抗生素使用与非感染组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.3 SAP合并DM患者感染危险因素的多因素分析 选择单因素分析差异有统计学意义的因素带入模型, 进行逐步后退法Logistic回归分析。结果提示, APACHE II评分 ≥ 11 分($\text{OR} = 9.793$)、低氧血症($\text{OR} = 5.202$)、禁食时间 >7 d($\text{OR} = 1.476$)、降钙素原升高($\text{OR} = 6.861$)和抗生素的使用($\text{OR} = 4.125$)与感染的发生密切相关, 是SAP合并DM患者发生感染的独立危险因素($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

近年来SAP的发病率呈上升趋势, 与肥胖、糖尿病、胆源性疾病以及暴饮暴食有关。有研究报道约30%的SAP患者在发病早期可出现血糖升高^[8], 随着病情进展, 胰腺组织水肿、缺血坏死, 进而导致胰岛素分泌不足, 引起血糖进一步升高, 加重炎症反应的同时增加感染风险。若发生SAP前已患有糖尿病, 可进一步加剧血糖升高, 严重者可发生酮症酸中毒^[9]。糖尿病容易诱发血管病变, 导致血流障碍及血流量下降, 进一步引起组织缺血、缺氧, 有利于厌氧菌生长, 使得细菌易感性升高。因此当SAP患者合并DM时, 出现感染风险更高, 治疗更加困难。了解SAP合并DM患者发生感染的危险因素, 是亟待解决的问题。本研究Logistic多因素回归分析结果显示: APACHE II评分、低氧血症、禁食时间、降钙素原升高和抗生素的使用是SAP合并DM患者早期感染的独立危险因素。

入院时高APACHE II评分(≥ 11 分)说明患者原发病病情较重, 组织坏死严重。该评分分值与病死率之间存在明显正相关性, 即分值越高, 病死率也越高。其预测病死率的准确率高达86%^[10]。SAP患者的病情严重程度是胰腺感染的重要危险因素, 病情越重, 感染的几率越高, 胰腺坏死的范围与感染率呈正相关, 且感染的高峰期为病发后的2-3 wk^[11]。SAP患者由于胰腺组织微循环障碍导致坏死组织及周围血液灌注不足, 而低氧血症进一步加重胰腺组织血氧供应不足, 从而导致胰腺坏死甚至诱发感染。因此应改善呼吸功能以增加血氧浓度及血氧饱和度, 同时适当输血以改善微循环, 从而纠正低氧血症。

杨晶等^[12]研究发现禁食时间越长肠黏膜萎缩程度越高, 其免疫功能受损越严重, 导致

表 1 SAP合并DM患者感染危险因素的单因素分析 $n(\%)$

因素	感染组($n = 38$)	非感染组($n = 48$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.419	0.517
<60	14(36.8)	21(43.8)		
≥ 60	24(63.2)	27(56.2)		
性别			0.148	0.701
男	19(50.0)	22(45.8)		
女	19(50.0)	26(54.2)		
致病因素			6.328	0.012
胆源性	23(60.5)	16(33.3)		
非胆源性	15(39.5)	32(66.7)		
APACHE II 评分(分)			13.407	<0.010
<11	8(21.1)	29(60.4)		
≥ 11	30(78.9)	19(39.6)		
禁食时间(d)			7.070	0.008
≤ 7	12(31.6)	29(60.4)		
>7	26(68.4)	19(39.6)		
低氧血症			5.985	0.014
否	17(44.7)	34(70.8)		
是	21(55.3)	14(29.2)		
PCT			21.035	<0.010
正常	8(21.1)	34(70.8)		
超标	30(78.9)	14(29.2)		
CRP			19.919	<0.010
正常	7(18.4)	32(66.7)		
超标	31(81.6)	16(33.3)		
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)			34.095	<0.010
<186	32(84.2)	10(20.8)		
≥ 186	6(15.8)	38(79.2)		
计算机断层扫描表现			36.059	<0.010
渗出	31(81.6)	8(16.7)		
坏死	7(18.4)	40(83.3)		
血钙(mmol/L)			4.324	0.038
<1.88	22(57.9)	18(37.5)		
≥ 1.88	16(42.1)	30(62.5)		
机械通气			7.192	0.007
否	16(42.1)	34(70.8)		
是	22(57.9)	14(29.2)		
抗生素使用(d)			6.543	0.011
<7	14(36.7)	31(64.6)		
≥ 7	24(63.3)	17(35.4)		

应用要点

本研究从临床角度出发探讨急性胰腺炎合并糖尿病患者早期并发感染的危险因素, 对临床上进行早期合理干预具有较大的指导意义。

SAP: 重症急性胰腺炎; PCT: 降钙素原; CRP: C-反应蛋白; APACHE II: 急性生理与慢性健康状况 II 评分。

肠道菌群紊乱或移位, 继而引发胰腺感染。王勇^[13]等认为越早应用肠内营养, CRP、白细胞及内毒素下降越早并且下降速度越快, 同时恢复肠黏膜功能, 纠正SAP患者营养代谢失衡, 促进自身免疫功能调节, 从而有效降低肠源性感染风险。这与本研究结果相符, 因此应

在治疗早期尽快恢复饮食, 促进肠黏膜生长, 改善肠道微循环并促进肠道运动, 以避免菌群紊乱。

PCT在健康者血液中无法被检出。非细菌感染如手术等, 血浆中PCT水平较低; 严重感染如细菌感染、寄生虫等, PCT水平升

■ 名词解释

降钙素原：反映全身炎症反应的活跃程度，降钙素原水平升高出现在严重休克、全身性炎症反应综合征和多器官功能紊乱综合征，可作为一个急性的参数来鉴别感染和炎症。

表 2 SAP合并DM患者感染危险因素的多因素分析

变量	β值	SE	Wald值	P值	OR值	95%CI
APACHE II评分≥11分	2.816	0.787	13.145	<0.010	9.793	4.371–16.652
胆源性致病因素	0.639	0.481	2.558	0.111	1.926	0.865–4.279
禁食时间>7 d	0.558	0.246	5.169	0.023	1.476	1.063–2.819
低氧血症	1.649	0.430	14.738	<0.010	5.202	2.242–12.078
血肌酐升高	1.811	0.231	4.103	0.493	2.475	0.683–3.520
PCT升高	1.782	0.562	12.379	0.001	6.861	2.377–18.246
机械通气	0.009	0.239	0.002	0.969	1.009	0.632–1.612
CRP升高	0.094	0.295	0.102	0.749	1.098	0.617–1.975
抗生素使用≥7 d	1.425	0.513	7.623	0.006	4.125	1.057–11.206

SAP: 重症急性胰腺炎; DM: 糖尿病; APACHE II: 急性生理与慢性健康状况 II 评分; CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原。

高。SAP发病4 h内，PCT即可显著升高，6 h后可达高峰，半衰期为25-30 h，具有良好的稳定性和敏感性^[14]。徐笑群^[15]通过分析80例SAP患者，发现感染患者PCT、内毒素、CRP水平均明显高于未感染者，而PCT的敏感度(84.9%)和特异度(92.6%)均高于内毒素(73.6%，74.1%)和CRP(67.9%，66.7%)，与本研究得到的PCT为SAP患者早期合并感染的独立危险因素相符。

目前认为导致SAP感染的细菌来源多为肠源性^[16]，主要途径为肠道异位。目前国内外学者对于SAP患者是否预防性应用抗生素仍存在争议，国外学者不倾向于预防性应用抗生素治疗，Villatoro等^[17]研究表明临床长时间预防性使用抗生素不能有效降低SAP合并感染的发生率和死亡率，与本研究结果一致。而国内目前根据胰腺坏死范围，仍不同程度的预防性应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌的抗生素，且使用时间较长。因此，预防性使用抗生素对SAP合并DM患者发生感染的作用，还需更多严密设计的研究进一步证实。

总之，SAP合并感染是导致患者死亡的最重要因素，而合并DM增加了患者感染的风险，临床上应在控制患者血糖水平基础上，积极纠正低氧血症、早期给予肠内营养并根据病情严重程度合理使用抗菌药物，并根据患者病情特点进行个体化治疗。从而有效预防感染，降低死亡率。

4 参考文献

1 Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis

between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1110-1116 [PMID: 11099067 DOI: 10.1097/00042737-199812000-00275]

2 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400 [PMID: 17032204 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]

3 Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, Sutton R, Neoptolemos JP. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010; 251: 787-793 [PMID: 20395850 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c53]

4 Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]

5 中华医学会消化病学会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南. *中华消化杂志* 2005; 24: 191-192

6 陈家伦. 循证医学对糖尿病诊断的贡献及目前存在的分歧. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 1-4

7 中华医学会外科学会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治草案. *中华普通外科杂志* 2001; 11: 699-700

8 张铁钧, 张艳梅, 谢莹, 刘东屏. 急性胰腺炎早期临床多因素综合分析对病情轻重及预后的预警作用. *临床消化病杂志* 2011; 23: 225-227

9 Kim E. Insulin resistance at the crossroads of metabolic syndrome: systemic analysis using microarrays. *Biotechnol J* 2010; 5: 919-929 [PMID: 20669253 DOI: 10.1002/biot.201000048]

10 Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, Dennison AR. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatol* 2009; 9: 601-614 [PMID: 19657215 DOI: 10.1159/000212097]

11 Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, Xia Q. Infectious complications in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2748-2753 [PMID: 19104931 DOI: 10.1007/s10620-008-0668-1]

12 杨晶, 王海鹏, 周莉, 许春芳. 益生菌在重症急性胰腺炎患者中作用效果的Meta分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 93-97

- 13 王勇, 马英杰, 冯素萍, 韩际奥, 秦宝山. 重症急性胰腺炎肠源性感染患者不同时机肠内营养的作用分析. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 5082-5083
- 14 Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011; 27: 253-263 [PMID: 21440200 DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002]
- 15 徐笑群. 重症急性胰腺炎合并感染患者降钙素原检测的临床意义. *中国实用医刊* 2015; 42: 46-47
- 16 McNaught CE, Woodcock NP, Mitchell CJ, Rowley G, Johnstone D, MacFie J. Gastric colonisation, intestinal permeability and septic morbidity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 463-468 [PMID: 12378114 DOI: 10.1159/000064712]
- 17 Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD002941 [PMID: 20464721 DOI: 10.1002/14651858]

■同行评价

该文回顾性分析86例SAP合并DM患者的临床资料,旨在探讨SAP合并DM患者早期并发感染的相关危险因素,提出临床预防性治疗对策,以降低感染的发生率,有一定学术意义和临床指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放

■背景资料

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)探查术可通过采用高频超声近距离显示胰腺肿块的局部细节, 清晰度高, 优于传统体表超声技术, 是诊断胰腺恶性肿瘤必不可少工具之一, 但对实性肿块良恶性的鉴别仍存在困难。而弹性成像技术是超声影像诊断新技术, 通过对组织可视化或弹性系数的量化分析, 能对病变组织的良恶性做出诊断, 已成功应用于甲状腺、乳腺、肝脏等疾病的诊断, 但因腹部超声对胰腺探查困难, 故在胰腺实性肿块良恶性的鉴别诊断中应用较少。目前的临床价值也缺乏研究。

■同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放, 安徽医科大学附属省立医院普外科 肝胆胰安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001

彭斌, 硕士, 主要从事胆胰外科的研究。

作者贡献分布: 彭斌与谢放负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 林先盛与刘臣海负责论文的数据分析与文献审核; 黄强与彭斌负责论文的审阅与修改。

通讯作者: 黄强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽省立医院普外科, 安徽医科大学附属安徽省立医院普外科肝胆胰外科, 肝胆胰安徽省重点实验室, hq-sohu@sohu.com

收稿日期: 2015-08-03
修回日期: 2015-09-17
接受日期: 2015-09-28
在线出版日期: 2015-11-08

Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis

Bin Peng, Qiang Huang, Xian-Sheng Lin, Chen-Hai Liu, Fang Xie

Bin Peng, Qiang Huang, Xian-Sheng Lin, Chen-Hai Liu, Fang Xie, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepato-Biliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiang Huang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepato-Biliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. hq-sohu@sohu.com

Received: 2015-08-03

Revised: 2015-09-17
Accepted: 2015-09-28
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To evaluate the value of endoscopic ultrasonography (EUS) elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses.

METHODS: The databases including Pubmed, Medline, EMBASE, Science Direct, Springer link, CBM, Wan fang, VIP and CNKI were searched before May 1, 2015 to collect the articles reporting the use of EUS-elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses. The retrieved articles were screened and selected according to the inclusion and exclusion criteria. Quality assessment was conducted using the QUADAS scale. Stata 12.0 software was used to evaluate the publication bias, and Meta-Disc1.4 software was used to analyze the heterogeneity of the included articles, calculate the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood and negative likelihood, and plot the SROC curve to evaluate the diagnosis value.

RESULTS: A total of 15 English articles were included. The summary sensitivity of qualitative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses was 97% (95%CI: 95%-98%), the summary specificity was 63% (95%CI: 55%-70%), the positive likelihood ratio

was 2.48 (95% CI: 1.49-4.12), the negative likelihood ratio was 0.06 (95% CI: 0.02-0.15), and the area under the SROC curve was 0.9013. The summary sensitivity of quantitative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses was 96% (95% CI: 94%-97%), the summary specificity was 71% (95% CI: 63%-78%), the positive likelihood ratio was 3.00 (95% CI: 1.91-4.70), the negative likelihood ratio was 0.09 (95% CI: 0.05-0.15), and the area under the SROC curve was 0.9193.

CONCLUSION: Quantitative EUS elastography has a higher specificity than qualitative EUS elastography in differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses, and both of them have higher diagnostic value.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic masses; Endoscopic ultrasonography elastography; Differential diagnosis; Meta-analysis

Peng B, Huang Q, Lin XS, Liu CH, Xie F. Endoscopic ultrasonography elastography for differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic masses: A systemic review and Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5070-5078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5070>

摘要

目的: 评价超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)-弹性成像鉴别诊断胰腺肿块良恶性的诊断价值。

方法: Meta分析。计算机检索2015-05-01之前在Pubmed、Medline、EMBASE、Science Direct、Springer link、CBM、万方、维普以及中国知网数据库公开发表的有关EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的文献, 根据已定的纳入排除标准筛选文献并提取数据, 采用QUADAS量表进行严格的文献质量评价, 运用Meta-Disc1.4统计软件进行异质性分析和综合定量合成, 计算汇总的灵敏度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)、准确度及约登指数, 并绘制SROC曲线评估诊断效能, 最后利用Stata12.0评估发表偏倚。

结果: 共纳入15篇英文文献, Meta分析表明:

EUS-弹性成像定性法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的合并灵敏度为97%(95%CI: 95%-98%), 合并特异度为63%(95%CI: 55%-70%), +LR为2.48(95%CI: 1.49-4.12), -LR为0.06(95%CI: 0.02-0.15), SROC曲线下面积为0.9013; EUS-弹性成像定量法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值时的合并灵敏度为96%(95%CI: 94%-97%), 合并特异度为71%(95%CI: 63%-78%), +LR为3.00(95%CI: 1.91-4.70), -LR为0.09(95%CI: 0.05-0.15), SROC曲线下面积为0.9193。

结论: EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断效能较高, 定性法和定量法灵敏度基本一致, 其中定量法有更高的特异性, 误诊率低, 可以作为早期鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的方法之一, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺肿块; 超声内镜-弹性成像; 鉴别诊断价值; Meta分析

核心提示: 评价超声内镜弹性成像技术作为鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的重要手段, 值得临床推广。

彭斌, 黄强, 林先盛, 刘臣海, 谢放. 超声内镜弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性价值的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5070-5078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5070>

0 引言

胰腺实性肿块表现多样, 主要包括胰腺癌、炎性包块、胰腺神经内分泌瘤等。其中, 90%以上的胰腺实性恶性肿瘤为导管腺癌^[1]。胰腺癌是常见消化系恶性肿瘤之一, 发病率低但预后差, 病死率高居消化系恶性肿瘤的第4-5位^[2]。因此, 早期鉴别胰腺实性肿块的良恶性, 及早识别胰腺恶性肿瘤并及时干预病程, 对改善胰腺占位性病变预后, 降低病死率至关重要。

胰腺为腹膜后器官, 位置隐匿, 传统的体表B超、计算机断层扫描(computed tomography)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging)等对胰腺占位性病变性质的诊断较困难^[3]。目前, 超声内镜探查术可通

■ 研究前沿

本文拟采用Meta分析方法对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值进行系统评价, 旨在为临床提供最佳的循证依据。

■ 相关报道

EUS-弹性成像联合了超声内镜和弹性成像的优点, 他可为明确胰腺病变性质及鉴别病变良恶性方面提供有效辅助作用。

过采用高频超声近距离显示胰腺肿块的局部细节, 清晰度高, 优于传统体表超声技术, 已被认为是诊断胰腺恶性肿瘤必不可少的工具之一, 但对实性肿块良恶性的鉴别仍存在困难^[4]。而弹性成像技术是超声影像诊断新技术, 通过对组织可视化或弹性系数的量化分析, 能对病变组织的良恶性做出诊断, 已成功应用于甲状腺、乳腺、肝脏等疾病的诊断, 但因腹部超声对胰腺探查困难, 故在胰腺实性肿块良恶性的鉴别诊断中应用较少^[5]。因此, 将以上两种技术结合在一起的超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)-弹性成像技术受到极大关注, 他为明确胰腺病变性质及鉴别病变良恶性方面提供有效辅助作用。目前国内外对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性诊断价值的研究^[6-22]较多, 但相互之间的结果存在较大差异, 应用受限, 且国内尚无文献对其在胰腺实性肿块良恶性鉴别中的诊断价值进行系统性评价。因此, 本文拟采用Meta分析方法对EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值进行系统评价, 旨在为临床提供最佳的循证依据。

1 材料和方法

1.1 材料 检索数据库为: Pubmed、Medline、EMBASE、Science Direct、Springer link、CBM、万方、维普、谷歌学术搜索以及中国知网数据库。检索词为: endoscopic ultrasonography or ultrasonic endoscope or EUS、elastography or elasticity imaging、pancreatic mass or pancreatic solid mass or pancreatic tumor or pancreatic lesions。检索时间截止至2015-05-01。检索语言仅限于英文。纳入标准: (1)采用EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块的临床诊断性研究; (2)胰腺癌、胰腺神经内分泌瘤、胰腺炎等各类伴有胰腺肿块的良恶性疾病, 金标准包括病理学确诊、超声内镜引导下细针穿刺抽吸活检术及临床随访最终确诊; (3)纳入研究中应注明EUS-弹性成像技术定性法的图像色彩评分标准及定量法(包括测应变率法及彩色直方图法)的cut off值; (4)文献中应给出或可计算出四格表相关数据的值。包括: 真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true

negative, TN)。排除标准: (1)评述类文献、文摘以及讲座等非原始研究和动物实验等基础研究及学位论文、会议论文等; (2)无法获取灵敏度、特异度等数据不全的研究; (3)全文不是英文的研究; (4)纳入研究中的病例未经金标准确诊的。

1.2 方法

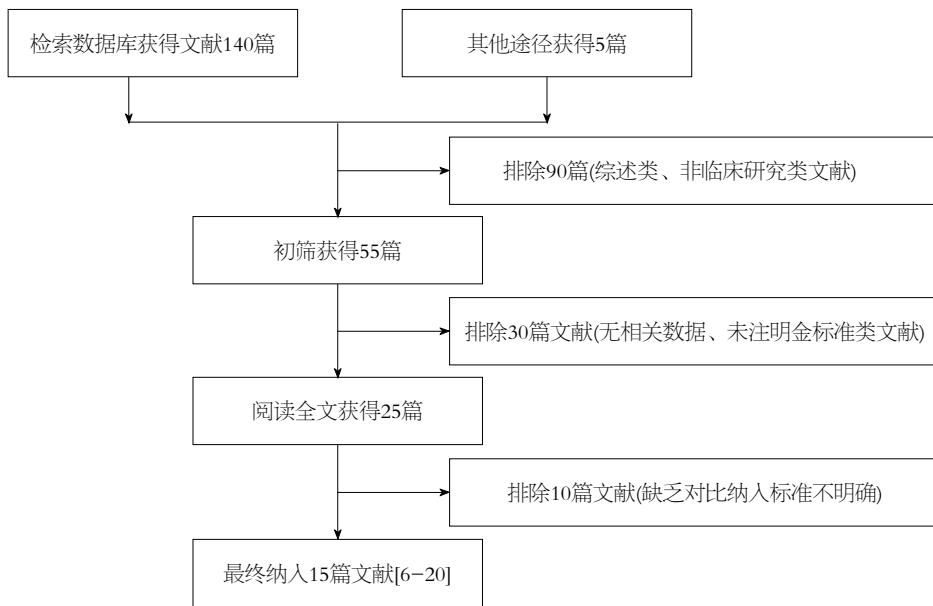
1.2.1 文献筛选以及资料提取: 2位研究者独立阅读文献, 严格按照已定的纳入排除标准进行筛选, 筛选过程中遵循盲法原则, 对有分歧的文献或数据通过讨论或由第3位研究者决定其是否纳入, 并对纳入研究进行数据提取。提取信息包括: 作者、发表时间、国家、样本量、研究设计类型及诊断试验的各项参数信息(敏感度、特异度、TP、FP、FN、TN等)。

1.2.2 文献质量评估: 根据Whiting等^[23]制订的QUADAS质量标准的14个条目, 由2名评价者遵循盲法原则独立对纳入文献进行质量评价, 包括变异、偏倚、和报告质量3个方面, 对每条标准划分为“是”、“否”、“不明确”3个结果。“是”表示入选文献符合该项条目, 计2分; “否”表示不满足, 计0分; 无法提取足够的信息判定为“不清楚”, 计1分。总分0-15分表示文献质量较低, 16-28分表示文献质量较高。评分有分歧时由2名评价者讨论或者第3研究者决定。

统计学处理 首先运用Meta-Disc1.4软件分析EUS-弹性成像鉴别胰腺实性肿块良恶性的诊断效能并绘制SROC曲线, 用 I^2 评估异质性大小。 $I^2 < 25\%$ 提示有轻度异质性, I^2 在25%-75%提示中度异质性, $I^2 > 75\%$ 则提示明显异质性, 显著性水平设定为 $P = 0.05$ 。最后用Stata12.0软件检测纳入文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索和纳入文献一般资料 经过2位研究者独立进行筛选文献后, 共检索相关文献145篇, 首先经阅读摘要和全文, 排除非诊断临床试验及综述类文献120篇, 最后剩余25篇。严格按照文献的纳入与排除标准对于所纳入全文阅读文献进行筛选和剔除, 最终纳入英文文献15篇^[6-20]。文献筛选的PRISMA流程图如图1。15篇文献共纳入16个临床研究, 包括EUS-定性弹性成像研究8个, EUS-定量弹性成像研



创新亮点

EUS-定性、定量弹性成像技术诊断价值均较高,其中定量法较定性法灵敏度基本一致,但特异性显著提高,误诊率相对较低,具有更高的诊断效能。

图1 PRISMA文献筛选流程。

究8个,纳入研究对象共计1127个,其中胰腺恶性实性肿块纳入研究对象830个,胰腺良性实性肿块纳入研究对象297个。纳入研究的基本信息(作者,发表时间,国家,诊断方法,敏感度,特异度等)如表1。

2.2 文献质量评价 我们严格逐条按QUADAS量表的14个条目对所纳入的15篇文献进行质量评价,评分如表1。由表可知, <16分文献2篇, 16-28分文献13篇, 平均21.2分, 纳入文献整体质量较高。

2.3 统计学结果

2.3.1 异质性检验结果: 运用MetaDisc1.4软件分析计算Spearman相关系数。EUS-定性、定量弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的Spearman相关系数依次为-0.434($P = 0.283$), -0.190($P = 0.651$), 不具有统计学意义, 且观察两者的SROC曲线均不存在“肩臂状”分布, 因此不存在阈值效应。

对非阈值效应导致的异质性检验, 在分别提取15篇纳入研究的四格表数据(TP、FP、FN、TN)后采用Meta-Disc1.4软件进行Meta分析, EUS-定性弹性成像及定量弹性成像技术的异质性分析分别如图2。异质性分析结果表明: EUS-定性弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并的DOR为50.12(95%CI: 17.60-142.68), 各项纳入研究之间存在中等程度异质性($P = 0.1420$, $I^2 = 35.9\%$), 采用随机效应模型; EUS-定量弹性成像技术鉴别诊

断胰腺实性肿块良恶性时的合并的DOR为39.19(95%CI: 18.10-84.81), 各项纳入研究之间存在中等程度异质性($P = 0.1705$, $I^2 = 32.3\%$), 采用随机效应模型。

2.3.2 EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺良恶性实性肿块的效能及价值: Meta-Disc1.4软件合并分析EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的诊断价值如表2, 并绘制其合并的SROC曲线以及曲线下面积AUC(图3)。Meta分析结果显示: EUS-定性、定量弹性成像技术诊断胰腺实性肿块良恶性诊断价值的研究中, 合并灵敏度、特异度、+LR、-LR时发现各研究间存在异质性, 故均采用随机效应模型进行分析。EUS-定性弹性成像技术的诊断研究中, 合并灵敏度为97%(95%CI: 95%-98%), 合并特异度为63%(95%CI: 55%-70%), 阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)为2.48(95%CI: 1.49-4.12), 阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)为0.06(95%CI: 0.02-0.15), SROC曲线下面积为0.9013; EUS-定量弹性成像技术研究中合并灵敏度为96%(95%CI: 94%-97%), 合并特异度为71%(95%CI: 63%-78%), +LR为3.00(95%CI: 1.91-4.70), -LR为0.09(95%CI: 0.05-0.15), SROC曲线下面积为0.9193。由以上数据可知: EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时灵敏度基本一致, 但EUS-定量弹性成像技术的特异度更高, 误诊

应用要点

EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块具有较高诊断价值, 定性及定量法灵敏度均较高, 可作为胰腺实性肿块鉴别性质时的初筛方法, 漏诊率低, 且定量法具有更高的特异性, 误诊率相对较低。

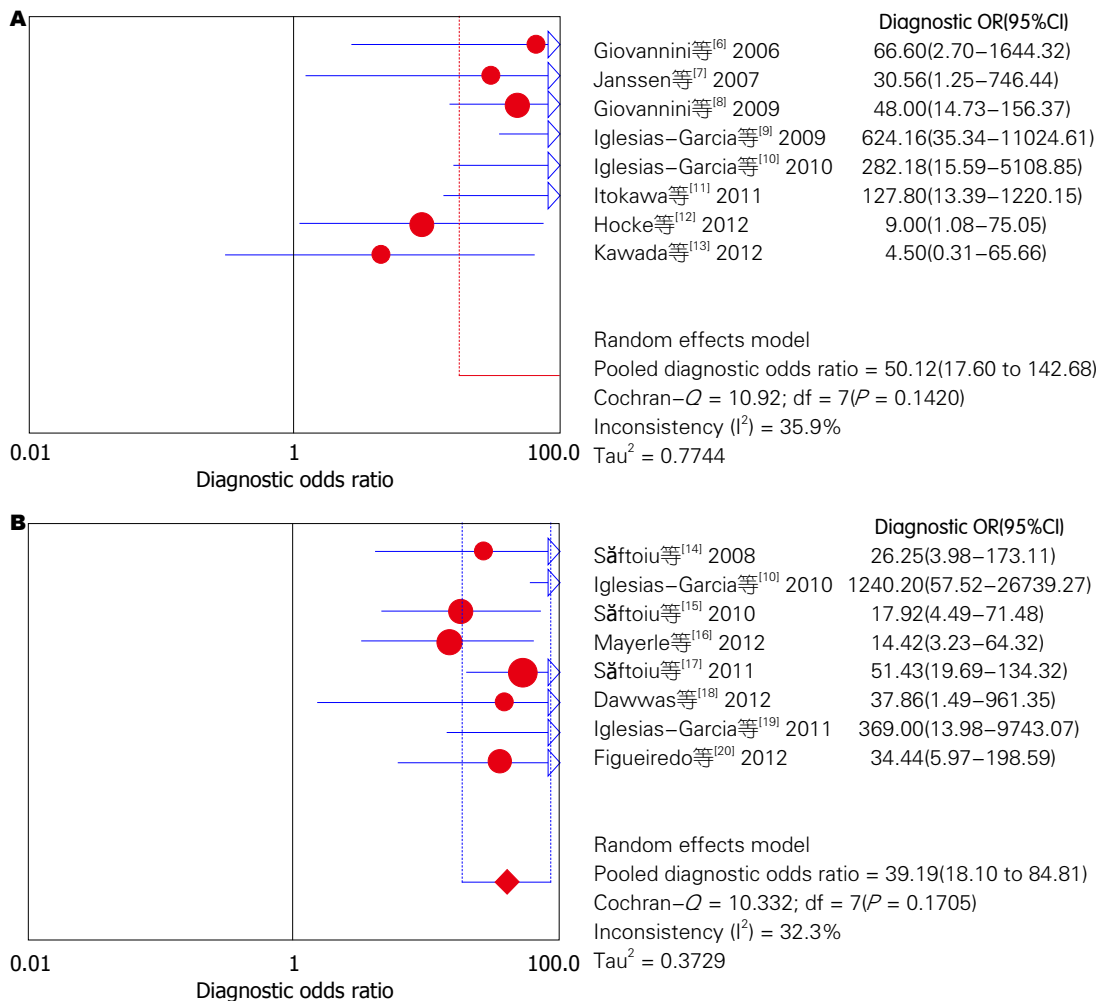
表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	国家	诊断方法	<i>n</i>	合并灵敏度(%)	合并特异度(%)	cut off	研究设计类型	QUADAS评分
定性诊断方法								
Giovannini等 ^[6] 2006	法国	color pattern	24	100	67	blue predominant	单中心试验研究	18
Janssen等 ^[7] 2007	德国	color pattern	33	100	33	blue predominant	单中心试验研究	17
Giovannini等 ^[8] 2009	法国	color pattern	121	92	80	blue predominant	多中心试验研究	27
Iglesias-Garcia等 ^[9] 2009	西班牙	color pattern	130	100	79	blue predominant	单中心试验研究	28
Iglesias-Garcia等 ^[10] 2010	西班牙	color pattern	86	100	71	blue predominant	单中心试验研究	27
Itokawa等 ^[11] 2011	日本	color pattern	86	99	64	blue predominant	单中心试验研究	18
Hocke等 ^[12] 2012	德国	color pattern	58	95	33	blue predominant	单中心试验研究	15
Kawada等 ^[13] 2012	日本	color pattern	33	90	33	blue predominant	单中心试验研究	16
总计			571					
定量诊断方法								
Săftoiu等 ^[14] 2008	罗马尼亚	Hue histogram	43	94	64	>175.00	单中心试验研究	20
Iglesias-Garcia等 ^[10] 2010	西班牙	Strain ratio	86	100	93	≥6.04	单中心试验研究	27
Săftoiu等 ^[15] 2010	罗马尼亚	Hue histogram	54	85	76	>175.00	单中心试验研究	24
Mayerle等 ^[16] 2012	德国	Strain ratio	89	96	39	>24.80	单中心试验研究	15
Săftoiu等 ^[17] 2011	罗马尼亚	Hue histogram	258	97	64	>170.00	多中心试验研究	27
Dawwas等 ^[18] 2012	英国	Strain ratio	31	100	40	≥4.62	单中心试验研究	19
Iglesias-Garcia等 ^[19] 2011	西班牙	Strain ratio	34	100	93	≥12.90	单中心试验研究	20
Figueiredo等 ^[20] 2012	法国	Strain ratio	47	90	75	>8.00	单中心试验研究	21
总计			642					
定性定量总计			1213					

表 2 超声内镜-定性、定量弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的效能

分组	合并灵敏度	合并特异度	+LR	-LR
定性	97%(95%CI: 95%–98%)	63%(95%CI: 55%–70%)	2.48(95%CI: 1.49–4.12)	0.06(95%CI: 0.02–0.15)
定量	96%(95%CI: 94%–97%)	71%(95%CI: 63%–78%)	3.00(95%CI: 1.91–4.70)	0.09(95%CI: 0.05–0.15)

率较低。
2.3.3 发表偏倚检验结果: Stata12.0软件合并分析EUS-定性、定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性研究的发表偏倚, 结果表明: EUS-定性弹性成像技术的诊断研究中, $t = -1.79, P = 0.123$, 不具有统计学意义, 且Deek's图各点分布对称, 故不存在发表偏倚; EUS-定量弹性成像技术的诊断研究中, $t = -0.30, P = 0.771$, 不具有统计学意义, 且Deek's图各点分布对称, 因此亦不存在发表偏倚。



名词解释

超声内镜: 将内镜和超声相结合的消化系统检查技术, 将微型高频超声探头安置在内镜顶端, 当内镜插入体腔后, 在内镜直接观察消化系统黏膜病变的同时, 可利用内镜下的超声行实时扫描, 可以获得胃肠道的层次结构的组织学特征及周围邻近脏器的超声图像, 从而进一步提高了内镜和超声的诊断水平。

图 2 EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的异质性分析. A: EUS-定性弹性成像; B: EUS-定量弹性成像. EUS: 超声内镜.

3 结论

胰腺实性肿块是多种胰腺良恶性疾病的临床表现之一, 良性疾病主要为炎性包块, 预后较好, 而恶性疾病中90%以上为胰腺癌, 其恶性程度极高^[24], 预后差, 发病率几乎等于病死率(发病率0.039%, 病死率0.037%)^[25]. 因此, 早期明确胰腺实性肿块的病变性质, 及早干预病程是改善预后、降低病死率的关键. 目前用于明确胰腺实性肿块性质的方法较少, 公认准确性较好的主要是超声内镜引导下细针穿刺抽吸活检术(endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration, EUS-FNA), 其可获取胰腺实质肿块的病理组织, 提供病理依据^[26], 准确性优于其他影像学检查方法, 但是, 由于获取组织少, 影响EUS-FNA阳性的因素多, 导致很多病例无法确诊^[27], 存在较高比例的假阴性^[28], 且EUS-FNA属于有创检查方法, 风险较大, 因

此, 对临床医生而言, 寻找准确度高且更加简便、安全的胰腺肿块良恶性鉴别诊断方法很有必要. EUS-弹性成像技术是将超声弹性成像与超声内镜相结合的最新超声内镜诊断技术, 他运用探头压迫胰腺部位, 对采集图像内感兴趣区域进行参数测定, 组织受外力压迫后变形程度不同, 将其受压前后回声信号移动幅度的变化转变为组织弹性系数而得以可视化或量化, 并用软件转化为实时彩色图像, 即为弹性成像^[6]. 目前, EUS-弹性成像技术分为定性和定量2种. 定性EUS-弹性成像技术是通过获取的彩色图像进行色彩模式评分, 按照评分标准判定为正常组织、良性病变或恶性病变. 定量EUS-弹性成像技术则是通过测定胰腺组织的应变率或彩色直方图法定量评估胰腺肿块的良恶性. EUS-弹性成像定性、定量的2种方法在诸多鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的研

同行评价

胰腺实性占位性病变由于解剖特点导致临床诊断存在一定的困难, 文章从超声内镜弹性成像技术提供一种新的方法, 作者综述了15篇文献, 采用严格的统计学方法, 缜密的逻辑思路, 得出的结论具有科学性。

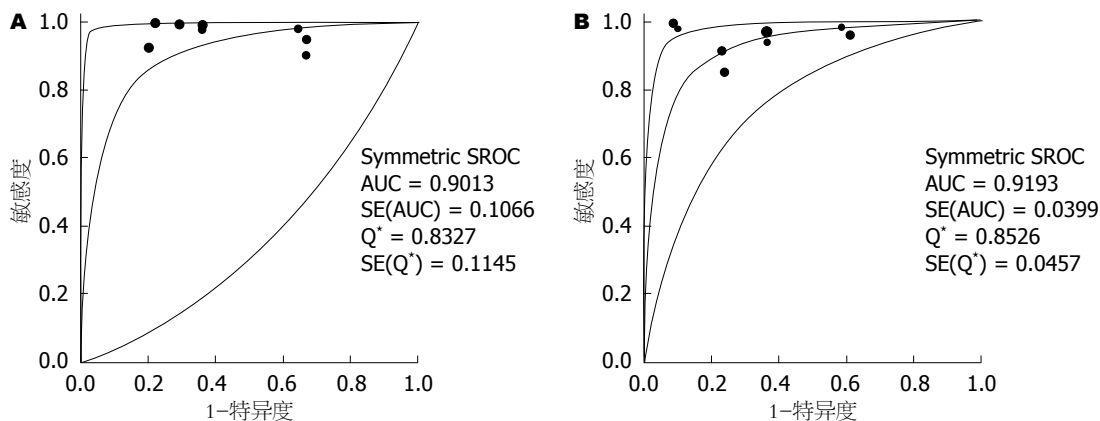


图3 EUS-弹性成像鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的SROC曲线. A: EUS-定性弹性成像; B: EUS-定量弹性成像. EUS: 超声内镜.

究中表现出了较好的预测性^[6-20], 且无创、安全、操作简便, 具有独特优势. 因此, 本文即采用系统评价的方法对EUS-弹性成像技术预测胰腺肿块良恶性的价值进行评估, 且分别评价了其定性、定量两种方法的鉴别诊断价值并进行对比, 旨在为EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值提供确切的循证依据, 更好的指导临床工作.

本文采用Meta分析方法对EUS-定性及定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的相关纳入研究进行评价, 共纳入英文文献15篇, 包含临床研究16个, 共计1127个研究对象, 其中EUS-定性、定量弹性成像研究分别8个, QUADAS质量评价提示纳入文献整体质量较高, 且发表偏倚检测提示各纳入研究间不存在发表偏倚. 研究结果显示: EUS-定性弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并灵敏度为97%, 特异度为63%, +LR为2.48, 阴性似然比为0.06, SROC曲线下面积为0.9013. EUS-定量弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性时的合并灵敏度为96%, 特异度为71%, +LR为3.00, -LR为0.09, SROC曲线下面积为0.9193. 由以上数据可以表明: EUS-定性、定量弹性成像技术诊断价值均较高, 其中定量法较定性法灵敏度基本一致, 但特异性显著提高, 误诊率相对较低, 具有更高的诊断效能. 因此, EUS-弹性成像定量法或定性法均可以作为鉴别胰腺实性肿块良恶性时的初筛诊断方法, 但显然定量法在诊断中会表现更优. 在临床工作中, 对于消化科医生而言, 在常规体表影像学检查方法发现胰腺实性肿块后, 为

尽早明确实性肿块的性质, 我们推荐将EUS-定量弹性成像法作为初步鉴别诊断的第一选择, 若无条件行定量法, 定性法也可以作为第一选择, 对EUS-定性、定量法明确为胰腺良性炎性病变的实性肿块, 结合患者临床表现可基本排除实性肿块恶性病变可能, 而对于EUS-定性、定量法提示实性肿块为恶性病变时, 为排除该诊断方法带来的假阳性可能, 我们可结合患者的临床表现来明确诊断或仍无法明确时进一步采取相对复杂且更加准确的诊断方法, 以期尽早发现恶性肿瘤, 及早干预病程, 为患者带来更长的生存期.

本文是通过对近年来EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的研究提取相关数据后进行汇总评价, 增大了样本量, 但是由于各研究间存在着多方面差异, 因此我们需要对纳入研究进行异质性分析. 首先, 我们通过观察SROC曲线及计算Spearman相关系数排除了阈值效应导致的异质性, 然后, 我们运用MetaDisc1.4软件汇总统计量时, 发现各研究间在合并灵敏度、特异度、诊断比值比、+LR、-LR时均存在不同程度的异质性, 此为阈值效应带来的异质性, 分析原因如下: (1) 纳入的15篇文献来自不同国家, 因此各研究所纳入研究对象存在地域差异, 该差异不可避免, 因此可能带来异质性; (2) EUS-弹性成像定性法是通过观察来作出判断, 因此受阅片者的阅片技术及主观感觉影响, 导致异质性; (3) EUS-弹性成像定量法是通过量化的方法来作出判断, 排除了主观感觉带来的影响, 但是由于包含了应变率测定法及测色直方图法2种方法, 2

种方法的差异对于结果的判断会带来异质性; (4)EUS-弹性成像定量法中, 不同研究间cut off 值均不同, 可导致异质性; (5)不同研究间金标准存在差异, 部分研究金标准仅为病理学结果, 但有部分研究还包含了临床随访诊断为胰腺癌的病例, 可产生异质性。

Meta分析作为一种观察性分析, 存在一定的局限性, 本文的不足主要有: (1)本文纳入的15篇文献均为全英文文献, 遗漏了其他语种的研究, 带来了语言偏倚; (2)我们对纳入文献进行严格的质量评估, 尽可能保证高质量文献的纳入, 本文各纳入研究整体质量较高, 但不同研究间质量仍存在差异, 这难免会影响结果的可靠性, 导致文献质量偏倚。但是, 通过对近期内几个主要数据库的检索, 本文是国内第一次就EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值进行Meta分析。本文研究结果提示: EUS-弹性成像法鉴别诊断胰腺实性肿块具有较高诊断价值, 定性及定量法灵敏度均较高, 可作为胰腺实性肿块鉴别性质时的初筛方法, 漏诊率低, 且定量法具有更高的特异性, 误诊率相对较低。因此, EUS-弹性成像技术作为鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的重要手段, 值得临床推广。但是未来仍需要大样本, 前瞻性, 高质量研究来进一步验证EUS-弹性成像技术鉴别诊断胰腺实性肿块良恶性的价值。

4 参考文献

- Conrad C, Fernández-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. *J Surg Oncol* 2013; 107: 23-32 [PMID: 22674403]
- Jones OP, Melling JD, Ghaneh P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14733-14746 [PMID: 25356036]
- Morris-Stiff G, Escofet X, Barry JD, Lewis WG, Puntis MC, Roberts SA. Selective use of endoscopic ultrasound in the evaluation of carcinomas of the pancreatic head. *Dig Surg* 2011; 28: 373-378 [PMID: 22134196 DOI: 10.1159/000334546]
- Kadiyala V, Lee LS. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 213-223 [PMID: 25789091 DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.213]
- Caproni N, Marchisio F, Pecchi A, Canossi B, Battista R, D'Alimonte P, Torricelli P. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI. *Eur Radiol* 2010; 20: 1384-1395 [PMID: 20033178]
- Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delperio JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006; 38: 344-348 [PMID: 16680632]
- Janssen J, Schlörner E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 971-978 [PMID: 17531630]
- Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, Geneviève M, Paolo A, Pierre D, Robert Y, Walter S, Hanz S, Carl S, Christoph D, Pierre E, Jean-Luc VL, Jacques D, Peter V, Andrian S. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587-1593 [PMID: 19340900]
- Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1101-1108 [PMID: 19647248]
- Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1172-1180 [PMID: 20600020 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.059]
- Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Umeda J, Tanaka R, Yokoyama N, Moriyasu F, Kasuya K, Nagao T, Kamisawa T, Tsuchida A. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011; 46: 843-853 [PMID: 21505859 DOI: 10.1007/s00535-011-0399-5]
- Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma--elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELM) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 199-203 [PMID: 22298098 DOI: 10.1055/s-0031-1281824]
- Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Takakura R, Katayama K, Fukuda J, Matsuno N, Takenaka A, Ishikawa O. Feasibility of second-generation transabdominal ultrasound elastography to evaluate solid pancreatic tumors: preliminary report of 36 cases. *Pancreas* 2012; 41: 978-980 [PMID: 22781915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182499b84]
- Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Gheonea DI, Gorunescu M, Ciurea T, Popescu GL, Iordache A, Hassan H, Iordache S. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1086-1094 [PMID: 18656186]
- Săftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, Popescu C, Maloş A, Gorunescu F, Ciurea T, Iordache A, Popescu GL, Manea CT. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used

- in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 739-747 [PMID: 20674916]
- 16 Mayerle J, Kraft M, Menges P, Simon P, Ringel J, Partecque LL, Heidecke CD, Lerch MM. [Intraductal papillary mucinous neoplasia: which findings support observation?]. *Chirurg* 2012; 83: 123-129 [PMID: 22271054 DOI: 10.1007/s00104-011-2183-8]
- 17 Săftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, Iglesias-Garcia J, Arcidiacono P, Will U, Giovannini M, Dietrich C, Havre R, Gheorghe C, McKay C, Gheonea DI, Ciurea T. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011; 43: 596-603 [PMID: 21437851]
- 18 Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 953-961 [PMID: 22854060 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.034]
- 19 Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, Dominguez-Munoz JE. [Elastography in the evaluation of chronic pancreatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 629-634 [PMID: 21944231 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.06.008]
- 20 Figueiredo FA, da Silva PM, Monges G, Bories E, Pesenti C, Caillol F, Delpero JR, Giovannini M. Yield of Contrast-Enhanced Power Doppler Endoscopic Ultrasonography and Strain Ratio Obtained by EUS-Elastography in the Diagnosis of Focal Pancreatic Solid Lesions. *Endosc Ultrasound* 2012; 1: 143-149 [PMID: 24949352 DOI: 10.7178/eus.03.005]
- 21 Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 590-597.e1 [PMID: 18455699]
- 22 Opačić D, Rustemović N, Kalauz M, Markoš P, Ostojić Z, Majerović M, Ledinsky I, Višnjić A, Krznarić J, Opačić M. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4014-4019 [PMID: 25852289 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4014]
- 23 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25 [PMID: 14606960]
- 24 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761]
- 25 Bednar F, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cell biology and its therapeutic implications. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1345-1352 [PMID: 22048257]
- 26 Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Nagayoshi Y, Kono H, Mori Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Role of endoscopic retrograde pancreatography for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 356-361 [PMID: 22878836]
- 27 Xu C, Li Z, Wallace M. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases. *Diagn Ther Endosc* 2012; 2012: 786239 [PMID: 23197932 DOI: 10.1155/2012/786239]
- 28 Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-695 [PMID: 14595302]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较

周 碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根, 上海交通大学附属第六人民医院放射科 上海市 201306

周碧, 硕士, 主要从事腹部影像学诊断。

作者贡献分布: 主要实验由周碧完成; 数据分析由赵俊功与申玉兰完成; 课题设计、文章修改及审阅由程英升与吴春根完成。

通讯作者: 程英升, 教授, 博士, 201306, 上海市浦东临港环湖西三路222号, 上海交通大学附属第六人民医院放射科。
chengyingsheng1023@163.com
电话: 021-38297219
传真: 021-38297739

收稿日期: 2015-08-02
修回日期: 2015-10-01
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography

Bi Zhou, Ying-Sheng Cheng, Jun-Gong Zhao, Yu-Lan Shen, Chun-Gen Wu

Bi Zhou, Ying-Sheng Cheng, Jun-Gong Zhao, Yu-Lan Shen, Chun-Gen Wu, Department of Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201306, China

Correspondence to: Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 222 Huanhu West Three Road, Pudong New District, Shanghai 201306, China. chengyingsheng1023@163.com

Received: 2015-08-02
Revised: 2015-10-01
Accepted: 2015-10-19
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To explore the difference in colonic expansibility between supine and prone positions during 64-row multi-slice spiral computed tomography (CT) colonography.

METHODS: Thirty-six patients received 64 multi-slice spiral CT colonography in both supine and prone positions. The dilation of each colonic segment was scored based on colonic retention liquid, solid residues and intestinal canal expansion, and the difference in colonic expansibility between the prone and supine body postures was compared.

RESULTS: Except the ascending colon, significant differences in colonic expansibility between prone and supine body postures were found in the transverse colon, descending colon and rectum-sigmoid colon ($P < 0.05$). In prone position, the dilation of the descending colon, rectum and sigmoid colon was better, while the dilation of the transverse colon in supine position was superior to that in prone position.

CONCLUSION: When performing computed tomography colonography, neither prone nor supine body posture could guarantee the satisfying expansion of all colonic segments, and it is highly necessary to scan in both the supine and prone positions in order to ensure the sufficient dilation of the colon.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Computed tomography; Colonography;

■背景资料

计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)是将多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术和相应的计算机软件结合,对充气扩张的全结肠薄层扫描后的数据资料进行二维和三维重建,在较大范围内显示结肠结构性病变的技术,不但可以观察肠腔内结构,还可清晰显示肠壁、肠腔外情况以及邻近脏器。

■同行评议者

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

■ 研发前沿

许多新技术如: 数字减影肠道清洁术、异物及粪便电子标记、自动寻找息肉的计算机软件、CT技术的优化、显示方法研究及计算机辅助诊断等正逐渐用于CTC检查中, 成为CTC检查的研究热点。

Prone body posture; Supine body posture; Colonic expansibility

Zhou B, Cheng YS, Zhao JG, Shen YL, Wu CG. Effect of body posture on colonic expansibility during 64-row multi-slice spiral computed tomography colonography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 5079-5084 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5079>

摘要

目的: 探讨64排螺旋计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)检查时双体位联合扫描对不同体位各段肠管扩张度的影响。

方法: 回顾性分析上海市第六人民医院36例患者64排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)结肠扫描图像, 根据结肠的潴留液与固体残渣及各段肠管扩张情况进行评分, 比较俯卧位和仰卧位各段结肠扩张度的差异。

结果: 除升结肠外, 横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位肠管扩张度评分均存在显著性统计学差异($P < 0.05$)。即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好。

结论: CTC检查中单纯的俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 联合应用俯卧位和仰卧位扫描对于保证结肠的充分扩张是极为必要的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 计算机断层扫描术; 结肠造影; 俯卧位; 仰卧位; 结肠扩张度

核心提示: 本研究结果显示: 除升结肠外, 横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位肠管扩张度评分均存在显著性统计学差异, 因此联合应用双体位扫描可以提高在结直肠检查中的应用价值。

周碧, 程英升, 赵俊功, 申玉兰, 吴春根. 64排螺旋CT不同体位对充气结肠扩张度影响的比较. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5079-5084 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5079>

0 引言

计算机断层扫描结肠造影技术(computed tomography colonography, CTC)是将多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术(四排以上)和相应的计算机软件结合, 对充气扩张的全结肠薄层扫描后的数据资料进行二维(two-dimensional, 2D)和三维(three-dimensional, 3D)重建, 在较大范围内显示结肠结构性病变的技术^[1,2]。螺旋CT容积扫描所获得横断面原始数据资料, 经计算机软件进行影像后处理, 可获得结肠肠壁与肠腔内、外的横断面, 矢状面和冠状面及任意角度的二维影像, 2D多平面重组(multiplanar reformation, MPR)对病变的定性作用很大, 但不能显示整个结肠的立体结构。将容积扫描所得原始数据资料再通过表面遮盖显示(shaded surface display, SSD)、透明显示、CT仿真结肠镜(CT virtual colonoscopy, CTVC)处理, 可获取结肠肠管、肠壁黏膜面和结肠肠腔的3D影像, 特别有利于结肠病变的发现和精确定位^[3-7]。CTC对息肉的诊断价值, 成为众多学者研究的重点。研究结果总体显示, CTC对小腺瘤(≤ 5 mm)及扁平息肉的发现较困难, 但对于检测恶变率较高的息肉(直径 ≥ 10 mm)具有良好的价值^[8-13], 其敏感性和特异性均较高, 近乎可以和结肠镜媲美, 而且创伤小、无并发症危险, 检查过程快、做出结论快, 费用较低, 将其用于普查方法容易被患者接受。CTC对于结肠癌的诊断更具有优势, CTC各种成像方法综合使用能够准确定位结肠癌的部位, 清晰显示组织密度、肿瘤大小、侵犯肠壁的范围和相邻脏器是否受累、腹腔淋巴结及远处脏器是否转移(这点明显优于传统结肠镜检查)^[14-19], 为肿瘤进行准确的分型分期提供依据, 从而选择更为合适的治疗方案。

目前CTC检查主要存在的技术和实践上的问题主要有: 结肠内残留粪便等往往造成假阳性结果; 肠腔充气不足、肠管塌陷及液体影响造成观察困难; 对扁平病灶的检测敏感性还有待提高; 患者呼吸、移动伪影可造成假象^[20]。本次研究在掌握CTC检查的技术操作及各种后处理方法的前提下, 重点探讨以下问题: (1)肠腔内肠液和固体残留往往造成结直肠病灶被遮盖, 是造成漏检的主要原因;



图1 腹部定位片示自直肠至回盲部所有肠腔充气扩张良好, 即可行计算机断层扫描结肠造影技术扫描。

(2) CTC检查联合应用仰卧位及俯卧位扫描, 评价双体位扫描是否可以使肠腔内残留的粪便、液体再分布及萎陷肠管再复张; (3) 不同结肠段在不同体位的肠腔扩张度是否存在统计学差异, 联合应用是否可以提高在结肠镜检查中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-01/2014-12在上海市第六人民医院行结肠充气双体位64层螺旋CT检查36例, 其中男性19例, 女性17例, 年龄51-93岁, 平均年龄72岁。

1.2 方法 所有患者检查前1 d均要求无渣流质饮食, 检查前晚口服稀释的聚乙二醇电解质溶液2000 mL(恒康正清2盒加入温开水2000 mL中配制而成, 搅拌使完全溶解, 即可服用), 首次服用500 mL, 以后每隔10-15 min服用1次, 每次250 mL, 直至服完。扫描前5-10 min肌注消旋山莨菪碱10 mg(前列腺肥大、青光眼等禁忌症者禁用), 可以降低胃肠道张力, 抑制肠蠕动, 减轻肠痉挛。嘱患者左侧卧位, 双下肢屈曲, 经肛管置入带气囊导管, 根据患者的耐受程度, 向结肠内注入空气约1000-2000 mL, 直至患者有明显腹胀感, 可根据CT定位扫描图像确认肠腔气体充盈程度。当观察到自直肠到回盲部所有肠腔气体充盈良好时, 即达到要求(图1)。如发现充气欠佳时, 可继续自肛门缓慢注入气体, 直到定位像观察到结肠充气满意为止。充气时, 嘱患者放松, 并注意观察患者面色变化及生命体征, 经常询问患者是否有腹部不适、腹痛等情况, 以免发生肠穿孔等并发症。

使用GE LightSpeed VCT 64排螺旋CT设

备, 管电压120 KV, 管电流100 mA, 扫描层厚5 mm, 薄层重建0.625 mm, 螺距1.5, 矩阵512×512。仰卧位和俯卧位扫描参数相同。所有患者先行俯卧位平扫, 再行仰卧位增强扫描。扫描范围从膈顶至耻骨联合水平。增强扫描使用高压注射器经肘静脉快速团注优维显80-100 mL, 一般1.5 mL/kg左右, 流速为2.5 mL/s, 所有患者行双期增强扫描, 动脉期延迟20-30 s, 静脉期延迟50-70 s。扫描过程中嘱患者屏气, 以减少呼吸伪影。

图像结果分析: 采用双盲法, 由2位有经验的放射科医生根据肠腔扩张程度、肠管内液体及残留固体粪便等情况, 对各段肠管(分直肠-乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠)进行主观评分。分级为0 = 很差(肠腔内有大量肠液及残留粪便), 1 = 较差(肠腔内有中等量液体及固体残渣), 2 = 中等(肠腔内有少量肠液及少许固体残渣), 3 = 好(肠管扩张良好, 无明显液体及固体粪便残留)。

统计学处理 采用SPSS13.0软件中的独立样本 t 检验对各段肠管扩张程度评分的俯卧位与仰卧位进行分析和比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 36例受检者均能顺利完成CTC检查, 未出现造影剂过敏、消旋山莨菪碱片副反应、结肠充气并发症等不适。

2.2 不同体位下结肠各段肠管扩张情况 36例受检者进行双体位扫描, 共获得72组图像, 每组图像观测四段肠管扩张度及肠腔内肠液、固体粪便残留情况, 进行视觉评分, 共获得288个数据(表1)。如表所示, 在观测的288段肠管中, 其中肠管扩张良好、无或少量肠液及固体残渣的肠段, 即评分为2分和3分的有230段, 占79.86%, 其中俯卧位124段、仰卧位106段; 肠管内有中等量液体潴留及固体残渣, 即评分为1分的有41段, 占14.24%, 其中俯卧位17段、仰卧位24段; 肠管内有大量液体及固体残渣评分为0分的有17段, 占5.9%, 其中俯卧位5段、仰卧位12段。就不同体位各肠段而言, 以俯卧位的横结肠及仰卧位的降结肠评分最低。

各段肠管不同体位下视觉评分均数及标准差如表2, 分别对每段肠管不同体位评分进

■ 相关报道

Fletcher等研究发现, 仰卧位加俯卧位扫描后CTC对 >1 cm息肉的敏感性由70%上升至85%, 对0.5-1.0 cm息肉的敏感性由75%上升至88%。

应用要点

CTC检查中单纯的俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张,联合应用俯卧位和仰卧位扫描对于保证结肠的充分扩张是极为必要的。

表 1 不同体位下各段肠管扩张度评分情况 (n)

结肠分段 不同体位	升结肠		横结肠		降结肠		直肠-乙状结肠		总分
	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	俯卧	仰卧	
3分	18	12	3	12	7	3	19	7	81
2分	16	21	24	19	19	8	16	26	149
1分	2	2	5	2	9	17	1	3	41
0分	0	1	4	3	1	8	0	0	17

表 2 各段结肠在不同体位下肠腔扩张程度评分及统计学结果 (mean ± SD, 分)

分组	升结肠	横结肠	降结肠	直肠-乙状结肠
俯卧位	2.44 ± 0.61	1.72 ± 0.78	1.89 ± 0.75	2.50 ± 0.56
仰卧位	2.22 ± 0.68	2.11 ± 0.85	1.17 ± 1.17	2.11 ± 0.48
P值	0.153	0.046	0.003	0.002

行方差齐性分析及t检验,结果显示:升结肠俯卧位与仰卧位视觉评分无显著性统计学差异($P = 0.153$),而横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位视觉评分均存在显著性统计学差异($P < 0.05$)。即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少;相反,横结肠在仰卧位显示较好(图2)。所以无论仰卧位或是俯卧位,均不能保证所有肠管的满意扩张,均存在观察的盲区。

3 讨论

高质量的CTC图像对于保证结直肠病变的准确检出十分重要,一般要求结直肠肠腔充分扩张,肠腔内尽可能少的液体和固体残渣,结肠壁平坦、皱襞尽量展开,以降低诊断的假阳性率和假阴性率^[3,4,21]。因肠液和固体残留往往造成结直肠病灶被遮盖,不利于病灶的检出和细致观察,是造成漏检的主要原因;且肠管如果扩张不足,结肠袋间皱襞往往更加突出明显,会造成仿真内窥镜视野中皱襞下盲区的产生。

本次试验中所有受试者扫描前虽经积极地进行肠道准备,但单纯俯卧位或仰卧位中评分为0分及1分的肠段(即肠腔内有大量或中等量的液体和固体残渣存留)仍有58段,占20.14%,其中俯卧位22段,仰卧位14段,以俯卧位的横结肠及仰卧位的降结肠评分最低。另外,本次实验对不同体位下各肠段扩张度评分进行统计学分析,结果显示升结肠俯卧位

与仰卧位视觉评分无显著性统计学差异($P = 0.153$),而横结肠、降结肠及直肠-乙状结肠俯卧位与仰卧位视觉评分存在显著性统计学差异($P < 0.05$)。其中降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少;相反,横结肠在仰卧位显示较好。实验结果与以往学者研究^[22]结果一致,因为腹腔中气体比重较低,在仰卧位时空气由位置偏向背侧的直肠和乙状结肠移出而使其扩张受限;降结肠在背侧堆积,受小肠压迫,即使有少量肠液,也难以显示清楚;而与前腹壁相隔一层腹膜和大网膜的横结肠位置较高,因而较多气体积存,扩张度明显提高。俯卧位时则相反,腹侧的横结肠位置最低,扩张度下降,而直肠、乙状结肠位置抬高而扩张度得到改善^[23]。在观察中可以根据此特点选择对相应肠管扩张度较好的体位,将有利于病灶的检出及病灶显示。

本研究结果表明单纯俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张,临床应用中应联合应用俯卧位和仰卧位,使肠腔内残留的粪便、液体及肠管内气体质量重新分布,有利于萎陷肠管的复张,诊断时可将相应肠段的俯卧位和仰卧位图像结合观察,可减少漏诊、误诊等情况发生。有研究^[22,23]专门对CTC双体位扫描条件下结肠肠管的扩张度进行了研究,认为双体位扫描可大大提高结肠各肠段的扩张度。Fletcher等^[24]研究发现,仰卧位加俯卧位扫描后CTC对>1 cm息肉的敏感性由70%上升至85%,对0.5-1.0 cm息肉的敏感性由75%上升至

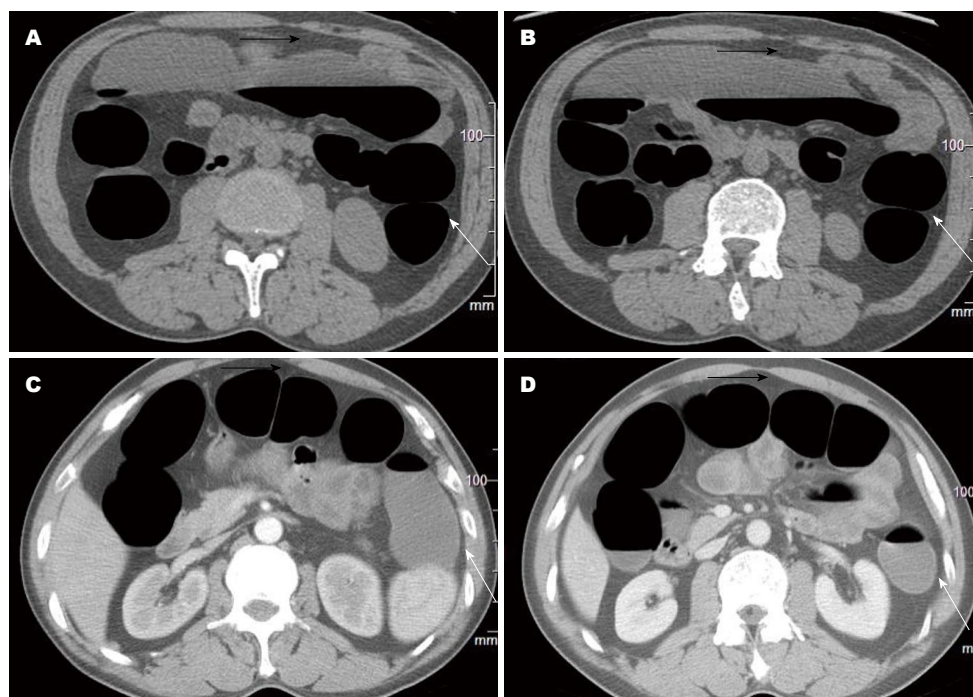


图 2 不同体位下横结肠、降结肠扩张度的显示。A, B: 俯卧位图像; C, D: 同一患者仰卧位图像。横结肠在仰卧位时充气扩张良好, 在俯卧位时肠腔扩张较差(黑色箭头所示); 降结肠则恰好相反(白色箭头所示)。

同符评价

本文客观地探讨了CTC时不同体位扫描对各段结肠扩张度的影响, 具有较好的学术价值, 并指导临床工作中应联合应用双体位扫描才能保证各肠段的充分扩张。

88%, 本研究因相关的病例少, 未作进一步的分析。

64排螺旋CT结肠造影简单、快速、安全, 对结直肠病变肠镜失败者的诊断有其独特的优越性。单纯俯卧位或仰卧位均不能保证所有肠管的满意扩张, 即降结肠、直肠-乙状结肠在俯卧位肠管扩张良好、液体及固体残留较少; 相反, 横结肠在仰卧位显示较好, 临床诊断应同时结合俯卧位、仰卧位扫描, 可减少病变观察的盲区, 减少漏诊、误诊。

参考文献

- Moodie PC, Marshall T. Guidelines for local research ethics committees. *BMJ* 1992; 304: 1293-1295 [PMID: 1295490 DOI: 10.1148/radiol.2283020846]
- 周碧, 程英升, 赵俊功. CT结肠造影的应用现状及前景. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2439-2443
- Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ahlquist DA, Nelson H, Ehman RL, McCollough CH, Ilstrup DM. Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996; 110: 284-290 [PMID: 8536869]
- Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single- versus multi-detector row imaging. *Radiology* 2001; 219: 461-465 [PMID: 11323473 DOI: 10.1148/radiology.219.2.r01ma28461]
- van Gelder RE, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA, Vos FM, Glas AS, Bartelsman JF, Bossuyt PM, Laméris JS, Stoker J. CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction. *Radiology* 2002; 224: 25-33 [PMID: 12091658 DOI: 10.1148/radiol.2241011126]
- Beaulieu CF, Jeffrey RB, Karadi C, Paik DS, Napel S. Display modes for CT colonography. Part II. Blinded comparison of axial CT and virtual endoscopic and panoramic endoscopic volume-rendered studies. *Radiology* 1999; 212: 203-212 [PMID: 10405743]
- 李来友, 许茂盛, 卢良骥, 高旭宁, 吕宾. CT结肠成像在结肠癌防治中的应用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 493-496
- Macari M, Megibow AJ. Pitfalls of using three-dimensional CT colonography with two-dimensional imaging correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 137-143 [PMID: 11133553 DOI: 10.2214/ajr.176.1.1760137]
- Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ehman RL, Ilstrup DM. Colorectal polyp detection with CT colography: two- versus three-dimensional techniques. Work in progress. *Radiology* 1996; 200: 49-54 [PMID: 8657944 DOI: 10.1148/radiology.200.1.8657944]
- Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, Rajapaksa R, Megibow AJ, Babb J. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology* 2004; 230: 629-636 [PMID: 14739311 DOI: 10.1148/radiol.2303021624]
- Kay CL, Evangelou HA. A review of the technical and clinical aspects of virtual endoscopy. *Endoscopy* 1996; 28: 768-775 [PMID: 9007432]
- Kay CL, Kulling D, Hawes RH, Young JW,

- Cotton PB. Virtual endoscopy--comparison with colonoscopy in the detection of space-occupying lesions of the colon. *Endoscopy* 2000; 32: 226-232 [PMID: 10718388]
- 13 Laks S, Macari M, Bini EJ. Positional change in colon polyps at CT colonography. *Radiology* 2004; 231: 761-766 [PMID: 15163817]
- 14 孔祥林, 陈岩, 宋冰, 张文婧, 孙涛, 郝明利, 姜缤, 温连庆, 夏爽, 沈文. 应用螺旋CT结肠成像方法诊断结肠占位病变. *天津医药* 2005; 33: 240-241
- 15 孔祥林, 宋冰, 张文婧, 顾建华, 郝明利, 姜缤, 温连庆, 夏爽, 沈文. 螺旋CT结肠成像术在结肠癌分型中的应用. *天津医药* 2006; 34: 811-812
- 16 Nicholson FB, Barro JL, Bartram CI, Dehmeshki J, Halligan S, Taylor S, Kamm MA. The role of CT colonography in colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2315-2323 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50391.x]
- 17 Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology* 2004; 231: 83-90 [PMID: 14990815 DOI: 10.1148/radiol.2311021152]
- 18 Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, Nunes DP, Ferrucci JT. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1237-1242 [PMID: 9353434 DOI: 10.2214/ajr.169.5.9353434]
- 19 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金莲. 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 359-362
- 20 叶玉芳, 张淑倩, 李东辉, 王连庆, 周汝明, 刘蓉辉, 孙吉林. CT结肠造影的优势及关键技术. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 679-684
- 21 Dachman AH, Lieberman J, Osnis RB, Chen SY, Hoffmann KR, Chen CT, Newmark GM, McGill J. Small simulated polyps in pig colon: sensitivity of CT virtual colography. *Radiology* 1997; 203: 427-430 [PMID: 9114099 DOI: 10.1148/radiology.203.2.9114099]
- 22 叶靖, 陈君坤, 张宗军, 王俊鹏, 高大志. CT仿真内窥镜检查时仰卧位和俯卧位对充气结肠扩张度影响的研究. *中华放射学杂志* 2003; 37: 469-471
- 23 Chen SC, Lu DS, Hecht JR, Kadell BM. CT colonography: value of scanning in both the supine and prone positions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 595-599 [PMID: 10063842 DOI: 10.2214/ajr.172.3.10063842]
- 24 Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE, Harmsen WS, Wilson LA. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000; 216: 704-711 [PMID: 10966698 DOI: 10.1148/radiology.216.3.r00au41704]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习

倪 阵, 谢雪梅, 徐 辉

倪阵, 徐辉, 中国人民解放军成都军区总医院消化内镜中心 四川省成都市 610083

谢雪梅, 中国人民解放军成都军区总医院病理科 四川省成都市 610083

倪阵, 主要从事消化系统疾病的内镜下诊断与治疗研究。

作者贡献分布: 本文写作与文献查阅由倪阵完成; 病理诊断由谢雪梅完成; 指导修改由徐辉完成。

通讯作者: 徐辉, 主任医师, 610083, 四川省成都市金牛区蓉都大道270号, 中国人民解放军成都军区总医院消化内镜中心. xuhuiyy163@163.com
电话: 028-86571041

收稿日期: 2015-07-30

修回日期: 2015-09-14

接受日期: 2015-09-28

在线出版日期: 2015-11-08

Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature

Zhen Ni, Xue-Mei Xie, Hui Xu

Zhen Ni, Hui Xu, Endoscopy Center, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Xue-Mei Xie, Department of Pathology, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Hui Xu, Chief Physician, Endoscopy Center, Chengdu Military Medical Hospital of PLA, 270 Rongdu Road, Jinniu District, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. xuhuiyy163@163.com

Received: 2015-07-30

Revised: 2015-09-14

Accepted: 2015-09-28

Published online: 2015-11-08

Abstract

Plexiform fibromyxoma (PF) of the stomach is a recently described rare mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. Its main clinical features include a peculiar plexiform pattern, bland spindle cells and a myxoid stroma rich in arborizing blood vessels. However, the epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of PF are still not very clear. Here we report a case of plexiform fibromyxoma of the stomach, and we also performed a literature review.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plexiform fibromyxoma; Stomach; Mesenchymal neoplasm

Ni Z, Xie XM, Xu H. Plexiform fibromyxoma of the stomach: Report of one case and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5085-5088
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5085.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5085>

摘要

胃丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma, PF)是一类罕见的胃肠道间叶细胞肿瘤, 其主要特征为温和的梭形肿瘤细胞呈丛状生长, 被富含小血管的黏液或纤维黏液基质分隔。然而PF的流行病学、病因学、发病机制、诊断以及治疗, 目前仍不清楚。本文报道胃丛状纤维黏液瘤1例, 并结合相关文献分析, 旨在提高临床医师对此病的认识。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丛状纤维黏液瘤; 胃; 间叶细胞肿瘤

背景资料

胃丛状纤维黏液瘤属于胃肠道间质瘤, 目前国内报道较少, 该病临床表现多样化, 无特异性, 2007年被Takahashi等首次报道, 越来越多的学者关注该疾病的诊治。

同行评议者

顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

■ 研究前沿

目前对于胃丛状纤维黏液瘤的诊断技术仍不完善, 临床上主要依据病理学, 对于该病的细胞来源, 仍存在争议, 因此, 对于该病的治疗与预后仍有待于进一步的研究。

核心提示: 本文报道1例胃窦丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma), 胃镜下表现为黏膜下隆起, 结合超声胃镜提示胃间质瘤, 进一步行胃大部切除术, 术后病理诊断胃丛状纤维黏液瘤, 随访至今, 未见复发与远处转移。通过本例罕见病例的报道, 我们希望引起广大临床医生对胃肠道间质瘤, 特别是罕见间质瘤诊断与治疗的注意。

倪阵, 谢雪梅, 徐辉. 胃丛状纤维黏液瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5085–5088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5085.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5085>

0 引言

胃丛状纤维黏液瘤(plexiform fibromyxoma, PF)是一种特殊的消化道间叶细胞来源肿瘤, 临床罕见, 发病率低, 约是胃间质瘤的1/150^[1]。2007年被Takahashi等^[2]首次报道, 然而其发病机制、诊断与治疗方法、转归等仍不十分清楚, 加之临床表现多样化, 容易造成漏诊和误诊。现报道1例如下。

1 病例报告

患者女, 21岁, 主因反复黑便、头晕2 mo余, 加重2 d于2012-11-10入院。既往体健, 体格检查重度贫血貌, 实验室检查血红蛋白44 g/L, 余无异常。胃镜示: 胃窦大弯侧见一3 cm×4 cm黏膜下隆起, 顶部溃疡形成(图1A)。超声内镜示: 胃窦大弯见一不规则形、低回声团块, 向腔外突出, 边界欠清, 起源于固有肌层, 穿透浆膜层, 大小约3.4 cm×3.7 cm, 考虑间质瘤可能(图1B)。患者在全麻下行“远端胃切除术”, 术中见: 胃窦大弯侧见一黏膜下肿瘤, 大小约5.0 cm×6.0 cm, 浸透浆膜层, 质硬, 固定。病理检查: 肿瘤大小约4.0 cm×3.0 cm×3.0 cm, 位于胃壁全层, 穿透浆膜层, 光镜下呈现多结节状或丛状生长方式, 肿瘤细胞主要为温和的梭形细胞, 被大量的黏液基质分隔, 富含丰富的小血管(图2)。免疫组织化学示: Vim和SMA阳性(图3), Ki-67阳性指数约5%, 上皮膜蛋白(epithelial membrane antigen, EMA)、CD117、CD34、DOG-1、S-100等均阴性。病理结果: 胃窦丛状纤维黏液瘤, 切缘未见肿瘤细胞。随访: 术后密切随访近3年, 患者一般情况好, 未见肿瘤复发或转移。

2 讨论

自2007年首次报道以来^[2], 目前国内外共报道PF病例41例, 其中国内报道8例。其发病年龄为7-75岁, 男女比例约为1:1, 肿瘤大小为1.9-15.0 cm, 病变大多位于胃窦, 可累及幽门和十二指肠, 但个别病例位于胃底^[3]和胃体^[4], 另外有1例位于结肠^[5], 1例位于食管^[6], 提示该病可以发生于除胃以外的消化系。目前对于该疾病的命名仍存在异议, 尽管世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2010年将此病划归于胃间叶细胞肿瘤并命名为丛状纤维黏液瘤, 但大部分文献仍称为胃丛状血管黏液肌纤维母细胞肿瘤(plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor, PAMT)。事实上, 基于免疫组织化学和超微结构的发现, PF与PAMT之间存在着一定的差异, 前者主要表现为成纤维细胞样分化, 而后者则表现为纤维母细胞样分化^[7]。

该病患者临床症状无特殊性, 多数表现为消化系出血, 部分病例出现烧心、恶心、消化不良、腹痛、腹部包块、体质量下降或梗阻, 个别病例可表现为急腹症^[8-11]。

胃镜下大体表现, PF主要表现为黏膜下包块, 外形呈息肉样, 边界常不清楚。包块表面常存在溃疡, 主要是由于血管的侵犯^[8], 因此多数患者表现为消化系出血。而在超声内镜下, 该病与普通间质瘤无明显差异, 表现为固有肌层的不均匀低回声影, 基底部可突破肌层或浆膜层, 边界不清^[12]。

光镜下, PF主要表现为温和的肿瘤细胞, 呈丛状生长, 并被富含小血管的黏液基质分隔。特殊染色阿辛蓝阳性。胞质略酸性, 胞核呈卵圆形或梭形, 细胞异型性不明显, 无核分裂现象。免疫组织化学, 波形蛋白阳性, 大部分病例SMA阳性, 也可以表现为灶性阳性, 部分病例desmin、h-钙结合蛋白、CD10可阳性, 个别病例出现EMA阳性, 其余细胞角蛋白、S-100、CD117、DOG-1、CD34、β-连接素均为阴性^[4,13-15]。

目前该病的诊断主要依据光镜与免疫组织化学, Ikemura等^[16]学者利用影像学检查发现, 该病在计算机断层扫描(computed tomography, CT)下存在以下特征性的表现: (1)胃窦较小的肿块; (2)较强的不均匀的内部增强

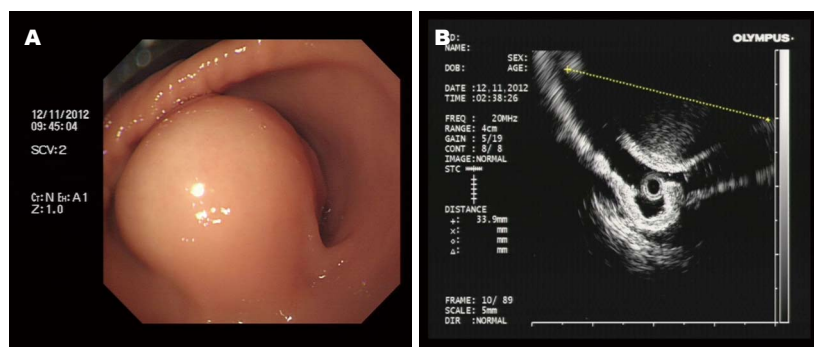


图1 肿瘤大体与镜下表现. A: 肿瘤胃镜下表现; B: 肿瘤超声内镜下表现.

应用要点

本文所述胃丛状纤维黏液瘤对胃肠道间质瘤的诊断提供一定的指导意义,对于当病理提示胃丛状纤维黏液瘤特征性表现时,应注意鉴别诊断,同时对于该病应进行密切的随访,观察患者预后表现.

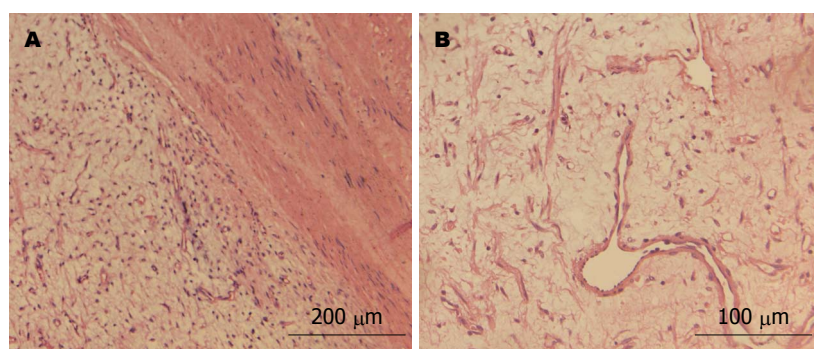


图2 肿瘤病理组织学表现. A: 肿瘤细胞在胃壁内呈丛状方式生长(HE × 50); B: 肿瘤细胞可见大量黏液沉积, 血管明显扩张, 肿瘤细胞胞核呈梭形或卵圆形(HE × 100).

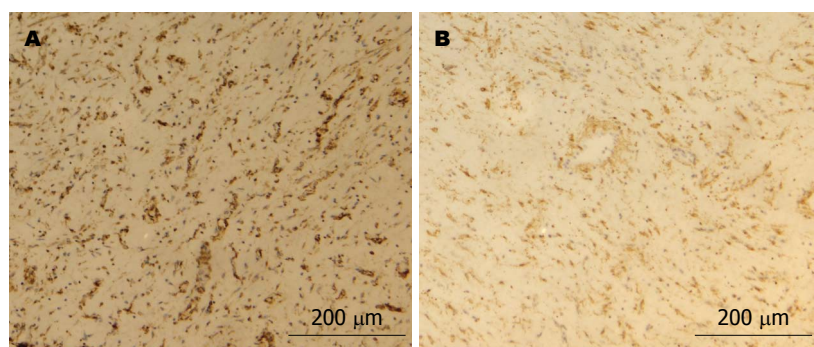


图3 肿瘤免疫组织化学表现(× 50). A: 肿瘤细胞Vim; B: 肿瘤细胞SMA(++).

信号;(3)边缘增强的小结节影.但同时,作者强调,CT诊断PF需要一定的经验积累.因此,利用影像学检查,目前还无法准确诊断该病.

PF需要鉴别的疾病包括胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、丛状神经纤维瘤、低级别纤维黏液肉瘤、黏液瘤等疾病. GIST的肿瘤细胞主要表现为束状、车辐状、鱼骨状或片状,几乎不会表现为丛状生长方式,且GIST极少发生黏液变性,同时CD117、DOG-1、CD34阳性.与其他疾病鉴别,同样主要依赖于PF在光

镜下特殊的丛状生长方式和黏液变性,对于存在丛状生长方式或黏液变性的肿瘤,其鉴别诊断则依赖于免疫组织化学.

目前报道病例中,该病的治疗主要采用远端胃切除,文献报道内镜下切除成功1例^[3],由于病变呈现丛状生长方式,边界不清,因此手术仍是该病的首选治疗方法.所有病例随访均未发现复发或远处转移,但文献报道个别病例存在脉管侵犯^[9],加之多数病例随访时间较短,因此,该病预后仍有待于进一步研究证实.

■同行评价

胃丛状纤维黏液瘤为罕见疾病报告, 对于临床上胃肠道间质瘤的鉴别诊断及胃丛状纤维黏液瘤的诊治具有一定的临床意义。

3 参考文献

- Miettinen M, Makhlof HR, Sobin LH, Lasota J. Plexiform fibromyxoma: a distinctive benign gastric antral neoplasm not to be confused with a myxoid GIST. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1624-1632 [PMID: 19675452 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ae666a]
- Takahashi Y, Shimizu S, Ishida T, Aita K, Toida S, Fukusato T, Mori S. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 724-728 [PMID: 17460456]
- Wang WY, Li JN, Li GD. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the gastric fundus: successful diagnosis and treatment by endoscopy. *J Clin Pathol* 2010; 63: 569-570 [PMID: 20498030 DOI: 10.1136/jcp.2010.076646]
- Kang Y, Jung W, Do IG, Lee EJ, Lee MH, Kim KM, Choi J. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: report of two cases and review of the literature. *Korean J Pathol* 2012; 46: 292-296 [PMID: 23110018 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.292]
- Daum O, Jirasek T, Grossmann P, Mükensnabl P, Michal M. Plexiform fibroma of the colon. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 483-484 [PMID: 20436346 DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181d84b69]
- Duckworth LV, Gonzalez RS, Martelli M, Liu C, Coffin CM, Reith JD. Plexiform fibromyxoma: report of two pediatric cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17: 21-27 [PMID: 24160555 DOI: 10.2350/13-09-1373-OA.1]
- Sing Y, Subrayan S, Mqadi B, Ramdial PK, Reddy J, Moodley MS, Bux S. Gastric plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor. *Pathol Int* 2010; 60: 621-625 [PMID: 20712648 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02569.x]
- Takahashi Y, Suzuki M, Fukusato T. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2835-2840 [PMID: 20556828]
- Rau TT, Hartmann A, Dietmaier W, Schmitz J, Hohenberger W, Hofstaedter F, Katenkamp K. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour: differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumour in the stomach. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1136-1137 [PMID: 18820104 DOI: 10.1136/jcp.2008.059162]
- 王凤华, 陈峥嵘, 牛会林, 曾荣新, 夏健清. 胃丛状纤维黏液瘤: 一种独特的胃窦良性肿瘤. *中华病理学杂志* 2012; 41: 190-191
- 田迅, 张玉洁, 惠京, 宋文静. 胃丛状纤维黏液瘤临床病理观察. *诊断病理学杂志* 2014; 21: 280-282
- Li P, Yang S, Wang C, Li Y, Geng M. Presence of smooth muscle cell differentiation in plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 823-827 [PMID: 24551311]
- Pailoor J, Mun KS, Chen CT, Pillay B. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the stomach. *Pathology* 2009; 41: 698-699 [PMID: 20001355 DOI: 10.3109/00313020903305753]
- Tan CY, Santos LD, Biankin A. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumour of the stomach: a case report. *Pathology* 2010; 42: 581-583 [PMID: 20854079 DOI: 10.3109/00313025.2010.508739]
- Kim A, Bae YK, Shin HC, Choi JH. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach: a case report. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1508-1511 [PMID: 22065909 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.11.1508]
- Ikemura M, Maeda E, Hatao F, Aikou S, Seto Y, Fukayama M. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor (PAMT) of the stomach. A case report focusing on its characteristic growth pattern. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 685-689 [PMID: 24551290]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



直肠子宫内膜异位症1例

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 张 炜

叶妮娜, 窦玉琴, 霍晓灵, 新疆建设兵团伊宁市第四师医院
消化科 新疆维吾尔自治区伊宁市 835000

张炜, 江苏大学附属医院消化科 江苏省镇江市 212001

叶妮娜, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病与消化内镜的
研究。

作者贡献分布: 叶妮娜完成本病例第一次结肠镜检查, 结合第
二次结肠镜及术后资料、随访、文献查询后进行汇总, 完成
该报告; 窦玉琴为第二次患者结肠镜检查操作者; 霍晓灵与张
炜对报告提出修改意见。

通讯作者: 张炜, 副教授, 主任医师, 212001, 江苏镇江市解放
路438号, 江苏大学附属医院消化科. zw8839200@163.com
电话: 0511-85026370

收稿日期: 2015-05-29

修回日期: 2015-09-16

接受日期: 2015-10-13

在线出版日期: 2015-11-08

A case of rectal endometriosis

Ni-Na Ye, Yu-Qin Dou, Xiao-Ling Huo, Wei Zhang

Ni-Na Ye, Yu-Qin Dou Xiao-Ling Huo, Department of
Gastroenterology, Hospital of the 4th Division, The
Xinjiang Production and Construction Corps, Yining
835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated
Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu
Province, China

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor,
Chief Physician, Department of Gastroenterology,
Affiliated Hospital of Jiangsu University, 438 Jiefang
Road, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province,
China. zw8839200@163.com

Received: 2015-05-29

Revised: 2015-09-16

Accepted: 2015-10-13

Published online: 2015-11-08

Abstract

A young female patient presented with difficult defecation for 1 year and abdominal distension. Colonoscopy revealed an irregular regular mass with surface ulcers, and luminal stenosis. A second colonoscopy, which coincided with her period, revealed an oozing tumor, and pathology showed mucosal active inflammation with ulceration. The patient underwent rectal tumor excision, and pathological findings suggested rectal endometriosis. After surgery, the patient had no difficult defecation or abdominal distension, and she received progesterone treatment for half a year.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectum; Endometriosis; Treatment

Ye NN, Dou YQ, Huo XL, Zhang W. A case of
rectal endometriosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*
2015; 23(31): 5089-5092 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5089.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5089>

摘要

1例中青年女性患者, 因“排便困难1年伴腹胀”就诊, 第1次结肠镜检查: 直肠处见不规则肿物, 表面溃疡, 管腔狭窄, 第2次结肠镜检查, 正逢月经来潮, 内镜下不同的是肿物渗血, 病理均提示: 黏膜活动性炎症伴溃疡形成。后行直肠肿物切除术, 病理提示: 直肠子宫内膜异位症, 术后患者无排便困难、腹胀, 服用孕激素药物治疗半年。

背景资料

子宫内膜异位症在形态学上呈良性表现, 但在临床行为学上具有类似恶性肿瘤的特点, 如种植、侵袭及远处转移等, 可有腹部症状, 而腹部症状与月经来潮无关, 主要表现为排便困难、排便不尽, 考虑因肿块压迫肠腔引起, 引起不全梗阻有关, 容易误诊。

同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■应用要点

子宫内膜异位症患者的具体用药根据患者病情轻重、年龄、是否有生育要求的个体化治疗, 药物治疗症状不缓解、局部病变加剧、较大的卵巢内膜异位囊肿建议手术治疗。当恶性肿瘤的诊断不能完全被排除或者患者出现持续性症状时, 可考虑手术根治治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠; 子宫内膜异位; 治疗

核心提示: 本文报道1例直肠子宫内膜异位症, 在不同时间对患者进行肠镜检查, 结肠镜两次提示不规则结节状隆起, 表面溃烂, 似“直肠癌”, 考虑内镜活检局限性, 行肿物切除, 术后全组织病理明确子宫内膜异位。本病症状不典型, 两次结肠镜检查活组织检查未提示子宫内膜异位, 考虑与活检深度不够, 未达到子宫内膜异位的肌层, 容易误诊, 需警惕。

叶妮娜, 奚玉琴, 霍晓灵, 张炜. 直肠子宫内膜异位症1例. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5089-5092 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5089.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5089>

0 引言

子宫内膜异位大多数位于卵巢、宫骶韧带, 盆腔腹膜, 新疆建设兵团伊宁市第四师医院1例以排便困难、不全性肠梗阻为首发症状的直肠子宫内膜异位症, 分别在月经未来潮和月经来潮初期的两次结肠镜检查镜下变化, 因镜下活检深度不够, 直到术后病理确诊直肠子宫内膜异位, 以此提高临床医生对该病的认识, 现报道如下。

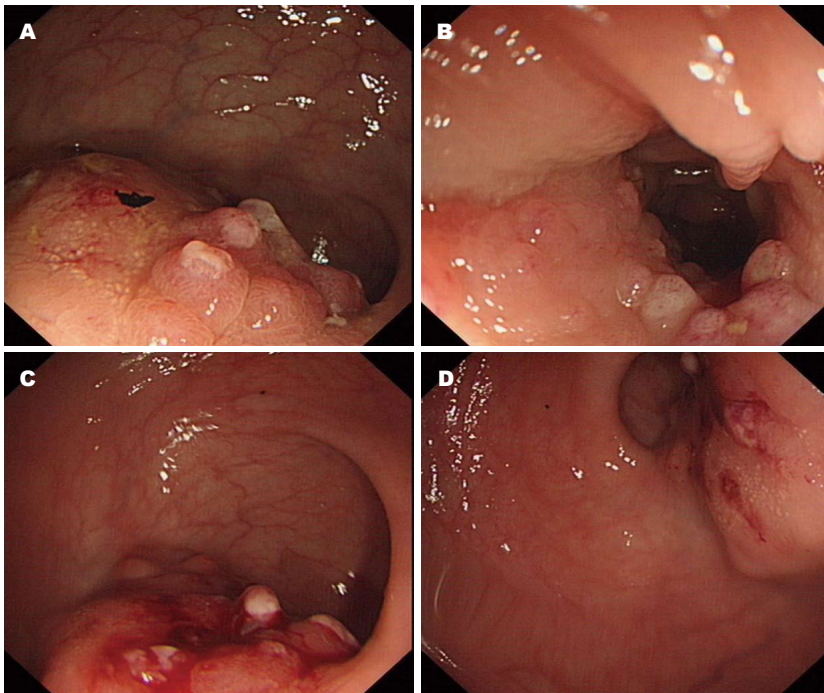
1 病例报告

患者女, 42岁, 因“排便困难1年伴腹胀”就诊, 每日排大便3-4次, 量少, 干燥, 感排便不尽, 无消瘦、纳差, 无腹痛、发热, 无便血。有痛经, 人流史2次, 无其他手术史, 孕有1子。2014-04-09新疆建设兵团伊宁市第四师医院行结肠镜检查: 距肛门口10-15 cm处见不规则肿物, 结节状, 表面溃疡, 管腔狭窄, 质硬(图1A, B)。诊断: 直肠癌? 病理回报: 黏膜呈中度慢性活动性炎伴溃疡形成。住普外科, 于2014-04-16第二次结肠镜检查(正逢刚月经来潮): 进镜距肛门10-15 cm处见黏膜不规则结节状隆起, 表面出血, 溃烂, 质脆、硬, 局部肠腔狭窄, 镜身勉强通过(图1C, D)。诊断: 直肠癌? 病理回报: 镜下见黏膜溃疡, 腺体增生伴黏液样变, 未见明显的异型细胞, 部分呈绒毛样结构, 黏膜下伴有增生的纤维束。意见为孤立性直肠溃疡(孤立性溃疡综合征)。血尿便常规, 粪隐血、生化全检、血

凝、血沉、肿瘤标志物: 癌胚抗原、甲胎蛋白、铁蛋白、鳞状细胞癌相关抗原等未见异常, 糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125): 102 mL/U升高。胸腹片、子宫、双侧附件彩超未见异常; 全腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 直肠上段及乙状结肠处肠管壁增厚, 考虑: 恶性肿瘤伴邻近淋巴结肿大。患者不全性梗阻, 直肠占位, 于2014-04-24行直肠肿物切除术, 术中快速病检。(直肠)HE染, 直肠肌层中见有子宫内膜腺体及间质组织(图2), 诊断: 直肠子宫内膜异位症, 未累及送检上下切环, 肠周淋巴结反应性增生。术后患者无排便困难、腹胀, 子宫附件彩超未见异常。妇科会诊建议: 孕三稀酮胶囊1片, 2次/wk口服, 共服用6 mo, 监测肝功, 1年后随访, 患者无不适, 无排便困难, 已停药物治疗。

2 讨论

子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部位时, 称为子宫内膜异位症, 子宫内膜可侵犯全身任何部位, 如脐、膀胱、肾、输尿管、肺、胸膜、乳腺、甚至手臂、大腿等处, 但绝大多数位于盆腔脏器和壁腹膜, 以卵巢、宫骶韧带最常见, 其次为子宫及其他脏腹膜、阴道直肠膈等部位, 子宫内膜异位症在形态学上呈良性表现, 但在临床行为学上具有类似恶性肿瘤的特点, 如种植、侵袭及远处转移等。该病是激素依赖性疾病的, 高发年龄25-45岁, 病因尚不清楚, 最主要学说, 异位种植学说, 经期时子宫内膜腺上皮和间质细胞可随经血逆流。主要症状为下腹痛与痛经、不孕及性交不适。肠道异位症可出现腹痛、腹泻、便秘或周期性少量便血、肠梗阻症状, 本例患者无腹腔手术病史, 有人流史2次, 孕有1子, 无腹痛、便血, 腹部症状与月经来潮无关, 主要表现为排便困难、排便不尽, 考虑因肿块压迫肠腔引起, 引起不全梗阻有关。诊断可有B超、盆腔CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), CA-125C常升高, 腹腔镜对盆腔子宫内膜异位症进行活组织检查可确诊, 手术+药物为子宫内膜异位症治疗金标准^[1], 本病症状不典型, CT提示: 肠管壁增厚, 考虑: 恶性肿瘤伴邻近淋巴结肿大。现分析为反应性增生; 结肠镜两次提示不



同行评价
本文可以引起临床医生对此类患者的警惕, 有较好的临床价值。

图 1 结肠镜镜下所见. A, B: 月经未来潮第1次结肠镜下所见: 距肛门口10~15 cm见不规则肿物, 表面充血、糜烂, 结节状, 散在溃疡, 管腔狭窄; C, D: 月经来潮第2次结肠镜镜检: 距肛门口10~15 cm见黏膜不规则结节状隆起, 表面见出血, 溃烂, 管腔狭窄较前明显。

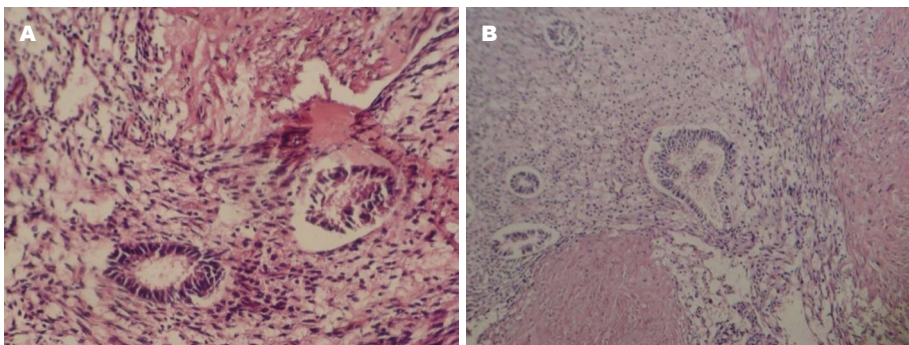


图 2 术后病理. A, B: 直肠肌层中见有子宫内膜腺体及间质组织. A: HE × 100; B: HE × 40.

规则结节状隆起, 表面溃烂, 似“直肠癌”, 内镜活检病理: 提示溃疡. 因肠腔狭窄, 排便困难, 考虑内镜活检局限性, 行肿物切除, 术后全组织病理明确子宫内膜异位, 因此仅根据症状、影像学结果和内镜检查做出判断时, 临床医生很难将其与恶性肿瘤区分^[2], 本病症状不典型, 两次结肠镜检查活组织检查未提示子宫内膜异位, 考虑与活检深度不够, 未达到子宫内膜异位的肌层, 容易误诊, 需警惕. 治疗上分为药物治疗及手术治疗, 药物治疗为抑制疼痛的对症治疗, 抑制雌激素合成的性激素治疗, 但不能达到根治目的. 建议具体用药根据患者病情轻重、年龄, 是否有生育

要求的个体化治疗, 药物治疗症状不缓解、局部病变加剧、较大的卵巢内膜异位囊肿建议手术治疗. 当恶性肿瘤的诊断不能完全被排除或者患者出现持续性症状时, 可考虑手术根治治疗^[3,4].

3 参考文献

- 1 狄文. 子宫内膜异位症余子宫腺肌症. 妇产科学 2013; 8: 268-274
- 2 Ruffo G, Stepniewska A, Crippa S, Serboli G, Zardini C, Steinkasserer M, Ceccaroni M, Minelli L, Falconi M. Laparoscopic ileocecal resection for bowel endometriosis. *Surg Endosc* 2011; 25: 1257-1262 [PMID: 20848137 DOI: 10.1007/s00464-010-1354-x]
- 3 Chen N, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J, Fan

Q, Zhang H, Cui Q. The clinical features and management of perineal endometriosis with anal sphincter involvement: a clinical analysis of 31 cases. *Hum Reprod* 2012; 27: 1624-1627 [PMID: 22422793 DOI: 10.1093/humrep/des067]

4 Zhu L, Lang J, Wang H, Liu Z, Sun D, Leng J, Zhou H, Cui Q, Wong F. Presentation and management of perineal endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 230-232 [PMID: 19329117 DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.01.022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》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 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由506位专家组成, 分布在中国29个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《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。

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*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、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。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……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

- | | |
|--|---|
| <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>2015-03-18/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: http://aphpba2015.com/</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> | <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> |
|--|---|

陈光 教授
吉林大学第一医院消化器官外科

傅晓辉 副教授 副主任医师
东方肝胆外科医院

陈洪 主任医师
东南大学附属中大医院消化科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

陈进宏 副主任医师
复旦大学附属华山医院外科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

陈汝福 教授
中山大学第二附属医院肝胆胰外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

郭永红 副主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

英卫东 教授
安徽省立院肝脏外科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中医科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

姜又红 教授 研究员
中国医科大学附属第一医院

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘亮明 教授
上海交通大学附属第一人民医院松江分院肝病科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

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

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王健生 教授
西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合研究室

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

郑素军 副教授 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心



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

